

Forum

İlaç Endüstrisinde Kalite Kontrolü

Nurettin TURAN (*)

Özellikle İkinci Dünya Savaşı-
nı takip eden yıllarda bütün dün-
yada olduğu gibi ülkemizde de ilaç
üretiminde yaygın olarak endüst-
rileşme aşamasına geçilmiştir. Bu-
nun yanında bilimsel ve teknolojik
gelişmeler, yeni buluşlar sadece ilaç
üretim yöntemleri açısından değil,
aynı zamanda kalite kontrolü baki-
mından da olaya yeni boyutlar ka-
zandırmıştır.

İlaçların eczanede hazırlandığı
dönemde, genelde kontrol işlemi
hammadde analizleri ile başlayıp
bitmekte idi. Eczacının galenik pre-
parat imalat tekniklerini hatasız
uygulaması, uygun üretim malze-
mesinin bulunması, doz - maksima
doz limitlerine uyulması ve geçim-
sizliklere meydan verilmemesi ve
uygun kap kullanılması kaliteli ilaç
imalinde yeterli unsurlar olarak ka-
bul edilmekteydi.

Hasta tarafından kısa sürede
tüketilen majistral ilaçlar için sta-
bilitate problemi pratikte geçerli değil-

di. Bu gün ise ortalama 5 yıl daya-
nıklı ilaç üretmek endüstrinin he-
deflerindedir.

İlacın endüstriyel üretimi ile
bir yandan otomasyonun ve ileri
teknoloji uygulamasının yaygınlığı
artarken, öte yandan da kalite kont-
rol yöntemleri aynı paralelde geliş-
miş ve ayrıca bu kontrol yöntemle-
rinin uygulanmasını sağlayan mo-
dern teçhizatın kullanılması da gi-
derek artmıştır.

Bugün endüstrinin bütün dal-
larında kalite kontrolü, kaliteli ve
ekonomik imalatın, rekabette avan-
taj sağlamanın, müşteri haklarını
korumanın bir aracı olmuştur.

İlaç endüstrisinde kalite kont-
rol bunların da ötesinde yasal bir
yükümlülük, mesleki ve vicdani bir
zorunluluk olmuştur.

Hipokrat'tan beri tababette gö-
zetilen «Önce zarar vermemek» il-
kesi farmasötik üretimde çoktan
aşılmış ve ilacı istenen etkinin mak-

(*) Abfar İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. Fabrika Müdürü.

simumu ve yan etkilerin minimumu ile verebilmek için A'dan Z'ye her kademede kalite kontrol prensibi benimsenmiştir.

Kullanana yüksek kalitede ilaç sağlamak için yoğun bir kontrol yapılması esastır. Hayat kurtarmaya, sağlığı koruma ve düzeltmeye yarayan ilacın imalatında hiçbir şey tesadüfe bırakılmamalıdır. Bunun yolu da belli plan ile farmakope ve firma standartları içinde etken kalite kontrol uygulamaktır.

Bir ilaç sanayicimizin güzel bir deyimi ile «kalite kontrol; sorumlu imalcinin vazgeçilmez ve temel hammadresidir.»

KALİTE KONTROL NEYE YARAR

İlaç endüstrisinde kalite kontrol kavramı de zamanla değişmiş, öncelikle gurubun ismi «Kalite emniyeti» Quality Assurance olarak değişmiştir. Kalite emniyeti gurubu artık sadece laboratuvarlarda analiz ve kontrol yapan bir gurup olmaktan çıkıp, imalatın içinde imalatla beraber kalitenin sağlanmasında önemli görevler almıştır.

Dünya Sağlık Teşkilatının 22 no.lu raporunun 1 no.lu ekinde belirtildiği gibi, herhangi bir müstahzarda kalite başlangıçtan itibaren inşa edilmelidir. Bunu sağlayan imalat personeli, teyid eden ve emniyete alan ise kalite kontrolcudur.

