

Devletin İlaç Karşısında Ortaya Çıkacak Gelişmelerin Dışında Kalması Düşünülemez

Ecz. A. Savaş ARPACIOĞLU

Amasya Milletvekili

İlaç ve konusu ile içiçe olan eczacılık mesleğinin bugüne dek geçirdiği evrimi incelemeye kalktığımızda çağdaş teknolojiyi ve sosyal konumu içerisindeki gelişmelerinin ne denli geri planlarda kaldığını görürüz.

Ülkemizin içinde bulunduğu sosyo-ekonomik durumu gözönünde tutar ve sorunlara yaklaşımın ve boyutlarının artık zamana bırakılamayacağı aşikâr olarak gözönüne çıkmakta ve çareleri de bir an evvel akılcı bir yaklaşımla çözüme kavuşturulma gereksinimi de apaçık görülmektedir.

İçersinde bulunduğu güç koşullara rağmen tedavi unsurunun gerçek katmanı ve etmeni eczacı, belki de manevi ölçülerde kendisini mutlu hissedebilmektedir.

Bu onuru da her zaman içerisinde en hassas bir şekilde taşımıştır.

Mesleğin bugünkü sorunlarına ve çarelerinin aranmasına yine kendi özverileri çerçevesinde çözüm'enebileceği akla gelebilirse de Devlet des-

teğine ve yasal düzenlemelerde daha çağdaş, daha yaygın ve atılımcı uygulamalarında koşullara göre gereksinimi apaçık ortaya çıkmaktadır.

Bugünkü şartların kooperatifleşmeyi ne denli müsbet bir uygulama olarak ortaya çıkarttığı gibi. Ancak daha yaygın ve etken bir oluşumla meselelerin aşılması daha kolaylaşacak ve yeni bazı müsbet oluşumları da beraberinde getireceği kanısını taşımaktayım.

Gelişen istihdam şartlarının ve ağır finans zorluklarının, hatta imalata yönelmenin başlıca etkeninin, sosyal dayanışma ile beraber kooperatifleşmenin hız'a gelişmesi gerektiği kendiliğinden ortaya çıkar.

İlacın toplumsal niteliklerinin gözönünde bulundurulması halinde bu konunun, serbest piyasa güçlerine terk edilmesinin ne denli tehlikelere yol açacağı kuşkusuzdur.

1262 sayılı yasa ile ilaç itihali ve üretimine Devlet kontrolü getirilmiştir. Fakat üretimin serbest piyasa güçlerine teslim edilmesi hatta fi-

yatlarının serbest piyasa güçlerine teslim edilmesi hatta fiyatların serbest bırakılması yarın için telafisi zor olacak sakıncalar ortaya çıkartacağı gibi her geri atılacak adımın da bu adımın altında ezilecek kitle eczacılık mesleği olacaktır. Devletin ilaç karşısında ortaya çıkacak gelişmelerin dışında kalması düşünülemez gibi, ilaç sanayinin ve piyasasının düzenlenmesi ve

denetimi sosyal devlet anlayışının bir gereğidir.

Anılan boşluklar altında kısaca görüşlerimi açıklamaya çalıştığım konuların öz hatları ile sağlık hizmetlerinin ve bu hizmetin bir aracı olan ilacın ve onun faziletli bireyi eczacı meslektaşlarımın yeni yılında başarı dileklerimi sunar (vurgular) engin saygılar ile tirim.

Eczacılar Ticaret Siciline Kayıt Yaptıracaklar

Bilindiği gibi eczane sahibi meslektaşlarımızın yeni yılda defter tasdiki için ticaret siciline üye olmaları gerekmektedir. Bu arada Ticaret Sicil kaydı ile Ticaret Odası kaydı konusunun karıştırıldığı görülmüştür. Zaman zaman üyelerimizde olduğu gibi noterlerce de konunun yanlış anlaşılması üzerine Odamız Merkez Heyetine başvurarak durumun açıklığa kavuşturulmasını istemiştir. Merkez Heyetinden gelen ve Noterlere de tebliğ edilen yazının metni aşağıya çıkarılmıştır. Meslektaşlarımızın konunun önemi bakımından yazıyı iyice değerlendirmeleri gerekmektedir.

