

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
YAYINLARI : 61

İLAC SANAYİNDE
Milli ve Milletlerarası
Kanunlar, Anlaşmalar, Yönetmelikler
Yönünden

İYİ İMALAT (GMP) VE
KONTROL (GLP)
UYGULAMA KURALLARI

PROF. DR. GEN. (E) ENVER İZGÜ

A. Ü. Eczacılık Fakültesi
Emekli Dekanı
Farmasötik Teknoloji Öğretim Üyesi

Ankara – 1988

N. ÖZKAL

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ
YAYINLARI : 61

İLAC SANAYİİNDE

Milli ve Milletlerarası
Kanunlar, Anlaşmalar, Yönetmelikler
Yönünden

İYİ İMALAT (GMP) VE KONTROL (GLP) UYGULAMA KURALLARI

PROF. DR. GEN. (E) ENVER İZGÜ

A. Ü. Eczacılık Fakültesi
Emekli Dekanı
Farmasötik Teknoloji Öğretim Üyesi

**GOOD MANUFACTURING (GMP) AND LABORATORY
PRACTICES (GLP) CONCERNING PHARMACEUTICAL
INDUSTRY IN RESPECT OF
INTERNATIONAL AND NATIONAL LAWS, CONVENTIONS,
REGULATIONS**

Prof. Dr. Gen (R) E n v e r İ Z G Ü

**Professor Emeritus and Formerly Dean
School of Pharmacy, University of Ankara**

CONTENTS

PREFACE INTRADUCTION

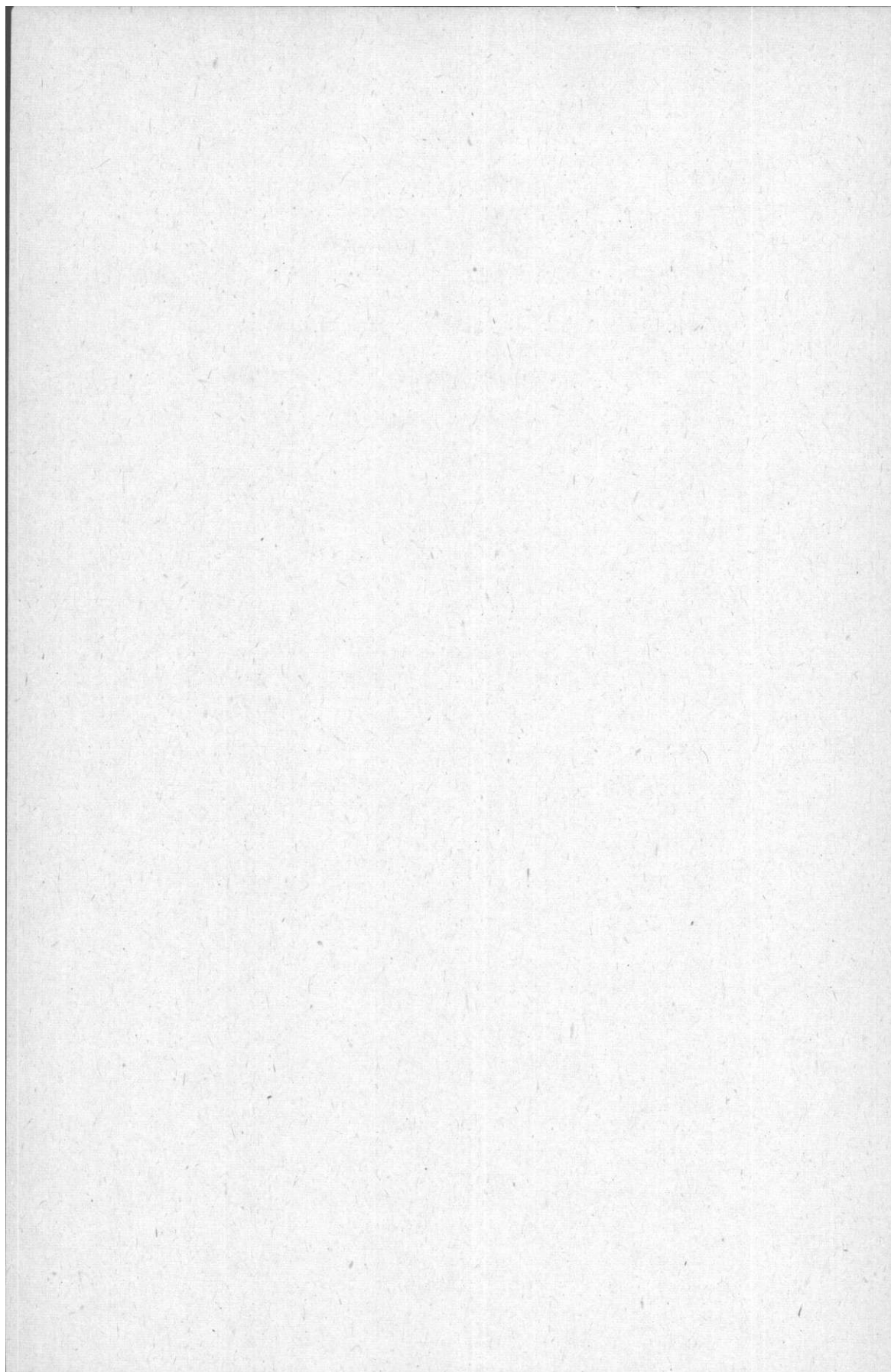
- General informations on the structural and fonctional statute of pharmaceutical industry in Turkey and in the World.
- National and International Regulations regarding buildings and facilities for manufacturing of Pharmaceutical Drug Products.
- Good Manufacturing Practice (GMP) for Pharmaceuticals and the Validation of Manufacturing processes.
- Nomenclature and Definitions and Explanations of some specific subjects regarding GMP and GLP.
- Good Laboratory Practice (GLP) and Specifications for starting Materials and finished products, the Sampling Methods for Analytical Control of pharmaceuticals.
- National New Drug Approval Process (NDA) and Abbreviated New Drug Application (ANDA) Process and International Drug Registration.
- Application and Approval Process of Herbal Preparations.
- Free movement of Proprietary Medicinal Products in EEC.
- Seizure and Recall Systems of Pharmaceuticals.
- Preservation of Spare Parts of Pharmaceutical Equipments.
- Occupational Safety and Health and the Working Environment in Pharmaceutical Industry.
- National Law No. 1262 on Pharmaceutical and Medicinal Preparations, National Regulation of Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals, Current organisation of Directorate of Pharmaceutical Affairs of Ministry of Health and Social Assistance of Turkey.

İÇİNDEKİLER

Bölümler	Sayfa
I – Önsöz	9
– Giriş	11
– Dünyadaki ilaç pazarları modelleri	13
– İlaç Sanayiinin dünyadaki durumu	14
– Türkiye'de İlaç Endüstrisinin gelişimi	17
– Teknolojik alış-veriş yolları	20
– Yatırım planlaması	21
– İlaç Sanayiinin diğer sektörler içindeki yeri	23
II – İlaç Fabrikalarının kurulmasında binalardan istenen milletler arası koşullar	25
– Altyapı, ikmal, ulaşım, genişleme, teşkilat	25-26
– İlaç Fabrikalarında özel çalışma koşulları taşıyan bölümler	28
– Temiz hava verme yöntemleri	29
– Steril olmayan ilaçların mikrobik sınırları	31-32
– Sanitasyon-Hijyen	34
– Alet, Malzeme ve depolar	36
III-1 – İyi İmalat uygulamaları -GMP-	39
– İşlemlerin geçerliğinin kanıtlanması-Validition	39-40
– Meslek adamları ve Teknik elemanlar	41
– Genel açıklamalar ve deyimlerin anlamları	45
– Patent ve türleri-Know-How-Teknik beceri	48-49
– İmalâta geçiş-Başlangıç maddeleri	51
– İmalâtta belgeler-Kazan-Seri-Batah-Lot	53
– Tekrar İşlenme-Reprocessing-Recuperation	54
– Son kullanma tarihi- Expiration-Date	56
– Fabrikalarda Fiziksel olarak ayrılacak yerler	57
III-2 – İyi laboratuvar ve kalite kontrol uygulaması (GLP)	59
– Kalite, kalite kontrolü bölümü, kalite kontrol laboratuvarının özellikleri	60
– Örnekleme, örnek konacak kaplar, örnek	62
– Ambalajların seçilmesi ve ayrılması, örnek miktarı	63
– Bitkisel droglardan örnek alınması, çeşitleme miktarları	64
– Müstahzarlardan örnek alınması, örneklerin saklanması, tutanak	66
– Numune alma gereçleri	67

– İlâç Fabrikalarında tutulacak genel belgeler	70
– GMP kurallarını kabul eden ülkeler	73
– Özel ve örnek bir kontrol ve analiz belgesi; Kılıflı ambalaj = Bas-çıkart = Bilister ambalaj kontrol ve analizi ve yorum- laması	74
– Plastik (PVC-PVCD) film kontrolü	75
– Alüminyum yaprak, kontrol ve analizleri	77
IV – İlâç Ruhsatı-Ruhsatlandırma-Milletlerarası koşullar	79
– Mustahzar İlâçların Ülkemizde Ruhsatlandırılması	80
– Ruhsat için takip edilecek yollar	83
– Yeni İlâç Ruhsat müracaat dosyasında bulundurulması gerekli bilgiler	83
– Benzer ilaçların ruhsatlandırılması	86
– Benzer etken maddeli-değişik amaçlı ilâçların ruhsatlan- dırılması	86
– Preparat İsim değişikliği, Form ve Formül değişikliği	87
– Ambalaj değişikliği, Prospektüs değişikliği	87
– Numune gönderilmesi ve temini	88
– İthal edilecek ilâçlar için ruhsat müracaatı	88
– Fason İmalât için ruhsat alınması	89
– Runsatların devredilmesi	89
– Bitkisel İlâç müstahzarları için ruhsat müracaat usulleri	90
– Uluslararası Ticarete arz edilecek Farmasötik ürünlerin Ruh- sat işlemleri. Farmasötik ürünler sertifikası	93
– Avrupa Ekonomik Topluluğunda (AET-EEC) Müstahzarların serbest dolaşım koşulları	95
– Hollanda'da Müstahzar İlâçların Ruhsatlandırılması	95
– USA'da İlâçların Ruhsatlandırılması	96
– İlâçların Piyasadan Çekilmesi, Toplatılması	100
V – Madeni Alet Parçalarının saklanması ve pastan korunmaları ...	103
– Yağlama yöntemi ve Kaplama usulü	104
– Kuru saklama yöntemi	105
– Uçucu maddelerle koruma	106
VI – Fabrikalarda Çalışma Güvenliği ve İşçi Sağlığı	109
– Umumi Hıfssıhha Kanunu ve Yorumlar	110
– İş güvenliği tüzüğünün ilgili maddeleri	111
– İş yerinin ışıklandırılması	112
– Gürültü ve gürültü dereceleri ve sınırları	113
– ILO'nun gürültü verileri ve tedbirleri	114
– Kimyasal maddelerden oluşan hastalıklara karşı tedbirler	116

– İş kazalarında alınacak tedbirler	117
– Parlayıcı ve patlayıcı maddelerle çalışma	118
– Binalarda güvenlik tedbirleri	119
– Depolarda alınacak tedbirler	121
VII – Milli Kanun ve Yönetmelikler *	125
– 1262 sayılı İşpençiyarı ve tıbbi Müstahzarlar Kanunu	125
– S.S.Y.B. İşpençiyarı ve tıbbi Müstahzar imalathaneleri Yönetmeliği	131
– İthal edilecek başlangıç maddeleri ve Müstahzarlar Yönet- meliği	143
– S.S.Y.B. İlâç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Görev ve Teşki- latı	147
VIII – Kaynaklar	149



ÖNSÖZ

A. Ü. Eczacılık Fakültesi son sınıfında verdiğim bu dersle, ileride İlaç Sanayiinde çalışacak veya çalışmayı amaçlayan öğrencilere çalışma hayatına girmeden önce neler bilmeleri lâzım geldiğini anlatmaya çalışıyorum.

Üniversite ve çalışma hayatı arasında köprü olmayan bir dersin öğrenci için fazla anlam taşımadığını bütün eğitim hayatımda gözlemlemiştir.

Bu kitaptan yalnız eczacılar değil; İlaç sanayiinde çalışan Kimyagerler, Mühendisler, İdarecilerle, devlet idaresinde çalışan bürokratlar ve İlaç sanayiinin kontrolünde görevli olanlarda faydalanacaklardır.

Gelişmiş Ülkelerle, mesela AET (Avrupa Ortak Pazarı) kaynaşma gayreti içinde olan ülkemiz İlaç sanayiinin, bu ülkelerin imalat ve kontrol şartlarını tanımaları onların düşüncelerini bilmeleri zorunludur.

Bütün bu amaçlarla hazırladığım bu kitapta, İmalat ile Meşgul olanlar; başlangıç maddeleri ile nasıl meşgul olacaklarını, imalatı hangi şartlarda yapacaklarını, ambalajlamanın gereklerini öğrenecekler, İmalatı destekleyen ve yönlendiren gruplar; satın alacakları malzemeler için neler bileceklerini, çalışanı nasıl kullanıp koruyacaklarını, mühendisler; teşkilat ve teçhizatın asgari şartlarını, kalite kontrolundakiler; hangi dökümanlara dayanacaklarını, araştırmacı ve geliştiriciler ise kaliteli, güvenli ve etkin ilaç imalatında istikamet ışıklarını bulacaklardır.

Akademisyenler ve idari kanunları tatbik mevkiinde olanlar içinde; özet bir kaynak ve yol gösterici olacağı kanısındayım.

Bütün bu amaç ve ümitlerimin, boşa gitmeyeceğine inancım, öğrencilerin, yaptığım anketlere yanıtlarında, bu derse gösterdikleri içten alâka ve desteklerle güçlenmiştir.

Kitabımın yazılmasında yardımcı olan Ecz. Fak. Dekanlığına, bölüm başkanlığımıza, derslerimde bana destek veren ve kitabı yazmamı teşvik eden arkadaşım Eczacı Uzman (M.S) Cem ÖZYURT'a teşekkürlerimi sunarım.

Enver İZGÜ

Bir İlacın Doğuşu

Doğal kaynaklı-Sentetik-Bioteknolojik Tasarım

A ----- İn-Vitro testler ve İn-Vivo Hayvan Deneyleri -----

Etken Madde	Yardımcı Maddeler	Uygun Dozaj
Fiziksel, kimyasal özellikleri Etkenlik ve Güvenirlik Testleri	Güvenirlik, İnertlik Testleri Kalite ve Uygunluk Kontrolları	Şeklinin Geliştirilmesi Farmasötik ve Fizik Özellikleri
Tanım, Saflık, Fiziksel ve Fizikokimyasal özellikler, Miktar tayini ve Dayanıklılık testleri	Tanım, Saflık, Fiziksel, Fizikokimyasal özellikler, Miktar Tayini, Sınırları ve Dayanıklılık	Görünüş ve alınabilir- liği, Geçirirliği, Daya- nıklılığı, Etken madde yi salıverme yeteneği Tolerans ve özel vasıfları
Toksiklik, Teratojeniklik, Karsinojenlik, Mutajeniklik testleri, Farmakodinamiği ve Farmakokinetiği	Foetal toksiklik, Akut toksiklik, Fizyolojik İnertlik, Karsinojeniklik testleri, Farmakodinamiği ve Absorbsiyona etkileri	

B ----- Birim-Dozaj Şeklinin Yeterliliği ve Ambalaj
Maddeleri Üzerindeki Uygunluk Kontrolları -----

Tanım, Saflık, Miktar tayinleri, Farmasötik testler, Stabilité, Etken madde salıverili-
mesi, Lokal tolerans ve Mikrobiyolojik tayinler, Kalite kontrolü, Farmakokinetik,
Biolojik testler, Ambalaj malzemelerinin uygunluğu, Mikrobiyolojik kontrolları, Yapı
ve saflık kontrolları, İlaça etkisi ve standartları

C ----- Milli ve uluslararası Yönetmelikler'e göre
İnsanlarda Klinik Testler -----

Güvenirlik ve Etkinlik : Tolerans, Tedavi etkinliği, Klinik Farmakolojisi, Farmakokinetiği
Güvenirlik Sınırları, Biyoyararlanım özellikleri, Stabilitesi, Geçirirliği, Etkileşimleri
Etken madde tek düzeliliği ve Koruma koşulları

D ----- Ruhsat için, yukarıdaki bütün test ve kontrolları belgeleyen
dosyalarla resmi makama müracaat ve ruhsat alımı -----

E ----- Hazır İlaç - Müstahzar- İmalat ve Kontrolü -----

Milli ve Milletlerarası
İyi İmalat Yöntemleri (GMP) ve İyi Kontrol Yöntemleri (GLP)
Uygulamaları

BÖLÜM I

GİRİŞ

Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren hızla gelişen bilim ve teknoloji, insanlık emrine bir çok yeni ve etken ilaçlar vermeye başlamıştır. Alınan sonuçların parlaklığı ilaç araştırmalarına hız vermiş ve yeni ilaçlar yanında değişiklik getirmeyen, acele ortaya çıkarılmış bozuk ilaçlarında çoğalmasına neden olmuştur. Bu durum sonucudur ki her yeni ilaca hevesle sarılmanın her zaman doğru olmadığı, az araştırılmış yan etkilerin ve toksik özelliklerin birçok sağlık sorunlarını beraberinde getirdiği anlaşılmıştır.

Bu gözlemlerle ki devletler, ilaçların yalnız sanayinin ve ilacı tavsiye edenin sorumluluğuna bırakılmıyacağı bilincine varmışlardır. Bu inanca dünya sağlık örgütü (WHO) de katılmış ve devletlere; iyi imalat uygulamaları (Good Manufacturing Practic-GMP) ve iyi laboratuvar kontrolü uygulamaları (GLP) konusunda yol gösterici öneriler hazırlamıştır. Böylece bizzat devletlerde, ilaçların (Quality, Safety, Efficacy), kaliteli, güvenilir ve etkin olarak elde edilme ve hazırlanmasındaki mesuliyeti paylaşmaya zorunlu duruma gelmişlerdir.

Devletlerin bu konuda mesuliyete iştirâki, *teşvik etme, yol gösterme, gözetleme, denetleme* yönlerinde olmaktadır. Bu idari görevlerin milli ve milletlerarası esaslarını incelemek konumuzun esasını teşkil edecektir. Ancak daha evvel ilaçların gelişmesini ve ilaç sanayiinin yapısını genel olarak incelemekte fayda vardır.

1938 senesinde-antibiyotikler, steroidler yoktu, sulfamidler yeni keşfedilmişti, çok az vitamin vardı, antihipertansif ilaçlar, antihistaminler, kontraseptivler, oral antidiyabetikler, kuvvetli diüretikler, trankilizanlar yoktu.

Plasma lipidlerini düşürücü ilaçlar, gut'a karşı koruyucular, kızıl, kızamık, polio aşıları henüz bilinmiyordu. Bütün bu ilaçların bulunuşlarında ilaç sanayiindeki bilimsel araştırmaların büyük payı vardır. İlaçların keşfinde sosyal olayların da rolü vardır. Bunların başında yerel veya genel harpler gelir. Penisillin imalatının gerçekleştirilmesini II. Dünya harbi zorlamıştır. (1940). Birinci Dünya harbi de bir çok aşı, serum ve antiseptiklerin keşfine neden olmuştur. Penisillinin kütle halinde elde edilmesidir ki ilaç sanayiinde yeni ve büyük bir devrim oluşturmuş ve artık reçete formülleride eczanelerden fabrikalara geçerek hazır ilaç sanayiinin (Farmasötik Endüstri) doğmasına neden olmuştur. İlaç firmaları bu devrede bir biri ile-yeni ilaç çıkarma ve bulma yönünden, yarışa girmişlerdir. Bu çabalardan insanlık büyük yararlar görmüştür. Streptomisinin keşfi araştırmanın en büyük

örneğidir. Streptomisinin Amerika Merck Firması tarafından bol miktarda elde edilebilmesi için kimya mühendisliğinde de bir çok zorunlu yenilikler oluşturulmuştur.

Meselâ: Organik çözücülerde çözünmeyen antibiyotiklerin ekstraksiyon ve arıtılma yöntemleri geliştirilmiş, ayrıca mikrobiyolojik araştırmalarda üretme ortamları ve bakteri türlerinin geliştirilmesi başarılmıştır. Böylece Tetrasiklinler, Kloramfenikol, İzonyazid gibi büyük buluşlar insanlığın hizmetine verilmiştir.

Bugün ise Biyoteknoloji-Gen Mühendisliği yolu ile elde edilen ilaçlar (İnsan insulini-İnterferon, büyüme hormonu-ila) sentetik maddelere karşı büyük ufuklar açma yolundadır.

Farmasötik Endüstri iki büyük grupta toplanmıştır.

A) Yeni etken maddelerin üretilmesine büyük uğraşı verenler.

B) En büyük uğraşısı, resmi standartlara uygun ve bilinen etken maddeleri müstahzar halinde imal etmek olanlar.

Birinci tip firmalar araştırmalara büyük para ayırırlarken ikinci tip firmalar teknolojik gelişmeler için büyük masraf yapmaktadırlar. Endüstride eczacı özelliklerle ikinci kategorideki sanayiî uzman kişisidir.

Hastalıklarla mücadele de: Çevre sağlığı ve koruyucu hekimlik yanında, yeni etken madde buluşları ve bunların topluma sunulmasının payıda büyük bo-yutlara ulaşmıştır.

- İngiltere'de 1860 da kadın hastalıklarından 1 000 000 de 500 kişi ölürken 1964'de 30 ve bugün daha azı ölmektedir.
- İsviçre'de 1900 senesinde hasta 1000 çocuktan 134 çocuk ölürken 1966 da 17 ve bugün çok daha azı ölmektedir. Türkiye'de ise bu oran 1982'de % 12,3 dür.
- Fransa'da antibiyotiklerin keşfinden evvel pnömoniden ölenlerin oranı 30/100 iken bugün 0,1/100 den azdır.
- Birleşik Amerika'da 1937 den itibaren ölümlerin azalması, senede 9000 milyon dolar veya bütçenin % 1 ine eşit bir tasarruf sağlamıştır. Yalnız tüberküloz dikkate alınırsa 1954'de bir hastanın hastane masrafı günde 15 \$ iken 1969'da 38 \$ olmuş fakat modern ilaç ve tedavilerle yatma süresi kısaldığı ve işgücü arttığı için senede 500 milyon dolar kâr sağlanmıştır.

1928'de Fleming'in penisilini keşfi ile sanayiîe intikali arasında 20 sene geçmiş iken bugün yeni bir ilacın keşfi ile hastaya intikali yaklaşık 7 sene olmaktadır. İlaç sanayiinde ilaç olması ümidi ile sentezi yapılan 6000 ilaçtan ancak bir tanesi hastaya intikal etmektedir. Örneğin, tek antibiyotiğin keşfi için yaklaşık 55 kişi 100 000 kültür araştırması yapmaktadır.

Tedaviye yeni konulacak ilaçlarda fiziksel ve kimyasal özellikler, miktar tayini yolları, farmakolojik, toksikolojik ve biyolojik etkenlikleri, klinik araştırmalar, yararlılık derecesi, etken dozu, kullanılma şekli ve farmasötik formülasyonun dayanıklılığı gibi, piyasaya intikal edene kadar yaklaşık toplam 52'ye yakın analiz ve kontrol yapılmak zorunluğu vardır.

Araştırmaların en pahalı ve büyük kısmı klinik ve toksikolojik araştırmalar-dır, Temel ve başlangıç araştırmaları tüm araştırmaların ancak % 10 unu kapsar. Genel olarak araştırmada en az üç, büyük firma ise en çok 8-10 proje üzerinde araştırma yapılır. Ve bir araştırma 5-8 senede biter. İlaç sanayii *teknoloji ve ser-maye yoğun* bir endüstridir. Çok uluslu şirketlerin oluşması da, tekniğin yeterli, işçiliğin ucuz ve devlet kontrolünün makul düzeyde olduğu memleketlere gitme veya oralarda iştirâkler kurma zorunluluğundan doğmuştur. Bu gün gelişmiş ülkelerdeki araştırmaların, mesela A.B.D. araştırmalarının % 40'ı Amerika'da, diğer kısımları Almanya'da, İngiltere'de (ufak çapta Japonya, Fransa, İtalya) yürütülür. Çok uluslu şirketlerin araştırmada kullandıkları, yegane, gelişmekte olan ülke, Hindistan'dır.

Diğer endüstrilerde olduğu gibi, ilaç sanayiinde de gelişme ve rekabetin temelini, *kalite, emniyet ve etkinliğin* teşkil ettiği *mamul karakteri* ile fiyat oluşturmaktadır. Firmaların çok uluslu olması dahi bu rekabet faktörünü ortadan kaldırmaz.

Çünkü genellikle bir hastalığın tedavisinde kullanılabilecek birden fazla ilaç vardır. Yeni yeni keşfedilen ilacın emniyet sınırları katılaşana kadar eski ilaç-lar rekabetini sürdürür. Ayrıca hastadan hastaya değişik ilaçlarda değişik yan etki-ler gösterebilir ve tercih önemli bir etkindir.

Fiyat, konularımız dışında tutulacaktır. Ancak patent müddeti biten ilaç-ların, bundan faydalanarak aynını yapmaya başlayanlarla, ana firmanın fiyat re-kabetine girmeye mecbur kaldığını hatırlatmakla yetineceğim. Ayrıca şunu da belirtmek gerekir ki fiyatla rekabet ancak *nitelik, emniyet ve etkinlik* eşit olmak şartı ile makbul ve geçerlidir, şart budur. Dünya'da ilaçta fiyat kontrolü yapma-yan yegâne memleket A.B.D. dir. Bu memlekette bile anti tröst kanunlarla dolaylı olarak fiyat üzerinde bir gözetim mevcuttur. Esasen economicilerin deyimi ile ilaçta serbest rekabet yok, aksak (kısıtlı) rekabet vardır. Bizde de 28.12.1984 tarih ve 18619 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan fiyat sisteminde bu esas kabul edil-miştir.

Dünyadaki İlaç Pazarı Modelleri:

- A) Serbest pazar ekonomisi
- B) Karışım pazar ekonomisi
- C) Güdümlü pazar ekonomisi

Bunlara birer misal olarak birinciye A.B.D., ikinciye Almanya, üçüncüye de Fransa gösterilebilir.

Bizim bugünkü sistemimiz (Kararname 84/8845-1-1-1985) daha çok esnek güdümlü, aksak rekabete dayalı bir sistemdir.

Yeni ilaç araştırmalarındaki ekonomik ve bilimsel güçlükler 1970 den itibaren yeni ilaç keşfi çabalarını (Özellikle Sanayide kârlılık yönünden) azaltmış veya yavaşlatmış durumdadır. Buna rağmen rekabet gereği araştırmalar yine de üniversitelerde ve farmasötik endüstride yürütülmeye devam edilmektedir. Yalnız İsviçre'nin Roche-Ciba-Geigi ve Sandoz firmaları 1979 senesinde araştırmalar için yaklaşık 1 100 milyon frank sarfetmişlerdir. A.B.D. 1982 de 1 600 Milyon \$ sarf etmiştir ve araştırmalarda 22 657 kişi çalışmıştır. Amerika'da ve diğer ülkelerde devlet sanayi araştırmalarını destekler, Japonya'da ise sanayi genellikle devletten destek almaz. Alman Hoechst firması 1983 de 735 Milyon DM., İngiltere 1982 de 150 milyon £ araştırmaya sarfetmiştir. Gelişmiş ülkelerde milli gelirin ortalama % 2-2,5 u araştırmaya ayrılmaktadır.

İlaç Sanayiinin Dünyadaki Durumu:

İlaç Sanayii uluslararası sanayii tasnif şemasının 314 Kod nolu "Tıbbi Muhtasar Sanayii" alt grubunda yer alır.

1961 senesinden 1970 senesine kadar değişik memleketlerde yapılmış olan yeni etken maddeli ve tıbbın hizmetine (kullanılmaya çıkarılan) verilmiş ilaçların adet ve dağılımları şöyledir (Tablo 1.1) keşiflerde aynı çizelgede gösterilmiştir.

Tablo 1.1

1961-1973 de dünyada yeni keşif yüzdesi

Memleket	Yüzde	Piyasaya ilk çıkarma %
U. S. A	23,9	9,0
Fransa	20,9	23,6
Federal Almanya	12,9	15,1
Japonya	9,6	10,0
İsviçre	7,8	5,3
İtalya	6,5	6,6
U.K.	4,9	9,8
Skandinav	3,3	2,3
Benelux	2,9	4,0
Sosyalistler	4,5	4,4
Avusturya	1,5	1,5
Diğerleri	1,3	8,4
Toplam	100	

İnt. Drug Registration, 1979 IFPMA

A.B.D. yine keşiflerde öncü ise de piyasaya vermede ancak dördüncü gelmektedir. Buna sebep ise F.D.A'nın titiz ve çok ileri kontrol istekleridir. A.B.D. de 1970 de incelemesi yapılan 126 060 yeni maddeden ancak 16 sı piyasaya çıkabilmiştir. (Tablo 1.2). Genellikle ancak üzerinde araştırma yapılan 5000–8000 yeni maddeden biri ilaç haline dönüşebilir.

Örneğin: Amerika lityumu manik-depresyonlarda kullanma sırasında 41.nci, Rifampisini tüberküloz da kullanmada 51'nci kalmıştır.

İstihdam:

1970 de Pharma Information merkezinde (Basel–İsviçre) yapılan ve yayınlanan bir araştırmaya göre dünyadaki endüstriler de çalışan yüksek eğitilmiş personel dağılımı şöyledir.

Petrol endüstrisinde 32/1000 (binde otuziki)

Kimya sanayiinde 48/1000 (binde kırksekiz)

İlaç sanayiinde 156/1000 (binde yüzellialtı)

Türkiye'de 1985 senesinde 162/1000 dir.

Görüldüğü gibi dünyada en çok yüksek eğitilmiş personel çalıştıran diğer deyimle yüksek eğitime dayalı-sanayiler arasında farmasötik endüstri en ön sıralardadır.

Yukarıda açıklandığı gibi, ilaç sanayii hızla gelişen, yüksek teknolojiye dayanan, kompleks ve komplike bir çok uzmanlık dallarını bünyesinde toplamış bir Endüstri koludur. Türkiye İlaç Endüstrisi İşverenleri Sendikası'nın (İEİS) 1983 verilerine göre ilaç sanayiinde çalışan personelin adet ve nitelikleri şöyledir. 311 Eczacı, 109 Kimya mühendisi, 256 Kimyager, 56 Tıp doktoru, 236 Ekonomist, 55 Biyolog, 87 Mühendis ve 585 diğer yüksek öğretim görmüş personel, yüzde hesabı ile % 16.2 yüksek tahsilli personel çalışmaktadır. (Toplam çalışanlar yaklaşık 10443 kadardır) (10 443 Toplam Personel 1695 Y.tahsil %16.2). Memleketimiz 1983 senesinde 102,6 Milyon dolarlık ilaç hammaddesi (başlangıç maddesi) ithal etmiş, bunun ile 73 Milyon TL. değerinde yurt içi üretim yapmıştır. (124 milyon \$), aynı sene içersinde memlekete 5,125, milyon dolarlık hazır ilaç ithal edilmiştir.

İlaç sanayiinin toplam ithalatı tüm memleket sanayiinin ithalatının yüzde 1,66 sı kadardır.

Eczacının ilaç sanayii içindeki yeri, fabrika binasının planı, organizasyonu, alet seçimi, araştırma, imalat, kontrol, ambalaj, ruhsatlandırma, tanıtma gibi geniş bir iş alanını kapsar. Eczacı bir ilacın, nitelikli, emin ve etkin (quality, safety, efficacy) olmasını temin etmekle yükümlüdür.

Tablo 1.2

Sene	USA Amerika	Almanya	Fransa	İsviçre	İngiltere	Japonya	Benelux	İtalya	Skand- dinav	Diğer*	Top.
1961	31	11	9	8	9	1	1	3	1	8	82
1962	11	20	22	6	5	2	6	9	3	2	86
1963	7	27	18	6	20	13	2	2	1	2	98
1964	6	15	15	2	6	4	2	1	1	10	62
1965	5	14	14	4	3	11	1	—	5	7	64
1966	4	13	27	1	9	8	1	2	2	13	80
1967	3	13	19	5	11	10	1	8	1	12	83
1968	2	16	18	4	10	5	3	1	1	10	70
1969	3	13	24	2	7	8	2	6	—	5	70
1970	5	7	21	4	4	5	—	4	1	9	60
Toplam	77	149	187	42	84	67	19	41	11	78	755
	4	2	1		3						

* Arjantin, Brezilya, CSSR, Kanada, Meksiko, Avusturya, Filipinler, Portekiz, İspanya, Güney Afrika, USSR, Macaristan (Pharma dialog 11, Bundesverband der Pharm Industrie, Frankfurt a.m. Karslstrasse 21).

TÜRKİYE'DE İLAÇ ENDÜSTRİSİNİN GELİŞİMİ

Türkiye'de ilaç endüstrisi: Cumhuriyetten evvel hemen yok denecek kadar basit bir düzeyde idi. İlaçlar eczanelerde müstahzar haline getiriliyordu. Cumhuriyetten sonra 1930 Türk Kodeksinin yayını ile ve ihtiyacında artması sonucu evvela küçük labratuvarlar kurulmaya başlanmış ve kodeks formülleri seri halde yapılmaya konulmuştur. 1924 senesine kadar müstahzar imali için ruhsat ve kontrol yokken 1924 yılında ithal edilecek ilaçlar için ruhsat alma zorunluğu konmuştur. (1969 meclis araştırması S: 874), 1928 senesinde 1262 sayılı kanunun çıkması ile imalatla devlet kontrolünün esasları belirlenmiş ve 1262 sayılı kanun ikinci dünya savaşına kadar ve sonraki devrede yeni şartlara uydurulması için 4348 ve 6243 sayılı kanunlarla iki defa değişikliğe uğramıştır. İkinci dünya savaşından sonra ilaç sanayimiz devletin ve yabancı kredilerin yardımı ile (1947 Truman doktrini ve Avrupa'ya yardım Marshal planı, 1952 de NATO'ya girme ve NATO yardımı) çok gelişerek memleket ihtiyacını büyük oranda karşılar hale gelmiş ve ihraç imkân ve yeteneğine de ulaşmıştır. 1953 senesinden sonra yabancı sermaye ile kurulan fabrikalar ile yerli fabrikaların yabancı şirketlerle teknik ve bilimsel anlaşmalar yapması memleketimizdeki farmasötik endüstriyel *teknolojinin* istenen düzeye gelmesinde yardımcı olmuştur. Bugünün gerekleri ise Dünya Sağlık Teşkilatı'nın bütün memleketlerden istediği ileri ve en iyi imalat uygulamasının tatbiki yolunda eksiklerimizi tamamlamaya çaba göstermektir. Bunu göz önüne alan devletimizin ilgili teşkilatı 1262 sayılı Farmasötik Müstahzarlar ve Maddeler kanununa dayalı yönetmelikleri tekrar bugünün şart ve isteklerine uygun hale getirme çabası içindedir.

Sanayicide, yeni bilimsel koşullar karşısında kendine düşenleri yapmak için yeni yatırımlar yapmak zorundadır. Buna karşılık çalışmalarının teşvik edilmesini ve ürünlerinin emniyet altında yaşamasını bekler. Yeni hazırlanacak kanunun ve yönetmeliklerin daima halkın sağlığını koruduğu kadar, güvenilir şekilde hizmet edecek ilaç sanayiinde, emniyet ve verimliliğini sağlaması lazımdır. Dünya ilaç tüketimi gelişmişlikle artmakta, fakat az gelişmiş ülkelerde de bilinçsiz kullanma sonucu israfa kaçmaktadır.

Memleketimizde de hakiki ihtiyaçtan doğmayan nedenlerle görünürde büyük bir ilaç israfı oluşmaktadır. Halbuki Türkiye'de kişi başına ilaç tüketimi aşağıdaki sıralamada ve Tablo 1-3 de görüldüğü gibi henüz yüksek bir düzeyde değildir.

Yabancı sermayeyi teşvik ve yeni teknolojiyi almak için 1954 senesinde 6224 sayılı kanun çıkarılmıştır. Bu kanunun 10 cu maddesi: "Yerli sermaye ve teşebbüslere tanınan bütün haklar, muafiyetler ve kolaylıklardan aynı sahada çalışan yabancı sermaye ve teşebbüslerde aynı şartlar dahilinde istifade ederler", denmektedir.

Tablo 1.3

1984 Yılında kişi başına ilaç tüketimi (Dolar olarak)	
Japonya	136,0
U.S.A	116,0
F.Almanya	95.
Fransa	75,0
İtalya	59,0
İngiltere	46.
Hollanda	36,0
Türkiye	9,0 — (1985 de 8,8)
Hindistan	4,0

(İlaç End. İşverenler Send. 1985—1986 raporu-IEIS)

Bu konuda Hindistan ise-yabancı sermayelerin kendi kullandıkları ham-maddelerin bazılarının sentezini de yapmak şartı ile teşvik ve kolaylıklardan yararlanabileceklerini kabul etmiştir.

Bugün kimyasal ilaç ham' maddeleri bakımından kendi kendine yeten ve gelişmekte olan üç dünya ülkesi şunlardır: Brezilya, Meksika, Hindistan (Pharm. J. London October 21, 1978, 33).

Türkiye'de ancak 1960 dan sonra, çalışma hakkı verilen yabancı firmaların kararnamelerine ham madde yapımı ve bazılarının kararnamelerine de ihracat ile ilişkin hükümler konmuş ise de 1980 senesinde bu şart yeniden kaldırılmıştır. İlaç etken maddesi imalatı yönünden, memleketimizdeki yerli ilaç sanayiinde oldukça gelişme vardır ve bugün sarf edilen ana maddelerin % 30 u yerli olarak imal edilmektedir. 1985 senesindeki ilaç tüketimi Tablo 1-4 de görölmektedir.

İlaç tüketiminin Türkiye'de gayri safi milli hasılaya (GMH) oranı yüzde 0,84 dir.

İlaç sanayii de diğer sanayi kollarında olduğu gibi, Kurulabilmesi yönünden Teknoloji, Sermaye (yatırım) ve Pazar (olurluk-kârlılık) temelleri üzerine oturur ve yaşar.

Teknoloji: Teknoloji üretim bilgisi, üretim araç ve gereçleri ve bunları kullanan, geliştiren insan topluluğu demektir.

Görölüyor ki teknoloji de 3 esas unsur vardır.

- a) Araç gereçler (Hardware)
- b) Bilgi (Standart ve spesifikasyonlar) - Software
- c) İnsan

Teknolojiyi geliştiren birinci faktör araştırma - geliştirme ve bunu yapacak insan ve sermayedir.

Teknolojik Araştırmaların yeni ufuklar açması ile gerek sanayileşmiş ülkeler arasında ve gerekse gelişmekte olan ülkelerle gelişmiş ülkeler arasında, teknoloji alışverişi (transferi), toplumsal ihtiyaçlar karşısında hızlanıp ve zaruret halini almıştır.

Özellikle gelişmekte olan ülkelerde teknoloji alımı-aktarımı sayesinde, ticari ve endüstriyel gelişme çabuklaşmakta ve değişik memleketler arasında anlayış ve işbirliği artmaktadır.

Tablo 1.4

1985 Senesi Türkiye'de İlaç Tüketimi

Tedavi Grubu	1985 (Milyon TL)	%
Antibiyotikler, Sulfamitler	51.606,3	29,9
Vitaminler, Antianemikler, Tonikler vs.	15.857,5	9.2
Sindirim sistemi ilaçları	15.290,1	8,3
Hormonlar ve Vajinal İlaçlar	11.609,9	6.8
Analjezikler	10.290,4	6.0
Antiromatizma ve miyorelaksan ilaçlar	9.411,9	5.5
Dermatolojik İlaçlar	7.508,2	4.3
Kalp ve Damar Hastalıkları ilaçları	6.991,7	4.0
Soğuk Algınlığı ve Öksürük İlaçları	6.632,2	3.8
Trankilizanlar	5.305,9	3.1
Bağırsak Antiseptikleri, Anti-parazitler, Laksatifler	5.252,4	3.0
Parantral Çözeltiler	3.433,1	2.0
Tansiyon düşürücüler ve diüretikler	2.267,5	1.4
Antihistaminikler	2.419,8	1.4
Astım İlaçları	2.372,3	1.4
Üriner Sistem İlaçları	1.853,3	1.0
Antidiyabetikler	1.605,6	0.9
Antiepileptik ve Antiparkinson İlaçları	1.559,2	0.9
Tüberkiloz ilaçları	1.103,3	0.6
Analjezikler	635,8	0.3
Karaciğer ve Safra yolları ilaçları	274,9	0.2
Diğerleri	9.670,0	6.0
	172.151.3	100.0

Bunun en iyi örneği Avrupa Teknoloji Birliği veya Avrupa Araştırma Koordinasyon Ajansı, *Eureka* - Projesidir. Bu birliğin gayesi; teker teker güçsüz olan Avrupa devletlerinin birleşerek teknolojide-Amerika ve Japonya teknolojisine eşit hale gelmektir. Bir ülke araştırma ve geliştirmeye yeterince sermaye yatıramıyorsa, yeni gelişmeleri satın almak mecburiyetindedir. Eğer parası yok fakat insan gücü ve bilgisi varsa-ya teknolojiyi çalar veya doğrusu, insangücü kendisinden, Teknik bilgi ve sermaye başkasından (yani yabancı sermaye ile) müşterek çalışma yapar. Teknoloji bakımından gelişmiş ülke demek: Araştırma ve geliştirme ile bulduklarını hemen üretime dönüştürebilen ülke demektir.

Gelişmiş bir ülkeden yeni bir teknolojiyi alıp kendi ülkesi şartlarına uygulayan (mesela Türkiye) bu uygulamadan elde ettiği deneyimlerle geliştirdiği teknolojiyi kendine yakın şartları olan diğer bir memlekete-tek başına veya teknolojinin sahibi firma ile beraber uygulayabilir. Böyle memleketlere de; Teknoloji aracılığı denir.

Teknolojik Alış Veriş (Transfer) Yolları:

- a) Yeni türeyen malların ihracatı
- b) Direkt yatırım
- c) Tesis ve teçhizat satımı
- d) Patent ve know-how (teknik beceri) transferi

a) Malların İhracatı:

Amacı, pazar bulmak, kazanç sağlamaktır. Ancak alıcı ülkede yeniliği görmekte eğer istek ve gayret varsa yeniliği taklit etmekte, dolayısı ile bir öğrenim ve öğretim olmaktadır.

b) Direkt Yatırım:

Gelişmiş sanayi dalının, ortamı emin (Kârını kendi memleketine aktarabileceği ve sermayesinin devletleştirilmeyeceği) ve verimli bulunduğu yerde, daha kolay kazanç temini gayesi ile bizzat kurulmasıdır. Bu halde hem teknik hem ticari gelişme transfer edilmiş olur. Ayrıca ihtihdam, eğitim ve öğretim yönünden bu durumda daha geniş bir fayda sağlanır. Memlekete sermayede girmiş olur. Yabancı ilaç firmaları gibi.

c) Endüstriyel Tesislerin Satılması:

Alıcı hem makine ve teçhizatı alır ve hem de satıcının montaj ve müşavirliğinden yararlanır. Bu tipte personelin eğitimi; yetiştirilmeside vardır ki, teknoloji transferinde büyük bir faydalanma şansı verir. Yap-işlet-Devret,yeterki satan firma tecrübeli olsun.

d) Patent ve know-How (Teknik-beceri) Transferi:

İki yolla gerçekleştirilir:

- 1- Lisans verip, royalti şeklinde bir ücret karşılığında, teknik alış verışı şek-

linde olur. En popüler ve verici için az riskli usuldür, fakat lisansı kullanacak insanı yetiştirmek zor bir işlemdir. Yerli yapılan yabancı ilaçlar bu tip anlaşmalarla yapılmaktadır.

2- Hazır çalışan bir tesisten istifade ekmek; ortaklık kurmak; yatırım, imalat ve personel konularında katkıda bulunmaktadır. Hazır ilaçta böyle bir husus Türkiye'de pek yok denebilir. Esasen bu husus daha çok ilaç başlangıç maddeleri imali yönünden kimya sanayinde olmaktadır. Patent ve Know-how konusu ilerde daha geniş ele alınacaktır.

Yatırım ve Planlaması:

Bir ilaç sanayi kuruluşu geçmeden evvel, bu işi yapmayı tasarlayanların genellikle aşağıdaki konuları incelemeleri gerekir.

Amaç: Hangi ilacın veya hangi sınıf ilaçların yapılması istemidir. Amaç'ın gerçekleştirilmesi içinde bir *plan*, *program* ve *projenin* olması lazımdır.

Plan: Eldeki imkânların en iyi şekilde nasıl kullanılacağını gösteren dizedir.

Program: Planlanan bir işin-zaman içindeki uygulama sırasını gösteren dizedir.

Proje: Kapsamı, sınırları tarif ve tesbit edilerek gerçekleştirilmesi istenen yatırım konusudur.

Sermaye: Amaca yetecek para veya kredi demektir. Nekadar paraya ihtiyaç olduğu araştırılacaktır. Genellikle ilaç sanayiinin başlangıçta uzun ve orta vadeli yatırım ve işletme kredisine ihtiyacı olur. Çalışma süresinde de sık sık kısa vadeli kredilere ihtiyaç duyar.

Plan, program ve proje çalışmalarının başarıya ulaşması içinde aşağıdaki konuların ele alınması zorunludur.

Kanunlar: Tasarlanan ilaçları yapmaya kanunca müsaade var mı ve kanunca yetkili ve yetenekli olup olunmadığı öğrenilmelidir.

Patent ve lisans: Yapılacak ilaç yabancı bir firma ile anlaşmayla mı yapılacak? Böyle ise bu ilaç patentli midir? Yoksa lisans veya ticari markayı kullanma anlaşmasını yapılacak? Saptanmalıdır.

Olurluluk: Düşünülen projenin memleketde olurluluğu (fizibilitesi) nedir? Geçerli, kârlı ve faydalı mıdır? Pazarı var mı? İhtiyaç var mıdır? muhakkak araştırılmalıdır.

Birleşik Amerika'da yapılan bir araştırmada bir ilaç fabrikasının bir ilaca yatırım yapması için, o ilacın tedavi edeceği hasta sayısının 200 000 den fazla olması gerekmektedir. Bundan dolayı bazı bölgelere özel veya hasta adedi az hastalıklara karşı ilaç bulma ve geliştirme çalışmaları çok az olmaktadır. Böyle hastalıklara yetim hastalıklar (Orphan Disease) ve bunlara karşı bulunması ticari istek

çekmeyen ilaçlara da yetim ilaçlar (Orphan Drugs) denmektedir. Bugün dünyada 20 ye yakın tedavi yolu bulunmamış yetim hastalık vardır. Bu sebeple hükümetler bu hastalıklara karşı ilaç geliştirme masraflarına fonlar tahsis etmekte veya araştırma yapacakların masraflarına iştirak etmektedir. Mesela Wilson hastalığına karşı Penicillamin, Sistinosis'e karşı Merkaptamin, Miyoklonis'e karşı Oksitriptan, Talasemia'ya karşı Deferoksamin, Üre sentezi bozukluğuna karşı Arginin benzoat, Porfiriya karşı Merkaptoporfinin tedavileri akademik örgütler tarafından gerçekleştirilmiştir. (Pharm. Int. Dec. 1984)

Bina: Yapılacak ilaçlar nerede hazırlanacaktır. Yeni bir inşaat mı yapılacak yoksa kiralık bir yer mi tutulacaktır. Binanın özellikleri neler olacaktır. İlerisi için yeterli genişleme imkanı verecek midir? düşünülecektir.

Malzeme ve Montaj: Alet, makine ve malzeme mevcut mu? Hangi alet ve makinelere ihtiyaç var? Aletler hangi plana göre monte edilecekler? Bilinmelidir.

Yetişkin personel ve Formülasyon: İlaçları kendimiz şekillendirecek (formüle edecek) ise bu (formülasyonları) şekillendirmeyi nerede ve nasıl hazırlayacağız, kontrollerini nasıl yapacağız ve ruhsatlarını almak için ne gibi çalışmalar yapılacağı tesbit edilmelidir.

Personel: En az bir mesul müdür ve bir yetkili, sorumlu teknik personel bulunması şart ve yönetmelik icabıdır. Bugün ilk aranacak personellerden biride teknik kalite kontrol sorumlularıdır.

Mesul Müdür: 1262 sayılı kanunun 5.nci maddesine göre: Türkiye'de ispençiyari ve tıbbi maddeler ve mustahzarat imâline ve bu maksatla labratuvar veya fabrika açmaya Türk Tabip, Eczacı, Kimyager ve ihtisaslarına taalluk eden maddeler içinde Veteriner ve Diş tabibi bir mesul müdürün mesuliyeti altında hakiki ve hükmi şahıslar selahiyettardır.

Satış ve tanıtma ve piyasa araştırması: Satış teşkilatı nasıl kurulacak propaganda ve tanıtma hangi yolla yapılacak, piyasadaki rakipler öğrenilmeli ve ilaçlarımızın onlar karşısındaki üstünlük veya geçerliği nedir? Tahmine çalışılmalıdır.

Türkiye'deki İlaç Sanayiinin Bugünkü Sayısal Durumu:

1984 senesinde Türkiye'de, sosyal yönden örgütlenmiş 81 ilaç fabrikası gözüktüyor ise de S.S.Y. Bakanlığı'na kayıtlı olarak 122 büyüklü küçüklü ilaç laboratuvarı faaliyettedir. Örgütlenmiş 81 ilaç fabrikasından yedisi yabancı sermayeye aittir. (3'ü İsviçre, 2'si Alman ve 2'si de Amerikan) I.E.I.S. yayınlarına göre 1985 deki ilaç satışlarının % 62,64'ü yerli ilaç sanayii tarafından yapılmıştır.

Bu firma-fabrikaların hepsi özel sektöre aittir. Bu fabrikalardan 16 sı 68 çeşit ilaç başlangıç veya yardımcı maddesi üretmek yeteneğindedir, fakat bugün ancak ve yaklaşık 21 çeşit üretmektedir. Bu üretimden yaklaşık 2,8 milyon dolarlık müstahsar ve 10,5 milyon dolarlık da hammadde ihraç edilmiştir. Devletin 3 fabrikası vardır. Toprak Mahsülleri Ofisine bağlı Bolvadin Afyon alkaloidleri fabrikası,

Türk Silahlı Kuvvetleri'nin Ordu İlaç Fabrikası, S.Sigortalar Kurumu'nun ilaç fabrikası. Bu üç fabrikadan son ikisi ancak belirli bir miktarda müstahzar hazırlamakta, genişleme ve işleme kapasiteleri sınırlı bulunmaktadır. Hindistan hükümeti Rusya'dan aldığı teknik yardım ile hazır ilaçlarını devlet eli ile yapmayı yürütmekte ise de maliyet ve gelişme yönünden rekabet'e açılacak duruma gelememiştir.

