

FEDERAL ALMANYA'DA ECZANELERDE ÜRETİM^(*)

Dr. Günther Hanke^(**)

1. GİRİŞ

Almanya'da eczanelerde yapılan ilaç üretimi, endüstride olduğu gibi kesin çizgilerle belirlenmiştir. 1978 yılından bu yana bu konudaki düzenlemeleri içeren Alman "Zweites Arzneimittelgesetz" yasası vardır. Almanya'da, tüm eczanelerde satılan ilaçların bir yıl içinde Berlin'de bulunan Ulusal Sağlık Kuruluşu'na bildirilmesi gereklidir. Bu nedenle Almanya'da satılan müstahzar sayısını kesin olarak bilmek mümkündür. Bu müstahzarların yaklaşık 70.000'i endüstriyel kaynaklı, 40.000'i sentetik veya bitkisel kaynaklı, 30.000 adedi de homeopatik ilaçlardır.

Almanya'da eczane stokları son derecede düzenli bir şekilde ayarlanmış olup, ortalama bir eczanede yaklaşık 8.000 - 15.000 kalem ilaç bulunmaktadır. Eczacı istediği her ilacı depodan veya toptancıdan 2-4 saat içinde 70.000 çeşit ilaç arasından getirebilmektedir.

Almanya'da yürürlükte olan sıkı kalite denetimi ve GMP kuralları eczanelerde ilaç üretimini güçleştirmektedir. İlaçların aşağıdaki üç özelliği mutlaka taşınması gereklidir: Kalite, Etkinlik, Güvenirlik.

Bu yüksek standarttaki özellikleri sağlamak büyük çaba gerektirmektedir. Bununla birlikte bugün Almanya'da eczanelerde reçete ile ve başka şekilde yapılan 6 çeşit formülasyon vardır. Bunlara Almanca'da "Rezeptur" ve "Defectur" denilmektedir. Bunun çeşitli nedenleri vardır. Geleneksel, Eczacının hobisi, Ekonomik üretim (az miktarlar için), Kişisel ilaç (endüstriyel üretimi olmayan), Hastaya uygun dozaj, Uyuncu arttırmak (prospektüssüz ilaç), Acil durumlar için.

2) ECZANEDE ÜRETİM

Almanya'da Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu GMP kuralları bir yasa içinde toplanmıştır. Eczaneler için de ayrı bir yasa vardır. Ayrıca 1976 yılında çıkmış ve her ikisini kapsayan "Arzheimittelgesetz" yasası vardır. Temelde, dok-

(*) Eczacılık Günleri 89 - Ankara Hilton Oteli'nde Sunulan Bildiri (14 Mayıs 1989)

(**) Eurlhorn Apotheke Heilborn BRD



tor tarafından yazılan majistral ilaç ile eczanede eczacı tarafından hazır bulunduru-
lulan ilaçlar farklıdır. GMP kuralları açısından farmasötik belgeler aynı şekilde ha-
za- zırlanmak durumundadır.

2.1.) Maddenin ve Malzemelerin Kontrolü:

Kullanılan tüm madde ve malzemelerin (aktif madde, diğer maddeler, ambalaj)
belirlenmesi gereklidir. Eczanelerde gerekli dökümanlar bulunmalıdır. Tüm mon-
ograflarda tanım, sağlık ve aktif madde açıkça yer almalıdır. Bu başlangıç madde-
leri, ara maddeler, bitmiş ürünün kontrolü, aktif maddelerin stabilite testleri ve
bitmiş ürünün stabilite testleri için de geçerlidir. Majistral ilaç eğer doktor reçetesi
ile gelmişse, orjinal dökümanın ve ambalaj üzerinde belirtilecek özelliklerin ol-
ması yeterlidir. Bazen bir doktor aynı reçeteyi bir çok defa yazmaktadır. Bu du-
rumda ilacı daha büyük miktarlarda hazırlayarak uygun bir kaba koymak uygun
olur.

3) KİŞİSEL REÇETELER

Kişisel reçetelerin sayısında son zamanlarda azalmalar olmaktadır. Sıvı prep-
aratlar dışında, oral doza formlarına talep azalmıştır. Tozlar için uygun bir form
olan jelatin kapsüllerin biraz önemi vardır. Dermatologların kremler, merhemler
ve haricen kullanılacak diğer ilaçlar için bir çok hastaya yazdıkları özel
formüller vardır. Göz mütehassısları da endüstride üretilmeyen değişik formüller
kullanmaktadır. Tüm bunlara rağmen son 10 yıldan bu yana majistral reçetelerde
azalma vardır.

