

İlaçta Yabancı Sermaye Tartışılıyor

SAKIP SABANCI: «Türkiye’de ilaç fabrikası yapılacak dediler. Varillerle getirdiler ilacı. Varilleri Gutuya gopyup sattılar. Buna sanayi dediler. Bu gabil yabancı sermayeyi eve sokmam ben.»

İlaçta Yabancı Sermaye sorunu yıllardır tartışılır durur. Uzun yıllar Yabancı Sermayenin ne getirdiği ne götürdüğü anlatıldı durdu. Dinleyen, kulak asan olmadı. Hatta Yabancı Sermayeye karşı olmak belli görüşteki insanların kökü dışarda fikirleri olarak tanıtıldı. Ne zamana kadar? Taaki söylenenler bir bir haklı çıkmaya başlayıncaya kadar. İşadamlarımızın feryat figanları göğeye çıkana kadar. Kıymetli Holdinglerimizin temsilcilerimi kökü dışarda fikirlerden esinlendiler, yoksa gerçeğimi gördüler orası bizi ilgilendirmez ama Sabancı İmparatorluğunun başı Sakıp Sabancı’nın Erkekçe dergisinin Ocak 1984 sayısında yayınlanan röportajında İlaçta Yabancı Sermaye konusunda ettiği sözler bize ilginç geldi. İstedik ki bu görüşlerini tüm meslektaşlarımız okusun öğrensin.

Aslında, işi gücü devlet adamlarıyla, görkemli kişilerle, toplumun seçkin kulları ile, güler yüzlü patronlarla oturup

kalkmak olan Sakıp Sabancı, genellikle seçkinlerin dili olan İstanbul Türkçesini konuşmuyor. Kısaca anlatmak gerekirse, Kayseri-Adana karışımı bir dil kullanıyor. «K» harfini kullanmıyor, yerine «G» harfini yeğliyor. «R» harfini de genellikle yutuyor.

Ve Sabancı’nın tüm bu sevimli şivesiyle ilk kez «ben sosyal demokratım gardaşım» dediği röportajının bir bölümünü sunuyoruz.

Erkekçe — Bir sözünüz var «refaha giden yol fukaralığı paylaşmaktan geçmez» diye. Böyle bir savı öne sürene rastladınız mı bugüne dek?

Sabancı — Her sözün, hangi zamanda, hangi koşullarda yapılan konuşmaya bağlı. O sözün önünde ne vardı, arkasında ne vardı. Niçin söylendi? Ona bakmak lazım... Ben şunu söylüyorum: Fukaralık faturasını paylaşma kavgasına devam etmeyelim. Üretilmeyen malın paylaşma kavgası bizi bir yere vordırmaz. Bizi üreti-

mi artırmak bir yere vardır. Ama bir zamanlar eğri büğrü işler çok yapıyordu. Eğri büğrü sloganlar çok atılıyordu...

Erkekçe — Galiba «fukaralığı bölüşelim» biçiminde değildi söylenen. «Olanakları bölüşelim» yolundaydı o söz... Çünkü fukaralığın yaygınlaştırılarak bölüşülmesini kimse savunmaz. Ne dersiniz?

Sabancı — Hayır, yabancı sermaye geldiği zaman sömürü dediği zaman, fukaralığın faturasını bölüşmeye devam devam edecem demektir...

Erkekçe — Yabancı sermaye plansız, programsız geliyor deniliyordu galiba... Ayrıca yabancı sermaye kolay kazanaçağı alanı tercih eder...

Sabancı — Tabii, kolay kazanacağı yere gider...

Erkekçe — Yabancı sermayenin temel yatırımlara yönelmemesine, montaj, gazoz, ciilet gibi alanları kârlı bulmasına karşı çıkılmıyor muydu?

Sabancı — Dünyanın her yerinde yabancı sermaye kullanılıyor. Yabancı teknoloji den faydalanılıyor. Yabancı sermaye gendi menfaatını aramak için buraya geliyor. En kestirme yoldan nasıl kazanırım diye geliyor. Ben ev saabiyim. Türk vatandaşiyim. Ama ben akıllı değilsem, iyi müzakere-

ci değilsem, ben bilmiyorsa m, onların istedikleri olur. Türkiye’de ilaç fabrikası yapacak dediler. Varillerle getirdiler ilacı. Varillen. Gutuya goyup sat tılar. Buna sanayi dediler. «Vay ahlaksızlar!...» dedin mi? «Dur ağam» diyor. «Yalnız başına o adamı suçlamayalım. Varilin içinden getirip gutuya goyacağını proje etmiş. Fizibilitesini sana getirmiş. Senin muhtelif mercilerin buna bakmış. İncelemiş. Müsadeyi vermişsin. İkinci suçlu benim...» Bu gabil yabancı sermayeyi eve sokmam ben. Sokmazdım. Soktu diye yalnız onu suçlama. Şimdi sen gapıları açmışsın. Cebindeki paraları da goymuşsun önüne. Evi bırakıp garı goca gezmeye gitmişsin. Geldi bizim malı aldı diyon. Yahu gardaşım hırsız, hırsız olmaya hırsız ama, sen de gapıları açmışsın be...

Erkekçe — Yabancı sermaye değil, özde suçlanan kapıları açan değil miydi?

Sabancı — Ha işte... Anlat tığım misaller vardı ya, varil den guduya goyma, yabancı sermaye kötüdür, dedirtti bize... Yabancı sermaye kötüdür deyince, bu sefer sütt en ağzımız yandığı için alayı için «kötüdür» diyoruz.

Erkekçe — Yabancı sermayeyi siz de kullandınız...

Sabancı — Ben yabancı sermayeyi hiç getirmedim.