Türkiye'de İlaç İmal, Satış ve Kontrolüne Ait Kanunlar:

- 1- 1262 sayılı Tıbbi ve İspençiyari müstahzarlar kanunu (1928) 1930, 1940 da 4348, 6243 sayılı kanunlarla ek ve tadilleri.
- 2- 767 sayılı Türk Kodeksi Kanunu (1926)
- 3- 984 Sayılı Ecza Ticarethaneleri ile ziraatte kullanılan zehirli ilaçların satıldığı dükkanlara ait kanun (1927)
- 4- 6197 Sayılı Eczacılar ve Eczaneler Kanunu (1953)
- 5- 4862 Sayılı Eczacılık ve Tıbbi müstahzarat Genel Md. kuruluş kanunu.
- 6- 3959 Sayılı T.C. Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi kuruluş kanunu.
- 7- 1593 Umumi Hıfzıssıhha Kanunu (1930)
- 8- 23.3.1879 da çıkan ihtira beratı kanunu ve buna ek 6563 sayılı (1955) ek kanun
- 9- 551 sayılı Markalar Kanunu (1955)
- 10- 2313 sayılı Uyuşturucu Maddelerin Murakabesi kanunu (1933)
- 11- 1475 sayılı İş kanunu

Yönetmelikler

- 1- İspençiyari ve Tıbbi Müstahzar İmalathaneleri yönetmeliği 1 Kasım 1984—18562 sayılı Resmi Gazete (GMP-İyi İmalat Uygulamaları)
- 2- İthal edilecek ilaç ham, Başlangıç maddeleri, İspençiyari ve Tıbbi Mustahzarlar yönetmeliği. 1 Kasım 1984—18562 sayılı Resmi Gazete

İlaç Sanayiinin Diğer Sektörler İçindeki Yeri:

İlaç Sanayii 1969'da B.M. Meclisi özel komisyonunca yayınlanan rapor da söylendiği şekilde bir konfeksiyon sanayii değildir. Bu deyim bu sahayı bilmeyen ve anlamayanların izlenimidir.

İlaç sanayiini uçak sanayii ile mukayese etmek mümkündür. Nasıl ki uçağın dizaynı, ilkel maddelerinin dışardan alındıktan sonra kontrolü, parçaların bir araya konması, uçuş deneyimlerinin yapılması ve insanları taşımadaki emniyetinin kontrol ve temin edilmesi özel bir ilim ve ayrı bir -Kknow-How-(teknik beceri) isterse, ilaç sanayiide aynı bilimsel ve teknik ölçüleri taşır. Bir uçağın düşmesi ile 200-300 kişi ölür veya zarar görürse bir ilacın bilimsel esaslara uyulmadan yapıl-

ması veya saf olmaması sonucu da binlerce kişi ölebilir ve çok kerede sonradan çıkan hastalıklara yol açar.

İlaçlarda görülecek kusurlar % 75 sanayiın kusuru ise % 25 de kontrol, teftiş ve irşat mekanizması yönünden kamu yönetiminindir.

İlaç sanayii sağlığa hitap eder. Sağlık ise kişisel ve çok duygusal bir konudur. Dış tesirlerden çabuk etkilenir. Hazır ilaç sanayii diğer sanayii kollarına göre geniş kapsamlı fakat ağır olmayan bir sanayidir. Karakter itibari ile *teknoloji ve sermaye yoğun* bir faaliyet sahasıdır. Bu nedenle araştırma ve geliştirme yönü zayıf olan gelişmekte ki memleketlerde istihdam artırıcı niteliği fazla değildir. Mesela A.B.D. ilaç fabrikalarında 1972 senesinde fabrika başına ortalama 150 kişi çalışmakta iken 1983 senesinde bu sayı Türkiye'de ortalama 100 kişi civarındadır.

Buna rağmen ilaç sanayii kendisinde ağır mesuliyet duygusu olan sanayilerden biridir. Diğer bir yöndende ilaç sanayii gerek hükümetler ve gerekse halk tarafından sıkı gözetim altında çalışma yapan bir iş koludur.

Türkiye'de İlaç Fabrikası Açmak İçin İzlenecek İdari Yollar:

a) Mahallin en büyük mülki amirine bir dilekçe ile müracaat etmek ve bu dilekçeye aşağıdaki vesikaları eklemek lâzımdır.

- 1- Fabrika mesul müdürünün diploması ve ihtisas vesikaları ve iyi hal kağıtları.
- 2- Üretim yerinin adresi ve Şehir Planındaki yerini gösterir bir vesika.
- 3- Üretim tesislerinin-Fabrikanın planı.

BÖLÜM II

İLAÇ FABRİKALARININ KURULMASINDA BİNALARDAN İSTENEN MİLLETLERARASI YETERLİK KOŞULLARI

1968'de Helsinki'de iyi imalat ve kontrol üzerinde alınan milletlerarası (WHO) kararlar asgari şartları vermektedir. Bu şartların başında da ilaçların yapılacağı yerlerin durumu ele alınmıştır.

Milletlerarası iyi imalat ve kontrol esaslarını devletimiz 1955 deki ilaç imalat haneleri yönetmeliği ile çoktan tatbik edegelmekte idi. Ancak WHO'nın yeni esasları bizim de yeniliklere göre kendi eski yönetmeliğimizi düzeltmemize vesile olmuştur. Bu konuda sıra ile açıklamalarını yaptığımız konular esas olarak WHO kaidelerine dayanmakta ise de, Avrupa Serbest Ticaret Bölgesi (EFTA), (EEC), PİC ve Fransa, İsviçre, İngiltere ve Birleşik Amerika yönetmeliklerinin farklı yorum ve kaidelerini de kapsamaktadır. Bu hususta en geniş ve titiz yönetmelik Japon GMP'sidir zaman zaman ondan da yararlanılmıştır.

Genel Konum:

Binalar: İdare, imalat, kontrol, araştırma, ambalajlama, depo ve hayvan barındırma ana bölümlerinden oluşur. Bunların uygun yerlerine sosyal bölüm yerleştirilmiş olabilir. İmalat kısımlarının farmasötik ve kimyasal maddeler bölümleri burada ayrıca açıklanmamıştır. Bu ana bölümlerde yapılar içinde alt bölümlere ayrılır, bunları ileride göreceğiz.

Bir ilaç fabrikasının binaları için yer seçilirken şu üç konu en önde gelen koşullardır.

- a) *Alt Yapı ve Çevre*
- b) *İkmal ve Ulaşım,*
- c) *Genişleme İmkânı*

a) *Alt yapı denince*, yol, su, elektrik, gaz, kanalizasyon ve diğer artıkların yok edilmesi için yeterli olanaklar anlaşılır. Buna park yeri de dahildir.

Kanalizasyon ve Su İşleri:

Şehir suyu, içme suyu kalitesinde olmalı ve akışı devamlı pozitif basınç altında olup dışardan kontaminasyona (kirlenmeye) sebebiyet verecek kusurlu tesisatta yapılmış olmamalıdır.

Pis su yolları geri tepmeyecek şekilde geniş, yeterli ve hava menfezli olmalıdır. Çöp ve artıklar binanın hiç bir kısmını kirletmeyecek şekilde toplanmalı ve sıhhi ve emniyetli bir sistemle imha edilebilmelidir. Artık sular için arıtma tesisleri bulunmalıdır. Çevre özellikle imalat ve mamülü etkileyecek, koku, kir ve sıhhi kirlilik bakımından emin olmalıdır.

b) *İkmal ve Ulaşım*: Kolay, ucuz ve süratli olmalıdır. Bunun için dirki fabrikaların genellikle, liman, tren istasyonu ve ana kara yolları çevrelerinde kurulması yeğ tutulur.

c) Fabrikanın ilerde büyümesi ve yeni tesislerin kurulması için yeterli sahaya sahip olunmalıdır.

Teşkilat:

İmalat için yapılacak bina amaca uygun ve yeterli genişlikte olmalıdır. Bu konuda şu koşullar göz önünde tutulmalıdır.

1- Değişik yer ve binalarda gerçekleştirilen imalat safhaları arasında uyum sağlayacak düzende olmalıdır.

2- Değişik ilaçların bir birine karışmasını, bir birini kirletmesini önleyecek işlem alanına sahip olmalıdır.

Binalarda, ilaç başlangıç maddelerinin, kap ve diğer ambalaj malzemelerinin fabrikaya girişi (kabulü) ayrı kapı ve ayrı yerde yapılacaktır. İmalattan çekilen madde ve malzemeler; kalite kontrolü sonunda kullanılmalarına veya yeniden işlenmelerine müsaade edilinceye kadar bekletilecekleri ayrı bir yer bulunacaktır. Kirlettiği maddeleri kullananlarda, kolayca direnç teşekkülüne sebebiyet verebilecek Penisilin-gibi maddelerin imalat şekillerine tamamiyle ayrılmış bölümler tahsis edilecektir.

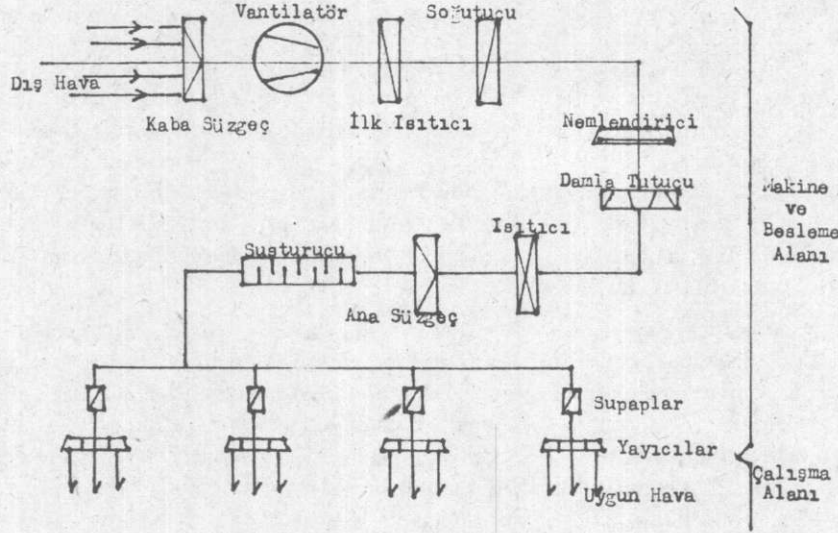
3- Dışardan bina içerisine zararlı canlıların girmesine mani olacak yapıda olmalıdır.

4- Duvar, taban ve tavanları, pürüzsüz, toz tutmayacak, kolay temizlenebilir bir yapı olmalıdır.

Binanın temizliği kolay yapılacak şekilde inşa edilmiş olmalı ve yazılı bir talimata göre her gün bu işlem yapılmalıdır. Binaya tatbik edilecek rodentisid, insektisid, fungisid ve tüssüleme maddelerinin kullanılması bir talimata bağlanmalı ve bu maddeleri kullanırken, ilaçların ambalaj malzemelerinin ve alet ve makinelerin bulaşmaması kesinlikle temin edilmelidir.

Temizlik ve koruma personeli diğer şubelerde çalışanlardan ayrı kimseler olmalı ve ayrı yerlerde oturmalıdırlar.

5- İmalatta, saklamada, aletlerin korunmasında, gerekli Hijyenik şartları taşımamalıdır. Işık, ısıtma, havalandırma, (şekil 2.1) sıcaklık ayarlaması (Air Conditioning) ve belirli nemlilik temin edilebilme koşullarını taşımamalıdır.



Şekil 2.1 Bir İlaç Fabrikasında şematik olarak hava şartlarının düzenlenmesi (air conditioning)

6- Çalışma ve personel emniyetini sağlayıcı nitelikte olmalıdır. Bina'nın genel maksatlar için sıcak suyu da bulunan yıkanma, tuvalet, soyunup-giyinme kısımları bulunmalı ve burarlardan imalat kısımlarına kolay ve kirlenmeden geçilebilmelidir. Binada ayrıca tamir atelyesi bulunmalıdır.

7- Özel şartlarda ki imalat için ayrı bir bölüm olmalıdır.

Yukarıda özetlenen koşullara ilave olarak Dünya Sağlık Teşkilatının (WHO) iyi imalat uygulaması için istediği koşullar ile Amerikan gıda ve ilaç işleri idaresinin (FDA) öneri ve istekleri ilaç imalatının maliyetini artırmıştır. Ayrıca imalat teknolojisindeki hızlı gelişmelerde bu sanayii çok pahalı kuruluşlar haline sokmuş bulunmaktadır. Bu nedenler ilaç sanayii kuruluş planlarında, genellikle binaların geniş tutulmasını önleyici etki yapmaktadır. Böylece imalat ve faaliyet ilerledikçe eski binalarda sık sık yeni değişiklikler ve ilaveler yapmak zorunluğ u doğar. Bu güçlükler e önlemek için, sanayici genellikle şu yollara baş vurmaktadır.

1- Bina teşkilatında kolay değişiklik yapılabilecek bir plan kullanarak inşaat maliyetini azaltmak. Mesela bölmeleri hareketli alüminyum doğramadan (camlı) yapmak gibi.

2- Fabrikayı verimli ve olumlu (rasyonel) çalıştırmak: Şöyleki yeni imalat metodları ve yeni formüllerle aynı miktarda insanları daha çok verimle çalıştırmak. Otomatizasyon.

3- Belirli bir ilacın çok satılmasını temin ederek, çıkış kalemini azaltıp az değişik ambalajlama imkânını bulmak.

Bina Tipi:

Yer varsa tek katlı yoksa çok katlı binalar yapılmalıdır. Tek katlı binalarda inşaat maliyeti düşük yerleştirme kolay olmasına karşın çok katlı binalarda arsa maliyeti düşük ve haberleşme imkanları kolaydır. Buna rağmen yapı planlaması gayeye ve imkanlara ve şartlara göre çok uzun araştırmayı gerektirir. Yinede en önemli faktör maliyetin uygunluğudur. Fabrika imalatında bugün zaman faktörü göz önüne alınırsa prefabrik inşaat yeğ tutulmaktadır. Farmasötik sanayide inşaat maliyetini artıran faktörlerden birisi de kat-tavan yüksekliğinin artması ve asma katlara ihtiyaç duyulmasıdır.

Farmasötik sanayi binalarının inşaatı lüks ev inşaatı maliyetine varmaktadır. Gerek planlamada gerekse inşaat tipinde ve gerekse yerleştirme ve hatta sosyal kısımların tayininde, Eczacıların mühendis ve mimarlarla beraber olması lazımdır. genel yapımda geçişlerin (koridor) mümkün olduğu kadar kısa tutulması ve azaltılması maliyeti azalttığı gibi ilerdeki büyümeyi göz önünde tutarak planlamakta çok önemli faktörlerden birisidir. Çalışanların sağlığını ve verimliliğini koruyacak (mesela: Sesin zararlı etkisini azaltma) bir yapı oluşturmak bile Farmasötik Sanayi in maliyetini artırıcı sebeplerdendir. Denebilir ki Farmasötik sanayi, teknolojik gelişmişlik düzeninin yüksek olması nedeni ile sanayiler içinde binaları en pahalıya mal olanlardandır. Bütün zorluklara rağmen bina inşaatının maliyetini etkileyecek kısıtlamalardan sakınmak lazımdır.

İlaç Fabrikalarında Özel Çalışma Koşulları Taşıyan Bölümler:

Böyle Bölümlerde A: Kabına konduktan sonra sterilize edilemeyecek ilaçlar ile kabına konduktan sonra sterilize edilecek ilaçlar hazırlanır. Bu ilaçların kapalı sistemde aseptik ve aşağıdaki şartları taşıyan bölümlerde imal edilmesi gereklidir.

- 1- Bu kısımlara ayrı bir geçit ile soyunma giyinme ve yıkanma yerinden geçilmelidir.
- 2- Bütün kapılar içerden dışarı hava basıncı ile kendiliğinden kapanır olmalıdır. Sürgülü veya pilli kapı olmamalıdır.
- 3- Çalışma yerindeki hava basıncı koridorların hava basıncından fazla olmalıdır.
- 4- Özel çalışma yerine giren hava, toz ve bakteri tutan filitrelerden geçtikten sonra gelmelidir. HEPA Filtreleri (0,45 mikron gözenekli)
- 5- Çalışırken oluşacak kirlilik ve toz danelerinden, yapılan ilaçları korumak için hazırlama işlemi Laminar hava akımı temin eden bankolarda yapılmalıdır.
- 6- Çalışma esnasında oluşan tozları çekip atmak için aspirasyon tertibatı olmalıdır.
- 7- Toz çıkarması muhtemel işlemlerde makina ve cihazlara özel aspirasyon üniteleri konulmalıdır.

8- Çalışma yerinde oluşan hava hareketleri ve ceryanı toz çıkarmayacak şekilde ayarlanmalıdır.

9- Toz yapabilecek ambalaj malzemeleri ayrı bir bölümde işlem görmelidir.

10- Oluşması muhtemel tozların hazırlanan ilaçlar üzerinde toplanmaması için elektriksel etkileri yok etmeye ve engellerle mani olmaya çalışmalıdır.

11- Hava süzgeçlerinin yeterliği sık sık kontrol edilmelidir.

12- Özel çalışma yerindeki hava mikrop ve toz dane adedi yönünden sık sık kontrol edilmelidir.

13- Sözlü haberleşme vasıtaları kolay temizlenebilir yapıda olmalıdır.

14- Özel çalışma koşullarındaki bölümlerin duvar-taban ve tavanları, kapılar ve camlı kısımlar pürüzsüz toz tutmayan ve kolay temizlenir ve gaz sterilizasyonundan etkilenmeyen yapı ve malzemede olmalıdır.

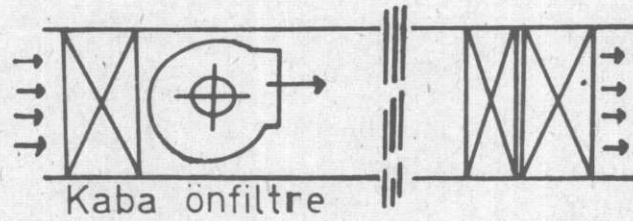
15- Sonradan sterilize edilecek ilaçların imalat yerinde havanın HEPA filitrelere geçirilmesi muhakkak istenen bir şart değildir.

Bu tip çalışma yerlerinde el yıkamak için lavabo olmayacaktır. Mümkün olduğu kadar az personel ile işlem yapılacaktır.

Özel Koşullarda Çalışacak Odalara Dışardan Temiz Hava Verme Yöntemleri:

1- Kaba filitrelerden geçirilerek hava verme

2- Kaba süzgeçten geçen havayı çok küçük, muhakkak danecikleri tutan absolut süzgeçlerden (HEPA) geçirilerek hava verme (Şekil 2.2)



Şekil 2.2 HEPA Süzgeci

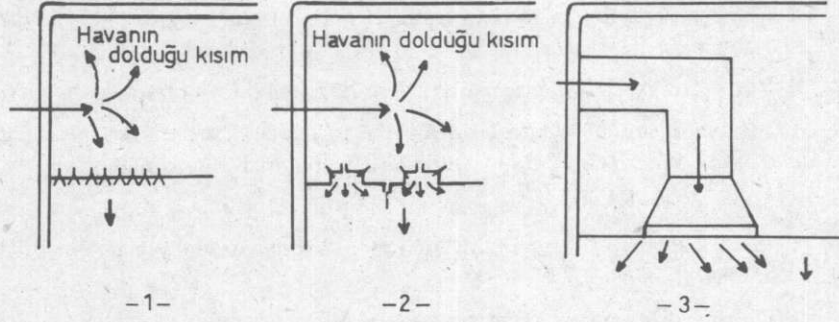
Tam Süzölmüş Mikrop ve Tozsuz Havanın Odalara Verilişi:

İki yöntem kullanılır.

A) Geleneksel yöntemle, tavadan, çalışma salonuna değişik biçimdeki delikli yollardan hava verme, buna konvensiyonel yöntem denir.

B) Laminar akım olarak dikey veya yatay tek yönde hava verme.

A) Araştırmalar konvensiyonel hava akımının daha yeterli ve ucuz olduğunu göstermiştir. Bu usul için üç sistem tatbik edilmektedir. (Şekil 2.3)

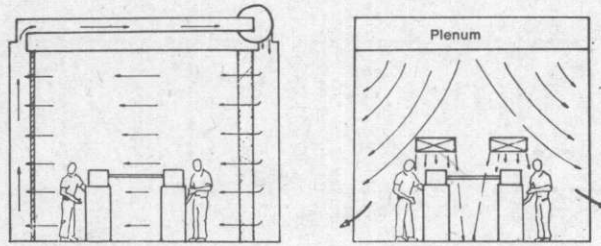


Şekil 2.3 Geleneksel Hava Akımları

- Süzölmüş havanın tavadaki deliklerden aşağı verilmesi sistemi.
- Tavandan girinti çıkıntılı aralıklar arasından hava verilmesi sistemi.
- Anemostat denen pahalı fakat kolay temizlenen ve havayı evvela kendi içinde dağıtan sonradan salona düzgün bir biçimde yollayan tertibat sistemi.

Her üç tip teşkilattada önemli olan salonda hava ceryanı ve turbulansını önlemek ve personelin rahatsız olmasına engel olmaktır.

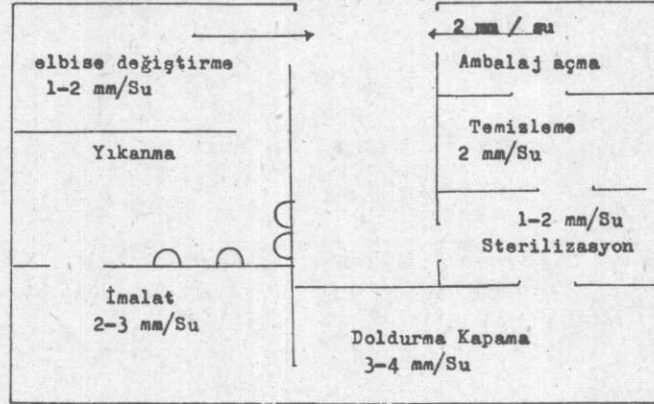
B) Laminar akım iki tipte olur: 1- Dikey Laminar akım 2) Yatay Laminar akım. Dikey olan daha çok zehirli fazların atılmasında yeğ tutulur. Şekil 2.4



Şekil 2.4 Solda Laminar hava akımı, Sağda geleneksel hava akımı

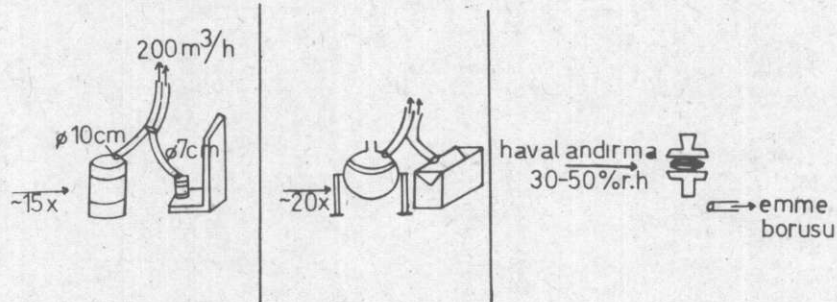
Temizlenerek içeri verilen havanın basıncı (Temiz-arınmış odaların hava basıncı) koridorlardan veya yan odalardan daha fazla olmalıdır ki (pozitif basınç) dışardan hava ile kirlilikler içeri girmesin. (Şekil 2-5) Bu basıncın genellikle 2-3 mm su basıncında olması yeterlidir. Aseptik şartlarda çalışılacak ise yatay hava akımının hızı yaklaşık 0,45 m/S olmalıdır.

Her iki havalandırma sistemi karşılaştırıldığı takdirde geleneksel havalandırma yöntemi aynı anda çalışma yerindeki aletlerden ve imalat bölümlerinden tozu



Şekil 2.5 Özel İmalat Alanında Positif hava Basıncı mm/su
 $1 \text{ mm/su} = 0,00001 \text{ atm.} = 98.1 \text{ dyn/cm}^2$

özel olarak almaya imkân vermesi bakımından laminar akım yöntemlerinden daha elverişlidir. (Şekil 2.6) ve çok ucuza gelmektedir.



Şekil 2.6 Tozların Emilmesi

Bütün dikkatlere rağmen çalışma yerlerinde muallak madde bulunmasının kesin bir şekilde önüne geçmek mümkün olmamaktadır. Tablo 2-1

Şekil 2-7 bir çalışma yerinde değişik saatlerdeki toz daneleri adedini göstermektedir.

Steril Olarak Kullanılmayan Farmasötik Preparatların Mikrobik Yönden Özellikleri:

Hemen hiç bir ana madde yoktur ki, çok sıkı ve özel aseptik istihsal yöntemi kullanılmadan mikropsuz olarak elde edilsin. Mikrop taşıma yönünden en şüpheli maddeler önem derecesine göre hayvansal, bitkisel ve mineral menşeli olanlardır. Bundan dolayı bütün ve fakat öncelikle bu maddelerle yapılan imalatlarda, başlangıçta ve imalat safhalarında maddelerin mikrop luluk dereceleri kontrol edil-

melidir. Bu nedenlerden maddeler mikropların çoğalmayacağı şartlarda saklanmalıdır.

Tablo 2.1

Avrupa Farmasötik Teftiş Anlaşması¹
(PIC) PHI/ 72
Steril Mamul Hazırlamak İçin Temiz Alan

Derecesi (Sınıfı)	Son Süzgeç Yeterliliği BS39,28 (*)	Saatte Hava Değişimi	m ³ havada buluna- cak azami danecik adedi (**)		m ³ havada bulunacak azami Canlı Mikro- organizma (***)
			0.5 um	5 um	
A Tek yönlü ha- va akımlı Çalı- şma Yeri Aseptik oda	99.997	Dikey akım 0.3 m/S ⁰ Yatay akım 0.45 m/S ⁰	3500	0	Birden Az
B Aseptik oda	99.995	5-20	3500	0	5
C İnfizyonlar,dol- durma ve son- radan sterilize edilen	99.95	5-20	350 000	2000	100
D Doldurmaya ka- dar işlemler	95.0	5- 20	3500 000	20.000	500

(*) BS3928—Sodyum Alev testi metodu. İngiliz Standartı.

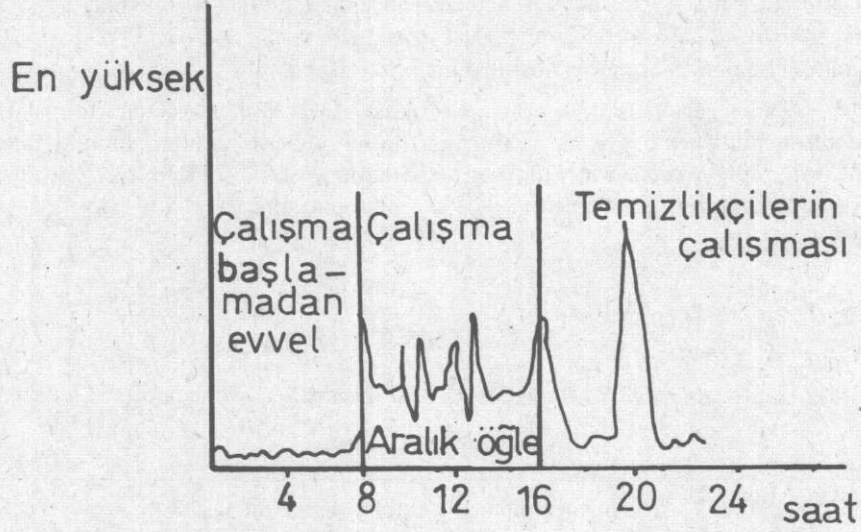
(**) Bu şartlar, kısa temizlik ve insanların bulunmadığı zamana aittir.

(***) Hava numuneleri ile tesbit edilen ortalama değer.

(1) Farmasötik müstahzar imalatlarının teftişlerinin karşılıklı olarak tanınması anlaşması.

USA ve FDA nın özel şartlar zorunluğu olan alanlardaki, havanın kontrolu-
na koyduğu sınırlar.

- Çalışılan yerdeki havanın bir-Cubic-foot (bir foot 30,5 cm) hacminde iri-
riligi 0,5 mikron dan fazla muallak daneciklerden 100 000 den fazla ve
iriliği 5 mikrorondan fazla olan daneciklerin adedi de100 den fazla ol-



Şekil 2.7 Çalışma Yerinde Mutlak Madde düzeyi.

mayacaktır. Bu sayımların, birincisi otomatik aletlerle ikincisi ise mikroskopla yapılır.

- Ortamın sıcaklığı $22 \pm C^{\circ}$ olacaktır.
- Relatif nem en çok % 50, en az % 30 olacaktır.
- Çalışılan yerdeki hava basıncı dış çevreden 0,05 inch su basıncı fazla olacaktır.
- Çalışılan yerdeki temizlenmiş hava en az saatte 20 defa devir edecektir.

Özel şartları taşıyan alanın-ampul-şişe doldurma kısmındaki havada: Foot küp havada 100 adet den fazla çapı 0,5 mikron iriliğinde ve daha iri danecik bulunmayacaktır.

- Sterilizatorlere gelen basınçlı hava yağsız kompresörlerden verilmeli ve rutubeti alınmış hava olmalıdır.
- Bütün bu alanlarda havanın kalite kontrolü her gün en az bir defa yapılmalı ve haftalık değerlendirilmesi işlenmelidir.

U.S.P. (XXI)'deki Birkaç Maddenin Mikrop Taşıma Sınırları : (1985)

Alumina and Magnesia Oral Suspension, Alumina and Magnesia and Calcium Carbonat Oral Suspension ve Aluminum Hydroxide Gel in 1 ml sindeki toplam aerobik mikrop sayısı 100 adedi geçmeyecektir. Bir gram Laktoz da 100 ve jelatinin 1 gramında da aerobik mikrop adedi 1000 den fazla olmayacaktır. Sodyum Alginat in gramında 200 adedi geçmeyecektir.

Kakao'nun bir gramında 5000 adetden fazla mikrop bulunmayacaktır. Ayrıca; Kimotripsin, Dehidrokolik asid, Dijitalin kapsul, Tripsin, Arap zımkı, Laktoz

jelatin, Nişasta, Nişasta sodyum glikolat, kitre zımkı, pudra şeker ve sıkıştırılabilir şeker tozu ve daha bazı maddelerde Ps. Aeruginosa, St. Aureus, E. Coli ve Salmonella bulunmamasını şart koşmuştur.

Eşasen genellikle oral çözeltiler, topik olarak kullanılacak preparatlar ile sterilize edilmeyen bütün ilaç şekillerinde bu mikropların bulunması zararlı, bulaşık, mikroplu olduklarını, kullanılmayacaklarını gösterir. (Tablo 2-2) Yardımcı maddelerin imalat yöntemlerine göre de mikrop taşıma sınırlarını göstermektedir.

Tablo 2.2

Farmasötik Etken ve Yardımcı Maddelerde Temizlik Yönünden Mikrop Sayısı
(Pharm. Ind. 12. 1984)

İmal	Etken ve yardımcı madde max. aerobik mikrop sayısı gram-ml	1 gram veya 1 ml de bulunmayacak	10 gram veya 10 ml de bulunmayacak
Son kabda Sterilize edilecekler	10 ³	E. Koli St. aureus Ps. aeruginosa	Salmonella
Aseptik imal ve içinde anti mikrobik madde bulunan	10 ²	E. Koli St. aureus Ps. Aeruginosa	Salmonella
Aseptik imal edilen ve içinde anti. mik. bulunmayan	Steril		

Sanitasyon ve Hijyen:

Sanitasyon deyimi Ülkemizin G.M.P. yönetmeliği ve Dünya Sağlık Teşkilatı önerileri yönünden "temizlik" karşılığıdır. Bizim yönetmeliğimizin 9 uncu maddesindeki açıklanması şöyledir. İlaç imal yerlerine aşağıdaki sıhhi temizlik şartları aranır. Üretim yeri temiz, derli toplu olmalı, birikmiş çöp, haşerat bulunmamalı, temizlenecek saharlar ve temizleme aralıkları, takip edilecek temizleme işlemleri ve temizlik için kullanılacak araç ve malzemeleri, temizlik işlerini yapan ve bundan sorumlu olan personelide kapsayan sıhhi temizlik programı (Sanitasyon) bulunur.

İmalat sahalarında yemek yeme, sigara içmeye ve hijyenik olmayan uygulamalara müsaade edilmez. Yeterli, temiz, iyi havalandırılmış tuvalet, el yıkama imkanları ve elbise değiştirmek için odalar bulunmalı ve bunlar imalatta çalışan personelin kullanması için çalışma yerlerine yakın olmalıdır.

Hijyen:

Sanitasyonuda içine alır; hem koruyucu tedbirler hemde mikrobiyolojik (işlem esnasında ve mamül ürünlerdeki) kontrolü kapsar.

Her iki deyimnin amacı ilaçları yabancı ve mikrobik maddelerden korumaktır.

Farmasötik Endüstride mikrobik bulaşma kaynakları şunlardır:

İnsan, Çevre, Alet ve Makineler, imalat işlemleri, başlangıç maddeleri ambalaj malzemeleri.

Farmasötik imalatta aranan hijyen ve mikrobiyolojik şartlar 1870 den itibaren çoğalarak ilerlemiş ve büyük tekâmül göstermiştir. 1870 de ilaçların imalat esnasında mikroplarla bulaşabileceği de anlaşılmış, 1963 de steril olmayan ilaçlarında mikrop yönünden hastalıklara sebep olabileceği saptanmıştır. 1969 da WHO nun öncülüğü ile ilaç fabrikalarındaki hijyenik ve mikrobik kontrol yöntemleri tesbit edilmiştir. 1978 de işlem esnasında ve mamulde yapılacak kontrollerin geçerliği ve yeterliğinin kanıtlanması (validation) prensipleri tesbit edilmiştir. 1983 de de hijyenik şartların idamesi için alınacak önlemler tesbit edilmiştir.

Fabrikalarda bu konuda aşağıdaki protokol tutulacaktır.

- Temizlenecek saha ve temizleme zamanları,
- Temizleme için kullanılan metod ve aletler,
- Temizlik personeli ve sorumluları.

Bunlar dışında imalat yapılan alanın yakınlarında lokanta, tuvalet, sigara salonu bulunmamalıdır. İmalata girmeden-el yıkamak-elbise değiştirmek için lüzumlu oda ve yerleri imalat sahası yanında veya yakınında olmalıdır.

GMP hijyen kurallarına ilave olarak ileri memleketler fabrikalarındaki tuvalet ve yıkanma şartlarında tesbit etmişlerdir. Bu konuda U.S.A. nın İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği idaresinin (OSHA) yönetmeliğine göre (29 CFR 1019. 141) her fabrikada kadınlar için ayrı, erkekler için ayrı tuvalet ve yıkanma odaları olacaktır. İşçi adedine göre tuvalet (yüznumara, helâ, aptesthane) miktarı en az aşağıdaki sayılarda olacaktır.

Ayrıca her üç tuvalet (aptesthane, helâ) için en az bir tane lavabo (el yıkama yeri) olavaktır.

1475 sayılı iş kanunu gereğince çıkarılmış tüzük hükümleri tam olarak uygulanmalıdır (Bu tüzük ileride açıklanacaktır).

Kullanacak Şahıs Sayısı	En Az Abdesthane Miktarı (Tuvalet)
1 – 15	1
16 – 35	2
36 – 55	3
56 – 80	4
81 – 110	5
111 – 150	6

Alet ve Malzeme:

Eczacı ilaç sanayiinde, değişik müstahzarların hangi alet ve malzemelerle yapılacağını yüksek eğitimde öğrenmiş tek meslek adamıdır. Bu konular Farmasötik Teknoloji Bölümü anabilim dalı programı içinde öğretilmektedir. Eczacı özellikle alet seçiminde en ucuz ve yeterli alet ile en verimli iş çıkartmayı amaçlamalıdır. Örneğin senede 10 000 kutu veya şişe satacağı bir tablet (müstahzarı) için dakikada 5 000 tablet basan bir makine satın alınması-hem alet yönünden pahalı hemde aletin bir ayda bir senelik işi bitirip artıl kapasite halinde durarak fiyat artmasını sonuçlar. Derslerde okunan özel konular dışında, genel olarak alet seçerken, yerleştirirken ve bakımı için şunlar göz önünde tutulmalıdır.

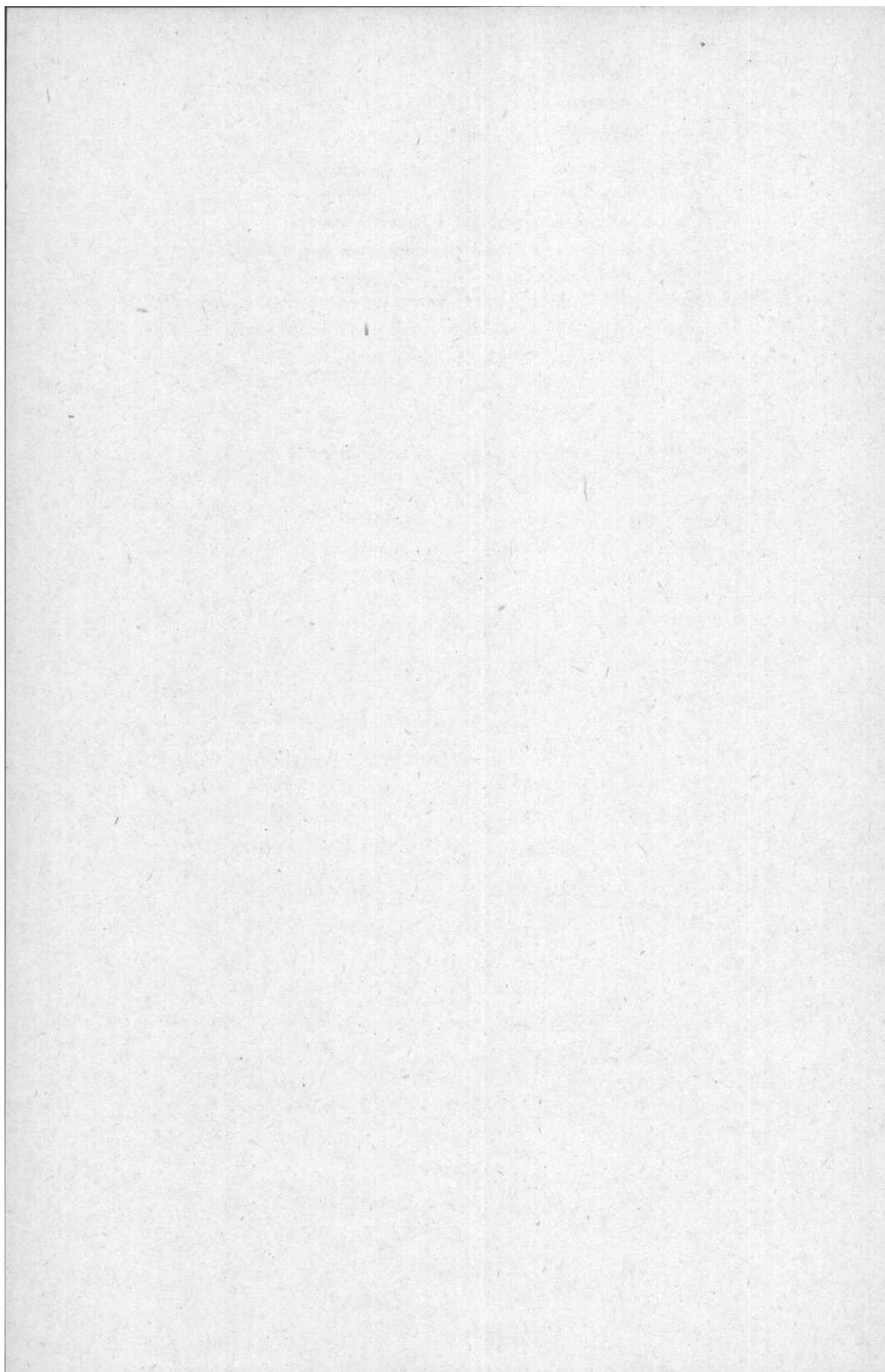
- Kullanılma amacına uygun olmalıdır.
- Herzaman kolay temizlenebilmelidir.
- Çalışması kolayca takip edilebilmelidir.
- İlacın ve ambalaj malzemesinin imalat esnasında çapraz kirlenmesini en az düzeye indirebilmelidir.
- Bazı imalat işlemlerinin atlanması, unutulmasını, önleyici bir tertip ve konumda olmalıdır. Örneğin: Çözelti hazırlama karıştırma, süzme, sterilizasyon gibi işlemlerin sıralı olması gibi.
- Aletlerin temizliği, zaman zaman kontrolü ve yedek parçalarının muhafazası iyi izlenebilmelidir, tamiri kolay olmalıdır.

Depolar:

Binalarda imalat bölümleri dışında depolama bölümleride özel önem gösterir. Bu konuda sınırlamalar konması mümkün değilse de genel olarak deyinecek hususlar şunlardır.

- 1- Alanı ve ışıklandırması yeterli olmalıdır.
- 2- Kuru ve temiz tutulması mümkün olmalıdır.
- 3- Koyma ve alma işlemleri kolay olmalıdır.
- 4- Lüzumlu yerleri sıcaklık ve nem yönünden ayarlı olmalıdır.
- 5- Özel bölümlerle ayrılabilir olmalıdır.
 - a) Satılabilir onayını almış mamüller için ayrı,

- b) Karantinaya alınmış mamüller için ayrı,
 - c) Başlangıç maddeleri için ayrı,
 - ç) Ambalaj maddeleri için ayrı bölümleri olmalıdır.
- 6- Yanıcı ve patlayıcılara uygun ayrı bölümleri olmalıdır.
 - 7- Yüksek toksisitede, narkotik ve tehlikeli ilaçların kilit altında korunacağı bölümleri olmalıdır.
 - 8- Bozuk veya toplatılmış ilaçlar tamamen ayrı yeryerde saklanabilmelidir.
 - 9- Hayvan saklama ve bakım yerleri bina dışında ayrı bölüm halinde olmalıdır.



B Ö L Ü M III

İYİ İMALÂT VE KONTROL UYGULAMALARI (GOOD MANUFACTURING AND LABORATORY PRACTICE) GMP-GLP

Hazır ilaç (Farmasötik müstahzar) imalâtçısının birinci görevi halka, hastaya "nitelikli", emniyetli ve etken (quality, safety, efficacy) ilaç sunmaktır. Hayat koruyup kurtaracak bir ilacın imalatında bu şartların ihmali veya herhangi birinin yokluğu af ve kabul edilmez. Bu nedenledir ki ilaçlar, bilimsel ve teknolojik olarak kalite, emniyet ve etkenliği temin eden geçerlikte (itibarlı) uygulamalarla hazırlanmalıdır. Geçerli ve itibarlı uygulamayı temin etmenin yolu da geçerliliğin ve itibarın kanıtlanması ile olur. İşte bir ilaç imalatının geçerlik ve itibarının kanıtlanma sistemine-milletlerarası deyim ile "Validation" denir. Bu kelime ilaç sanayiinde temel bir deyim olarak sık kullanılır olmuştur.

Çünkü: Bir imalât sonunda, istatistiksel hesaplarla alınan numunelerde yapılan analiz ve kontrollerin, müstahzarların zaman zaman piyasadan çekilmesini önleyemediği saptanmıştır.

Böylece müstahzarlardaki hataların bir çoğunun imalât safhalarında, değişik etmenlerin etkisi ile oluştuğu anlaşılmıştır.

Bu nedenlerle, ilaçlardaki, nitelik, emniyet ve etkenliğe her zaman güvenebilmek için bütün imalât işlemlerinin geçerliliğinin kanıtlanmasına (Validation) ihtiyaç vardır. Demek ki sanayide Validation kelimesinin manası: *Kısaca bütün işlemlerin istenen standartlara uygunluğunun geçerli olduğunu kanıtlamak demektir.*

Bilimsel literatürde (Validation) geçerliliği kanıtlamanın anlamı:

A) 1980 FIP (Federation International Pharmaceutique) de Validation şöyle tarif edilmiştir. İmalâtın güvenilir ve tekralanabilir olduğunu kanıtlamak için oluşturulmuş sistematik yollardır.

B) Amerikan literatüründe "Validation" bir işlemin doğru bir bilimsel temele, iyi oturtulmuş olduğunu göstermek için tertip edilen bir sistemdir.

C) Validation (PİC-PH 1/22); Belirli şart sınırları içinde istenilen sonuçları elde etmek için kullanılan işlemlerin geçerliğini güvenilirliğini gösteren kanıtların elde edilmesi ve belgelenmesidir.

Bu tariflerde geçen bir işlem kelimesi var, o halde, işlem ne demektir? İşlem: Maddelerin mamul haline getirilmesidir. Madde mamul haline gelmek için, başlangıç maddelerinin özellik belgesi hazırlanır, alınır, kontrol edilir, bunlar için kullanılacak aletlerin uygun seçilip seçilmediği, iyi çalışıp çalışmadığı, mamulun istenilen kalitede olup olmadığı, araştırılır. O halde işlem bütün imalat safhalarını kapsar ve geçerlik ve itibarlılığın temini için yapılan çalışmaların (Validation) içine girer. Yine tarifelerde imalatın *Sistematik yollar* veya *doğru* bilimsel yollarla yapılarak yapılmadığının araştırılması istenmektedir.

Bu istekleri temin etmenin iki yolu vardır.

a) İşlemleri, analizler dahil, baştan sona kadar takip ederek, neler ve ne gibi aksama ve değişikliklerin olabileceğini görmek ve araştırmak.

b) Madde ve malzeme, makine ve aletlerin kullanılan yöntemin ve insanların uygunluğunu ve ayrı ayrı yeteneklerinin tesbiti, hata veya noksanların nereden gelebileceğinin araştırılması.

Tarifi özetlemeden evvel tabiattan bir misal vermek isterim. İnsanoğlu Allahın yarattığı bir mamüldür, insanın da itibarlı, her yerde sözü ve hatırı geçer olması istenir. Bunun içinde ahlakı, çalışkanlığı, dürüstlüğü ayrıca eğitim derecesi, yaşam düzeni araştırılır.

Özetle; ilaç şeklinin doğuşundan dağıtımına kadar her safhasının uygun, geçerli, güvenilir yollardan geçerek oluştuğunu takip ve tahkik etmeye; geçerliliği kanıtlama, Validation denir.

Bir mamulun itibarlı-geçerli işlemlerle imal edilmiş olduğunu gösteren veriler nelerdir.

- 1- Mamul doğru maddeyi içeriyorsa,
- 2- Esas ve doğru maddeyi beklenen oranda içeriyorsa,
- 3- İstenen saflıkta ise,
- 4- Belirlenen yöntemlerle, doğru şekilde imal edilmiş ise,
- 5- Uygun ambalajlara konmuş ise,
- 6- Tanınması için doğru şekilde ambalajlanmış ise,
- 7- Uygun şekilde muhafaza edilmesi temin edilmişse,
- 8- Aynı değerde ilaç, bu aynı işlemlerle her zaman elde edilebiliyor ise; bu mamulun-geçerliliği ve itibarlılığı kanıtlanmış (takip, tahkik ve temin edilmiş-Validation yapılmış) demektir. Dünya Sağlık teşkilatının ve Ülkemizin iyi imalat uygulamaları şartları ve yönetmelikleri yukarda sözü edilen-Nitelik, Emniyet ve Etkinliği ilaçlarda sağlamak için hazırlanmışlardır.

Fabrikalarda, genellikle iyi imalat da geçerlilik, *döküman* yönünden dört ana işleme dayanır.

a) İmalat işlemlerinin dikkatli ve detaylı (ayrıntılı) bilimsel bir dökümantasyona dayandığının onaylanmış olması,

b) Her seri imalatın her safhasında onanmış yöntemlerle kontrolü yapıldığını gösteren kayıtların bulunması,

c) Depoya veya satışa müsaade edilmeden evvel seriye ait bütün döküman ve verilerin gözden geçirilmiş olduğunun belgelenmesi,

d) İmalatta yapılacak en ufak bir değişikliğin dahi yetkililer tarafından onaylanmış olması.

Bütün bu bilgileri içinde toplayan-veren bir dosya bulunması şarttır. Bu dosyaya Master doküman dosyası denir. Eğer bu dosya yeni bir ilâca ait ise "prospective Validation" eski bir ilacın yeni baştan gözden geçirilmesine ait ise "Retrospective Validation" dosyası adını alır.

F.I.P.: Bir imalatın her safhası, alet ve kontrol işlemleri bir iki defa baştan ele alınıp emniyetli ve isteğe uygun sonuç alınca geçerliliğin kanıtlanmış olacağını kabul eder. Geçerliğin *tekrar* ve yeniden kanıtlanmasının (Validationın) ancak aşağıdaki hallerde gerekli olacağını önerir.

- Eğer mustahzarın terkiibinde veya imalat işleminde veya kazan (seri) miktarında değişiklik olursa,
- İmalatta kullanılan aletlerde büyük değişiklik olursa,
- Esas aletler yeni bir tip ile değiştirilmiş ise,
- İmalat yapılan şartlarda büyük değişiklik olmuş ise,
- Alet ve makinelerde bakım için büyük bir işlem yapılmış ise,
- Kalite kontrol metodlarında büyük değişiklik yapılmış ise.

Eğer imalat içi kontroller ve kalite kontrolleri sonuçları, ihtiyaç gösteriyorsa geçerliğin kanıtlanması tekrar yapılmalıdır.

İngiltere iyi imalat uygulamalarının temel şartları olarak şunları vermiştir.

a) Herhangi bir imalat faaliyetine geçmeden evvel imalatın safhaları iyice tarif ve tesbit edilmiş olmalıdır.

b) İmalat içi en az aşağıdaki luzumlu imkânlar sağlanmış olmalıdır.

- 1- Yeterli derecede eğitilmiş personel,
- 2- Yeterli bina ve alan,
- 3- uygun ve yeter aletler,
- 4- İşe uygun madde ve malzeme,
- 5- Uygunluğu tasvip edilmiş imalat işlemi,
- 6- Yeterli saklama ve nakil imkânları.

Personel:

Meslek Adamları ve Teknik Elemanlar:

Her ilaç imal yerinde enaz bir imalat sorumlusu, bir de kalite kontrol müdürü (sorumlusu) bulunacaktır.

Dünya Sağlık Teşkilatı önerilerine göre ilaç imalatını yürüten sorumlu ile kalite kontrol sorumlusu her memleketin kanunlarında belirtilen yüksek eğitim görmüş kimselerden olacaktır.

Bu kimseler yüksek eğitimleri sırasında en az şu konularda yetişmiş olmalıdırlar:

Kimya (Farmasötik-Tıbbi Kimya, Analitik Kimya, Biyokimya) Farmasötik Teknoloji, Mikrobiyoloji, Farmakoloji, Toksikoloji, Fizyoloji-Histoloji ve bunlarla ilgili diğer bilimler (Matematik, birim işlem, ...). Bu kimseler ayrıca belirli bir süre deneysel imalat ve kontrol çalışmaları yapmış olmalıdırlar. Bu deneysel çalışmalarında belli bir süre tecrübeli kimseler yanında çalışarak geçirmiş olmaları lazımdır. *Bu uzmanların kendi konularından başka konularla, idari, personel ve muayene işleri gibi, ilişkileri olmaması şarttır.* Bu konuda S.S.Y. Bakanlığı yönetmeliğinin 5. maddesinde şu nitelikler istenir.

a) *Mesul Müdür:* 6243 sayılı kanun ile değiştirilen 1262 sayılı kanunun ve 1984 tarihli yönetmeliğin 5 nci maddesine göre ispençiyarı ve tıbbi maddeler ve mustahzarların imaline ve bu maksatla laboratuvar ve fabrika açmaya, Türk Tabip, Eczacı, Kimyager ve ihtisaslarına taalluk eden maddeler için de Veteriner ve Diş Tabibi olanlar selahiyettardır. İlaç imal, kalite kontrol ve farmakoloji konusunda uzmanlık belgesi olanlar tercih edilir.

b) *Sorumlu Teknik Personel:* Tesbit edilmiş spesifikasyonlara göre ilaç imal işlemlerini yürütebilecek yüksek düzeyde eğitim görmüş ve yeterli sayıda personel bulunur. Bakanlık lüzumlu gördüğü takdirde personeli artırabilir.