İlaç endüstrisi imalat toleransları bakımından diğer endüstri dalları ile kıyas edilemeyecek katı kurallara ve limitlerle çalışmak zorunda-

dır. Hata payı teorikte sıfır, pratikte sıfıra çok yakındır. Sınırları farmakopelerde belirtilmiş hatta firma içi spesifikasyonları ile daha da daraltılmış toleranslar içinde üretim yapma zorunluluğu ile, ilacı kullananın hatalı bir ürünü alma riski pratikte sıfıra indirilmektedir. Oysa, her endüstri dalında olduğu gibi hata ve yanlışlıkların beş temel unsuru yani materyel, makina, insan, metod ve sosyal ortam ilaç endüstrisinde de aynen mevcut ve geçerlidir. Fakat ilaç endüstrisinde standart dışı ve defolu üretime yer ve pay yoktur. Defolu tekstil hatta gıda ürünleri rahatlıkla alıcı bulduğu halde, ilaç için böyle bir durum düşünmek dahi mümkün değildir. İşte bu problemi yenmek için ilaç imalçisinin en kuvvetli dayanağı etken bir kalite kontrol gurubu ve aktivitesidir.

Kalite kontrolün ilaç endüstrisinde temel faaliyetlerini özetlersek;

A) Araştırma ve geliştirme safhasında

1 — Seçilen etken ve yardımcı hammaddelerin, mamul malın spesifikasyonlarını oluşturmak,

2 — Gerekiyorsa analitik araştırma ve developman ile test metodlarını geliştirmek,

3 — Stabilitate ve geçimlilik testleri ile formülasyonun uygunluğunu, ilacın konulacağı uygun kabı saptamak,

4 — Araştırma ve formül ge-

liştirme safhasındaki her türlü analitik ve biyolojik kontrolleri yürütmek,

5 — İlacın biyoyararlılığının tayin ve tesbitinde araştırma gurubu ile birlikte çalışmak.

B) İmalat safhasında

1 — Gelen her türlü etken ve yardımcı hammaddeyi farmakope ve firma spesifikasyonlarına göre analiz etmek, imalatta kullanılıp kullanılmayacağına karar vermek,

2 — Kullanılacak her türlü ambalaj malzemesini farmakopeler ve firma spesifikasyonlarına karşı kontrol etmek, kabul veya red etmek,

3 — İmalat ve ambalaj prosesinin lüzumlu her kademesinde gerekli kontrolleri yapmak, imalatın hatasız ve belirlenmiş standartları içinde yürümesini kontrol etmek ve garanti etmek.

Bu işlemler arasında Hatta Kontrol (Line Inspection), Teftiş (Auditing), Numunelendirme Planı vs. gibi teknikler kullanılmaktadır.

4 — «İyi İmalat Usulleri» GMP'nin uygulanmasını teftiş etmek ve imalatın ülke ilaç mevzuatına uygun yürütülmesini sağlamak,

5 — Mamul malın piyasaya ar-

zından önce farmakope ve firma spesifikasyonlarına göre nihai analiz ve kontrolünü yapmak, piyasaya verilmesini onaylamak.

C) İmalattan sonra

1 — Raf numunesi tabir edilen ve her imalat serisinden yeterli miktarda saklanan numunelerin, müstahzarın cinsine göre belirli periodlarla fiziksel ve kimyasal stabilitesinin kontrolü,

