
III.OTURUM

Başkan: Doç.Dr.Nurettin Abacıoğlu
Ecz. Adil Alpar

G.Ü.Ecz.Fak.
Eskişehir Ecz. Odası Bşk.

Prof. Dr. İlker Kanzık

Biyo Eşdeğerlilikte Temel Kavramlar

Ecz. Hadi Tomruk

Sağlık Alanında Bilgisayar Kullanımı

Ecz. Mehmet Domaç- Ecz. Hadi Tomruk- Ecz. Can Yetişen

Değişmeyenler

Dr.Cengiz Yurtoğlu

İlaçta Reklam-Promasyon

Av.Erol Y.Aras

İlaçta Patent

BİYOYARARLANIM İLE İLGİLİ TEMEL KAVRAMLAR

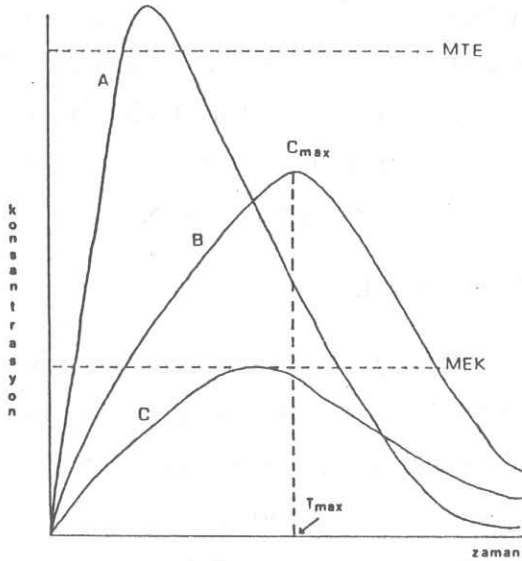
* Prof. Dr. İlker KANZİK

1.GİRİŞ

Bu yüzyılın başından itibaren, yoğun teknolojik gelişmelere paralel olarak bitkisel infüzyon veya çaylardan, ilaç olarak tanımlanan, belli miktarlarda etken madde içeren, stabil ve saf formülasyonlara geçilmiştir. Bütün bu olumlu ve hızlı gelişmelere karşın, altmışlı yıllara kadar aynı etken maddenin eşit dozlarını içeren tüm farmasötik şekillerin, klinikte kullanıldıklarında eşit potense sahip olmalarına ilişkin yaygın bir kanı vardı. Ancak, terapötik etkinlik için tek kriterin kimyasal madde miktarı olmadığı, zorunlu tüm yasal standartlara uyulduğu halde terapötik olarak hiçbir etkinliği olmayan formülasyonların üretilip pazarlanabileceğinin öğrenilmesi, olaya yeni boyutlar kazandırmıştır. Bu gerçeklerin gözlenmesinden sonradır ki bir farmasötik şeklin sadece etken maddeyi tam olarak içermesinin yeterli olmadığı, hastaya uygulandıktan sonra bu etken maddeyi, gereken süre içinde salıverebilecek özellikleri de taşıması gerektiği anlaşılmıştır. Ayrıca bu arada, farmasötik şekillerden etken maddenin salıverilme hızının optimum terapötik bir etki oluşturmaya yetecek

düzeylede olması gerektiği de belirlenmiştir. Örneğin, oral olarak uygulanan bir ilacın %100'ü absorbe olabildiği halde, salıverilme hızının çok yavaş olması nedeniyle kandaki konsantrasyonu hiçbir zaman yeterli düzeylere ulaşamadığı için etkisiz kalabilmektedir. Aksine, salıverilme bazı şekillerde o derece hızlı olmaktadır ki hastada toksik etkiler ortaya çıkabilmektedir (Şekil 1). Bütün bu gözlemler ve bulgular "biyoyararlanım" denilen yeni bir kavramın ilaç dünyasına girmesiyle sonuçlandı.

Bu derlemede biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik ile ilgili temel kavramlar (19, 20) üzerinde durulacak ve bu konudaki uygulamalar özellikle Avrupa Topluluğu (AT) ve Food and Drug Administration (FDA)'in kuralları gözönünde tutularak tartışılacaktır (1,2).



Şekil 1. Aynı dozda uygulanan üç farklı üretici tarafından üretilen üç farmasötik eşdeğer ilacın kan konsantrasyonu-zaman eğrileri.

2. TANIMLAR

Biyoyararlanım ve ilgili terminolojiyi tanımlamadan önce farmasötik şekillerle ilgili bazı tanımlar yapılacaktır.

2.1.Farmasötik eşdeğerler

Aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan aynı etken madde(ler)yi, aynı miktarda ve aynı dozaj şeklinde içeren ilaçlar farmasötik eşdeğerdir.

Farmasötik eşdeğer ilaçlar, miktar, kalite, saflık ve kimyasal yapı özellikleri bakımından aynı veya benzer standartlara uymak zorunda olmalarına karşın renk, tad, şekil, ambalaj, içerdikleri prezervatifler ve miyad açısından farklı olabilirler (3). Saflık, kalite, dozaj, etiket ve ambalaj ile ilgili yasal standartlar farmakopelerle belirlenmiştir. Bu resmi kitaplarda ilaçlar için ayrıntılı tanımlama ve deney teknikleri ile dissolüsyon standartları da verilmiştir. Yardımcı maddeler ve/veya üretim proseslerindeki farklılıklar daha hızlı veya daha yavaş dissolüsyon ve/veya absorpsiyona neden olabileceğinden farmasötik eşdeğerlilik her zaman biyoeşdeğerliliği yansıtmaz.

2.2. Farmasötik Alternatifler

Farmasötik alternatifler aynı etken maddeyi içeren fakat (1) tuz veya ester (tetrasiklin hidroklorür, 250 mg kapsül ile tetrasiklin fosfat kompleksi, 250 mg kapsül); (2) dozaj şekli (kinidin sulfat, 200 mg tablet ile kinidin sulfat 200 mg kapsül); (3) miktar (potasyum klorür geç-salıveren kapsüller 8 mEki ile potasyum klorür geç-salıveren kapsüller 10 mEki) bakımından farklılık gösteren ürünlerdir (3). Her bir farmasötik alternatif ürün yapı, miktar ve saflık için kendine özgü veya farmakope standartlarına uymak zorundadır.

Tek bir üreticinin üretim hattındaki farklı dozaj şekilleri ve farklı miktarlardaki ürünleri farmasötik alternatif olduğu gibi aynı etken maddeyi içeren klasik formülasyonlarla kıyaslandığında kontrollü-salıveren ürünler de farmasötik alternatif olarak kabul edilir.

2.3.Biyoyararlanım

Biyoyararlanım, bir ilacın uygulama yerinden hem genel dolaşıma geçen (absorbe olan) miktarı hem de bu olayın oluşum hızını belirtmek için kullanılan bir terimdir. Bir başka deyişle biyoyararlanım, etken maddenin bir farmasötik şekilden hangi hızda ve ne kadarının sistemik dolaşıma absorbe olarak etki bölgesine ulaştığının bir göstergesidir (4,7). Ancak, ilacın etki bölgesindeki (Örn. reseptör bölgesi) konsantrasyonunu ölçmek genellikle mümkün olmadığından, biyoyararlanım çalışmalarının çoğu kan, plazma, serum veya idrar gibi biyolojik sıvılardaki ilaç konsantrasyonunun ölçümünü içermektedir.

Mutlak (Absolute) Biyoyararlanım

İlacın tamamen kana geçen bir yolla verildiğinde (örneğin intravenöz yolla), elde edilen kan derişimi-zaman eğrisinin altında kalan toplam alan. Bu değer %100 olarak kabul edilir. (5,6).

Bağıl (Relative) Biyoyararlanım

Biyoyararlığın, iyi veya tam emildiği kabul edilen bir preparata kıyasla değerlendirilmesi. Bu durumda, elde edilen kan konsantrasyonu zaman profiline referans kabul edilen preparatın gösterdiği aynı eğri altındaki alana bölünüp, 100'le çarpılması ile elde edilir. (5,6).

2.4. Biyoyararlanımı Etkileyen Faktörler

Biyoyararlanımı etkileyen faktörler dört ana grupta toplanabilir:

i) İlaç

- a) İnstabilite
- b) Absorpsiyonun tam olmaması
- c) İlk geçiş eliminasyonu
- d) Stereoizomerizm

ii) Formülasyon

- a) Taşıyıcı ve katkı maddeleri
- b) Formülasyonun disintegrasyon ve çözünürlüğünü etkileyebilecek kompresyon ve fiziksel faktörler
- c) Etken maddenin fizikokimyasal özellikleri
(Örn. partikül büyüklüğü, kristal şekli)

iii) GI kanalındaki diğer maddelerle etkileşme (örn. besinler, ilaçlar)

v) Hasta

- a) Hastalıklar (örn. malabsorpsiyon, hepatik disfonksiyon)
- b) GI faktörler (motilite, pH, kna akımı)
- c) Genetik faktörler (örn. yavaş veya hızlı asetilatörler)

2.5. Biyoeşdeğer İlaçlar

Biyoeşdeğer ilaçlar, etken maddeleri aynı deneysel koşullarda, tek doz veya çok-doz olarak, aynı molar dozda uygulandığında, absorpsiyon

hızı ve miktarı bakımından anlamlı bir farklılık göstermeyen farmasötik eşdeğer veya farmasötik alternatiflerdir (4). Bazı farmasötik eşdeğer veya alternatifler absorpsiyon hızı olarak değil de absorpsiyon miktarı bakımından eşdeğer olmalarına karşın, absorpsiyon hızındaki farklılıklar maksatlı ise ve etiketine yansımışsa, kronik kullanımda efektif (etkin) vücut ilaç konsantrasyonlarının oluşmasında gerekli değilse veya sözkonusu ilaç için klinik olarak önemsiz kabul edilirse yine de eşdeğer sayılabilirler (3).

2.6. Jenerik İlaçlar

Jenerik ilaçlar, karşılaştırıldıkları referans (patentli) ilaçla aynı etken maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik şekilde içeren ilaçlardır (4).

2.7. Terapötik Eşdeğerler

Terapötik eşdeğer ilaçlar, etiketlerinde belirtilen durumlarda hastalara uygulandığında aynı terapötik etkiyi göstermesi beklenen jenerik ilaçlar olarak tanımlanmaktadır (4). Terapötik eşdeğerlilik için FDA tarafından belirlenen kriterler Tablo 1'de verilmiştir. Buna göre terapötik eşdeğer ilaçlar ile jenerik eşdeğer ilaçlar arasındaki en önemli fark terapötik eşdeğer ilaçların BİYOEŞDEĞERLİLİK standartlarına uyması koşuludur.

Tablo 1. *Terapötik Eşdeğerliliği Belirleyen Kriterler (FDA)*

- Aynı etken maddeyi, aynı dozaj şekli içinde aynı miktarda içermek
- Kalite, saflık ve kimyasal yapı özelliği bakımından farmakope standartlarına uymak
- Biyoeşdeğerlilik standartlarına uymak
- Yeterli bilgileri içeren etiketi bulunmak
- Geçerli GMP kurallarına uygun üretilmiş olmak

Bu nedenle FDA, jenerik ilaç başvurularında ilacın daha önce saptanmış olan etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili çalışmalarını gereksiz görmekte, buna karşın karşılaştırmalı BİYÖYARARLANIM sonuçlarını istemektedir.