Bu fıkradan kasit, imalatın bir birine çok yakın olmayan meselâ parenteral yolla kullanılacak müstahzarlarla, Tablet imalatı için aynı teknik eleman (eczacı), tek bir mesul şahıs çalıştırılmayacağıdır.

İlaç fabrikalarında imalat sorumluluğu ve kalite kontrol sorumluluğu konusunda, Almanya, Amerika, Fransa, Hollanda, İsveç gibi memleketlerde deneyimli veya master yapmış Eczacılarla, Eczacılık Fakültelerinde bu konularda en az master yapmış kimyagerler çalıştırılmak zorunluluğu vardır.

Yönetmeliğin 6 ncı maddesine göre de: Mesul Müdür tarafından, imalat sorumlusu ile kalite kontrol sorumlusunun yetki ve sorumlulukları, yazılı olarak tespit edilir. Kalite kontrol sorumluluğu ve *imalat sorumluluğu aynı kişide olamaz.* Mesul müdür, kalite kontrolü ve *İmalattan sorumlu* personel imal yeri dışında meslek kuruluşlarında seçimle alacakları görevlerden başka hiçbir görev yapamaz.

Mesul müdür, imalat sorumlusu ve kalite kontrol sorumlusu mesai saatlerinde üretim yerinde bulunmak ve mesaiye katılmak zorundadır. Görevde bulunmadıkları takdirde yerlerine vekalet edecek aynı şartları haiz vekil görevlendirirler. *Mesul müdürün üç günü aşan ayrılımlarında mahalli sağlık otoritesinden izin alması gereklidir.*

Bu (experler) uzmanlar tam yetkiyle ve serbesti ile çalışmalıdırlar. Bu experlere ilave olarak yetişmiş teknik personele gerek vardır. Bu teknik personelde *Yüksek standart ve kalite temini ve anlayışı bakımından kurslara tabi tutulmalı ve bilgileri her an tazelenmelidir.* Bu kurslarda özellikle GMP ve hijyen konuları işlenmelidir. İlaçların emniyet veya kalitesini etkileyecek bariz bir hastalığı olan veya açık yarası bulunan hiç bir personel imalatla görevlendirilmez.

Hasta personelin başlangıç maddeleri, ara maddeleri veya mamul ile temas etmeleri men edilir. Personel sık sık sağlık muayenesinden geçirilecektir. İmalat yerinde çalışan personel, İmalat işlemleri ile görevli personel, mamülü kabına konması ile meşgul Personel, ilacı imalat safhalarında her türlü bulaşmadan korumak, hemde kendilerini ilaç etkisinden sakınmak için özel elbiseler giymek zorundadırlar. Bu elbiseler çalışma alanından dışarı çıkarılmamalıdır. Böylece imalat ve kontrol işleri ile görevli ve mesul kimselerden başkası bu sahalara sokulmamalıdır.

Genel Açıklamalar:

PIC = Farmasötik Mustahzarların imalat yönünden teftişlerinin karşılıklı tanınmasına ait anlaşma (Convention for the Mutual Recognition of Inspections in Respect of the Manufacture of Pharmaceutical Products). Bu anlaşma (EEC) Avrupa Ekonomik Topluluğu tarafından WHO'nun GMP verileri doğrultusunda geliştirilmiş ve sonrada EFTA ve kuzey memleketlerince kabul edilmiş olan bir GMP kuralları anlaşmasıdır. PIC-PHI/72, PH2/73, PH3/76, PH1/81, PH3/83 işletmeleri ile GMP konularındaki rehberleri neşretmiştir. Bunların ana kurallarında kitabımızda konular içinde işlenmiştir.

AVRUPA KONSEYİ

Ocak 1949'da imzalanan bir andlaşma ile kurulmuş olup bugün 21 Avrupa Devleti üyesi bulunmaktadır: F.Almanya, Fransa, İngiltere, İtalya, Türkiye, Yunanistan, İspanya, Portekiz, Belçika, Hollanda, Avusturya, İsveç, Norveç, Danimarka, Liechtenstein, Malta, Kıbrıs, İzlanda, Lüksemburg, amacı Avrupa devletleri arasında işbirliği sağlamak ve ortak değerlerini korumaktır.

PARLAMENTERLER MECLİSİ

Avrupa konseyi'nin bir organıdır. Her üye Devletin meclislerinden seçilen değişik sayıdaki milletvekilinden oluşmaktadır. Kararları tavsiye niteliğindedir. Eski adı "Danışma Meclisi"dir.

BAKANLAR KOMİTESİ

Avrupa Konseyi'nin dışişleri bakanlarından oluşan organıdır. Her üye devlet bir oya sahiptir. Sayısı 21'dir kararları Bağlayıcıdır.

A.E.T. (E.E.C.)

Avrupa Ekonomik Topluluğu ya da Ortak Pazar dediğimiz gümrük birliği, ekonomik işbirliği ve ilerde siyasal bütünleşmeyi amaçlayan bir uluslararası

kurulmuştur. Bugün (1986) 12 devlet üyesi bulunmaktadır. 25.3.1957 de Roma'da ilk kuruluş kararı alınmıştır. Türkiye'de 1987 de üyelik için başvurmuştur.

AVRUPA PARLEMENTOSU

Avrupa Ekonomik Topluluğu'nun (A.E.T.)'nin bir organıdır. Her üye devlette doğrudan bir seçim yöntemiyle seçilen parlamenterlerden oluşmaktadır. Bugün sayı (1986) 518'dir.

EFTA

Bazı Avrupalı Devletler arasında kurulan ve üyeleri arasında serbest mübadele bölgesi oluşturan bir uluslararası kuruluştur.

OECD

Batılı Devletler arasında (Avrupa + ABD + Japonya + Kanada) ekonomik işbirliği ve kalkınma konularında çalışmak üzere kurulmuş bulunan bir uluslararası kuruluştur.

FAO : Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım (Teşkilatı) Örgütü

ILO: Milletlerarası Çalışma Teşkilatı

UNIDO: Birleşmiş Milletler Endüstriyel Gelişme Örgütü

WEU: Batı Avrupa Birliği

Türk, WHO, A.B.D., P.I.C U.K. İsviçre, Kanada, Fransa Yönetmeliklerine göre deyimler ve anlamları :

İmalat: Bir maddeyi ilaç haline sokmak için yapılan bütün şekillendirme, doldurma, ambalajlama ve etiketleme gibi tüm işlemlerdir.

Etken Madde: Bir müstahzarın etkenliğini temin eden madde veya maddelerdir.

İlaç: (Drug; Drug Product) Satmak, satışa çıkarılmak veya kullanılması için önerilmek üzere imal edilen, insan ve hayvanlardaki hastalıkları tedavi, yatıştırma, koruma, tanı, tesbit veya onarmak, fiziksel durumları düzeltmek veya organik (Fonksiyonların) işlevlerin düzeltilmesi ve işler hale getirilmesi amacı güden herhangi madde veya maddeler karışımının farmasötik şekil verilmiş halidir.

İlaç: Bizim yönetmelikte: İspenciyari ve tıbbi müstahzar demektir. Bu açıklama yetersizdir.

Başlangıç maddeleri: İlkel Madde: İlaç imalatında kullanılan, etken veya etken olmayan, işlemler esnasında değişen veya değişmeden kalan bütün maddelere (İlkel Maddeler) başlangıç maddeleri denir.

Kazan-Batch-Seri-Lot: Belirli bir zaman süreci (Cycle) içerisinde belirli sınırlar ve belirli direktife göre imal edilmiş olan herhangi bir ilacın bütün kütlesine seri, kazan-lot veya Batch denir. Kazan deyiminin espirisi tek tür olması ve tektürlülüğün kontrol sonunda isbat edilmiş bulunmasıdır Lot deyimini Fransa, Japon-

ya, A.B.D. de çok kullanılır. Amerika'da Lot bazan Batch in belirli veya belli bir miktarında denir.

Seri Numarası-Kazan Numarası: Belirli bir devrede imal edilmiş olan bütün ilaç (bütün kütlenin) miktarının gözden geçirilip izlenebilmesi ve bütün imalat aşamalarının kontrolü ve tanınması için kullanılan işarettir. Sayı veya harflerle ifade edilir.

Ürün-Tam Mamul: Bütün imalat işlemlerinden geçerek son Farmasötik dozaj şeklini almış madde veya maddelerdir.

Bulk Product: Döküm mal-Ambalajlanmamış ürün: Bütün işlemleri bitmiş fakat birim ambalajına konmamış (bidonlardaki) mamüldür. (P.I.C)

Yardımcı Maddeler: (Pharmaceutical auxiliary ingredient.) (A.B.D. inaktif material) "Etken maddeyi mustahzar haline getirirken kullanılan veya etken maddenin etki tarzını değiştirmek için kullanılan fakat farmakolojik etkisi olmayan madde veya maddelerdir. (İsviçre)

Lif: Bir mustahzar içindeki kirlilik veren parçacıklardan (maddeciklerden) uzunluğu genişliğinin en az üç katında olan nesneler (varlıklar) dır. (A.B.D.)

İşlem, Esnasında Kontrol: (In-process control) İmalat safhaları esnasında maddelerin veya karışımların kimyasal ve fiziksel kontrolüdür. (İsviçre, Kanada)

Ambalaj Malzemesi : Farmasötik şeklin direk olarak temas ettiği kap ve onun parçaları ve bu kabın satışa verilmesi için dışını çevreleyen kutu ve etiket demektir. (Türkiye, Kanada, İngiltere) Bu terim gönderme-(sevkiyat-nakil) ambalajını kapsamaz.

Etki Kuvveti (Strength): Etken maddenin konsantrasyonudur. (a/a, a/v, V/V,.. gibi)

Etki Kudreti (Potency): Uygun labratuvar veya klinik deneylerle bulunan terapötik etkinliktir. Bir standarda karşı ünite ile ifade edilir. (A.B.D.)

Özellik (Evsaf) belgesi (Specification): Bir başlangıç maddesinin, bir yarı mamül veya mamul maddenin, ambalaj maddesinin, Fiziksel, kimyasal özellikleri, tanınması, miktar tayinini bildiren belgeye denir.

Örnek: Bir başlangıç (ham) maddenin özellik belgesinin en az içeriği aşağıdaki bilgileri taşımalıdır.

- a) Resmi kitap ve yayınlardaki adı, Fabrikalarca verilmiş kodlu ad,
- b) Fabrikaca gösterilen kaynaklarca yapılmış tarif ve tavsifi,
- c) Maddenin fiziksel özellikleri,
- d) Kontrol için numune alma yöntemi,
- e) Tanıma, Saflık ve miktar yayınındeki (limit) sınırları.
- f) Tanıma, saflık ve miktar tayininde kullanılacak metodlar ve kaynaklar,
- g) Fabrikaca ve devletçe tanınıp kabul edilmiş satıcısı veya imalatçısı,

- h) Varsa-kullanacakların alacağı emniyet tedbirleri,
- i) Saklama şartları,
- ı) Saklanan malın hangi aralıklarla tekrar kontrol edileceği,
- j) Belgenin tarihi.

Şartname: Özellik belgesinin satın almalarda diğer bir deyimle artırma ve eksiltmeler de (ihalelerde) kullanılan genel deyim "şartnamedir" satım ve alımlarda kullanılan şartnameler üç bölümden oluşur.

Fenni-Bilimsel kısım: -Yukarda tarif edilen özellikler ile standart ve toleransları kapsar.

Teknik Kısım: Aletler-kaplar-yollama şartları-kullanma talimatı gibi bilgileri taşır

İdari Kısım: Malın, teslim şekli, teslim tarihi-red edilirse ne yapılacağı, nerede kontrol edileceği gibi mukavele kısmıdır.

İsmarlama ilaç üretimi: Bir kimse ruhsatını sahip olduğu ilacını kendi imalathanesinde üretmiyor ise veya imalathanesi yoksa bu ilaç S.S.Y. Bakanlığınca uygunluğu tasvip edilmiş bir fabrikada yaptırılabilir böyle imalat iki tipe ayrılır.

a) Şahıs Ruhsatını fabrikaya verip imalatı yapılan ilacından belli bir kâr alır, bu halde bütün satış işlemlerini fabrika yapar. (kitap basımı gibi) burada kazanç bir telif hakkıdır

b) Şahıs; Ruhsatlı ilacını bir fabrikaya yaptırıp kendisi satar veya bir ihaleyi kazanıp, Ruhsatlı bir ilacı kendine ait olmayan bir yerde yaptırır. [Bu kimseye-Contract Giver-denir. Müteahhidin ruhsatlı ilacını (kendine ait olmayan ilacı) yaparında Conract Acceptor-denir] Böyle imalata da (Contract Manufacture) Fason imalat adı verilir.

Master formül ve Metod : Bir ilaç (müstahzar) imalatında kullanılacak başlangıç maddelerinin miktarları ile bildirilen, imalat işlemini tarif eden, işlem içi kontrolleri açıklayan bir belgedir. Bu belgede ambalajlama işlemi bulunmaz.

Karantinaya Alınmış İlaçlar:

Kullanılmaya çıkarılması için henüz izin çıkmamış ve yeterli işlemleri tamamlanmamış ilaçlara karantinaya alınmış ilaçlar denir.

Yarı mamül madde: (Half finished Product) (Intermediate Product) (Inprocess drug material). Tamamlanması için sonradan daha bazı işlemlere gerek görülen madde veya karışımlara yarı mamül denir.

Kalite: EFTA. tarifi: Bir müstahzarın, formülü, imalatı, spesifikasyonu ve kontrolü ile G.M.P. standartlarına uygunluğudur.

Kalite Kontrolü: İlaç serilerinin; tektür halde imalatını temin için alınan tedbirlerle, tanıma, etkinlik, saflık, emniyet ve diğer gerekli özelliklere uygunluklarını tesbit eden işlemlerin topunu kapsayan işlemlerdir.

Kalite güvencesi- (Quality Assurances U.K.) Mamulün kalitesinin kullanma amacına uygun olmasını temin için yapılan örgütlenmiş işlemlerin bütününe denir. Mamulün tasarımı ve geliştirilmesi dahil iyi imalat yöntemlerinin hepsini kapsar. Literatürde bazen-Validation-geçerliliğin kanıtlanmasına eşit anlamda kullanılır.

İhtira kavramı: Yeni tasarım, yeni ve yaratıcı fikri (düşünsel) bir faaliyetten doğan ve sanayide uygulanabilecek buluşlara ihtira denir.

Yaratıcı fikri faaliyet: Tekniğin mevcut durumunun doğal sonucu olmayan, mevcut durumu aşarak teknolojinin gelişmesini sağlayan veya yeni gereksinimleri karşılayan buluşların yaratıcı fikri faaliyet olduğu kabul edilir.

İhtiralarını açık olarak umuma arz ederek faydalanmalarına sunan kimselere devletçe ihtiraya konu olan, usul, netice ve maddeleri belirli bir süre yalnız kendisinin kullanması hakkı verilir, işte bu hakka, *Patent hakkı*, *İhtira beratı*, adları verilir.

Patent: Patent kelimesi latince (*Patere*) açık olmak fiilinden gelir. Patentis karşılığı, açıklanmış olan demektir. *Birleşmiş Milletler Genel Sekreterliği'nce* yayınlanmış "Gelişmekte olan ülkelerde teknoloji transferinde patentlerin rolü adlı raporda ki tarifi (1964) şöyledir:

Patent: Başkalarını; Patentli bir malın, imalatı, kullanma ve satışından veya prosessten faydalanmayı, belli bir süre ile men edebilmek için sahiplerine ve haklarını buluş sahiplerinden alan kimselere hükümet tarafından verilen *hukuki bir imtiyazdır*. Patent veya patent hakkı devletlerce ayrı ayrı kendi usüllerine göre veya uluslararası özel inceleme ve işlemlerle verilir.

MBE (Milletlerarası Beratları İnceleme Enstitüsü La Haye) Enstitüsünün kuruluşuna dair anlaşma 1408 sayılı kanunla onaylanarak 19.6.1971 de Resmi Gazete'de yayınlanmıştır. Bizde ilk defa 1879 da ihtira beratı kanunu çıkmıştır, halen 1955 de çıkarılan 6563 sayılı kanun ile yapılan değişikliklerle (tetkiksiz patent vermeme usulü, çok kere La Hayde inceleme yaptırılır) yürürlüktedir. Bilimsel nitelikteki kural ve buluşlar ihtira sayılmaz.

Sanayiide Uygulama:

Bir ihtira konusu bakımından kuramsal nitelikte olmayıp sinai faaliyette yer alacak özellikte ise sanayide uygulanacağı kabul edilir.

Yapılan incelemelerde şunlar aranır:

- 1- Yaratıcı bir fikirden mi ortaya çıkmıştır ?
- 2- Sanayide bir yenilik meydana getiriyor mu ?
- 3- Sanayide tatbik edilebilir mi ?

En yeni bir örnek : 1980 senesinde Amerika Birleşik Devletleri yargıtayı "insan eliyle meydana getirilmiş canlı bir mikroorganizma için Patent hakkı" verilebileceğine karar vermiştir. Bu konudaki ilk hakkı da Amerika Milli Sağlık Enstitüsü 1983'de almıştır. Çevreyi temizleyen mikroplar gibi, yine 1985 de Ame-

rikan Patent Kurulu Bioteknolojik yolla elde edilmiş yeni tohum, bitki ve bitki doku kültürlerinin patentle korunmasını kabul etmiştir. (Science Digest, June 1986)

Bu yeni tip patent hakkının kabulünden daha evvelde Biyoteknoloji ile elde edilen İnsan İnsülini ve Büyüme hormonuna ilaç olarak patent hakkı verilmiş ve 100 den fazla teşhis preparatında ruhsat verilmiştir.

Aşağıda Konuları Belirtilen İhtiralar Birçok Ülkelerde Korunmazlar:

1- Amacı veya kullanılması yasaya, ahlak ve törelere genel sağlığa kamu düzenine aykırı olan,

2- Öğretim ve eğitime, bilimsel ilkelere, ticari, mali ekonomik konulara ilişkin yöntem kural ve projeler, hesap ve kayıt cetvelleri bilgisayar programları ve benzerleri,

3- Her türlü yiyecek maddeleri ve içkiler,

4- Hayvan yemleri, bitkileri koruyucu ve besleyici maddeler,

5- Yeni bitki türleri elde etme ve hayvan neslinin iyileştirilmesi bitki ve hayvan yetiştirilmesine ilişkin ihtiralar,

6- Sınai resim ve modeller,

7- İnsan, hayvan ve bitki sağlığı ile ilgili her türlü ilaç, devai, tıbbi, ispençiyari ve kimyasal maddeler ve bunlara ilişkin yapım ve hazırlama yöntemleri. (Madde 3).

İlaçta Patent kabul etmeyen ülkeler: Türkiye, Kanada, Avustralya, İspanya, Portekiz, Yeni Zelanda, Cortarica ve demir perde memleketleri (Pharm. Ind. 45, 1983).

Patent Türleri:

İhtiraların niteliklerine göre patentler, temel patent, ek patent, bağlı patent ve teknoloji patenti olmak üzere dört türe ayrılabilir.

Ek patent: Patenti alınmış bir ihtiranın sahibi veya haleflerine, patentin süresi, içinde ihtiralarını değiştirme, geliştirme ve tamamlamaya ilişkin ihtiralar için verilen patentdir.

Hak sahiplerinden birinin aldığı ek patent diğerlerinin de ek patenti sayılır.

Bağlı patent: Patentli bir ihtiradan doğan hakları zedelemeksizin, uygulamaya konulamayan ihtiralara verilen patenttir.

Teknoloji Patenti: Yabancı ülkelere patentli alınmış, korunmakta olan ve Türkiye'de gerçekleştirilecek yatırımların üretim konusu olabilecek ihtiralara, kullanılacakları sınai kurumun işletme deneyine geçişinden sonra verilen patentdir.

Süre: Temel patentin korunma süresi verilış tarihinden başlamak üzere genellikle onbeş yıldır. Ek, bağı ve teknoloji patentlerinin süreleri verilış tarihinden başlar, asıl patentin korunma süresi ile birlikte sona erer.

Not: Süre; Patent hakkı hangi ülkede alındı ise o süreden başlar. Lisans alan ülkeler içinde o tarih esastır. Bir patent ve ihtira üzerindeki hak tescil edilip ilanından sonra doğar, tescilden sonra gizlilik ortadan kalkar.

Know-How-Teknik beceri: "The International Union for the Protection of Intellectual Property" nin hazırladığı Sınai Mülkiyet Model Kanunu tasarısında şöyle tarif edilmiştir :

Endüstriyel tekniklerin kullanılabilmesi ve uygulanabilmesi için gerekli imalat Projeleri ve bilgileridir.

Lisans: Bir patentin işletilmesi veya bir markanın kullanılması hakkını veren belgedir. Bir sözleşme, bir belge ile alınır. Bu sözleşmede ilgili patentin veya markanın korunma süresi, kullanılma biçimi koşulları, süresi ve lisans ücreti yazılır. *Bu lisans ücretine Royalty denir.* Lisans anlaşması dört esas üzerinde yapılır. *Markanın Kullanılması, patentin kullanılması, teknik yardım, teknik bilgi.*

Bu konuda TUSIAD İkinci başkanının görüşleri:

"Efendim, yabancı ortağın yüzde 90'ı gözünü Türk piyasasına dikmektedir; yani senede kişi başına 1000 dolar geliri olan 52 milyonluk iç pazarı hedef almaktadır. Oysa bizim tasarladığımız, yeni saptadığımız yatırımlarda ihracat hedefi ön plana alınmaktadır. Teknoloji alır ya da onları ortak ederken, burada bir çıkar çelişkisi ortaya çıkmaktadır. Bazı yabancı sermaye kendi giremediği veya boykot edildiği pazarlara girmemize izin vermekte (kelimeye dikkat) fakat bizim esas üzerinde durduğumuz ve istikrarlı pazarlar olan Batı Avrupa ve Amerika'ya girmemize suret'i katiyede müsaade etmemektedir" (Milliyet Gazetesi 9 Şubat 1986).

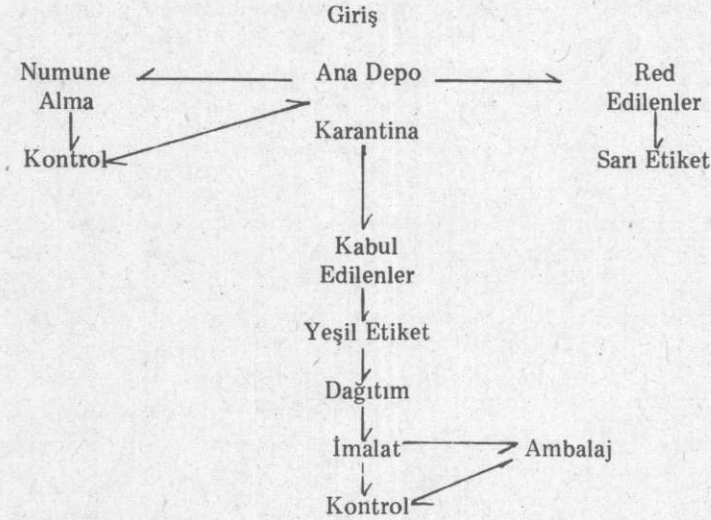
Marka ve amblem: (Trade Mark-Ticari İsim) Türk Ticaret Kanunu, Borçlar Kanunu ve 551 sayılı Markalar Kanunu ticari isimleri himayeye almıştır.

Bir kimsenin sınai ve ticari faaliyetinde kullandığı marka malın üretimi veya ticaretini yapan diğer kişilerin tecavüzüne karşı kanunlarla korunur. Markalar ve amblemler imalatcının ürünü üzerindeki sorumluluğunu, kalite de değişmezliğini ifade eder, onun için Markaları Sağlık Bakanlığı'mızda korur. Mesela Müstahzar isimlerinde muhakkak iki üç harf değişikliği ister. Ayrıca diğer sanayilerden farklı olarak ve çok yerinde bir kararla her marka ilacın kalitesini sık sık kontrol ettiği gibi kalitesi uygun olmayan ilaça esasen ruhsat verilmez. Diğer Sanayilerde ise, kalite değil Marka korunur çünkü Markanın tescili anında kalite belgesi istenmez.

İMALATA GEÇİŞ – BAŞLANGIÇ MADDELERİ

Başlangıç maddelerinin, kullanacak veya satın alacak fabrika tarafından, kendi ihtiyaçlarına göre hazırlanmış bir spesifikasyonu (özellikler belgesi) olmalıdır. Bu spesifikasyonlar öncelikle farmakopelere dayanmalı, farmakopelerde yoksa diğer güvenilir literatüre göre hazırlanmış olmalıdır. Malı kullanacak olan fabrika, mümkün ise başlangıç maddesini direk imalatçıdan almalı ve mümkün değilse tanınmış ve emin bir toptancıdan getirtmelidir. *Başlangıç maddelerinin, kabul yeri, numune alma yeri, depolama yeri ve dağıtım yerleri ayrı olmalıdır.* (Şekil 3-1) Dağıtım yerindeki terazi ve basküller sık sık ayar edilip temizlenmelidir. Dağıtım tercihen kullanıldıktan sonra atılan kaplarla yapılmalıdır.

Başlangıç Maddeleri



Şekil 3.1 Başlangıç maddelerinin dağıtımı

Buralarda çalışan personelin hijyenik şartlara uyması şarttır, kalite kontrol kısmınca özellikler belgesine uygunluğu bildirilen mallar ayrılmalıdır. Red edilenlerin ve muayene edilmeyi bekleyenlerin ayrı ayrı yerlerde bulundurulması şarttır. *Kabul edilen ambalajlara yeşil, red edilenlere sarı etiket yapıştırılmalıdır.* (Türk. GMP).

Dağıtım: İmalat kısmının isteğini miktarı, kaliteyi ve gönderilen miktarı gösteren yazılı iki nüshalı bir belge ile yapılmalıdır.

Kalite kontrol kısmınca bir seri içinde bulunan bütün ambalajlar mümkün ise teker teker kontrol edilmelidir. Uzun zaman bekleyecek başlangıç maddelerinden zaman zaman yeni numuneler alınarak kontrol edilmelidir.

Örnek: A.B.D. kaynaklarına göre bir başlangıç maddesi (imalatçı veya satıcıdan istenen) özellik belgesi-(Spesifikasyon) üç kısımdan ibarettir.

A) Etken Madde:

- O ülkede kabul edilmiş-kullanılan adı,
- Uluslararası serbest adı. (I.N.N.)
- İmal eden Fabrikasının kod.No.
- Kimyasal açık adı veya adları, kaba formülü,
- Fiziksel özellikleri (görünüş, kristal şekli, stereoisomer şekli, küme dansitesi, danecik büyüklüğü, hidrasyon veya solvation derecesi dahil),
- Tanıma testleri ve saflık muayeneleri,
- Miktar tayini, (etki kuvveti ve etki kudreti-Strgth-Potency- dahil)
- Numune alma usulü, Saklama şartları,
- Tek kazan malı olup olmadığı ve kontrol numarası.

B- Ambalaj Malzemesi:

- Kapların nakliyata uygunluğu (Ambalajın), kapların yapılacak imalata ağırlık ve biçim bakımından uygunluğu, (hacmi, boyutu, kabın yapıldığı madde, cinsi, rengi, kaplaması, kapatma ve sıkıştırma malzeme ve maddeleri).

C- Tanıtma ve Etiketleme :

- Maddenin adı cinsi ve kalitesi,
- Satıcının adı, alıcının tam adresi,
- Satıcının lot (seri) numarası veya kodu,
- Her sevkiyata ait garanti belgesi ve analiz raporu,
- İmalat veya kontrol işlemlerinden birinin değişmesi halinde alıcıya hemen haber verileceğinin garanti belgesini içerir.

Giriş ve Kabul Belgesi

Başlangıç maddeleri, ilaç fabrikasına girdiği andan itibaren bir belge tutulacak ve bu belgede şunlar yazılacaktır.

Maddenin adı veya adları; Geliş tarihi; kaynağı (menşei- İmalatçısı-satıcısı); satıcının verdiği seri numarası; Maddenin miktarı, teslim alan fabrikaca verilen numara veya kod veya işaret. Ayrıca bu belgenin özel ayrı bir yerinde Analize gönderildiği tarih; Analiz sonucunun geldiği tarih; analiz sonuçları-ve analiz rapor numarası ve analizi yapanın imzası bulunacaktır. Bütün bu işlem ve şartlar ambalaj malzemeleri içinde mecburidir. Bu sicil belgesinin bir kopyası kalite kontrol kısmında kalacaktır.

Böyle bir belge ve sicile kaydedilmiş bir başlangıç maddesinin imalatda kullanılması (kabul) için şu koşulları taşıması gereklidir.

- a) Tanınabilecek istenilen sağlam bir ambalaj içinde gelmiş olmalı,
- b) Bilimsel ve uygun şekilde alınmış bir numune analize gönderilmiş olmalı.
- c) Karantinada gerekli şartlarda saklanmış olmalı.
- d) Analiz sonuçlarının alınmış ve spesifikasyonuna uygun bulunmuş olmalı.
- e) Karantinadan kalite kontrol bölümünün yazılı müsaadesi ile çıkarılıp imalata gönderildiği bildirilmiş olmalıdır.

İmalat İşlemleri:

Bütün imalat safhalarında eczacı, bir exper olarak bilimsel ve teknik koşulların kullanılıp tatbik edilmesini temin edecektir. İlk başlarda da söylendiği gibi başarının bir anahtarı da temizliktir.

Makinelerin Temizliği:

Makinelerin bir evvelki imalat izlerinden kurtarılması, ilaçlarla etkileşme olasılıklarının ortadan kaldırılması amacı anlaşılar. İlaçların alet ve makinelere verilmesinden evvel aletin ne için kullanıldığı o an için üzerine yazılmalı ve maddeler alete formül sırasını gösteren numaralara göre ve tanıma etiketli olarak verilmelidir.

Bütün imalatın o andaki kazan numarası (Seri-Batch-Lot) mamülün bulunduğu kap üzerine yazılmış olmalıdır.

Değişik aletlerin veya değişik formüllerin aynı alanda bulunup yapılması halinde, çapraz kirlenmeye ve işlenmelerde kullanılan maddelerde karışıklığa mani olacak tecrit ve sınırlama önlemleri alınmalıdır. Steril sahalar da çalışma ve sonradan sterilize edilecek maddelerin (Sterilize edilir edilmez) üzerine-steril etiketi konmalıdır. Aseptik veya steril işlem ortamında kirlenmeyi önleyici steril giysilerle çalışmalı ve bütün diğer imalat alanlarında da personel özel temizlenmiş gömlek ve başlıklar giymelidir.

Çok toksik maddeler ve antibiyotiklerle çalışılırken çapraz kirlenmenin önüne geçilmesi için ayrı odalarda imalat yapılmalı, yine bu odalarda havadaki ilaç daneciklerinin dolaşımına mani olucu basınçlı hava akımı ve sık sık tozlarda ilaç kontrol işlemleri tatbik edilmelidir.

Teknik Elemanlar:

Hiç bir kişinin sari hastalığı veya mikrop taşıyıcılığı olmamalıdır. Hiç bir kişinin el yüz ve diğer açık yerlerinde yara bulunmamalıdır. Bütün çalışanlar aralıklı zamanlarda hekim muayenesinden geçirilmelidir. Çalışanlarında ilaç ve aletlerin zararından korunması gereklidir. Bunun için özel giysiler giyilmeli el ve yüz korunmalıdır. Ancak bu özel giysiler çalışılan ortam ve özel odalardan dışarı çıkarılmamalıdır. Bazı özel şartlarda çalışanların diğer kısımlara gitmeleri sınırlandırılmalıdır.

İmalatta Belgeler:

Her imalat şekli ve cinsi için aşağıdaki asgari koşulları taşıyan bir belge tutulmalıdır. Bu belgeye bazan imalat protokoluda denir.

- 1- İlacın adı ve şekli,
- 2- Konacağı kabın cinsi ve şekli, etiketi,
- 3- İlacın içine konan bütün maddelerin adları, miktarları ve kaliteleri mesela: Fenilbutazon Türk Farmakopesi; gibi, eğer (Excess doz) yedek fazla doz içeriyor ise bildirilmelidir.
- 4- İlacın şeklinin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin izin verilen sınırları yazılmalıdır. Örneğin: Etken madde miktarı % 98–103 arası olacak veya tabletin dağılma süresi 5–10 dakika olacak gibi. Ayrıca kaç kilo veya adet ürün alınacağı yazılı olmalıdır.
- 5- İmalatın hangi safhasında hangi testlerin yapılacağı ve testleri kimlerin yapacağı, imalatı kimin yaptığı yazılmalıdır.
- 6- İmalatın yapılma yöntemi-her safhası ile yazılmış olmalıdır.

Kazan (Seri, Batch, Lot) belgesi:

Her imalatın her kazan ürünü için ayrı bir belge tutulmalı ve bu belge aşağıdaki bilgileri taşımalıdır.

- 1- İlacın adı ve şekli,
- 2- İmal edildiği tarih,
- 3- Kazan tanıma işareti- sayı veya harf ile,
- 4- İmalatın tam formülü, metodu ve işlem safhaları ve sıraları, emniyet tedbirleri,
- 5- Kullanılan madde veya ilaç şekillerinin kazan numarası veya ilkel maddelerin analiz numaraları.

Örneğin: Draje yapılırken kaplanan tabletin kazan numarası, kapsül yapılırken içine doldurulan karışımın kazan numarası, serpiyen veya kullanılan talk veya magnezyum stearatın analiz-kontrol numaraları.

- 6- İmalatın her safhasında-teorik olarak elde edilecek miktar ile o işlemde elde edilmiş olan hakiki miktarlar belirtilecektir.

Örneğin: Teorik olarak 12 000 tabletlik bir formülün imalatında 11 895 tablet elde edilmiştir. Gibi.

- 7- İmalatın her safhası bitince o safhayı yapanın imzası ve gözlemleri yazılmalıdır.

- 8- İmalat safhalarında yapılan kontroller bildirilmelidir.

9- Konacağı kabın genel özellikleri yazılmalıdır. Meselâ: Renkli yuvarlak cam şişede 100 tablet, ağzı plastik burgu kapaklı..... gibi,

10- Kullanılacak etiketin hakiki bir örneği ilişik olmalıdır.

11- İmalattan mesul eczacının imzası ve imza tarihi,

12- Kazanın analizden geçip geçmediği, geçti ise mesul analizcinin imzası.

13- Kontrolden geçti ise satışa verilebileceğine dair kontrol bölümü sorumlusunun bildirisi,

14- Eğer bir kazan ürünü kontrolca red edilmiş ise akibeti hakkındaki öneri; yeniden mi işlenip düzeltilecek (reprocessin-Recuperation) veya tamamen imhamı edilecek-kalite kontrol şubesinin onayı ile Bütün bu imalat ve kazan ve kontrol belgeleri en az ürünün son kullanma tarihinin bitimine kadar saklanmalıdır. Bu belgelere ana madde ve müstahzarın-buzdolabı, oda sıcaklığı ve en azından 40° C deki iki senelik stabilite test raporları eklenecek ve bu izlemler 5 sene takip edilecektir.

Tekrar İşlenme (Reprocessing-Recuperation) ve Belgeler:

Fabrikalarda genellikle makinelerin çalışmaları esnasında işledikleri maddelerden bazı artıklar kalır. Bunların ziyan olmaması istenir ve çok kerede mümkündür. Ancak bir artığın kullanılabilmesi için şu şartlara uyması zorunludur.

1- Ürünün, emniyet, kalite ve yeterliliğini (etkinliğini) olumsuz yönde etkileyebilecek artıklar sonraki imalat safhalarında kullanılmamalıdır.

2- Artıklar kullanılacak ise görecekları işlemler ve kullanılma yöntemleri onaylanmış olmalıdır.

3- Sonraki imalata (Batch'e) konabilecekleri miktar sınırları belirtilmiş olmalıdır.

4- Yeniden düzeltme yöntemleri; onaylanmış olmalıdır,

5- Bir seri ürünün yeniden işlenmesi ancak muhtemel tehlikelerin değerlendirilmesinden sonra onaylanmış olmalıdır.

6- Yeniden işlenmiş ürünlere ek testlerin yapılması icap edeceği bilinmelidir.

Kurtarma (Salvaging): Aşırı ısı, ışık ve rutubete maruz kalmış veya yangın, kaza, duman veya radyasyonla bozulduğundan şüphelenilen ilaçların yeniden kazanılması ve kurtarılması için kalite, saflık ve etkinliğinin analiz ve hayvan deneyleri ile ispatlanmış olması lazımdır.

Etiket ve Ambalajlama ve Belgeler:

Avrupa Farmasötik denetleme anlaşması (PIC) na göre Ambalajlama: Döküm halindeki bir mamülün ana kabına konması, etiketlenmesi ve dış kutusuna konup fabrikadan çıkacak hale gelmesine kadar gördüğü işlemlerdir.

Ana kap-(Primary packagin material): Mamülün direk temas ettiği ve kalitesi üzerine etki yapabilen kapdır(bu deyme kapak, tıpa dahildir) Bir mamülün ambalajlanabilmesi için, evvelce gerekli kontrolunun yapıldığını bildiren bir belgeye sahip olması lazımdır.

Her hazırlanmış ilacın bir ambalajlama talimatı olacaktır. Bu talimatta şunlar yazılmalıdır.

- 1- Mamülün (ürün) adı,
- 2- Farmasötik şekli,
- 3- Ambalajındaki sayısı veya ağırlığı veya hacmi (ana kabındaki),
- 4- Gerekli ambalaj malzemesinin miktarı, büyüklüğü ve türleri,
- 5- Her malzemenin kod numarası,
- 6- Talimata eklenmiş kopyaları (matbu olanların),
- 7- İşlem ve hazırlanışına dair geniş bilgi,
- 8- İşlem içi kontrol ve numune alma yöntemleri,
- 9- Her bir ambalaj malzemesinin kontrolden geçtiğine dair belgesi olmadan kullanılmayacağı bildirilmiş olmalıdır.

Bu malzemeler belirli ve birbirine karışmayacak yer ve şekilde saklanmalı ve ancak kullanacak kimselere belgelere göre belirli miktarda verilmelidir. Aynı titizlik prospektüsler içinde geçerlidir.

Etiket ve ambalajlama bitince teslimden evvel mesul kimseler tarafından kontrol edilip belirli kimselerce onaylanmalıdır. Ana kab üzerindeki etikette en az aşağıdaki bilgiler bulunacaktır:

- a) İlacın adı,
- b) Etken madde veya maddelerin adları, birimdeki miktarları ambalaj içindeki ilaç şekli adedi, ağırlığı veya hacmi,
- c) İmalatçı tarafından verilmiş kazan (seri-Batch) numarası,
- d) Gereği varsa son kullanma tarihi,
- e) Gereğinde özel saklama ve taşıma şartları,
- f) Gereğinde kullanma talimatı ve kullanırken dikkat edilecek durumlar, uyarılar.
- g) İmalatçı veya satışa çıkaran firmanın adı,
- h) Ruhsat tarih ve numarası,
- i) Reçete ile veya reçetesiz satılacağı,
- j) Dış ambalaj etiketinde fiyatı.

Son Kullanma Tarihi: (Expiration Date)

Kullanıldıkları süre içinde, bütün ürünlerin, Tanınması, etkinliği, kalitesi ve emniyeti konusundaki standartlara, uygunluğunu gösteren, ve stabilite testleri ile tayin edilmiş, bir son kullanma tarihidir.

Bu son kullanma tarihinin hangi sıcaklıkta geçerli olduğu da stabilite testleri ile tayin edilmiş olacaktır.

Eğer Ürün-hemen sulandırıldıktan sonra kullanılacak ise, ilacın hem toz halde iken, hemde çözelti veya sıvı hale geçirildikten sonraki son kullanma tarihleri belirtilecektir.

Stabilite testleri ile 3 sene uygun şartlarda dayanıklılığı saptanmış olan ürünlere genellikle son kullanma tarihi konmayabilir.

Fason İmalat (İhale ile veya İsmarlama İmalat): (Contract Manufacture and/or analysis).

Bir şahıs veya organizasyon (müessese, teşkilat) tarafından (Contract giver - ismarlayan, ihaleye çıkaran) ismarlanmış, başka bir şahıs veya organizasyon tarafından (Contract acceptor) yapılan ruhsatlı imalat veya analizdir.

1- Böyle bir işlemden imalat yaptıranın imalat yapacak fabrika ve şahısların bu yetki ve yetenekte olup olmadıklarını incelenmesi ve yerinde görmesi zorunludur.

2- Anlaşma ile ilgili her türlü teknik ve bilimsel şartlar yazılı olmalı ve karşılıklı sorumluluklar belirtilmelidir.

3- Müteahhit firma, başlangıç maddelerini ister kendisi alsın isterse ismarlayan versin, resmi ve özel spesifikasyonlarına göre analiz ve kontrole tabi tutulacaktır.

4- İmalatın bütün safhalarına ait kontrol raporları ve diğer belgeler imalatçı tarafından tutulacak ve saklanacaktır.

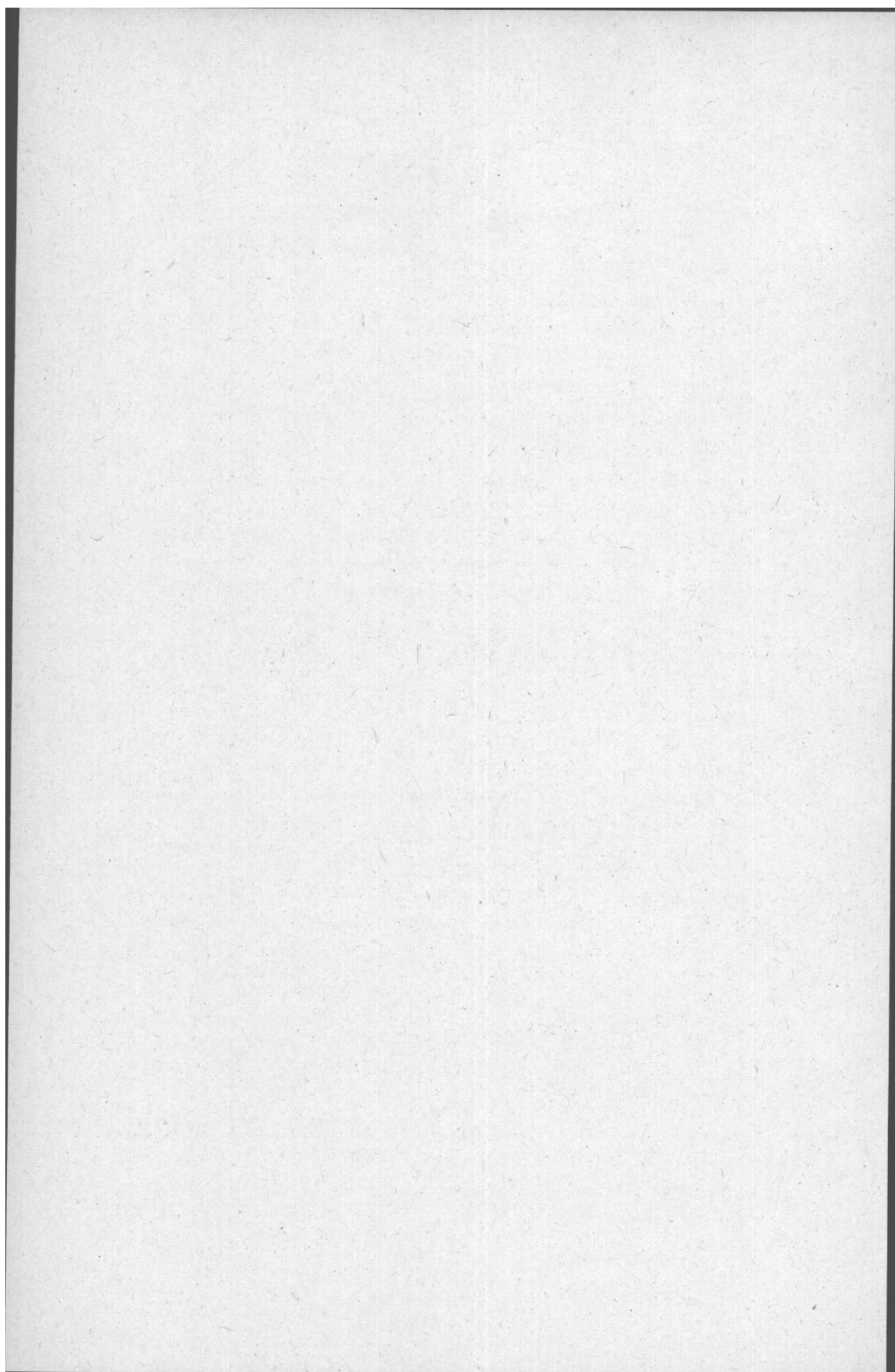
Son kullanma tarihi olmayanlar ile reçetesiz satılanların belgeleri imalatlarından itibaren 3 sene saklanacaklardır.

Bütün bu belgeler; kalite güvencesi (Quality Assurance) için en önemli vasıtalar. Gayesi kontrol sistemini tayin, tehlikeleri azaltmak, yanlışlıkları önlemek, teftişi kolaylaştırmak, hatalı mamulü bulmak ve izlemeye imkan sağlamaktır. Bu belgeler birer Secere, madde ve mamulün hal ve geçmişini bildiren birer emniyet vesikalarıdır. Bu konuda Bilgisayarlar en yeni dokümantasyon vasıtalarıdır, ancak bunlarında sık sık kontrol edilmeleri, her formül ve analiz değişimleri, yetkili kimselerin incelemesine sunulmuş olmalıdır. Hesaplamalar ayrıca yazılı olarak dosyalara geçirilmelidir.

Fabrikalarda Fiziksel Olarak Genelde Ayrı Tutulacak Bölümler:

- Fabrikaya yeni gelen maddelerin kabul yeri,

- Karantinaya Alınmış Maddeler Kısmı,
- Kimyasal kontrole gidecek maddelerin saklandığı yer,
- Ambalaj maddeleri deposu (bu depoda etiketler için ayrı bir bölüm yapılabilir)
- Red edilmiş madde ve malzemeler kısmı,
- Tartım ve ölçme yeri,
- Karıştırma ve granül yapma yeri,
- Tablet haline getirme bölümü.
- Kaplamalar (drajeleme), parlatmalar, kristalleri kaplamalar ayrı bölümün değişik cam veya paravanalarla ayrılmış kısımlarında yapılabilir.
- Penisilin ilaç şekilleri imal yeri,
- Sıvı ilaç şekilleri hazırlama yeri,
- Steril ilaç şekillerinin (özel çalışma koşulu) tamamen ayrı hazırlanma bölümü (Steril ilaç şekillerini imalat, hazırlıkları, doldurma ve fiziki kontrolleri-bölümdeki ayrı bölmelerde yapılacaktır),
- Mamülün kalite kontrolundan evvel ve ambalajdan evvel bekletme bölümü,
- Bütün ilaçların (steriller hariç) doldurma, ambalajlama, paketleme bölümü,
- Bitmiş-her şeyi tamamlanmış mamül bekletme deposu,
- Sevk etme-gönderme bölümü,
- Kalite kontrol bölümü,
- Hayvan besleme-saklama bölümü,
- Alet tamir-temizleme bölümü,
- Yanıcı maddeler saklama bölümü,
- İdari bölüm.



B Ö L Ü M III-2

İYİ LABORATUVAR VE KALİTE KONTROL UYGULAMASI

G L P

Kalite: Bir mustahzarın, formülü, spesifikasyonu ve analizi ile GMP standartlarına uygunluğu demektir.

Kalite; idari yönden; mesuliyeti, ilacı imal etmeye ve satışa çıkarmaya karar verenlere-Endüstriye ait olan bir hal bir özelliktir. Bir ilaçta kalite mümkün olduğu kadar değil lüzumlu olduğu kadar şartlara uygun olmak zorunluluğundadır.

Kalite Güvencesi (Quality Assurance). Endüstrideki uzman meslek adamlarını, yani kalitenin temini için sanayiın amaçlarına hizmet edenlere düşen ve eğitimi, teknoloji, bilgi ve beceriyi içeren bir sorumluluktur. Bazı memleketler bu deyim (Validation) işlemlerin geçerliğini kanıtlama anlamındada kullanırlar. Ama tam aynı değildir.

Kalite kontrolü: Endüstri ve tüketiciyi koruyan ve ona hizmet etmek gayesi güden bir olaydır. Bir işlem bir harekettir. "Tüketiciyi koruma vazifesi nedeni ile de kalite kontrolünde bir otoriteye, bir düzenleyici yetki, bilgi ve güce sahip olmak zorunluluğu vardır. "Bundan dolayıdır ki Resmi kuruluşlar da bu oluşuma dahildir.

Kalite kontrolünün yüksek seviyede olması fabrikalarda maliyet artırıcı bir unsur olmamaktadır, çünkü bu sayede bozuk ilaç ve toplatılan ilaç oranı düşer ve bu ziyayı önleyerek maliyetin yükselmemesini temin eder.

Kalite kontrolü Halk sağlığı ve tüketici yönünden ilaçlara karşı güveni sağlar, Devletin kontrolü ise ilaçlarda emniyetin devamlılığını ve fabrikalarda yeni kontrol teknolojisinin gelişmesini sağlar. Kalite güvencesi örgütü ve kalite kontrol teşkilatı artık yalnız analizler yapan bir bölüm olmaktan çıkmıştır. Organizasyonu ve görev alanı ilacın kalitesine etki yapabilecek bütün işlemleri kapsar. Böylece imalat işlemlerinin değişik safhalarına ait dökümenter bilgi sahibi olması, kalitenin tesbitinde zorunlu olduğu gibi, bina düzeninden, iş taksimi, imalattaki fiziksel ve formül değişikliklerinden de haberdar edilmesi ve onayının alınması gereklidir. Tabii ki bu işlemlerden mesul değil fakat onaylayacak birimlerden biridir.

Kalite Kontrol Bölümü:

Kalite kontrol bölümü, bilimsel olarak, emniyetli, geçerli ve verimli standartları ve analiz yöntemlerini saptayarak ilkel, yarı mamul ve bitmiş ilaç şekillerinin istenilen değer, kalite ve saflıkta olmalarını temin eder.

Her fabrikada doğrudan genel müdüre bağlı yetişmiş kimseler tarafından yürütülüp teftiş edilen müstakil bir kalite kontrol laboratuvarı olacaktır.

Ana görevler şunlardır:

- 1- Özellik belgelerini hazırlamak,
- 2- Her test ve analiz için yazılı uygulama yöntemleri hazırlamak,
- 3- Ana ilkel maddeleri kabul ve red etmek,
- 4- Yarı mamülleri kabul veya red etmek,
- 5- Ambalaj, kap ve etiketleri kabul veya red etmek,
- 6- İmalatı bitmiş her seri maddeyi kabul veya red etmek,
- 7- Yarı mamül ve mamül maddelerin depolanma şartlarını tesbit etmek,
- 8- Stabilitate testleri ile son kullanma tarihlerini ve yarılanma sürelerini saptamak,
- 9- Kontrol yöntemlerini daima geliştirip en son gelişmeleri tatbik etmek
- 10- Geri çevrilen mamül veya yarı mamüllerin yeni bir işlemde kullanılıp kullanılmayacağını veya imha edilip edilmeyeceğini saptamak,
- 11- Numune alma yöntemlerini tesbit etmek,
- 12- Kontrol işlemlerinin geçerliğini kanıtlamak.