TÜRKİYE NOTERLER BİRLİĞİ
BAŞKANLIĞI

Özü: Eczacıların Ticari
Statüsü Hakkında

Servis: Hukuk
Sayı No: 789

Ankara

G E N E L G E (4)

..... NOTER ODASI BAŞKANLIĞINA
..... NOTERLİĞİNE

Eczacılar Birliği Genel Sekreterliği yazısında ekte gönderdikleri Yargıtay Dördüncü Hukuk Dairesinin 22 Eylül 1978 gün ve 977/11678 - 978/10267 sayılı kararına rağmen noterlerin defter onaylamasında eczacılardan «Sicil tasdiknamesi» aradıklarını bildirmişti.

Bunun üzerine Yargıtay Dördüncü Dairesi ile Ticaret Dairesi kararı karşısında yapılacak işlem Adalet Bakanlığından sorulmuş alınan 28 Ocak 1980 gün ve 1923 sayılı yazılarında aynen, sözü edilen Yargıtay kararı, Eczacı Odasına kayıtlı bulunan eczacıların ayrıca ticaret ve sanayi odasına kayıt mükellefiyetlerinin bulunmadığını vurgulamaktadır.

Bu karara dayanılarak yapılan itiraz yazısındaki anlatımdan, Türk Ticaret Kanunu ile Ticaret Sicili Tüzüğü hükümlerine göre kurulup faaliyetini sürdüren ve tacirlerin ünvanları ile ticari işletmelerinin resmi tescil mercii olan «Ticaret Sicil Memurluğu»

ile 5590 sayılı Kanuna göre müseccel tacirler tarafından kurulan ve birer mesleki teşekkül olan Odaların karıştırıldığı izlenimi edinilmiştir.

Şöyleki Yargıtay Onbirinci Hukuk Dairesinin 27 Ocak 1976 tarihli kararına atfen yayınlanan 17 Mayıs 1976 tarih ve 5/49 13534 sayılı Bakanlığımız genelgesinde, yüksek mahkeme kararı ile tacir oldukları belirlenen eczacıların mahalli ticaret siciline tescillerini yaptırmaları gerektiği vurgulanmış olup, hiçbir surette eczacıların mesleki teşekkül olan ticaret ve sanayi odasına kayıt zorunluluklarından söz edilmemiştir.

Diğer taraftan defter tasdiki isteyen eczacılardan Türk Ticaret Kanununun 69. maddesine göre noterlerin arayacakları belge Ticaret Odasınca verilmiş kimlik veya kayıt belgesi olmayıp, Ticaret Sicili tüzüğü'nün 104. maddesi hükmü uyarınca ilgili Ticaret Sicili Memurluğu tarafından düzenlenmiş «Sicil Tasdiknamesidir».

Bu nedenledir ki, defter tasdiki için Ticaret Odası veya eşdeğerdeki eczacı odası tarafından verilen belgeleri yeterli saymayarak «sicil tasdiknamesi» göstermesini isteyen noterlerin davranışında bir usulsüzlük görülmemiştir» denilmektedir.

Bilinmesini rica ederim.

Saygılarımla,
Başkan
Fuat Bilgin Y.
(Beyoğlu 8. Noteri)

İlaçlarda Kalite Sorunu ve Biyoyararlılık*

Son yıllarda ilaçta kalite konusu ile birlikte «Biyoyararlılık» diye adlandırılan bir terimin sık kullanıldığını görüyoruz. Uluslararası farmakopelerde henüz sınırları çizilmemiş olmasına karşın çok çeşitli amaçlarla kullanılan bu terim bu nedenle zaman zaman yanlış anlamlar da kazanmaktadır. Bu yazının amacı çeşitli yayınlardan yararlanarak konunun kapsamını ve ilacın kalitesi ile olan ilişkilerini irdelemektedir.

Uzman olmayan bir kişinin yaklaşımı ilk önce biyoyararlılık teriminin tanımını araştırmak durumunda kaldık. Araştırdığımız kadarıyla biyoyararlılık teriminin bugün kabul edilmiş tek bir tanımı yoktur. Fakat yapılan tüm tanımlar ilaçların insan vücudunda absorpsiyonu ile kan ve vücut sıvılarındaki oranlarını içermektedir. Çok genel anlamda yapılan bir tanım şöyledir: «Biyoyararlılık ilacın insan vücudunda absorpsiyon hız ve derecesidir.» Konunun en çok tartışıldığı ülkelerin başında gelen Amerika Birleşik Devletlerinde FDA biyoyararlılığı «basit olarak bir ilacın kan

seviyesi ve idrar yoluyla atılım hızı, kısa deyişle invivo farmakolojik çalışmalarla belirlenen absorpsiyon seviyesidir» biçiminde tanımlamıştır.