Biyoeşdeğerlilik çalışmalarında bir dozaj şeklinin bağıl biyoyararlanımı benzer bir dozaj şekliyle kıyaslanır. Burada beklenen kan konsantrasyonu-zaman profillerinin birbirleriyle çok benzer olmasıdır. Bu çalışmalar genellikle tablet veya kapsül dozaj şekillerinin karşılaştırılmasını içerir.

İntravenöz olarak uygulanan ilaçlar doğrudan sistemik dolaşıma ulaştıklarından bunlar için biyoeşdeğerlilik çalışmalarına gerek yoktur. Benzer şekilde oral çözeltilerde (süspansiyonlarda değil) etken madde çözülmüş halde ve en kolay absorbe edilebilecek şekilde bulunduğu için farklı formülasyonların biyoeşdeğer olmama olasılığı çok düşüktür.

2.8. Terapötik Alternatifler

Aynı terapötik amaçla kullanılmalara karşın içerdikleri etken maddeleri farklı olan ilaçlardır (örn. propranolol ile metoprolol veya propoksifen HCl ile pentazosin HCL veya sefalekssin ile sefradin).

2.9. Suprabiyoyararlanım

Yeni ürünün ruhsat almış ürüne oranla çok daha yüksek bir biyoyararlanım göstermesi durumudur. Bu gibi durumlarda yeni ürünün, terapötik eşdeğerliliği garanti eden düşük bir dozajda yeniden formüle edilmesi gerekir (1).

3. ÇALIŞMALARIN TASARIMI VE UYGULAMASI

Biyoyararlanım çalışmalarının amacı dozaj şekillerinin in vivo performansını değerlendirmektir. Genel anlamda iki tip biyoyararlanım çalışması vardır:

- a) Yeni bir ürünün geliştirilmesi sırasında yapılan çalışmalar;
- b) Piyasada var olan bir ürünle yeni formülasyonların karşılaştırılması (karşılaştırmalı biyoyararlanım).

AT bu konuyla ilgili yönetmeliğinde bu gibi çalışmaları yürütecek araştırmacı(lar)nın farmakokinetik teorileri üzerinde ayrıntılı bilgi ve deneyiminin olmasını; deney tasarımının, incelenen etken maddenin farmakodinamik ve/veya farmakokinetik özellikleri ile ilgili bilgilere dayandırılmasını; çalışmalar sırasında Helsinki Deklerasyonu prensipleri ile iyi Klinik Uygulamaları (Good Clinical Practice, GCP) kurallarına uyulmasını gerekli görmektedir (1).

3.1. Tasarım

Hemen tüm tek-doz biyoeşdeğerlilik çalışmalarında, denenen dozaj şekillerinden her birinin her birey tarafından kullanıldığı çapraz uygulama dizaynı ilk tercih olarak kullanılmaktadır (8). Tipik 2'li ve 3'lü çapraz tasarımlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Her bir ürün, bir önceki dozun vücuttan atılma süresini göz önünde tutarak en az bir hafta arayla ve her araştırma fazında eşit kez verilmekte ve böylece uygulama sırası dengelenmektedir. Çapraz uygulama yöntemi bireylerarası, çalışma dönemleri veya ürün uygulama sırasındaki varyans olasılığını en aza indirmek için kullanılmaktadır. Karşılaştırılacak ilaçların aynı bireylerde denemesi gastrointestinal kanalın pH'sı, motilitesi, florası ve buradan absorpsiyonu; hepatik fonksiyonlar; genetik fenotip ve ilaç katkı maddeleri gibi oral ilaçların biyoyararlanımını etkilemesi olası faktörlerin ortadan kaldırılması bakımından yararlı olmaktadır.

Özel durumlar için olduğu kadar farmakokinetik ile ilgili bilgiler arttıkça, biyoeşdeğerlilik çalışma protokollerinin tasarımı da değişmektedir. Örneğin, dizopiramidin plazma proteinlerine bağlanmasının non-linear bir ilişki gösterdiğinin bulunması, bu gibi çalışmalarda dizopiramidin hem total hem de serbest plazma konsantrasyonlarının ölçümünü gerektirmiştir. Diğer bir örnek denetimli-salım dozaj şekilleridir. Bu farmasötik şekildeki preparatlar hem yağlı bir yemekten sonra hem de bir gece aç kaldıktan sonra uygulanarak incelenmeye başlanmıştır. Böyle bir çalışmanın ilave edilmesinin nedeni teofilinin denetimli-salım formülasyonlarından bazılarının yemeğe yakın bir zamanda uygulandıklarında daha yavaş bir absorpsiyon gösterirken, diğerlerinin dozaj şekline göre ilacı erken ve aşırı miktarda salıverdiğinin gözlenmesinden kaynaklanmıştır (9). Ayrıca, denetimli-salım ürünlerinin biyoeşdeğerlilik çalışmaları hem tek doz hem de çok-doz uygulamalarını gerektirmektedir. Diğer taraftan, yemekle birlikte alınması gereken bazı aniden-salım ürünlerinin (immediate-release) (örn. sulindak ve makrokristal nitrofurantoin) biyoeşdeğerlilik çalışmalarının da yemeğini yemiş bireylerde yapılması gerekmektedir.

Kan örnekleri, sonsuza ekstrapole edilen plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alanın %80'inin kapsayacak dönem süresince alınmalı, ekstrapolasyon eliminasyon yarı-ömrü ile ilgili bilgilere dayandırılmalıdır. Genellikle örnek alma süresi sözkonusu ilacın eliminasyon yarı-ömrünün en az 3 katı olarak belirlenmektedir. Tek-doz çalışmaları çoğu kez yeterli olmaktadır, fakat kararlı-durum çalışmalarını gerektirebilecek olgular da vardır:

- a) Analiz yönteminin, tek-dozdan sonra kesin plazma konsantrasyonlarını ölçmek için yeterli duyarlılıkta olmaması;
- b) Plazma konsantrasyonları veya atılım hızının birey-içi varyasyonunun genetik olarak geniş olması;

- c) Doz-veya zamana-bağımlı farmakokinetik durumlarında;
 d) Uzatılmış-salım dozaj şekillerinde
 (tek-doz çalışmalarına ilave olarak)
 e) Etken maddenin absorpsiyon miktarının değil de absorpsiyon hızının bir farklılık gösterdiği durumlarda.

Denek sayısı, çalışmanın birincil karakteristiği ile ilgili hata varyansı (bir pilot çalışmadan, ön çalışmalardan veya yayınlanmış verilerden belirlenir), arzu edilen önemlilik derecesi ve biyodeşdeğer olduğu ileri sürülen referans üründen gösterdiği sapmadan yararlanarak belirlenir. AT, denek sayısının uygun yöntemlerle hesap edilmesini ve 12'den küçük olmamasını istemektedir. Ayrıca $\pm\%20$ 'lik bir sapmaya izin vermekte ve kullanılan birey sayısının her zaman gerekçesinin de bildirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Tablo 2. *Biyoesdeşlik Çalışmalarında Kullanılan Çapraz Tasarım İçin Örnekler*

<u>İkili Çapraz Tasarım*</u>			<u>Üçlü Çapraz Tasarım*</u>			
Bireyler	1. hafta	2. hafta	Bireyler	1.hafta	2.hafta	3. hafta
1-9	A	B	1-3	A	B	C
10-18	B	A	4-6	A	C	B
			7-9	B	C	A
			10-12	B	A	C
			13-15	C	A	B
			16-18	C	B	A

* Haftaların altında yer alan harfler için ürünleri: A,B ve C'yi göstermektedir.

3.2. Denekler

Biyoyararlanım çalışmaları yaşları 21-35 (AT için 18-55) olan, ideal vücut ağırlığından %10'dan fazla sapma göstermeyen ve ilacın özelliğine göre değişen 18-36 veya daha fazla sayıdaki sağlıklı gönüllülerde yapılmaktadır. Mümkün olduğunca üreme toksikolojisi de göz önünde tutularak, deneklerin her iki seksten olmasına özen gösterilmelidir.

Birey-içi ve bireyler-arası varyasyonu en aza indirmek için denekler mümkün olduğunca ve kabul edilebilir düzeylerde standardize edilmelidir. Denekler en azından ilaçların uygulanacağı günün akşamı aç kalmalı veya kendilerine uygulamadan belli bir süre önce saatte standart bir yemek verilmelidir. Uygulamadan sonra da yemek yeme zamanı ve yemeğin içeriği standardize edilmelidir. Sıvı alınımlı, gastrik geçişi önemli derecede etkileyebileceğinden kesin olarak standardize ve spesifik edilmelidir. Denekler çalışmadan uygun bir süre önce ve çalışma sırasında başka ilaç(lar) kullanmamalıdır. Bunlara ayrıca, kardiyovasküler, gastrointestinal, hepatik ve renal fonksiyonlarla etkileşebilen yiyecek ve içecekler (örn. alkollü ve ksantin-içeren içkiler) yasaklanmalıdır. Deneklerin sigara içmeyenler arasından seçilmesine ve eğer sigara içenler denek olarak kullanılmışsa bildirilmesine özen gösterilmelidir. Bazı olgularda (örn.yüksek kleranslı ilaçlarla çalışmalarda) postür veya fiziksel aktivite dahi standardize edilmelidir.

3.3. Biyoyararlanım ölçütleri (Parametreleri)

İlaçların biyoyararlanımlarını incelemek için başlıca üç parametre kullanılmaktadır (7,10):

- i) eğri altında kalan alan (area under curve, AUC)
- ii) etken maddenin ulaştığı maksimum konsantrasyon, C_{maks} .
- iii) maksimum konsantrasyona ulaşma süresi T_{maks} .

AUC absorbe edilen ilaç miktarının bir göstergesidir. Bir çok durumda, ilacın absorpsiyon hızı ile ölçülür. AUC (sıfır-T) genellikle her ürün için ve her bireyde, ölçülebilen en son ilaç konsantrasyonuna kadar belirlenir. Ayrıca, AUC ekstrapolasyonla sonsuz zamana kadar (diğer bir deyişle, sistemik dolaşımda hiç ilaç kalmayınca kadar) saptanır.

Biyoyararlanımın önemli bir diğer parametresi, maksimum ilaç konsantrasyonu (C_{maks}), diğer bir deyişle her bireyde gözlenen en yüksek ilaç konsantrasyonudur. C_{maks} 'ın boyutu, bir ilacın ne kadar ve hangi hızda absorbe edilmiş olması ile belirlenir. Absorpsiyon ne kadar hızlı veya absorpsiyon miktarı ne kadar fazla ise C_{maks} da o kadar büyüktür.

Biyoyararlanımın son parametresi, C_{maks} ın oluştuğu süreyi gösteren T_{maks} dır. Her ne kadar T_{maks} rutin olarak saptanırsa da özellikle hızlı absorpsiyonun arzu edildiği analjezikler gibi ilaçlar için önemlidir.