Kalite kontrol laboratuvarları, genellikle iki bölüm halinde çalışır.

- a) Kimyasal-Fiziksel kontrol kısmı,
- b) Mikrobiyolojik ve biyolojik kontrol kısmı,

Bu her iki bölümde iki ana görev yapar.

- 1- Günlük kontrol,
- 2- (Araştırma) kontrol yöntemleri ve standartları geliştirmek.

Bütün kontrol yöntemlerinde esas, farmakopelerin gösterdiği yol ve yöntemleri kullanmaktır. Ancak bunlara ilave olarak fabrikalar özel ilaç şekilleri için veya daha ekonomik ve geçerli metodlar üretebilirler ve bunlar bilimsel enstitüler ve devlet kontrol laboratuvarlarıncada onaylandıktan sonra resmi yöntemler gibi kullanılabilirler.

Laboratuvar kontrollerinde genellikle 3 (ana belge) rapor dosyası tutulur.

- a) Başlangıç maddeleri raporu dosyası,
- b) İmalat işlemi esnasındaki kontrol raporu dosyası,
- c) Bitmiş satışa hazır ilaç şeklinin kontrol rapor dosyası,

Laboratuvar-Fabrikaya giren her maddeye bir giriş numarası verir ve isminin yanına yazar. Maddenin-test metodunu tesbit eder, istenilen değerleri ve tolerans sınırlarını saptar, bütün analizi yapıp uygun bulunduktan sonrada maddeye bir kontrol numarası verir. Bütün bunlara başlarken-maddeleri tam temsil eden ve seçkisiz bir şekilde numune alınmasını temin eder.

Her maddenin ayrı ayrı test işlem kağıdı şu bilgileri taşımalıdır.

- 1- Maddenin adı ve numarası,
- 2- Yapılacak test; bu test şu bilgileri taşımalıdır,
 - a) Kullanılacak ve saklanacak numune miktarı,
 - b) Test de kullanılacak ayraçlar, çözeltiler... miktarı,
 - c) Gerekli aletler ve kullanacak kişilerin özelliği,
 - d) Yapılacak test de takip edilecek yol ve sıra,
- 3- İstenilen değer ve resmen kabul edilmiş tolerans sınırları,
- 4- Stabilite kontrolü için hangi zaman aralıkları ile tekrar test yapılacağı.

Laboratuvara gönderilecek veya laboratuvarca alınacak numunelerin alınma belgelerinde şu bilgiler bulunmalıdır.

- 1- Gelen maddelerden kimin numune alacağı,
- 2- Gelen madde miktarına veya adedine göre ne kadar numune alınacağı,
- 3- Numune alma metodu,
- 4- Her ayrı ambalaj başına alınacak numune miktarı,
- 5- Numunenin neye konacağı ve nasıl etiketleneceği,
- 6- Laboratuvara, numunenin teslim edildiğini bildirir bilgi.

Bir Kalite Kontrol Laboratuvarının Sahip Olacağı Özellikler:

- 1- Eğitim ve deneyimleri yüksek, ehliyetli uzmanlar ve yeterli yardımcılarla çalışmalıdır.
- 2- Kontrol cinslerine göre yeterli cins ve kalitede alet ve teçhizatı olmalıdır.
- 3- Analizlerin ve aletlerin türü ve özelliklerine göre uygun laboratuvar bölümleri olmalıdır.
- 4- Laboratuvar içinde ve imalat sahaları ile laboratuvarlar arasında kontaminasyonu önleyici tedbirleri olmalıdır.
- 5- Saklanacak numuneler ve belgeler için ayrı ve yeterli bölümler olmalıdır.
- 6- Kullanılan aletlerin kontrol, çalışma ve bakım talimatları yanlarında olmalıdır.
- 7- Herhangi bir önemli aksaklığı bildiren alarm sistemi olmalıdır.
- 8- Laboratuvardaki analiz metodlarının, ilaçların kalite, etkinlik ve saflığını temin ve tayin edecek yeterlilikte olmalıdır. Bu yeterliği gösteren, güvenilir spesifikasyon ve standartlara dayandığı kanıtlanmış olmalıdır.
- 9- Son rapor ve verileri gözden geçiren ve kontrol eden bir inceleme (teftiş) otoritesi(leri) olmalıdır (Validation).

Bir analizin sürdürülmesi ve sonuçlanmasına örnek:

Bir multi vitamin preparatta stabilite testi (on vitamin):

3 ayrı kazan örneği:

45°, 37°, – 23°C sıcaklıkta,

13 zaman aralığı ile.

0, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30, 36, 42, 48, 54, 60 saatte, saflık ve miktar tayinleri yapılacaktır. Toplam 1950 analiz yapılacaktır, buna dağılıma, çözünme hızı, sertlik, ufalanma, pH ve diğer fiziksel kontrollarda eklenince ancak bilgisayarlarla çalışmak zorunlu olmaktadır.

Bir analizin başarısı; alınan veya analize gelen numunenin usulüne göre alınmış olmasına ve bütün malı temsil etme olasılığına bağlıdır. Bundan dolayı örnekleme her ayrı parti ve şekildeki mal için özellik gösterir. İlaç sanayii çok kere dışardan satın aldığı etken ve yardımcı maddeleri ilaç şekline sokar, bazanda kendi sentezini yaptığı maddeleri kullanır. Her iki haldede maddeler fabrika deposuna bir numara altında gelir. Buna Fransızlar parti, Anglosaksonlar lot numarası der ki, belirli bir ham maddenin belirli bir miktarına satıcı veya imalatçı tarafından verilen numaradır. Mal bir veya birkaç kap içerisinde verilmiş olabilir, yeter ki alınan numune temsil ettiği kütlenin bütününe homojen (tektür) olarak temsil etmiş olsun. İlkel madde satıcısı firma kalite raporu verse dahi Fabrika da kendisi numune olarak tekrar analiz yapmak mecburiyetindedir.

Örnekleme ve Numune (örnek) alınacak Maddeler Hakkında Gerekli Bilgiler:

İlaç sanayiinde örnekleme diğer sanayilerden daha zor ve çeşitlidir. Her ilacın kendisine göre özelliği ve bu özelliğe görede bir örnekleme yöntemi vardır.

Numune almadan önce madde hakkında aşağıdaki bilgiler tesbit edilir ve kaydedilir. (Zabıt tutulur)

- a) Satıcı maddeyi kendisini imal ediyor yoksa ettiriyor mu? Veya satın mı alıyor.
- b) Mal başkasına imal ettiriliyor veya satın alınıyor ise kaynağı, depoya girdiği tarih, orijinal ambalaj içinde olup olmadığı, genel durumu.
- c) Seri (kazan-lot-Bacth) numarası var mı ? Ve her kabın üzerinde (her tek ünite) yazılı mı?
- d) Etiketinde saklama şartları yazılı mı? Varsa maddenin bulunduğu ortam bu şartlara uygun mu?
- e) Ambalajın (maddenin dokunduğu ana kap ve bunun dışındaki dış ambalaj) tarifi ve her bir seriden kaç (ünite) birim bulunduğu ve tüm miktarı.
- f) Ambalaj ve etiketlerinin sağlam olup olmadığı, etiketlerin tanınması için yeterli büyüklük ve okunurlukta olup olmadığı.

Numune Konacak Kapların Etiketlerine Yazılacak Hususlar:

- 1- Maddenin adı ve numune numarası,

- 2- İmalatçının veya satıcının adı,
- 3- İmal ve son kullanma tarihi,
- 4- Saklama şartları,
- 5- Miktarı (gr., ml., ünite, birim),
- 6- Numunenin alındığı tarih,
- 7- İmalatçının seri ve kot numarası,
- 8- Numuneyi alanın adı.

Bu etiket ya numune kabının direk üstüne yapıştırılıp mühürlenir veya mümkün değilse kabin (mesela küçük ampullerin bulunduğu kutunun) üzerine yapıştırılıp mühürlenir veya kabin boynuna veya bağlandığı, sarıldığı ipe bağlanıp mühürlenir.

Numune Alma Yeri:

Numune alma işlemi maddelerin ortamla bulaşmayacağı, bozulmuyacağı yerlerde yapılacaktır. İlaç üretim yerlerinde numune alma işlemleri; başlangıç maddeler deposunda, imalat esnasında imalat yerinde, mamul deposunda, özel ayrılmış yerlerde yapılır. Toptan ilaç ve kimyasal madde satıcıları depolarında numune alma işlemleri için ayrılmış yerlere sahip olacaklardır. Bu ayrı yerlerde aseptik koşullar istenmez, bu gibi depolarda steril ham madde numunesi alınmaz. Böyle maddeler fabrikalara teslim edildiklerinde özel şartlarda numuneleri alınır.

Numune Alınacak Ambalajların Ayrılması:

Aynı seri (batch-lot-kazan) başlangıç maddesinin kaç ayrı ambalaj içinde olduğu tesbit edildikten sonra, toksik ve yüksek derecede etken maddeler için ambalajlar 5 kısıma ayrılır. Her bir kısma düşen ambalajlardan biri numune almak üzere ayrılır. Az toksik etken maddeler 10'arlık gruplara ayrılır. Her gruptan bir ambalaj numune almak üzere ayrılır. 10'dan az ambalaj var ise bir tek ambalajdan numune alınır. Çok büyük miktardaki maddeler için-şeker, nişasta, talk, gibi 20 şerlik gruplara ayrılır. Her gruba bir numara verilir. Numune alınacak ambalajların dışları uygun metodla temizlendikten sonra bir seriye ait ambalajlar bir defa olmak üzere numune alma odasına veya kısmına taşınır (Tablo 3-1).

Tablo 3.1

Örnekleme de çeşitleme miktarı

Gelen ambalaj miktarı	Numune almak için ayrılacak ambalaj miktarı
1 – 10	1 – 3
10 – 25	3 – 4
25 – 50	4 – 6
50 – 75	6 – 8
75 – 100	8 – 10

Numune Alınması:

Aşağıda anlatılan bütün işlemler resmi makamlarca yapılacak uygulamalar ise de fabrikalarda bu esaslara göre kendi metodlarını düzenleyebilirler.

Maddelerin özelliğine uygun olarak seçilmiş aletlerle (aşağıda anlatılacaktır). ambalajın muhtelif yerlerinden numuneler alınır. Numune alma aletleri her seferinde tamamen temizlenmiş ve kuru olmalıdır. Bu konuda emin değil ise, numune alacak kişi tekrar temizlenmesini sağlamalı ve kontrol etmelidir. Alınan numune iyice karıştırıldıktan sonra 3 eşit parçaya ayrılarak uygun ambalajlara (kuru, temiz renkli cam şişelere) konur. Kapakları hava ve nem girişini engelleyecek şekilde kapatılır. Numune alanların isim ve imzalarını taşıyan ve yukarda belirtilen bilgileri içeren etiketler yapıştırılır. Bütün bu işlemler sırasında maddenin özellikleri (ısıya, ışığa ve nem'e ilgisi) dikkate alınmalıdır. Numune alanın bu konuda bilgisi yok ise malın etiketinde yeterince bilgi verilmemiş ise, ısı nem ve ışıktan mümkün olduğunca korumaya çalışılmalı ve numune alma yeri ve ortamının koşulları tutanağa yazılmalıdır.

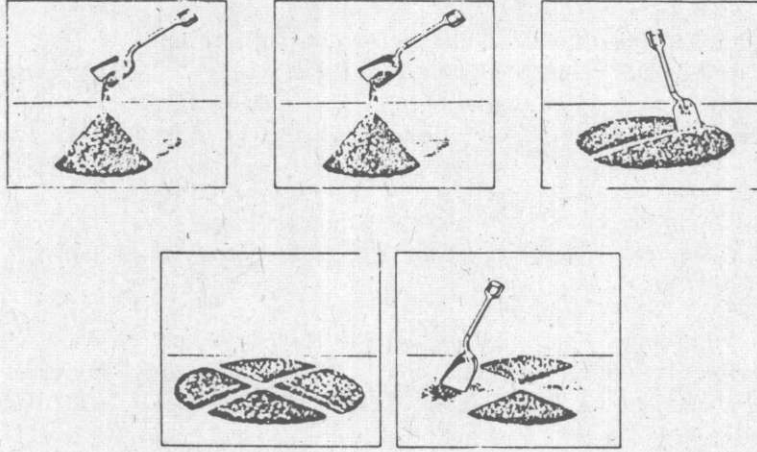
Numune Miktarı:

Başlangıç maddelerinden (ham maddelerden) (varsa ilaç üreticisinin yazılı numune alma ikaz ve miktarlarına göre numune alınır) maddenin spesifikasyon ve analiz yöntemine göre en az 3 (üç) numune alınacak, ikisi analiz laboratuvarına götürülecek veya gönderilecek, bir tanesi de yine mühürlenerek numune alınan yerde bırakılacaktır. (6197 sayılı Eczaneler kanunu 33 üncü maddesi ile 984 sayılı kanunun 17 nci maddesi). Gerek spesifikasyonlar, şartnameler, gerekse ilgili farmakope monografilerine ulaşmak mümkün değil ise çok pahalı maddelerden 5g diğerlerinden 10g. dan az numune alınmamalıdır. Bu miktarlarında çok pahalı olduğu durumlarda numune alan, özellikle analiz yapanın istediği özellikleri göz önüne alarak yetecek kadar numune alabilir. Büyük ambalajlardan, alt orta ve üst kısımlardan ayrı ayrı numuneler almak ve analizlerini ayrı ayrı yapmak şarttır.

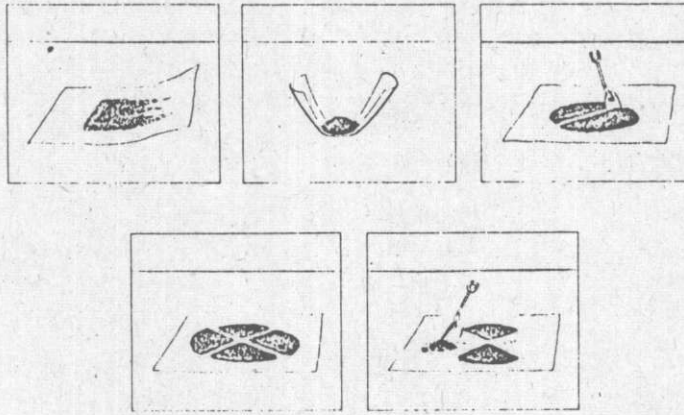
Bitkisel droglardan Örneklem: Toz veya granül veya kıyılmış haldeki drogların parçalarının uzunluğu 1 cm den fazla değilse ve miktarı 100 kg ı geçmiyor ise böyle bir ambalajdan yukardan dibe tam inen bir numune alıcı ile bir tepeden dibe ve birde, dipten tepeye olmak üzere aksi istikamette ve en az 250 gramlık numune alınır. Eğer ambalaj 100 kg dan fazla ise yukarıki gibi fakat bir kaç defa numune alınır ve bunlar karıştırılır ve bir dörtken haline getirilip dörtgenin karşı köşelerini birleştiren kesitlerle dörde ayrılır. (Şekil 3-2karşılıklı parçalardan (iki dörtte bir) ikisi atılır. Geri kalan iki parça iyice karıştırılır ve yine dörtgen haline getirilir karşılıklı köşeler kesit halinde birleştirilir ve yine karşılıklı iki dörtte bir kısım atılır ve bu işleme kalan iki dörtte birin her biri 125 gram gelinceye kadar devam edilir ve bu 250 gram numune resmi örnek olarak kullanılır.

Bitkisel droğun parçalarının uzunluğu 1 cm den fazla ise numune toplama (alma elle yapılır).

1



2



Şekil 3.2 Karıştırılıp-dörde bölme yöntemi ile numune alma.
İki Ayrı Yöntem

Numune alınacak ambalaj 100 kg dan az ise en az 500 g örnek alınır. Bu alım droğun ve ambalajın değişik yerlerinden olacaktır. Eğer ambalaj 100 kg dan fazla ise yukarıdaki gibi bir çok numune alınır. Karıştırılır tozlarda olduğu gibi kareli metod ile en son 250 gram resmi örnek olarak kabul edilir.

Numune alınacak ambalaj 10 ka veya daha az ise yukarı ki metodlar tatbik edilir ancak resmi örnek miktarı 125 gramdan az olmaz.

Müstahzarlardan Numune Alınması:

a) *Eczanelerden numune alma:* Numuneler, müstahzarın saklanması gerekli şartlarda saklandığı yerden alınır. İstenilen şartlarda saklanıp, muhafaza edilip edilmediği de raporda bildirilir. Her eczaneden ancak bir müstahzarın bir serisinden 3 numune alınır. Aynı eczaneden değişik müstahzarlardan numune alınabilir. Numune zabtı ve etiketi evvelce belirtildiği gibidir. İlaç şekli miktarı Ek listedeki gibidir.

Bir eczanede bir seriden analize yetecek miktar yoksa aynı bölgeden diğer bir eczaneden aynı seriden numune alınarak yeter miktara tamamlanır ve durum raporda bildirilir.

b) *Depolardan Numune alma:* Depolardan da müstahzarlardan hangisinden numune alınacak ise bunlar miktarlarına göre gruplandırılır. Tek seri ise her seriden iki numune (3 er adet) alınır. Etiket ve zabıt evvelce anlatıldığı gibidir. Numune içindeki ilaç şekli miktarı ek listedekiler kadar olacaktır.

c) *Fabrikalardan müstahzar numunesi alma:* Fabrikaların 1- Depolarından, 2-İmalat işlemi esnasında bitip orada paketlenen müstahzarlardan alınabilir. Depolardan numune alma işlemi tek seriden alınacak ise, gruplara ayrılır ve her gurubu temsil eden analizlere yetecek miktarda numune (3 er adet) alınır. Fabrikalardan alınacak numunelerde değişik seri numaralarından numune almak esastır. Etiket ve zabıt diğer ilgili maddelerde olduğu gibidir. Miktarlar ek listede gösterilmiştir.

Ek: Liste (Bir numune paketinde bulunacak miktarlar - Örnek)

Ampuller	2 ml ve daha az	3 ml-15 ml	5 ml-10 ml	10 ml
	50 Ampul	40 Ampul	10 Ampul	
Geniş hacimli	6 şişe			
Paranteraller				
Göz damlaları	15 şişe			
Göz Merhemleri	20 tüp			
Deri Merhemleri	5g a kadar	3-25 g.	25 g.	
	20	10	5	
Kapsüller	Tek aktif maddeli	2 ve daha fazla etken madde için		
	50 kapsül	75-100 kapsül		
Tabletler	50 tablet	75-100 tablet		
Suppozituarlar	50 Supp	75 Supp		
Şuruplar	Tek etken maddeli	2 veya daha fazla		
	3 şişe	5 şişe		
Kuru toz (Süsp.)	5 şişe			
Şişede kuru, steril toz	5 şişe			
Çözeltiler	5 şişe			
Toz preparatlar	5 kutu			

Numunenin Korunması:

Numunelerin laboratuvara ulaşana kadar etiketinde bildirilen saklama şartlarında tutulması gerekir. Ambalaj yapılarak mühürlenmiş ilaç paketinin dışına saklama koşulları yazılacaktır. Serinde ve soğukta saklanması gerekli maddeler laboratuvara soğukta tutma şartları ile ulaştırılacaktır. Her türlü durumda ışıktan ve nemden korumak esastır.

Başlangıç Maddeleri ve Müstahzar Sahibinin Numune Almada Hakları:

Mal sahibi numune alma işleminde yönerge hükümlerine uyulmadığını gözlerse işlemin bilimsel hatalarını tutanakta belirterek imzalayabilir. Numune yalnız mal sahibinin veya onun yetkilendireceği bir görevlinin huzurunda alınabilir.

Tutanak Tutulması:

Tutanakta evvelce belirtilen hususlar belirtilecektir. En az 6 kopya hazırlanacaktır. Birer nüsha numune paketleri içine, bir nüsha gönderme paketi içine konularak mühürlenir. Bir nüshası numune alınan kuruma, bir nüshası laboratuvara gönderilir. Son nüshası da numune alan mercide saklanır. Tutanaklarda numune alanların ve numune alma sırasında hazır bulunan firma temsilcisinin imzaları bulunacaktır.

Açıklamalar:

Bu miktarlar asgari miktarlar olup, preparatın özelliği, etken madde miktarı ve kullanılacak yöntemler ve uygulanacak testlere göre daha fazla numune almak gerekebilir. Tereddüt halinde laboratuvar ile temas kurulmalıdır.

Numune: Bir seri veya bir grup başlangıç maddesi veya mamulden seçkisiz olarak alınan ve mamulun bütün özelliklerini temsil edebilecek bir kısım madde veya mamüldür. Numuneler madde ve mamulun ayrı seri ve gruplarından ayrı ayrı olarak alınır.

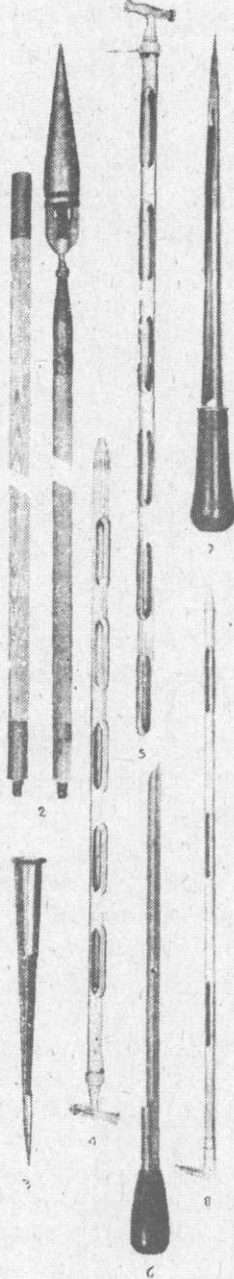
Her seri veya guruptan usulüne göre alınacak üç numunenin ikisi analize gönderilir, biride numune alınan fabrikada kalır. Analiz laboratuvarında numunelerden biri analizde kullanılır, diğeri en az iki yıl (kullanılmaya resmi bir gerek olmadıkça) saklanır. Fabrikalarda kalan numune de en az iki sene saklı tutulur. Son kullanma tarihi taşıyan ilaçların fabrika ve yedek ikinci analiz numunesi son kullanma tarihinin bitiminden bir sene sonraya kadar saklanacaktır.

Numune Alma Gereçleri: (Şekil 3-3)

Toz veya granüllü katı maddeler için:

Kağıt torba, mukavva fıçı ve bez torba ve çuvallardaki maddeler için sondalar kullanılır. Bunlar içi oluklu, uçları sivri sondalardır. Çuvallara sokularak oluk veya oyukları içine dolan tozları dışarı çekip almak sureti ile kullanılır. Bir çok tipleri vardır.

Kahve sondası: (Kabzası çukur ve ucu delici ve tozları kabzada toplayıcı şekilde).



Şekil 3.3 Sondaların adları

- 1- Elektrikli tohum ve benzeri maddeler sondası
- 2- Tohum ve Granullu-danecikli maddeler için daldırma sondası
- 3- Tohum Sondası-Geleneksel
- 4- Kılıflı ve bölmeli-daneli maddeler sondası
- 5- Kılıflı ve Çok bölmeli-bakır-danecik sondası
- 6- Toz maddeler için sonda
- 7- Kakao sondası-diğer tozlar içinde kullanılır
- 8- Kimyasal toz ve maddeler için dayanıklı-Kamış Sonda

Localı sonda: Kamanın oluklu ucunda bir biri ile irtibatı olmayan locaları olan sonda.

- Şırınga şeklinde pistonlu sonda,
- Vida şeklinde sokulup oyuklarına tozu alan sonda,
- Fıçı dibinden örnek almak için yalnız burnunda oyuk locası olan sonda,
- Özel kaşıklar,
- Supozitivar sıvağları gibi katı yağlardan numune almada kullanılan mantar deleceği tipi sondalar.

Bütün bu sondalar fabrikalara göre ve yeterliğine inanma şartı ile çok şekillerde olabilirler.

- Sıvılardan numune almak için pipetler veya vakumla çekiş yapan puvanlı aspiratörler veya supaplı ağız damla biçimi numunelikli veya özel muhafazalı şişeler kullanılır.

Bütün numune alma işlemleri bir eczacının nezaretinde, yetişmiş bir memur tarafından alınmalıdır.

Numune alınan her kap sıkıca kapatılıp ağız mühürlendikten sonra üzerine etiket yapıştırılır, bu etikette şunlar yazılı olmalıdır.

- Madde veya ürünün adı ve numarası, örnek numarası,
- Parti (lot) veya kazan (seri) numarası,
- Ürün ise imalatın bitim tarihi,
- Numunenin alındığı zaman ve tarih,
- Numuneyi alan ve o andaki kontrolür.

Kontrol laboratuvarında çalışanlarında çalıştığı konuda yetişmiş kimseler olması lazımdır. Kontrol laboratuvarında çalışan her yetkilinde bir fişi, özel dosyası olmalıdır bu dosyada;

- 1- Adı,
- 2- Akademik öğrenimi, dereceleri ve tarihleri,
- 3- Geçmişteki çalışma yerleri,
- 4- Özel olarak gördüğü kurslar,
- 5- Varsa yayın ve araştırmaları,
- 6- Kontrol laboratuvarındaki sorumlulukları ve özellikle yapacağı analizler.

Numunelerin Saklanması: Her numuneden bir örnek daima yedek olarak saklanacaktır. (Şekil 3-4).

Etken olan maddelerden saklanacak miktar en az analizler için kullanılacak miktarın iki misli olmalıdır. Bu numuneler ve imalat için alınan numuneler ve bitmiş ürün numuneleri en az iki sene varsa son kullanma tarihinin bitmesinden bir sene sonraya kadar saklanmalıdır. Bunlar ilerde çıkacak muhtemel şikayetler ve stabilite kontrolleri için kullanılacaktır.



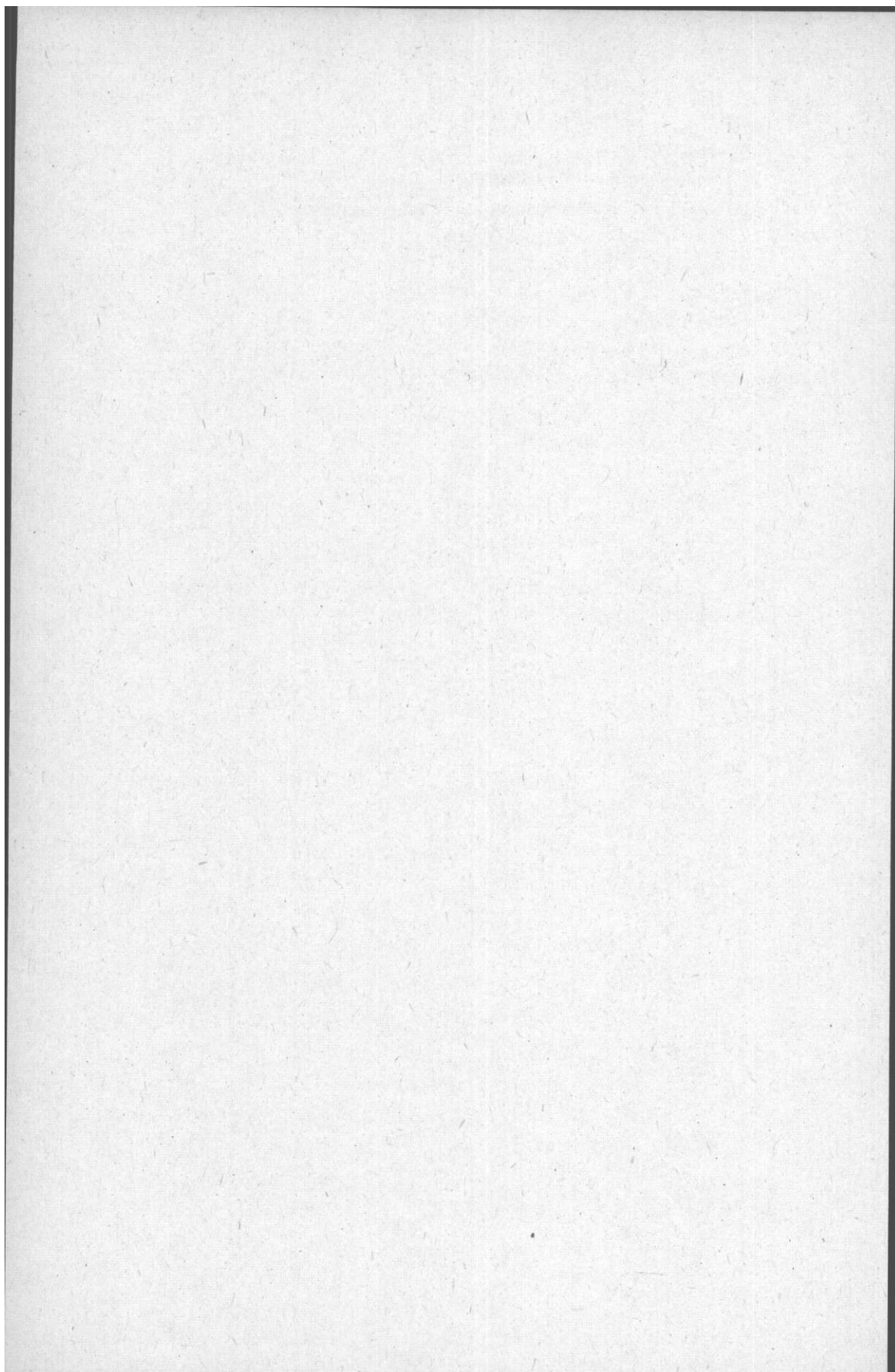
Şekil 3.4 Tanklardan ve ilaçlardan numune alma ve saklama

İlaç Fabrikalarında Tutulacak Belgelerin Cinslerinin Toplam Özeti ve Saklanması:

- a) Başlangıç maddelerinin özellikler belgesi,
- b) Ambalaj malzemeleri ve özellik belgeleri,
- c) Ana (Master) imalat formülü ve metodu,
- d) Kazan (Seri-Batch) imalat belgesi,
- f) Kazan (Seri-Batch) ambalajlama belgesi,
- g) Kabul, muayene ve çıkış belgeleri (başlangıç ve ambalaj malzemelerinin)
- h) Ara maddelerin, döküm halindeki (henüz ambalajlanmamış- Bulk) maddelerin ve tam mamülün kontrol ve serbest bırakma raporları,
- i) Numune alma talimatı,
- j) Analiz metodları ve test sonuçları,

- k) Aletlerin kullanma talimatları,
- ı) Aletlerin bakım onarım talimatları,
- m) Aletlerin temizlik talimatları,
- n) Mamülleri teftiş ve kontrol talimatı,
- o) Depolama, dağıtma talimatı,
- p) Şikayetlerin, düzeltilmesi ve kurtarma talimatı,
- r) Piyasadan ilaç çekme veya toplama talimatı.

Bütün bu belgeler mamül ilacın (Müstahzar-Drug Product) son kullanma tarihine kadar (Amerika son kullanma tarihinden bir sene sonraya kadar) saklanacaktır.



**DÜNYADA GMP KURALLARINI KABUL EDEN ÜLKELER
VE KABUL ETTİKLERİ
YÖNTEMLER
(1983)**

- Dünyada 51 ülke (Türkiye dahil) WHO'nun ana kurallarını, ufak idari ilavelerle kabul etmiştir.
- Dünyada 25 Ülke WHO'nun ana kuralları ile beraber PIC veya EEC veya kendi özel ilâve şartlarında tatbik etmektedir.
- Dünyada 14 Ülke Kendi GMP ve WHO kurallarını kullanır.
- Dünyada yalnız Kanada kendi özel GMP kurallarını uygulamaktadır.
- Dünyada yalnız Almanya, Macaristan, İrlanda, İsviçre Lüksemburg, kendi ekstra kurallarını ekleyerek PIC yöntemlerini uygulamaktadırlar.
- GMP kurallarını henüz yayınlamayan veya teftiş sistemi ile yetinen ülkelerde şunlardır. (Bulgaristan, Chad, Çin, Çekoslovakya, Ekvator, Doğu Almanya, Honduras, Meksika, Nikaragua, Paraguay, Singapor, Uruguay, USSR, Venezuela, Yugoslavya bazı Arap ülkeleri.

Kısaca: Yapılan imalat, kontrol ve bütün çalışmaların geçerli olabilmesinin sırrı insanda saklıdır.

Bilgiyi, aleti, binayı ve insanı kullanıp işi yürütecek ve insan sağlığına zararlı olmadan başaracak yine insandır.

Yeterlik belirli bir devre ile sınırlıdır. Bu sınırı aşmak için insanların, bilgi ve yeteneklerini, yeni teknoloji ve bilimsel yorumlar doğrultusunda, geliştirip tazelemeleri şarttır. Başarının sırrı buradadır.

Gelişmiş Avrupa memleketleri bile, kurdukları "The Center For Professional Advancement (Amsterdam) ile her sene personelini bütün zorluk ve yenilikleri kapsayıp çözücü ve öğretici kurslarda tazelandirmektedir.

Bizim ilaç sanayimizinde, her sene değişik aylarda, değişik konularda açılan, bu kurslara, personelini göndermesi gerekli; ve onlar ile at başı gidebilmek için zorunludur.

ÖZEL BİR KONTROL ÖRNEĞİ (Özet)

Kılıflı ambalaj = Bas Çıkar ambalaj = Blister Ambalaj Kontrolü.

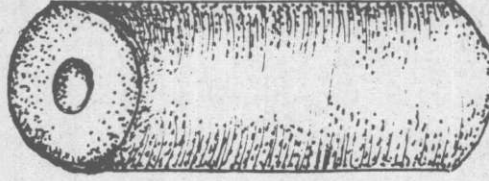
Başlangıç Maddeleri:

I-A- Kılıflık PVC veya PVDC Film Rulosu Özelliği

- Rulonun uzunluğu (mesela 280 mm), iç Boşluk çapı, Ruloyu yapan film katının iç kenardan dışa kalınlığı, Rulonun yerden itibaren kalınlığı (mesela 600 mm) istenilen ölçülerde olacaktır.
- Rulo açıldığında film düzgün olmalı, kırışıklıklar olmamalıdır.
- Rulonun ortaboşluğundan (ekseninden) itibaren film tabakaları basılınca bir biri üzerinden kayıp rulo uzamayacaktır (telescoping).
- 140°C de on dakika tutulduğunda mesela çapından % 2 uzunluğundan % 10 dan fazla kayıp vermemelidir.
- Filmin içindeki vinilklorür monomer miktarı Kg da 10 mg (1 ppm) dan fazla olmamalıdır.
- Rulo üzerine sarılmış olan film en çok üç parçadan ibaret olmalı ve parçalar bir birine yapışık ve yapışma yeri işaretli olmalıdır.
- Her Rulo ayrı ayrı plastik ambalajlara konmuş olmalıdır.
- Filmin sarıldığı iç destek-çekirdek boru kısmı, yumuşak ve gevşek yapıda olmamalıdır.
- Rulonun iç boşluğunda imalatçının etiketi (Kod Nosu, Seri nosu, ölçüleri içeren) bulunmalıdır. (Bu kontroller Rulolar fabrikaya girince yapılır)

B- Kaplama Filminin Kontrolü:

- Gevşek sarılmış Rulo olmayacak,
- Rulo ekseninden itilince teleskop gibi uzamayacak (Şekil 3-5, 3-6)
- Rulo Bozulmuş olmayacak,
- Tanıma testlerine uyacak,
- Rengi istenene uyacak,
- Kırışıklık göstermeyecek,
- Delik veya kabarcıklı olmayacak,
- Ölçüleri boyutları ve su miktarı uygun olacak,
- İstenilen etiketi taşıyacaktır.
- Rulodaki filmin eni topun boyunca aynı olacaktır,



Şekil 3.5 Normal Film veya Alüminyum yaprak Rulosu



Şekil 3.6 Ekseninden itince teleskop gibi uzamış Rulo

- Film tabakaları birbirine yapışmış olmayacaktır,
- Yüzleri kirli olmayacaktır,
- Boyutlar-ölçüler istenen sınırları geçmeyecek total ve genişliğine filmin kalınlığı tek cins olacaktır.
- Rulunun sarıldığı-dış ambalajı istenilen özellikte olacak ve zedelenmemiş olacaktır.
- Dış ambalaj etiketi uygun olacaktır.

C— Bazı Analizlere Örnek:

Tanuma: Infra-red spektrumu tayini ile yapılır ve yayınlarla mukayese edilir.

Su Miktarı: 1 cm² lik örneklerde ve coulometrik olarak yapılır. Her toptan en az üç numune üzerinde çalışılır.

Büzülme-Boyutların küçülmesi: Numuneler topun ortalarından 150 X 150 mm. kareler halinde alınır. Örnekler kraft kağıtları arasına konur ve işaretlenir ve klipslerle gevşekce tutturulur. Örnekler 140° de 20 dakika tutulur. 15 dakika soğuması beklenir (oda ısısına kadar). Sonra örneklerin boyutları ölçülür.

D— Kaplama Filminde Görülecek Kusur (Hata) Değerleri:

- *Kabul edilmez* kusurlar! sağlık için zararlı ise, Materyalin işlenmeye uygun olmayan kusurları varsa.
- *Kritik* kusurlar; delinme ve zedelenmeye, yaralanmaya sebep olacak kusurlar, ilaca kötü etki yapacak, imalat ve mamülün kalitesine zarar verecek kusurlar,

- *Büyük* kusurlar: İmalat kaybına sebep olacak, mamülün kullanılmasına zorluk verecek kusurlar.
- *Küçük* kusurlar: Makinelerin arızalanarak imalatın durmasına sebep olan Mamülün görünüşünü bozan ve, imalatı yavaşlatacak kusurlar.

II—A— Alüminyum Yaprak Rulosu Özellikleri:

- Sert ve yaprakların kalınlığı-meselâ-12 mm-20 mm olacaktır.
- Rulo metal veya sert plastik bir boru çekirdek üzerine elle ve hiç kırışık-sız olarak dolanmış olacak ve uzunluğuna basılıp itilince teleskop gibi uzamayacaktır.
- Rulo en çok bir birine yapıştırılıp işaretlenmiş üç parçadan ibaret olacaktır.
- Rulonun boyutları istenen ölçülere uyacaktır.
- Her rulo ayrı ayrı kraft kâğıdına sarılı, çekirdek borusunda vedisinde imalat bilgilerini taşıyan bir etiketi olacaktır.

B— Alüminyum Yaprığın Özelliği:

- Parlak yüzü nötr, sıcağa dayanıklı, üzerine yazı basılabilir bir lâk ile kaplanmış olacaktır.
- Bu lâk 180° C nin altında ve 12 kg/cm² basınçdan az basınçta, yapıştırma makinesinin çelik yüzlerine yapışmayacaktır.
- Parlak olmayan yüzü (mat yüz) nötr ve üzerine yazı basılabilir ve sıcakta yapışabilir bir lâk ile kaplanmış olacaktır.
- Bu lâk tabakası, PVC veya PVDC ile kaplanmış olacak ve 12 kg/cm² basınç altında ve 150° C sıcaklıkta bir saniyelik bir zamanda, yapıştırıcı çelik plaklar arasında, soyulmaz-kopmaz biçimde birbirine yapışacaktır.

C— Alüminyum Yaprığın Parlak Yüzünde İlacın Adı, Etken Madde Miktarı, Son Kullanma Tarihi Yazılmış Olacaktır.

- Yazı mürekkebi 180° C sıcaklıkta bir saniyede solmayacak ve zamanlada okunaklılığını gaip etmeyecektir.

D— Alüminyum Yaprığın Kontrolu:

- Rulo sert, düzgün ve çekirdeği gevşek olmayacaktır.
- Ekseninden itilince uzamayacak (tekscoping) ve Rulo örselenmiş olmayacaktır.
- Alüminyum özellik belgesine uyacak ve rengi istenilen renkte olacaktır.
- Yapışması, yazıların basımı ve ölçütleri istenene uyacaktır.

- Yaprakların boyutları istenen ölçülerde olacak ve bir birine yapışmış olmayacaktır.
- Rulonun dış ambalajı ve iç yapraklar kirli olmayacak aralarında yabancı cisimler bulunmayacaktır.
- İç boruda etiket bulunacaktır ve bir rulodaki parça adedi ve yapışma biçimleri uygun olacaktır.
- İlacın adı, Markası ve diğer istenilen yazılar uygun şekilde yazılmış olacaktır.
- Alt ve üst kaplamaları istenilen özellikte olacaktır.
- Yapraklarda buruşukluk ve delik, belirli sayıdan çok olmayacak ve üzerine sarıldığı çekirdek borunun özellikleri uygun olacaktır.

E– Alüminyum Yaprakta Bazı Analizlere Örnek:

- *Tanıtma:* U.S.P. veya diğer resmi kaynak metodlarına göre Infra-red spektrumu alınır ve kaynak yayınlarla mukayese edilir.
- *Kalınlık:* Rulodan bir numune alınır normal kalınlığı ölçülür (A) Bu numune 1 N hidroklorik asit içerisine batmış olarak 24 saat tutulur, sonra kalınlığı ölçülür (B) $A-B = \text{Alüminyum yaprak kalınlığı}$.
- *Delik araştırması:* Rulonun 4 yerinden 25 X 10 cm ölçütünde dört parça kesilir kuvvetli ışık altında delikler sayılır. Dördündeki deliklerin ortalaması alınır.
- *Yapışma:* 20 X 50 mm. boyutunda bir parça numune kesilir. Evvelce belirtilen Film ile yaprağın yapışkan yüzü, yine evvelce bildirilen basınç ve sıcaklıkta makinenin çelik yüzeyleri arasında sıkıştırılır. gerilim ölçme aleti ile yapışan yerin ayrılma gücü ölçülür. Yapışkan kısım tamamen (iki tabaka) birbirinden ayrılmamalıdır ancak ufak zedelenme olabilir.

F– Kusurların-Özürlerin (hata) değerleri:

Kabul Edilmez Kusurlar:

Sağlığa zarar verecek ve imalata uygun olmayan kusurlar.

Kritik kusurlar: Kaza çıkmasına sebep olacak, ilacın kalitesini bozacak kusurlar.

Büyük Kusurlar: İmalatta verim kaybına sebep olacak, ambalajın görünüşünü bozacak kusurlar.

Küçük kusurlar: Makinenin durarak imalatın azalmasına sebep olacak kusurlar,

Önemsiz beklenmeyen kusurlar: İmalatı yavaşlatan, belirsiz görünüş ve kaliteye etkisiz kusurlar.

III-A- İmalata Geçmeden Kontrol:

ülkeler (EEC) bir prensip anlaşmasına varmışlardır. Konsey Direktifleri* olarak tesbit edilen bu anlaşmada; yeni tıbbi müstahzarların (New Proprietary Medicinal Products) Birlik içerisinde kolayca Ruhsat alabilmesi için buluşu yapan memlekette, yapılmış olması gerekli, pre klinik-in Vivo araştırmaların asgari şartları tesbit edilmiştir.

Buna rağmen her ülke, ruhsat vereceği ilacın yarar/zarar oranını değerlendirmede kendi etnik ve sosyal şartlarına göre sınırlamalar getirebilir.

Ruhsattan sonra, imalat sözcüğünden kast edilen mana ve imalatın şartları ise WHO'nın GMP kurallarını esas alan ve EEC'nin geliştirdiği ve EFTA ve kuzey memleketlerinde kabul ettikleri PIC anlaşması ile açıklanmıştır.

Ülkemiz gibi EEC'ye üye adayı olan bir memleketin gerek Avrupa konseyi direktiflerini göz önünde tutması ve gerekse kendi GMP kurallarımız yanında PIC şartlarının da uygulamamız ilaç endüstrimizin geleceği için çok önemlidir.

Mustahzar İlaçların Ülkemizde Ruhsatlandırılması:

Ülkemizde bir maddeye veya ilaç şekline, piyasaya çıkarılmak veya ihraç ve ithal edilmek üzere, ruhsat-(Registration) müsaade verilmesi için, bakan tarafından seçilmiş bilimsel komisyonlarca onaylanması gereklidir.

Bugün Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'nca kurulmuş üç ilaç inceleme (ruhsat) komisyonu vardır.

a) Bütün kimyasal etken maddeli ilaçları inceleme komisyonu (Committee on Safety of Medicines) en geniş faaliyet sahası olan komisyondur. Sahalarında bilimsel ve deneyim bakımından otorite olan Farmakoloji, Farmasötik teknoloji, Toksikoloji ve klinik tıp uzmanlarından oluşur.

b) Bitkisel kaynaklı ilaç şekillerini inceleme komisyonu (Committee on Safety of Vegetable drugs), Farmakognozi, F. Teknoloji, Toksikoloji ve Farmakoloji uzmanlarından oluşur.

c) Kontraseptif ilaçlar komisyonu (Committee on Safety of Contraceptive drugs and devices) Ginekoloji, Toksikoloji ve F. Teknoloji uzmanlarından oluşur.

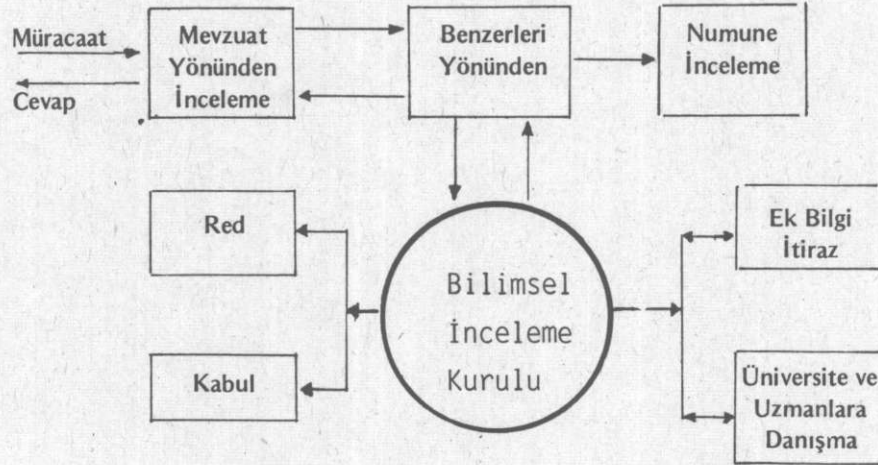
Her üç komisyon da ilaçları; Güvenirlik, kalite ve etkinlik yönünden inceler. Kararlarını İlaç ve Ecz. Gen Müdürlüğü'ne dolayısı ile Bakanlığa bildirir. Bizde bu komisyonlar danışma ve tavsiye kurulları mahiyetindedir.

*1958 Roma, Avrupa Ekonomik Topluluğu (EEC veya AET) Anlaşmasının 100 üncü maddesine göre. GPMP (Committee for proprietary Medicinal Product) teklifleri. Avrupa Paramentosunun ve Ekonomik ve Sosyal komitenin fikirleri alınarak, Avrupa birliği konseyi tarafından çıkarılan ve topluluk üyesi ülkelerinin yönetmelik ve idari işlemlerinin bir biri ile yaklaştırılmasına ait Direktifler. (65/65/EEC) (75/318/EEC). (75/319 EEC) (78/420 EEC), (83/570/EEC)

Bu komisyonlarda bir madde veya ilacın görüşülmesi ve ruhsat verilmesine karar verilmesi için maddeler şu amaçları taşımalıdır.

- İnsan sağlığını koruma,
- İnsan hastalıklarını iyileştirme,
- İnsan hastalıklarını tanıma veya fizyolojik durumu tesbite yarama,
- Kontraseptive özellikte olma,
- Anestezi oluşturma,
- Tıbbi malzeme (ilaçlı gaz bezleri, katgütler, diş dolgu maddeleri, Kontakt lens, kontraseptive aletler ve ila.),
- Bakanlığın insan sağlığı yönünden danışmayı uygun gördüğü ilaç, Tıbbi malzeme ve bunlarla ilgili konular.

Mustahzar ilaç ruhsatı almak için müracaat İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne yapılır (Şekil 4-1). Müracaatla beraber verilecek dosyanın içeriği daha aşağıda açıklanmıştır.



Şekil 4.1 S.S.Y.B. İlaç ruhsatlandırma şeması

Memleketimizde ruhsatın ömrü yönünden bir sınırlama yoktur. Birçok yabancı (etken maddeyi kendi yapabilen) memleketler (Avrupa Birliği Yönetmeliği. 83/570/EEC) 5 sene için ruhsat verirler ve sonunda tekrar gözden geçirip yenileyebilirler. Bizde de, ithal ve döviz muamelelerinin vakit alması nedeni ile hiç olmazsa 7 sene için verilmelidir. Çünkü sonradan, kıymetini kaybetmiş ilaçları piyasadan kaldırmak hem idari ve hemde ekonomik yönden zor durumlar yaratır.

Ruhsat Alabilecek Şahıs ve Müesseseler:

- Fabrikalara;(imal, ithal, ihraç için,)

- b) Müessese veya şahıslara; (ithal ihraç ve imal ettirme,)
- c) İthal edilip dağıtmak için (Kızılây).

Kanunumuzda ruhsat almaya yetkili kimseler hakkında bir kayıt ve tarif yoktur. Mustahzarlara ruhsat verilmesi ve ruhsata tâbi olmayacak ilaçlar 1262 sayılı kanunun 1—10 ncu maddelerinde açıklanmıştır.

TÜRKİYE'DE S.S.Y.B. İLAÇ VE ECZACILIK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ
RUHSATLANDIRMA DAİRE BAŞKANLIĞININ İLAÇ RUHSAT
BAŞVURULARINDA İZLEDİĞİ YOL

I

Bilimsel Komisyonun Saptadığı Esaslar:

A- Ülkemiz 'e evvelce hiç girmemiş ilaçlar için firmanın vereceği bilgiler.

- 1- Preparatın adı,
- 2- Tedavi grubu,
- 3- Müracaatçı(lar)ın adı ve adresi,
- 4- İthalatçı(lar)ın adı ve adresi,
- 5- Etken madde(ler)in,
 - a) İsimleri (International non-proprietary names) yoksa generik isimleri.
 - b) Kısa sentez yöntemi ve yan ürün limitleri,
 - c) Kimyasal isim,
 - d) Fiziksel ve kimyasal özellikleri (Gereğinde kristal şekli, partikül büyüklüğü ve özellikleri).
 - e) Yapısal formülü (Açık ve kapalı),
 - f) Analiz ve kontrol yöntemleri,
 - g) Dayanıklılığı,

6- Farmasötik Şekli

- a) Birim formülü,
- b) Kontrol metodları (Spesifikasyonları ve her ilaç şeklinin özelliğine göre belirli kontrol testleri).
- c) Kısa imalat metodu,
- d) Farmasötik şeklin ve ambalajlanmış birimin stabilite bilgileri,
- e) Ana kabın (ilaçla direkt temas eden kabın) özellikleri ve kontrol yöntemleri.

Plastik ambalaj maddeleri için polimer maddenin fiziksel özellikleri ve mümkünse katkı maddelerinin adları ve oranları,

Cam malzemenin cinsi (tip, no).

Metal ambalaj materyalinin fiziksel özellikleri, içine konulan ilaçlar ile etkileşip etkileşmediği ve iç saklamanın durumu,

Not: Yukarıdaki bilgiler iki nüsha gönderilecektir.

7- Farmakolojik Bilgi.

