

4. FARMAKOPE ANALİZLERİ

4.1 GENEL BİLGİLER

Farmakope (*aslı Yunanca ; FARMACOPEIA*)'nin kelime anlamı, ilaçları bir kanuna göre yapmak, hazırlamak demektir. Tanım olarak farmakope ilaç üretiminde kullanılan etkin ve yardımcı maddelerin nitel ve nicel çözümleme yöntemlerinin yer aldığı yasal ve bilimsel olarak uyulması gereken ulusal ve uluslararası kuralları ve yöntemleri içeren resmî kitaptır.

Bir maddenin farmakopeye dahil edilmesi, herhangi bir hastalığın tedavisi için güvenli veya etkili olduğunu göstermez. Ancak tedavinin başarılı olabilmesi, kullanılan etken maddelerin aktivitesi kadar, gerek majistral ve gerekse ofisinal olarak hazırlanan ilaçların içerdiği etken maddelerin saf ve her zaman aynı standartta olmasına da bağlıdır. Ayrıca tedavi güvenliği açısından da, ilaçların belirli kriterleri taşıyan etken maddeler ile ve belirli kurallara uyularak hazırlanması ve bütün bunların araştırılabilir olması gerekmektedir.

Tarihi gelişim içinde, tıpta kullanılan majistral ilaçların ve ofisinal preparatların sayısı arttıkça, bunların yukarıda sözünü ettiğimiz anlamda her yerde benzer ve aynı standartta hazırlanma zorunluluğu kendini iyice hissettirmeye başlamış ve bu konuda resmi ve yasal nitelikleri olan yazılı bir dökümanın gerekliliği, ilk Farmakope'leri gündeme getirmiştir.

İlaçların hazırlanmasına ilişkin ilk yazılı döküman, M.S. I. Yüzyılda LARGUS'un yazdığı ; COMPOSITIONES MEDICAMENTORUM adlı kitaptır. 1321 yılında Fransada V. Philip, bir emirname ile eczanelerde aynı tipte ilaç hazırlanmasına yönelik ANDIDOTARIUM'un kullanılmasını şart koşmuştur. Bugünkü anlamda ilk farmakopenin, 1497 yılında RICEPTARIO FIORENTINO adı ile Floransada basıldığı bilinmektedir. Bu tarihten sonra, yöresel ve bireysel farmakopelerin (*1565-Ausburg, 1628-Londra, 1636-Lyon, Pharmacopeia Internationalis of Leremy-1690, Pharmacopeia de*

Quincy vb.) yaygınlaştığı görülmektedir. 18.Yüzyıl'ın sonları ve 19.Yüzyıl'ın başları ise, ilk ulusal farmakopelerin ortaya çıktığı dönemdir. Bunlar arasında, *İsviçre Farmakopesi (1775)*, *Pharmacopeia Bativa-Hollanda (1805)*, *Pharmacopeia Française-Fransız (1818)*, *British Pharmacopeia-İngiliz (1864)* ve *Deutsche Arzneibuch-Alman (1890)* farmakopeleri sayılabilir.

İlk Türk Farmakopesi, Osmanlı döneminde Dr. Bernard tarafından 1844'de *Pharmacopoeia Contransis Ottomana (Pharmacopoeia Militaire = Askeri Farmakope)* adı altında yayınlanmıştır.

Cumhuriyet devrinde ilk farmakope 1930'da Türk Kodeksi adı altında yayınlanmıştır. İkincisi 1940'da aynı isimle yayınlanmıştır. 1948 yılında da farmakopenin eki yayınlanmıştır. Cumhuriyet tarihinin dördüncü kodeksi 1948 kodeksinin üçüncü baskısı olup 1954 yılında yayımlanmıştır. 1972'de Türk Kodeksi, Türk Farmakopesi olarak değiştirilmiştir. 1974'de ise Türkiye'de bulunan en son Türk Farmakopesi hazırlanmıştır.

“Bir Avrupa Farmakopesi Geliştirilmesine Dair Sözleşme” 6 Eylül 1993 tarihli Bakanlar Kurulu kararıyla kabul edilmiş ve 10 Ekim 1993 tarih ve 21724 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanarak 19461 sayı ile yasalaşmış ve 22 Şubat 1994'de yürürlüğe girmiştir. Ülkemiz bu tarihten itibaren Avrupa Farmakope Komisyonu'nun bir üyesidir.