3.4. Analitik Yöntemler

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan analitik yöntemler son yıllarda önemli derecelerde gelişmiştir. Gaz kromatografisi, yüksek-basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC), kütle spektrometresi ve immuno-essayler son derecede gelişmiş tekniklerdir. Dolayısıyla, ilaç konsantrasyonlarını saptamak için bu teknikleri kullanan biyoeşdeğerlik çalışmalarında eski araştırma yöntemlerinden farklı olarak, ilaç uygulamasından çok daha uzun sürelerdeki ilaç düzeyleri bile incelenebilmekte, ilaç metabolitlerinin veya endojen bileşiklerin interfransı da en aza indirilmiş olmaktadır.

Bununla birlikte, etken maddelerin ve/veya biyotransformasyon ürünlerinin plazma, serum veya idrarda saptanması için kullanılan biyoanalitik yöntemler özgünlük, doğruluk, duyarlılık ve tekrarlanabilirlik bakımından olduğu kadar analitik validasyon ile ilgili gereklilikleri

karşılamak zorundadır. Örnek materyalindeki etken madde ve/veya biyotransformasyon ürününün stabilitesi ile ilgili bilgi güvenilebilir sonuçlar için bir önkoşuldur.

3.5 Veri Analizi

Biyoeşdeğerlilik verilerinin değerlendirilmesinde, karşılaştırılan dozaj şekilleri AUC ve C_{maks} ortalama değerleri arasındaki farklılık açısından incelenir. Ortalama değerler arasında $\alpha=0.05$ ve $\beta=0.20$ de istatistiksel olarak en az %20'lik bir farkı saptayacak yöntem kullanılmalıdır (8,10). β 'nin %0.20'ye ayarlanması, otomatik olarak kabul edilebilen en az değer olan 0.80'lik bir istatistiksel gücün elde edilmesine neden olur. Bu demektir ki referans ilacın absorpsiyon hızı ve miktarının, ortalama %20'sine giren test ilaçları biyoeşdeğer olarak kabul edilebilir. FDA'e göre eğer absorpsiyonun hızı ve miktarı ile ulaşılan kan düzeyleri arasında fark yoksa, klinik etkide de fark olmayacak ve iki ürün terapötik bakımdan eşdeğer olacaktır. Her ne kadar %20'lik bir değişikliğin tedaviyi bozmayacağı gibi toksisite insidansında da bir artışa neden olmayacağı görüşü üzerinde varılan bir görüş birliğinin sonucu kabul edilmiştir. Ayrıca, US farmakopesindeki her hangi bir ilaç için %10-15'lik bir potens aralığı kabul edilebilmektedir. Dolayısıyla, biyoeşdeğerlilik için kabul edilecek kriterin de pazarlanmış ürünler için izin verilen potens limitlerinden daha dar olması gerekmemektedir (10).

Absorpsiyonun hızı ve miktarındaki izin verilen %20'lik sapma her ilaç grubuna uygulanmamaktadır. Örneğin, varfarine %10, diüretiklere %20, antiaritmiklere %25 ve antipsikotiklere %30 uygulanmaktadır. FDA'ya göre %30'luk sapma oldukça enderdir ve nadiren izin verilmektedir.

İstatistiksel olarak anlamlı bulunan fark, otomatik olarak iki ilacın biyoeşdeğer olmadığı anlamına gelmez. Örneğin, A ve B ürünlerinin ortalama AUC veya C_{maks} değerli küçük bir miktar (örn.<%10) fark

gösterdiği halde bu istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) bulunabilir. İstatistiksel anlamlılık, insanların bir ilacı absorbe veya elimine etmelerindeki, dozaj şekillerindeki ve analitik yöntemlerindeki farklılıklar gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkan verilerdeki değişkenliğin bir fonksiyonudur. Eğer bir çalışmada, bütün bu değişkenler küçük ise, ortalama değerlerdeki küçük ve klinik olarak önemli olmayan farklılıklar da istatistiksel olarak anlamlı bulunabilir. Dolayısıyla, ortalama değerlerdeki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu durumlarda bu istatistiksel olarak anlamlı bulunan farkın, herhangi bir klinik soncunun olup olmadığı da araştırılmalıdır. Aynı şekilde, istatistiksel olarak anlamlılığının bulunmadığı durumlarda da biyoeşdeğerliliğin olup olmadığı yine kontrol edilmelidir. Bu gibi durumlar ise genellikle kişinin sağladığı, dozaj şekilleri ve analiz yöntemleri gibi faktörlerde büyük değişkenliklerin gözlemlendiği durumlarda ortaya çıkar.(8)

FDA-in son yıllarda bu konuda yaptığı en önemli değişiklik kabul kriteri olarak iki, tek-yönlü t-testi olarak bilinen bir analiz yöntemini kullanarak ortalama değerlere güven aralıklarının uygulanmasını istemek olmuştur. Bu kriter kullanıldığında, test ürününün ortalama AUC veya C_{maks} . değerleri %90 olasılıkla, referans ürünün %80 ile %120'lik sınırları arasına düşecektir. Bir biyoeşdeğerlilik çalışmasının sonuçları genellikle istatistiksel bir özet şeklinde sunulur. Böyle bir örnek, tablo 3'de verilmiştir. Bu sonuçlara göre, tst ile referans ürünlerin AUC'leri %90 olasılıkla %83 ile %111'lik sınırlar arasına düşeceğinden bu iki ürün biyoeşdeğer olarak kabul edilebilecektir. Ancak, C_{maks} değerleri bakımından, test ürünü referans ürünle eşdeğer değildir, çünkü C_{maks} için alt güven aralığı %72'dir ve <%80'dir. Burada vurgulanması gereken nokta AUC'nin birincil öneme sahip olduğudur. Eğer C_{maks} 'daki farklılık %20'den fazla olacak olursa, bu farkın terapötik bir öneminin olup olmadığı klinik olarak araştırılır. (8)

Tablo 3. *Bir biyoeşdeğerlilik çalışması ile ilgili örnek bir istatistiksel rapor.*

Ölçüt	Ortalama		Test/referans Oranı (%)	Güven Aralığı (%)
	Referans	Test		
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{saat/mL}$)	100	90	90	83-114
C_{maks} ($\mu\text{g/mL}$)	30	25	83	72-99

3.6. "In Vitro" Dissolüsyon (Çözünme)

İn vitro çalışmalar, insan gastrointestinal (GI) kanal sıvılarına benzer bir sıvı içeren ve mide-barsak peristaltik hareketlerini taklid eden yapay bir ortamda farmasötik preparatın disintegrasyon (dağılma) ve dissolüsyon (çözünme) özelliklerinin incelenmesidir. İn vitro deneyler, aslında ilaçların biyoyararlanımları hakkında oldukça yeterli bir bilgi verebilmektedir. Ancak tam profili yakalayabilmek için insanlarda gerçekleştirilen in vivo çalışmalarla olasıdır.

3.7. Biyoeşdeğerlilik Testleri ile ilgili Eleştiriler

Biyoeşdeğerlilik testleri için yapılan eleştirilerin hemen tümü kanıtlanmış verilerden ziyade varsayımlara dayanmaktadır (4,8). Bu konuda öne sürülen eleştirilerden biri bu testlerin ilacı kullanan hastalarda değil de hemen her zaman yaşları 21 ile 35 arasında olan sağlıklı erkek gönüllülerde yapıldığıdır. Dolayısıyla, bu gibi testler yaşlı hastalarda, kadınlarda, karaciğer veya renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda, mide pH' sı yüksek veya gastrointestinal kanal hastalığı olan bireylerde veya protein-bağlama kapasitesi düşük veya herhangi bir şekilde non-lineer farmakokinetik gösteren hastalarda yapılsa acaba

daha farklı sonuçlar alınabilir mi kuşkusu sürekli gündemde tutulmaktadır. Her ne kadar ilaç konsantrasyonu yaş ve hastalık durumları gibi faktörlerden etkilenirse de karşılaştırılan iki müstahzar aynı etken maddeyi içeriyorsa söz konusu durumlardan da benzer şekilde etkilenecektir. Dolayısıyla iki müstahzar, sağlıklı genç erkeklerde benzer ilaç konsantrasyonu profili veriyorsa, her iki ürünün kan konsantrasyonları, örneğin renal fonksiyonu bozuk hastalarda da aynı miktarlarda artış gösterecektir.

Teorik olarak, bazı fizyolojik anormalliklerin, sağlıklı bireylerde biyoeşdeğer olan iki müstahzarın bazı hastalık durumlarında biyoeşdeğerliliklerini bozabileceği ileri sürülmesine karşın bunun gerçek olduğu, herhangi bir çalışma ile gösterilememiştir. Ayrıca, sağlıklı gönüllülerin, biyoeşdeğerlik çalışmalarının tüm safhalarında daha stabil kalacakları da bir gerçektir. Biyoeşdeğerlik çalışmalarında temel yaklaşımlardan biri denenen müstahzarların biyoyararlanımlarında gözlenen her hangi bir farklılığın dozaj şekillerinden kaynaklanabileceğidir. Hastanın durumu, hastalığın ilerlemesi veya iyileşmesine bağlı olarak haftadan haftaya değişkenlik gösterebileceğinden, elde edilen verilerin değerlendirilmesinde karışıklık çıkabilecektir.

Diğer taraftan, hastaya, etkisi bilinen bir müstahzarın yerine biyoyararlanımı bilinmeyen bir ürünün verilmesi, tedaviyi olumsuz yönde etkileyebileceği olasılığı nedeniyle etik sorunlara da yol açabilecektir.

4. BİYOESDEĞERLİLİK VE KARŞILAŞTIRMALI

BİYOYARARLANIM ÇALIŞMALARI

Eğer yeni bir ürün, daha önce ruhsat almış bir ilacın farmasötik eşdeğeri veya alternatifini olarak ruhsat başvurusunda bulunursa, yeni ürünün etkinliği ve güvenliliği değil de eşdeğer olduğu gösterilmeli ve kanıtlanmalıdır.

Biyoeşdeğerlilik çalışmaları, biyoeşdeğersizliğin terapötik önemi bulunduğu durumlarda yapılmalıdır. Dolayısıyla, eğer:

- a) biyoeşdeğersizlik riski ve/veya
- b) farmakoterapötik yetersizlik ve/veya klinik güvenilirlikle azalma riski

varsa biyoeşdeğerlilik çalışmaları yapılmalıdır.

"in vivo" çalışmaların gerekli olduğu durumlar:

1. Sistemik etkili oral aniden-salım ürünleri:
 - 1.1. Cevabın garanti edildiği ciddi olgular için endike olanlar;
 - 1.2. Terapötik penceresi dar olanlar;
 - 1.3. Absorpsiyonu $<70\%$ veya absorpsiyon penceresi, nonlineear kinetiği, presistemik eliminasyonu $>70\%$ olması nedeniyle farmakokinetik açıdan sorunu olanlar;
 - 1.4. Arzu edilmeyen fizikokimyasal özellikler, örneğin düşük çözünürlük, metastabil modifikasyonlar, instabilite, vs.;
 - 1.5. Biyoyararlanım sorunları olduğu, yayınlanmış kanıtlarla gösterilmiş olanlar.