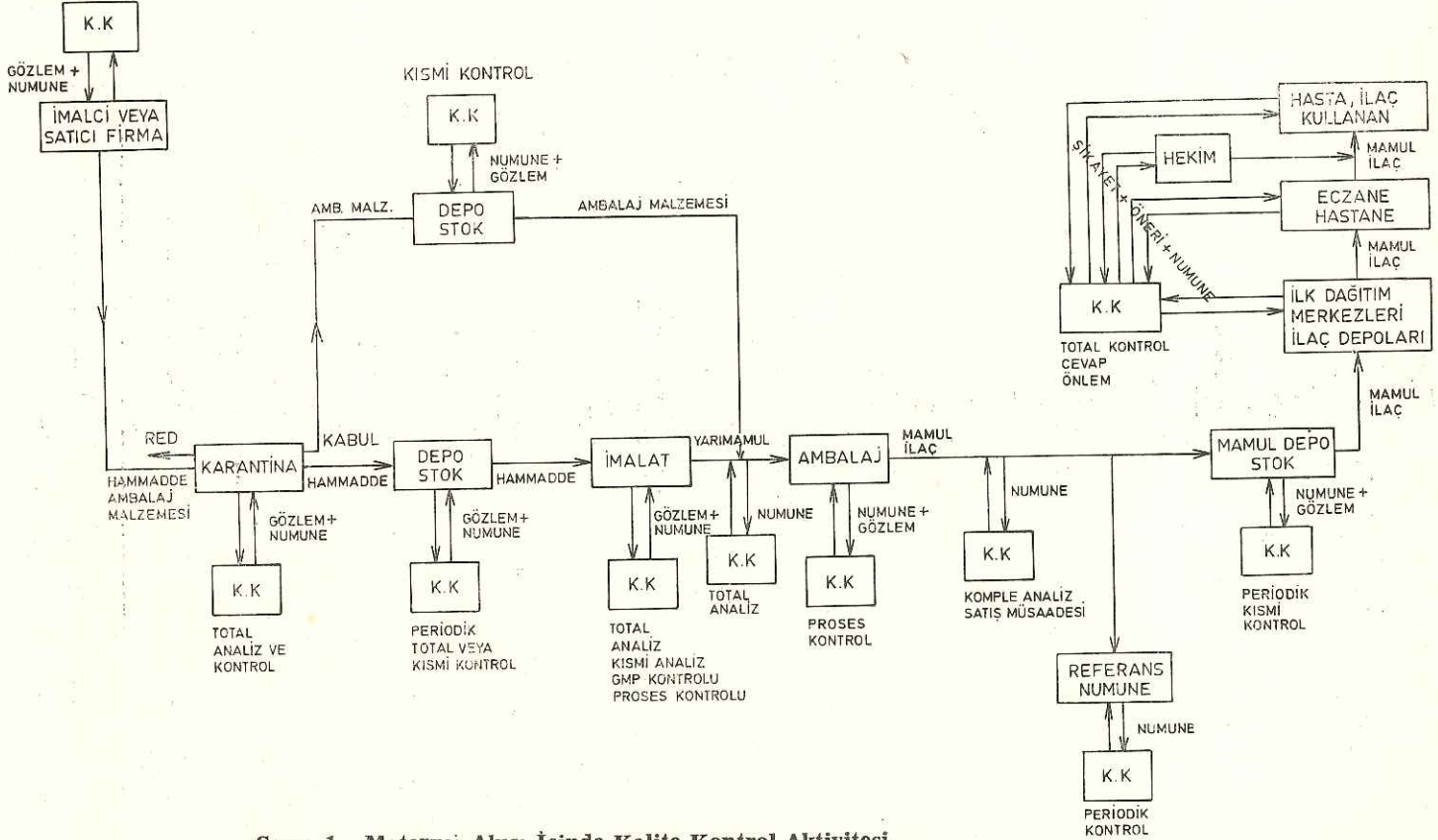
2 — Mamul malların stabilitesinin muhtelif şartlarda kontrolü,

3 — Her türlü proses değişikliğinde, hammadde kaynak değişikliğinde, ambalaj malzemesi tip ve kaynak değişimleri v.b. hallerde ilacın stabil, zararsız, etken oluşunun devamını sağlayıcı her türlü denemeyi yürütmek. (Şema 1), ilaç endüstrisinde kalite kontrol aktivitesini materyal akışı içinde genel hatları ile göstermektedir. (Şema 2), kalite kontrole temel teşkil etmek üzere kalite kavramının ayırımını uygulamada alınan sonuçları göstermektedir.

