

BİYOYARARLANIM VE BİYO EŞDEĞERLİK

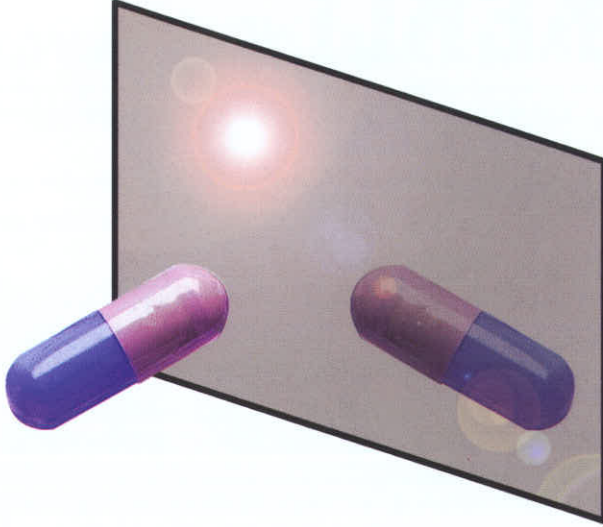
ÇALIŞMALARININ JENERİK İLAÇLARIN DEĞERLENDİRİMESİNDEKİ ÖNEMİ

Dr. Ecz. Esra DEMİRTÜRK

Kaliteli ilaç üretilmesi ve kalitenin garanti altına alınması ancak uygun şartlarda üretim, mükemmel bir kalite kontrolü ve yeterli bir izlemeyle mümkün olmaktadır. Bilindiği gibi bakanlığımız kaliteli ilaç üretimine, güvenli ilaç kullanımını sağlayabilmek için uluslararası uygulamaları dikkate alarak mevzuat düzenlemelerine gitmiş ve gitmektedir.

İlk olarak Dünya Sağlık Örgütü'nün iyi imalat kuralları hakkındaki önerileri dikkate alınarak hazırlanan "İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Yönetmeliği" 1 Kasım 1984 tarihinde yürürlüğe konmuştur. Bu yönetmelik, toplum sağlığının korunması ve tedavinin vazgeçilmez unsuru olan ilacın etki, güvenlilik ve kalite açısından istenilen özellikte üretilmesini sağlamak amacıyla üretilen, ihraç edilen, ithal edilen ve klinik araştırması yapılan ürünler de dahil tüm beşeri tıbbi ürünlerin iyi imalat uygulamalarına uygun olarak imal edilmesi ve bu çerçevede farmasötik kalite güvence sisteminin uygulanmasına dair ilke ve esasları düzenlemektedir.

Bilimsel ve teknolojik temeli nedeniyle en dinamik sanayi kollarından biri olan ilaç sanayinde, teknolojik gelişmeler ve yenilikler göz önünde bulundurularak, üretim yerleriyle ilgili Mart 1994'de hazırlanan farmasötik ürünlerin iyi imalat uygulamalarına ilişkin kılavuz 1 Ocak 1995 tarihinde yürürlüğe girmiş ve bu kılavuz gerekleriyle üretim yerlerinin denetimine başlanmıştır. İyi üretim uygulamaları, ilaçların üretim standartlarını ve kalite güvencesini sağlamak amacıyla Dünya Sağlık Örgütü tarafından saptanmış tüm üretim ve kalite denetimleriyle ilgili işlemleri kapsayan yazılı kurallardan oluşmaktadır. Yine ilacın kalitesine yönelik bilindiği üzere farmasötik müstahzarların biyoyararlanım ve biyoeşdeğerliklerinin incelenmelerinin uygulanmasıyla ilgili esasları ve farmasötik bakımdan eşdeğer olan müstahzarların biyoyararlanımlarının farklılık göstermesinin ve bu durumun tedavinin yetersizliği veya toksisite artması sonucuna sebep olabileceği sakıncaların önlemek için alınacak tedbirleri belirleyen "Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerlik Yönetmeliği" 27 Mayıs 1994 tarihinde yürürlüğe girmiştir. Biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarının orijinal ürün, jenerik ürünlerin değerlendirilmesindeki önemini tartışmadan önce konuyla ilgili bazı kavramların tanımlanması yerinde olacaktır.



**Eşdeğerlik,
bir ürünün diğer bir ürün ile
karakter, fonksiyon
ve standartlar yönünden
kıyaslanabilir olduğunu gösteren
karşılaştırma sözcüğüdür.
Eczacılıkta çok farklı eşdeğerlik
ifadeleri kullanılır.
Bunlar, kimyasal eşdeğerlik,
farmasötik eşdeğerlik ve
biyoeşdeğerlik kavramlarıdır.**

Biyoyararlanım, bir farmasötik dozaj şekliinden (intravenöz yolla kullanılanlar hariç) etkin maddenin değişmeden sistemik dolaşıma geçiş hızı ve miktarıdır. Yani ilacın etkin maddesinin vücuttaki etki yerinde varolma hızı ve derecesidir. Örneğin 100 mg dozunda uygulanan bir ilacın 80 mg'ı etki edeceği yere ulaşabiliyorsa ilacın biyoyararlanımı %80'dir. Biyoyararlanımın tanımında, intravenöz yolla kullanılan dozaj şekilleri uygulanan ilacın tümünün doğrudan kana ulaşması ve biyoyararlanımlarının %100 olması nedeniyle uygulamanın dışında tutulmuştur. Buna karşılık ağızdan alınan bir ilacın %40'ı emilmeyip barsaklarda kalıyorsa, biyoyararlanım % 60'a düşer.