2. Oral olmayan aniden-salım ürünleri

3. Şalımı modifiye edilmiş sistemik etkili ürünler.

5. BİYOYARARLANIM ÇALIŞMALARININ

GEREKLİ OLMADIĞI DURUMLAR

Aşağıdaki durumlarda biyoyararlanım çalışmalarına genellikle gerek duyulmamaktadır:

- a) Ürün sadece intravenöz uygulama için hazırlanmış basit bir çözeltiyse

- b) Lokal etkili ürünler (oral, nazal, oküler, dermal, rektal, vajinal, vs. uygulamalardan sonra)
- c) Absorbe olması istenmeyen oral dozaj şekilleri (örn., antasitler veya radyopak materyal)
- d) Gaz veya buhar şeklinde inhalasyonla uygulanacak ilaçlar (Örn., bir inhalasyon anesteziyi)
- e) Oral çözelti, eliksir, şurup veya diğer benzer çözünmüş şekillerdeki ilaçlar
- f) Aynı farmasötik şekil içinde aynı etken madde ve yardımcı maddeleri içeren, aynı üretici tarafından üretilen, in vitro testlerde farklılık göstermeyen fakat miktar olarak farklı olan ilaçlar

6. BİYOEŞDEĞER İLAÇLAR

İlaçta patenti kabul etmiş ülkelerde, herhangi bir ilacın patent süresi dolduğunda, isteyen firma aynı ilacı jenerik adıyla veya başka bir ticari markayla üretebilme şansına sahip olabilmektedir.

Ancak şunu vurgulamakta yarar vardır ki her ilacın jenerik bir adı mutlaka olmasına karşın, her ilaç jenerik ilaç olarak kabul edilmemektedir. Örneğin, ABD'nde FDA jenerik ilacı, patentli ilaçla aynı etken maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik şekilde içeren ilaçlar olarak tanımlamaktadır. Ancak bir ilacın referans (patentli) ilaçla farmasötik eşdeğer olması o ilacın jenerik olarak ruhsat almasına yetmemekte, ilacın aynı zamanda terapötik eşdeğer olması da istenmektedir. (10).

Biyoeşdeğerlilik, patentli bir ilaçla jenerik kopyalarının karşılaştırılmasında ana kriter olması nedeniyle günümüzde tüm ülkelerde üzerinde çok tartışılan bir kavram durumuna gelmiştir. Jenerik ilaç üreten firmalar araştırma-geliştirme çalışmaları için yatırım yapmadıklarından, jenerik kopyalar patentli ilaçlara oranla çok daha ucuza pazarlanabilmektedir. Bu durum, sağlık harcamaları içinde ilaç

giderlerinin yüksek olduğu toplumlarda siyasi otorite ile sağlık sigorta sistemlerini kaçınılmaz olarak jenerik ilaçların daha fazla kullanılmasını sağlama yönünde çalışmalara yönlendirilmiştir.

Jenerik ilaçlar ABD'de 1984 yılına kadar fazla ilgi görmedi. Çünkü eyaletlerin çoğunda "antisübstitüsyon" yasaları vardı ve bu yasalar eczacıya hekimin yazdığı ilacın yerine jeneriğini verme hakkı tanımıyordu. Ancak gerek emeklilerin ve gerekse ortalama yaşın artması nedeniyle çok ilaç kullanma zorunluğunda olan yaşlı nüfusun giderek artması, sağlık sigortalarının ilaca giderek daha büyük miktarlarda para ödenmesine neden olunca, ilaç giderlerinde tasarruf kaçınılmaz oldu. Benzer şekilde özel sektör de ilaca fazla pay ayırdığının farkına vardı ve jenerik ilaç substitüsyonunu destekledi. Örneğin General Motors ve Ford 1988 yılında bir önceki yıla oranla ilaca %20'nin üzerinde fazla ödediklerini, bunun da her yeni bir araba fiyatının 600-700\$ fazla olmasına neden olduğunu, bunun ise dış ülkelerde rekabet güçlerini azalttığını ileri sürerek jenerik ilaç uygulamasını desteklediler. Önce 1984'de kongreden çıkarılan bir yasa (Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act, ki 1984 yasası olarak bilinmektedir) ile FDA'e daha önce etkin ve güvenli oldukları saptanmış patentli ilaçların jenerik kopyalarına ruhsat verme izni tanındı (11). Bu yasanın ana amacı patent süreleri bitmiş, çok kullanılan ilaçların jenerik eşdeğerlerinin pazara girmesini sağlamak idi (10). Bu tarihten sonra ABD'de iki yıl içinde 1000 den fazla ilaç, jenerik ilaç, ruhsatı aldı. Diğer taraftan, patentli ilaç yerine terapötik eşdeğeri olan jenerik bir ilacın verilmesi demek olan jenerik süstitüsyonun sağlanması için eyaletlerdeki anti-sübstitüsyon yasaları da iptal edildi. Sigortalar en ucuz ilaca para ödemeğe başladılar. Daha da önemlisi hekimler ve toplum jenerik ilaç konusunda bilgilendirildi ve jenerik ilacın da en az patentli ilaç kadar etkin ve güvenilir olduğu ve bunun devlet tarafından ciddi olarak izlendiği anlatıldı. FDA ilk kez 1980 da yayınladığı terapötik eşdeğer olarak kabul ettiği

ilaçların bir listesini Onaylanmış İlaç Ürünleri (Turuncu kitap, Orange Book olarak da tanınmaktadır) adındaki kitap, 1991 yılına kadar 11 kez basılmıştır. Bu kitaptaki 6000 ilacın %80'inden fazlası terapötik eşdeğer olarak saptanmıştır. (10). FDA sadece, bu yayınında terapötik eşdeğer olarak yer alan ilaçların substitüsyonuna izin vermektedir (10). Bu uygulamayla ABD'de sadece 1988 yılında 2 milyar \$ tasarruf sağlanmış (12), hekimlerin yazdığı jenerik ilaç miktarı 1989 yılında %20 artmış, eczanelerin yaptığı substitüsyon 5 yıllık projeksiyon içinde %162.5'lere ulaşmıştır (13). 90'lı yıllarda jenerik ilaç tüketiminin tüm tüketimin %50'sine ulaşabileceği ve hatta aşabileceği öne sürülmektedir (14).

Doğal olarak, jenerik ilaçların kullanımına karşı olan ve FDA'in biyoeşdeğerlilik kriterlerini eleştiren gruplar da bulunmaktadır. Bu konuda ileri sürülen görüşlerden biri "hekimlerin reçete yazma, ilaç seçme özgürlüklerinin" ellerinden alındığı yönündedir (15). Diğer önemli bir eleştiri ise jenerik ilaçların klinik uygulamada her zaman patentli eşdeğerleri kadar başarılı olmadıkları ile ilgilidir. Örneğin, özellikle meme kanseri tedavisinde kullanılan fakat mastalji tedavisinde de çok etkili olan tamoksifen'in ruhsatlı jeneriklerinin kullanılması durumunda meme ağrılarının tekrarlandığı gözlenmiştir (15). Benzer bir durum atenolol jenerikleri için de bildirilmiştir (17). Jeneriklerin kullanıldığı yedi olguda biyoyararlanımın artması (hipotansiyon) ve azalması (angina'nın şiddetlenmesi) ile ilgili şikayetler saptanmıştır. Jenerik primidon'la epilepsi tutarıklarının arttığı bildirilmiştir (17). Ti-yoridazinin jenerik kopyalarının FDA'den onay almasına karşın biyoeşdeğer olmadığına ilişkin yayınlar (18) yanında FDA'in bu görüşlere katılmadığı yönünde yayınlar (19) da vardır. Bu gibi örnekleri çoğaltmak olasıdır.

Türkiye patent anlaşmasını kabul etmemiştir, dolayısıyla ülkemizde patent koruması altında olan ilaç yoktur. Bununla birlikte yurt dışında

yeni ilaç olarak ruhsat almış (patentli) ilaçlara, gerekli evraklar düzenlendiğinde Sağlık Bakanlığınca ruhsat verilmektedir. İstenen evraklar ise bu ilaçla ilgili olarak diğer ülkelerde yapılmış ve yayınlanmış bulunan çalışmalarla sınırlı kalmaktadır. Patent sözkonusu olmadığından bu ilaçların farmasötik eşdeğerlerine de benzer evrakların hazırlanması koşuluyla hemen ruhsat verilebilmektedir. Böylece, piyasada aynı etken maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik şekilde içeren birden fazla ilaç, birbirinden çok farklı fiyatlarla bulunabilmektedir. Bu fiyat farkı bazı kalemlerde %50'lere ulaşmakta hatta bazen aşmaktadır. Ancak bu koşullarda piyasaya çıkan ilaçların terapötik eşdeğerlilikleri şüphelidir ve tartışma da burada yoğunlaşmaktadır. Piyasadaki ilaçlarla ruhsat verme yetkisi Sağlık Bakanlığı'nda olduğuna göre ve "ilaçta ikinci kalite" olmayacağına göre herkes piyasadaki ilaçların aynı etkinlik ve güvenilirliğe sahip jenerik eşdeğer olduklarını kabul etmek zorundadır. Aslında bu koşullarda bunun aksini de kimse savunamaz. Savunamaz çünkü Bakanlık dahil hiç bir kimse bunların karşılaştırmalı biyoyararlanımları hakkında hiç bir şey bilmemektedir. Ama Sağlık Bakanlığı bilimsel kurullarına danışarak ve kendi yetkisini kullanarak bu ilaçların biyoeşdeğer olduklarına kanaat getirmiş olmalı ki ruhsat vermiştir. Hekimiyle, eczacısıyla, hastasıyla bir toplum kendi adına karar verme yetkisini vermiş oldukları Bakanlığa artık inanmak durumundadırlar. O halde bu ilaçlar arasında seçim hangi kriterlere göre yapılmaktadır? Hekimin elinde bu konuyla ilgili bilimsel her hangi bir veri olmadığından seçimi genellikle subjektif kalmaktadır. Her ne kadar deneyimlerine dayanarak seçim yaptıkları ileri sürülmekteyse de bu iddia hem bilimsel gerçeğe hem de etik kurallara ters düşmektedir.

Dolayısıyla bu konuda tek bir çözüm vardır: ruhsat aşamasında yeni ürünler için referans ürünlerle biyoeşdeğer olduklarını kanıtlayan, uluslararası standartlara uygun araştırmaların yapılmasını ve sonuçlarının Sağlık Bakanlığına bildirilmesini zorunlu kılmaktır.

