

VETERİNER İLAÇLARINDA SON KULLANMA TARİHİ GEÇEN BAZI KEMOTERAPÖTİKLERİN ETKEN MADDE DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI*

Fatoş ATASOY**

Songül SONAL***

ÖZET

Bu çalışmada, veteriner ilaçlarında pazarın önemli bölümünü oluşturan ketnoterapötik ilaçlardan ampisilin, sulfadiazin-trimetoprim ve oksitetrasiklin içeren preparatların son kullanma tarihlerinden itibaren geçen süreye bağlı olarak Türk Farmakopesi, İngiliz Veteriner Farmakope ve Amerikan Farmakopesinde bildirilen yöntemlere göre madde miktarları belirlendi.

Etken madde analizi yapılan toplam 38 adet veteriner antibiyotik müstahzarındaki etken madde miktarlarına bakıldığında, 8 tanesinin (% 23) farmakope limitlerinin dışında kaldığı görüldü. Ampisilin örneklerinde kayıp oranı en fazla % 15.83 olarak bulundu. Sulfadiazin-trimetoprim numunelerinde etken madde kayıp oranı trimetoprim için en fazla % 62, sulfadiazin için % 80 olarak tespit edildi. Oksitetrasiklin numunelerinde ise etken madde miktarındaki en yüksek kaybın % 23 olduğu, bunların % 27.7'sinin farmakope limitlerinin dışında olduğu görüldü.

Çalışma sonucunda miadı dolan antimikrobiyal ilaçlardaki etken madde miktarı kayıplarının, büyük oranda ilaçların kullanılabilirliği sınırları içinde kaldığı ve farmakope limitlerinde olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler: Son kullanma tarihi, Miktar tayini, Ampisilin, Sulfadiazin, Trimetoprim, Oksitetrasiklin.

* Aynı adlı Yüksek Lisans tezinden özetlenmiştir.

** Uzm. Ecz.; Kükürtlü Doğa Eczanesi, BURSA-TÜRKİYE

*** Doç. Dr.; U.Ü., Vet. Fak., Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, BURSA-TÜRKİYE

SUMMARY

Investigation on Levels of Active Substances of Some Expired Veterinary Chemotherapeutic Drugs

In this study, some expired veterinary preparations of ampicillin, sulphadiazin-trimethoprim and oxytetracycline were analyzed for their active principles by the methods in the Turkish Pharmacopoeia, British Veterinary Pharmacopoeia and United States Pharmacopoeia.

Amongst the 38 samples of pharmaceutical preparations analyzed only 8 samples (23 %) were found to contain active substance below the pharmacopoeia limits. The maximal loss of active substance rate was 15.83 % for ampicillin samples. This rate was 62 % for trimethoprim and 80 % for sulphadiazin. Maximum active substance loss rate was 23 % for oxytetracycline samples and 27.7 % was out of pharmacopoeia limits.

It was concluded that the decreases in the active substances of the expired antimicrobial drug samples are in pharmacopoeia limits and they are mostly renewable.

Key Words: Expire date, Assay, Ampicillin, Sulphadiazin, Trimethoprim, Oxytetracycline.

GİRİŞ

İleri bir teknolojinin ürünü olan ilaç, üretim sırasında ve kullanım aşamasında gerek fiziksel yönden, gerekse etken madde miktarı yönünden çok sıkı kontrol altında tutulur. İlaçların üretiminde, iyi üretim (Good Manufacturing Practise) ve iyi laboratuvar uygulamalarına (Good Laboratory Practise) uyulması gerekmektedir¹⁻³. Bu uygulama, ilacın üretim yerinden itibaren, pazarlanmasına ve pazarlanmasından sonraki piyasa kontrollerine kadar olan aşamaları içermektedir⁴⁻⁶. Bu süreç içinde en önemli adımlardan birisi de son kullanma tarihinin belirlenmesidir. Raf ömrü veya eski deyimle "Miat", Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün tanımında ilaçların kullanılabilirlikleri en son tarih olarak belirtilmektedir⁷. İlacın son kullanma tarihi belirlenirken raf ömrünü etkileyen pek çok faktör değerlendirilir. Dışarıdan ısı, ışık ve havanın etkisi, içeriden ise preparatın formülasyonuna giren yardımcı maddeler veya birden fazla etken maddenin birbirlerine etkileri sonucunda zamanla etken madde miktarında ve aktivitesinde bir azalma görülür⁸⁻¹¹.