Eczanelerde satılmak üzere üretilen standart formülasyonlarla ilgili kurallar
aşağıdaki kitaplarda yer almaktadır.

1. DAB 9 (Deutsches Arzneibuch)
2. DAC (Deutscher Arzneimittelcodex)
3. NRF (Neues Rezeptur Formularium; new formulas)

"New Formulas" adlı kitapta 82 adet monograf bulunmaktadır. Ulusal Farma-
kope ve Deutsche Arzneimittel Codex dışında eczanede üretilecek ilaçlar için özel
kurallar vardır. Monograflar üretim, özellikler, tıbbi kullanım, etiket, ambalaj ve
saklama koşulları gibi özellikleri içermektedir. Farmakope, DAC ve NRF de yer
alan majistral ilaçlar şöyle sıralanabilir.

- Göz damlaları
- Supozituarlar
- Çay karışımları
- Oral sıvılar
- Cilt için kullanılan ilaçlar.

3.1 Göz Damlaları:

Son yirmi yılda eczanelerde göz damları üretimi farklı görünüşlerde değişime
uğramıştır. Üretim için eczacı DAC sınırlarına bağlı kalarak, damlaların izotonik



olmasına, saklama koşullarına ve NRF'nin de on iki kuralına uymak zorundadır. Eczacı için GMP (iyi imalat kuralları) kurallarına göre göz damları hazırlamak önemlidir. Fakat büyük miktarlarda göz damlası hazırlarken temiz bir bankoya ihtiyaç vardır. Bugünlerde izotonik hazırlamaya büyük değer verilmektedir ve farmakopeye uyulması zorunludur. 10 ml'ye kadar küçük miktar üretim için en azından steril filtrasyona imkan veren APO-Norm-Set vardır. Sadece hijyen açısından değil, fiyatından dolayı da damlaların bireysel üretimi azalacaktır. 1986'ya kadar eczanelerde haftada yaklaşık 50 şişe potasyum iyodürlü göz damlası üretiliyor ve herbiri için 10 DM alınıyordu. Sonradan oftalmologlar daha düşük fiyatlı (3 DM'dan 5 DM'a kadar) reçete yazma talebinde bulundular.

3.2. Suppozituarlar:

Suppozituarların doğru dozajı ve formülasyonu için kati kurallar birçok standart formülasyonların olduğu NRF de, DAC'ın F ilavesinde verilmiştir.

3.3. Çay Karışımları:

Bitkisel ilaçlarla tedavide artan ilgi, çay karışımları ile ilgili yeni hükümler getirmeye ihtiyaç göstermektedir.

Daha eski farmakoperlerde (DAB 6 ve Ergänzungsband 6). tipik formülasyonlar bulunabilir.

3.4. Oral Sıvı Çözeltiler:

Kolay üretimleri nedeni ile başlıca, damlalar ve şuruplar eczacıların kendi üretimleri için uygundur. Bu dozaj şekilleri uzun zamanlardan beri doktorlar ve hastalar için çok bilinmektedir. Çünkü oral sıvı çözeltilerin çabuk emilmeleri garantidir ayrı ayrı doze edilebilirler ve yutma güçlüğüne olduğu durumlarda uygulanabilirler. Bu şekilde Almanya'da çok sayıda eczacının üye olduğu şirketler tarafından verilen hükümleri takiben ambroxol-damla ve şuruplar üretilmektedir.

3.5. Kapsüller:

Kolay hazırlanan ve yüksek galenik standarda sahip jelatin kapsül üretmek için dazaj şekilleri bulunmaktadır. İlave G, DAC üretim teknolojisinin detaylarını tanımlamaktadır, NRF formülasyonu için 4 hüküm içermektedir.

3.6. Dermatikler:

Dermatiklerin geniş alanları, cesaretli eczacılara, kendi ilaçlarını üretmeleri için iyi olanaklar sunar. Dermatolojistlerin kişisel reçeteleri piyasadaki dermatiklerin nispeten küçük miktarlarına bağlı olmaktadır, kişisel tedavinin gereği, kıymetini azaltabilir gerçekte, bu merhemler içinde herhangi bir prospektüs taşımadan satılabilmektedir. İyi bir dermatolojik tedavi için temel durum, hastalık ve derinin tipine uygunluk gösteren merhem kullanılmasıdır. Şu



anda, hükümlerin toplanmış olanları 20 eleman içermektedir. Sıvı çözeltiler, tozlar, hidrojenler ve su içinde yağ losyonlar daha uygun üretilmeye ihtiyaç gösterir. Bu geniş kolleksiyon aktif bileşenli dermatiklerin 17 formülasyonunu içermektedir.