KAYNAKLAR

- 1- The Roles Governing Medicinal Products in the European Community Vol: III Addendum No.2, May 1992.
- 2- 21 Code for Federal Regulations.Ch 1 (4-1-90 Edition) Food and Drug Administration,HHS.
- 3-Parker R.E.Martinez.D.R.and Covington.T.R.:Drug Product Selection-Part 3: The Orange Book, Amer. Pharm.NS31: 47-55, 1991.
- 4- Ross.M.B.: Status of Generic Substitution, Hosp.Formul, 24.441-449,1989.
- 5- Shargel.L.and Yu. A.B.C.: Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics III.Ed., appleton and Lange.1993.
- 6-Ağabeyoğlu. İ.: Antibiyotiklerde Biyoyararlanım, ilaç ve Tedavi Dergisi,6: ÖE11.1993.
- 7-Kayaalp,O.S.: Rasyonel TedaviYönünden Tıbbi Farmakoloji. 6.Baskı, 1.Cilt, Feryal Matbaasi, Ankara,1991.
- 8- Meyer.M.C.:Scientific basic of Bioavailabiliy and Bioequivalence Testing. Amer Pharm.NS31.47-52.1991.
- 9- Hendeles. L.et al.: Food-Induced Dumping from a "once-a-day"Theophylline Product as a Cause of Theophylline Toxicity.Chest,87: 758-65,1985.
- 10- Nightingale. SL.and Morrison.JC.: Generic Drugs and the Prescribing Physician, JAMA 258.1204,1987.
- 11- Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act.Pub L. 98-417,98 Stat 1585 21 USC No.355,1984.
- 12- Williams.RL.:Generic Drugs.Why all the fuss Again? American

Pharmacy,26 (99:21,1986.

13- Anonymous. Substitution on the Rise: Pharmacist Choice up Again. Pharmacy Times, October 1990,p.50.

14- Lamm. PP.:Generic Equivalents: Issues and Concerns. Persp.Clin.Pharmacol.26:309,1986.

15- Ballin.JC.: Therapeutic Substitution-Usurpation of the Physician's Prerogative, JAMA 257:528-529,1987.

16- Hayward,JI.and Fentiman.IS.:Generic Prescribing. Brit Med.J.292.762,1986.

17- Anonymous., Problems With Generic Atenolol Pharmaceu.J.October 17:472,1987.

18- Barone.JA., Colaizza. JL.: Critical Evaluation of Thioridazine Bioequivalence. Drug Intell Clin.Pharm.19.847-58.1985.

19- Hamrell.M.R.et al.:Bioequivalence of Generic Thioridazine the FDA Viewpoint.Drug Intell Clin. Pharm.21.362-72,1987.

Tablo 1. Terapötik Eşdeğerlilik Belirleyen Kriterler (FDA)

- Aynı etken maddeyi, aynı dozaj şekli içinde aynı miktarda içermek
- Kalite, saflık ve kimyasal yapı özelliği bakımından farmakope standartlarına uymak
- Biyoeşdeğerlilik standartlarına uymak
- Yeterli bilgileri içeren etiketi bulunmak
- Geçerli GMP kurallarına uygun üretilmiş olmak

SAĞLIK ALANINDA BİLGİSAYAR KULLANIMI

*Ecz. M.Hadi TOMRUK

Eczanelerin bugünkü yapısı çeşitlilik göstermektedir. Şöyle ki, bir kamu kurumu ağırlıklı reçete yapan eczane ile semt eczanesinin, keza hastane karşısı bölgelerden birindeki eczanelerin yapısı, satışını yaptıkları ürünlerden tutun, hizmet götürdüğü kesime kadar çeşitli farklılaşmalar taşır.

Bununla beraber, böylesine farklılık gösteren eczanelerin çok uzun sayılmayacak bir süreçte bilgisayar uygulamasına geçmeleri kaçınılmaz olacaktır.

Bunun birçok nedeni vardır.

Tüketici kesim hızla bilinçlenmekte ve talep ettikleri ürün çeşitlerini hızla değiştirmektedirler. Buna doktorların son dönemlerde reklam ve promosyon yağmuru nedeni ile reçetelerine yazdıkları ürünlerde durmadan değişiklik yapmaları da eklenebilir.

Üretici firmalar, bu denli değişiklik gösteren talebe hızla cevap verme uğraşında olup, ürün yelpazelerini hızla arttırmakta, kimi ürünlerinin ambalaj şeklini daha cazip hale getirmekte, dahası rakipleri ile

mücadele edebilmek için bu durumu bir ön koşul olarak görmektedirler.

Diğer yandan eczaneler sayısı gittikçe artan bürokratik uygulamaları yapmak zorunluluğundadır. Örneğin yeşil, kırmızı reçetelerin kaydının tutulması, İl Sağlık Müdürlüklerine yollanması. Bütçe Uygulama Talimatında sürekli yapılan değişiklikler sonucu, Emekli Sandığı v.b. kurum reçetelerinde uyulması gereken katılım paylarının çeşitliliği, kimi ilaçlarda antibiyogram v.s. şartlarının bulunması, kimi ürünlerin bedelinin ödenmemesi.

Bilgisayar uygulaması rasyonel eczane işletmeciliği için de gereklidir. İlaç fiyatlarındaki değişiklikleri hızla takip etme, mevsimsel farklılıklardan dolayı ilaç alımlarında istatistiki bilgi kullanabilme olanağı, max ve minimum stok seviyelerini belirleme imkanı bu sayede hız kazanacaktır.

Sürekli yeni ürünler çıkmaktadır. Bu noktada eczacının bilgisini tazelenmesi, ilaç hakkındaki yeni bilgilere ulaşması faks, modem kartları kanalı ile süratle gerçekleşebilecektir.

Günümüzde anaokullarında dahi hızla uygulamaya başlanan bilgisayar kullanımı önümüzdeki birkaç yıl içinde tüm boyutları ile hemen tüm sektörlerde daha da üst düzeyde hayata geçecektir.

Önceleri sadece holdingler, bankalar gibi büyük kapsamlı işletmelerde boy gösteren bilgisayar uygulamaları günümüzde artık muhasebe bürolarından, benzin istasyonlarına, ilkokullardan üniversitelere, notlere, lokantalara hizmet götürmektedir.

Eczacılar daha rasyonel eczane işletmeciliği için, daha kaliteli hizmet vermek için, kendisine daha fazla zaman ayırabilmek için önümüzdeki birkaç yıl içinde bilgisayara geçeceklerdir. Bugün birçok ülkenin eczacılık örgütlerinin yayınlarında bilgisayar donanımının eczaneye

yerleştirme biçimi konusunda diğer bir deyişle bilgisayar sisteminin ergonomisi konusunda yazılar yer alabilmektedir.

Bugün birçok ülkede kodeksten yeni çıkan ürün bilgilerine, maksimal dozlardan, ilaç kullanım bilgilerine değin birçok konu disketler içersinde eczane bilgisayarlarında yer almaktadır. Bugün bu ülkelerde ilaç firmaları ürünleri hakkındaki bilgileri gerek doktorlara gerekse eczanelere bu disketlerle ulaştırmaktadırlar. Dileyen her türlü bilgiyi bilgi kütüphanelerinden modem kanalı ile bilgisayar ekranına getirebilmektedir.

Sunmayı düşündüğüm tebliğde amacım önce dünyada bilgisayar uygulamasına kısaca değinmek ve ardından dünya ve ülkemiz genelinde sağlık alanında ve özelde ise eczanelerde uygulamanın boyutlarının ne olduğunu irdelemek, bilgisayarların eczanelere ne gibi katkılar sağlayabileceklerini tesbite çalışmak olacaktır.

1. DÜNYADA İŞLETMELERDE BİLGİSAYAR KULLANIMINDAKİ GELİŞİM:

- 1953'den önce ABD Ordusunda 300 m²'lik dev ve hantal bilgisayarlar
- 1953 yılı GENERAL ELECTRIC firmasında
- Teknolojideki gelişme ivmesinin giderek artması ile kaliteli, hızlı bilgisayarların ortaya çıkması
- Rekabetin getirdiği bilgisayar fiyatlarındaki ucuzlama
- Bilgisayar yazılım sektöründeki gelişmeler
- Barkod uygulamasının hemen her alanda kullanılmaya başlaması (1970)

2. BUGÜNKÜ UYGULAMALAR:

Holdingle, devlet teşekkülleri, bankalar, hipermarketlerin yanı sıra;

Hastaneler

Doktor muaynehaneleri,

Eczaneler

Araba parçacıları,

Araba tamircileri

Kuaför salonları

Kuru Temizleyiciler

Noterler,

Lokantalar

Giyim eşyası satıcıları

Okullar

Sigara ve içki satıcıları

Manavlar

Kütüphaneler, v.s. gibi akla gelebilecek her yerde bilgisayar kullanılmaktadır.

3. GELİŞMİŞ ÜLKELERDE SAĞLIK

ALANINDA GÜNÜMÜZDEKİ DURUM

Eczaneler network ağı ve modem ile:

Birbirlerine,

Depolara

Eczacı Odalarına ve Birliklerine

Sağlık Bakanlığı Bilgi İşlem Birimlerine

Çeşitli kurumların ilaç danışma merkezlerine

Kütüphanelere

İlaç üreticilerinin bilgi birimlerine bağlanabilmekte

Belirli ücret karşılığı eczanelere ulaştırılan

DİSKETLER ise ilaçla ilgili:

Fiyat,

Kullanılış şekilleri

Eşdeğer ilaç bilgileri

Majistral ilaç hazırlama yöntemleri

İlaç dozları

Farmakopeler

Yeni çıkan ilaçlarla ilgili her türlü bilgi,

Eczacılık ile ilgili kanun ve yönetmelikleri içermektedir.

Eczanelerde bilgisayar uygulaması ilk kez Amerika'da görülüyor. 1979 yılında başlayan geçiş 1983 yılında %80 kullanıcı oranının üstüne çıkıyor. İlk yıllar kullanıcı sayısındaki ivme her ne kadar az görünüyorsa da beşinci yıl sonunda hemen tüm eczanelerin bu uygulamaya geçtikleri görülüyor.

1983 yılında yapılan ankette ise eczacıların büyük oranının bu uygulamadan memnun oldukları ortaya çıkıyor.

4- ECZANELERDE BİLGİSAYAR UYGULAMALARI (*)

Kullanıma

Başlama tarihi	Serbest	Eczane Zinciri	Hastane
1979	11.1	24.8	29.6
1980	9.6	15.6	7.4
1981	11.5	9.4	14.1
1982	21.1	12.6	17.1
1983	33.9	22	20
	87.2	84.4	88.2

* American Druggist Ocak 1984

Ülkemizde Bilgisayar Kullanımındaki Gelişim

1980'li yıllarda sırasıyla;

Bankacılık sektöründe

Büyük İşletmelerde

Devlet teşekküllerinde uygulanmaya başladı

Bugün ise;

Sanayii kuruluşlarında

Büyük, küçük şirketlerde,

Muhasebe bürolarında,

Lokantalarda,

Marketlerde

Hastanelerde,

Laboratuvarlarda,

Üniversitelerde

Lise, Ortaokul, ilkokul ve Anaokullarında

Giderek daha yaygın olarak kullanılır olmuştur.