Bir ilaç; üretim sırasında, fabrika ve laboratuvarın deposunda, ecza deposunda, eczanede bekleme süresi içinde veya kullanılma sırasında bozulmaya başlayabilir¹². Yeni bir spesiyalite piyasaya sunulmadan önce satışta kalma sürelerinin güvenilir bir şekilde saptanabilmesi için her türlü yaşlanma etkisinin, organoleptik, fiziksel ve kimyasal değişikliklerin, preparat şeklinin ve ambalaj malzemeleriyle olabilecek etkileşimlerin incelenmesi gerekmektedir¹³. Raf ömrü, ilaçların gerilim koşullarına bırakılması ile elde edilen hızlandırılmış bozulma sonuçlarından hesaplanır. Bu durumda, özellikle uygulanan gerilimler artırıldıkça

verileri değerlendirmek riskli olmaktadır. Bu aşamada uzun süreli testler ilaç üreticileri için zaman kaybı olarak değerlendirilir. Dikkatli ve bilimsel olarak yapılan hızlandırılmış stabilite testlerinden güvenilir sonuçlar alınır. Üretimin başlamasından itibaren ilacın raf ömrü, uzun süreli testlerle doğrulanmalıdır. İlaç endüstrisinde görülebilecek, bilerek yapılan veya teknolojiyen kaynaklanan hataları engellemek, ancak ilaçların üretimi ve satışa sunulması sırasında sıkı kontrollerin yapılmasıyla mümkün olabilir⁵. Türkiye'de bu kontroller yılda iki kez Sağlık Bakanlığına bağlı Refik Saydam Hıfzısıhha Başkanlığı İlaç Kozmetik Araştırma Laboratuvarı tarafından yapılır¹⁴. Fakat bu laboratuvarıda, herhangi bir şikayet olmadıkça veteriner ilaçlarıyla ilgili kontroller yapılmamaktadır.

Satışa sunulan ilaçlarda etken madde içeriği % 10 olmalıdır. Aksi belirtilmedikçe, bir ilacın etken madde içeriği belirtilen raf ömrünün sona ermesinden önce % 90'ın altına düşmemelidir¹⁵. Ancak, raf ömrü tayini sadece potens düşünülerek yapılamaz. Bir ilacın son kullanma tarihinin saptanması için kimyasal test sonuçlarının yanı sıra fiziksel, mikrobiyolojik ve toksikolojik test sonuçları da hesaba katılmalıdır¹⁶. Stabilitesi bozulmuş bir ilaç hastalığın tedavisini olumsuz etkileyeceği gibi, hammadde savurganlığına ve döviz kaybına neden olacaktır. Ülkemizde halkın, yetiştiricinin ve hatta hekimlerin, ilaçların saklanması ve süresi dolmuş ilaçların kullanımına bağlı sakıncalar konusunda yeterince aydınlatılmamaları sonucu ilaç suistimali olmaktadır. Bu duruma, veteriner ilaçlarında daha fazla rastlanmaktadır¹⁷. Raf ömrünü tamamlamış, etken madde kaybına uğramış antibiyotiklerin kullanılmasıyla gelişebilecek direnç kazanmış mikroorganizmalar en önemli sakıncayı oluşturmaktadır¹⁸⁻²². Diğer taraftan, etkisi süren ilaçların kullanımdan kaldırılması da ekonomik kayba neden olmaktadır. Bazı yayınlarda^{23,24}, miadı geçmiş ilaçların ölü ilaçlar olmadığı ve kullanılabilceği bildirilmiştir.

