

## GİRİŞ

**F**armasötiklerin kalitesi, Dünya Sağlık Örgütü (WHO/DSÖ) için kurulduğu zamandan beri her zaman bir endişe konusu olmuştur. WHO anayasasının ikinci maddesi, global standartların oluşturulması gerektiğini açıkça ifade eder. Bu da, Teşkilat'ın gıda, biyolojik, farmasötik ve benzeri ürünler hakkında uluslararası standartları geliştirmesi, yerleştirmesi ve tanıtması yönündeki önemli bir fonksiyonunu gözler önüne sermektedir. Tüm devletler, toplam sağlık bütçesinin önemli bir kısmını ilaçlara ayırır. Bu kısım, gelişmekte olan ülkelerde %40'lık bir oranı aşarak en yüksek seviyeye ulaşır. Bu ilaçların öncelikli sağlık ihtiyaçlarını giderme amaçlı olduğunu ortaya koyan güvence olmadan ve aynı zamanda kabul edilebilir kalite, güvenlik ve etkinlik standartlarına uyum sağladığını gösterir güvence olmadan, herhangi bir sağlık hizmetinde kullanılması söz konusu olamaz. Gelişmekte olan ülkelerde, hastaların etkili ve iyi kalitede ilaç alıyor olması için hatırı sayılır miktarda idari ve teknik çaba harcanmaktadır. Sağlığı amaçlayan herkes için, güvenilir bir ilaç kontrol sisteminin, tüm ülkelerde ve ülkenin her yerinde sağlanmış olması hayati önem taşımaktadır. Alma-Ata'da 1978 yılında yapılan İlk Yardım konulu Uluslararası Konferans'ta, gerekli ilaçların yüksek kaliteli olarak tedarik edilmesi, birincil koşullardan biri olarak tanımlanmıştır. Aynı şekilde, 1985 yılında Nairobi'de yapılan ve ilaçların rasyonel kullanımı konusundaki uzmanların verdiği Konferans ve DSÖ (WHO)'nun Dünya Sağlık Teşkilatı'nın benimsediği Gözden Geçirilmiş İlaç Stratejisi, ulusal ilaç yönetmeliğinin ve kontrol sistemlerinin, ilaçların güvenliğinin ve kalitesinin güvenliğini sağlayan tek araç olduğu tanımlanmıştır. Yine de, Dünya Sağlık Teşkilatı (WHA), gelişmekte olan ülkelerde imal edilen ya da bu ülkelerden ithal edilen ürün veya aktif farmasötik maddelerin kalitesi, güvenliği ve ilaçların et-

kinliği konularında büyük endişeler taşımaya devam etmektedir. Son yıllarda, taklit ürünler, belirli pazarlara kaygı verecek oranlarla sızmış durumdadır. DSÖ'nin kuruluşundan beri, ister ulusal, ister uluslararası olarak üretilmiş ya da satılmış olsun, tüm ilaçların kalitesini güvence altına almak amacıyla, Dünya Sağlık Teşkilatı, DSÖ'nin uluslararası standartlar koymasını ve ayrıca kurul kararları ve resmi belgeler çıkartmasını gerektirecek birçok yönetim kararını yürürlüğe sokmuştur. Bu ilke kararları uyarınca, ilk başlarda Uluslararası Kodeks'i hazırlamak üzere oluşturulmuş olan Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarıyla alakalı DSÖ (WHO) Uzman Komitesi, kalite güvence ve kontrollerle ilgili sayısız tavsiyelerde bulunmuştur. Bu tavsiyelerden bir çoğu, bundan birkaç yıl önce verilmiş olsa da, halen geçerliliğini korumaktadır. Bu zamana kadar, yine de, bunların bir çoğu çeşitli DSÖ (WHO) Teknik Raporlarına ek belgeler halinde tavsiye setleri olarak ayrı ayrı bulunabilmektedir. Bu tavsiyeler, ilaçların kalite güvencesiyle alakalı herkes için hayati önem arz etmektedir. Ancak yıllar boyunca ayrı ayrı yayımlanmış olmaları, bunların kapsamlı bir kalite güvence parçaları olarak tanınmasını güçleştirmiştir. Bu bilgiye kolay erişimin sağlanması için, uygun ek belgeler, bu kitabın iki cildinde yeniden verilmiştir. Bu belgeler, farmasötiklerin kalite güvencesiyle alakalı diğer maddelerle birlikte tedarik edilmiş; bazıları ise hali hazırda DSÖ dokümanları formatında sunulmuştur. Bilgiler, orijinal yayım tarihine bağlı olarak kronolojik sırayla değil, bunun yerine bütün bir kalite güvence sistemine ait bir dizin icları belge ve teknik madde halinde mantıklı bir sırayla verilmiştir. Okuyucuların, daha önceden yayımlanmış olan belirli metinlerin, sözkonusu yayım tarihlerinden itibaren güncellenmiş DSÖ yönetmeliklerine ve diğer dokümanlara bağlı olarak hazırlanmış unutulmaması gerekir. Güncellenen bu me-