- a) İn vitro çözünme hızı (Dissolution) ve invivo deneysel farmakolojik bulguların özeti,

- b) Klinik farmakolojik çalışmaların özeti,
- c) Diğer ilaçlarla farmakolojik etkileşme ve geçimsizlikler,
- d) Bildirilen kullanma yerlerine göre literatür özeti,

8- Farmakokinetik Bilgi.

- a) Hayvan deneyleri (emilme, dağılma, atılma, yarı ömür ve biotransformasyonu),
- b) Klinik araştırmalar (emilme, dağılma, atılma, yarı ömür ve biotransformasyonu),
- c) Vücut sıvılarında tayin metodları (kan, idrar vs.,)

Not: Anti-infektif ilaçlar için rezistans, teşhis kriterleri ve tedavi değerleri her ülkeye göre farklılık gösterebileceğinden dış kaynaklı veriler yanında ülkemizde elde edilmiş verilerde eklenecektir.

9- Toksikoloji.

- a) Tek doz çalışmaları (Akut toksisite),
- b) Mükerrer doz çalışmaları (Kronik toksisite),
- c) Histopatolojik çalışmalar.
- d) Bağımlılık yapıp yapmadığı, terotojenik etkisi, fertilitate etkisi, karsinogenisitesi, Mutagenitesi.

Not: Bu bilgiler iki nüsha gönderilecektir.

10- Biyoyararlılık Bulguları.

- a) In vitro (Dissolution) çözünme hızı,
- b) In-vivo testler ve in-Vitro sonuçlarla uyumluluğu araştırmaları.

Not: Bu bilgiler ikişer nüsha gönderilecektir.

11- Kullanma Yerleri (Endikasyonları).

12- Kullanılması sakıncalı olan yerler (Kontrendikasyonları)

13- Yan etki-istenmeyen etki-toksik etki ve gerekli uyarılar.

14- Kullanma yolları-dozları ve şekilleri.

15- Zehirlenme belirtileri ve tedavi.

- a) Başka ruhsat aldığı ülkeler ve ülkelerdeki adı ve şekli.
- b) Ruhsat aldığı ülkelerde eczanelerden sağlama yöntemi (Reçeteli, reçetesiz, özel reçeteli).

EKLER:

- 1- Literatür (Son 10 yılda yayınlanmış olması gerekir),
- 2- 5 adet formül (formüllerin Türkçe imla ile bilimsel, doğru deyimlerin

mililitre-ml, gram-g gibi Türk Farmakopesi 1974 esaslarına göre yazılması).

3- 5 adet prospektüs (prospektüslerin açık, doğru ve anlaşılabilir bir Türkçe ile yazılması, özellikle tercümelerin bilimsel ve doğru bir Türkçe ile yazılması),

4- Dış ambalaj şekli

5- İç ambalaj şekli

PROSPEKTÜS:

1- İlacın adı,

2- İlacın içeriği, etken madde veya maddeler ve karşılarında birimdeki miktarı veya gerektiğinde preparattaki yüzde miktarı, Etken madde isimleri, varsa Türk farmakopesindeki Türkçe adı, yoksa Dünya Sağlık Örgütü tarafından verilen "International Non Proprietary Names-INN" olarak verilen, ancak Dünya Sağlık Örgütü tarafından henüz isimlendirilmemiş maddeler için diğer bilimsel isimler kullanılabilir, INN isimleri İngilizcilerinin Türkçe okunduğu şekilde yazılır (Örnek: Ethyle biscoumacatate - etil biskumasetat, clonidine-klonidin, sulphmetol-sulfametol gibi). Tablet, kapsül, draje vs. sıvı şekillerde bir birimdeki veya mililitredeki miktarı ayrı ayrı belirtilecektir,

İnfüzyon ve benzeri sıvılarda elektrolitler uygun birimlerle ayrı ayrı belirtilecektir, mümkün olan hallerde İÜ'lerin yanlarına mg, veya g. değerleri yazılacaktır.

3- İlacın Farmakolojisinin özeti,

4- Tavsiye edilen mutad toz, erişkin, çocuk ve bebeklerdeki dozların (varsa) tek günlük doz olarak belirtilecek, çocuk dozları mg / Kg, mg / m² veya yaşa göre bildirilecektir. Varsa özel durumlardaki kullanma dozları ve süreleri bildirilecektir. Bu tür tavsiye edilen dozlar da "Hekim tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde" kaydı konacaktır.

5- Kullanılış şekli, yolu, zamanı ve kullanma süresi,

6- Esas kullanılış yeri (endikasyonları) bu kısımda, ruhsat alınan esas endikasyonları yazılacak, tâli (ikinci) veya nadir endikasyonlar belirtilmeyecektir.

7- Kullanılması sakıncalı olan haller (kontrendikasyonları),

8- Yan ve istenmeyen etkiler,

9- Uyarılar; uyuşturucu maddeler de dahil, bağımlılık yapan bütün ilaçlar "Bağımlılık yapabilir" deyimini yazılacaktır. Reçeteli ilaçlar için "Hekime danışmadan kullanılmamalıdır" sözcükleri bulunacaktır.

10- Diğer ilaç ve maddelerle etkileşmeler ve geçimsizlikler,

11- Varsa özel saklama şekli,

12- Gereğinde çocuklar, gebeler, emzikeliler, yaşlılar ve özel haller için uyarılar,

13- Varsa zehirlenmelerine karşı özel antidotu,

14- Firma adı, adresi, ruhsat tarihi ve numarası varsa diğer farmasötik şekiller.

DIŞ AMBALAJ:

- 1- İmalatçı firmanın adı ve adresi,
- 2- İlacın adı ve hemen altında veya yanında parentez içinde etken maddenin ismi yazılacak (Türkçe okunduğu şekilde),

Birden fazla etken madde içeren ilaçlarda her bir etken madde için INN ismi miktarı yazılacaktır.

- 3- Ruhsat tarihi, ruhsat no.
- 4- İlaç şeklindeki etken maddelerin miktarı ve kullanılışı,
- 5- İmal tarihi, seri no, son kullanma tarihi,
- 6- Reçeteli ilaçlar için "Reçetesiz satılamaz" uyarısı,
- 7- Narkotik ilaçlar için "uyuşturucu maddedir, bağımlılık yapar" uyarısı,
- 8- Tanıtıcı örnekler için "numunedir" uyarısı,
- 9- Varsa özel saklama ve taşıma şekli,
- 10- İlacın fiyatı.

İÇ AMBALAJ:

- 1- İmalatçı adı ve ilacın adı,
- 2- Etken maddelerin INN adları, miktarı ve kullanılış yolu,
- 3- İmal tarihi, seri no., son kullanma tarihi,
- 4- Gereğinde "Kullanmadan önce prospektüsü okuyun" uyarısı,
- 5- Blister, Alüminyum folyo ve Ampul dışında diğer iç ambalajlarda preparatın ruhsat tarihi ve numarası.

II

Hal-i hazırda piyasada ruhsatlı olarak bulunan preparatlardaki herhangi bir etken maddeyi içerip aynı tedaviye yönelik preparatlar.

Bölüm 1'deki ilk 6 madde; in-vitro biyoyararlılık çalışmaları, 11, 12, 13, 14, 15. maddeler ile Ek-2 ve;

PROSPEKTÜS Aynen uygulanacak.

İÇ AMBALAJ Aynen uygulanacak.

DIŞ AMBALAJ Aynen uygulanacak.

III

Hal-i Hazırda Piyasada Ruhsatlı Olarak Bulunan Preparatlardaki Herhangi Bir Etken Maddeyi İçerip Ancak Değişik Bir Tedaviye Yönelik Preparatlar.

İlk 6 madde; 7. maddenin ismi, "Değişik kullanımı alanıyla ilgili Farmakolojik bilgi" olarak değişmek koşuluyla hepsi, eğer mutad dozun çok üstünde bir

dozda kullanılacak ise, 9. maddedeki "Mükerrer Doz Çalışmaları", 10, 11, 12, 13, 14, 15 ve 16. maddeler.

EKLER bölümündeki "Literatür" yeni kullanım alanıyla ilgili olacak, Ek. 2, 3, 4 ve 5 aynen uygulanacak.

PROSTEKTÜS Aynen uygulanacak.

İÇ AMBALAJ Aynen uygulanacak.

DIŞ AMBALAJ Aynen uygulanacak.

IV

PREPARAT İSİM DEĞİŞİKLİĞİ

- 1- Ruhsatname,
- 2- Piyasada ruhsatlı müstahzarlarla isim benzerliği bulunmayan (en az 3 harf farklı olmak koşuluyla) tercih sırasına göre en az 3 isim bildirmesi,
- 3- Gerekçesi.

V

FORM VE FORMÜL DEĞİŞİKLİĞİ (ve DOZAJ DEĞİŞİKLİĞİ).

- 1- Formül ve prospektüs 5 adet,
- 2- Hammadde ve mamul madde analiz metodu,
- 3- İmalat işlemi
- 4- Aktif ve mamul madde spesifikasyonları,
- 5- İç ve dış ambalaj spesifikasyonları,
- 6- Stabilite testleri,
- 7- Değişiklik gerekçesi,

VI

AMBALAJ DEĞİŞİKLİĞİ

- 1- Preparat ruhsatnamesi,
- 2- Yeni ambalaj içinde saklanan preparata ait stabilite testi,
- 3- Ambalaj spesifikasyonları,
- 4- Gerekçesi.

VII

PROSPEKTÜS DEĞİŞİKLİĞİ

a) Prospektüs değişikliği firmanın kendi arzusuyla yapılmışsa değişikliğin nedenini açıklayan bir dilekçe: Bu neden bir literatürden kaynaklanıyorsa fotoko-

pisi; Herhangi bir dış ülkedeki yeni bir uygulamaya yönelikse o ülkeden temin edilmiş orijinal dilde bir prospektüs ve tercümesi: 5 adet yeni prospektüs.

b) Prospektüs değişikliği Bakanlıkça önerilmiş ise (Gerekçe ve kaynak gösterilmesi koşuluyla).

Önerilen yeni prospektüste yapılması istenilen tüm değişikliklerin yapılarak 5 adet gönderilmesi.

VIII

1- Numunelerin gönderilmesi ve temini:

a) Gerekli evraklar komisyona sunulur. Ruhsatlandırılması uygun görüldüğü takdirde firmaya bildirilir ve numune göndermek için iç piyasadan temin edilmeyen hammadde için, firmaca istenen yeterli miktara ithal izni verilir.

b) a. maddedeki şartlar yerine getirilip analizde uygun bulunan müstahzarların ruhsatı verilir. İmalat ve satışına izin verilir. Uzun süreli stabilite çalışmasına firmaca başlanır.

2- Stabilite testleri hususunda:

a) Müstahzarların içindeki etken maddelerin tek tek stabilite raporları dosyada bulunmalı (Dış kaynaklı olabilir).

b) Müstahzar patent, vb. şekilde imal ediliyor veya yabancı kaynaklı bir formül benzer olarak imal edilecekse, bu dış kaynaklı müstahzarın stabilitesine ilişkin raporlar dosyada bulunmalı.

c) Müstahzarın sürekli imalatı başladıktan sonra ilk seriden alınan örneklerde yapılmasına başlanan fiziksel, kimyasal ve gerekiyorsa mikrobiyolojik stabilite incelemeleri belli süre içinde Bakanlığa sunulması gerektiği firmaya bildirilir.

d) Müstahzarda yapılan stabilite kontrolleri mutlaka;

1- Fiziksel,

2- Kimyasal,

3- Gerekiyorsa mikrobiyolojik stabilite kontrollerini detaylı olarak ihtiva etmelidir.

IX

İTHAL EDİLECEK MÜSTAHZARLAR İÇİN MÜRACAAT

1- Türkiye'de üretilecek ve ülkeye ilk kez girecek aktif maddeleri içeren ilaçlar için gerekli olan bilgilerin tümü (Bölüm 1).

2- Ana fabrikaca ithaline müsaade edildiğine dair muvafakatnamenin,

3- Orijinal matbu prospektüsün,

4- Orijinal formülün,

5- Serbest satış sertifikasının ana fabrikaca ve mahalli Türk Konsolosluğun-

ca ve sağlık otoritelerince tasdikli, orijinalleri ile bunların noterce tasditli Türkçe tercümeleri.

6- Prospektüs ve formülün noterce tasdikli Türkçe tercümelerinin 7'şer adet çoğaltılmış nüshaları gönderilecek.

7- Müstahzarların menşei ülkedeki, halka asgari satış fiyatı ile asgari ihraç fiyatı bildirilecektir.

X

FASON İMALAT

1- Ruhsat sahibinin yeni imal yerine ait dilekçesi ve imalattan kendisinde sorumluluk alacağına dair her ilaç için ayrı bir taahhütname,

2- İmal yerinin muvafakatnamesi,

3- İki adet formül,

4- İki adet prospektüs,

5- Dış ambalaj örneği,

6- İmalat yöntemi, imalatta kullanılacak makina parkı,

7- Hammadde ve müstahzarlarla uygulanacak analiz ve kontrol metodu ve kullanılan alet ve edavat listesi,

8- Her imalat serisinden sonra kalite kontrol raporunun tasdikli bir suretinin Bakanlığa gönderilmesi.

9- Ruhsatname,

10- Daha önceki tarihli müracaatlar için, firmaların 1.3.1985 tarihine kadar yukarıdaki belgelerden eksik olanları tamamlayarak göndermesi gerekmektedir.

XI

RUHSAT DEVRİ

1- Devir alanın devir aldığına, devir edenin devir ettiğine dair dilekçeleri,

2- Noter senedi,

3- 5 adet formül,

4- 5 adet prospektüs,

5- Üretim yeri muvafakatnamesi ve üretim yerinin söz konusu preparata uygulanacağı analiz ve kontrol yöntemleri bildirilecektir.

**BİTKİSEL İLAÇ MÜSTAHZARLARI İÇİN RUHSAT MÜRACAATLARINDA
S.S.Y. BAKANLIĞINCA İSTENEN BİLGİLER**

1- PREPARATIN ADI

2- PREPARATIN HANGİ RAHATSIZLIKTA KULLANILACAĞI:

3- MÜRACAATCI(LAR)IN ADI VE ADRESİ,

4- İMALATÇI (LAR) IN VEYA İTHALATÇI(LAR) IN ADI VE ADRESİ,

5- PREPARATIN FARMASÖTİK ŞEKLİ.

a) Birim formülü,

(Formüle giren drog ve maddelerin Türkçe ve Latince isimleri-otörleriyle beraber-yazılmalıdır.)

b) Birim formülü analiz ve kontrol yöntemleri.

(Her preparat için kendine has analiz ve kontrol yöntemleri verilmelidir. Bitkisel çaylar için şu hususların bulunması gereklidir: Birim formülün makroskopik ve mikroskopik analizi, kül tayini, suyla ekstre edilen madde miktarı, birim formülde bulunan etkili madde gruplarının-uçucu yağ flavonoid, tanen, vb-toplam miktarlarına ait minimum ve maksimum değerler, birim formülde bulunan etkili maddelerin tanımı ile ilgili klasik veya kromatografik teşhis yöntemleri...).

c) Kısaca imalat yöntemi,

d) Ambalajlanmış birim formüle ait dayanıklılık bilgileri.

e) Ambalaj malzemesine ait bilgiler.

(Her preparat için kendine has ambalaj malzemesine ait bilgiler dışında kâğıtlarla, zarf "Poşet" halinde hazırlanmış bitkisel çaylar için şu hususların bulunması gereklidir: Torbanın (poşetin) hazırlandığı kağıdın kalitesi, kullanılan ip ve kapatma materyali ile ilgili bilgiler).

6- PREPARATIN FORMÜLASYONUNDAKİ DROG VE DİĞER MADDELERE AİT BİLGİLER'

a) Türkçe ve Latince-bitki (otorü) ile isimleri ve orijinleri.

b) Yapısında bulunan etkili maddelerin adı ve gerekiyorsa formülleri.

c) Analiz ve kontrol yöntemleri.

(Kullanılan drog ve diğer maddelerin hangi farmakope standartlarına uygun olduğu belirtilmeli, bu farmakopelerdeki analiz ve kontrol yöntemleri verilmelidir. Eğer Farmakopelerde bulunmuyorsa kendine has bir monografi makroskopik, mikroskopik, kimyasal analizleri ve limit testlerini taşıyan-hazırlanmalıdır)

7- FARMAKOLOJİK VE TOKSİKOLOJİK BİLGİ

a) Kullanış amaç ve yöntemini belirleyen farmakolojik bilgilerin özeti,

b) Beraberce bulunan drog ve maddelerin varsa birbiri ile olan etkileşme ve geçimsizlikleri,

c) Varsa akut ve kronik toksisite belirtileri,

d) Bağımlılık yapıp yapmadığı.

8- KULLANIŞ AMACI HAKKINDA BİLGİLER,

9- KONTRENDİKASYONLARI,

10- DİĞER ÜLKELERDEKİ DURUM.

a) Varsa ruhsat alınan diğer ülkeler, bu ülkelerdeki adı ve şekli,

b) Ruhsat alınan ülkelerde eczanelerden sağlanma şekli (Reçeteli, Reçetesiz).

11- PROSPEKTÜSE AİT BİLGİLER.

a) İlacın adı,

b) Terkipteki drog ve maddelerin varsa Türkçe ve Latince isimleri otörleriyle beraber ve miktarları.

c) İlacın etkisinin özeti ve esas kullanılışı amacı,

d) Tavsiye edilen tek ve günlük mutad dozlar (erişkin, çocuk ve varsa bebek için).

e) Kullanılış şekli, yolu, zamanı ve süresi.

f) Kullanılması sakıncalı olan yerler.

g) Yan ve istenmeyen etkiler.

h) Uyarılar,

k) Varsa diğer ilaç ve maddelerle olan etkileşimleri,

ı) Varsa zehirlenmelere karşı antidotu.

m) Firmanın adı, adresi,

n) İlacın ruhsat tarihi ve numarası varsa diğer şekilleri.

12- DIŞ AMBALAJA AİT BİLGİLER.

a) İmalatçı firmanın adı ve adresi,

b) İlacın adı,

c) İlacın formülünde bulunan drogların latince adı,

d) İlacın başlıca etkisi, kullanılış şekli, varsa yan etkileri,

e) Ruhsat tarihi ve numarası,

f) İmal tarihi, seri no ve son kullanma tarihi,

g) "Eczanelerde Reçeteli veya Reçetesiz Satılabilir" ifadesi,

h) Fiati,

k) Ambalajda bulunan birim miktarı.

13- MÜRACAAT İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER.

a) Müracaat dosyası 2 nüsha olarak hazırlanacaktır.

- b) Preparatın birim formülü ve prospektüsü beşer adet hazırlanıp, dış ve iç ambalaj şekilleriyle beraber müracaat dosyasına ilave edilecektir.
- c) Preparat ile ilgili literatürler müracaat dosyasına ilave edilecektir.

**ULUSLARARASI TİCARETE ARZ EDİLECEK FARMASÖTİK
ÜRÜNLERİN RUHSAT İŞLEMLERİ
(WHO)**

1- Bu konuda-Farmasötik ürün (Mustahzar) deyimi ile; satıcı ve alıcı devletlerin kanunlarına göre kontrole tabi olan ve insanlar için kullanılacak, son birim şeklinde hazırlanmış herhangi bir ilaç anlaşılır.

2- İthal eden memleketin ilgili makamları tarafından istendiği zaman ihracatçı memleket otoriteleri tarafından, ilgili ilaca ait sertifika o memlekete gönderilir. Bu sertifika ithal edici memleket otoritelerince kabul veya red edilebilir veya ek bilgi veya veriler istenebilir.

3- İhracatçı memleketlerin vereceği ve kendisinden istenen sertifikalar şunları içerecektir.

a) Sertifikası verilen ilacın o memlekette satışının ve dağıtımının yapıldığı. (eğer henüz satışa çıkmamış ise sebepleri)

b) İmalatı yapan fabrikanın zaman zaman teftiş edilip dünya sağlık teşkilatının istediği iyi imalat pratiği koşullarına göre çalıştığının ve kalite kontrolünün yapıldığının saptanmış olduğu.

c) Eğer yalnız bir kazan ürününe ait sertifika istenirse bu sertifika ihracatçı memleketin ilgili otoritesi veya imalatçı firma tarafından verilebilir.

Kazan ürünü sertifikasında: İlacın adı ve şekli, kazan numarası, son kullanma tarihi ve imalatçı memleketin kanunlarına ve resmi yayın ve standartlara göre hazırlanmış olduğu, analiz sonuçları, etiket ve ambalaj özellikleri bildirilecektir.

Bilgi Alışverişi:

Yukarıdaki dünya esaslarını kabul etmiş memleketler bir birleri ile ihraç ve ithal edilen ilaçlar hakkında bilgi ve uyarı alışverişinde bulunacaklardır.

Şöyleki: İhracatçı sattığı malın herhangi bir şekilde uygun olmayan bir özelliği ortaya çıkarsa veya ithal eden memleket böyle bir hal bulursa bir birlerine haber vereceklerdir. Ayrıca her iki taraf memleket kim ve hangi makamların sertifika vermeye yetkili olduğunu bir birlerine bildireceklerdir. Ayrıca bu sertifika yöntemini kabul etmiş memleketler ilaçlarının üzerine patentli-olmayan (INN) International Nonproprietary Name adlarını idare olarak yazacaklardır.

Uluslararası Farmasötik Ürünler Sertifikası:

Mustahzarın adı ve Farmasötik şekli.

İçindeki etken madde veya maddelerin adı ve miktarı,

İmalatçı veya (geçerli ise) ürünü satışa çıkaran mesul şahıs ve adresi.

Onaylama:

- Mustahzarın (o memlekette) ruhsatlı olarak piyasaya çıkarılması onaylanmıştır.
- Mustahzarın (o memlekette) piyasaya çıkarılması aşağıdaki sebepler nedeni ile onaylanmamıştır.

Ek Onaylama:

- a) Bu ilacın imalatının yapıldığı fabrika, zaman zaman denetlenmektedir.
- b) Adı geçen firma imalat ve kalite kontrolü için lüzumlu ve Dünya Sağlık teşkilatınca belirtilen bütün koşullara uymaktadır.

Selahiyetli
Makamın İmzası

Yeri ve Tarihi

AVRUPA EKONOMİK TOPLULUĞUNDA MÜSTAHZARLARIN SERBEST DOLAŞIMI

Avrupa topluluğunun yasama organı yerinde olan Avrupa birliği konseyi bu konuda 65/65/EEC, 75/318/EEC ve 75/319/EEC, 78/420/EEC ve 83/570/EEC sayılı kararları almıştır

Bu kararlara göre Avrupa Ekonomik Topluluğu'nun (EEC) üye olan ülkelerden birinden ruhsat almış olan bir müstahzarın diğer bir üye memlekette tıbbi alanda satışa çıkarılması için şu koşullara uyması gereklidir. -Müstahzarın ruhsat aldığı memlekette ilgili makamlara verdiği bütün bilgiler- klinik öncesi, klinik deney sonuçları, etken maddenin fizikokimyasal, farmakokinetik, biyofarmasötik, Toksikolojik, karşınojenik ve mutajenik özelliklerine ait bilgilerin özetleri, bilimsel yayınların adları, Farmasötik bütün bilgiler-müracaat edilen memleket otoritelerine; tasdikli olarak verilecektir. Avrupa konseyi bu konuda çıkacak anlaşmazlıkları çözmek ve işleri kolaylaştırmak üzere bir de Mustahzarları inceleme komitesi kurmuştur. Bu komite, üye memleket temsilcileri ve konseyin Sağlık ve serbest dolaşım işleri komisyon temsilcisinden oluşur. Bu komite, a) komisyonun isteği üzerine veya ilgili üye memleketin müracaatı üzerine toplanıp dosya ve müracaatı inceler. Müracaatçı esasen ve genel olarak ana memlekette aldığı tasdikli ruhsat ile beraber müracaat formunun bir kopyasını -her işlemde- bu komiteye göndererek komiteyi haberdar eder.

Müracaat edilen ülke dosyayı teslim aldıktan ve bütün eksikler tamamlandıktan sonra 120 gün içinde müsbet veya menfi bir cevap verecektir. Cevap menfi olursa müracaatçı komiteye baş vurup itirazlarını bildirebilir.

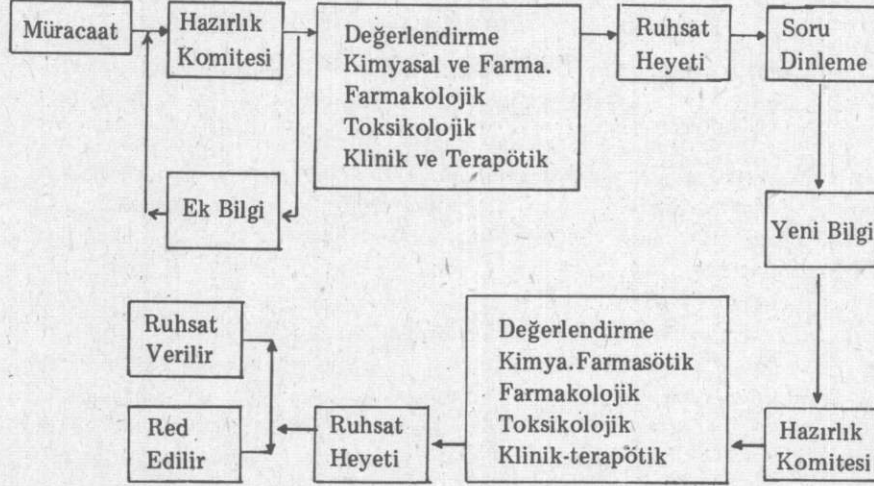
Bu müracaatında istek sahibi bütün dökümanları ve itiraz gerekçelerini komiteye verir. Komite kararını 60 gün içinde ilgiliye bildirecektir. Bu müddete sözlü veya yazılı soru ve cevaplar dahil değildir. İlgili üye memleket ise komite kararını aldıktan sonra 60 gün içinde kendi kararını komiteye bildirir.

Bütün işlemlerin kolaylaştırılması ve geliştirilmesi hakkındaki teklifleri komisyon Avrupa konseyine iletir, Konsey en geç bir sene içinde karar verir. Üye ülkeler konsey kararlarına göre kanun ve yönetmeliklerini iki sene içinde değiştirmek zorunluluğundadırlar.

Üye ülkeler herhangi bir müstahzara ancak beş senelik bir ruhsat verebilirler. Bu müddet sonunda yeniden karar almak zorunluluğundadırlar. Bu şartlar ve kaideler ülkemizi çok yakından ilgilendiren konulardır. İlerde Avrupa Ekonomik birliğine -Ortak Pazara- üye olmaya namzet bir ülke olarak Türk ilaç sanayicileri-Türk idari makamlarının şimdiden -yukarıda sayıları yazılı- kararları takip ve tamamını gözden geçirmelerinde fayda vardır.

Hollanda'da İlaç Ruhsatlandırılması:

Bizim bugünkü usullerimize çok yakın olduğu için bu memleketin işlemleri burada bir misal olarak alınmıştır. (Şekil 4-2).



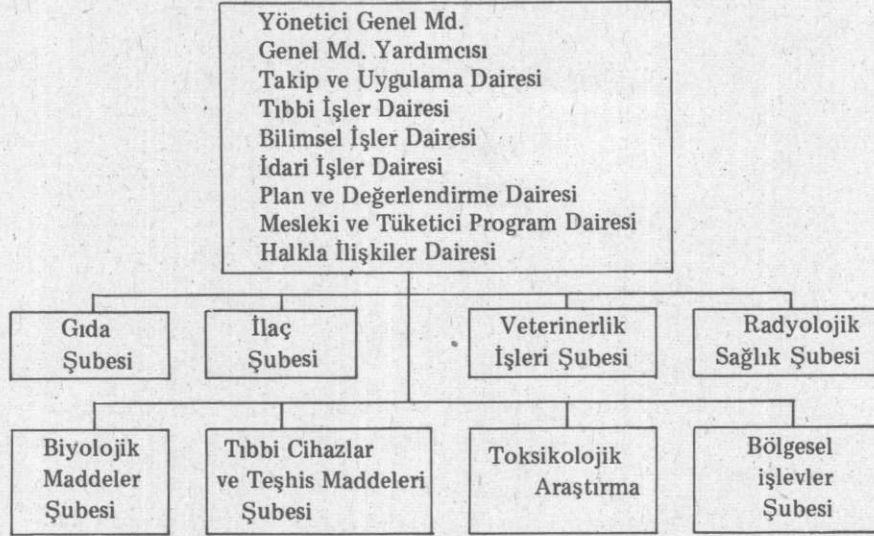
Şekil 4.2 Hollanda'da ruhsat müracaatlarının gördüğü işlem.
(M.ten Ham., Pharm Int. V.5 No. 2. 1984)

Her yeni müracaat evvela bir hazırlık komitesinden- şubesinden geçer. Burada üniversite ve uzman kuruluş elemanları dosyayı-raportör olarak incelerler ve eksikleri tamamladıktan sonra bir rapor ile esas ve müstakil olarak karar veren ilaç inceleme- ruhsatlandırma komisyonuna- heyetine sevk ederler. Bu heyet Farmasötik teknoloji, Farmakoloji ve klinik yüksek uzmanlarından oluşur ve Hükümet kararı ile seçilirler. Bu heyet dosyayı raporlara göre inceler gerekirse sanayiciden yeni bilgi ister veya sanayiciyi dinler ve dosyayı tekrar hazırlık kuruluna gönderir orada tekrar incelenip tamamlanan dosya Ruhsat Heyeti tarafından karara bağlanır-ya ruhsat verilmesi kararlaştırılır veya red edilir. Burada en önemli faktör yarar/zarar oranıdır. Bu heyet ve kurullar Sağlık Bakanlığı bünyesinde çalışmalar Sekreteriyaları Bakanlığın İlaç İşleri Genel Müdürlüğü tarafından yürütülür.

Amerika Birleşik Devletlerinde İlaç Ruhsat İşlemleri:

U.S.A. da gıda, ilaç ve kozmetik kanunu 30 Haziran 1906 da çıkmıştır. Bu kanun ile gıda, ilaç ve kozmetiklerin imalat,satış ve hatta kullanışları ruhsat ve kontrol altına alınmıştır. Bu idare ilk defa Ziraat Bakanlığı'na bağlı iken 1940 senesinde Federal güvenlik idaresine bağlanmış ve daha sonra Sağlık, Eğitim ve Refah Bakanlığı'na alınmıştır. Bu kanun bir çok keredede ilavelerle değişikliğe ve tekâmüle uğramıştır. İlaçlar yönünden yalnız ruhsatlandırılma değil GMP, GLP yönünden de İmalatı denetler ve gözetir. Bir genel yönetmen (Commissionner) idaresinde çalışır,çalışma ve teşkilatı şeması şekil 4-3 ve şekil 4-4 deki gibidir.

FDA içinde ayrıca Veteriner ilaçları Şubesi de vardır. Yeni ilaç ruhsatlandırılması yukarıdaki şemada görülen yeni ilaç değerlendirme şubesinde yapılır.

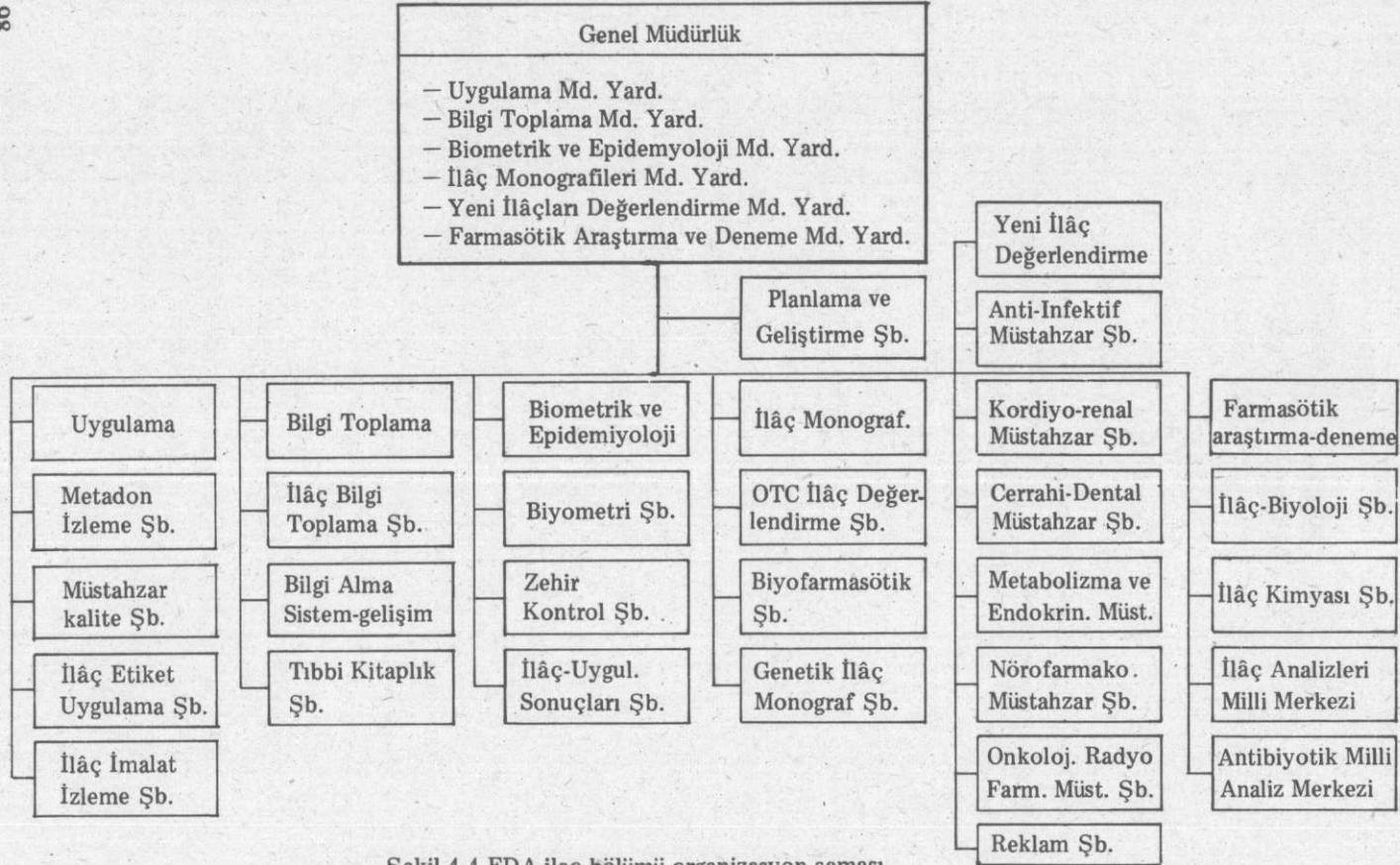


Şekil 4.3 FDA organizasyon şeması (Garnet E. Peck-Modern Pharmaceutics-Marcel Dekker, 1979)

Bu şube ilaç inceleme kurulu olarak -review committee- Milli Bilim Akademisi ve Milli araştırma konseyinden ve diğer Milli Tıp ve Eczacılık kurumlarından yararlanılır.

Yeni ilaç müstahzarı ruhsatı için üç ayrı Form doldurulur ve bu formlara gerekli bilgi dosyalara eklenir. Bir yeni buluş için ruhsat işlemi Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kaç sene sürer. Özellikle klinik ve Toksikolojik verilerin tasvip ve tasdiki seneleri almaktadır. Bu uzun incelemeler gerçi yeni buluşların insanlığına intikalini geçiktirmekte ise de -emniyet ve etkinliğin kanıtlanması bakımından insanlık için tenkit edilemez. Bunun içindir ki yeni bir ilaç için yapılan müracaat dosyaları büyük bir ansiklopedinin ciltlerine benzemektedir. Bu dosya içeriklerini özel olarak verirsek şunlar FDA tarafından istenir.

- Müracaatın amacı ve içeriğin özeti,
- Maddenin tıbbi yönden değerlendirilmesi-mukayeseli-
- Kullanılacak etiket ve içeriği,
- Reçeteli reçetesiz veya kontrole tabii olarak kullanılacağı ve nedenleri,
- İmalatında kullanılacak bütün maddeler,
- İmalat, ambalajlarına, kontrol metod ve imkanları,
- Müstahzar, ana ve yardımcı maddeler numuneleri,
- Emin (güvenilir) ve etken olduğuna dair klinik öncesi denemelerin dokümanları,
- İncelemeleri yapan araştırmacıların listesi,



Şekil 4.4 FDA ilaç bölümü organizasyon şeması
(Garnet E-Peck-Modern Pharmacantics 1979)

- Güvenilir ve etken olduğuna dair yapılan klinik araştırmaların mufassal raporları,
- Eğer yeni bir kullanma alanı için ise-luzumlu bilgiler ve karşılaştırmalı dokümanlar.

Ortalama olarak, U.S.A. da, yeni bir ilacın sentez veya elde edilmesinden tedaviye intikal etmesi için 10 senelik bir zaman geçmektedir. Çok uzun, pahalı ve belki de sıkıcı görünen bu tedbirler insanlığın lehine olduğu gibi, bütün dünya birçok yenilikleri ve yan etkileri bu yolla öğrenmektedir.

Amerikan Gıda ve İlaç (FDA) İdaresince yeni ilaç denince şunlar anlaşılır. Yeni İlaç (ND).

1- Bildirilen bileşiminin emniyet (safety) ve etkenliği (efficacy) yetkili ve tecrübeli bilim adamlarınca genellikle bilinmeyen ve henüz kabul edilmemiş ilaç.

2- Bildirilen bileşiminin emniyet ve etkenliği yetkili ve deneyimli bilim adamlarınca kabul edilmekle beraber henüz yeterince materyalde denenmemiş veya bunun için yeterli zaman geçmemiş olan ilaçtır.

Bu tarifiede anlaşıldığı gibi yeni bir ilacın ruhsatının alınması için müracaatta -dosyası içinde her türlü- hayvan ve insan deneylerine ait her türlü emniyetli-güvenilir dokümanın bulunması şarttır. Buna NDA (New Drug Application) denir. Ve bazan 100-150 dosyayı kaplar.

Evvelce FDA dan ruhsat almış reçete ile satılacak bir ilacın Generik bir kopyası, benzeri için yapılacak ruhsat müracaatında,

a) Evvela asıl ilacın patent müddetinin dolmuş olması lazımdır.

b) Böyle bir müracaat dosyasında-emniyet ve etkinlik için vesika istenmez ancak biyoeşitlik (bioequivalence) çalışmalarına ait dökümanlar istenir. Böyle müracaatlarda ANDA (Abbreviated New Drug Application) denir.

İLAÇLARIN PİYASADAN ÇEKİLMESİ, TOPLATILMASI

İnsan kabiliyetinin sınırlı olması ve zamanla gelişmesi, teknolojinin eserlerini makinelerle gerçekleştirmesi nedeni ile doğal olarak ilaçlarda çok veya az yanlışlıklar, uygunsuzluklar her zaman görülebilir.

Resmi makamların (bizde de Sağlık Bakanlığının) bu durumu bilerek yakından izlemesi, sanayiinde bu konuda prestijini korumak ve mesuliyetini müdrük olması zorunludur.

Bir ilaç; başlangıç maddeleri, imalat işlemleri ve kontrol yöntemleri ve ambalajlanması, "İyi İmalat Uygulaması" esaslarına uygun olarak hazırlanmamış ise ve satışına ruhsat verilirken istenen, nitelik, saflık ve etkinlik özelliklerini taşıyor ise; *bozuk demektir*.

Bozuk bir ilaç sağlığa üç derecede zarar verir.

- 1- Sağlığa zararı çok önemlidir, Ölümlere dahi sebep olabilir.
- 2- Sağlığa zarar verebilir, fakat bu zarar önlenabilir veya giderilebilir veya kendiliğinden geçer.
- 3- Sağlığa zarar vermez fakat beklenen faydayı sağlamaz veya zarar ekonomik ve şeklidir.

Bu üç halde de, sağlık yetkilileri veya Fabrikalar tarafından ilaçların halka ulaşması (İntikal etmesi) durdurulur.

Böyle ilaçların hastaya intikalinin önlenmesi iki yolla olur.

- 1- Piyasadan çekmek,
- 2- Toplatılmak.

Bu iki deyim arasında ve yapılan işlemler yönünden fark vardır.

Piyasadan İlaç Çekme:

Bir ilacın a) Sağlık Bakanlığı'nın isteği üzerine veya Fabrikanın Sağlık Bakanlığı'na müracaat ederek kendi isteği üzerine, tedaviden kaldırılması demektir. Bu işlem ilacın çok kere yan tesirlerinden dolayı olur. Daha çok milletlerarası bir eğilimide anlatır. Meselâ Dünya Sağlık Teşkilatı'nın uyarıları veya bilimsel yayınların etkisi gibi. Bizde bu konuya az rastlanır, çünkü Sağlık ve Sosyol Yardım Bakanlığı ruhsat verirken çok geniş incelemeler yapar ve her yeni ilacı hemen ruhsatlandırmaz. Ayrıca henüz ve temenni etmemize rağmen yeni ilaç buluşu olması bu işlemleri nadiren gerekli kılar.

İlaçların Toplatılması:

Yukarıda bir ilacın muhtelif nedenlerle bozulabileceği veya özürlü olabileceği anlatılmıştır.

İlaçlar çoğunlukla genel sıralamanın üçüncü sınıf ve nadiren ikinci sınıf zararlarından dolayı toplatılırlar.

Bu toplatılma gelişmiş memleketlerde Sağlık otoritelerinin isteği üzerine fabrikalarca yapılır. En doğru usul Sağlık Bakanlığı'nın *isteği, nezareti, takibi* ve dokümanter bir istem ile fabrikalarca yapılmasıdır. Bizde budüne kadar tatbik edilmiş olan bakanlığın mühürleyip toplatma usulü yanlış bir yöntem idi. İtemdir.

İlaçlar çok kere ve genel olarak şu sebeplerden ötürü toplatılır.

- Steril olması lazım gelen ürünün steril olmaması,
- Bir ambalajda bulunması lazım gelen ürün'ün içerisine yabancı maddeler veya diğer bir ilacın karışmış olması.
- Etiketlerde yanlış bilgi verilmiş olması,
- Etken madde miktarı ve özellikleri, hakkında yanlış bilgi verilmesi,
- Etken maddenin bildirilenden ve müsaade edilen miktarlardan az veya çok olması,
- İmalat veya çevre-saklama etkileri ile fiziksel özelliklerin de değişiklikler oluşması,
- Bakteriyolojik kirlenme,
- Hastalardan gelen şikayetlerin-müsbet değerlendirilmesi hali.

Dilimizdeki, piyasadan çekme ve toplatma, deyimleri yabancı deyimlerden daha iyi anlam ve açıklama taşır. İngilizce de Recall ve Mrket With drawal kelimeleri kullanılır. Recall bizdeki hem piyasadan çekme ve hemde toplama işlemlerini kapsar. Market -Withdrawal ise daha çok hastaya intikal etmeden fabrikaların dağıttığı ilaçları depo ve dağıtıcılardan geri alıp düzeltmelerini içerir.

Bizim anlayışımız ve dilimiz bunu çok güzel kelimelerle açıklığa kavuşturur. Bizde toplatılan ilaç piyasadan çekilmiş ve artık yapılmayacak demek değildir. İlacın belirli bir kazan numaralı kısmı toplanır, diğerleri satılır, bu toplatma ambalaj hatasından da olabilir. Mesela kapakların sızdırması... gibi. Bazen bu kelimeler bizde de uzman olmayanlarca karıştırılır ise de otoriteler doğru kullanır. Birde el koyma deyimini vardır ki- bunun anlamı bakanlığın piyasadan çekmesini istediği veya toplatılmasını istediği (gelişmiş memleketlerde mahkeme kararı ile) bir ilacı fabrika toplamaz veya piyasadan çekmez ise veya bunda kasıtlı yavaş davranırsa, sağlık otoriteleri ilaca el koyar, ilacı- müsadere eder.

Bu her iki konuda da sağlık bakanlığı için kanun yolları açıktır, duruma göre mahkemelere müracaat da edebilir.

Memleketimizde yakın zamana kadar olan tatbikat çok eski bir sisteme dayanmakta idi. Ancak oldukça vazife görüyordu. 15 Ağustos 1986 gün ve 19196 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan ilaç toplatma ve piyasadan çekme yönetmeliği ile yukarda açıkladığımız esaslara uygun bir yöntem kabul edilmiştir. Ancak bu sistemde kovalama esastır. Bir firma bozuk ilacını tükenene kadar piyasadan

çekemez veya çekmez ise veya depolar beklenen yardımı yapmıyor ise, bunları takip edip cezalandırma teşkilatı ve önlemleri zamanında alınmaz ise, bu sistem daha da zararlı olabilir. Nitekim aşağıdaki örnek bu sistemi kendi imkân ve şartlarımıza göre geliştirmenin zorunluluğunu göstermektedir.

SAYI : 08 / 31734

KONU : Toplatma

(S.S.Y.B. İ.Ecz. Gn. Md.).

..... VALİLİĞİNE

ANKARA

7.10.1986

Aşağıda isimleri ve seri numaraları yazılı ilaçların piyasa kontrolü sırasında yaptırılan inceleme ve analizleri sonucunda formülüne, farmasi tekniğine ve Türk Farmakopesine uygun imal edilmedikleri tesbit edilmiş ve geri çekilmesi ilgili firmalara duyurulmuştur.

Ancak bugüne kadar ilgili firmalardan yeterli cevap verilmemiş olup ilinizdeki mevcut hastane, ecza deposu, eczane, ecza dolapları v.s. tüm sağlık müesseselerindeki mevcutları tesbit edilerek piyasadaki mevcut serilerin kullanılmaktan men edilmelerinin ve üreticileri ve praparat hakkında yapılacak yasal işlem sonuçlanıncaya kadar mühür altında muhafaza edilmelerinin sağlanmasını arz ve rica ederim.

(Geçici Genelge)

BÖLÜM V

MADENİ ALETLER VE ÖZELLİKLE PARÇALARININ SAKLANMASI VE PASDAN KORUNMALARI

Aletlerin depolarda paslanması ortamın havasında bulunan oksijen su ve diğer CO_2 , SO_4 , NO_2 , NH_3 ve kolloid parçacıklarının etkisi ile husule gelir. Bu çeşitli etkenler endüstri mntıkalarında daha da çoğalır. Madeni aletlerin bu etkenler altındaki aşınması elektrokimyasal reaksiyonlar sonucu meydana gelir. Kimyasal etkenler yukarda söylediğimiz gazlar ve bilhassa bunların maden üstünde yoğunlaşmış su buharındaki çözeltileridir. Elektrodlar ise kaplamada husule gelen gözenek, çatlaklar, oynak yerlerindeki (makas, pens) yetersiz galvanizasyon neticesi teşekkül eder.

Görülüyorki aletlerin aşınma ve paslanması elektrolidler ile su faktörü altında meydana gelmektedir. Su, depocunun önlemeye çalışacağı faktör-elektrod yuvarları ise sanayicinin önlemesi lazım gelen yöndür.

Depo havasında mevcut su buharı soğuk satıhlarda ve bilhassa ısısın sık düşüşlerinde yoğunlaşarak su zerrecikleri oluşturur. Havadaki gazlar (SO_4 , NH_3 , CO_2 ...) bu damlacıklarda eriyerek madeni yüzeyde toplanır. Eğer fabrikasyon hatası kaplamanın yetersiz veya çatlak bir yerine rastlarsa orada bir elektro kimyasal olay husule gelerek madeni aşındırmaya, kaplamaları çatlatmaya başlar. O halde depolamada ilk iş depo ısısının sabit tutulması ve kuru ve temiz bir hava temin edilmesidir.

Aletlerin saklandığı yerler civarında kimyevi maddelerin saklanması veya beraber nakliyatı en zararlı hususlardan biridir. Meselâ zararlı olacağı hiç akla gelmeyen maddelerden D.D.T., su temizleme tozları, sabun ve deterjanlar ve diğer kokulu maddeler madeni aletlere çok zarar verirler. Paslanmaz çelik aletlerde bu şartlarda zarar görür. Görüldüğü gibi hangi metalden yapılmış olursa olsun tıbbi aletler değişik şartlar altında bir aşınma, paslanmaya maruz kalabilirler. Bundan dolayı saklanmaları muhakkak hususi ve ilmi tedbirlere ihtiyaç gösterir.

Sanayide Aletlerin Özellikle Yedek Parçaların Aşınmasını Önlemek İçin Kullanılan Geçici Metodlar:

- a) Yağlama yöntemi,
- b) Kaplama yöntemi,
- c) Rutubeti azaltılmış ambalaj yöntemi,
- d) Temasla aşınmayı durduran, uçucu maddeler kullanma yöntemi.

a) Yağlama Yöntemi:

Eski bir yöntemdir. Durmakla bozulmadığına inanılan yağ ve yağimsı maddelerin kullanıldığı ucuz bir metoddur. Bu metotta hakiki yağlar değil, petrol türevleri ve en çok vazelin kullanılır. Yumuşak vazelin ancak tıbbi evsafıta ise koruma yeteneğini taşır, aksi halde yabancı maddeler ve hatta aşındırıcı asitler bile ihtiva eder. Bunun için yıkanmış ve içerisine antioksidan ve antikorozyon maddeleri ilave edilmiş, mineral yağlar kullanılmalıdır. (Vazelin ve sıvı vazelin). Vazelinin buradaki yegane vazifesi madeni yüzeyleri su sevmeyen (hidrofob) hale sokmaktır. Yağlanan aletler tekrar bir dış ambalaja konmak zorunludur. Ancak bu çeşit yağlamada tektür bir filim teşekkülü mümkün olmadığından zaman zaman aşınma kontrolü yapılması lazımdır. Bu ise para ve zaman bakımından ekonomik olmadığı gibi -bu yağlar silinip temizlenmeden aletler kullanılmazlar. Ayrıca kullanılan vazelinin muhitin sıcaklığına uydurulması, icabında parafin ve mumlar ilavesi ile erime derecesinin yükseltilmesi icap eder. Avrupa için 30-40 ve tropikal memleketler için 45-60 dereceye ayarlanması lazımdır. Aletin sarılacağı dış ambalajın madeni astarlı kağıt olması yeğdir. Bu suretle saklama müddeti ve emniyeti uzar. Bu metod bilhassa makine ve motor aksamı için kullanılır.

Yağlama için mineral yağlardan başka organik bir eriticide eritilmiş türevleride kullanılır. Bu yağlama maddesi zamanla katılaşır ve elle dahi alet üzerinden çıkarılabilir. Suda kaynarken de bertaraf olabilir.

Gerek vazelin-Sıvı vazelin ve gerekse lanolin tipi yağlar soğukta tatbik edilirler. Aletler ya fırça ile yağlanır veya sıvı içine (bunun içerisine zamanla katılaşmaması için organik etkenler ilave edilmiştir) veya lanolin tipi yağ çözeltisi içerisine batırılır, sızdırılır, sonra yağlı veya madeni astarlı kağıtlara sarılır. Yumuşak vazelin ise hem soğukta hem sıcakta tatbik edilebilir.

Kaplama Yöntemi:

Sentetik ve tabii maddeler karışımından yapılmış bazı maddelerin sıcakta aletlerin üzerlerine kaplanmasıdır.

Karışımındaki sentetik maddeleri sellüloz türevleri (etil sellüloz) ve doğal maddeleride mineral yağlar ve mumlar teşkil eder.