Dünyada, ilaç kullanımının ilk sırasında kalp ve damar hastalıkları ilaçları yer alırken, ülkemizde bu sırayı % 21.9 ile antibiyotikler almaktadır. Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı tarafından yapılan bir çalışmada²⁵, evlerde biriken ilaçlar arasında ilk sırayı antibiyotikler ve analjeziklerin aldığı görülmüştür. Aynı anabilim dalının Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesiyle birlikte yaptıkları bir çalışmada ise⁷ raf ömrüne halkın ne kadar duyarlılık gösterdiği araştırılmış ve % 80'inin son kullanma tarihine dikkat ettiği saptanmıştır. Bu araştırmanın ikinci bölümünde, rastgele seçilen ilaçlarda, belirlenen raf ömrünün ne derece gerçekçi olduğu belirlenmeye çalışılmıştır.

Veteriner ilaçlarının antibiyotiklerin pazar payı % 40'dır²⁶. Veteriner ilaçlarının eczanelerde satılması zorunluluğu olmakla birlikte, eczacılık eğitiminde bu konuda yeterli bilgi verilmemektedir²⁷. Antimikrobiyal ilaçların veteriner hekimlikte kontrolsüz ve amaç dışı kullanılması ve eczanelerden reçetesiz alınabilmesi sonucunda rezistan suşların gelişimine bağlı olarak etki kaybı şekillenmektedir²⁸.

Beşeri hekimlikte kullanılan ampisilin ve sulfadiazin-trimetoprim preparatlarında etken madde miktarını kontrol amacıyla yapılmış çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların sonucuna göre ölçülen değerlerin Türk Farmakopesi 1974'te bildirilen sınırlar içinde kaldığı bildirilmiştir²⁹⁻³¹. Türkiye'de veteriner hekimliğinde kullanılan antelmantik ilaçlarda etken madde miktarının

kontrolü ve bekletme süresine bağlı kaybın saptandığı araştırmalar^{17,32} yapılmış, ancak antibiyotik içeren preparatlarda böyle bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bu çalışmada, veteriner ilaçlarında pazarın önemli bölümünü oluşturan kemoterapötik ilaçlardan ampisilin, sülfadiazin-trimetoprim ve oksitetrasiklin içeren preparatların son kullanma tarihlerinden itibaren geçen süreye bağlı olarak, etken madde miktarlarının belirlenmesi ve elde edilen veriler ile literatür bilgileri ışığında, bu ilaçların kullanılıp kullanılmayacağının irdelenmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Araştırma materyali olarak kullanılan son kullanma tarihi geçmiş kemoterapötik müstahzarlar, anabilim dalımızda eczane koşullarında saklanan ve çeşitli ecza depolarının satıştan kaldırdıkları ilaçlardan sağlandı. Bunun için etken maddesi ampisilin olan 15 adet, sulfadiazin-trimetoprim etken maddeli 5, oksitetrasiklin etken maddeli 18 adet, toplam 38 müstahzar içerdikleri etken madde miktarı yönünden incelendi. Bunlardan dördü miat süresinden önce analiz edildi.

İlaç standartları: Ampisilin trihidrat (Fako), Sülfadiazin (DİF), Trimetoprim (DİF-BP93), Oksitetrasiklin HCl (DİF).

Ampisilin miktar tayini

Ampisilin içeren preparatlarda etken madde miktar tayini TF 1974'e göre spektrofotometrik yöntemle yapıldı³³.

Sülfadiazin ve trimetoprim miktar tayini

Sülfadiazin ve trimetoprim içeren preparatlarda her iki etken maddenin miktar tayini İngiliz Veteriner Farmakope'sine³⁴ göre spektrofotometrik yöntemle yapıldı.

Oksitetrasiklin miktar tayini

Oksitetrasiklin içeren preparatlarda etken madde miktar tayini Amerikan Farmakope'sine göre spektrofotometrik yöntemle yapıldı³⁵. Farmakope'de tetrasiklin miktar tayini olarak bildirilen yöntem, oksitetrasiklin için modifiye edildi. Oksitetrasiklinin sudaki çözeltisi ile elde edilen ligantın absorbanı baz alınıp numune şartlarında çalışılan standart ile örneğin en yüksek absorban verdiği dalga boyu bulundu. Oksitetrasiklin miktar tayini, tetrasiklin için bildirilen yöntemde dalga boyu değiştirilip 401 nm'de verdiği absorban ölçülerek yapıldı.