tinlerin bazıları, tek ciltlik kitapta hali hazırda bulunabilir. Farmasötiklerin Kalite Güvencesi kitabının birinci cildi; yönetmeliklerin ve ilgili maddelere ait kitap 1997 yılında DSÖ tarafından yayımlanmıştır. Ulusal ilaç nizamnamesi, ürün değerlendirmesi ve tesciliyle alakalı madde ve Ulusal Kodeks'le ilgili diğer faaliyetler, kalite kontrol laboratuvarları, farmasötiklerde uluslararası ticaret ve onların dağıtımı, taklit ürünler, farmasötik ürünlerin temel testleri ve teknik personelin eğitimi Cilt 1'de bulunmaktadır. 1999 yılında DSÖ tarafından yayımlanan Cilt 2, İyi Üretim uygulamaları (GMP) ve farmasötik imalatçıların ve ilaç dağıtım kanallarının denetlenmesi ile ilgili yönetmelikleri ihtiva eder şekilde yeniden oluşturulmuştur. Cilt 2, güncellenmiş yeni haliyle yeni metin ve revize bilgileri içermektedir. Hem imalatçılar hem de ulusal seviyedekiler için, İyi Üretim Uygulamaları (GMP), kapsamlı bir kalite güvence sisteminin önemli bir parçasıdır. İyi Üretim Uygulamaları (GMP) aynı zamanda, Uluslararası Ticarete hareket eden Farmasötik Ürünlerin Kalitesi konulu DSÖ (WHO) Sertifikasyon Taslağına dayalı teknik standartları da temsil etmektedir. DSÖ (WHO) tarafından İyi Üretim Uygulamaları (GMP) konulu ilk metin 1967-69 yılları arasında yayımlanmış ve 1975 yılında revize edilmiştir. 1980'lerde ve 1990'ların en başlarında, birçok ulusal ve bölgesel ilaç denetim kurulu, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) konseptindeki olgunlaşmayı yansıtan yönetmelikleri revize halde yayımlamışlardır. Buna ek olarak, Uluslararası Ticarete Hareket eden Farmasötik Ürünlerin Kalitesi konulu DSÖ (WHO) Sertifikasyon Taslağı, 1988'de genişletilmiştir. Bu gelişmeler biraraya geldiğinde, DSÖ (WHO) tarafından yayımlanan mevcut İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmeliğinin güncel bir halini gerekli hale getirmişlerdir. Revize edilmiş ve genişletilmiş İyi Üretim Uygulamaları (GMP), 1989-90 yılları arasında hazırlanmış, 1990 yılının sonlarında Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları konusunda DSÖ (WHO) Uzman Komitesi tarafından onaylanmış ve yine DSÖ (WHO) tarafından 1992-2003 yılları arasında yayımlanmıştır. Bu revize edilmiş yönetmeliklerin birinci kısmı, İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nin zaruri

öğelerini ve felsefesini ortaya koymakta; İkinci Kısmı ise, üretimde ürün uygulamaları ve kalite kontrol konularını ele almaktadır. Bu iki kısım birarada, DSÖ (WHO) tarafından yayımlanmış olan İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nin "özünü" temsil etmektedir. İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nin koşulları, uluslararası platformda tanınan diğer İyi Üretim Uygulamaları'yla tamamen uyum içerisindedir. DSÖ (WHO) tarafından yayımlanan İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmelikleri, tavsiye niteliğinde kabul edilmeli ve kimi ülkelerdeki spesifik koşulları tatmin edebilmek için benimsenip, yürürlüğe sokulmalıdır. Ancak, tavsiye edilen uygulamalardan herhangi bir sapma olursa, bu tür alternatif yaklaşımlar da geçerli olarak kabul edilmelidir. 1996 yılında, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmelikleri, imalat süreçlerinin onaylanması amacıyla DSÖ (WHO) tarafından yayımlanmıştır. Bu yönetmelikler, benimsenmiş onaylama konseptini açıklamak, tanıtmak ve bir validasyon programı hazırlanırken öncelikleri ve yaklaşımları belirlemek amacıyla hazırlanmıştır. 1997 yılında, Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarıyla alakalı DSÖ (WHO) Uzman Komitesi, ilaç endüstrisindeki imalat uygulamalarında görevli olacak "yetkili kişi"nin görev ve faaliyet kapsamı konusunda hazırlanmış açıklayıcı bir metni onaylamıştır. İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmeliklerinin özü, bu yetkili kişiyi, hazır ürünün satış için piyasaya çıkmasını onaylamaktan sorumlu kişi olarak tanımlamaktadır. Açıklayıcı bu metin, kalite güvence sistemlerini güçlendirmek isteyen imalatçılara yardımcı olma amacı gütmektedir. Bu konseptler, revize metnine dahil edilmiştir. İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmeliklerinin temel metni, imalat süreçlerinin validasyonu ile ilgili yönetmeliklerin özü ve yetkili kişinin görev ve faaliyet kapsamını tarif eden açıklayıcı metin güncel halleriyle Bölüm 1'de (Farmasötik ürünler için temel prensipler) biraraya getirilmiştir. DSÖ (WHO) tarafından 1992-2003 yılları arasında yayımlanan İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmeliklerinin üçüncü kısmı, çeşitli özel bölgenin İyi Üretim Uygulamaları'na dair mevcut prensip ve uygulamaları güncellemiştir. Örneğin, aktif farmasötik muhteviyatlar için İyi Üre-