ÜLKEMİZDEKİ ECZANE ECZACILARININ BUGÜNKÜ KONUMU

- 1- Eczacı sayısı aşırı fazlalığı gelir düşüklüğüne neden olmaktadır
 - 2- Devlet ve özel sektör tarafından yeterli istihdam ve ücret sağlanmamaktadır
 - 3- SSK, Bağ-Kur'un devreye girmesi ile eczane ciroları arasındaki dengesizlik giderek artmıştır.
 - 4- İlacın giderek pahalılaşması neticesi alınabilirliği zorlaşmıştır.
 - 5- Eczacı kar hadleri düşüktür.
 - 6- Eşdeğer ilaç sayısı giderek artmış eczacı karının bir bölümünü bu tür ürünlere yatırmak durumunda kalmıştır
 - 7- Aynı şekilde, ülkemizdeki ruhsatlı ilaç sayısı giderek artmıştır
- Tüm bu ve benzeri nedenler; eczacıları işletmecilik konusunda daha dikkatli davranmaya rasyonel önlemler almaya zorlamaktadır.

ECZACILAR SAĞLIK HİZMETİ VERİRKEN NELER YAPAR?

- 1- Eczanesine gelen reçeteleri karşılar
- 2- Eczanesine gelenlere ilaç kullanım bilgisi verir
- 3- Doktor ücreti ödeyemeyen hastalara kimi zaman ilaç tavsiye eder
- 4- Seyrek de olsa majistral ilaç hazırlar
- 5- Enjeksiyon yapar
- 6- Tansiyona bakar
- 7- Danışmanlık hizmeti yapar
- 8- Kimi kurumların reçetelerini hazırlar

ECZACILARIN YÜKÜMLÜLÜKLERİ NELERDİR?

- 1- Üçlü reçete bildirimini yapar
- 2- Yeşil Reçete bildirimini yapar
- 3- Kırmızı Reçete bildirimini yapar.
- 4- Kırmızı, Yeşil reçeteye tabi ve takipteki ilaçları reçetesiz satamaz.
- 5- Bu tip ilaçları bulundurmamak ve kaydını tutmak zorundadır.
- 6- Nöbetçi eczane levhasını takmak zorundadır.
- 7- Nöbet tutmak zorundadır.
- 8- Hassas terazi bildirimini yapmak zorundadır.
- 9- Eczacılık mevzuatı hükümlerine uymak zorundadır
- 10- İlaçları fahiş fiyatla satamaz, düşük fiyatla da satamaz.

11- Belediyeye tabela vergisi yatırmak zorundadır.

12- Serin ya da soğuk yerde saklanması gereken ilaçları gerekli koşullarda muhafaza etmek zorundadır.

13-

ECZACI DAHA İYİ HİZMET VERMEK İÇİN NELER YAPMALIDIR?

1- Hasta takibi yapabilmelidir

2- Yeni çıkan ilaçlar konusunda bilgi sahibi olmalıdır

3- İlaç etkileşimleri konusunda bilgi sahibi olmalıdır

4- İlaçların saklanma koşullarını bilmelidir

5- Doktor reçetelerini okuyabilmelidir (Doktor takibi yapabilmelidir.)

6- Eşdeğer ilaç bilgisine sahip olmalıdır.

7-

RASYONEL ECZANE İŞLETMECİLİĞİ İÇİN NELER GEREKİR?

1- İlaç alımlarında maksimum karlılığa dikkat etmelidir . (Depolar arası fiyat farklılıkları)

2- Çeşitli ürünlerin sirkülasyonu konusunda doğru saptamalar yapılmalıdır. (İstatistikî bilgi)

3- İlaç alımlarında mevsimsel farklılıklar ile bölgedeki doktorların tercihlerine dikkat edilmelidir.

4- Kampanyalı alımların etüdü iyi yapılmalıdır. (stok maliyet)

5- Minimum ve maksimum stok seviyesi iyi tespit edilmelidir.

6- Miyad takibi yapılmalıdır. (Miyadı geçen ilaç sayısı mümkün olduğu kadar az olmalıdır.)

7- Raflarda eksilen ürünler süratle saptanmalı ve hızla temin edilmelidir.

8- Anlaşmalı kurum reçetlerinde kaidelere dikkat edilmelidir. (Antibi-yogram şartı, bedeli ödenmeyen ürünler, hasta katılım payı v.s.)

9- Veresiye satışlar sıkı takip edilmelidir.

10- Günlük satışlarla ilgili bilgilere tümüyle hakim olunmalıdır.

11- Fiyat değışiklikleri tüm ürünlere süratle yansıtılmalıdır.

12- Çek-senet takibi sağlıklı şekilde takip edilmelidir.

13- Eczane envanterine hakim olmalıdır.

14- İlaç eşdeğer bilgileri bilinmelidir.

15- Resmi kurum, ilaç itriyat satışları, peşin, veresiye satışlar arasındaki oranlar bilinmelidir.

16- Yeni çıkan ilaçlarla ilgili her türlü bilgi sahibi olunmalıdır.

17-.....

Bir kez daha tekrarlamaya çalıştığım "Eczacının sağlık hizmeti verirken yaptıklarında", "Yükümlülüklerini yerine getirirken yapmak zorunda olduklarında", "Daha iyi hizmet vermek çabasında", "Rasyonel Eczane İşletmeciliği" konularında bilgisayarların oldukça büyük oranda faydaları olacaktır.

Çok basit bir örnek vermek gerekirse; 20 Mayıs 1993 tarihi itibarıyla her ilaçtan birer kutu bulundurmak koşulu ile satış fiyatı üzerinden 343.822.000 TL'lik 3467 ayrı ilaç eczane dolaplarımızı işgal etmiş du-

rumdadır. Hem ilaç sayısının giderek artması hem de ilaç fiyatlarının artışı bu rakkamları her geçen gün arttırmakta. Diğer bir husus ise bu ilaçların %48'nin eşdeğer olması sebebi ile üçyüz kırk üç milyonun neredeyse yarısı zorunlu ve ölü yatırımdır eczacı için. Miyadı geçip çöpe attığımız ilaçları da düşünürsek %20 kar haddi ile ayakta kalma-ya çalışmak konusunda hızlı miyat takibi yapmak için, 4000'e yakın ilaçtan eşdeğer olanları hızla tarayabilmek için bu bilgisayar denilen soğuk görüşlü makinaların gerekliliği bir kez daha ortaya çıkıyor.

20 Mayıs 1993

ÜLKEMİZDEKİ İLAÇ SAYISI 3,467

TOPLAM SATIŞ FİYATI (TL) 343.822.000

BİLGİSAYARLARIN ECZANE İŞLETMECİLİĞİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ VE ÜLKEMİZDE UYGULANABİLİRLİĞİ

BİLGİSAYARLAR İÇİN PLANLAMA

- 1- Eczanenin bilgisayar kullanmadaki hedefi nedir?
- 2- Eczacı kendi konumunu değerlendirdiğinde amaca ulaşmanın en iyi yolu bilgisayar kullanımı mıdır? İşlerini işlevsel olarak bilgisayar kullanmadan da gerçekleştirebilir mi?
- 3- İlk bilgisayar alımında ya da yeni bir modele geçilmesinde tüm donanımlar ve satıcılar karşılaştırılmış mıdır?
- 4- Çeşitli bilgisayar edinme yöntemleri (leasing, peşin ya da taksitle satın alma) incelenmiş midir?

5- Tüm bilgisayar yazılımları incelenmiş, eczane için en uygunu belirlenmiş midir?

Tüm bunların yanıtı verilip, bilgisayar alımına karar verilirse:

Ek planlarda yapılmalıdır.

EK PLANLAR

A-TEKNİK HAZIRLANMA PLANI:

- 1- Donanımının tesliminden önce yeri hazırlanmalıdır.
- 2- Toprak hattı döşenmelidir.
- 3- Voltaj oynaması olan ya da elektriklerin sık sık kesildiği bölgeler de kesintisiz güç kaynağı temin edilmelidir.

PERSONEL HAZIRLAMA PLANI

- 1- Eczanede bilgisayar kullanarak satış gerçekleştirecek personel belirlenmeli
- 2- Eğitim görmeli
- 3- İlk deneme uygulamalarına başlanmalıdır

DENETİM PLANLARI

- 1- Personel tarafındanyapılan veri girişlerinin niteliği denetlenmelidir.
- 2- İlk veri girişlerinin doğruluğuna dikkat edilmelidir.

BİLGİSAYAR KANTİTATİF İŞLETME TEKNİKLERİNİ GELİŞTİRİR

- 1- Sorunlar ve fırsatlar erken saptanır.
- 2- Artan karmaşık ilişkileri daha kısa sürede düşünebilme olanağı yaratır.

- 3- Kararların uygulanmasında yarar sağlar.
- 4- Geleceğe yönelik tahminlerin doğruluk derecesi artar.
- 5- Karar almak için gerekli bilgilerin edinilmesi kolaylaşır.
- 6- Sonuçlara ilişkin yazılı verilerin dosyalama ve saklanması kolaylaşır.
- 7- Alış, satış, finans v.b. yönetim faaliyetlerinin bütünleşmesini destekler.

DEĞİŞMEYENLER

* Ecz. Mehmet DOMAÇ, ** Ecz. M.Can YETİŞEN,
** Ecz. M.Hadi TOMRUK

Genelde tüm dünyada özelde ise ülkemizde hemen her alanda baş döndürücü hızda bir değişim yaşanmakta. Kuşkusuz hemen hepimizin amacı bu hızlı değişim sürecinde yerinde saymamak, daha da önemlisi geride kalmamak. Bu değişimi kimi zaman yavaşlatan kimi zaman da engel olmak isteyenler her çağda olduğu gibi günümüzde de olacaktır kuşkusuz. Bu kısa sürede amacımız çözüm önerilerinde bulunmak değil. Sadece bazı tespitlerimizi sunmak.

Tebliğimizin başlığı "Değişmeyenler". Nedir bu değişmeyenler? Kısaca aktarmak gerekirse; o kanundur, kırk-elli yıldır değişmeyen çok şey değişirken. Kişidir kimi zaman mesleğe, meslektaőa zarar veren. Ya da bir anlayıştır nalıncı keseri misali hep kendiden yana yontmak isteyen. Kimi zaman benden sonra tufan düşüncesidir. Adam sendeciliktir, bireyselciliktir. Hemen tüm bireylerin değişmesinde hem fikir olduğu bir konuda inatla direnmektir. Yapılması gerekirken yapılmayan ya da yapılamayandır.

* İstanbul Eczacı Odası Başkanı

** TEB Delegasyon Üyesi

- 1262 sayılı yasa 1928 yılından bu yana değişmedi.
- İlaç üretimindeki oligopol yapı değişmedi.
- İlaç fiyatlarının halkın alım gücünün üstündeki artışları değişmedi.
- Ürün farklılaştırarak ilaç fiyatlarının attırılması mantığı değişmedi.
- Yeşil ve kırmızı reçeteye tabi ilaçların firmalarca üretilmemesi, üretilenlerinin de eczacılar tarafından alınmama, satılmama eğilimi değişmedi.
- İlaç tüketiminin reklam ve promasyonla pompalanması anlayışı değişmedi.
- Miadı geçmiş ilaçların firmalarca geri alınmaması, çevrenin ve eczacının zarara uğraması değişmedi.
- İlaçtan KDV alınması değişmedi.
- İlaçta eczacının karlılığı değişmedi.
- İlaç üreticilerinin bir kısmının vergi vermeme alışkanlığı değişmedi.
- Eczane sahiplerinin çalışma saatlerini aşındırması değişmedi.
- Nöbetçi olmayan eczacıların, eczanelirini açtıklarında "temizlik yapıyordum, eşimi bekliyordum, telefon bekliyordum, valla birşey satmadım, şimdi gidiyordum" gibisinden kronik mazeretleri değişmedi.
- Eczane sahiplerinin yanlış nöbet ilanı, nöbetçi eczaneyi hiç ilan etmeme alışkanlıkları değişmedi.
- Eczanelerde-garantili basur ilacı-garantili sivilce ilacı-garantili saç dökülmesini önleyici ilaç-garantili mantar ilacı- yapılır ilanları değişmedi.