BULGULAR

Veteriner hekimlikte kullanılan antimikrobiyal ilaçlarda yapılan çalışmalar sonucunda, numunelerde saptanan etken madde miktarları ve diğer bulgular Tablo-I, II, III'de verilmiştir.

Ampisilin etken maddeli 15 adet müstahzarın etken madde miktarlarındaki kayıp oranının yalnız bir örnekte %15.83 olduğu görüldü. Yedi müstahzarın etken madde miktarında kayıp saptanmadı. Bir müstahzarın etken

madde miktarı olması gerekenden % 3 fazla olarak bulundu. Etken madde miktarlarındaki kayıplar, farmakopelerde bildirilen genel kabul edilebilir limit olan \pm % 10 sınırlarına göre değerlendirildiğinde, ampisilin numunelerinin yalnızca bir tanesi farmakope limitlerinin dışında bulundu (Tablo-I).

Tablo: I
Ampisilin Preparatlarının Analiz Sonuçları

Numune adı	İmal ve SKT.	SKT'ni Geçen Süre (ay)	Olması Gereken Miktar (g)	Bulunan Miktar (g)	Kayıp Oranı %
Alfasilin oral toz 200 g (Ampisilin 10g/şişe)	1994-1996	22	10	8.417	15.83
	1991-1993	57	10	10	0
Alfasilin enjektabl 2.5 g (Ampisilin 2.5 g/flakon)	1990-1992	73	2.5	2.5	0
	1991-1993	52	2.5	2.5	0
	1991-1993	52	2.5	2.45	2
	1994-1996	25	2.5	2.575	0
	1995-1997	11	2.5	2.5	0
	1995-1997	6	2.5	2.5	0
	1995-1997	6	2.5	2.312	7.5
	1996-1998	0 _a	2.5	2.5	0
	1996-1998	0	2.5	2.427	2.9
	1996-1998	0	2.5	2.5	0
Sulbasin enjektabl (Ampisilin 1.65 g/flakon)	1996-1998	1	1.65	1.4196	2.3
	1996-1998	1	1.65	1.622	0.28

a: Son kullanma tarihi

b: Miadından iki ay önce

Sulfadiazin-trimetoprim müstahzarlarından miadı geçmiş olan 3 adet numune bulunabildi. Bu kombine preparatın miat süresi tabletlerde 5 yıl, suspansiyonlarda 3 yıl olarak belirtilmiştir. Bu nedenle çalışmaya başlanan süreçte miadı dolmuş ilaç bulmak mümkün olamamıştır. Bir adet numunede etken madde miktarları çalışma süresince 7 ay arayla iki kez incelendi. Son kullanma tarihi geçmemiş olan bu preparatın etken madde miktarları farmakope limitleri içinde kalmakla birlikte olması gerekenden az bulundu. Etken madde miktarlarındaki en fazla kayıp oranı trimetoprim için % 62, sulfadiazin için % 80 olarak saptandı. Son kullanma tarihi geçen üç preparattan ikisi farmakope limitlerinin dışında bulundu. Tüm müstahzarlarda sülfadiazin miktarı olması gerekenden daha az bulundu. Miktar tayini tekrarlanan örnekte trimetoprim miktarında kayıp tespit edilmedi (Tablo-II).

Tablo: II
Sulfadiazin-Trimetoprim Preparatlarının Analiz Sonuçları

Numune adı	İmal ve SKT _a	SKT'ni Geçen Süre (ay)	Olması Gereken Miktar (g)		Bulunan Miktar (g)		Kayıp Oranı %	
			S _b	T _c	S	T	S	T
Biotrin 15 bolus	1993-1998	2	15	3	13.8	2.88	7.6	4
Biotrin 15 bolus	1996-2001	0 _{d1}	15	3	14.58	3	2.8	0
Biotrin 15 bolus	1996-2001	0 _{d2}	15	3	14.28	3	4.8	0
Atavetirin 15 bolus (Sulfadiazin 1g + Trimetoprim 0.2 g/bolus)	1989-1994	37	15	3	3	1.14	80	62
Atavetirin oral susp. 200 ml (Sulfadiazin 400 mg + Trimetoprim 80 mg/ml)	1991-1994	49	80	16	58.5	7.2	27	55