Aletler bir sıcak banyoda eritilmiş kaplama maddesi içerisine batırılır ve sızdırılarak çıkarılır. Sıcakta alete yapışmış kaplama maddesi hemen soğuğa çıkar çıkmaz soğur ve aletin üzerinde saydam ve elastiki bir tabaka husule getirir. Bu tabaka sonradan kesilerek veya yırtılarak kaldırılabilir. Bilhassa küçük ve kesici parçaların saklanması için tercih edilir. Bu maddeler ve yöntem ile tablet makineleri zımbaları, civata gibi parçalarla, küçük cerrahi aletler, makaslar korunur.

Bu Usulün Yeğ Tutulma Nedenleri Şunlardır:

Koruyucu tabaka saydamdır, alet temizlenmeden durumu kontrol edilebilir.

- Nakil esnasında mekanik darbelere karşı parçayı korur.
- Dış ambalaj için daha ucuz, yağ geçirmez kağıtlar kullanılabilir,
- Aletten çıkarılan kaplama ısıtılıp tekrar kullanılabilir,
- Ateş alıcı değildir ve özelliğini 40-60° derece arasında korur.

Bu kaplama maddeleri hazır plaklar halinde ve Markalı adlarda mesela: "Preservita plastic peel" adı ile İngiltere'de ve Avrupa'da satılmakta ve kullanılmaktadır.

Bu Usul İle Kaplama Nasıl Yapılır:

1- Aletler, mesela dişliler, rulmanlar paslanmaz tel kafesi ve kulplu, tepsilere konur,

İçersinde bir petrol distilatı (White Spirit) (Alev Noktası 27-43°C) bulunan madeni banyo içersine batırılır ve banyo içinde biraz çalkalanır. Buradan çıkarılan aletler aynı tepsi içersinde ikinci ve temiz white spirit banyosuna batırılıp çıkarılır, böylece kapanacak aletler üzerlerindeki pislikler ve yağlardan temizlenmiş olur.

Temizlenmiş aletler 100° lik kuru hava etüvünde kurutulur (15 dakika).

2- Aletler etüv içersinde 50°C ye kadar soğuyunca-bir sıcak elektrik banyosu içinde 185°C ye kadar ısıtılıp eritilmiş olan Preservita eriyiği içersine (bir naylon iplik veya çelik tel yardımı ile) daldırılır ve 5-10 saniye tutulup yavaşça çıkarılıp ve banyo üzerinde sızdırılır. Bu sızdırma esnasında kaplama maddesi (3-5 saniyede) katılaşır. Sonra munasip plastik bezler üzerinde 10 dakika bekletilir ve nihayet etiketi ve kaplama tarihi ile beraber plastik (polythene) torbalara konup torbanın ağzı ısı ile kapatılır. İpliğe bağlanamayan aletlerin evvela bir tarafı sonrada diğer tarafı batırılmak suretiyle kaplanmaları mümkündür.

Böyle kaplanmış aletler kullanılmadan evvel herhangi bir sıvı ile temizlenmez, ucu kör ve sert bir cisimle kaplama yırtılır ve sıyrılarak çıkarılır. Ancak steril olarak kullanılacaklar her iki metoddaki da evvela temizlenip sonra sterilize edilirler.

İlk bahsedilen metod ile yukardaki kaplama metodu, karışık maddelerden yapılmış aletler için kullanılamazlar. Mesela: Oriskop, Uretroskop, Oftalmoskop, Sigmoidoskop... ila gibi. Böyle aletler aşağıda anlatılacak kuru saklama usulü ile saklanırlar.

Kuru Saklama (Rutubeti Azaltma) Yöntemi:

Aletler üzerindeki pisliklerden yukarıda anlatıldığı gibi temizlenip kurutulur. Plastik torbalara konur ve bu torbalar içersine aletin yanına yine bir torba içinde (bez torba veya kağıt torba) kurutucu madde konur. Plastik alet torbası kapatılır. Bu mukavva kutu içersine konur bu mukavva kutunun iç kenar boşluklarında kağıt kırıntıları ile doldurulur. Sonra bütün ambalaj yağlı kağıda sarılarak yağ banyo-

sunu batırılıp hava geçmez hale sokulur veya ziftli ve madeni astarlı kağıtlara sarılarak etiketlenip saklanır. Rutubet çekici maddeler içlerine % 45 rutubet çektikleri zaman renkleri değişen boyalar ilave edilmiş silikagel veya killerdir. Bunlar ambalaj içindeki rutubeti % 30 un (relatif) altına düşürürler. Rutubetlenip rengi maviden pembe kırmızıya dönmüş olan adsorbanlar 120-400°C'ye kadar ısıtılıp kurutularak tekrar kullanılabilirler. Adsorbanın ambalaj içindeki miktarı özel formülüne göre hesaplanır. Adsorbanların su tutma kabiliyeti ünite ile ifade edilir. Bir ünite kurutucu (desicant) % 40 relatif rutubeti olan bir havada 100 gram rutubet çekebilecek miktardır. Mesela torbalar 16 ünite, 8 ünite kurutucu ihtiva eder.

Hesabı:

$$X = \frac{30. P.S.T. - 200.C - 9 V}{80}$$

X : Ambalaj içindeki havanın rutubetini % 30 dan aşağı tutacak miktarı.

P : Muayyen şartlarda ambalajın 1 m² sinin 24 saatteki permeabilitesi.

S : Metre kare olarak ambalajın yüzey ölçümü.

T : Zaman- ay olarak- stok müddeti,

C : Muhafaza edilecek aletin Kg olarak ağırlığı.

V : Ambalajın metre küp olarak hacmi,

Bu usül koruma ile çok hassas aletler ve muvaffakiyetle saklanabilir ve maliyetide çok ucuzdur.

Uçucu Maddelerle Koruma :

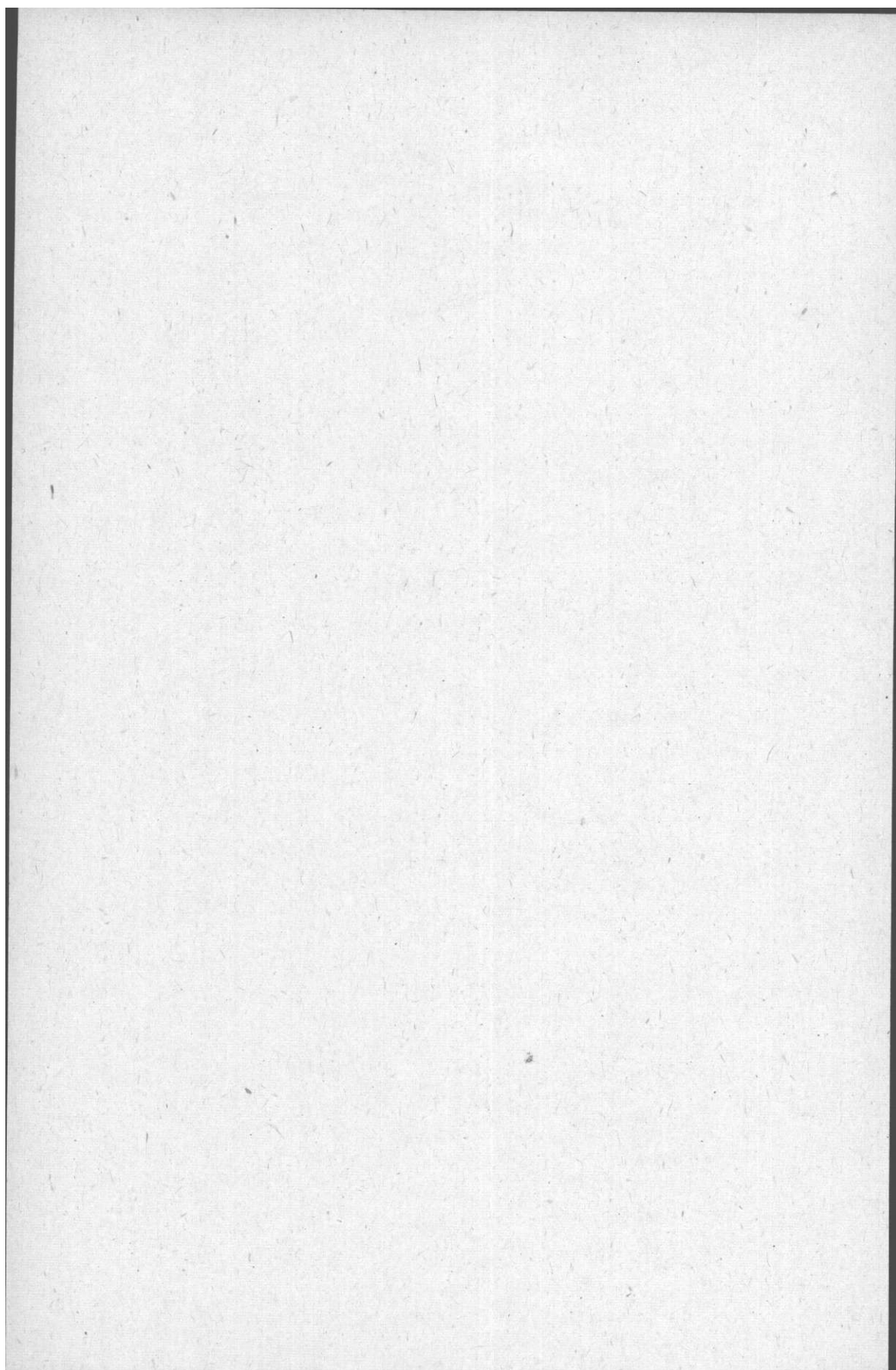
Bazı organik bazların karbonatları ve azotinleri mesela; Bicyclohexyl-azotin amin (Dichan), hidroksilamin karbonat (C.H.C), durdukları yerde uçarak madeni satırlar üzerinde koruyucu bir film husule getirirler.

Aletler hava geçirmez bir karton ve kağıt ambalaj içersine yerleştirilir, yanlarına bir torba içerisinde veya ambalaj içine serpilmek suretiyle bu maddelerden konur. Bazanda eriticilerdeki çözeltilerine aletler batırılır ve sonra aletler plastik torbalar içersinde, karton ambalaj içine konur. Bu usulde aletler yıkanmadan sterilize edilip kullanılabilir. Ancak bu metod ile yalnız, çelik, krom ve nikel aletler korunabilir. Bakır, pirinç alüminyum gibi madenlerden yapılmış olan aletler zarar görürler.

Bu metod-organik maddeleri, bir tarafına polietilen-parafin kaplanmış kağıtlara emdirerek ve aletleri böyle kağıtlara sararakta kullanılır. Bu halde mesela dichanlı bir kağıdın 1 m² sinde 10 gr koruyucu madde (dichan) bulunmalıdır. Bu

uçucu maddelerle koruma bilhassa çok karışık yapıda çok girinti ve çıkıntılı olan aletler için kullanılır.

Sanayide aynı zamanda hem rutubeti azaltma hemde yağlama metodunun karuşumu olan bir metotta kullanılır.



B Ö L Ü M VI

FABRİKALARDA ÇALIŞMA GÜVENLİĞİ VE İŞÇİ SAĞLIĞI

Bir ilaç fabrikası düşünülebilen bütün emniyet tedbirleri alındıktan sonra çalışmaya başlamak zorunluluğundadır.

Kaza ve sabatoja karşı alınacak tedbirler devletin resmi tüzüklerine ve fabrikanın çalışma özelliklerine göre alınmalıdır.

İş güvenliği, en önce şahısların iş emniyetinin önemini anlamaları ve inanmaları ile mümkündür. Bu inancı ve görevi, açık ve kesin talimatlar destekler. Şunu da unutmamak lazımdır ki iş emniyeti bireysel gayret ve bilginin üstünde toplumsal (Bileşik-cooperatif) bir çalışma ile gerçekleştirilebilir. Bir ilaç fabrikası inşaat planında, teşkilatın yerleştirilmesinde, emniyet esaslarını göz önünde bulunduracak ve güvenlik sorumluluklarının şahıslara paylaştırılabileceği bir çalışma akımı gerçekleştirecektir. Bu safhada devletin kanun ve tüzükleri göz önünde tutulmalıdır. Her fabrikanın sorumlu bir güvenlik görevlisi ve yardımcısı olmalıdır. Küçük fabrikalarda tek kişi ile idare edilebilir.

Güvenlik görevlilerinin vazife alanı şunlardır.

- Her ayrı binada güvenlik,
- İmalat bölümünde yapılacak tesislerde güvenlik,
- Personeli, güvenlik ile ilgili bilgi ve tüzüklerle eğitmek,
- İmalatın güvenli şartlarda yapılması,
- Çalışan personelin şahsı güvenliği,
- Yangına karşı koruma işlemleri,
- Fabrika artıklarından, duman ve buharlarından çevreyi korumak,
- İlk yardım ve tıbbi iletişim.
- Önemli ve acil yardım ihtiyacında neler yapılacağına ait plan ve stratejinin oluşturulması.
- Özel haller için alınacak tedbirlere karar verecek bir komite teşkili,
- Merkezi güvenlik ofisi ile (görevli ve yardımcısı) irtibatlı olarak her bina da bir emniyet irtibat görevlisi bulundurulması.

Bu görevlinin sorumluluğu şunlardır.

- Güvenlik bakımından diğer çalışanlara yardım etmek,
- Güvenlik problemleri bakımından icap ettikçe merkezi ofis ile temas ve iştişare etmek.
- Güvenlik yönünden oluşan zarar ve ziyan ve sakıncaları merkeze bildirip takip etmek.
- Acil hallerde gelecek yardım ekiplerine yararlı bilgi vermek,

İş güvenliği yönünden imalat şeflerinin ve özellikle fabrika teknik direktörlerinin önemli görevleri vardır. İmalat direktörünün her imalatın yürütülme safhalarının açık ve anlaşılır bir şekilde yazılı olarak personele anlatması ve bildirmesi lâzımdır. Bir imalatta kullanılacak ana maddelere ait vereceği bilgiler şunlardır;

- Maddelerin fiziksel özellikleri, kimyasal etkinliği ve temas ve uğraşım tedbirleri, patlayıcılık veya alev alıcılık özellikleri, toksisitesi, karıştırma esnasında ortaya gelebilecek durumlar, yanma patlama ve zehirlenme anında alınacak tedbirler.

Aletlerin çalıştırılması ve çalışma seyri hakkında bilgi, çalışmanın hangi hallerde durdurulabileceği, beklenmedik hallerde neler yapılacağı ve artık maddelerin nasıl ve nerelerde toplanacağı hakkında yeterli ve anlaşılır ve inandırıcı bilgi vermeli ve yazılı talimat oluşturulmalıdır.

Memleketimizde işçi sağlığı ve iş güvenliği yönünden mükemmel kanun ve tüzükler yapılmıştır. Bunlardan en önemlilerinden bazı özetler veriyoruz.

UMUMİ HIFZISSIHHA KANUNU

Kanun No: 1593-24.4.1930

Madde 1- Memleketin sıhhi şartlarını ıslah ve milletin sıhhatine zarar veren bütün hastalıklar veya sair zararlı âmillere mücadele etmek ve gelecek neslin sıhhatli olarak yetişmesini temin ve halka tıbbi ve sosyal yardım yapmak umumi devlet hizmetlerindendir.

İşçiler Hıfzıssıhhası:

Madde 173- 12 yaşından aşağı bütün çocukların fabrika ve imalathane gibi her türlü san'at müesseseleriyle maden işlerinde işçi ve çırak olarak istihdamı yasaktır.

12 yaş ile 16 yaş arasında bulunan kız ve erkek çocuklar günde azami sekiz saatten fazla çalıştırılmaz.

Madde 174- 12 yaş ile 16 yaş arasında bulunan çocukların saat yirmiden sonra gece çalışmaları yasaktır.

Madde 175- Bütün işçi için gece hizmetlerle yer altında yapılması lazım gelen işler 24 saatte sekiz saatten fazla devam edemez.

Madde 177- Gebe kadınlar doğumlarından evvel üç ay zarfında çocuğunun ve kendisinin sıhhatine zarar veren ağır hizmetlerde kullanılamaz. Doğurduktan sonra 155 inci maddede tayin edilen muayyen müddet istirahatini müteakip işe başlayan emzikli kadınlara ilk altı ay zarfında çocuğunu emzirmek üzere mesai zamanlarında yarımşar saatlik iki ara verilir.

Madde 178- Her nevi san'at müesseseleri ve maden ocakları ve inşaat yerleri dahilinde veya yakınında ispirotolu meşrubat satışı veya umumi evler açılması memnudur.

Madde 179- Aşağıdaki maddeleri ihtiva eylemek üzere işçilerin sıhhatini korumak için Ekonomi ve Sağlık Bakanlıkları tarafından müştereken bir tüzük yapılır.

1- İş yerlerini ve bunlara ait ikametgâh vesaire gibi eklentilerin haiz olması lazımgelen sıhhi özellikler ve şartlar.

2- İş yerlerinde kullanılan alet ve malzeme, makineler ve ilkel maddeler yüzünden çıkması muhtemel veya mesleki hastalıkların çıkmasına mani tedbirler ve vesair.

Kadınlarla 12 den 16 yaşına kadar çocukların kullanılması yasak olan sıhate zararlı ve sakıncalı işlerin neden ibaret olduğu iş kanununda açıklanacaktır.

Madde 180- Devamlı olarak en az elli işçi çalıştıran bütün iş sahipleri, işçilerin sıhhi durumlarına bakmak üzere, bir veya birkaç hekimin sıhhi gözetimini temine ve hastalıklarını tedaviye mecburdur. Büyük müesseselerde veya kaza ihtimali çok olan işlerde hekim daimi iş yerlerinde yahut civarında bulunur. Hastanesi olmayan yerlerde veya şehirler ve kasabalar haricinde bulunan yerlerdeki iş müesseseleri bir hasta odası ve ilk yardım vasıtalarını hazır bulunduracaklardır. 100 den 500 e kadar daimi işçisi olan müesseseler bir revir mahalli 500 den yukarı işçisi olanlar yüz kişiye bir yatak hesabile hastane açmağa mecburdurlar.

İŞ SAĞLIĞI VE İŞ GÜVENLİĞİ TÜZÜĞÜ

11 Ocak 1974-14765 sayılı Resmi Gazete.

Madde 1- 1475 sayılı İş Kanunu kapsamına giren işyerlerinde, işçilere ait yatıp kalkma yerlerinde ve diğer eklentilerinde bulunması gereken sağlık şartlarının ve işyerlerinde kullanılan alet, edavat, makinalar ve hammaddeler yüzünden, çıkabilecek hastalıklara engel olacak tedbir ve araçların, işyerlerinde işkazalarını önlemek üzere bulundurulması gerekli araçların ve alınacak güvenlik tedbirlerinin neler olduğu bu tüzükte belirtilmiştir.

Madde 8- İşyerlerinde hava hacmi, makine, malzeme ve benzeri tesislerin kapladığı hacimler dahil olmak üzere, işçi başına en az 10 metreküp olacaktır. Hava hacminin hesabında, tavan yüksekliğinin 4 metreden fazlası nazara alınmaz.

Madde 13- İşyerlerinde dışarıdan ışık almaya yarayan yan ve tepe pencereleri ile menfezlerin aydınlık veren yüzeyleri toplamı, işyeri taban yüzeyinin en az 1/10 oranında olacaktır. Dışarı ile doğrudan doğruya bağlantısı olmayan iç kapı, pencere ve menfezlerin dolaylı olarak aydınlık veren yüzeyleri bu hesaba katılmaz.

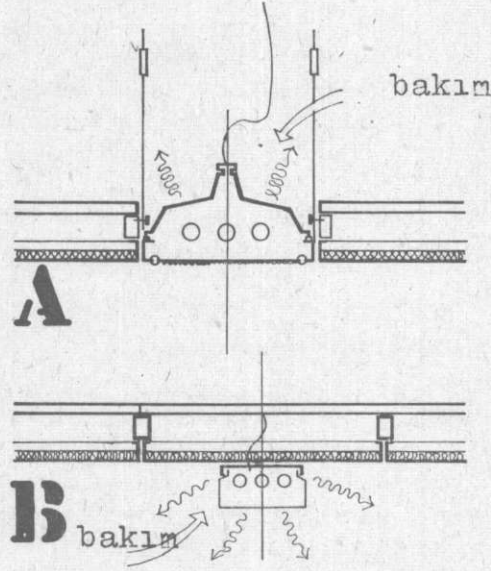
Dış pencere ve menfezler işyerine ışığı, bol ve eşit olarak yayacak ve ihtiyaca öre kolayca açılıp kapanabilecek ve temizlenebilecek şekilde yapılacaktır.

İşçilerin, pencere ve menfezlerden gelen güneş ışığına ve ısısına veya hava akımlarına karşı sağlıklarını koruyacak şekilde, gereğine göre, perde, tente veya pancur konulması, yahut camların boyanması gibi tedbirler de alınacaktır.

Madde 18- İş yerlerindeki avlular, açık alanlar, dış yollar, geçitler ve benzeri yerler, en az 20 lüks (Lux) ile aydınlatılacaktır.

Kaba malzemenin taşınması, aktarılması, depolanması ve benzeri kaba işlerin yapıldığı yerler ise iç geçit, koridor, yol ve merdivenler, en az 50 luks (Lux) ile aydınlatılacaktır.

Kaba montaj, balyaların açılması, hububat öğütülmesi ve benzeri işlerin yapıldığı yerler ile kazan dairesi, makine dairesi, insan ve yük asansör kabinleri malzeme stok ambarları, soyunma ve yıkanma yerleri yemekhane ve helalar, en az 100 luks (Lux) ile aydınlatılacaktır. (Şekil 6-1)



Şekil 6.1 İşyerinde tavandan ışıklandırma:

A) *Tavana gömme tipi*: Tamiratı tavan aralığında yapılabilir. Çalışma yerine fazla sıcaklık verip işçileri rahatsız etmez.

B) *Tavandan sarkma tipi*: Tamiri-bakımı işyerinde yapılabilir. Tamir zamanı iş kaybına sebep olur, yaklaşık 800 lüks ışık, yaydığı sıcaklıkla işçileri rahatsız eder.

Açıklama 1 : Lüks aydınlanma (İllüminans) birimidir ve 1 lüks = lümen / m² dir.

Lümen parlaklık duygusu uyandırma yeteneğini ifade eden bir ışık akışı miktarıdır. Aralıksız kuvvetli veya yetersiz veya çok parlak ışık altında çalışmak, yorgunluk, dikkatsizlik, baş ağrıları ve kaza riskinin artmasına sebep olur.

Madde 22- Ağır ve tehlikeli işlerin yapılmadığı yerlerde gürültü derecesi 80 desibeli geçmeyecektir. Daha çok gürültülü çalışmayı gerektiren işlerin yapıldığı yerlerde, gürültü derecesi en çok (perçinleme) 95 desibel olabilir. Ancak bu durumda işçilere başlık, kulaklık veya kulak tıkaçları gibi uygun koruyucu araç ve gereçler verilecektir.

Not: (Bu derece İLO ya göre 90 db dir.)

Açıklamalar: Yukarıdaki seviyeler devamlı aynı seviyedeki sesler içindir.

$$(db) = 20 \log \frac{P}{P_0} = \text{başınç seviyesi}$$

P = Ölçülen ses basınç seviyesi:

$$P_0 = \text{Referans} = (2 \times 10^{-5} \text{ Pa} = 2 \times 10^{-5} \text{ xN 6 m}^2) = 20 \text{ u Pa})$$

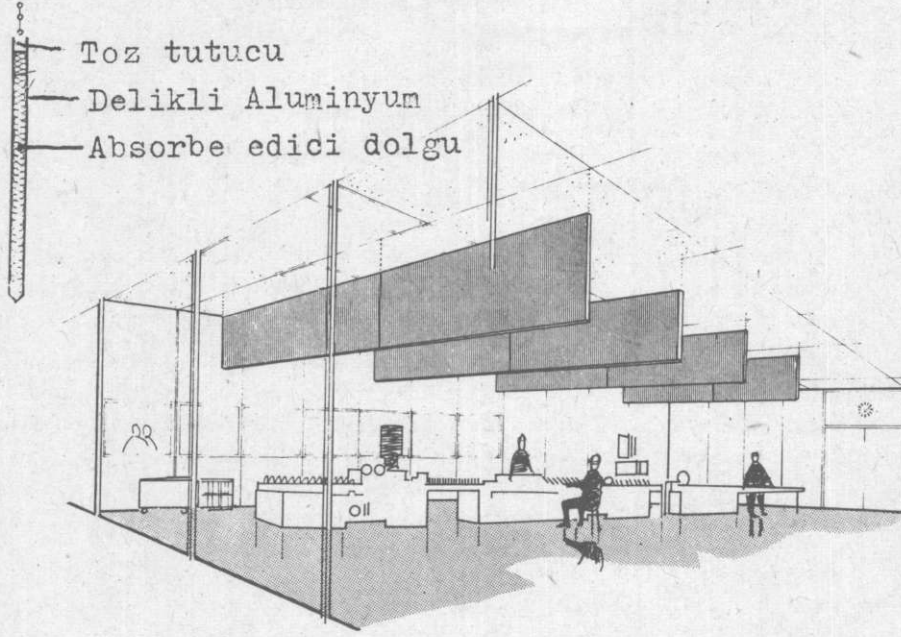
Gürültü Seviyesi (db) yaklaşık.

Tren	90
Kalabalık Trafik	70
Normal Konuşma	65
Fısıltı	20

Gürültüyü kontrol etmenin en iyi çaresi kaynağından azaltmaktır. Fakat her zaman mümkün değildir, mesela; Uçaklarda iş gücü azalır. Fabrikalarda sesi tutacak deflektörler yaparak çareler aranır. Sesi emici-aksettirmeyen tertibat alınır. Şekil-6-2.

Çok gürültüye maruz kalanlar-koruyucu başlık ve elbiseler giymeli ve 6 ayda bir kulakları kontrol edilmelidir.

Mesafe aynı kaldıkça sesin basınç düzeyi (desibel) ancak 3 db artar (gürültü kaynağı iki misline çıkarsa) -hep 3 db arttırarak meselâ 8 misli olunca 9db artar. Tek ses veren kaynağın ses şiddetini iki misli yapmak veya yarı yarıya indirmekle şiddeti 3 db artar veya eksilir.



Şekil 6.2 Bir iş yerinde gürültüyü emme için; tavandan asılı ve değiştirilebilen, temizlenebilen ve üzerleri absorbe edici madde ile kapalı alüminyum levhalar.

Mesafe değişirse: Ses mesafenin karesi ile ters orantılı olarak değiştiğinden, mesafeyi iki katına çıkarırsak enerji düzeyi dört defa azalır fakat bu ancak 6 db bir azalma yapar.

İşçi ve motor aynı düzeyde iseler mesafe iki misli olursa ses basınç düzeyi 7 db düşer.

Internasyonal İşçi Örgütü (İLO) nın 1984 verilerine göre.

A) Hiçbir işçi koruyucu kulaklık takmadan gürültü seviyesi 115 dB olan bir sahaya girmemelidir.

B) Bir defada tek patlama tipindeki gürültü eğer 130 dB (ani-Impulse) veya 120 dB (uzun süren) bir şiddette ise o sahada koruyucu cihazlar taşıma ve kullanılması mecburidir (Şekil 6-3).

C) Hiç bir işçi gürültü şiddeti 140 dB olan bir sahaya girmemelidir.

Uzun zaman gürültülü bir ortamda çalışmanın etkileri ILO tarafından şöyle sıralanmıştır.

a) İşitmede veya Vestibular sistemde bozukluk, orta veya iç kulakta rahatsızlıklar.

b) Epilepsi veya Cephalgia dahil bir çok klinik rahatsızlıklar.

Şekil 1
85 dB+
uyarı işareti



Şekil 2
90 dB +
Kulaklara koruyucu
takma mecburidir.



Şekil 3
140 dB +
Buradan öteye
geçmek yasaktır.



Şekil 6.3 Uluslararası gürültü uyarı işaretleri.

c) Psikoz ve Nörotik ruhsal hastalıklar. Daha hafif etkiler ise, çalışma isteksizliği, uykusuzluk, yorgunluk ve depresyon gibi hallerdir.

İş güvenliği ve Sağlık bakımından -Vibration-titreşim de önemlidir.

Titreşim denince; katı yapıtlar vasıtası ile insan vücuduna intikal eden titreşimler anlaşılır. Genellikle ikiye ayrılır.

a) El ve kollara intikal eden titreşimler: titreşim yapan aletlerin yaydıkları.

b) Çalışma tabanı veya yüzeyinden bütün vücuda intikal eden titreşimler.

Çok hafif titreşimler (1 Hz'den düşük), hareket hastalığı gibi, bulantı, kusma yapar. Bütün vücuda intikal eden titreşimler (1 ilâ 20 Hz) lumbago, siyatik

ağrıları, bel, boyun ve sırt ağrıları yapar. (Hz = Hertz = Frekans birimi = Saniye-
de titreşim). 10 ilâ 20 Hz arasında el ve kollara intikal eden titreşimler biyome-
kanik ve kaslarda gerilim ve kasılmalar husule getirir.

Madde 39- İşçilerin işten çıkarken el ve yüzlerini yıkayıp temizlenmeleri için, iş yerlerinin uygun yerlerinde yeteri kadar akar su musluğu, temizlik malzemesi bulundurulacaktır. Yıkama yerleri, temiz bakımlı, havalı, aydınlık ve sağlık şartlarına uygun olacaktır. Kadın ve erkek işçilerin birlikte çalıştıkları işyerlerinde kadın ve erkek yıkama yerleri, birbirinden, ayrı yapılacaktır.

Madde 40- İşveren, işin özelliği bakımından yalnız el ve yüz temizliğinin yeterli olmadığı hallerde veya kirli, tozlu ve yorucu işlerden sonra veya gerektiğinde işçilerin yıkanmalarını, temizlenmelerini sağlamak için, duş tesisleri yapmak, kurmak ve işçilerin yararlanmalarına hazır bulundurulmakla yükümlüdür.

Her duş özel bir kabin içine yerleştirilecektir. Her kabin, birisi yıkanmak, diğeri soyunmak ve giyinmek için 2 bölümden yapılmış olacaktır. Duş kabinlerinin boyutları 1 X 1.20 metre, soyunma yerlerinin 2 X 1.40 metreden az olmaya-
caktır. Ayrı ayrı soyunma yeri yapılabilir.

Madde 43- Zehirli, tehlikeli tozlu ve riskli işlerde çalışılan yerlerde iş elbiseleri ile harici elbiselerin ayrı yerlerde saklanabilmesi için, işçilere yanyana 2 bölmeli, bulunmayan hallerde 2 ayrı dolap verilecektir.

Meslek hastalığı yapan zehirli ve zararlı maddelerle çalışılan iş yerlerinde, işçilere uygun kişisel korunma araçları verilecek ve bunların kullanılmaları öğretilecek ve gerektiğinde sağlanacaktır. Meslek hastalıklarından korunmak için, işe yerleştirme muayeneleri düzenli yapılacak, kullanılan maddelere karşı hassas olanlar bu işlerde çalıştırılmayacak, işe uygun kişilerin yerleştirilmesine önem verilecektir.

Ayrıca işe yerleştirilen işçilerin tehlike ve zararın özelliğine göre belirli sürelerde sağlık muayeneleri ve gerektiğinde laboratuvar araştırmaları yapılacaktır.

Kimyasal Etkilerle Ortaya Çıkabilecek Meslek Hastalıklarına Karşı Alınacak Özel Tedbirler:

Madde 64- Fosforun ve beyaz fosforun çeşitli sanayide kullanılması ve çeşitli bileşiklerinin elde edilmesi ve kullanılması gibi fosfor ve fosfor bileşikleriyle yapılan çalışmalarda aşağıdaki tedbirler alınacaktır.

- Herhangi bir şekilde organik fosforlu ve karbamatlı insektisitlere mazur kalanlarda, rutin olarak biyokimyasal testle kolinesteraz aktivitesinin tayini yapılacak, işçi işe girerken ve işin devamı süresince en az 6 ayda bir defa hassas tıbbi kontrole tabi tutulacaktır. Kolinesteraz seviyesi % 25 oranında düşünce işçi organik fosfor bileşikleriyle temas ettirilmeyecek işi değiştirilecektir.

Tozlarla Ortaya Çıkabilecek Meslek Hastalıklarına Karşı Alınacak Özel Tedbirler:

Madde 76 1) Tozlu işyerlerinde genel havalandırma ile birlikte uygun aspirasyon sistemi ile tozun çevre havasına yayılmasını önlemek için, bu perdeleri, vakum ve uzaktan kumanda sistemleri kurulacaktır. Toz çıkaran işler teknik imkanlara göre, kapalı sistemde yapılacak veya bu işler diğerlerinden tecrit edilecektir. İşyeri havasındaki toz miktarı belirli miktarda geçmeyecektir.

2) Toz çıkan işlerde çalışan, işçilere işin özelliğine ve tozun niteliğine göre uygun kişisel korunma araçları ile maskeler verilecektir.

Amerikan Hükümet Endüstriyel Hijyenistleri Konferansına göre İş yerlerinde teneffüs edilebilecek toz daneciklerinin çeper sınırları.

ACGIH 1979

Aerodinamik Çeperi (um)	Süzgeçten geçerek bulunabilecek dane yüzdesi
2	90
2.5	75
3.5	50
5.0	25
10.0	0

3) Tozlu işlerde çalışan işçilerin vardiye sonunda yıkanmaları veya duş yapmaları, yıkanmadan yemek yememeleri ve yatağa girmemeleri sağlanacaktır.

**İŞYERLERİNDE İŞKAZALARINA KARŞI ALINACAK TIBBİ TEDBİRLER
VE İŞYERLERİNDE BULUNDURULMASI ZORUNLU OLAN İLK YARDIM
VE TEDAVİ LEVAZIMI İLE SİHHİ TESİSAT**

İşyerlerinde Yangına Karşı Alınacak Güvenlik Tedbirleri:

Madde 109- Ani yangın veya patlama tehlikesi arzeden ameliyeler işçiyi tehlikede bırakmayacak şekilde düzenlenmiş tesislerin bulunduğu ayrı binalarda veya ateşe dayanıklı duvarlarla ayrılmış bölümlerde yapılacaktır.

Elektrik Tesisatında Alınacak Güvenlik Tedbirleri:

Madde 270- Toprakla potansiyel farkı 230 volt veya daha yukarı olan alternatif gerilim ile çalışan elektrik motorları, özel motor dairelerinde veya tabandan en az 3 metre yüksek bir yerde bulunacak veya muhafaza sistemi içinde olacaktır. Bu durum ve özellikle olmayan motorlar, uygun şekilde korunacaktır.

Madde 271- Fazla nem, buhar veya benzerlerinin bulunduğu yerler ile yağlı yerlerdeki elektrik motorlarının gerilim altındaki kısımlarıyla bağlantıları uygun şekilde korunmuş olacaktır.

Madde 272- Parlayıcı gazların veya maddelerin üretildiği kullanıldığı veya elden geçirildiği yerlerde çalışmalar sırasında parlayabilen gaz, buhar, toz veya benzerlerinin çıktığı yerlerde bulunan elektrik motorlarının besleme kablolarının başlıca kumanda tertibatı ile termik starterleri akım kesicileri, komitatörleri, röleleri, dirençleri ve benzeri tertibatı ateşe dayanıklı ve izole edilmiş oda veya hücreler içine yerleştirilecek ve atelye içinde kolay erişilir yerlere uygun tipte starter düğmeleri ve yardımcı akım kesicileri yapılacaktır.

Parlayıcı, Patlayıcı, Tehlikeli ve Zararlı Maddelerle Çalışılan İşyerlerinde ve İşlerde Alınacak Önlemler Hakkında Tüzük: (24 Aralık 1973-1452 sayılı Resmi Gazete)

Bu tüzük altı kısım 255 maddeden oluşmaktadır. Aşağıda bu maddelerin ilaç fabrikaları ile çok yakından ilgisi olanlar verilmiştir.

Madde 1- 1475 sayılı İş Kanunu kapsamına giren ve parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı, katı, sıvı, gaz halindeki maddelerle çalışılan işyerlerinde ve işlerde, İşçi Sağlığı ve İş Güvenliği Tüzüğü'nde öngörülen tedbirlerden başka alınacak sağlık ve güvenlik tedbirleri bu tüzükte gösterilmiştir.

Madde 2- Bu Tüzükte geçen:

a) *"Lif" Deyimi:* İnorganik (Mineral) ve organik (bitkisel, hayvansal) menşeli tabii ve suni iplik şeklindeki katı ve dayanıklı maddeleri,

b) *"Toz" Deyimi:* Kömür, hububat, ağaçlar, mineraller, metaller cevherler ve maden ocaklarından çıkarılan taşlar gibi organik veya inorganik maddelerin doldurulma ve boşaltılmaları, taşınmaları delinmeleri, taşa tutulmaları, çarpılmaları, püskürtülmeleri, öğütülmeleri, patlamaları ve dağıtılmaları ile meydana gelen ve kendi hasil oldukları maddelerle aynı bileşimde olan veya olmayan ve hava içerisinde dağılma veya yayılma özelliği gösteren 0,5-150 mikron büyüklükte olan katı parçacıklardır. (Not: Bu tarif 1959 Johannesburg anlaşması ve ACGIH (1979) kararlarındaki teneffüs edilebilecek toz danelerini değil genel toz deyimini anlatmak istiyor olmalıdır. Çünkü 10 mikrondan büyük daneler bronşiol bronş ve Trakea da toplanarak sağlığa çok zarar verir)

c) *"Duman" Deyimi:* Genel olarak erimiş haldeki metallerin gaz haline dönüşmesi yahut yakıtların veya diğer organik maddelerin tam yanmaması sonucu hasil olan fazların yoğunlaşmasından meydana gelen ve asıl maddeden kimyasal bakımdan farklı bulunan süspansiyon halindeki katı parçacıklar,

d) *"Gaz" Deyimi:* Genellikle sabit bir şekli ve belirli bir hacmi olmayıp sınırsız olarak yayılabilen ve basınç artması veya sıcaklık azalmasının etkisi ile sıvı veya katı hale getirilebilen maddeyi,

e) *"Sis" Deyimi:* Maddenin gaz halden sıvı hale geçmesi veya suda çözülmesi veya pülverizasyon, köpürme ve sıçrama gibi nedenlerle mekaniksel olarak dağıtılması sırasında havada meydana gelen damlacıkları,

f) "Buhar" Deyimi: Normal olarak sıvı veya katı halde olup, basınç artmasıyla veya sıcaklığın azalmasıyla tekrar sıvı veya katı hale gelebilen maddelerin gaz hallerini; belirtir.

İşyeri Binalarında Alınacak Güvenlik Tedbirleri:

Madde 3- Parlayıcı, tehlikeli, ve zararlı maddeler üretilen veya işlenen veya depolanan binalar mümkünse tek katlı olacak duvarları yanmaz maddeden, tavanları hafif ve yanmaz malzemeden dış yan cephelerine bakan pencereler ince kırılmaz camlı olacak ve patlamalarda büyük parçalar halinde havaya fırlamıyacak malzemeden yapılmış olacaktır.

Madde 4- Birden fazla katlı binaların, en üst katında tabanı betonarme olmak kaydıyla parlayıcı, patlayıcı maddelerin yalnız işlenmesine veya her hangi bir üretimde ilkel madde olarak kullanılmasına izin verilebilir. Bu gibi yerlerin parlayıcı, patlayıcı maddelerin olumlu üretim birimi veya deposu olarak kullanılması, S.S. Yardım Bakanlığı'nın olumlu mütalâası Çalışma Bakanlığı'nca verilecek özel izne bağlıdır.

Madde 5- Parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı maddelerle çalışılan işyerlerinin tabanları, düz, yanmaz, sızdırmaz, herhangi bir cismin çarpmasıyla kıvrılmıyacak çıkarmaz malzemeden yapılacak ve kolay temizlenir, hafif meyilli tarzda inşa edilecektir.

Kullanılan maddelerin, kimyasal bir olay sonucunda işyeri tabanını aşındırıp tahrip etmesi veya parlayıcı, tehlikeli ve zararlı faz ve dumanlar meydana getirmesi önlenecektir.

Madde 6- Tabanda yangın söndürme cihazlarının vereceği fazla su ve kimyasal maddelerin ve işyerlerindeki bütün sıvıların eşiklerden taşmasını önleyecek şekilde toplanmasının ve bir depoya veya dinlendirme kuyusuna girmesini sağlayacak drenaj sistemi bulunacaktır.

Madde 7- Binalardaki giriş çıkış kapıları, pencereler, panjurlar ve havalandırma menfezlerinin kapakları belirli bir basınç karşısında dışarıya doğru açılacak şekilde yapılmış olacaktır.

Madde 8- Giriş ve çıkış kapıları, yanmaz malzemeden, çıkış güvenliği ilkelere uygun ve mümkün olduğu kadar büyük boyutta, kolayca dışarıya açılacak ve doğrudan doğruya açık havaya yol verecek şekilde yapılmış olacak ve işyerinde ayrı cephelerde olmak üzere en az iki kapı bulunacaktır.

Madde 9- Birden fazla bölümleri bulunan işyerlerinde, bölümlerden her birinin, biri doğrudan doğruya, diğeri genel koridora açılan, en az iki kapısı bulunacaktır.

Madde 10- Binanın bütün pencereleri, gerektiğinde çıkış için kullanılacak şekilde yapılmış olacak, pencerelere demir parmaklık veya kafes konulmayacaktır.

Madde 11- İşyeri, herhangi bir tehlike vukuunda işçiler tarafından derhal boşaltılabilecek şekilde tertiplenmiş olacak; bölümlerden birinin çıkış yolu, diğerinin geçişini zorlaştırmayacaktır.

Madde 12- İç bölmeler, meydana gelecek en yüksek basınca dayanıklı ve çatlaksız, düz yüzeyle ve yanmaz malzemeden yapılmış açık renkte boyanmış veya badanalanmış, kolayca yıkanabilir ve temizlenebilir şekilde olacaktır.

Madde 13- Asansör ve merdivenler yanmaz malzemeden yapılmış ve binanın diğer kısımlarından ayrı bölmelerde veya binanın tamamıyla dışında kurulmuş olacaktır. Asansörlerin kapıları kendiliğinden kapanan, toz geçirmez şekilde yapılacaktır.

Madde 14- Parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı maddelerin üretildiği, işlendiği veya depolandığı binalarda inşaat, bakım ve onarım işlerine başlanmadan önce aşağıdaki tedbirler alınacaktır.

- a) İş kısmen veya tamamen durdurulacaktır.
- b) O mahalde bulunan bütün parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı maddelerle, bunların bileşimlerine giren maddeler tehlikeli bölgenin dışına çıkarılacaktır.
- c) Onarılacak kısım bütün parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı maddelerin artıklarından ve bulaşıklarından usulüne uygun olarak tamamıyla temizlenecektir.
- d) İnşaat, bakım ve onarım; teknik, yetkili ve sorumlu bir elemanın devamlı nezareti ile sağlanacaktır.

Madde 15- Parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı özellikteki çeşitli kimyasal maddelerin işyeri havasında bulunan miktarları, belli ve gerekli zaman aralıkları içinde ölçülerek bu miktarların, maddelerin işyeri havasında bulunmasına müsaade edilen ve orada çalışanların sağlıklarının bozmayacak olan en çok miktardan fazla olup olmadığı ölçülerek saptanacak ve işyeri havalandırma tesisatı yeterli bakımdan yetkili elemanlarca kontrol edilecektir.

Kontrol sırasında bu tüzüğe ekli 1, 11, 111, numaralı çizelgelerdeki hususlara uyulup uyulmadığı nazara alınacaktır.

Madde 16- Kullanılacak aspiratörlerin motorları kapalı tipten olacak veya motor ve diğer kısımları işyeri dışında bulundurulacaktır.

Aspiratörlerin emme boruları, yanmaz malzemeden, yeterli bir kapasitede ve binanın bütün menfezlerinde uygun bir mesafede havaya açılmış olarak yapılacaktır, yanabilen bir maddeden decrit edilmiş ve uygun şekilde topraklanmış bulacaktır, patlayıcı gaz karışımı husule getirebilecek ölü alanlar veya akışı zorlaştıracak kesin dönüşlü dirsekler bulunmayacak ve kolaylıkla temizlenebilecek ve tamir edilebilecek şekilde yapılmış olacaktır.

Madde 17- Parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı gazlar, buhar, sisler, dumanlar, tozlar ve lifler meydana gelen işyerlerinde, üretimden paketlemeye kadar olan işlemlerin kapalı bir sistem içinde ve otomatik cihazlarla yapılması esastır.

Kapalı ve otomatik bir sistem sağlanamadığı takdirde, bu gazlar, buharlar, sisler, dumanlar, tozlar ve lifler intişar ettiği noktada emilecek ve gerekli tedbirler alındıktan sonra dışarı atılacaktır.

Madde 18- Parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı veya gaz maddeler, emme veya basınç suretiyle özel borular içerisinde sevk edilecek ve bu sıvı veya gazların sevkinde veya depolanmasında, herhangi bir *kaçağa meydan vermeyecek* tedbirler alınacaktır.

Madde 19- Parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı sıvı veya gaz maddelerin üretimine, kullanılmasına veya bu maddelerle yapılan diğer işlere yarayan alet, cihaz ve boru donatımının bozulması, delinmesi, sızdırması, eklerinden kaçak yapması, veya havalandırma sisteminin arızalanması, halinde; iş kısmen veya tamamen durdurulacak ve arıza giderilinceye kadar onarım ekibi ve görevliler dışındaki bütün işçiler tehlikeli bölgenin dışına çıkarılacak ve onarım, bu işi bilen ve gerekli her türlü koruyucu araçları bulunan bir ekip tarafından ve sorumlu teknik bir elemanın gözetimi altında yapılacaktır.

Madde 20- Parlayıcı, patlayıcı, tehlikeli ve zararlı maddelerin bulunduğu yerlerde bu maddeleri veya bunların buhar ve gazlarını tutuşturabilecek sıcaklık derecesine yükselen veya kıvılcım veya çıplak alev çıkaran ısıtma sistemi kullanılmayacaktır.

Isıtma araçları, işyerleri bölüm veya bölümlerinde işin özelliğine göre ve fenni esaslar dairesinde saptanacak olan sıcaklığı geçmiyecek şekilde otomatik termostatlarla ayarlanacaktır. Isıtmanın radyatörlerle yapıldığı hallerde, bunlar düzgün, pürüzsüz ve çatlaksız olarak, ağaç kısımlarından parlayabilen maddelerden yeterli uzaklıkta bulunacak ve bunların sıçrayabilecek her türlü parlayıcı veya patlayıcı sıvılara karşı uygun koruyucuları olacaktır.

Depolamada Alınacak Güvenlik Tedbirleri:

Madde 74- Bu bölümde geçen:

a) "*Yer üstü deposu*" *deyimi*: Bütün kısımları yer üstünde bulunan bir depoyu,

b) "*Kısmen veya tamamen gömülü depo*" *deyimi*: Yere kısmen veya tamamen gömülü olduğu hallerde üzerindeki toprak tabakası 60 santimetreden az olan bir depoyu,

c) "*Yeraltı deposu*" *deyimi*: Yeraltına tamamen gömülü ve üzerindeki toprak tabakası 60 santimetreden fazla ve ayrıca üstü en az 10 santimetrelilik bir beton tabakası ile örtülü olan bir depoyu,

d) "*Parlayıcı sıvı*" *deyimi*: Parlama noktası 38° C aşağı olan sıvıları,

e) "*Tehlikeli sıvı*" *deyimi*: Parlama noktası 38° C yukarı olan, tehlikeli ve zararlı sıvıları belirtir.

Madde 75- Parlayıcı sıvıların konulduğu bütün depolar ve boru donatımları, boru bağlantıları statik elektriğe karşı uygun şekilde topraklanacaktır.

Madde 253- Bu tüzük hükümlerine tabi olan işyerlerinin esas giriş kapılarının dış tarafına, kolayca görülebilecek yere; bu yerin büyüklüğü ile orantılı olarak şekli, rengi ve boyut oranı bu tüzüğe ekli 1 numaralı özel işaret örneğine uygun bir madeni plaka konulacaktır. (Şekil 6-4)

Madde 254- Bu tüzükte öngörülen sağlık ve güvenlik tedbirleri esasa ilişkin ve 1475 sayılı İş Kanununun 75 inci maddesinin A bendinde sözü edilen birinci derecede tedbirlerdir.

Bir Örnek Olay ve Düşünceler:

1984 senesinde Hindistan'ın Bhopal şehrinde Union Carbide şirketinin Pestisid fabrikasındaki toksik gaz sızıntısından 2500 kişi öldü (işçi ve halktan) ölümlere sebep Pestisid imalatında kullanılan metilisosiyanat maddesi idi. Bu gaz, basıncı yükselen bir tankın çalışmayan bozuk bir Valfinden yayılmıştı. Zehirli gaz evvela fabrikadaki işçileri, sonrada fabrika etrafında yaşayan gecekondulardaki işçi ailelerini zehirlemişti. Bu hadise üzerine Amerikan Kimyasal maddeler imalatçıları birliği başkanı şunları söylemiştir. Kazalar olacaktır, ancak bunların sarsıntısı ve zararı gelişmekte olan memleketlerde gelişmişlerden daha fazla olmaktadır.

Olayın tenkitçilerinden bazılarıda şu fikirleri ileri sürmüşlerdir; Burada hatalı olan şirketlerin doymak bilmez iştahlarıdır. Fakir ülkelerin işçi ücretlerinin düşüklüğünden ve umursamaz kanunlarından istifade etmektedirler.

Çevre koruyucu teşkilatlarının sorumluları ise; Çok uluslu, kimyasal madde imalatçıları, kendi memleketlerindeki sıkı emniyet zorunluluklarından kaçmak için, fabrikalarını gelişmekte olan memleketlerde kurmaktadır diye fikirlerini açıklamışlardır. Bu suçlamalara karşı Fabrikatörler de şunları söylemişlerdir.

Kimya sanayii Amerika'da en düşük kaza gösteren sanayidir. 1983 de 100 işçiden 5,2 si hafif veya önemli bir kazaya düşer olmuştur. Bir kaza anında işçi ve civarındaki kimseleri tahliye etmek kolay olmaktadır, çünkü luzümlü yol ve vasıtalar vardır. Halbuki fabrikalar gelişmekte olan memleketlerde de aynı özelliklerde kurulmakta fakat, kaza anında işçi ve çevredekilerin tahliyesi, yol ve vasıta azlığından ve işsizlerinde, iş bulmak ümidi ile fabrikalar civarında toplanmalarından buralarda kaza zayıyatı yüksek olmaktadır.