Cumhuriyet tarihinin altıncı farmakopesinin 1. Cildi, Avrupa Farmakopesi Volume 1'in Adaptasyonu olarak 2004 yılında yayımlanmıştır.

Günümüzde en çok başvurulan farmakopeler şu şekilde sıralanabilir:

Avrupa Farmakopesi
İngiliz Farmakopesi
Amerikan Farmakopesi
Martindale

İngiliz Farmakopesi

İngiliz Farmakopesi (BP), İngiltere’de tıbbi maddeler için kalite standartlarının yıllık olarak yayımlandığı bir derlemedir. Farmasötik araştırma, geliştirme, üretim ve test aşamalarına katılan bireyler ve kuruluşlar tarafından kullanılır. İngiliz Farmakopesi, İngiltere İlaç ve Sağlık ürünleri Düzenleme Kurumu (MHRA) için ilaç kontrolünde, lisanslama ve denetleme süreçlerinin tamamlanmasında önemli bir yasal bileşendir.

İngiltere’de tıbbi ürünlerin yetkililer tarafında düzenlenmesinin tarihi Kral VIII.Henry (1491-1547) dönemine kadar uzanır. O yıllarda Londra Hekimler Kraliyet Koleji, eczacıların ürünlerini inceleme ve kusurlu ürünleri yok etme gücüne sahipti. Onaylanan ilaçların nasıl hazırlanması gerektiğine dair ilk liste olan Londra Farmakopesi, 1618, İngiliz Farmakopesinin ilk baskısı ise 1864 yılında yayımlanmıştır. Bu farmakope, Londra, Dublin ve Edinburgh farmakopelerinin birleştirilmesi yoluyla oluşturulmuş ve ilaç standartlarını uyumlu hale getirmek için ilk girişimlerden biri olmuştur. 1907’de bu çalışmalar İngiliz İlaç Kodeksi ile desteklenmiştir. Bu kodekste İngiliz Farmakopesinde yer almayan ilaçlar ve diğer farmasötik maddelerle ilgili bilgiler verilmiş ve standardizasyonları sağlanmıştır. Bugün İngiliz Farmakopesi 100’den fazla ülkede kullanılmaktadır. Avustralya ve Kanada İngiliz Farmakopesini kendi ulusal standardı olarak benimsemiştir.

İngiliz Farmakopesi 6 ciltten oluşmaktadır bunların içeriği;

Cilt I ve II

- Tıbbi Maddeler

Cilt III

- Formüle edilmiş preparatlar
- Kan ürünleri
- İmmünolojik preparatlar
- Radyofarmasötik preparatlar
- Cerrahi malzemeler
- Homeopatik preparatlar

Cilt IV

- Ekler
- IR referans spektra
- Index

Cilt V

- liz Farmakopesi (Veteriner)

Cilt VI (CD-ROM versiyonu)

Martindale

Martindale (The Complete Drug Reference), dünyanın her yerinde klinik olarak önemi olan ilaç ve yardımcı maddeleri hakkında her türlü bilgiyi kapsayan referans kitabıdır.

Martindale, dünyada kullanılan yaklaşık 6000 etken madde ve 180 000 patentli preparat için gerekli bilgiyi, 700 hastalığın tedavisine yönelik de açıklamaları içermektedir.

Martindale ilk defa 1883 yılında, Ekstra Farmakope adı ile basılmıştır. Klinikte kullanılan ilaçlarla ilgili bilginin yanısıra araştırma kapsamındaki ilaçlar, yardımcı maddeler, veteriner ilaçlar, bitkisel ve tamamlayıcı ilaçlar, farmasötik katkı maddeleri, vitaminler, bazı besin maddeleri, aşılar, radyofarmasötikler, kontrast maddeler, diagnostik ajanlar, tıbbi gazlar, suistimal edilen ilaçlar, toksik maddeler, dezenfektalar ve pestisitler hakkında da kapsamlı bilgi içermektedir.