a: Son kullanma tarihi

c: Trimetoprim

d₂: Miadından 29 ay önce

b: Sulfadiazin

d₁: Miadından 36 ay önce

Oksitetrasiklin örneklerinde miadı geçmiş ilaçlarda geçen süre 0-93 ay arasındaydı. Etken madde miktarındaki en yüksek kayıp oranı % 23 olarak saptandı. İki müstahzarda kayıp bulunamadı. Son kullanma tarihi geçmemiş olan bir örnekte de etken madde miktarı % 4.2 oranında fazla bulundu. Miadı 7 ay geçen bir müstahzarda etken madde miktarı olması gerekenden % 0.5 fazla bulundu. Son kullanım ayında incelenen iki örnekte, etken madde miktarının birinde % 1.8, diğerinde ise % 4.2 oranında fazla olduğu görüldü (Tablo-III).

Tablo: III
Oksitetrasiklin Preparatlarının Analiz Sonuçları

Numune adı	İmal ve SKT _a	SKT'ni Geçen Süre (ay)	Olması Gereken Miktar (g)	Bulunan Miktar (g)	Kayıp Oranı %
Tetrazematin oral 20 g (Oksitetrasiklin 2.4 g/ambalaj)	1988-1990	93	2.4	1.85	23
	1992-1994	46	2.4	1.95	18.75
	1994-1996	26	2.4	2.35	2
	1996-1998	0	2.4	2.5	0
	1998-1999	0 _b	2.4	2.5	0
	1996-1997	9	10	8.25	17.5
Neotetravet oral 100 g (Oksitetrasiklin 10 g/ambalaj)	1995-1997	4	10	9.9	1
	1995-1997	7	10	10.05	0
Tenaline enjektabl 50 ml (Oksitetrasiklin 10 g/ambalaj)	1992-1995	31	2.5	2.25	10
Primamisin enjektabl 25 ml (Oksitetrasiklin 2.5 g/flakon)	1992-1995	31	2.5	2.2	12
Tetramisin enjektabl 50 ml (Oksitetrasiklin 1.5 g/flakon)	1994-1997	4	1.5	1.5	0
Geosol enjektabl 25 ml (Oksitetrasiklin 1.25 g/flakon)	1994-1996	26	1.25	1.05	16
Geosol oral 20 g (Oksitetrasiklin 1.1 g/şişe)	1995-1997	13	1.1	1.05	4.5
	1995-1997	7	1.1	1.03	6.3
	1996-1998	4	1.1	1.1	0
	1996-1998	0	5.5	5.6	0
Geosol oral 100 g (Oksitetrasiklin 5.5 g/şişe)	1996-1998	0	5.5	5.6	0
Devasiklin enjektabl (Oksitetrasiklin 2.5 g/flakon)	1996-1998	3	2.5	2.48	0.8
Neoterramisin oral toz 20 g (Oksitetrasiklin 3.526 g/amb.)	1995-1997	7	3.526	3.35	5.02

a: Son kullanma tarihi

b: Miadından 16 ay önce

TARTIŞMA VE SONUÇ

Raf ömürleri dolan ilaçlar kullanılamaz kabul edilerek genellikle imha edilir. Üretim maliyetleri düşünüldüğü zaman, bu tür ilaçların değerlendirilmemesi ekonomik bir kayıp olarak görülmektedir. Doz artırımını ya da kullanım yolunun değiştirilmesiyle bu ilaçların tamamının değerlendirilebileceği bildirilmiştir⁷. Nitekim, miadı dolmuş müstahzarların ilaç olarak değerlendirilmemesi ve ilaçların çöplüğe atılması ekonomik kayıp olarak nitelenmiş ve bu sürelerin doğruluğu ile ilgili tartışmalar başlatılmıştır^{7,23,24}.