Eşdeğerlik, bir ürünün diğer bir ürün ile karakter, fonksiyon ve standartlar yönünden kıyaslanabilir olduğunu gösteren karşılaştırma sözcüğüdür. Eczacılıkta çok farklı eşdeğerlik ifadeleri kullanılır. Bunlar, kimyasal eşdeğerlik, farmasötik eşdeğerlik ve biyoeşdeğerlik kavramlarıdır.

Kimyasal eşdeğerlik, iki veya daha fazla sayıda dozaj şeklinde etiketinde belirtilen miktarda aynı maddeyi içerdiğini gösterir. İki dozaj şeklinin kimyasal eşdeğer olmaları bu dozaj şekillerinin özellikleri ve kıyaslanabilirlikleri hakkında bilgi vermez. Farmasötik eşdeğer, aynı etkin maddeyi, aynı miktarda, aynı dozaj şeklinde içeren, kalite, saflık vb. farmasötik özellikleri aynı veya kıyaslanabilir olan ve farmakope standartlarına uyan ürünlerdir. Bu ürünlerin ambalajları, etiketleri, içerdikleri eksipiyenler (tat maddeleri ve presevatifler de dahil) ve son kullanma tarihleri farklı olabilir. Biyoeşdeğerlik, tek doz veya çok doz olarak aynı dozda uygulandığında biyoyararlanımları arasında önemli fark olmayan dozaj şekillerini ifade eden bir terimdir.

Terapötik eşdeğerlik, bir müstahzarın etkinliği ve güvenilirliği daha önce tespit edilmiş bir başka müstahzar ile aynı etkin maddeyi veya terapötik molekül kısmını içermesi, aynı etkinlik ve güvenilirliği klinik olarak göstermesi halidir.

Biyoyararlanım incelemelerinin gerekliliği sıralamasında oral yolla verilen müstahzarlara öncelik verilmelidir. Bunu sırasıyla sistemik

etki için rektal yoldan verilen müstahzarlar, transdermal uygulanan müstahzarlar, parenteral yoldan verilen müstahzarlar ve lokal yoldan uygulanan preparatlar (trakeobronşiyal sisteme inhalasyonla verilen antiastmatik ilaçlar dahil) izlemelidir. Farmasötik şekil açısından düşünüldüğünde ise oral verilmeye özgü farmasötik şekiller başta yer alır ve uzatılmış salın şekillerin hemen salın şekillere, enterik veya film kaplı şekillerin kaplamasız olanlara göre önceliği daha fazladır. Oral süspansiyonlar ve oral solüsyonlar ise öncelik sırasında en geride olanlardır.

Jenerik ilaç, orijinal ilacın patent altındaki koruma süresi sona erdiğinde pazara girebilen orijinal ilaçla aynı etkin maddeyi, aynı miktarda ve aynı farmasötik şekilde içeren ve biyoeşdeğer olduğu kanıtlanmış ilaçlardır. Bu ilaçların ruhsat alabilmesi için öncü ilaçla aynı etkin maddeyi aynı miktarda içermesinin yanı sıra tüm farmakope ve İyi Üretim Uygulamaları (GMP) kurallarına uygun bir şekilde üretilmiş olması da gerekmektedir. Jenerik ilaç konusunun oldukça tartışmalı bir konu olması ve jenerik ilaç üretimini etik bulmayan bir kesimin yanı sıra işin ekonomik boyutunun oldukça karlı olması nedeniyle günümüzde biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları giderek daha büyük önem kazanmaktadır.

Dünyadaki büyük ilaç şirketleri, yeni bir ilaç üretebilmek için, uzun yıllar süren laboratuvar çalışmaları yapmakta ve yeni bir ilaç için ortalama 880 milyon dolar harcamaktadırlar. Araştırılan on bin molekülden sadece birinin ilaç olabildiği bu işin ne kadar zahmetli ve pahalı olduğunu göstergesidir. Tabii bu araştırmaları yürüten firmalar bu kadar zaman ve paranın karşılığı olarak da, buldukları ilacın patentini ve üretim ruhsatını on yıl süreyle almaktadırlar. On yıl boyunca bir ilacın üretimi ve satış hakkı tek firmaya verildiğinde otomatik olarak taklidinin üretilmesi de yasaklanmış olmaktadır. Böylece araştırma yapan firmanın Ar-Ge masraflarını çıkartması ve belli bir kâr etmesi güvence altına alınmaya çalışılmaktadır. Güvenceye alınması firmaların Ar-Ge çalışmalarına devam etmesini ve yeni ilaçlar bulup, geliştirmesini sağlamaktadır.