tim Uygulamaları'yla alakalı tavsiyeler, Üçüncü Kısım, Bölüm 18'de bulunabilmektedir. Bu bölüm ve Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarıyla alakalı DSÖ (WHO) Uzman Komitesi tarafından 1997 yılında onaylanmış farmasötik yardımcı maddelerin imalatı konulu İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmelikleri, Bölüm 2'de (Başlangıç maddeleri) bulunmaktadır. Bu iki metin, farmasötik başlangıç maddeleri için mevcut İyi Üretim Uygulamaları (GMP) Yönetmelikleri yapısını meydana getirmektedir. İyi Üretim Uygulamaları'nın katı suretle uygulanması her zaman pratik olmayabileceği veya kimi maddeler için gerekli olmayabileceği için, bu metinler, imalatçıların üretimlerinde kullandıkları yöntem, faaliyet ve kontrollerin, farmasötik başlangıç maddelerinin işlendikten sonra hazır farmasötik maddelerdeki kalite ve sağlığı elde edecek biçimde olmasını sağlamak amacıyla kullanması gereken prosedür ve uygulamaları belirtmektedir. Öte yandan, belirli türdeki farmasötik ürünler, İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'nin temel metninde yer almayan bazı prosedür ve uygulamaları gerektirmektedir. Örneğin, 2002 yılında güncellenmiş olan 1992 yönetmeliklerinin üçüncü Kısım, 17. Bölümü, steril farmasötik ürünlerde olabilecek mikrobiyolojik, partikül ve pirojen kontaminasyon risklerinin minimize edilmesi gerektiğinin altını çizmektedir. Diğer özel İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmelikleri, biyolojik ürünler, deneysel farmasötik ürünler, bitkisel ilaç ürünleri ve radyofarmasötikler (vs.) için daha sonra yine DSÖ (WHO) tarafından yayımlanmıştır. Biyolojik ürünler için hazırlanmış İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmelikleri, hem Biyolojik Standardizasyonla alakalı DSÖ Uzman Komitesi hem de Farmasötik Preparatların Spesifikasyonlarıyla alakalı DSÖ Uzman Komitesi tarafından onaylanmıştır. (1992) normal olarak yeniden üretilebilir kimyasal ve fiziksel tekniklerle üretilen konvansiyonel farmasötik ürünlerin aksine, biyolojik ürünler, hücrelerin yetiştirilmesi ya da canlı organizmalardan maddelerin çıkartılması gibi biyolojik madde ve süreçlerle imal edilirler. Bu tür madde ve süreçler, içsel çeşitlilik gösterdikleri için, biyolojik ürünlerde, yan ürünler imal etme oranı ve ihtimali de aynı ge-