Raf ömrünü dolduran ve çalışmamızda değerlendirilen 34 adet veteriner antimikrobiyal müstahzarlardaki etken madde miktarlarına bakıldığında, 8 tanesinin (% 23) farmakope limitlerinin dışında kaldığı görülmektedir. Örnekler bir yıllık süreç içinde etken madde kaybına göre değerlendirildiğinde ampisilin ve oksitetrasiklinin, miadı geçmemiş müstahzarlara ait farmakope limitleri içinde kaldığı saptanmıştır. Sülfadiazin-trimetoprim müstahzarlarında numune sayısı yeterli olmadığı için bu değerlendirmeye alınamamıştır. Çalışmamızda, son kullanma tarihi geçmiş ilaçların % 77'si aynı endikasyonda ve aynı dozda kullanılabilirliğini korumaktadır. Bunun yanında çalışmamızdaki 4 adet son kullanma tarihi geçmemiş müstahzardan ikisinde etken madde miktarı olması gerekenden az bulunmuştur. Araştırmadaki örnek sayısı genelleme yapmak için yeterli olmamakla birlikte, piyasadaki miadı geçmemiş veteriner antibiyotik müstahzarlarındaki etken madde miktarlarının da gerektiği gibi denetlenmediği ileri sürülebilir.

Ülkemizde kullanılan ilaçların miatlarına bakıldığında bir grup müstahzarlarda 2, bazılarında ise 3 ya da 5 yıllık süre konulduğu görülmektedir. Firmaların bildirdiği bu sürelerin uzun süreli stabilite testleriyle ne derece doğrulandığı henüz tartışmalıdır. Üretim aşamasında raf ömürleri hızlandırılmış bozulma koşullarıyla saptanan ilaçlar satışa sunulduktan sonra farklı koşullara maruz kalabilmekte ve önceden saptanan bozulma süresi değişebilmektedir. Üretim aşamasındaki test sonuçlarının laboratuvarından pilot üretime geçişte 1-3 yıl gibi uzun sürelerle doğrulanması gerekmektedir³⁶. Ancak bu testler, ticari kuruluşlar olan ilaç üreticileri için çok uzun bir süreyi gerektirmektedir. Bu nedenle piyasadaki ilaçların, özellikle antibiyotiklerin belli aralıklarla denetlenmesi ve etken madde miktarlarının saptanarak miat tespitlerinde yapılmış olası hataların düzeltilmesi gerekir. İyi saklama koşullarında ilaçların miatları uzayabilmektedir. Çalışmamızda da görüldüğü üzere, son kullanma tarihinden çok sonra bile müstahzarların içindeki etken madde miktarları Türk Farmakopesi sınırları içinde kalabilmektedir.

Yapılan literatür taramasında, Türkiye'deki veteriner ilaçlarının kalite kontrolüne yönelik fazla çalışmaya rastlanamamıştır. Bu ender çalışmalardan birinde³⁷, veteriner tabletleri ağırlık sapması ve dezentegrasyon zamanı yönünden incelenmiş ve farmakope koşullarına uygun bulunmuştur.

Kullanım süresi dolan ilaçların imha edilmesi de belli oranda etken maddenin hiç değerlendirilmeden ortadan kaldırılması demektir. Oysa, ilaçların son kullanma tarihinden sonraki dönemde bozulmamış etken maddeler

değerlendirilip, doz artırma veya uygulama yolu değiştirilerek terapötik amaçla kullanımı ya da hammadde olarak tekrar değerlendirilmesi sağlanabilir. Örneğin, etken madde miktarları belli aralıklarla kontrol edilerek müstahzarların raf ömrünün bitiminden sonra kalan etken madde miktarları belli standartlarda formüle edilirse, daha küçük küsseli hayvanlara verilerek kullanılması sağlanabilir. Böylece % 70 oranında ithal olarak sağlanan etken maddelerin bu şekilde değerlendirilmesi sonucu çift yönlü ekonomik kayıplar azaltılabilir. Ekonomik değeri olan çiftlik hayvanlarında ilaçla tedavinin maddi boyutu önemlidir.

Türkiye, hayvan sayısı yönünden Avrupa ve Ortadoğu'da birinci sırayı almaktadır²⁶. İlaçların ve özellikle antibiyotiklerin kullanımı vazgeçilmez olduğuna göre mümkün olduğu kadar dışa bağımlılıktan kurtarılması gerekir. İlaç endüstrisinde kullanılan 2000'i aşkın hammaddeden yalnız 40'ı Türkiye'de üretilmektedir. Bu üretim ise son bir ya da iki sentez evresini kapsamaktadır. İlaç etken maddesi üretimi bir devlet politikası biçiminde ele alınarak araştırma - geliştirme ve kalite kontrol yatırımları teşvik edilmelidir³⁸.