Martindale 2 ana bölüm ve 3 kapsamlı indeksten oluşmaktadır. Monografilerin bulunduğu bölümde, 6000'den fazla maddenin, adlandırılması, özellikleri ve etkileri bulunmaktadır. Bu maddelerin içinde, ilaç etken maddelerin yanısıra, yardımcı maddeler, bitkiler, bazı toksik bileşikler ve artık ilaç olarak kullanılmayan ancak hala önemi olan ilaçlar da bulunmaktadır. Hazırlanışlarının bulunduğu kısımda ise 43 ülke ve bölgeden 180 000 fazla kayıt bulunmaktadır. Ayrıca üreticiler için rehber niteliğinde bir kısım, çeşitli dillerde farmasötik terimleri içeren kısım ve 175000

kayıttan oluşan maddelerin onaylanmış isimleri, sinonimleri, kimyasal okunuşlarını da içeren genel indeks kısmı bulunmaktadır.

Günümüzde Pharmaceutical press tarafından basılan martindale'in, diğer farmakopelere göre; ayrıntılı, güvenilir ve objektif bilgi içermesi, uluslararası kapsam açısından oldukça geniş olması ve dünya çapında kabul ediliyor olması, gibi avantajları bulunmaktadır.

Martindale 43 ülke ve bölgeden elde edilen verilerle 54000 referans kullanılarak hazırlanmaktadır.

Martindale ayrıca farklı dillerde farmasötik terimleri içeren kısmı ile de kendi ülkesi dışında bulunan hastalar için faydalı bir bilgi kaynağı görevi görmektedir. Aynı zamanda bulunamayan özel bir preparatın başka bir marka adı altında kullanılabilir olduğunu da ortaya koymaktadır.

Martindale'in digital versiyonunda daha fazla sayıda monografa ve preparata rastlamak mümkündür.

Amerikan Farmakopesi

Amerikan Farmakopesi (USP), Amerika Birleşik Devletleri' nin resmi farmakopesidir ve Ulusal Formüller (National Formulary) ile birlikte ikili olarak (USP-NF) yayımlanmaktadır. İlk defa 1820 yılında yayımlanmıştır.

Genellikle USP olarak da bilinen "United States Pharmacopeial Convention", marka ve telif hakkı sahibi, kar amacı gütmeyen bir organizasyondur ve USP-NF'yi her yıl yayımlamaktadır.

Reçeteli ve reçetesiz ilaçlar ve ABD'de satılan diğer sağlık ürünleri USP-NF standartlarına uymak zorundadır. USP ayrıca gıda içerikleri ve diyet takviyeleri içinde standartlar belirlemektedir.

Bir çok başka ülke de kendi farmakopeleri yerine ya da kendi farmakopelerini desteklemek için USP'i kullanmaktadırlar.

Avrupa Farmakopesi

Avrupa Konseyi'ne ait olan Avrupa Farmakopesi Avrupa'da farmasötik ürünleri hazırlamak üzere kullanılan geniş bir aralıktaki etken madde ve eksipiyantları listeleyen bir farmakopedir. Değişik kimyasal maddeler, antibiyotikler, biyolojik maddeler; insanlar ve hayvanlarda kullanılmak üzere aşılarda; immunolojik serum; radyofarmasötik preparatlar; bitkisel ilaçlar; homoeopatik preparatlar ve homeopatik stokları içeren 2000'den fazla spesifik ve genel monografi içerir. Ayrıca dozaj formlarını, Genel monografları, Malzeme ve Kapların özelliklerini içerir; şekil ya da kromatogramlarla beraber 268 metod verilmekte ve 2210 reaktif açıklanmaktadır. Monograflar Avrupa'da kullanılan tüm temel ilaçlar için kalite standartlarını vermektedir. Tüketicilerin eczanelerden ve diğer yasal tedarikçilerden sağlanan ürünlerle ilgili bir garantiye sahip olması için, Avrupa Farmakopesinin 36 üye devletinde satılan tüm ilaçlar bu kalite standartlarına uymalıdır.

Avrupa Farmakopesinin ilk baskısı 1967 yılında tek cilt halinde yayımlanmıştır. 15 Haziran 2004'te yayımlanan 5. Baskısından itibaren ise 2 cilt olarak yayımlanmaya başlamıştır. Şu anda kullanılmakta olan son güncel hali 8. baskısıdır ve Ocak 2014'te yayımlanmıştır.