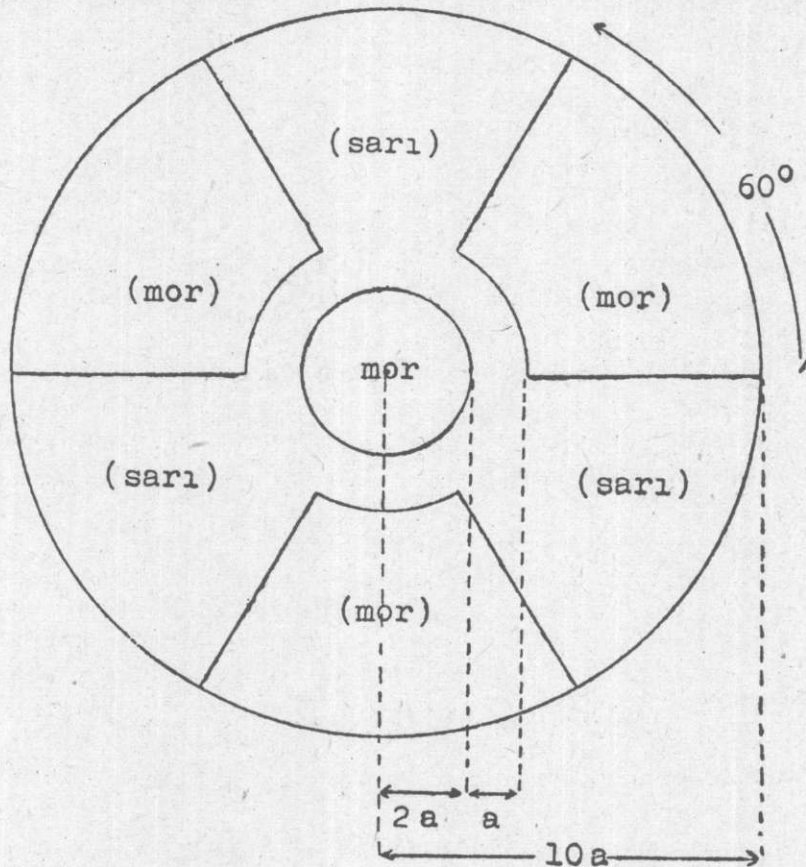
Yukarda verdiğimiz misal çok düşündürücü olduğu gibi iddiaların karşılıklı haklı yönleri de bulunmaktadır.

Farmasötik endüstriye özel ve genel iş sağlığı sorunu; farmakolojik ve fizyolojik yönden etken olan madde tozlarının, solunması veya bunlarla temas edilmesinden doğar. Diğer sağlık problemleri bütün sanayiler için geçerli olanlardır. Mesela makine ile çalışma sonucu oluşan kazalar, kayma, düşme ve nadiren de

İLE İLGİLİ UZAKLIKLAR

Kabın meskûn yerlerden komşu araziden,
Kara ve Demir yollarından uzaklığı

Kabın Hacmi Metre Küp. (m ³)	Yeraltı Deposu Metre (m)	Yerüstü Deposu Metre (m)	birbirlerinden uzaklığı Metre (m)
0 — 0,5	0	3	0
0,5 — 3	3	3	1
3 — 10	5	7,5	1
10 — 120	10	15	1,5
120 — 250	15	20	1,5
250 — 600	—	22,5	Kap Çapının 1/4'ü.
600 — 1200	—	25	Kap Çapının 1/4'ü.
1200 — 5000	—	30	Kap Çapının 1/4'ü.
5000 — 10000	—	40	Kap Çapının 1/4'ü.



Şekil 6.4 Tehlikeli Maddelerle Çalışılan Yerlerin Kapısına Asılacak Özel İşaret.

uçucu ve patlayıcı sıvıların yanmasından ileri gelen kazalar gibi. Işıık ve ses problemleri de bütün çalışma yerlerinde söz konusudur.

Evvelce fabrikalarda çalışma güvenliği konusunda genişçe anlatılan hijyenik tedbirler ile teşkilat ve eğitim ve sık sıhhi kontrollar farmasötik sanayiın özel olarak almaları gerekli önlemler olarak belirtilmiştir.

BÖLÜM VII

MİLLİ KANUN VE YÖNETMELİKLER

İSPENÇİYARİ VE TIBBİ MUSTAHZARLAR KANUNU

Kanun No : 1262

(Resmi Gazete'de Yayın Tarihi: 26.5.1928/Sayı 898)

Madde 1- Kodekte yazılı şekil ve formüller haricinde ve fenni kaidelere muvafık muayyen ve sabit bir şekilde yapılarak yapanların ismiyle veya hususi bir nam altında ticarete çıkarılan tababette müstamel her nevi basit ve birleşik devai tertiplere ispençiyari ve tıbbi müstahzarlar ismi verilir.

Tabip reçetesi ile verilmesi şartı olanlar ancak reçete mukabilinde ve diğerleri reçetesiz olarak münhasıran eczanelerle ecza ticarethanelerinde kanunu mahsusuna uyularak satılır. Diş tozları, suları ve macunları satışı bu kayda tâbi değildir.

Madde 2- (4.1.1984-4348) A) Devai sabunlarla ilaç zümresine girmeyen ve kimyevi maddeleri ihtiva etmeyen tıbbi gıdalar ve (Saç suları ve boyaları, diş tozları, suları ve macunlarından maada) müessir zehirli maddeleri havi olmayan bütün tuvalet levazımı tıbbi müstahzarlardan sayılmazlar.

B) Aşağıda yazılı müstahzarlar, bu kanunun üçüncü maddesi mucibince alınması meşrut müsaadeye tabi değildir.

I- Sair müessir maddelerle karıştırılmayan veyahut hususi bir isim altında yapılmayan her nevi serum ve aşılar ve bu mahiyette korunma tedavi maddeleri,

II- Hayati teamüllere mahsus hülasalar, emboseptörler ve bunlara benzer maddeler,

III- Doğrudan doğruya halka satılmasına elverişli olmamak ve hususi bir isim altında veya yapanın ismiyle anılmıyarak muhtevi olduğu ilacın kimyevi ismini taşımak üzere yapılan kodeksde şekilleri yazılı basit komprimeler, ampuller, tentürler ve her türlü hülasalar ve emsali klinik müstahzarlar,

IV- Hususi bir isim altında ruhsatnamesi verilmiş olan müstahzarların yazılı kimyevi ismini taşıyan muadilleri,

B bendinin 1 sayılı fıkrasında yazılı maddelerin hepsinin veya bir kısmının dışarıdan memlekete girmesini tahdit veya mene ve memlekete dışarıdan getirile-

cek olanların vasıf ve şartlarını tayine ve bunları murakabeye Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekâleti Salâhiyettardır. Memnu olduğu halde memlekete giren veya Umumi Hıfzıssıhha Kanunun 95 inci maddesi hilafına izinsiz olarak yapıldığı anlaşılan bu gibi maddeler Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletince el konularak yok edilir. Bunları hariçten müsaadesiz ithal edenler hakkında ayrıca umumi hükümler dairesinde takibat yapılır.

Aynı bendin III sayılı fıkrasında yazılı maddelerin Eczacı ve Eczaneler Kanununun 26 ncı maddesi mucibinde Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaleti tarafından müsaade verilmiş bir müstahzarat laboratuvarında yapılması şarttır. Bu nevi müstahzarların eczanelerde ecza depolarında başka yerlerde satılması yasaktır.

Madde 3- Dahilde imal olunan ispençiyari ve tıbbi müstahzarların çıkarılmasından ve hariçte yapılanların memlekete ithalinden evvel Sıhhiye ve Muaveneti İctimaiye Vekaletinden müsaade alınması meşruttur.

Madde 4- Kodekse dahil olmadığı halde birinci maddede zikrolunan ispençiyari ve tıbbi müstahzarlar evsafını haiz olmayıp bir vahdeti kimyeviye arzeden ve sanayii kimyeviye fabrikaları tarafından hastalıkların tedavisinde istimal edilmek üzere yeniden ticarete çıkarılan kimyevi ve tıbbi maddelerin dahi yeni ithallerinde Sıhhiye ve Muaveneti İctimaiye Vekaletinden müsaadei resmiyesi alınır.

Madde 5- (13.3.1954—6243) Türkiye’de ispençiyari ve tıbbi mevat ve müstahzarat imaline ve bu maksatla laboratuvar veya fabrika küşadında Türk tabip, eczacı kimyager ve ihtisaslarına taalluk eden maddeler için de veteriner ve dış tıbbi bir mesul müdürün mesuliyeti altında hakiki ve hükmi şahıslar selahiyettardır. İспенçiyari ve tıbbi mevat ve müstahzaratın her türlü fenni şartları haiz ve kafi tesisatı muhtevi bir laboratuvar veya fabrikada imali mecburidir.

İспенçiyari ve tıbbi mevat müstahzarat ve fabrikaları Sağlık ve Sosyal Yardım Vekaletinin teftiş ve murakabesine tabidir.

Madde 6- (4.1.1943—4348) 5 nci maddede zikredilen şartlar dahilinde yapılacak müstahzarların müsaadesini almak için evvelemirde bir istida ile Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletine müracaat olunur. Bu istida ile beraber müstahzarlardan beş numune ve cinsi ve miktarı sarıh olarak tayin edilmiş olmak şartıyla müstahzarları terkip eden maddeleri bildirir tasdikli bir formül ve müstahzarın ambalajına mahsus kap vesaire ve tarifname numune ve suretleri gönderilir ve müstahzarların toptan ve parakende satış fiatları da bildirilir.

Madde 7- (4.1.1943—4348) 6 ncı maddede yazılı istida ve numuneler Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletince tetkik ve tahlil edilerek aşağıda yazılı şartların mevcudiyeti halinde izin verilmesine müteallik muamele yapılır.

A) Müsaade talep eden kimsenin bu kanunla tayip edilmiş olan selahiyeti haiz olması,

B) Tevdi edilen formülün müstahzarlar halinde ticarete arzedilmesinde fayda bulunması,

- C) Kullanılmasında sıhhi mahzur bulunmaması,
- D) Sanata muvafık yapılması ve uzun müddet muhafazası halinde bozulmuş müsaait olmaması,
- E) Tahlil ve tetkik neticesinde formülüne uygun ve bildirilen tedavi vasıflarını haiz olması,
- F) Fiatının muvafık ve isminin uygun bulunması,

Müstahzarın tabip reçetesiyle veya reçete lüzum olmadan serbestçe satılması hususu vekaletçe tayin ve ruhsatnamede zikredilir. Bu kanun mucibinde yapılma- na izin verilen müstahzarın isimleri Resmi Gazete ile ilan edilir. Tahlil masrafı ve ruhsatname harcı istida sahibine aittir.

Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaleti; piyasa icablarına göre müstahzar fiat- larının tadilini isteyebilir.

Madde 8- (4.1.1943—4348) Ecnebi memleketlerden getirilen müstahzarlar için müsaade talebi ancak Türkiye dahilinde sanat icrasına mezun eczanè ve ecza ticarethaneleri sahipleri veya işbu müstahzarları imal eden fabrika ve laboratu- varların Türkiye'de oturan vekilleri tarafından vaki olduğu takdirde kabul olunur. Bu gibi müstahzarlar müsaade istihsali zamanında istida ile Sıhhat ve İçtimai Mua- venet Vekaletine müracaat edilir.

Verilen istida ile beraber müstahzarların imal mahalli, Türkiye Konsolos- luklarınca, tasdikli formülleri, tarifnameleri ve mahreci olan memlekette serbest veya reçete ile satılmasına dair müsaade mevcutsa bu müsaadenin tasdikli bir sureti ve beş numune vekaletle tevdi edilir. Tahlil masrafları ve ruhsatname harcı istida sahibine aittir. İşbu istida, 7 nci maddede yazıldığı şekilde muamele görerek müsaade edilecekleri gümrüklerce ithali temin edilir ve Resmi Gazete ile isimleri ilan olunur.

Müstahzar fabrikaları ve laboratuvarlarının vekilleri eczacı veya hususi kanuna göre müsaadesi alınmış bir ecza ticarethanesine sahip olmadıkları takdirde iş gördükleri yerlerde vekaletini haiz oldukları fabrika ve laboratuvar müstahzar- larından numune olarak gösterilecek veya dağıtılacak miktardan fazla bulundura- mazlar. Fazla miktarda bulundurmamak istedikleri takdirde ecza ticarethaneleri hak- kında 984 sayılı kanun hükümleri dairesinde eczacı bir mesul müdür istihdamına mecburdurlar.

Madde 9- (4.1.1943—4348) memlekette yapılacak veya dışarıdan getirile- cek müstahzarlara ait istidaların Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletine geldiği tarihten itibaren nihayet iki ay zarfında muamelesi bitirilerek istida sahibine cevap verilir.

Şu kadar ki müstahzar üzerinde fenni tetkikler icrası veya şifai tesirlerinin tecrübelerle tesbiti icabeylediği hallerde bu müddet lüzumu kadar uzatılabilir.

Madde 10- Müsaadesi istihsal olunarak ticarete çıkarılan yerli müstahzarların safiyetinden ve formülüne muvafık olarak imal edilip edilmemesinden amili ve me-

maliki ecnebiyeden ithal edilenler için ithal müsaadesi talepnamesi vermiş olan vekilleri mesul olup lüzum görüldükçe ve bedel tesviye olunmak üzere lalettayın alınacak tahlili suretiyle Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekaleti daimi bir murakabe icra eder.

Madde 11- Müstahzarların terkiibinde ve harici şekilleri ile tarifnamelerinde ve isminde yapılacak her nevi tadilatın Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekaletince kabul ve tasvip edilmesi lazımdır.

Madde 12- (4.1.1943—4348) Müstahzarların dış ambalaj kısımları üzerinde ve ambalaj içindeki tarifnamelerde açık ve Türkçe olarak ruhsat sahibinin ve yapıldığı laboratuvarın adı ve adresi, ruhsat numarası ve ilacın nasıl kullanılacağı ve fiatı yazılı olacak ve terkiibinde müessir ve zehirli maddeler varsa cins ve miktarları ve vekaletçe lüzumı gösterilen hallerde yapıldığı tarih göze çaracak surette kayıt ve işaret edilecektir. Yalnız tabip reçetesiyle satılmasına müsaade edildiği takdirde bu husus dahi açık olarak yazılacaktır.

Madde 13- (4.1.1943—4348) Müstahzarları öğme yolunda ve bunlara malik olmadıkları şifa hassaları atif veya mevcut şifai tesirleri büyütme suretiyle sabit veya müteharrik sinema filmleri ışıklı veya ışısız, ilan, radyo veya herhangi bir vasıta ile reklam yapılması memnudur. Şu kadar ki tarifname ve gazetelerde hastalıklarında kullanılması faydalıdır şeklindeki ilanlara müsaade olunabilir. Ancak reçetesiz satılmasına müsaade edilmeyen müstahzarların tıbbi mecmualardan başka yerlerde reklamları yapılamaz. Reklam numunelerinin önceden Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletince tasvip edilmeleri lazımdır.

Bir müstahzarın ilmi vasıfları hakkında hazırlanmış olan filmler Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekaletinin münasebetiyle ve tayin edeceği yerlerde gösterilebilir.

Madde 14- Kodekse dahil olmadığı halde müstahzar mahiyetinde olmıyan ve istimalinde fayda görüldüğü alemleri tababette kabul edilmiş olan edviye ile ilmi ve fenni tetkikatta kullanılan kimyevi ve hayati terkiplerden memlekete ithallerinde menfaat tasavvur edilenlerin amil ve sahipleri tarafından müracaat vuku bulmaksızın ithallerine müsaade etmeğe Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekaleti selahiyettardır.

Madde 15- Yedinci ve sekizinci maddelerde mezkur tahlil masrafları ve ruhsatname harçları 25 TL. dir. Tahlil masrafı müracaat vukuunda peşin olarak ve ruhsatname harcı, ruhsatnamenin tevdi zamanında alınır.

Madde 16- (28.5.1938—3402 ile mülğadır).

Madde 17- (28.5.1938—3402 ile mülğadır).

Madde 18- (4.1.1943—4348) 10 uncu maddede yazılı tahlil neticesinde, müstahzarların terkiibinde bulunan maddelerin saf olmadığı veya ruhsat almak için verilmiş olan formüle uymadığı veya müstahzarın tedavi vasıflarını azaltacak veya kaybedecek surette imal edilmiş olduğu anlaşılırsa ruhsat sahibi ve müstahzarın

bu şekilde imal edildiğini bilerek satan, satılığa arzeden veya sattıranlar temin ettikleri veya etmek istedikleri menfaatin iki mislinden aşağı olmamak üzere ağır para cezasıyla cezalandırılırlar. Şu kadar ki bu para cezası iki yüz liradan aşağı olamaz. Tekerrürü halinde ruhsatname geri alınır.

Madde 19- (4.1.1943—4348) Ruhsatsız olarak müstahzar imâl edenler veya bu suretle imal edilen müstahzarları bilerek satan, satılığa arzeden veya sattıranlar müstahzar imaline selahiyet sahibi oldukları takdirde 50 liradan 200 liraya kadar ve müstahzar imaline selahiyet sahibi olmadıkları takdirde 200 liradan 500 liraya kadar ağır para cezasıyla cezalandırılırlar. Bu müstahzarlar kendilerine atfedilen tedavi vasıtalarını haiz olmadığı veya bu vasıfları azaltacak veya kaybedecek şekilde veya saf olmayan maddelerden imal edildiği anlaşıldığı takdirde (18)inci maddede yazılı ceza tatbik olunur.

Memleket dışında yapılmış müstahzarları ruhsatsız olarak ticaret kasdiyle ithal etmek veya bunları bilerek satmak veya satılığa arz etmek veya sattırmak kaçakçılıktır. Bu fıkra yazılı suçları işleyenler hakkında 1918 sayılı kanun hükümleri tatbik olunur.

Madde 20- Onsekizinci ve ondokuzuncu maddelerde mezkur ahval hariç olmak üzere bu kanun ahkâmına muhalif hareket edenlerden beş liradan yüz liraya kadar hafif cezai nakdi alınır.

Madde 21- Bu kanunun uygulanması bir yönetmelik ile tayin olunur:

Madde 22- Bu kanun neşri tarihinden muteberdir. Ancak Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekaletince elyevm imal veya ithal müsaadesi verilmiş olan müstahzarlar için üç ay zarfında yeniden ruhsatname istihsali zımında müracaat edildiği gibi kanunun 16, 17, 18, 19. maddeleri ahkâmının tatbikine de tarihi neşrinden itibaren altı ay sonra başlanır. Mezkur tarihte dahili memlekette mevcut müstahzarlarla miktarı tesbit ve her birinin mümessillerine nazaran Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekaletince tanzim edilecek liste üzerinde rüsumu ahzedilerek bu kısım müstahzarların daha altı ay müddetle Türkiye dahilinde satılmasına müsaade olunur.

Madde 23- Bu kanunun ahkâmını icraya Adliye, Maliye ve Sıhhiye ve Muaveneti İçtimaiye Vekilleri memurdur.

Ek Madde 1- (8.1.1943—4348) Müstahzarları taklit ederek bunların tedavi vasıflarını azaltacak veya kaybedecek surette imal edenler veya bu suretle imal edenler veya bu suretle imal edildiğini bilerek satan, satılığa arzeden veya sattıranlar üç aydan bir seneye kadar hapis ve temin ettikleri veya etmek istedikleri menfaatin iki mislinden aşağı olmamak üzere ağır para cezasıyla cezalandırılırlar. Şu kadar ki bu para cezası 200 liradan aşağı olmaz.

Ek Madde 2- (8.1.1943—4348) Bu kanunun 18 ve 19 uncu maddeleriyle ek birinci maddesinde yazılı hallerde müstahzarlar, kullananlar sıhhatine her ne suretle olursa olsun az veya çok zarar verecek şekilde yapılmış olursa bu maddeler-

de yazılı cezalardan başka Türk Ceza Kanununun 395 inci maddesi hükümleri de tatbik olunur.

Ek madde 3- (8.1.1943—4348) Bu kanunun 18 ve 19 uncu maddeleriyle ek birinci maddesinde yazılı hallerde müstahzarlar zaptolunarak mahkeme karariyle yok edilir.

Ek Madde 4- (8.1.1943—4348) Tetkik veya tecrübe edilmek veya şahsi tedavide kullanılmak ve Sıhhat ve İctimai Muavenetince kabul edilecek miktarı aşmamak üzere ruhsatnameyi haiz olmayan müstahzarlarla bunlardan ticarete çıkarılmamak şartıyla resmi müesseseler veya âmme menfaatlerine hâdim hayır cemiyetleri namına gelecek olanların dışardan memlekete ithaline Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekaletince müsaade edilir.

Bu Kanuna Ek Kanunlar:

Kanun No: 1557—1930

Madde 1- İspençiyari ve tıbbi müstahzarlar hakkındaki 21 Mayıs 1928 tarih ve 1262 numaralı kanuna zeyl olmak üzere aşağıdaki madde ilave edilmiştir:

Yerli müstahzarların âmilleri veya mes'ul müdürleri ve ecnebi memleketlerden giren müstahzarları yapan fabrika ve laboratuvarların Türkiye'de mütemekkin vekilleri vefat ettikleri takdirde verilmiş olun ruhsatnamelerin hükmü kalmaz. Yerli müstahzarlar âmil veya mes'ul müdürlerinin mirasçıları müstahzar yapmağa selahiyetli iseler doğrudan doğruya kendi namlarına ve selahiyet sahibi olmadıkları takdirde bunları yapabilecek selâhiyetli bir mes'ul müdür göstererek yeniden ruhsatname alırlar. Ecnebi fabrika ve laboratuvarların gösterecekleri yeni vekillikler de aynı mecburiyete tabidir. Her iki halde müstahzarın formülü değişmediği takdirde bunlar tahlilden ve tahlil harcından istisna edilirler.

Kanun No: 3940—1940

Madde 1- Memleket dahilinde imâl veya hariçten ithal edilen veteriner tababette kullanılan tıbbi ve ispençiyari müstahzarlar 15.4.1928 tarih ve 1262 sayılı kanunun içine alınmıştır.

Bu müstahzarların fenni tahlil ve tetkikleri Ziraat Vekâletinin tavassutu ile Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekâletine ve devai kıymetinin tesbitinden sonra kanuni müsaadesi Ziraat Vekaletine aittir. Bu surette veteriner müstahzarların 4.6.1937 tarih ve 3203 sayılı kanun mucibinde yapılacak murakabe şekli Ziraat ve Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekâletleri tarafından birlikte tanzim ve tesbit olunur.

Madde 2- Veteriner tababette kullanılan ispençiyari ve tıbbi müstahzarları 1262 sayılı kanunun 5 inci maddesi hükümleri dairesinde veterinerlerde yapılabilirler.

Madde 3- Bu kanun neşri tarihinden muteberdir.

Madde 4- Bu kanunun hükümlerini icraya Adliye, Gümrük ve İnhisarlar, Sıhhat ve İctimai Muavenet ve Ziraat Vekilleri memurdur.

S.S.Y. BAKANLIĞI
İSPENÇİYARİ VE TIBBİ MÜSTAHZAR İMALATHANELERİ
YÖNETMELİĞİ

(1 Kasım 1984 gün ve 18562 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanmıştır)

Amaç:

Madde 1- Bu yönetmeliğin amacı, yüksek kaliteli ilaçların temini, farmasötik ve tıbbi müstahzar, madde, malzeme ve terkiplerin imali ve bunların imal edildikleri yerlerin açılış, çalışma ve kontrollerine dair yönlendirici işleri ve bu hususta uygulanacak kuralları düzenlemektir.

Kapsam:

Madde 2- Bu Yönetmelik, hayat kurtarmak, halk sağlığını korumak veya tedavi etmek için gerekli olan farmasötik ve tıbbi müstahzar, madde, malzeme ve terkiplerin belirlenen kalitede üretimi için, üretim yeri, şartları, kontrolü ve elemanlarının sorumluluğunu kapsar.

Tanımlar:

Madde 3- Bu Yönetmelikte geçen:

- a) *Bakanlık:* Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı,
- b) *Kanun:* 6243 Sayılı Kanunla değişik 1262 sayılı İспенçiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu,
- c) *İlaç:* İспенçiyari ve tıbbi müstahzar,
- d) *Üretim:* Muamele, birleştirme, formüle etme, doldurma, paketlenme ve etiketleme dahil bir ilacın üretimindeki bütün işlemleri,
- e) *Üretim Yeri:* İспенçiyari ve tıbbi müstahzar imalathanesini,
- f) *Başlangıç Maddeleri:* Aktif, aktif olmayan değişmeyen veya değişen bir ilacın üretiminde kullanılan bütün maddeleri,
- g) *Seri:* Belirli bir üretim devresinde üretilen aynı özellikleri taşıyan ilaç miktarının belirlenmesini,
- h) *Seri numarasını:* Üretim ve kontrolün bütün kademeleri dahil bir serinin üretiminin takibi veya yeniden incelenmesine imkan verecek ve seriyi tanımlayacak bir işaret veya numarayı,
- ı) *Karantina:* Bir kenara ayrılan ve serbest bırakılana kadar kullanılmayan bir materyalin durumunu,
- j) *Kalite Kontrolü:* Tanınma, miktar, saflık ve diğer vasıfları, tesis edilmiş standartlara uyan, homojen ilaç serilerinin üretilmesini sağlamak üzere düzenlenmiş bütün tedbirleri,

k) *Yarı Mamul*: Daha İleri üretime girmesi gereken her materyal veya materyaller karışımını, ifade eder.

Üretim Yeri Açmak İçin Müracaat:

Madde 4- Açılacak üretim yerinin bu yönetmelik hükümlerinde belirtilen esaslara uygunluğu belgelendirilir ve mahallin en büyük idare amiri vasıtası ile Bakanlığa müracaat edilir.

Müracaatta aşağıdaki belgeler aranır;

- a) Dilekçe,
- b) Mesul müdürün diploması, varsa ihtisas belgelerinin tasdikli suretleri, iyi hal kağıtları,
- c) Üretim yerinin kurulacağı yerin açık adresi, varsa şehir planındaki yeri,
- d) Üretim yerinin planı (teçhizat dahil),

Personel:

Madde 5- Üretim yeri personeli için aşağıdaki nitelikler aranır;

a) *Mesul Müdür*: Kanunda belirtilen mesleklerden birine sahip olması yanında, ilaç imal, kalite kontrol ve farmakoloji konusunda uzmanlık belgesi olanlar tercih edilir.

b) *Sorumlu Teknik Personel*: Tesbit edilmiş spesifikasyonlara göre ilaç imal işlemlerini yürütebilecek yüksek düzeyde eğitim görmüş ve yeterli sayıda personel bulunur. Bakanlık lüzumlu gördüğü takdirde personeli artırabilir.

Personel istihdam edecek kişi veya tüzel kişilerce hizmet başlangıç eğitimi ile meslek içi eğitime tabi tutulur.

İmalat ve kalite kontrolundan sorumlu personel mesul müdürle aynı nitelikleri taşır.

Yetki ve Sorumlulukların Dağıtımı:

Madde 6- Mesul müdür tarafından, imalat sorumlusu ile kalite kontrol sorumlusunun yetki ve sorumlulukları, yazılı olarak tesbit edilir. Kalite kontrol sorumluluğu ve imalat sorumluluğu aynı kişide olamaz. Mesul müdür, kalite kontrolü ve imalattan sorumlu personelin imal yeri dışında meslek kuruluşlarında seçimle alacakları görevlerden başka hiçbir görev yapamaz.

Mesul Müdür, imalat sorumlusu ve kalite kontrol sorumlusu mesai saatlerinde üretim yerinde bulunmak ve mesaiye katılmak zorundadır. Görevde bulunmadıkları takdirde yerlerine vekalet edecek aynı şartları haiz vekil görevlendirirler. Mesul müdürün üç günü aşan ayrılımlarında mahalli sağlık otoritesinden izin alması gereklidir.

Binalar:

Madde 7- Üretim yeri en az aşağıdaki esas bölümlerden meydana gelir,

- a) İdare bölümü,
- b) İmalat bölümü,
- c) Kontrol bölümü,
- d) Ambalajlama bölümü,
- e) Depo bölümü,

İlaçlar aşağıda özellikleri açıklanan binalarda imal, ambalaj ve kontrol edilir.

A- Genel Kurullar: Tesislerin amaca uygunluğunu tesbit etmede şu hususlara dikkat edilir;

a) Bir veya birden çok ve değişik türlerde ilaç üretilen tesislerde yürütülen imalat işlemlerinin arasında uygunluk olmalıdır.

b) Değişik ilaç ve başlangıç maddelerinin karışması riskini asgariye indirecek, diğer ilaç ve başlangıç maddelerle bulaşma veya karışıklıklı bulaşma (cross-contamination) ihtimalini kontrol edebilecek, ambalaj malzemelerinin birbirleriyle karışmasını önleyebilecek ve herhangi bir imalat ve kontrol kademesinin atlanmasını en aza indirecek şekilde malzemenin muntazam ve mantiki yerleştirilmesine imkân verecek yeterli çalışma sahasının bulunması gereklidir.

c) Üretim yerinin, mamulün, kalite ve emniyetine etki edebilecek fiziksel görünüşü: Binalar dışarıdan hayvan ve haşerelerin girişini önleyecek şekilde planlanmış ve kurulmuş olmalıdır. İç yüzeyleri yani duvarlar taban ve tavanlar düzgün, çatlaksız madde parçacıkları saçmamalı ve kolay temizlenmeğe, gerekirse dezenfeksiyona müsait olmalıdır.

d) Işıklandırma, ısıtma ve vantilasyon gerekli durumlarda airconditioning sistemi imalat ve depolama sırasında ilaca, laboratuvar cihazlarının çalışma ve doğruluğunu olumsuz yönde etkilemeyecek şekilde olmalıdır.

B- Depolama Bölümü: Depo sahaları ihtiyaca yetecek ve aşağıdaki hususları yerine getirecek şekilde düzenlenir:

a) Depo sahaları, yeterince yer, uygun aydınlatma sağlayacak ve depolanan malzeme ve mamullerin kuru, temiz ve muntazam olarak yerleştirilmesine imkân verecek gerektiğinde kontrol edilmiş sıcaklık ve nem ortamları sağlayacak şekilde düzenlenmeli ve teçhiz edilmelidir.

b) Bu alanlar karantina altındaki ilaç ve başlangıç maddelerinin diğerlerinden uygun ve etkili şekilde ayrılmasını temin edecek şekilde olmalıdır.

c) Aşağıda sayılan maddeler özel olarak ayrılmış kapalı sahalarda depolanmalıdır.

- 1- Özel, yangın ve patlama riski olan maddeler,
- 2- Çok toksik, narkotik ve diğer tehlikeli ilaçlar (bu sahaların hırsızlığa karşı yeterince korunması için koruyucu tedbir alınır.),
- 3- Red edilmiş veya geri çekilmiş ilaç ve başlangıç maddeleri.

C- Özel Alanlar: Steril olması gereken, ancak nihai ambalajları içinde sterilizasyonları mümkün olmayan ilaçların imali gibi özel maksatlar için amaca uygun olarak düzenlenmiş ayrı kapalı alanlar bulundurulmalıdır.

Bu alanlar, dış hava ile teması kesilmiş özel bir saha (air-lock) dan geçilerek girilebilecek şekilde ve tamamen tozdan arıtılmış; bakteri tutan filtrelerden geçirilerek gelen, civar alanlardan daha yüksek basınca sahip havalandırma sistemine sahip olmalıdır.

Filtrelerin çalışıp çalışmadığı önce tesis sırasında sonra periodik olarak kontrol edilmelidir. İmalat alanlarındaki bütün yüzeyler temizleme ve dezenfeksiyonu kolaylaştıracak şekilde olmalıdır.

Bu alanlardaki hava içinde rutin mikrop sayımları imalattan önce ve imalat sırasında yapılmalıdır. Bu sayımların sonuçları tesis edilmiş standartlarla karşılaştırılarak kayıtları muhafaza edilmelidir.

Ambalaj içinde sterilize edilebilen ilaçların imali için steril hava ikmal sistemi hariç yukarıda açıklanan diğer hususlar aynen aranır. Bu alanlar sterilize edilmiş ilaç ile diğerlerinin karışması ihtimalini bertaraf edecek şekilde planlanarak düzenlenmelidir.

Teçhizat:

Madde 8- Üretim yerlerindeki teçhizat şunlar aranır;

- a) Teçhizat amaçlanan kullanışa uygun olmalıdır,
- b) Gerekğinde baştan aşağı temizlemeyi kolaylaştıracak şekilde olmalıdır.
- c) İmalat sırasında ilaçlar ve kaplarda kontaminasyon (bulaşma) asgariye indirilmelidir.
- d) Süzme ve sterilizasyon gibi bir imalat kademesinin atlanması veya karışma riski asgariye indirilmelidir.

Başlangıçta ayarlanmış ilaçları sterilize etmek için kullanılan cihazların çalışma şartları uygun aralıklarla ve onaylanmış metodlara göre kontrol edilerek kayıtları tutulur.

İmalatta kullanılan alet ve kaplar tamamen temizlenmiş olmalı, gerekli hallerde sterilize edilmeli, imalathanenin spesifik yazılı talimatlarına uygun olarak muhafaza edilmelidir.

Gerekğinde bütün teçhizat tamamen parçalarına ayrılarak bir önceki operasyondan kalabilecek ilaç bakiyeleri giderilmek üzere tamamen temizlenmeli ve bu işlemlerin kayıtları tutulmalıdır.

Aseptik doldurma için kullanılan teçhizat uygun aralıklarla mikrobiyolojik metodlar kullanılarak kontrol edilmelidir. İmalat ve kalite kontrolüne kullanılan tartı ve ölçü aletleri uygun metod ve aralıklarla ayarlanıp, kontrol edilerek bu testlere ait kayıtlar tutulmalıdır.

Sanitasyon (Sihhi Temizlik Şartları):

Madde 9- İlaç imal yerlerinde aşağıdaki sihhi temizlik şartları aranır:

Üretim yeri, temiz, derli toplu olmalı, birikmiş çöp ve haşerat bulunmamalı, temizlenecek sahalar ve temizleme aralıkları, takip edilecek temizleme işlemleri ve temizlik için kullanılacak araç ve malzemeleri, temizlik işlemlerini yapan ve bundan sorumlu olan personeli kapsayan (sanitasyon) sihhi temizlik programı bulunur.

İmalat sahalarında yemek yemeye, sigara içmeye ve hijyenik olmayan uygulamalara müsaade edilmez. Yeterli, temiz, iyi havalandırılmış tuvalet, el yıkama imkanları ve elbise değiştirmek için odalar bulunmalı ve bunlar imalatla çalışan personelin kullanması için çalışma yerlerine yakın olmalıdır.

Başlangıç Maddeleri:

Madde 10- İlaç hammaddesi, yardımcı madde ve materyallerle ambalaj malzemeleri gibi ilaç üretiminin her kademesinde kullanılacak bütün başlangıç maddeleri için bir kayıt sistemi tutulmalı ve alındığı yer kaynağı, alınış tarihi, analiz tarihi, kalite kontrol bölümünce serbest bırakılış tarihi ve imalatla kullanılışlarına ait kayıtlar tutulmalıdır.

Bu başlangıç maddeleri;

- a) Tanınacak şekilde etiketlenmeli; ve kapları kontrol edilmelidir.
- b) Karantinada münasıp şekilde depolanmalıdır.
- c) Kalite kontrol bölümünce bilimsel esaslara göre numune alınmalıdır.
- d) Laboratuvarlarda spesifikasyonlara uygunluk kontrol edilmeli, bütün başlangıç maddelerinin analize gittiğine dair kayıt tutulmalı ve gerekli işaretleme yapılmalıdır,
- e) Karantinadan serbest bırakılış kalite kontrol bölümünün yazılı talimatları ile olmalıdır.

Uygun bulunan ve kontrol edilen başlangıç maddeleri doğru olarak ve göze çarpan bir şekilde etiketlenmelidir. Ancak bundan sonra gerekirse bu başlangıç maddeleri depolanmak üzere tahsis edilmiş alanlara taşınır. Reddedilen bütün başlangıç maddeleri göze çarpar şekilde etiketlenir ve mümkün olduğu kadar kısa sürede imha edilir veya satıcısına iade edilir. Karantina için sarı, kabul için yeşil, red için kırmızı renkli etiketler kullanılır.

Üretim İşlemleri:

Madde 11- Üretim yerinde, üretim işlemleri ve kontroller madde 5'de belirtilen uzmanların nezareti altında yapılmalıdır. Üretim sırasında aşağıdaki prensiplere bağlı kalınır:

A) Her üretim işlemine başlamadan önce işlemde kullanılacak bütün alet ve teçhizatın temizliği, gerekiyorsa sterilize edilip edilmediği kontrol edilmelidir.

B) Üretim kademeleri ile depolama sırasında kullanılan bütün kapların muhteviyatları göze çarpar şekilde yerleştirilmiş ve okunaklı maddenin ismini veya kod numarasını ve gerekli seri tanıtmaya bilgilerini içeren etiketlerle tanıtılmalıdır.

Benzer etiketler imalat yapıldığı sırada kullanılan mekanik imalat teçhizatlarında da kullanılmalıdır.

C) Bütün üretim işlemleri bu maksatlar için ayrılmış müstakil sahalarda ve yalnız bu sahalarda kullanılan teçhizat ile yapılmalıdır. Aksi takdirde karşılıklı buluşma (cross-contamination) ve karışma olmasını önleyecek tedbirler alınmalıdır. Üretim alanlarında üretim için özel elbise veya temiz iş kıyafetleri giyilir.

Steril olması gereken ilaçların üretimi Madde 7/c'de özellikleri belirtilen yerlerde yapılır. Değişik işlemlerin birbirinden fiziksel olarak ayrılmadığı durumlarda sterilize edilmiş ve edilmemiş ürünlerin birbiri ile karıştırılma ihtimaline karşı bu ürünlerin serilerinin bütün kaplarına muhteviyatlarının sterilize edilip edilmediğini gösteren açık bir işaret konulmalıdır.

Aseptik koşullarda üretilecek ürünler, uygun metodlarla ve personelin temiz steril elbise, başlık, maske, lastik eldiven, dezenfekte edilebilen ayakkabı veya ayakkabı kılıfı giymesini temin ederek bulaşmadan (kontaminasyondan) korunur. Giyinip steril sahaya girmeden evvel personel ellerini uygun bir dezenfektan ile yıkamalıdır.

Kuvvetli etkili maddeler, özellikle antibiotiklerle ilgili bütün toz oluşturan işlemler yeterli ekzost sistemi veya belirli basınç altında tutulan kapalı sahalarda karşılıklı bulaşmayı önleyecek şekilde üretilmeli bulaşmış havanın yeniden dolaşımını önleyecek yeterli tedbirler alınmalıdır.

D) Bulaşıcı hastalığı olduğu veya böyle bir hastalığın portörü olduğu bilinen ve vücudunun açık yüzeylerinde yaralar bulunan hiç kimse ilaçların üretimi ile meşgul olamaz. Üretim personeli periyodik sağlık kontrolünden geçmeli, bununla ilgili raporlar muhafaza edilmelidir. Tehlikeli ve etkili maddelerle uğraşmanın sağlığa verebileceği zararlardan korunmak için gerektiği zaman, üretim personeli koruyucu elbise, papuç, bere, toz maskesi giymeli ve üretim için kullanılan özel elbise, kullandıkları sahada bırakılmalıdır. Bu durumlarda personelin aynı saha içinde veya sahalar arasında hareketlerinin sınırlandırılması gerekir.

E) Her ilaç için üretimden birinci derecede sorumlu personelin doğrudan denetimi altında üretim işlemleri ile ilgili dökümanlar hazırlanmalıdır.

Dökümanlar en az aşağıdaki hususları kapsar;

- a) İlacın ismi ve dozaj şekli,
- b) Son ambalajın, ambalajlama materyalinin, etiketlerin ve uygulanabildiği yerlerde kullanılacak kapakların tarifi ve tanımı,
- c) Kullanılacak her başlangıç maddesinin ki, ister bu son üründe görünsün veya görünmesin müsaade edilen fazla (ekses) miktarlar da dahil tanımı, miktarı ve kalitesi,
- d) Üretimin değişik kademelerinde formülasyondan beklenen teorik verim ve kabul edilebilir verim limitleri,
- e) İlacın ve yarı mamul maddelerin üretim ve depolanması için detaylı malumat (talimat) ve alınması gerekli önlemler,
- f) Test ve analizleri yapmakla görevlendirilmiş olan veya sorumlu tutulan bölümlerin veya kişilerin isim ve ünvanları dahil, imalatın her basamağında yürütülen bütün gerekli kalite kontrol test ve analizlerinin tanımı,

F) Üretim kayıtları, Madde 11/E'den tarif edilen yazılı talimat ve üretim işlemlerine uygun olarak üretilip test ve analiz edildiğini gösterecek şekilde bir ilacın her serisinin üretiminin tam bir açıklamasını ihtiva etmelidir. Üretilen ilacın her serisi için aşağıdaki bilgileri kapsayan ayrı bir seri üretim kaydı hazırlanır;

- a) Preparatın isim ve farmasötik şekli,
- b) İmal tarihi,
- c) Seri numarası,
- d) Serinin tam formülasyonu,
- e) Formülasyonda kullanılan her madde ve malzemenin seri numarası (veya analitik kontrol numarası),
- f) Teorik verimle karşılaştırarak serinin üretiminin değişik kademelerinde elde edilen gerçek verim,
- g) Takip edilen her kademenin, alınan önlemlerin ve serinin baştan sona üretilmesi sırasında yapılan özel gözlemlerin usulüne uygun şekilde imzalı kayıtları,
- h) Bütün izlenen üretim süresince yapılmış kontroller ve elde edilen sonuçların kayıtları,
- i) Kullanılan gerçek seri numarası basılmış etiketin bir örneği,
- j) Ambalaj malzemelerinin, kapların ve uygulanabilir olduğunda kapakların tanınması,
- k) Üretim işlemlerinden sorumlu personelin imzası ve imza tarihi,

i) Serinin, bu ilaç için tesbit edilmiş spesifikasyonlara uygun olup, olmadığını gösteren tarih ve sorumlu kişinin imzasını taşıyan bir analiz raporu,

m) Kalite kontrol bölümü tarafından serinin kabul veya red edildiğine dair kararın bir kaydı,

n) Eğer seri red edilmiş ise onun elden çıkarılması veya kullanılması ile ilgili kayıtlar,

G) Müteakip ihtiyaçlar için bütün seri üretim kayıtları en az 5 sene muhafaza edilir. Ayrıca her seriden yeteri kadar numune uygun muhafaza şartlarında tesbit edilen son kullanma tarihine kadar saklanır. Miadsız ilaçların numuneleri imal tarihinden itibaren 5 yıl süre ile saklanır.

H) İnsektisid ve zirai ilaç üretilen yerler ayrı binalarda kozmetik üreten üretim yerleri ilaç üretim yerlerinden ayrı katlarda bulunur.

Ambalajlama ve Etiketleme:

Madde 12: Üretim yerlerinde kullanılan etiketler ve her türlü ambalaj malzemesinin karışmaması için gerekli bütün önlemler alınmalıdır. Bu tür malzemeden ve tedbirlerden tesbit edilecek belirli kişiler sorumludur.

İlacın ambalajlama ve etiketleme işlemlerine başlanılmadan önce Madde 11/F'de belirtilen üretim ve kontrol kayıtları, kalite kontrol sorumlusu tarafından serinin gereği gibi test ve kontrol edilip serbest bırakıldığını göstermelidir.

Kalite kontrol bölümünce ilacın kabul ve serbest bırakılışı kararı alınmadan ilacın üretiminin tamamlandığı durumlarda ilacın ambalajlanmasına geçilebilir. Ancak bu durumda ilaç kalite kontrol sonucuna kadar karantinaya alınır.

Depodan çıkarılmadan önce bütün kap, etiket, karton kutu ve prospektüsler yetkili kişiler tarafından kontrol edilmiş ve kullanım için uygun görülmüş olması gereklidir.

Ambalajlama ve etiketleme hatalarını önlemek için yeterli sayıda etiket ve ambalaj malzemesi gönderilerek kodlanmalıdır. Bu malzemenin ambalajlama bölümüne gönderilmesi imzalı, yazılı, istenen miktar ve tipi gösteren talep karşılığı olur.

Ambalajlama ve etiketleme işlemlerinin tamamlanmasından sonra alınan ambalaj malzemesi sayısı ile kullanılanların sayısı karşılaştırılır: Kodlanmış fakat kullanılmamış bütün ambalaj üniteleri imha edilir. Sayılar arasında herhangi farklılık olup olmadığı araştırılır.

Bütün bitmiş ilaçların ambalaj etiketleri üzerinde aşağıda belirtilen hususlar açıkça belirtilmelidir.

- 1- İlacın adı,
- 2- Aktif maddelerin isimleri ve miktarları,
- 3- Net muhteva (birim dozaj sayısı, ağırlığı veya hacmi),

- 4- İmalatçı tarafından verilen seri numarası,
- 5- İmal tarihi, son kullanma tarihi,
- 6- Özel saklama şartları veya bu konuda dikkat edilmesi gereken hususlar,
- 7- Kullanma talimatı ve gerekli ikazlar,
- 8- Beklenmeyen bir etki görüldüğü takdirde Doktor'unuza müracaat ediniz,
- 9- İlaçtan sorumlu imalatçının veya kişinin adı ve adresi.

Kalite Kontrol:

Madde 13- Üretim yerlerinde kalite kontrolü aşağıdaki esaslara göre yapılır:

A- Kalite Kontrol Bölümü: Kalite kontrol bölümü doğrudan idareye karşı sorumlu fakat diğer bölümlerden bağımsız olup, bütün başlangıç madde ve malzemeleri kontrol ederek üretim safhalarındaki kalite kontrolünü yapar, mamul ilaçların kalite ve stabilitesini kontrol eder.

Kalite Kontrol Bölümünün Görevleri Şunlardır:

- a) Her test ve analizin yapılmasına ait yazılı, detaylı metod hazırlamak,
- b) Başlangıç madde ve materyalinin her serisini kabul veya redetmek,
- c) Gerekirse yarı mamul ürünü kabul veya redetmek,
- d) İlacın konulacağı ana kapları, ambalaj, etiket malzemesini kabul veya reddetmek,
- e) Dağıtıma hazır üretilmiş ilacın her serisini kabul veya reddetmek,
- f) Başlangıç maddeleri, yarı mamul ve üretimi tamamlanmış ilaçların depolama kurallarının yeterli olup, olmadığını değerlendirmek,
- g) İmalatı tamamlanmış ilaçların ve gerekirse başlangıç maddelerinin ve yarı mamulün kalite ve stabilitesini değerlendirmek,
- h) Depolama şartlarına bağlı olan stabilite test sonuçlarına dayanarak kullanma süresi tayin ve tesis etmek,
- ı) Kontrol işlemlerini ve spesifikasyonları tesis etmek ve gerektiğinde tekrar gözden geçirip düzeltmek,
- j) Geri gelen ilaçların serbest bırakılması, yeniden işlem görmesi veya imha edilmesi gerekip gerekmediğini tetkik etmek, bu ilaçlarla ilgili uygulamalara ait gerekli kayıtları tutmak. Analiz numunelerini tesbit edilmiş kurallara uygun olarak kalite kontrol bölümüne almak, numuneleri uygun şekilde etiketlemek ve bir kısmını ilerde referans olarak kullanılmak üzere muhafaza etmek,

Kalite kontrol bölümüne alınan bütün numunelerin muayenesi ile ilgili yeterli analitik kayıtları tutmak,

-- Bu kayıtlar aşağıdaki hususları kapsar,

- a) Gözlem ve hesapları içerecek ve tesbit edilmiş spesifikasyonları ile uygunluğu belirtecek yapılan her testin sonuçları,
- b) Kullanılan spesifikasyonların kaynağı,
- c) Kalite kontrol işlem veya işlemlerini yapan kişi ve kişilerin imzaları,
- d) Sonuçların yorumu, alınan karar ve tamamen yetkili kişi tarafından hazırlanan imzalı rapor,

B- Kalite Kontrol Laboratuvarı: Üretim yerlerinde kalite kontrol bölümüne ait özel ve ayrı bir laboratuvar bulunur,

Bu laboratuvarın;

- a) İmalat sırasında ve sonra yapılması istenilen bütün kalite kontrol test ve analizlerini yapabilmek üzere gerektiği şekilde personel ve teçhizata sahip olması,
- b) Yetişmiş ve yetkili bir kişi tarafından yönetilmesi gerekir.

Dağıtım Kayıtları:

Madde 14- İspençiyari ve tıbbi müstahzar imalathaneleri her ilacın dağıtım ile ilgili kayıtları tutmak zorundadır. Bu kayıtlar teftişlerde yetkisiz müessese veya şahıslara satış yapıp yapılmadığının araştırılması için, Bakanlık müfettişlerine gereğinde gösterilir.

Şikayetlerin Değerlendirilmesi:

Madde 15- İspençiyari ve tıbbi müstahzar imalathaneleri mamüllerinin kaliteleri ile istenmeyen yan tesirleri hakkında gelen şikayetlere ait kayıtları tutarak şikayetlerin nedenlerini araştırmalıdır. Sağlığa zarar verebilecek her olay derhal Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na bildirilmelidir.

Diğer Hususlar:

Madde 16- Üretim yerlerinde, ilaç üretimi ile ilgili hizmetlerin dışında hiçbir faaliyet yapılamaz.

Madde 17- Bu yönetmelik hükümlerine uymayan yerlerde ilaç üretimi yasaktır.

Madde 18- Üretim yerleri, binalarını değiştirdikleri takdirde yeni şartların bu yönetmelik hükümlerine göre yerine getirmesi ve bu değiştirme için gerekli müsaadenin Bakanlıktan alınması gerekir.

Madde 19- İlaç Danışma Kurulu'nun görüşünü almak şartı ile Bakanlık ilaç üretiminde iyi imalat uygulamaları ile ilgili olarak bu yönetmelik hükümlerine göre yeni düzenlemeler yapar.

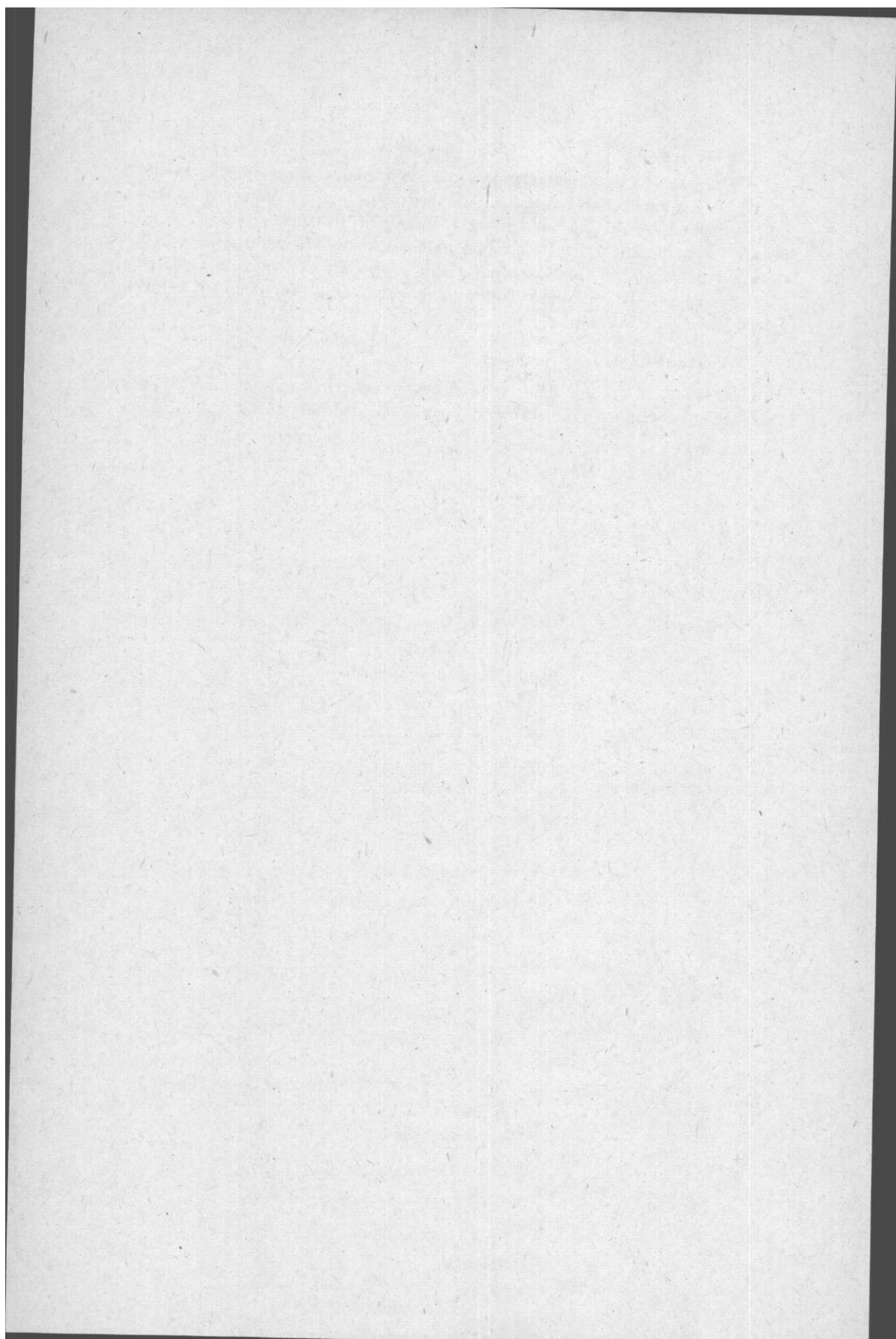
Madde 20- Üretici Bakanlıktan ruhsat aldığı tıbbi müstahzarlarını ruhsat aldığı mahalde imal edemiyor ise, yeni üreteceği mahal için Bakanlıktan yeniden müsaade alır. Müstahzarın yeni üretim yerindeki imalatında ruhsat sahibi ile imal eden müessese aynı derecede sorumludur.