İnsan ve hayvan sağlığını doğrudan etkileyen ilacın, daima en iyi kalitede olması istenir. Bu kalite, ilacın belirli aralıklarla düzenli bir şekilde üretiminden tüketimine kadar sıkı kontrolüyle gerçekleşir. İlaç için, sadece üretim aşamasında gösterilen dikkat ve titizlik yeterli olmamaktadır. İlacın hasta tarafından alınma aşamasına kadar geçen sürede stabil kalması ve bunun kontrollerle belirlenmesi gerekir. Satışa sunulmuş olan veteriner ilaçlarının kontrollerini yapan herhangi bir kurum henüz bulunmamaktadır. En kısa sürede veteriner ilaçlarının kalite kontrollerini yapmak üzere, teknolojik gelişmelere cevap verebilecek düzeyde bir laboratuvarın kurulması, beşeri ilaçlarda olduğu gibi yılda en az iki kez piyasadan örnekler alınarak kontrollerinin yapılması gerekmektedir. İlaçların kullanımında mümkün olan en uzun raf ömrünün ve bilinçli kullanımının sağlanması için gerekli araştırma ve çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. ANONYMOUS: İlaç 101 Soru 101 Yanıt. İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, Ankara, (1987).
2. GÜVEN, K. C.: İlaç ile İlgili Yasalar. Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul, (1984).
3. BOYLAN, J. C.: Essential elements of quality control. Am.J.Hosp Pharm. 40,1936-1939, (1983).
4. ANONYMOUS: Medicines act 1968. Notes of Applications for Product Licences for Veterinary Medicinal Products (1968).
5. SHARP, J. R.: Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice. 3rd ed. London, (1983).
6. POPP, K. E.: Organizing technology transfer from research to production. Drug Development and Industrial Pharmacy. 13, 2339-2362, (1987).
7. NEBİOĞLU, D.: Raf Ömrü. Aktüel Eczacı 21, 22-37, (1995).

8. SIEGEL, S., REINER, K. H., ZELINSKIE, J. A., HANUS, E. J.: Tablets of pyrilamine resin adsorbate with aspirin and vitamin C. J. Pharm. Sci. 51, 1068-1071, (1962).
9. WHITTET, T. D.: Preparation of aminophylline tablets. J. Pharm. Pharmacol. 5, 642-646, (1978).
10. WAI, K., DeKAY, H. G., BANLER, G. S.: Stability of vitamins A, B and C selected vehicle matrices. J. Pharm. Sci. 51, 1076-1080, (1962).
11. LACHMAN, L.: Physical and chemical stability testing of tablet dosage forms. J. Pharm. Sci. 54, 1519-1526, (1965).
12. GEÇGİL, Ş.: Farmasötik Teknolojiye Başlangıç. 500-504, Cihan Matbaacılık, İstanbul (1991).
13. BOZKIR, A.: Türkiye'de üretilen katı formdaki ilaç şekillerinin memleketimiz coğrafi ve iklim özelliklerine bağlı olarak stabiliteilerinin araştırılması. Doktora Tezi, A.Ü. Sađl. Bil. Enst., (1989).
14. ANONYMOUS: Kaliteli İlaç İçin Yaptıklarımız. SSYB İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Ankara, (1988).
15. GÜVEN, K. C.: Farmasi ve Teknolojisi. 458-520, Hüsnu Tabiat Matbaası, İstanbul (1972).
16. HAKYEMEZ, G.: İlaçlarda stabilite testleri. TEB Dergisi Pharmacia, 1, 19-24, (1988).
17. BAYDAN, E., LİMAN, B. C.: Tetramizol ihtiva eden bir grup numunede bekletme süresine bağlı olarak etken madde miktarlarındaki değişimin saptanması. Vet. Hek. Dern. Derg., 63, 20-26, (1992).
18. SMITH, H. W.: Antibiotic resistant bacteria in animals. The danger to human health, Brit. Vet. J., 130, 110, (1974).
19. ANONYMOUS: U.S. of house of representatives, antibiotic resistance. 98 th. Congress, Second Session Report No: 150, 139-188, (1984).
20. HOLMBERG, S. A., OSTERHOLM, M. T., SENGER, K. A., COHEN, M. L.: Drug resistant Salmonella from animals fed antimicrobials. New England J. Med. 311, 617-622, (1984).
21. LINTON, A. H.: Antibiotic resistance: The present situation reviewed. Vet. Rec. 100, 354-360, (1977).
22. SMITH, H. W.: Antibiotic resistant bacteria in animals: The Danger to human health. Brit. Vet. J., 130, 110-112, (1974).
23. CHANG, S. G.: Expired drugs are not dead drugs. Am. J. Hosp. Pharm. 50 (3), 447-8, (1993).
24. TORIGIAN, P. C.: Expired drugs are not dead drugs. Am. J. Hosp. Phann. 50 (3), 448, (1993).
25. GÜVEN, İ.: Akılcı ilaç kullanımı, V. Türkiye Eczacılık Kongre Kitabı. 30-38, İstanbul, (1993).
26. TÜRKARSLAN, T.: Veteriner ilaçları pazarı, Türkiye Eczacılık Kongre Kitabı. 141-146 İstanbul, (1993).