Terimin kapsam ve tanımı üzerindeki karışıklıklara ek olarak biyoyararlılıkta kullanılacak ölçü ve sınırlar da henüz belirlenmemiş görünmektedir. Biyoyararlılıkta istatistiksel olarak % 20 veya daha az farklılıkların herhangi bir ilaçla elde edilen terapötik cevabı önemli oranda etkileme olasılığının bulunmadığını öne süren görüşler bulunmakla birlikte, yapılan çalışmalar bazı ilaçlarda bu farklılığın da tolere edilemeyeceğini göstermektedir. Kabul edilebilirlik sınırları ilaçtan ilaca değiştiği gibi ilacı kullanan hastadan hastaya da değişmektedir. Bu arada henüz terapötik etki ile biyoyararlılık arasındaki ilişki de kesin olarak aydınlanmış değildir. İlaçların biyolojik olarak ekivalan olmaları (Biyoesdeğerlik) terapötik ekivalansı (eşdeğerliği) sağlarsa da biyoinekivalansın terapötik inekivalans olmadığı bilim adamlarınca belirtilmektedir.

(*) Bu yazı YURTOĞLU İLAÇ SANAYİ araştırma servisinde hazırlanmıştır.

Günümüzde ilaçların vücut sıvılarında ve kandaki konsantrasyonlarının ölçülmesi biçiminde yapılan biyoyararlılık çalışmaları bugün her ilaç için geçerli ve kabul edilebilir bir metod geliştirilmemiş olduğundan sınırlı kalmaktadır. Ayrıca yine yapılan çalışmalar kan konsantrasyonlarının sayıları pek az olan bazı ilaçlarda farklılık gösterdiğini bunun dışında formülasyondan kaynaklanan farklılıkların tolere edilebileceğini göstermektedir. Ancak bu konuda şimdiden kesin bir yargıya varmak güçtür.

Günümüzde bilim adamlarının çözmeye çalıştıkları başlıca sorular şunlardır:

- 1— Değişik formülasyonlar arasındaki biyoyararlılık farkları klinik yönden önemli bir farklılık göstermekte midir?
- 2— Eğer gösteriyorsa, bu farklara hangi sıklıkta rastlanmaktadır?
- 3— Biyoyararlılık problemleri az sayıda ilaca özel standartlara uyacak şekilde biyoyararlılık testleri uygulanması ile sınırlanabilir mi?
- 4— Formülasyonlara uygulanan in vivo testler jenerik yönden ekivalan olan ürünlerin terapötik yönden ekivalan olduklarını ka-

nıtlamak için yeterli midir? Bu konudaki tartışmalar sürmektedir. Kuşkusuz bu tartışmalar biyoyararlılığın terapötik etki ile olan ilişkisinin derecesi aydınlanıncaya kadar sürecektir.

İlacın kalitesi ile bağlantılı olarak biyoyararlılık konusu ele alındığında kullanılan aktif maddenin özellikleri ve formülasyon akla gelmektedir. Biyoyararlılık konusunun genelde bu iki parametreye bağlı imiş gibi gösterilmesi eğilimine karşılık aktif maddenin ve formülasyonun özelliklerinin yanı sıra biyoyararlılığa hastanın özellikleri, midenin boş ya da dolu oluşu, gastrointestinal hastalıklar, karaciğer ve böbrek hastalıkları, tedavi edilen hastalığın niteliği, vücudun ilacı elimine etme kapasitesi gibi daha birçok faktör etki etmektedir.

Biyoyararlılık kısaca dolaşıma geçen serbest ilaç miktarı olarak tanımlanırsa kuşkusuz oral yoldan kullanılan ilaçlarda bu probleme daha sık rastlanmaktadır. Bu nedenle genelde tüm ilaç formları için geçerli olmakla birlikte, oral yoldan kullanılan ilaçlarda aktif madde sistemik dolaşıma geçmeden önce birçok engeli aşmak durumunda olduğundan yapılan çalışmalar da-