Avrupa Farmakopesi, aralarında Türkiye'nin de yer aldığı İngiltere, İrlanda, Belçika, Avusturya, Danimarka, Almanya, Fransa, Yunanistan, İtalya, İspanya gibi daha birçok ülkenin Avrupa Birliği himayesi ile imzalanan (Avrupa Anlaşması, Seri No. 134) bir protokol ile yayımlanmıştır. Türkiye için de geçerli farmakope, Avrupa Farmakopesi olduğu için, açıklamalarımız daha çok bu farmakopeye yönelik olacaktır. Bu ülkeler arasında ortak yayınlanma kararı alınan Avrupa Farmakopesinin hazırlanışında iki temel komite kurulmuştur;

- 1- Halk Sağlığı Komitesi
- 2- Avrupa Farmakope Komitesi

Halk Sağlığı Komitesi, Avrupa Farmakope komitesi işlevini denetleme, onların kararlarını red ya da kısmi onaylama hakkına sahiptir. Ayrıca farmakope komitesinin fonksiyonlarını denetleme yetkisine de sahiptir.

Avrupa Farmakopesi Komisyonu'nun ise; Avrupa Farmakopesi'nin özenle hazırlanması için uygulanabilir genel prensipleri tayin etme, analiz yöntemleri için uygun yöntemlerin belirlenmesi, avrupa farmakopesi için adapte edilen monografların hazırlanması, teknik karakterlerin belirlenmesi gibi görevleri vardır.

Avrupa Farmakopesinin amacı, halk sağlığı uygulamalarını en iyi şekilde organize etmek ve kaliteli ve her zaman aynı standarttaki ilacın halkın hizmetine sunumunu sağlamaktır.

Avrupa Farmakopesi monografları ve diğer kısımları ihtiyaçlar çerçevesinde düzenlenmiştir. Bunlar uzman kişiler tarafından düzenlenen sağlık kuralları ve kalite kontrol uygulamalarıdır.

Avrupa Farmakopesi iki ana kısımdan oluşmaktadır.

1- Genel ilkeler

- a- Genel notlar
- b- Analiz yöntemleri
- c- Saklama kapları materyalleri ve saklama kapları
- d- Reajanlar
- e- Genel testler

2- Monografiler

4.1.1 Genel İlkeler

Monograflardan farklı bir bölüm olarak düzenlenmiştir ve birçok yöntemin uygulanışı için daha geniş bilgi veren teknik bir rehber görevi vardır.

Patent hakları, deney hayvanı kullanım etiği ve bunun kuralları, hidratlar, kiral maddeler, polimorfizm, miktar tayini spesifikasyonları, safsızlıklar, tıbbi cihazların hijyen standartları gibi birçok konuda temel ilkeleri ve kuralları vermektedir.

Patentler: Patent ile korunan konuların tanımlandığı farmakopedeki bu bölüm patentin esas sahibinden başka kimselerin kullanımı konusunda bu kişilerin haklarının neler olduğu veya nasıl verildiği gibi kuralları içermektedir.

Hayvanların Kullanımı: Komisyon farmakope testlerinde mümkün olduğunca hayvan kullanımının azaltılmasını ve bu konuda çalışacaklara alternatif yöntemler aramalarını önermektedir. Farmakope amaçlarına uygun olarak komisyon tarafından diğer bazı uygun yöntemler önerilmiştir.

Hidratlar: Suyun derecesi, monografların başlıklarında belirtilen, farmakopede bir formdan fazla şekil içerenleri tanımlamaktadır.

Kiral Bileşikler: Asimetrik karbon atomu içeren bütün kimyasal bileşikler için bir çevrilme açısı (optikal rotasyon) testi yapılması öngörülmektedir. Bu test rasemik karışımın veya monografda yer alan özel bir enansiyomerin spesifik çevrilme açısı olduğunu göstermektedir.

Polimorfizm: Bir madde polimorfizm gösteriyorsa, bu genellikle karakterine bağlıdır. Genellikle monograflarda bileşiklere ait özel bir kristal şekli için bilgi verilmemektedir. Bazı hallerde kristal formun spesifik edilmesi gerekir. Örneğin; dozaj şekilleri için üreticinin özel bir kristal formu kullanması ve üretimde maddenin kristal formunun kullanıldığından emin olmaları gerekebilir.