kilde çeşitlilik göstermektedir. İçlerinde allerjenlerin, antigenlerin, aşılardan, sitokinlerin, enzimlerin ve insanın bütün kan ve plazma türevleri, bağışık sera, antikor, fermentasyon ürünleri ve tüpte kullanım için teşhis araçlarının da okduğu bu tür ürünler için, biyolojik ürünler için, içlerinde aktif muhteviyatın da üretildiği aşamalar da dahil olmak üzere tüm üretim aşamalarında İyi Üretim Uygulamaları'na sıkı sıkıya bağlı kalınması önemle tavsiye edilmektedir. İnsanlar üzerinde yapılacak klinik deneyler amaçlı deneysel farmasötik ürünlerin imalatı konulu İyi Üretim Uygulamaları (GMP) hem farmasötik ürünler için İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmeliklerine hem de "Farmasötik ürünlerde klinik deneylerde Ürün Klinik Uygulamalar (GCP) için Yönetmelikler"ine ek belge niteliği taşımaktadır. (WHO Teknik Rapor Seri, No. 850, 1995, sayfa. 97-137). Bu özel İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmelikleri, (genelde belirlenmiş rutine uygun olarak imal edilmeyen) deneysel ürünler için farklı olabilecek ve klinik gelişmelerin ilk aşamalarında tamamıyla özellik kazanmayacak bu imalat uygulamalarıyla alakalıdır.

Bitkisel medikal ürünlerin imalatı konulu İyi Üretim Uygulamaları (GMP) yönetmelikleri, kontaminasyona ve bozulmaya maruz kalabilme ve kompozisyonu ve özelliklerinde değişiklikler gösterme ihtimali olan bitkinin madde menşeiyle ilgilenmektedir. Dahası, bitkisel medikal ürünlerin imalatında ve kalite kontrolüne kullanılan prosedür ve teknikler, konvansiyonel farmasötik ürünlerde kullanılanlardan büyük oranda farklılık göstermektedir.

Radyofarmasötikler üzerine hazırlanmış olan metin, International Atomic Energy Agency (IAEA), (Uluslararası Atomik Enerji Birimi)'yle yakın işbirliği içinde hazırlanmıştır. Metinde, hastane radyofarmasilerinde, merkezi radyofarmasilerde, nükleer merkez ve enstitülerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET) merkezlerinde hazırlanmış ya da bireysel imalatçı tarafından hazırlanmış radyofarmasötik ürünleri içermektedir. Bu beş set halindeki özel yönetmelikleri - steril, biyolojik, bitkisel ürünler için deneysel

ve radyafarmasötikler için – Bölüm 3'te bulabilirsiniz. (Spesifik farmasötik ürünler).Denetim, bütün ilaç kalite güvence sisteminin diğer elementleriyle (İyi Üretim Uygulamaları (GMP), imalat birimlerinin yetkilendirilmesi, ürün tescilli, vs.) yakından alakalıdır. Yüksek profesyonel standartlarda işlem görmeden yetkili bir denetim kurumu olmadan, ne İyi Üretim Uygulamaları (GMP) uyum belgesi ne de lisans koşulları etkin biçimde yürürlüğe sokulamaz. Buna ek olarak, imalat birimlerinin denetimi, herhangi bir ürünün İyi Üretim Uygulamaları (GMP) koşulları içinde ürettiği yapılan periyodik denetimlerde belirlenmiş olduğuna dair bir tasdikname niteliği taşıyacak Uluslararası Ticarete Hareket eden farmasötik ürünler için geçerli DSÖ Sertifikasyon Taslağı için kilit nokta mahiyetindedir. Ön-onay denetimleri konulu bir metin, aşağıda tanımlanan denetim metrine tamamlayıcı olması amacıyla hazırlanmıştır. Bu yönetmelikler, bir farmasötik ürünün pazarlama izninin çıkartılmasından önceki üretim ve kalite kontrol işlemlerinin denetimlerinde geçerlidir. "Farmasötik imalatçıların denetimi üzerine geçici yönetmelikler" isimli bir metin, farmasötik ürünlerde temel İyi Üretim Uygulamaları yönetmelikleriyle birlikte DSÖ tarafından 1992 yılında yayımlanmıştır. Hazırlanan geçici yönetmelikler, DSÖ ülkelerindeki denetim uygulamalarında bir abenkl olması ve bunun artırılması amacıyla hazırlanmıştır. Uzman komite üyeleri, bu geçici yönetmeliklerin, küçük ulusal denetim mercilerinde görev yapan hükümet denetçilerine belirgin bir değer kattığını ifade etmişlerdir. Genel anlamda bakıldığında, farmasötik imalat tesislerini denetleme uygulamasının altında yatan amaç, ya genel İyi Üretim Uygulamalarında (GMP) uyumlu çalışmayı sağlamak ya da sıklıkla yapılmış bir tescil başvurusu üzerine belirli farmasötik ürünlerin imalatı için yetki vermek amaçlıdır. Geçici yönetmelikler, ister bir imalat yetki belgesinin çıkartılmasından önce olsun isterse periyodik ya da rutin bazda daha sıklıkla birinci türün denetimlerinde tatbik edilmektedir.