ha çok bu grup ilaçlar üzerine yoğunlaşmıştır. Oral yoldan kullanılan ilaçlarda aktif maddenin özelliklerine ilişkin çalışmalar, maddenin kristal yapısı, partikül büyüklüğü, amorf ya da polimorf yapıda oluşu gibi çözünürlüğe etki eden faktörlerin dolayısıyla absorpsiyona da etki ettiğini göstermektedir. Buna örnek olarak griseofulvin'nin mikronize formunun daha hızlı dissolusyona uğramasına karşın partikül büyüklüğünün artması dissolusyonu yavaşlatmaktadır. Nitrofurantoin gibi bazı maddelerde ise partiküllerin küçültülmesi istenmez. Çünkü bu maddenin partiküllerinin küçültülmesi sonucu dissolusyonun artması absorpsiyon hızını arttırmakta buna karşılık ilacın toksik etkileri de artmaktadır. Sonuç olarak aktif maddenin kullanılacak formunun seçilmesi tamamiyle ilacın absorpsiyon hızı ile uygun kan konsantrasyonunun sağlanması açısından kimi ilaçta istenen bir durum bir başka ilaçta istenmeyecektir. Ancak bu kural maddenin formunun ilacın dissolusyon ve absorpsiyonunu önemli oranda etkilediği durumlar için geçerlidir.

İlacın formülasyonundan kaynaklanan biyoyararlılık

problemlerine oral yoldan kullanılan ilaçlarda daha sık rastlanmaktadır. Ancak bu çalışmaların henüz sayılı birkaç ilaç için geçerli olduğunu ve bu alanda daha çok çalışmaya gerek olduğunu unutmamak gereklidir. Dosaaj formuna bağlı etkiler; katkı maddeleri, fabrikasyon ve seçilen formun uygunluğu gibi bazı faktörleri içerir. Genelde katkı maddelerinin ilacın terapötik performansını etkilemeyeceği düşünülür. Oysa yapılan klinik çalışmalar formülasyon gereği konulan katkı maddelerinin bazı ilaçların kan seviyelerini önemli oranda etkilediğini göstermektedir. Bu maddeler genellikle ilacın çözünürlüğünü azaltarak ya da artırarak ilacın membranlardan geçmesine etki ederler.

Örneğin salisilik asit tabletlerinde nişasta oranının artmasına bağlı olarak dissolusyonun arttığı ve in vivo biyoyararlanımın da buna paralel olarak arttığı gösterilmiştir. Bu arada fabrikasyonun etkisi, özellikle tabletlerde sıkıştırma şiddeti ilacın absorpsiyonunu arttıran ya da azaltan bir faktör olarak belirtilmektedir. Oral yoldan kullanılan ilaçlarda aktif maddenin serbest hale geçişi ile ilacın seçilen formu arasındaki ilişki şöyle sıralanmaktadır:

İlacın serbest hale
geçme hızının artması

Hızlı absorpsiyon istenildiği zaman ilacın sudaki solusyonları yağlenir. Ancak ilaç arın tadarının, kokularının gizlenmesi ya da stabilite problemleri her zaman bunu mümkün kılmaz. Bu nedenle ilaç formları optimal bir terapötik etkiyi sağlayacak şekilde seçilirler.

Biyoyararlılığın ilacın üretimi ve kalitesi ile ilişkisi çok genel bir yaklaşımla bu çerçevede içinde değerlendirilmektedir. Aktif maddenin ve formülasyonun bazı ilaçlarda absorpsiyon hızı ve kan seviyesini olumlu ya da olumsuz yönde etkilediği kesindir. Ancak ilaçların kan seviyelerinin biyoyararlılıkla ilişkisi ilk zamanlarda ilacın absorpsiyon hızının artırılması olarak tanımlandığı halde bugün bu yaklaşım ilacın absorpsiyon hızının hesaplanarak optimum kan konsantrasyonunun sağlanması biçiminde değişmiştir. Biyoyararlılık konusunda bu önemli bir noktayı oluşturmaktadır. Bunu verilen bir örnekle açıklamaya çalışalım : Aşağıdaki şekil bir ilacın aynı miktarının oral yoldan üç de-

↑
Sulu solusyonlar
Suspansiyonlar
Tozlar
Kapsüller
Tabletler
Kaplı tabletler

ğişik formülasyonda verilmesi sonucu kan seviyesi açısından kıyaslamasını göstermektedir.

I. formülasyon en az etki konsantrasyonuna II. formülden daha önce ulaşmıştır. III. formül ise bu konsantrasyona hiç ulaşmamıştır. Burada kan seviyeleri açısından kıyasladığımızda I II III olarak değerlendirmek gerekir. Oysa etki süreleri kıyaslandığında yağlenmesi gereken form II olmaktadır. Bu durumda II I III olmaktadır. Bu üç formülasyonun belirli bir değer taşıyabilmesi için seçilecek ilaç çok önemlidir.