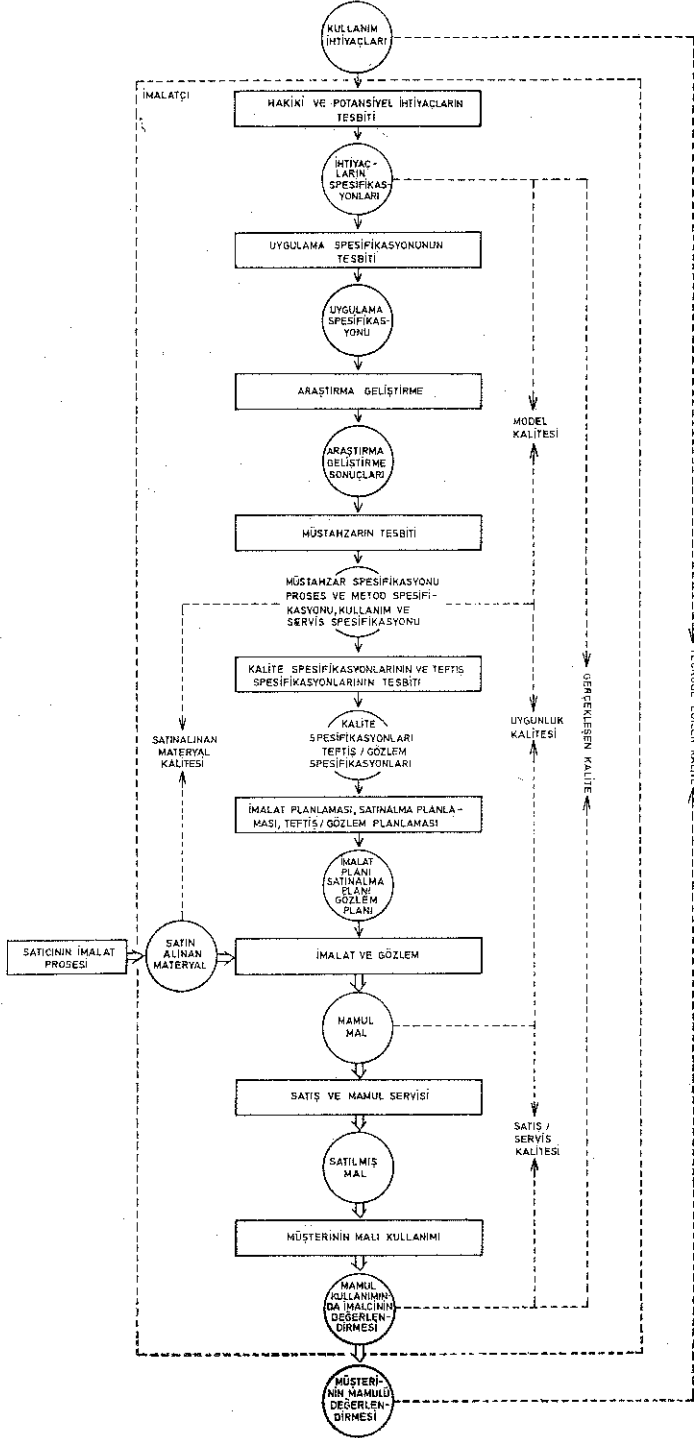
D) Diğer Aktiviteleri

1 — İlaç endüstrisinde çalışacak teknik personelin ilk eğitim durağı kalite kontrol ol-

KONTROL + TAVSİYE



Şema 1. Materyal Akışı İçinde Kalite Kontrol Aktivitesi.



Şema 2. Kalite Kontrola Temel Teşkil Etme Üzere Kalite Kavramının Ayırımı.

maktadır. Burada madde bilgisi, GMP kaideleri ile analitik hassasiyeti öğrenen ve pekiştiren eleman işletmenin diğer bölümlerinde kalite unsurunu tam değerlendirecek görev yapmaktadır.

- 2 — Firma standartlarının yükseltilmesi,
- 3 — Müstahzar şikayetlerinin incelenmesi ve gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olmak,
- 4 — Metod, cihaz, kuruluş geliştirilmesi, ekonomik ve güvenilir analiz usullerini uygulamak,
- 5 — Yenilenen farmakope şartlarına göre spesifikasyonların ve testlerin güncelleştirilmesi.

İşte ilaç endüstrisinde ilacın imalinden önce başlayan kalite kontrol aktivitesi ilacın fiilen kullanımından sonra bile adeta fasilasız devam etmektedir.

NASIL YAPILYOR

Kalite kontrolün bu çok önemli aktivitesinden iyi sonuç alabilmek için; materyel, alet, ekipman, iyi laboratuvar usulleri «GLP», eğitim, personel, yer ve iyi bir organizasyona ihtiyaç vardır. Çok pahalı olan bu aktivite sonucu üretilen, kâğıt üzerindeki rakkam ve sonuçlardır. Sonuçta firma isminin yansıtacağı güven ve kabul edilebilirliğin

devamı, kalite kontrolün başarılı olmasına bağımlı olmaktadır. Ülkemiz ilaç endüstrisinde kalite kontrolde eczacı, kimyager, kimya mühendisi, biolog, bakteriolog, fizik mühendisi gibi yüksek eğitim görmüş personel ile kimya laborant okulu mezunları ve lise ve ortaokul mezunları ile diğer yardımcı personel çalışmaktadır.

Halen ilaç endüstrisinde üretim ve kontrol alanında çalışan 493 yüksek öğrenimli elemanın takriben % 45'i ve 300 kadar laborant kalite kontrolde görev almışlardır. Firmaların ilaçlarına özgü analizler ve kontrol usulleri çeşitli ve değişiktir. Ülkemiz ilaç endüstrisinde pazarın %92.78'ini elinde tutan 30 üretici firma ürettikleri ilaçlar için kalite kontrolde modern teknikler uygulamaktadırlar. Diğer firmalar geniş imkanlara sahip olmadıklarından klasik metodlarla kalite kontrolü yürütmektedirler.