4. STANDARTLAR

Majistral formülasyon yazan doktor sayısında artış olmadığı için kişisel reçetelerin sayılarında artış beklemek yanlıştır. 1978 yılında kanun yürürlüğe girdiğinde, ilaçların parti halinde üretimi problem haline geldi, bu nedenle eczacıların ürettiği spesalitelere kayıt olmaları zorunlu oldu. Kayıtlı olmayan preparasyonlar ise eczacılar tarafından yalnızca "21 point 2AMG ve 36 Standartlara" göre üretilebilmektedir. Endüstride üretilen ilaçlar ile eczacılar tarafından imal edilen ürünler arasındaki karşılaştırılabilir kalitenin gerçeği konunun ötesindedir. DAC ve NRF 'in formülasyonlarına ters durumlarda standartlar kullanılabilir. Eczacı, kanunun verdiği yetkilerden yararlanarak ilacı üretebilir, doldurabilir ve stoklayabilir.

Üretimin standart formülasyonunda iki değişik tip vardır:

Tip A: Nasıl üretilmesi gerektiğine göre kesin bir kural verilmiştir.

Tip C: Üretici aktif olmayan karışımları seçebilir.

Üretimde farmasötik ve biofarmasötik kalitede kabul edilebilir düzeyde bazı problemler oluşabilmektedir. Yanlış bound-mass (bound-mass tip C'de sabit değildir) suppozituarların çoğu farmasötik kaliteden farklı olur. Bu farklılık, yardımcı maddeler farmakopeye bağlı olarak hazırlansada meydana gelebilir.

Benzer problemler; yarı otomatik veya tam otomatik olarak hazırlanamayan elle doldurma tekniklerine göre formüle edilmiş bütün jelatin kapsüllerin üretiminde de meydana gelebilir. En sonunda ürün sadece dış görünüş formunu kaybetmekle kalmayıp, fiziksel ve kimyasal karakterleriyle beraber biyoyararlılığını da kaybeder.

Bu tipe göre olan formülasyon örnekleri, paretamol kapsülleri, dimetikon tabletleri, asetilsalisilik asit tabletleri, meprobumat-drajeleri ve kapsülleri, fenobarbital tabletleri ve ampulleridir. Bundan başka büyük endüstri kuruluşlarından küçük eczanelere kadar bütün ilaç üreticilerinin formülasyon gereklerine dikkat etmeleri gerekmektedir.

Tip A'ya göre, yukarıda belirtilen problemler hemen hemen olmamaktadır. Burada formülasyon miktar ve biçime göre listelenmiştir. Ayrıca özelleştirilmiş belirlenmiş üretim yöntemi ile değişik üreticilerin ürünleri arasında kalite açısından büyük farklar oluşmamaktadır. Aktif olmayan karışım maddelerden kaynaklanan scaling-up problemleri gözardı edilemez. Bu kategoriden aşağıdaki ürünler tartışılacaktır.

- Salsilvazelin
- Metil-dopa tabletleri
- Kınıdinsülfat tabletleri/kapsülleri



4.1. Bitkisel İlaçlar:

Bitkisel ilaçlar büyük önem taşımaktadırlar. Kişisel başvuru problemini çözmek için yöneticiler standart formülasyon denen bir kanun geliştirmişlerdir.

Standart iznin üç çeşidi vardır.

1. Sadece tek bir bitki için monograflar
2. Kesin olarak belirtilmiş miktarlarda bitki karışımı.
3. Kesin bir şekle uyması gereken değışebilir karışımlar

Bir çay en az % 70 aktif karışım ve en fazla % 30 diğer karışımları içermelidir.

GÖZLEMLER

Almanya'da ilaçların pek çoğu fabrikalarda üretilir. bununla beraber eczanelerde üretim yalnız bir arzu olarak kalmayıp yakın gelecekte gerçekleşecektir.

Eczanelerden veya endüstriden gelmiş olsun bütün müstahzarların

— Kalite

— Etkinlik

— Emniyet

açısından kurallara uygun olması gerekmektedir.