I. formül kanda ani ve en yüksek seviyeye ulaştığından toksisitesinin şiddetine bağlı olarak (maksimum güvenilir konsantrasyonu aştığı için) kullanışlı olabilir. Örneğin bu üç formülasyon aspirin için kullanılırsa I. formül şiddetli baş ağrılarında toksisiteye bağlı olarak az bir kulak çınlamasına razı olunarak yağlenebilir. Genelde bu üç formülden en uygunu II. formülasyondur. Oysa III. formül bile uygun doz aralıkları ile son-

radan gelen dozların minimum etki konsantrasyonunu aşabileceği gözönüne alınırsa tek dozda etkili olmadığı halde bazı durumlarda kullanılabilir. Görüldüğü gibi çeşitli nedenlerle hızlı dissolusyon ve buna bağlı olarak hızlı absorpsiyon her zaman istenen bir durum değildir.

Biyoyararlılığın ölçülmesinde ideal olarak verilen ilaç ile onun etki yeri (reseptör site) arasındaki alışverişe bağlı olarak klinik cevabın ölçülmesi istenmektedir. Ancak bunun pratik olarak ölçülmesi mümkün olmamaktadır. Bu nedenle ilaçlarda (ki bugün ancak çok az sayıda ilaç üzerinde çalışma yapılmıştır) biyoyararlılığın ölçülmesinde kullanılan metodlar daha çok indirekt metodlardır. İlacın gastrointestinal sistemde dağılması ve çözünürlüğünün doğrudan ölçülmesi kesin olarak mümkün olmadığından geliştirilen in vitro metodlarla çalışmalar desteklenmektedir. USP ve BP gibi farmakopelerde ilaçların kapsül ve tablet formlarının dağılma kontrollerinin yanı sıra bazı ilaçlar için çözünürlük testleri geliştirilmiştir. Ancak bu testler ilaçların biyoyararlılıkları konusunda kesin ölçüler olmaktan uzaktır. Çünkü önemli olan ilacın absorpsiyonu olduğuna göre, çözünürlü-

ğün tam olması ilacın istenen düzeyde absorpsiyona uğradığının kesin delili değildir.

Sonuç olarak biyoyararlılık konusu günümüzde gerek tanım gerekse ölçümler açısından yeterince açıklığa kavuşmamış ve ilgili uzmanların üzerinde çok daha fazla çalışmaların yapılması gerektiği noktasında birleştikleri bir konudur. Biyoyararlılığın özellikle bazı ilaçlarda önemli ve üstünde durulması gereken bir sorun olduğunu kabul ederek, konunun hangi koşullarda ve ne amaçla ortaya atıldığı noktasında da durmak gerekmektedir. Günümüzde ülkelerin sağlık otoritelerinin ilaç tüketimini kontrol altına almak ve ilaç maliyetlerini düşürmek yolunda almak istedikleri önlemlere karşı çokuluslu kuruluşlarca ortaya atılan ilk konu biyoyararlılık olmaktadır. Konunun şanssızlığı burada yatmaktadır. Biyoyararlılığın maliyetleri arttırma yolunda bir savunma silahı olarak kullanılması, gereğinden fazla abartılması tehlikesini içerdiği gibi; önceden saydığımız diğer faktörler dışında formülasyon ya da aktif maddenin özelliklerinden kaynaklanan ve terapötik etkiyi önemli oranda kısıtlayan durumlarda konunun küçümsemesi de bir başka tehlikeyi

oluşturmaktadır. Biyoyararlılık konusuna akılcı yaklaşım terapötik etkiyi önemli oranda değiştirdiği tesbit edilen ilaçlarda tek tip formülasyona gidilmesi olacaktır. Klinik uygulamaların son derece kısıtlı olduğu gelişmekte olan ülkelerde ise bu mutlak bir zorunluluktur. Herkesin Amerika'ya yeniden keşfetmesinin gereksizliği açıktır.

Referanslar :

- 1— Anders Goth: Medical Pharmacology, Texas 1981
- 2— G.S. Avery: Drug Treatment,

Principles and Practise of Clinical Pharmacology and Trerapeutics, Adis Press, N.Y. 1980

- 3— J. Blanchard, Gastrointestinal Absorption, 1978
- 4— C.C. Edwards: Bioavailability of Drugs, Pharmacology, 1972
- 5— A. Goldstein, L. Aronow, M. Kalman: Principles of Drug Action, The Basis of Pharmacology
- 6— Prof. Dr. Cankat Tolunay: İlaçlarda Kan Seviyesi ve Etki İlişkisi (Kalp ve Damar Hastalıklarında İlaç Tedavisi) 1978
- 7— Milo Gibaldi (Çev: Doç. Dr. Gül Ayanoglu) Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik, 1978