27. GEÇGİL, Ş.: Eczacı, ilaç, gıda, kozmetik konuları ile ilgili yasa, yönetmelik, kararname ve bildirimler. 86, Marmara Üniversitesi Yayın No:4, İstanbul, (1988).
28. ŞANLI, Y.: Hayvansal üretimde antibakteriyel ilaç kullanımı ve çok yönlü sakıncaları. Türkiye'de Veteriner İlaçları Üretimi, Pazarlanması, Güvenli Kullanımı ve Kalıntı Sorunları Sempozyumu, 33-61, Ankara, (1994).
29. DAĞOĞLU, G., YILMAZ, O., AKSOY, A.: Van yöresindeki eczanelerde satışa sunulan ampicilin preparatlarında etken madde düzeyleri. F.Ü. Sađ. Bil. Derg., 9 (2), 231-234, (1995).
30. OCAK, F., AĞABEYOĞLU, İ.: Türkiye ilaç piyasasındaki ampicilin kapsüllerinde yapılan farmasötik kalite kontrolleri ve in vitro yararlanımlarının incelenmesi. FABAD Farm. Bil. Derg., 14, 145-156, (1989).
31. NOYANALPAN, N., ATAY, O., Trimetoprim ve Sulfmetoksazol İçeren Tabletlerde Absorbans Oranı Yöntemiyle Spektrofotometrik Miktar Tayini. FABAD Farm. Bil. Derg. 15, 19-28, (1990).
32. BAYDAN, E.: Türkiye'de üretilen bazı antelmentik ilaçların etken madde (heksaklorofen, oksiklozanid, niklozamid, tetramizol, tiyabendazol, triklorfon) düzeyleri üzerinde araştırmalar. Doktora Tezi, A. Ü. Sađl. Bil. Enst., (1989).
33. Türk Farmakopesi 1974. S.S.Y.B. Sayı 435, Milli Eđitim Basımevi, İstanbul, (1974).
34. British Pharmacopoeia (Veterinary). London Her Majesty's Stationary Office, UK, (1985).
35. United States Pharmacopoeia. XXI, p. 1035.
36. DUKES, G.R.: Stability Programs for Formulation Studies. Drug. Dev. and Ind. Pharm., 10, 1413-24, (1984).
37. ŞENER, S., SALİHOĞLU Ö.: Türkiye'de Üretilen Veteriner Tabletlerin Ağrılık Sapması ve Dezentegrasyon Zamanı Yönünden İncelenmesi. U.Ü. Vet. Fak. Derg. 1-2-3: 29-33, (1985).
38. TANKER, M., TANKER, N., Farmakognozi, Cilt I, A.Ü. Basımevi, (1985).

Yazının Geliş Tarihi: 30.12.1998