Kullanılan başlıca analitik metodlar ve kontrol usulleri olarak;

- a) Klasik analitik metodlar : volumetri, potansiyometri, gravimetri v.b.
- b) Klasik fiziksel kontroller : viskozite, rutubet, v.b.
- c) Enstrümental analizler : kolorimetri, spektrofotometri, fluorometri, infrared spektroskopisi, gaz kromatografisi, gaz/likit kromatografisi, kolon, kâğıt ve ince tabaka kromatografileri, polarografi, atomik absorpsiyon spektroskopisi, v.b.

- d) Enstrümental fiziksel kontroller : partikül tayini (Coulter Counter) v.b.
- e) Biyolojik kontroller : sterilite, pirojenite, toksisite ve depresör madde tayini v.b.
- f) Mikrobiyolojik miktar tayinleri : antibiyotikler ve vitaminler için v.b. geniş ölçüde ve üretilen müstahzarlarla bağımlı olarak uygulanmaktadır.

SORUNLAR

Sorunlar temelde ülke koşullarından kaynaklanmaktadır. İlgili kuruluşların bunların üzerinde yeterince durmaları ile büyük bir çoğunluğun kısa sürede giderilmesi mümkündür. Belli başlı sorunlara kısaca değinirsek;

- a) Ülkemizde uzmanlaşmış eleman temin güçlüğü, fakültelerimizde lisans üstü eğitimle yetiştirilecek kalite kontrol elemanları ile giderilebilir.
- b) Enstrümental analizler için ekipman ve malzeme temini fevkalâde pahalı olup bazılarında ithal güçlükleri mevcuttur. Gümrük indirimi, hatta gümrük muafiyeti tanınarak kalite kontrolde gittikçe artan bu sıkıntıya yardımcı olunabilir.
- c) Çok çeşitli kaynaktan temin edilmiş ekipmanın her an çalışır durumda bulunabilmesi için, mümessillerden servis temin etmek genellikle mümkün olmaktadır. TÜBİTAK'ın bir süre

önce bu konuda yapmış olduğu araştırmadan da yararlanılarak, ekipmanların belli birkaç kaynaktan getirilmesi ve bir ölçüde standardizasyonu ile mümessil firmaların teknik servis vermeleri cazip hale getirilmelidir. Ayrıca mümessillerin belli bir oranda yedek parça bulundurmaları da sağlanmış olacaktır.

- d) Analitik reaktif standart v.b. temini ithal rejimi ve gümrük mevzuatımız içinde büyük tıkanıklıklara uğramaktadır. Endüstriyel kalitede bir maddenin geçerli ithal fiyatı ile pür analiz kalitede madde getirtmek tabii ki mümkün değildir. Her maddeyi de istenen ölçüde saflaştırmak mümkün veya ekonomik olmamaktadır. İlaç firmalarına, cirolarına, ürettikleri ilaç cinsine ve miktarına bağlı olarak analitik kalite reaktifleri getirebilmeleri için yıllık döviz kontenjanı sağlanmalı ve Sağlık Bakanlığının kontrolü altında bu ithalat kolayca yapılabilir. d) Henüz yeterli büyüklüğe erişmemiş ilaç laboratuvarlarının modern ekipmanlar ve yeterli sayıda elemanla donatılmış kontrol laboratuvarlarına sahip olmalarına mali olanakları imkân vermemektedir. Az çeşitli ilaç üreten bu tip bir firmanın sadece bir tek ilacın analizi için takriben on milyon liralık bir spektrofotometreye sahip olmasını istemek ekonomik açıdan

israf sayılır. Bu laboratuvarların maddi katkıları ile kurulacak ve örneğin Türk Eczacıları Birliği tarafından organize edilecek bir müşterek kontrol laboratuvarı bu alandaki eksikliği giderebilir. Bu konuda mevzuat değişikliği de en kısa zamanda gerçekleştirilmelidir. İlaç firmalarının büyük çoğunluğunun İstanbul'da oluşu sayesinde İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi dö-

ner sermaye laboratuvarının genişletilip süratle netice veren tarzda çalıştırılması ile de bu soruna çözüm getirilebilir.

12 Eylül 1980'den sonra oluşan huzur ortamında mesleğimizle ilgili sektörler ve kuruluşlar arasında bariz şekilde artan amaç birliği ve dialoğun, bu sorunların çözümünde en büyük itici güç olacağı inancındayım.