- Vatandaş tarafından yapılması serbest olan Gebelik Testi'nin eczacı tarafından yapılması yasağı değişmedi.
- Doktorların bulunmayan, imalattan kalkan, ruhsatı iptal edilen ilaçları reçetelerine yazarak, vatandaşları eczane eczane ziyaret ettirme alışkanlıkları değişmedi.
- Eczacılık fakültelerine alınan öğrenci sayısındaki fazlalık değişmedi.
- Kodeksin değiştirilememesi değişmedi.
- Kodeksin bulunamaması değişmedi.
- Tek tip eczacılık programı değişmedi.
- Vatandaşların eczaneden veresiye ilaç isteme alışkanlıklar değişmedi.
- Eczacıların meslektaşlarını düşünmeyip, bütün alanı işgal etmek için, bütün karlılığı kendisi elde etmek için aşırı iskonto uygulamaları değişmedi.
- Tahtakalede kaçak ilaç satışı, bakkalda aspirin satışı değişmedi.
- Eczacıların eczacı odalarından gelen dergi, yazı, bülten gibi matbuatı okumama konusundaki dirençleri değişmedi.
- Bazı nöbetçi eczacılarımızın gece yarısından sonra eczanelerini terk etme alışkanlıkları değişmedi.
- Kamu Kurum ve Kuruluşlarının ilaç bedellerinin eczanelere ödeme ile ilgili yaptıkları protokole uymama alışkanlıkları değişmedi.
- Majistral tarifinin yasada belirlenen süreler içerisinde değişmemesi değişmedi.

- Eczanelerde hergün onbinlerce enjeksiyon yapılmasına rağmen enjeksiyon yasağı değişmedi.
- Kasapların, bakkalların, köy ağalarının, uyanık iş adamlarının eczane açma istemleri değişmedi.
- Eczacıların diplomalarını bu istemler doğrultusunda kiralamaları değişmedi.
- Eczacı Odalarının tüm çabalarına rağmen, yayınlara yazanlar değişmedi.
- İki eczacının yanyana geldiğinde "ne olacak bu işlerin hali?" diyerek yakınmaları değişmedi.
- 6643 sayılı yasadaki verilen görevlere karşı, yöneticilerin yetkisizliği değişmedi.
- 6643 sayılı yasa da vesayet altına alınan oda örgütlenme modeli değişmedi.
- Genel bütçeden sağlığa ayrılan payın küçüklüğü değişmedi.
- Ülkemizdeki yatak sayısındaki eşitsiz dağılım değişmedi.
- Sağlık elemanlarının eşitsiz dağılımı değişmedi.
- Parası olmayanların sağlık hizmetlerinden yararlanamaması değişmedi.

İLAÇTA REKLAM VE PROMOSYON

* Dr.Cengiz YURTOĞLU

İlaç Endüstrisi, doktor ve eczacıya yaptığı devamlı "reklam ve promosyonla" ilaçta, fiyata dayalı rekabete mani olmak istemiştir.

Ancak hükümetler veya resmi sağlık kuruluşları, özellikle doktora yapılan promosyon ve tanıtmanın, ilaç fiyatlarını artırdığı ve doktorları bazı ahlaki kuralların dışına ittiği kanısına varınca, reklam ve promosyon konusunda gittikçe artan bir kontrolü, uygulamaktadır.

İlaçta, tüketici, tükettiği malı yani ilacı, kendisinin seçme olanağı olmadığından bu seçimi, onun yerine doktor yapar. İlaç bu yolla tüketilince, ilaç endüstrisi de promosyon ve tanıtmayı, doğrudan doğruya halka değil, ilacın seçimini yapan doktora yoğunlaştırır.

İlaç endüstrisi, aşırı bir promosyon ve tanıtma yaptığı takdirde, hasta/doktor ilişkisini zedeleyerek, doktorun moral değerlerini değiştirmekte ve bu şekilde kısıtlanmamış bir promosyon maliyeti de, ilaç fiyatına yansiyarak, hastanın gereğinden pahalı ilaç almasına neden olmaktadır.

Bu bakımdan hükümetler veya resmi sağlık teşekkülleri, bu olumsuz sonuçlardan ötürü, ilaç endüstrisinin, doktorlara yaptığı promosyon ve reklamları kontrol altına almak istemişler ve bunu zaman içinde geliştirerek "Tıbbi Tanıtım Yönetmelikleri" hazırlamışlardır.

Bu yönetmeliker,

- Modern tıbbi bilgilerdeki yeni gelişmelerden ve
- Sürekli olarak değişen sağlık koşullarından

ötürü, zaman zaman değişikliğe uğramakta ve bu konuyu daha kontrol altına alan bir yöne doğru kaymaktadır.

Bu yeni yönetmeliklerde dikkati çeken önemli husus "Tıbbi Müesseselerin", doktorlara asgari derecede ziyaret etmelerini ve bu ziyaretlerinin çok kısa sürmesi, hastane servislerine girmemelerini şart koşmaktadır.

Ülkemizde de, ilaçta, promosyon ve reklam konusunda, hükümetlerin 1984 yılına kadar ciddi önlemler aldığı görülmektedir. Şöyleki:

- 1928 yılında çıkarılan 1262 sayılı yasa ile
- 1972 yılındaki, ilaç fiyat kararnamesi

İlaçta, promosyon ve tanıtımın nasıl yapılacağı ve bu konudaki harcamaların hangi sınırlar içinde kalacağı açıklanmaktadır.

- İlaçları övme yolunda, sahip oldukları yararlı etkileri büyütmemek,
- Sinema filmleri, ışıklı veya ışıksız duyuru, radyo ve diğer yollarla reklam yapmamak,
- Reçetesiz satışına izin verilmeyen ilaçların, tıbbi dergilerin dışında yazılı reklam yapılmamasına,
- Reklam ve promosyon harcamalarının "Gayrisafi İmalatçı Karı" içerisinde sınırlandırılmasına,

- Parasız ilaç dağıtımının, ilacın piyasaya çıkmasını izleyen ilk üç yıl içerisinde yapılmasına ve %5 oranından fazla bir numune dağıtılmasını şart koşmuştur.

Buradaki temel görüşte, bir taraftan ilacın maliyetini düşürmek, diğer taraftan da tüketici (hasta) ile üretici (ilaç sanayii) arasında, en önemli köprüyü oluşturan doktor ve eczacı üzerinde yoğunlaşan promosyon baskısını önleyerek, reçete üzerinde dolaşan doktorun kalemını ve eczanede rafa uzanan eczacının elini etkileyerek, sağlıksız bir ilaç tüketimine mani olmaktadır.

Ancak 1984'te, ilaçta "sınırlı bir serbest fiyat uygulaması" diye tanımlanan bir fiyat kararnamesi çıkmasıyla, ilaç alanında, serbest bir rekabetin yaratılması istenmiş ve özellikle tanıtım ve reklam harcamalarına büyük bir oranda serbestliği getirmiştir.

Bahis konusu fiyat kararnamesinin, 1985-1990 yılları arasında uygulanması sonucu, reçete üzerinde dolaşan doktorun kalemi ve eczanede rafa uzanan eczacının eli, belirgin bir şekilde etkilenmeye başlamış, doktor ve eczacılara iç ve dış ülke seyahatleri, hediyeler, örneğin plaj havluları, şişirme yataklar, toplar, tencere, kozmetik ürünler, çeşitli ev araçları ve hatta hatta ayakkabı boyası ve elma da dağıtılmıştır.

Şüphesiz ilaç sanayii tarafından, ilaçların tanıtımıyla ilgili kongre ve sempozyumlar tertip edildiği gibi, bazı kliniklere, araştırma yapabilmeleri için maddi katkılarda da bulunulmuştur.

Ancak kongre ve sempozyumlarda, büyük masraflar yapılmış, örneğin, çok defa 1. sınıf veya lüks otellere davet edilen doktorların yanında, onların eşleri ve çocukları da çağrılmış ve bütün bunların sarfları, ilacın maliyetine aksettirilmiştir.

Bu örneklere bir çok defa tıp fakültelerinin öğretim üyeleri de değinerek, doktor/ ilaç endüstrisi ilişkileri konusunda, açıkoturumlar yapmışlar ve basına da açıklamalarda bulunmuşlardır.

Konu, son aylarda televizyonda yapılan aıkoturumlarda, ayrıca tıp ve eczacı odalarının tertip ettiği toplantılarda da tartişılmıştır.

Bu durum karşısında, bir taraftan ilaç endüstrisi, ilaç tanıtımını bir sisteme bağlamak için "Oto Kontrol Mekanizması" kurmaya, diğer taraftan Sağlık Bakanlığının yeniden "Tıbbi Müstahzarların Tıbbi Tanıtım Yönetmeliği" ile ilaçta, "Tıbbi Tanıtma" kurallarını yeniden düzenlemek istemiştir.

1991 yılı başlarında alınan bu önlemler de istenilen sonuçları vermemiş ve yukarıda değindiğimiz şekilde bir taraftan istenmeyen şekilde, doktor/ilaç endüstrisi ilişkileri devam etmiş, diğer taraftanda bu tür promosyon maliyetleri ilaca yansiyarak, fiyatların ileri derecede artmasına neden olmaya devam etmiştir.

Bizce bu olumsuz durumun düzeltilmesi mümkündür. şöyleki:

- 1984 yılı sonunda uygulamasına geçilen, "İlaç Fiyat Kararnamesi"ndeki tanıtım ve reklam harcamaları kısıtlanmalıdır. Örneğin, Tıbbi Mümessillerin doktorları ziyaretleri, asgariye indirilmeli veya tamamen kaldırılmalıdır.

- İlaç firmalarının organize ettiği tıbbi kongre ve sempozyumlarda yapılacak muhtemel masraflar için önceden Sağlık Bakanlığından izin alınmalıdır.

İlaçta yaşanan bu i karartıcı tabloya karşılık ölkemizde dikkati çeken bir konuya değinmek istiyorum.

Sosyal sigortalar kurumu genel müdürlüğü, geçen yılın son aylarında kendi sağlık tesislerinde şu uygulamaları yapmıştır.

- İlaç tanıtımı yapan Tıbbi Mümessillerin, SSK Ünitelerindeki doktor ziyaretleri kısıtlanmış veya iptal edilmiştir. (Bu ziyaretler hastane başhekimlerinin izniyle çok az da olsa halen yapılabilmektedir.)