Farmasötik denetimlerin bir diğer yönü ise, dağıtım kanallarındaki farmasötik ürünlerin kalitesini takip

etmeye dayalıdır. Bu denetim, imalat noktasından, son kullanıcıya kadar olan süreci kapsamaktadır. Son yıllarda, ilaç ürünlerindeki yetersiz stabiliteye ve uygunsuz taşınması ve depolanması sorunlarına ek olarak bir de taklit ürünlerin içeri sızması gibi bir tehlikle karşı karşıya kalınmaktadır. DSÖ Uzman Komitesinin, Farmasötik Preparatların Spesifikasyonları konusunda gazırladığı otuzbeşinci raporun bir parçası olan "İlaç dağıtım kanallarının denetimine yönelik yönetmelikler" konulu metin, bu ciltte bulunmakta ve ulusal ilaç denetim mercilerine, dağıtım kanallarının denetimi konusunda detaylı tavsiyelerde bulunmaktadır.

Farmasötik imalatçıların denetimi konulu geçici yönetmelikler ve ilaç dağıtım kanallarının denetimi konulu yönetmelikler, Bölüm 4'te (Denetimler) bir nüsha halinde verilmiştir. Son zamanlarda, kalite yönetim ve kalite sistemleriyle alakalı ISO-9000 serisi standartların dünya çapında kabul görmesiyle birlikte, Üye Devletlerin bazılarında, sertifikasyon kurumları, test laboratuvarları gibi ticari amaç gütmeyen kuruluşlara karşı bir trend oluşmuş ve bu kurumların dahili operasyonlarını, kalite sistemleri prensipleriyle tanıştırmaya başlamışlardır. Aynı prensipler, devlete ait farmasötik denetçiler kurulu ve ilaç kontrol laboratuvarlarında da uygulanmaya başlanmıştır. Farmasötik Preparatlar için Spesifikasyonlar konusunda çalışan DSÖ Komitesi, kısa süre önce bu alanda hazırlanacak diğer yönetmeliklerin, farmasötik denetimlerini, kalite sistemi prensipleriyle buluşturmaya amaçlıyor olması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Herhangi bir farmasötik ürüne, pazarlama yetkisinin (örn. Ürün lisansı ya da tescil) verilmesinden önce, imalat ve kalite kontrol faaliyetlerinin uygulanmasının gerekliliğine işaret eden ilave yönetmelikler de hali hazırda oluşturulmaya devam etmektedir. Denetimlerle ilgili yönetmelik metnininin yayımlanmasını takiben, ulusal İyi Üretim Uygulamalarına dair bir kalite sistem şartnamesi, Uzman Komite tarafından kabul edilmiştir. Yönetmelik, İyi Üretim Uygulamalarının yürürlüğe sokulması sürecinde önemli bir araç olarak karşınıza çıkmaktadır. Kalite sisteminin kurulması ve yürürlüğe

sokulması, denetçiler kurulunun karşılıklı tasdiğı için zarurî unsurlardır. Kalite sistemi, denetimde bulunan tüm aktiviteleri içinde barındırıyor olmalıdır. Bu alandaki yönetmelik metinleri setini tamamlamak amacıyla, Uzman komite, *denetim raporları* için bir model taslak ve *üretim birimlerinde İyi Üretim Uygulamaları (GMP)* için taslak bir model sertifika hazırlamıştır.

Kaliteyi etkileyen tehlikeler, bir noktaya kadar, hazır farmasötik ürünlerin, İyi Üretim Uygulamaları (GMP)'na uygun biçimde imal edilmesindeki kritik işlem ve süreçlerde yapılan kontroller vasıtasıyla engellenebilmektedir. Ne var ki, İyi Üretim Uygulamaları (GMP), imalattan sorumlu personelin güvenliğiyle alakalı bir uygulama içerisinde değildir, oysa

ki, tehlike analiz ve kritik kontrol noktası metodolojisi (HACCP) böyle bir uygulamayı yürütmektedir. Geleneksel olarak, bu konseptin daha önce gıda güvenlik yönetim sistemlerinde uygulanmış olduğunu görebilmekteyiz. Aynı prensipler, ağırlıklı olarak diğer endüstrilerde de artan bir biçimde kendine yer bulmaktadır. Bu ciltte, Bölüm 5'te (farmasötik ürünlerde tehlike ve risk analizleri) bir nüshasını bulabileceğiniz yeni yönetmelik, bunların aynı zamanda farmasötik alandada kullanımını tavsiye etmektedir.

Farmasötiklerin Kalite Güvencesi kitabının 1. ve 2. Cildindeki konuların içinde bulunduğu alfabetik dizin: yönetmeliklerin ve ilgili materyallerin özeti bu cildin sonunda bulunmaktadır.