Geçici Hükümler:

Geçici Madde- Bu yönetmeliğin yayın tarihinden önce kurulmuş olan üretim yerleri, bu yönetmeliğe uygun olarak tesis ve çalışma prensiplerini engeç bir sene içinde yeniden düzenler ve buna ait belge ve bilgileri Bakanlığa verirler. Ancak, Madde 7/C'de bildirilen aseptik çalışma yerlerindeki steril hava filtreleri ile ilgili eksikliklerini en fazla iki sene içersinde yerine getirir. Bu süre sonunda yapılacak denetimlerde eksiklikleri görülen üretim yerlerinde, üretim faaliyetleri eksiklikler giderilinceye kadar durdurulur.

Yürürlükten Kaldırılan Hükümler:

Madde 21- 22 Aralık 1954 tarihli ve 8885 sayılı "İспенçiyari ve Tıbbi Müstahzarlar İmalathaneleri Talimatnamesi" yürürlükten kaldırılmıştır.



**İTHAL EDİLECEK İLAÇ HAM, BAŞLANGIÇ MADDELERİ,
İSPENÇİYARI VE TIBBİ MÜSTAHZARLAR
YÖNETMELİĞİ**

Resmi Gazete, Sayı 18562, 1 Kasım 1984.

Amaç:

Madde 1- Bu yönetmeliğin amacı, insan ve hayvan sağlığında kullanılan ilaçların, istenilen kalitede üretimi, formüllerinde yer alan ilaç başlangıç maddeleri ile ispençiyari ve tıbbi müstahzarların ithalinde uyulacak kurallar ve kontrol esaslarını tesbit etmektir.

Kapsam:

Madde 2- Bu yönetmelik, Türkiye'de üretilen müstahzarlarda kullanılan ilaç başlangıç maddeleri, ispençiyari ve Tıbbi Müstahzarların yurt dışından ithalinde uyulacak standartların tesbiti ile kontrol esaslarını kapsar.

Tanımlar:

Madde 3- Bu yönetmelikte geçen:

- a) *Bakanlık:* Beşeri müstahzarlar için Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, veteriner müstahzarlar için Tarım Orman ve Köy İşleri Bakanlığı,
- b) *Kanun:* 6243 sayılı Kanunla değişik 1262 sayılı İспенçiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu,
- c) *İlaç:* İспенçiyari ve Tıbbi Müstahzar;
- d) *Üretim:* Muamele, birleştirme, formüle etme, doldurma, paketlenme ve etiketlenme dahil, bir ilacın üretimindeki bütün işlemler,
- e) *Başlangıç Maddeleri:* Aktif, aktif olmayan, değişmeyen veya değişen bir ilacın üretiminde kullanılan ambalaj malzemeleri dışındaki diğer maddeler,
- f) *Seri:* Bir üretim devresinde üretilen ilacın, miktarı, seri üretimi ve homojenliğidir,
- g) *Seri numarası:* Üretim ve kontrolün her kademesinde bir serinin üretiminin takibi veya yeniden incelenmesine imkan verecek ve seriyi tanımlayacak bir işaret,
- h) *Spesifikasyon:* Bir ilacın veya bir başlangıç maddesinin kalitatif ve kantitatif özelliğini tarif için tesbit edilmiş fiziksel, kimyasal ve biyolojik vasıflarının toplamını, ifade eder.

Başlangıç Maddeleri için Spesifikasyonlar:

Madde 4- İlaç üretiminde kullanılan her türlü başlangıç maddesinin spesifikasyonları, üretimi yapacak ilgili kişi veya firma tarafından üretilecek ilaç için ruhsata esas olan müracaatta belirtilmek ve Bakanlıkca tescil edilmek şartı ile tesbit edilir.

Ancak bu spesifikasyonlar Türk Farmakopesi veya Avrupa Farmakopesi, British Farmakope (B.P.), International Farmakope ve Amerikan Farmakopesi (U.S.P.) Spesifikasyonlarından daha düşük kaliteyi tesbit edemez.

Kişi ve firmalar ruhsata esas spesifikasyonlarını gerektiğinde yukarıda belirtilen farmakopeler gibi resmi farmakopelerde bulunmaları şartıyla değiştirir. Hiçbir resmi farmakopeye girmemiş maddeler için enaz menşei ülkenin ruhsatlandırma kendi ülkesi için tescil etmiş olduğu veya üretici ülkenin bu başlangıç aktif maddesi için sağlık otoritelerince tasdik edilmiş spesifikasyonlardan daha düşük kaliteyi tesbit edemez. İthalatı yapacak ilgililerin ithalat dejimi kararına göre verecekleri dilekçe ve proforma faturalara bu spesifikasyonlar eklenir.

İlaç spesifikasyonları:

Madde 5- ithal edilecek ilaçların spesifikasyonları, Menşe Ülkenin kendi ülkesi için ruhsata esas olarak tescil ettiği spesifikasyonlar olup Bakanlıkça uygun bulunmuş olmalıdır.

Başlangıç Maddelerinin Sertifikalandırılması:

Madde 6- Başlangıç ilaç maddesi ithal edilecek ülkenin sağlık otoritesinden her ilaç başlangıç maddesinin uygun spesifikasyonlarda üretildiğini tevsik eden belge istenir. Ancak ilk ithalattaki orijinali verilmek şartıyla spesifikasyon değişmediği takdirde aynı başlangıç maddesinin müteakip ithalatlarında Bakanlıkça gerekli görüldüğünde bu belgenin fotokopisi yeterli sayılır.

İthalat gerçekleştirildikten sonra Bakanlık gerekli gördüğü takdirde her seri için üretici firmanın analiz sertifikasını ister.

Direkt Üreticiden İthal Edilmeyen Hammaddeler İçin Kontrol:

Madde 7- İlaç başlangıç maddeleri, aracından ithal ediliyor ise madde 6 ve 7 deki hususları kapsayan belge istenir. Bu belge sağlanamazsa kalite uygunluk belgesini Bakanlık Menşe ülkenin veya aracının bulunduğu ülkenin sağlık otoriteleri ya da resmi kalite kontrol laboratuvarı tarafından tasdik edilmiş analiz sertifikasının fiili ithalden önce ibraz edilmesi şartı ile tastik eder.

Bu belge şartı tasdiklenmiş kalite uygunluk belgesiyle beraber Bakanlığa ibraz edilerek şart kaldırılır.

Bütün bunların hiçbiri sağlanamazsa başlangıç maddelerinin aktif olanlarının fiilen ithal edilebilmesi için Bakanlığın görevli personeli tarafından Madde 11'e göre alınacak numunelerin Bakanlığın ilaç kontrol laboratuvarında yapılan kontrolünde uygun vasıflarda bulunduğunun belgelenmesi gerekli.

Bakanlığın bu kontrolüne göre ilaç üreticisi "İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar İmalathaneleri Yönetmeliği'ne göre üretime sokacağı ilaç başlangıç maddelerinin kalitesinden sorumludur.

İthal edilecek ilaçlar İçin Sertifika:

Madde 8- İthal edilecek ilacın her serisi için üreticisi tarafından düzenlenmiş Menşe ülkenin sağlık otoritesince tasdikli seri sertifikası Bakanlığa verilir.

Bu sertifika yürürlükteki sağlık teşkilatının "Uluslararası Ticarete Seyreden Farmasötik Ürünlerin Kalitesi Hakkında Sertifikasyon Planı" çerçevesinde yürütülür. Bu sertifika da şu hususlar bulunur.

- a) İlacın ismi ve dozaj şekli,
- b) Seri numarası,
- c) İmal ve son kullanma tarihi,
- d) Saklama koşulları,
- e) Spesifikasyonlar ve kaynağı,
- f) Ambalajlama, etiketleme ve ambalajın yapısı,
- g) Test sonuçları,
- h) Serinin spesifikasyonlara uygunluğunu bildirir karar.

Sertifikaların Değerlendirilmesi:

Madde 9- Bakanlıkça gerekli görülen hallerde sertifikalardaki spesifikasyonların 4 üncü madde de belirtilen forma ekli spesifikasyonlara uygunluğunu kontrol eder. Bu durumda uygun görülen maddeye kalite uygunluk belgesi verilir.

İlaç üreticisinin İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar İmalathaneleri Yönetmeliğine göre imalata sokmadan önce her başlangıç maddesini mevcut spesifikasyonlara göre kontrol etmek, zorundadır.

Analiz Sertifikası ile Beyan Edilen Kalitenin Doğruluğunun Kontrolü:

Madde 10- Bakanlık her türlü ilaç başlangıç maddesinin ve ilacın beyan edilen kalitesinin kontrolü için üretim yerlerinden, dağıtım ve satışının yapıldığı depolandığı yerden numune alma ve kontrol etmede yetkilidir.

Spesifikasyonlara uygun bulunmayan maddenin ilaç üretiminde kullanılmasına izin verilmez. Şayet üretim yapılmış ise o seri ile üretilmiş ilaç serilerinin satışı men edilir. Kanuni takibat yapılır.

İthal edilen ilaçların kontrol amacı ile alınan numunelerinin analizinde standart dışı bulunanlar hakkında da kanuni işlem yapılır.

Kontrol İçin Numune Alınması:

Madde 11- Bakanlık hammadde numunelerini, ilaç üretim ve kalite kontrolü konusunda eğitim ve tecrübeye sahip ve yetkilendireceği personeli vasıtası ile alır.

Numune alma sırasında başlangıç maddelerinin bulaşmasının (kontaminasyon) önlenmesi esastır. Numune alma sırasında ithal eden firmanın kalite kont-

rolünden sorumlu personeli veya yetkilisi hazır bulunur. Bakanlık numune alma kurallarını bir yönerge ile tesbit eder.

Geçici Hükümler:

Geçici Madde 1- Bu yönetmeliğin yürürlüğe girdiği tarihten itibaren 6 ay içinde verilecek kalite uygunluk belgelerinin verilmesinde, bu yönetmelikteki belgeler aranmaz. Ancak; ilaç ham başlangıç maddelerini ilaç üretiminde kullanacak kişi ve kurumlar bu maddelerin standartlara uygunluğu açısından sorumludur.

Yürürlük:

Madde 12- Bu yönetmelik yayım tarihinde yürürlüğe girer.

Yürütme:

Madde 13- Bu yönetmelik hükümlerini Sağlık ve Sosyal Yardım ile Tarım Orman ve Köy İşleri Bakanları yürütür.

**SAĞLIK VE SOSYAL YARDIM BAKANLIĞI İLAÇ VE ECZACILIK
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ GÖREV VE TEŞKİLATI**

Görevleri:

Sağlık hizmetlerinde kullanılacak ilaçların imalini, ithalini, ve piyasaya arz şekillerini izne bağlamak, ilaçların kaliteli olarak uygun fiyatlarla ve sürekli bir şekilde halka ulaşmasını sağlamak, bu amaçla gerekli kontrolleri yapmak,

Farmasötik ve tıbbi madde ve müstahzar üreten yerlerin, dağıtım ve depolama üniteleri ile eczanelerin açılış ve çalışmalarını tesbit etmek,

Uyuşturucu ve psikotrop maddelerin ithal, imal ihraç ve yurt içi tüketiminin esaslarını tesbit etmek ve denetlemek,

Türk Farmakopesi'nin değişiklik ve eklerinin yürürlüğe girmesini sağlamak.

Teşkilatı:

1- Ruhsatlandırma Daire Başkanlığı

- a) İlaç İmalathane ve Mamul Ruhsatları Şubesi Müdürlüğü.
- b) Kozmetikler Şubesi Müdürlüğü,
- c) Eczaneler ve Ecza Depoları Şubesi Müdürlüğü.

2- Kalite Kontrol Daire Başkanlığı

- a) Standartlar Şubesi Müdürlüğü,
- b) Kontrol Programları ve Tatbikat Şubesi Müdürlüğü.

3- İktisadi Etüdler Daire Başkanlığı

- a) Tüketicuyu Koruma Şubesi Müdürlüğü.
- b) Sınai Bünye Etüdlere Şubesi Müdürlüğü.

4- Uyuşturucu ve Psikotropik Maddeler Dairesi Başkanlığı:

5- İdari İşler Dairesi Başkanlığı

- a) Personel ve Eğitim Şubesi Müdürlüğü,
- b) Bütçe Şubesi Müdürlüğü,
- c) Yazı İşleri, Evrak ve Arşiv Şubesi Müdürlüğü.

6- İlaç ve Eczacılık Araştırma ve Kontrol Enstitüsü:

(Bu enstitü Refik Saydam Hıfssıssıha merkezinde iki Müdürlük ve laboratuvarları eliyle yürütülür.)

Yazarın Bu Konularla İlgili Diğer Kitapları:

Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji. 1982. A.Ü. Eczacılık Fakültesi Yayını
No 52 (Üçüncü Baskı). I..

Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji. A.Ü. Eczacılık Fakültesi yayın No 55
(Üçüncü Baskı) 1983. II .

B Ö L Ü M V I I I

KAYNAKLAR

- Balthasar. F, *Drug Made in Germany*. 15, 58. 1972.
- Banker. B. Rhodes, C.T., *Modern Pharmaceutics*, Marcel-Dekker. 1979.
- Bernard T. Loftus, R.A. Nash., *Pharmaceutical Process Vadtation*, Marcel Dekker, Inc. 1984.
- Basic Standards of G.M.P. for Pharmaceutical Products*. Revised Version; Document Ph/83, EFTA, Pharmaceutical Insp. Convention, Geneva.
- Cooper. M.S., *Quality Control in the Pharm. Ind.* Vol. 2, Academic Press. N.Y. 1973.
- Council Directive 65/65 / EEC.
- Council Directive 75/318 / EEC.
- Council Directive 75/319/EEC.
- Council Directive 83/570/EEC.
- Official journal of the European Communities, 1965, 1983
- E. Hirsch, *Fikri ve Sinai Haklar*. A.Ü. Hukuk Fak. 1964.
- Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelechts* 24, Aug. 1976. Bundesverband der Pharm. Imd.
- Guide for Preparation of Plant Master Files*, N.H.W. Canada 1971.
- Guide for Drug Manufacturers*, Dept. National Health and Welfare, Canada 1978 1983.
- Goodicin. G, *Pharmacy and WHO, Special Programme*. British Pharm. Conference Pharm. J. 221, 365, 1978.
- Gesundheit und Volkswirtschaft*. Pharma Information. Suisse 1981.
- Görüş TUSİAD (Türk Sanayici ve İş Adamları Derneği) araştırması, Temmuz 1981.
- Ham. Ten. M., *The Hetherlands Board for the Evulation of Medicines*, Pharm. International 2, 1984.

- Ham. Ten, M., *Quantitative Aspects of Drug Registration of Netherland (1971-1980)* Pharm. International 3, 1984.
- Hene.G., *Drugs Made in Germany*, 13, 127, 1970.
- International Drug G.M.P.S.* Interpharm Press, 1983.
- International Drug Registration Symposium*. Geneva, IPMA, Oct. 1979.
- Jacqus. M. Hanen., *Definition of Hygiene, Infection and Disinfection*, Pharm. Int. 7. 1986.
- Kâzım Canatan, *Bir Fabrika Nasıl Kurulur*, Petkim A.Ş. 1984.
- Kiger, J.L. *Les Prelevements en Vue de L'analyse de Medicaments dans L'industrie Pharmaceutique*, Journee de Pharmacie. 23 avril 1976.
- Krüger. D., Melchert. H., *Drugs Made in Germany* 18.1.1985.
- Levi. L., *Stress in Industry*. ILO. Ocup and Healt. No. 51, 1984.
- Lauper. P., *Sproll. Th, Couses of the Int. Price Differences in The Pharm. Sector.*, Pharm. Ind. 46.12.1237. 1984.
- Lindsay. C. M., *The Pharm. Industry, Economics, Performance and governement Regulation*. John-Wiley-1978.
- Mehmet Aydın, *Gıda Kontrolu ve Mevzuatı*, Ankara 1976.
- Medicines Act Leaflet, MAL 1,2, DHSS Medicines Division, Market Towers London, 1984.
- Occupational exposure to airborne substances harmful to health*. Int. Lab. Office, Geneva 1980.
- Patent ve Markaların Kullanılması Sempozyumu*, Sanayi ve Teknoloji Bak. Eğitim yayınları, 4, 1975.
- Pharmaceutical Market Research as Part of Marketing.*, Adv. Dept. Biopharma, 1980.
- PIC-EFTA, Document PH2/73, Geneva, Guidelines for the Handling of Starting Material.
- PIC-EFTA. Document PH3/76. Geneva, Guidelines for the Manufacture and Analyses under Contract.
- PIC-EFTA. Document PH1/81. Geneva, Guidelines for the Manufacture of Sterile Products.
- PIC-EFTA. Document PH 1/84 Geneva, Guidelines for the Packaging of Pharmaceutical Products.

Protection of Workers Against Noise and Vibration, Int. Labor office, Geneva 1984.

Richard. A. Hamer, *Importation of Drugs in the US: an Overview of FDA pre-market approval requirement*. Pharm. Int. 9. 1986.

Safety and Health and the Working Environment. Int. Labor office, Geneva, 1980.

Safety and Health Practices of multinational enterprises, Int. Labor office, Geneva 1984.

Sanayi ve Teknoloji Dergisi 1, 25, 1979.

Science, 3 Sept. 1987 – AIDS Patent Dispute Settled.

Sidney H. Willing et al, *G.M.P. for Pharmaceuticals, A Plan for Total Quality Control*, Marcel Dekker, N.Y. 1975.

Somer., Tank, *Kimya Mühendisliği Ders Programları*, Sempozyum, Elazığ 10 Haziran 1987.

Sümer. A., Kürkçüoğlu. N., *Üniversite Fiziği*, Çeviri- Zamanski'den- İ.T.Ü. yayını 1970.

The Long Road to a New Drug. Pharma. Information, Basel, 1980.

The Principles of Quality Assurance, Euro, Rep. 94, WHO. 1985.

Tripette and Renand, Paris, Control Catalog-5

Time, The Weekly Newsmagazine, Aralık, 19, 1984.

Validation of Manufacturing Processes, Seminer, Eylül 25, 1980, University of Geneva.

Validation, The Collected Papers given at the Seminar Held in Dublin, 1982.

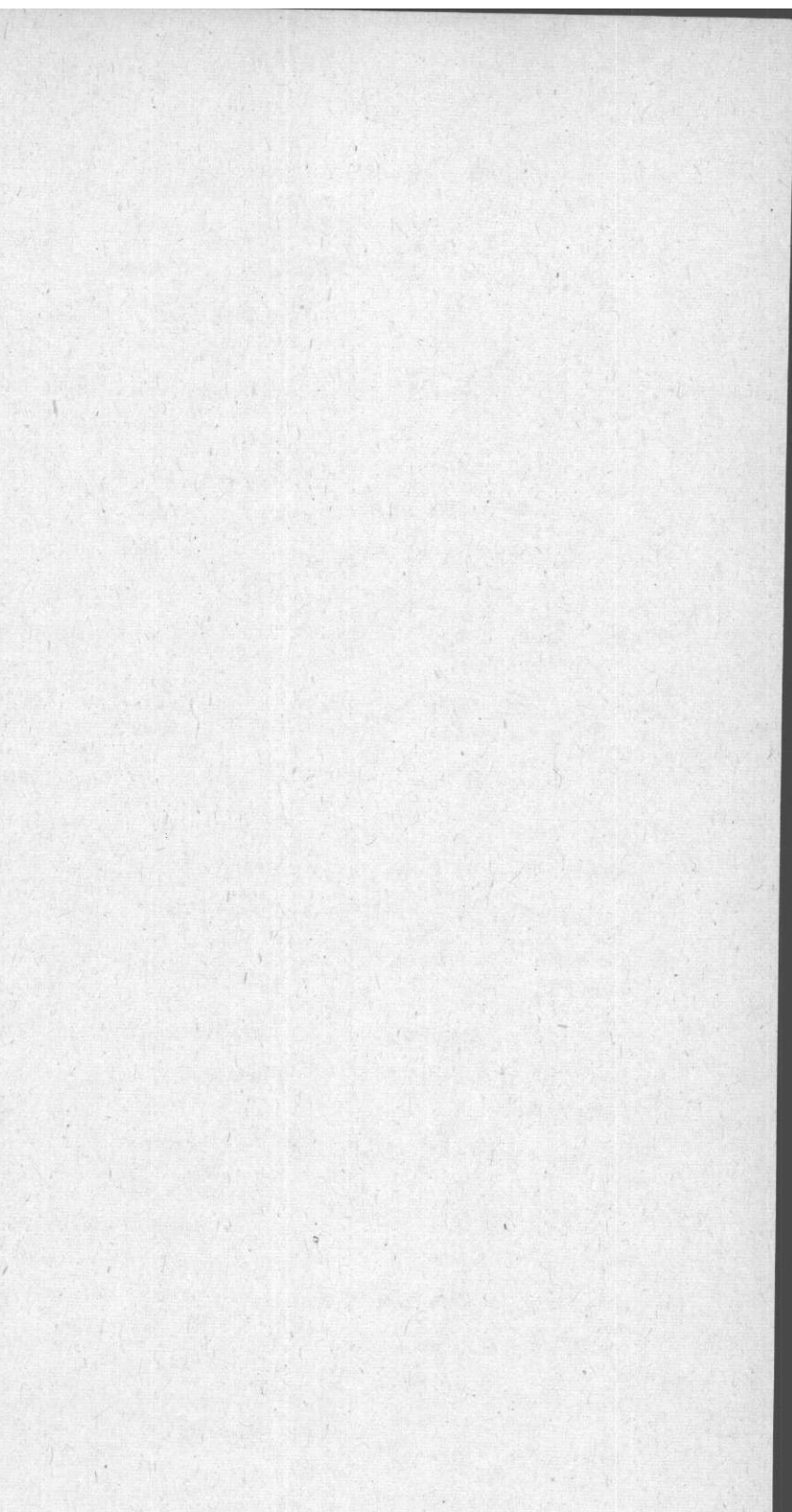
Willing. S.H., Tuckerman. M.M., Hitchings. W.S., *G.M.P. for Pharmaceuticals*, Marcel-Dekker 1982.

W.H.O. Document A 28/12-24 March 1979.

W.H.O. Resolution W.H.A. 28. 65. *G.M.P. and quality Control of Drugs and Certification Systeme On the Quality of Pharm. Products moving in International Commerce*.

W.H.O. Technical Reports. 645-1980.

W.H.O. Technical Reports. 681-1981.



İNDEKS

A

A.E.T. 43
 Aksak Rekabet 15
 Alet Malzeme Seçimi 36
 Aletlerin temizliği 36
 Alt yapı ve çevre 25
 Alüminyum hidroksitli süspansiyonlar -
 da mikrop adedi 33
 Alüminyum yaprakta analiz örneği 77
 Alüminyum yaprak kontrolü 76
 Alüminyum yaprak özelliği 76
 Alüminyum yaprak rulosu özellikleri 76
 Ambalaj değişikliği 87
 Ambalajlama-etiketleme 138
 Ambalaj malzemesi 45-51
 Ambalajlama talimatı 55
 A.B.D'de ilaç ruhsatlandırılması 96
 Ana Kap 55
 Ana Kap Etiketi 55
 ANDA 99
 Anemostet tertebatı 30
 Aptesthaneler 35
 Aptesthane sayıları 36
 Araç gereçler 18
 Aspiratörler 120
 Avrupa Ekonomik Topluluğu'nda
 (A.E.T.) Müstahzarların Serbest do-
 laşımı 95
 Avrupa Farmasötik teftiş anlaşmasına
 göre temiz alan 32
 Avrupa Konseyi 43
 Avrupa Parlemantosı 44
 Aydınlatma birimi 113

B

Bağlı Patent 48
 Bakanlar Konseyi 43
 Bakanlık 143
 Bas çıkar ambalaj şekli 74
 Başlangıç maddeleri 44-50-135
 Başlangıç maddelerinin dağıtımı 50
 Başlangıç maddeleri ve müstahzar sa-
 hiplerinin numune almada hakları
 67
 Başlangıç maddelerinin sertifikalandırıl-
 ması 144

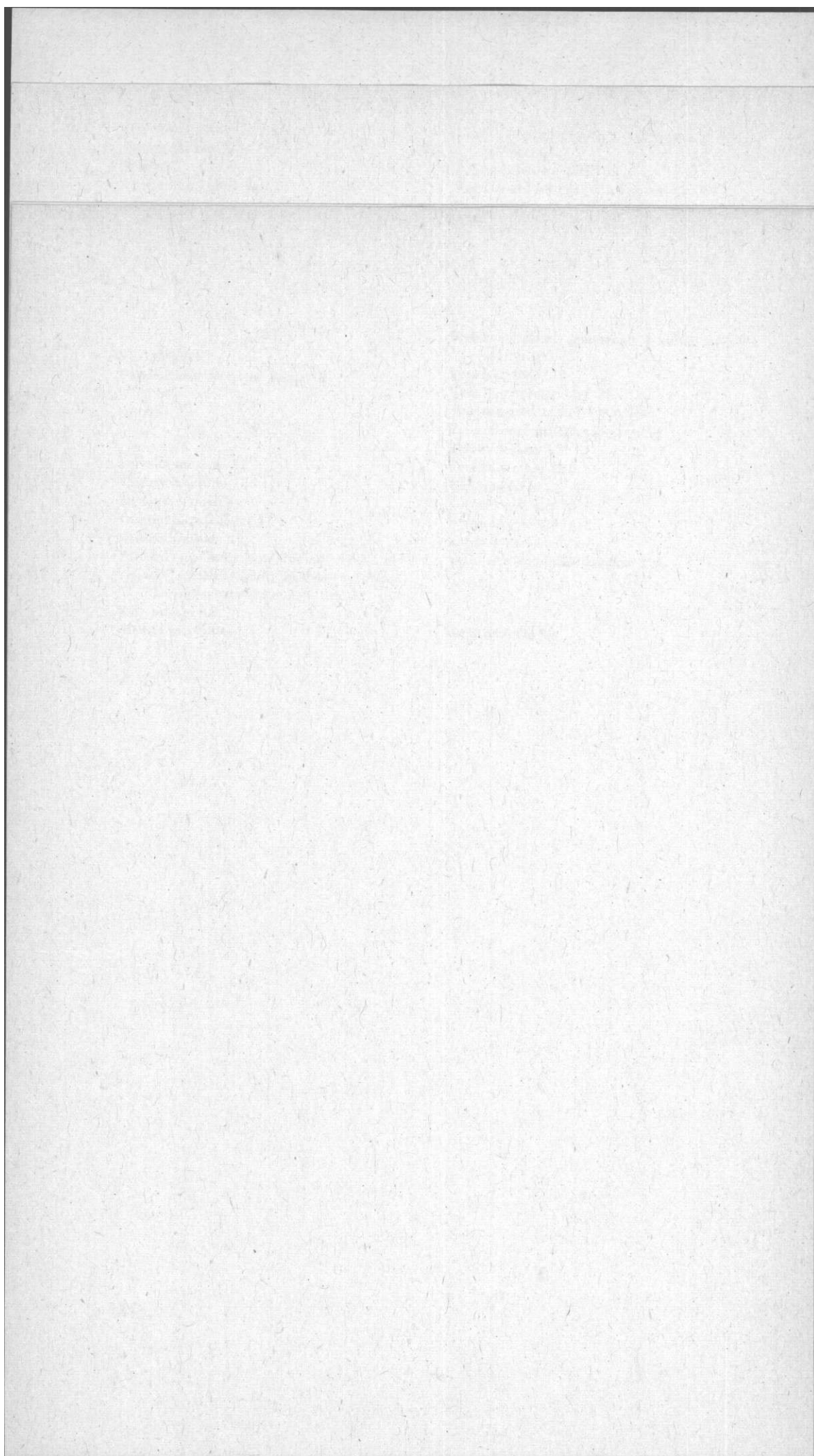
Bach-Bec 44
 Belgelerin saklanma müddetleri 71
 Benzer ilaçlar 79
 Bilgi alış-verişi 93
 Bilimsel komisyonun saptadığı esaslar 83
 Blister ambalaj 74
 Bina 33
 Binalar 25-33
 Bina temizliği 26
 Binalarda teşkilat 26
 Bina tipi 27
 Bioteknoloji 12
 Bir analiz örneği (ambalaj) 61
 Bir analizin Başarısı 62
 Bir mamülün geçerli işlemlerle imâl edi-
 lişini gösteren veriler 40
 Bitkisel ilaçlara ruhsat 90
 Bitkisel droglardan örnekleme 64
 Bitkisel droglardan örnek almada dörde
 bölme yöntemi 65
 Biyoyararlılık bulguları 84
 Bozuk ilacın zararları 99
 Buhar 119
 Bulk Product 45
 Büzülme 75

C-Ç

Cam malzeme 83
 Commissioner 96
 Committee on Safety of Medicine 90
 Contract Acceptor 46
 Contract giver 46
 Contract manufacture 46-56
 Çalışma ortamında nem 33
 Çalışma ortamının sıcaklığı 33
 Çalışma yerlerinde hava basıncı 31
 Çöp ve artıklar 26

D

Dağıtım 50
 Dağıtım kayıtları 140
 Delik araştırması 77
 Depolar 36
 Depolarda alınacak güvenlik tedbirleri 121



İNDEKS

A

- A.E.T. 43
 Aksak Rekabet 15
 Alet Malzeme Seçimi 36
 Aletlerin temizliği 36
 Alt yapı ve çevre 25
 Alüminyum hidroksitli süspansiyonlar -
 da mikrop adedi 33
 Alüminyum yaprakta analiz örneği 77
 Alüminyum yaprak kontrolü 76
 Alüminyum yaprak özelliği 76
 Alüminyum yaprak rulosu özellikleri 76
 Ambalaj değişikliği 87
 Ambalajlama-etiketleme 138
 Ambalaj malzemesi 45-51
 Ambalajlama talimatı 55
 A.B.D'de ilaç ruhsatlandırılması 96
 Ana Kap 55
 Ana Kap Etiketi 55
 ANDA 99
 Anemostet tertebatı 30
 Aptesthaneler 35
 Aptesthane sayıları 36
 Araç gereçler 18
 Aspiratörler 120
 Avrupa Ekonomik Topluluğu'nda
 (A.E.T.) Müstahzarların Serbest do-
 laşımı 95
 Avrupa Farmasötik teftiş anlaşmasına
 göre temiz alan 32
 Avrupa Konseyi 43
 Avrupa Parlemantosı 44
 Aydınlatma birimi 113

B

- Bağlı Patent 48
 Bakanlar Konseyi 43
 Bakanlık 143
 Bas çıkar ambalaj şekli 74
 Başlangıç maddeleri 44-50-135
 Başlangıç maddelerinin dağıtımı 50
 Başlangıç maddeleri ve müstahzar sa-
 hiplerinin numune almada hakları
 67
 Başlangıç maddelerinin sertifikalandırıl-
 ması 144

- Bach-Bec 44
 Belgelerin saklanma müddetleri 71
 Benzer İlaçlar 79
 Bilgi alış-verişi 93
 Bilimsel komisyonun saptadığı esaslar 83
 Blişter ambalaj 74
 Bina 33
 Binalar 25-33
 Bina temizliği 26
 Binalarda teşkilat 26
 Bina tipi 27
 Bioteknoloji 12
 Bir analiz örneği (ambalaj) 61
 Bir analizin Başarısı 62
 Bir mamülün geçerli işlemlerle imâl edi-
 lişini gösteren veriler 40
 Bitkisel ilaçlara ruhsat 90
 Bitkisel droglardan örnekleme 64
 Bitkisel droglardan örnek almada dörde
 bölme yöntemi 65
 Biyoyararlılık bulguları 84
 Bozuk ilacın zararları 99
 Buhar 119
 Bulk Product 45
 Büzülme 75

C-Ç

- Cam malzeme 83
 Commissioner 96
 Committee on Safety of Medicine 90
 Contract Acceptor 46
 Contract giver 46
 Contract manufacture 46-56
 Çalışma ortamında nem 33
 Çalışma ortamının sıcaklığı 33
 Çalışma yerlerinde hava basıncı 31
 Çöp ve artıklar 26

D

- Dağıtım 50
 Dağıtım kayıtları 140
 Delik araştırması 77
 Depolar 36
 Depolarda alınacak güvenlik tedbirleri 121

Depolardan numune alma 66
Depolarda özel bölümler 36
Desibel 113
Devlet İlaç Fabrikaları 22
Dikey yönde havaakımı 29
Direkt yatırım 20
Dış ambalaj 86
Döküm mal 45
Drug; Drug Product 44
Duman 118
Duvarların yapısı 26
Dünyada GMP kurallarını kabul eden
ülkeler 73
Dünyadaki ilaç pazarları modelleri 13
Dünyada yeni ilaç buluşları 14

E

Eczacının İlaç Sanayiindeki yeri 15
Eczanelerden örnek alma 66
E.E.C. 80
E.F.T.A. 44
Elektrik tesisatında güvenlik 117
Ek Patent 48
Endüstriyel tesislerin satımı 20
Etken madde 44-51
Etki kuvveti 45
Etki kudreti 45
Eureka projesi 20
Experler 43
Expiration Date 56

F

F.A.O. 44
Fabrikalarda çalışma güvenliği 109
Fabrikalarda Fiziksel olarak ayrı tutula-
cak bölümler 56
Fabrikalardan numune alma 66
Farmakokinetik bilgi 84
Farmakolojik bilgi 83
Farmasötik Endüstri gurupları 12
Farmasötik Erdüstride mikrobik bulaşma
kaynakları 29
Fason imalat 56-89
F.D.A. İlaç bölümü şeması 98
F.D.A. Organizasyon şeması 97
Film analizine örnek 75
Film ruloları 74
Fiyat 13
Fleming 12

F.I.P. Geçerliğin tekrar kanıtlanması
şartları 41
F.I.P. Validation tarifi 39
Formüllerin Türkçe imlâ ile yazılması 84
Form ve Formül değişikliği 77

G

Gayri safi Milli Hasıla içinde İlaç tüketi-
mi 18
Gaz 118
Geçerliğin dökümanları 40
Geçerliğin kanıtlanması 39
Geçerliğin yeniden kanıtlanması 41
Geleneksel hava akımı 29
Genel açıklamalar 43
Generik ilaçlar 79
Genişleme imkânı 25
Giriş ve kabul belgesi 51
Güdümlü pazar ekonomisi 13
Gürültü birimi 113
Gürültüyü emme tertibatı 114
Gürültü seviyeleri 113-114
Gürültü uyarı işaretleri 115

H

Halen piyasada bulunan ilaçlar 86
Hasta personel 43
Hardware 18
Havada muallak maddeler 31
Havalandırma 26
Helâlar 29
Helsinki kararları 25
HEPA filitreleri 28
Hertz 116
Hijyen 34
Hollanda'da ilaç ruhsatlandırılması 95

I

I.N.N. isimleri 79
İsmarlama ilaç üretimi 46
İsmarlama imalat 56

İ

İç ambalaj 86
İhale ile imalat 56
İhtira kavramı 47
İhtiraları korunmayan maddeler 47

İkmal-Ulaşım 25
İlaç 44-143
İlaç Fabrikalarında tutulacak belgeler 70
İlaç Fabrikalarının Binalarından istenen
milletlerarası koşullar 25
ilacın Farmakolojisinin özeti 85
İlaçların toplatılması 100
İlaçların piyasadan toplatılması 100-101
İlaç imalathaneleri yönetmeliği 25
İlaç imalat sorumlusu 42
İlaç inceleme komusyonu 80
İlaç ruhsatlandırma şeması 81
İlaç sanayiinde araştırma 14
İlaç sanayiinde yüksek eğitim görmüş per-
sonel yüzdesi 15
İlaç sanayiinin dünyadaki durumu 14
İlaç sanayiinin diğer sektörler içindeki
yeri 23
İlaç sanayiinin uçak sanayii ile mukaye-
sesi 23
İlaç sertifikaları 145
İlkel maddeler 44
İ.L.O. 44
İmalât 44
İmalât işlemleri 52
İmalât maliyetini düşürme 27
İmalât sorumlusunun eğitim derecesi 42
İmalâta geçiş 50
İmalâtta belgeler 51
İngiltere iyi imalât şartları 41
İnsan 18
İnsan, Çevre, Alet ve Makinalar 35
İnsan ve bilgi tazelemesi 73
İnvention 79
İspençiyari ve tıbbi müstahzarlar imalât-
haneler yönetmeliği 131
İspençiyari ve tıbbi müstahzarlar kanunu
125
İstihdam 15
İş sağlığı ve İş güvenliği tüzüğü 111
İşçi sağlığı 109
İşçiler Hıfzıssıhhası 110
İşlem esnasında kontrol 45
İşlem ve tarifi 40
İşyeri binalarında güvenlik tedbirleri 119
İşyerinde tavandan ışıklandırma 112
İşyerinde yangına karşı alınacak tedbir-
ler 115
İthâl edilecek ilaçlar 88
İthâl edilecek ilaçlar yönetmeliği 143
İyi İmalat uygulamaları 39

J

Jelatinde bulunabilecek mikrop sayısı 33

K

Kabına konduktan sonra sterilize edilme-
yecek ilaçlar 28
Kabında sterilize edilecek ilaçlar 28
Kabul edilmez kusurlar 75
Kabul yeri 26
Kağıt torbada ambalaj 90
Kakaoda bulunacak mikrop adedi 33
Kalite 46-59
Kalite, emniyet, etkinlik 13
Kalite güvencesi 47-56-59
Kalite kontrolü 46-59-139
Kalite kontrol laboratuvar özellikleri 61
Kalite kontrol sorumlusu 42
Kanalizasyon ve Su işleri 25
Kaplama filminde görülecek kusurlar 75
Kaplama filminin kontrolü 74
Kaplama yöntemi 104
Karantinaya alınmış ilaçlar 46
Karışım pazar ekonomisi 13
Karışım pazar ekonomisi 13
Kaynaklar 149
Kazan 44
Kazan belgesi 53
Kazan numarası 45
Kılıflı ambalajda analiz örnekleri 78
Kılıflı ambalajda imalât içi kontrol 78
Kılıflık PVC 74
Kısıtlı rekabet 13
Kızılay 82
Kimyasal etkilerle oluşan hastalıklara karşı
tedbirler 116
Kişi başına ilaç tüketimi 17
Know-How 49
Kontraseptiv İlaçlar Komisyonu 80
Kontrol laboratuvarında çalışanların dos-
yaları 69
Konvansiyonel hava akımı 29
Kritik kusurlar 77
Kulaklara koruyucu takmak 115
Kuru saklama yöntemi 115
Kusurların değerleri 77

L

La Haye Patent inceleme Enstitüsü 47
Laboratuvara gönderilecek numune bel-
gesi 61

Laboratuvar kontrol dosyası 60
Laktozda mikrop adedi 33
Laminar akım 29
Lif 45-118
Lisans 49
Lot 44
Lüks 113
Lüks inşaat 28
Lümen 113

M

Madeni alet parçalarının saklanması 103
Makinelerin temizliği 52
Maliyeti artırıcı sebepler 28
Marka ve amblem 49
Master döküman dosyası 41
Master formül 46
Marshall Planı 17
Meclis Araştırma Raporu 17
Meslek adamları 41
Mesul müdür 22-42
Metal ambalaj 83
Mikropsuz hava verilmesi 29
Milli kanun ve yönetmelikler 125
Müstahzarlardan numune alma 66
Müstahzarların ülkemizde ruhsatlandırılması 80

N

NATO yardımı 17
Nişastada bulunmayacak mikrop cinsleri 34
Nitelik, emniyet, etkinlik 13
Numune 67
Numune alınacak ambalajların ayrılması 63
Numune alınması 64
Numune alma gereçleri 67
Numune alma işlemleri 69
Numune alma yeri 13
Numune konacak kapların etiketlerine yazılacaklar 62
Numune miktarı 64
Numune paketinde bulunacak miktarlar 66
Numunelerin korunması 67-69
Numunelerde saklanacak miktarlar 69
Numune sondaları 68
Numune zabıt kağıdı 62

O-Ö

O.E.C.D. 44
Olurluluk 21
Ortak pazar (A.E.T.) 95

Örnek 45
Örnek bir olay ve düşünceler 122
Örnek özellik belgesi 51
Örnekleme ve numune alma 62
Örneklemede çeşitleme 63
Özel bir kontrol örneği 74
Özel çalışma koşulları 28
Özel çalışma yerlerinde hava temizleme 29
Özel şartlarda imalat bölümü 27
Özellik Belgesi 45

P

Plan 21
Parlayıcı sıvılar ve sıvılaştırılmış gaz kaplarının meskenlerden uzaklıkları 123
Parlementerler Meclisi 43
Patent ve Know-how Transferi 20
Patent ve Lisans 21
Patent tarifi 47
Patent türleri 48
Patlayıcı, parlayıcı maddelerle çalışmada tedbirler 118
Patlayıcı sıvı 121
Penicillin imal yeri 57
Personel 22-41
Piyasadan ilaç çekme 100
P.I.C. 43
P.I.C. Ambalaj tarifi 54
P.I.C. Validation tarifi 39
Plastik ambalaj 83
Poşetde ambalaj 90
Pozitif hava basıncı 30
Preparat isim değişikliği 87
Primary Packaging material 55
Program 21
Proje 21
Prospektive Validation 41
Prospektüs 85
Prospektüs değişikliği 87
PVC ve PVCD Film Rulosu 74

Q

Quality assurance 56
Quality, Safety, Efficacy 11

R

Rapor dosyası 60
Recuperation 54
Reçeteli ilaçlar 85

Registrare 79
Reprocessing 54
Retrospektive Validation 41
Roma 1957 (AET) anlaşması 80
Royalty 49
Ruhsat alabilecek şahıs ve müesseseler 81
Ruhsat devri 88
Ruhsat için müracaat 81
Ruhsat komisyonu 80
Ruhsat verilecek ilaçların taşınması gereken amaçlar 81

S-Ş

Sanitasyon 34-135
Sarı etiket 50
Satış ve tanıma 22
Serbest pazar ekonomisi 13
Seri 44-143
Seri numarası 45
Sermaye 21
Sis 118
Son kullanma tarihi 56
Sorumlu teknik personel 42
Specification 46-143
S.S.Y.B. İlaç ve Eczacılık Gen. Md. Teşkilatı 147
Stabilite testleri 88
Steril olmayan Preparatlarda mikrop adedi 31
Su miktarı (filmde) 75
Şartname 45

T

Tam mamul 45
Tam süzölmüş havanın odalara verilmesi 29
Tanıtma etiketleme 51
Tavandan hava verme 30
Tedaviye yeni konacak ilaçlar 13
Teçhizat 134
Tehlikeli maddelerle çalışılan yerlere asılacak işaretler 123
Tehlikeli sıvı 121
Teknik beceri 49
Teknik elemanlar 52
Teknik personel 52
Teknoloji 18
Teknoloji alış-verişi 20
Teknoloji patenti 48
Teknoloji transferi 20
Tekrar işleme 54

Telescoping 76
Temiz havanın devir adedi 33
Temizleme metodları 35
Temizlenecek saha ve zamanları 35
Temizlik personeli 35
Teneffüs edilebilecek toz daneleri 117
Teorik miktar 53
Tesis ve teçhizat satımı 20
Test işlem kağıdı 61
Titreşim 115
Toksikolojik özellikler 34
Topik olarak kullanılacak preparatlarda mikrop adedi 34
Toplatma sebepleri 100
Toz 118
Toz danecikleri 31
Tozların etkisi ile oluşan hastalıklara karşı tedbirler 117
Tuvaletler 35
Tüketiciyi koruma 59
Tutanak tutulması 67
Türkiye'de ilaç Endüstrisinin gelişimi 17
Türkiye'de ilaç Fabrikası açmak için idari yollar 24
Türkiye'de ilaç, imal, satış ve kontrolüne ait kanunlar 23
Türkiye İlaç sanayiinin sayısal durumu 22
Türkiye'de S.S.Y.B. İlaç ve Eczacılık Gn. Md. Ruhsatlandırma D. Bşk. Ruhsat başvurularında izlediği yol 83
Türkiye'de ilaç tüketimi 19

U-U

Uçucu maddelerle koruma 106
Uluslararası Farmasötik ürünler sertifikası 93
Uluslararası ticarete arz edilecek Farmasötik ürünlerin ruhsatı 93
Umumi Hıfzıssıhha Kanunu 110
U.N.D.O. 44
U.S.A. ve F.D.A.'ya göre hava kont. 32
U.S.P.'de mikrop taşıma sınırı 33
Uyarı işaretleri 115
Ülkeye evvelce girmemiş ilaçlar 83
Üretim işlemleri 136
Üretim tesislerinin plânı 24
Üretim yeri açmak için müracaat 132
Üretim yerinin adresi 24

V-W

Vlidation 39
Validationda izlenecek yollar 40
WEU 44

Y

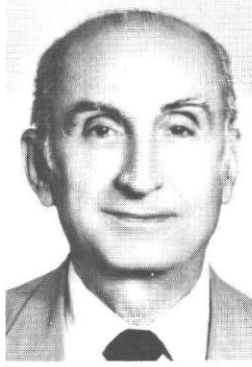
Yabancı sermaye 17
Yağlama metodu 104
Yapışma kontrolü 77
Yaratıcı fikri faaliyet 47
Yardımcı madde 45
Yardımcı maddelerde mikrop adedi 34
Yabancı memleketlerde imalat ve kalite
kontrol sorumlularının eğitimi 42
Yarı mamul 46
Yatırım planlaması 21

Yedek parçaları aşınmadan koruma me-
todları 103

Yeni ilaç (ND) 99
Yeni ilaç bulma süresi 13
Yeni ilaç müracaatı (N.D.A.) 99
Yeni türeyen malların ihracatı 20
Yeraltı deposu 121
Yerüstü deposu 121
Yeşil etiket 50
Yetim hastahklar 21
Yetim ilaçlar 22
Yetişkin personel 22
Yetki ve sorumluluk dağıtımı 132

Z

Zarflı ambalaj 90



Prof. Dr. Gen (E). Enver İZGÜ'nün Özgeçmişi

6.7.1916'da Koçhisar (Sivas)'da doğdu. İlkokulu Eskişehir'de, Ortaokul ve Liseyi Maltepe Askeri Lisesinde bitirdi (1934).

1937 yılında İstanbul Üniversitesi Fen Fakültesi Eczacılık Yüksek Okulundan mezun oldu. Bir sene Gülhane As. Tattikat Okul ve Hastanesinde stajyer olarak çalıştı. 1938-1941 yıllarında Bayburt As. Hastanesi Eczacılığını yaptı.

1941-1944 yıllarında Gülhane A.Tıp Akademisi F. Kimya ve Farmakoteknoloji Asistanlığı ve baş asistanlığını yaptı (Prof. N. Çağlar, Prof. M. Suner).

1945 senesinde Biyokimya Uzmanı oldu (Prof. Dr. K. Aras). 1947 senesinde Prof. muavinliğine atandı (Prof. M.Suner).

1950 senesinde Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya kolundan Fen Doktoru ünvanını kazandı (Prof. Dr. Otto Gerngross). A.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Öğretim Görevliliğine atandı.

1951-1953 senelerinde U.S.A. Purdue Üniversitesinde araştırmacı olarak çalıştı, Farmakoloji ve Radyo Farmasötik Master Programlarına katıldı.

1954 senesinde İstanbul Üniversitesinden Galenik Farmasi Doçentlik ünvanını aldı.

1954-1955 arasında A.Ü. Tıp Fak. Biyokimya Öğretim Görevliliği yaptı ve Gülhane As.Tıp. Akademisi F.Kimya Direktörü oldu.

1956-1958 senelerinde Bakanlar Kurulu Kararı ile İst. Üniversitesi Tıp Fak. Eczacılık Y.Okulunda Doçentlik yaptı. Bu görevi esnasında, S.S.Y. Bakanlığı adına Doç. Dr. A. Akçasu ile beraber Türkiye'de ilk defa ve 1954 İlaç İmalathaneleri Yönetmeliğine göre G.M.P. ve G.L.P. yönünden bilimsel inceleme ve denetlemelerde bulundu.

15.9.1958 de Gülhane As. Tıp. Akademisine dönerek tekrar F. Kimya ve Farmakoteknoloji kürsüsü direktörü oldu. 30.8.1959 da Albaylığa terfi etti ve 15.1. 1960 da Profesör oldu. Bu senelerde Prof. Dr. M. Suner ile Ankara Üniversitesinde Eczacılık Fakültesi kurulması çalışmalarına katıldı. Kanun teklifinin Milli Eğitim Bakanı tarafından imzasında bulundu.

1961-1962 senesinde A.Ü. Tıp Fak. Farmakoloji Kürsüsünde konferansiyer olarak ek görev yaptı.

30.8. 1968 de Tuğgeneralliğe terfi etti ve Gülhane As. Tıp Ak. Enstitüsü ve Laboratuvarlar Bölüm Başkanlığı yaptı. 1963-1965, 1968-1974 senelerinde ek görevle Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Profesörlüğüne getirildi.

1976 senesinde ordudan ayrıldı ve A. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Profesörü oldu. A.Ü. Senatosu üyeliği yaptı.

1.9.1982 de Y.Ö.K. tarafından A.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanlığına seçildi.

6.7.1984 de yaş haddinden emekli oldu. Halen A.Ü. Eczacılık Fakültesinde sözleşmeli Profesör olarak Akademik çalışmalarını sürdürmektedir.

Türk Farmakope komisyonu, Yerli ve Yabancı bazı mesleki ve Bilimsel kuruluşların üyesidir.

Birçok defalar S.S.Y. Bakanlığı ilaç Ruhsatlandırma ve Danışma Kurulu Başkanlığı yapmıştır.

Altı kitabı, yerli ve yabancı mecmualarda yayınlanmış otuzu aşkın bilimsel araştırma çalışmaları vardır.

Evli ve iki çocuk babasıdır.

ISBN 975 - 482 - 003 - 1

Fiyatı : 1750 TL.