Miktar Tayini Spesifikasyonu: Kimyasal maddelerin monograflarının hazırlanması için temel hedef, spesifikasyonu çok iyi tasarlanmış testler aracılığı ile safsızlıkların kontrolünün sağlanmasıdır. Bu şekilde monograflar tüm ihtiyaçlara cevap verecek, ürünün kalitesinden emin olacak şekilde düzenlenmişlerdir.

Safsızlıklar: Birçok monograf, özellikle son yıllarda yayınlanan testler aracılığı ile saptanan potansiyel safsızlıkları listeler halinde vermektedir. Bilinen safsızlıklar (aktif safsızlıklar olarak da verilir) madde kazanlarında gözlenebilir. Potansiyel safsızlıklar ise, fabrikasyon esnasında beklenebilir. Fabrikasyon esnasında oluşan safsızlıklar, monograflarda verilen değerlendirme listeleri ile karşılaştırılabilir.

Tıbbi Malzemeler: Farmakopelerin bütün sayılarında, tıbbi malzemeler; özellikle cerrahi aletleri ve bu amaçla kullanılan elbiseler için yayınlanan monograflar vardır.

a- Genel Notlar

Bu bölümde volumetrik kaplar ve volumetrik yöntemlerin standartları, su banyoları, kantitatif ölçümlerin sınırları, kurutma koşulları ve ölçütleri hakkında kısa bilgiler yer almaktadır. Örneğin; tartımların ± 10 kadar bir değişime izin verdiği ve volümlerin ifadesinde ise sıfır rakamından sonraki birimlerin 10.0 ml veya 0.50 ml şeklinde kullanılması gerektiği kural olarak yer almaktadır.

b- Analiz Yöntemleri

- Kullanılan cihazlara (damlatıcılar, analitik amaçlı UV lambalarının standartları, şilifler, karşılaştırma testlerinde kullanılan tüpler) ait standartlar,
- pH ölçüm ve tanımlama standartları,
- İndikatörler ve belirli pH'lardaki renk aralıkları,
- Refraktif indeks standardizasyonu,
- Optikal rotasyon (çevrilme açısı) ölçümü ve standardizasyonu,
- Viskozite ölçüsü ve standardizasyonu-kullanılan aletler,
- Erime noktası tayin yöntemleri,
- Donma noktası tayin yöntemleri,
- Potansiyometrik titrasyon,
- Fluorimetri ile test yöntemleri,
- Atomik absorpsiyon spektrometresi ile test yöntemleri,
- Atomik emisyon spektrometresi ile test yöntemleri,

- IR absorpsiyon spektrometresi,
- UV ve Visibl UV absorpsiyon spektrometresi,
- Kağıt kromatografisi ve TLC,
- Gaz kromatografisi ve sıvı kromatografisi teknikleri,
- Elektroforez,
- NMR spektrometresi,
- X-ray floresans spektrometresi,
- Kondaktometri,
- İyonların ve fonksiyoner grupların tanıma reaksiyonları ve miktar tayinleri (asetatlar, asetil, alkaloitler, aluminyum, amonyum, antimon, arsenik, barbitüratlar, benzoatlar, bizmut, karbonatlar ve bikarbonatlar, klorürler, sitratlar, esterler, iyodürler, laktatlar, demir, mağnezyum, civa, nitratlar, potasyum, salisilatlar, silikatlar, gümüş, sodium, sülfatlar, tartaratlar, ksantinler, çinko gibi).
 - Yağ asitlerinin İTK ile tanımlanması,
 - Fenotiyazinlerin İTK ile tanımlanması,
 - Koku tanımlanması,
 - Sınır testleri (amonyum, arsenik, kalsiyum, fosfatlar, sülfatlar, klorürler, magnezyum, ağır metaller, demir, potasyum, alüminyum, serbest formaldehit, yağ asitlerinde alkali safsızlıklar, yağ asitlerinde antioksidanlar, İTK ve GK ile yağ asitlerindeki sterollerin tayini)
 - Biyolojik testler (sterilite, çeşitli hücre kültürleri, aşılar, pirojen testleri, abnormal toksisite testleri, allerji testleri, ürünlerdeki olası mikrobiyal kontaminasyonlar, bakteriyel endotoksinler için tanımlama metodları ve materyallerinin tanıtımı, immunoglobulinler için aktivite testleri, biyolojik miktar tayinleri için immunokimyasal metodlar, antibiyotikler için mikrobiyolojik miktar tayinleri, kortikotropin miktar tayini, kan koagülasyon faktörü VIII'in miktar tayini, heparin miktar tayini, difteri aşısı miktar tayini, tetanoz aşısı miktar tayini, immunoglobulinler için miktar tayinleri)
 - Farmakognozide uygulanan yöntemler (yabancı madde tanımı, esansiyel yağlardaki su, esansiyel yağların alkolde çözünürlüğü, sebzelerde esansiyel yağların tanımlanması, pestisit kalıntıları tayin yöntemleri)
 - Farmasötik teknik yöntemler (tabletlerin ve kapsüllerin disintegrasyonu, suppozitivarların disintegrasyonu, katı dozaj şekillerinden