- Doktorların eşdeğer ilaçlardan en ucuzunu reçetelerine yazması, zorunluluğu getirilmiştir.

SSK Genel Müdürlüğü'nün bu iki önemli uygulaması, ülkemizdeki ilaç politikasına ciddi bir yön verirken, ilerde şu gelişmelere de neden olacaktır.

- Bağ-Kur ve Emekli Sandığı'nın da benzer bir uygulamaya geçmesi,
- Diğer resmi kurumların da bu konuyu gündemlerine almış olmaları,
- İlaç Sanayinin, SSK'nın bu tutumundan ötürü maliyet unsurlarını tekrar gözden geçirip, ilaçta, makul bir satış fiyatına doğru yönelmesi, bahis konusu olacaktır.

Ancak ilaç işverenlerinin bir bölümü, SSK Genel Müdürlüğü'nün bu uygulamasına engel olmak için, "İlaçta biyoyararlanım" konusunu gündeme getirmiştir.

1981 yılından itibaren, ilaçların satış fiyatlarının ucuzlatılması konusunda yapılan muhtelif girişimlerde, ilaç işverenlerinin bir bölümü, eşdeğer ilaçlar içerisinde ucuz olanının, etkili olamayacağını, tabir caizse "ucuz etin yahnisi yavan olur" noktasına getirilerek, ilaçta biyoyararlanım konusunu abartmışlar ve bugün de olduğu gibi o yıllarda da bu görüşlerinin doğruluğuna, bazı öğretim üyelerini de ikna etmişlerdir.

Şüphesiz ilaçta biyoyararlanım ciddi bir konudur ve sayıları 80-90'a varan ilaçlarda biyoyararlanımın yapılması şarttır.

Eşdeğer ilaçlarda yapılan biyoyararlanım sonuçları yayınlanmadığı sürece iddiaları ciddiye almak mümkün değildir.

Bunun gibi ilacın biyoyararlanımının ısrarla "doktorun kanısına"

birakılmak istenirse, o zaman doktora yapılan, promosyon ve tanıtımın ahlaki kurallara uyup uymadığı ciddi olarak tartışılır.

Geçmiş yıllardaki bir konuya da değinmek istiyorum.

1981-1988 yılları arasında, Sağlık Bakanlığınca toplanan hatalı ilaçların büyük bir bölümü, bahis konusu bir bölüm ilaç işverenlerinin ürettiği müstahzarlardır.

Bahis konusu bir bölüm ilaç işverenlerine şunu da hatırlatmak isterim.

Ülkemizde ilaçla ilgili bütün konularda, özellikle onun daha iyi üretilmesi konusunda, Sağlık Bakanlığının sorumlu bir bölümü vardır. Yani ilaç ve eczacılık genel müdürlüğü. Bu genel müdürlük, ilacın her türlü kontrolünü yapar ve onun piyasaya verilmesini kabul ettiğinde, ilacın kalitesini de bir oranda üstlenmiş olur. İlaç işverenlerinin bir bölümü, biyoyararlanım konusunda ilaç ve eczacılık genel müdürlüğüne yol gösterme şeklinde girişimlerde bulunmaktadır.

Bizler bunun, bir bölüm ilaç işverenlerinin biyoyararlanımın gölgesinde tanıtım ve promosyon sarflarını kamufle etme istedikleri şeklinde yorumlamaktayız.

Konuşmamı sonlandırırken, Hollanda Sağlık ve Kültür Bakanlığının bize gönderdiği, bir broşürden de bahsetmek istiyorum.

Bu broşürde Bakanlık diyor ki, "Eşdeğer ilaçlar arasında fiyat farklılıkları vardır. Bu ilaçların hepsi aynı kalitededir ve benim kontrolümden geçmiştir. En ucuzunu aldığınızda, bunun parasını devlet öder. Bu eşdeğer ilaçlar içerisinde pahalısını seçtiğiniz takdirde farkı siz ödersiniz."

Bu broşür tarafımızdan sayın İlaç ve Eczacılık Genel Müdürü'ne bundan bir süre evvel takdim edilmiştir.

Konuşmamın sonunda bir noktayı ısrarla vurgulamak istiyorum.

İlaçla ilgili konuların her birinde, hırs ve cehaletin kontrolüne özel bir dikkat gösterilmelidir.

Çünkü hırs ve cehaletin, insan sağlığına daima çok büyük zararı dokunmuştur.

İLAÇTA PATENT

* Av.Erol ARAS

İstanbul Eczacı Odası'nın evsahipliğini yaptığı kongrenizde bulunmaktan ve "İlaçta Patent" gibi önemli bir konuda görüşlerimizi sunmak fırsatına sahip olmaktan dolayı mutluyum.

Böylesine güzide ve alanında otorite olan siz konukların huzurunda 15 dakika gibi kısa bir süre içerisinde ilaçta patentin tanımı ve hukuki çerçevesini çizmeye çalışacağım. Eksik kalan yönleri olursa, bu o eksiklerin yok sayıldığından değil, zamanın getirdiği sınırlamadan olacaktır.

Patent kanun tasarısı gündeme geldiği zaman, bir kamu hizmeti anlayışıyla, başkanı bulunmaktan onur duyduğum "Genç Hukukçular Birliği Yürütme Kurulu" oluşturduğumuz komisyon ile alt yapı çalışmalarını tamamladık. İşte bu esnada, bizim gibi aynı amaçla yalnız ilaçta patent konusuna özel görevle faaliyet gösteren Eczacılar Birliği çalışmalarıyla karşılaştık. Hemen ifade etmeliyim ki çalışmalarımızda sizlerin görüşlerinden son derece yararlandık.

Patent kavramının temeli hukuka dayanır. Düşünür Delavigne "Hukuk insanların hakkaniyet lehine bulmuş oldukları en güzel keşiftir" diyerek hukuku güzel bir tarifi için sokmuştur. Tarih gerçek manada hukuka ulaşmak için verilen mücadelelerle doludur. Gerçekten de, 1989 Fransız İhtilalinden sonra Siyasal Demokrasiyi arayan insanlık bulduğu ile yetinmemiş, 1900'lü yılların ortalarına doğru "Sosyal Devlet" kavramını yakalamaya çalışmıştır. Devleti bireyin kamu haklarını kısmaması noktasından devletin bireyin ihtiyaçlarını karşılaması, sosyal güvenliğini koruması mecburiyeti noktasına gelinmiştir. Hukuk, bireyin emeğini güvenceye almak konusunda devlete ödevler yüklemiştir.

Sosyal hakları gereği gibi güvenceye ve korumaya almayan devletlerin hukuka aykırı davrandığı gerekçesiyle müeyyideyle karşılaştığı günümüz anlayışında bir hakkın, bir emeğin, bir buluşun korunmamasını anlamak, kabul etmek ve savunmak mümkün değildir. Bu bağlamda hukuk ve patent içiçe ve yakın anlamlı kavramlardır. Patent Hukukunu, esas itibarıyla, evrensel değerler olarak kabul etmek çağımızın vardığı anlayıştır. Konumuz olan ilaçta patent ise kendine mahsus özellikler taşıyan yani hukuki deyimle "Nevi şahsına münhasır" bir durum taşır. Bu istisnai durum sayılabilmektedir. Patent, başkanlarını, belirli bir ürünün eldesi, kullanımı ve satışından veya elde ediliş usulünden yaralanmayı belirli bir süre men edebilmek için o ürünün sahiplerine hükümetler tarafından verilen hukuksal ayrıcalıktır. Bundan da anlaşıldığı üzere, buluş bir yenilik göstermeli, sanayide kullanılabilecek bir konuyla ilgili olmalı ve uygulanma yeteneği bulunmalıdır. Ayrıca koruma belirli bir süreyle sınırlı olmalıdır. Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere kimsenin patentin temel tanımına itiraz etmesi, kabul etmemesi mümkün değildir. Bu bakımdan hakların gelişmesi ve güvence altına alınması çalışmalarında patente "Sınai Mülkiyet" adıyla gelişmiş ve gelişmekte olan devletler tarafından yasal ve anayasal güvence altına alınmaya çalışılmıştır.

İlaçta patent konusu incelendiği zaman görülen tablo şudur. Gelişmiş ülkeler ilaçta patenti gelişmişlik düzeyleri belli bir artı düzeyini geçtikten sonra kabul etmişlerdir. Hemen hemen her ülke patentin ilaç kısmını belirli bir geçiş dönemi sınırlamasına tabi tutmuştur. Bunu tesadüfi saymak mümkün değildir. Bu birinci tesbitimiz. İlaçta patent kabul eden ülkelerin hemen hepsi çok sayıda duruma gelmiş ve çok sayıda patente sahip ülkelerdir. Bu tesadüfi değildir. Bu da ikinci tesbitimiz. O halde konuyu tartışan otoritelerin bunları ehil olarak analiz ederek ilaçta patente evet ya da hayır demelerini gerekçelendirmeleri gerekir. Türk hukukunda mülkiyet anayasal güvence altına alınan diğer bireysel haklar gibi sıkı koruma altındadır. Ancak Anayasa'nın kamu yararıyla sınırlandırma genel ve özel istisnası burada da önemli bir uygulama alanı bulur. Şöyle ki patent konusu mevzuatımız 114 yaşındaki 1879 tarihli ihtira beratı kanunudur. Burada ilaca ihtira beratı (patent) verilemeyeceği hükmü yer alır. Bu kanunun uygulanma yöntemiyle ilgili ilk belge 8 Mayıs 1961 tarihli Kurucu Meclis kararıdır. Burada da patentin ilaçta neden yasak olduğu izah olunmuştur. Ayrıca ilaçta patentin neden istisna olması gerektiği bir itirazı inceleyen Anayasa Mahkemesi kararıyla da 28.12.1967 tarihinde tesbit edilmiştir.

Şu anda T.B.M.M.'de bulunan taslakta geçiş süresi 5 yıl olarak öngörülen ve ilaçta patentin kabülünü öngören tasarısının kamuoyunda yeterince tartışılmasının sonsuz yararı vardır. Öncelikle ulusal yararı öne alan bir anlayışla, ilgili bilimsel veriler ışığında tartışıldığı zaman verdiğimiz hukuki çerçeveye sahip patent konusundaki ilaçta patent bölümü daha net bir şekilde aydınlığa kavuşur. Ve o aydınlık içinde verilen karar daha sağlıklı daha doğru olur. Gönümüzün arzu ettiği, bir gün patentin ateşli savunucularına, buluş sayısına, araştırma imkanlarına ve ilaç sektörüne (ulusal) sahip olmaktır.

Bulduğumuz noktada bir hukukçu olarak kesin kararı kamouyunu etkileyecek meslek örgütleri temsilcilerine bırakarak Genç Hukukçular Birliği Yürütme Kurulu olarak komisyonumuzun bize sunduğu ilaçta patentin 10-15 yıl geçiş süresiyle kabul edilmesinin doğru olacağı görüş ve kanaatimizi saygı ile ifade ediyorum. Beni sabırla dinlediğiniz için şahsım ve Birliğim adına teşekkür ediyorum, kongrenize başarılar diliyorum.