çözünürlük, transdermal preparatlarda çözünürlük, kaplanmış tabletlerde kırılabilirlik, tabletlerin dayanıklılık testi)

c-Saklama kapları ve materyalleri

Çeşitli saklama kaplarının (polietilen, polipropilen v.s.) ve kan ürünleri saklama kaplarının standardizasyonu ve testlerin yapılışı; cam kaplar için santrifüje dayanıklılık, hidrolitik basınca dayanıklılık, ısı şokuna dayanıklılık; plastik kaplar ve standardizasyonları; kan ürünleri ve komponentleri için kullanılan steril plastik kapların standardizasyonu hakkında bilgiler yer almaktadır.

d-Reajanlar

Standart solüsyonlar ve tampon çözeltilerin hazırlanışı için gerekli maddeler ve bunların niteliklerinden söz edilmektedir.

e- Genel Testler

Steril ürünlerin hazırlama yöntemleri; çeşitli sterilasyon yöntemlerinin (terminal sterilizasyon, filtrasyon ve filtrasyon şartları, antimikrobal sterilizasyon ve etkinliğinin tayini, aşuların sterilizasyonu ve tayin yöntemleri) yer aldığı bölümdür.

4.1.2 Monografiler

İlaça ait tüm özelliklerin verildiği kısımdır. İlaçların fiziksel ve kimyasal özellikleri, çözünürlükleri, miktar tayinleri, tanıma reaksiyonları, saklama koşulları ve kullanım yolları yer almaktadır. Ofisinal bir maddenin kimyasal bileşimi, molekül formülü ve molekül ağırlığı monografinin başına yazılmıştır.

Farmakopede monografiler halinde özelliği verilen ilaçlara **Ofisinal İlaç** denir.

Doktor tarafından reçeteye yazılan ve eczanede hazırlanan ilaçlara **Majistiral İlaç** denir.

Devlet veya özel sektör fabrikalarında yapılan ve hazır halde eczanede bulunan ilaçlara **Müstahzar İlaç** denir.

Monografilerde yer alan ofisinal ilaçlara ait tanıma reaksiyonları, koku, tat, çözünürlük konuları için Farmasötik Kimya Pratikleri III'e bakınız.

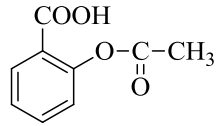
SORULAR

- 1) Avrupa farmakopesi kaç kısımdan oluşur? Maddeler halinde yazınız.
- 2) Farmakopelerde ilaca ait tüm özelliklerin verildiği kısma ne ad verilir? Bu kısımda ilaca ait hangi özellikler yer almaktadır?
- 3) Günümüzde en çok başvurulan farmakopeler nelerdir? Maddeler halinde yazınız.

4.2 UYGULAMALAR

Farmakope analiz uygulamalarına örnek olarak; asetilsalisilik asit tableti, askorbik asit, sülfadimidin tablet, sitrik asit seçilmiştir. Uygulamalara ilişkin açıklamalar ekteki sayfalarda yer almaktadır.

4.2.1 Asetilsalisilik Asit Tableti



$C_9H_8O_4$

M.A: 180.2

E.N: 143 °C