Erkekçe — Nasıl olur?

Sabancı — Teknoloji aldım. Mühendislik aldım. Para değil... Hiç kimseyle ortak olmadım.

Erkekçe — Neden?

Sabancı — Ne getiriyor Türkiye'ye? Ne götürüyor Türkiye'den? Getirdiği, götürdüğünden daha ağır, daha çoksa hoş geldi...

Erkekçe — Geçmişte «bozguncu» diye suçlanan solcular da bunu istiyorlardı...

Sabancı — Ona tamam...

Erkekçe — İlaç sanayinde yabancı sermaye halâ «montaj» durağında. Dediğiniz gibi varille getiriyor. Türkiye'de kutulara koyuyor ya da ambalajlayıp piyasaya sürüyor...

Sabancı — Çok kötü geldi ve sürdürüyor onu...

Erkekçe — Gerçek sanayi olarak değil, böyle «montaj sanayi» olarak geldiği için ya-

bancı sermayeye karşı çıkılmıştı, ama...

Sabancı — Yok gardaşım. bak ilaç sanayiindeki örneğimizi alalım. Gırk (40) sene evvel gelmiş. Deseydik ki, müsadeyi verirken... Şekerim Türkiye'de herkes yalınayak. Gırk sene evvel... Adam gırk sene evvel gelmiş. Ben ortağım. O gün gelirken diyecektik ki adama, «varille getirip gutuya goymanı kabul ediyorum. İkinci beş yıl var ya, ikinci beş yılda, sen Türkiye'de üretecen. Üçüncü beş yılda sen şu şu maddeleri üretip yerli muhtevayı buraya getirecen. Dördüncü beş yıl da...» Kararnameyi böyle çıkarsaydık, biz şimdi adamı suçlamazdık. Yabancıyı suçlamazdık.

Erkekçe — Suçlanan yabancı değil, onunla işbirliği yapan, yani sizin «gomprador» dediğinizle, onlara bu olanağı sağlayanlar...

Sabancı — Hemfikiriz gardaşım. İşin ucunu iyi dudsaydık, hangi noktada yapmış herif, govalardık. Kimse bize bişeycik diyemezdi.

Yeni ilaçların bulunması ve değerlendirilmesinde göz önüne alınması gereken noktalar

Bülent KIRAN*

ÖZET:

Bu makalede yeni ilaçların keşfedilmesi ve değerlendirilmesi için izlenmesi gereken temel prensiplere ait bilgiler derlenmiştir.

INVESTIGATION and APPRECIATION OF THE NEW DRUGS

SUMMARY:

Through this article, the basic principles which should be taken into consideration in course of the evaluation and discovery of the new drugs formulations are given.

GİRİŞ:

Yeni bir ilacın geliştirilmesinin yoğun çalışmalar ve büyük masraflar gerektiren bir işlem olduğu tartışma götürme götürmez bir gerçektir. Eczacı, farmakolog, toksikolog, kimyager, klinik farmakolog ve bilim dalları arasında sağlıklı bir bilgi transferini gerektirir.

Bilim ve teknolojinin hızla ilerlemesine bağlı olarak eskiden kullanılan pek çok ilacın yakın bir gelecekte «demode» olmuş ilaçlar kategorisine girmesi olasıdır.

Nitekim, «Transdermal Terapötik Sistem» adı ile bilinen ve İsviçre'de ünlü bir ilaç firması tarafından üretilen, yağı veya bant şeklindeki ilaçların bugün başta Amerika Birleşik Devletleri olmak üzere bir çok Avrupa ülkesinde «Angina Pectoris» tedavisinde kullanılması bunun en belirgin örneklerinden birisidir (1).

Teknolojide ileri ülkelerin, ilaç araştırması ve yapımı ile uğraşan endüstriyel kuruluşları arasındaki rekabetinde yeni ilaçların geliştirilmesindeki rolü küçümsenemez. Bu dinamik süreç içinde yeni ilaçların bulunması, değerlendirilmesi ve mevcut ilaçlara göre yarar/zarar oranı bakımından konularının belirlenmesi hususunda göz önünde bulundurulma-

* Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi IV. sınıf öğrencisi Bornova-İZMİR

sı gereken (2) noktalar: şöyle sıralayabiliriz:

1. Uygulanacak Çalışma Yöntemlerinin Saptanması:

Gerçek şudur ki, artık günümüzde bireysel olarak yeni buluşlara yönelme fikri gittikçe önemini yitirmektedir. Öncelikle amaca yönelik bir ekibin kurulması ve ekip bireyleri arasında sağlıklı bir koordinasyon sağlanması gereklidir. Yeni bir ilacın geliştirilmesi büyük masraflar gerektirdiğinden üniversitelerimiz ile sanayi kuruluşlarının güçlerinin birleştirilmesi sorunun çözümünde kolaylık sağlayacak önemli faktörlerden biridir.

2. Ulaşılmak İstenilen Hedefe Göre Uygun Ham Madde Tesbiti:

2.1 Bitkisel ve Hayvansal Kaynaklardan İlaç Hazırlanması:

Bu yöntem ilaç hazırlamada bilinen yöntemlerin en eskisidir (2). Büyük bir laboratuvar olan doğanın yaratıcı kapasitesi insanın yapma ve yaratma gücünden kat kat üstündür. «Doğa en büyük kimyacıdır» sözü bunu doğrular (3). Ülkemizin zengin bir bitki florasına ve hayvan potansiyeline sahip olması, ekonomik kaynaklarını nksıtlı oluşu ve sentez yolu ile ilaç yapımı ola-

naklarının tam gelişmemiş olması doğal kaynakların önemini bir kat daha arttırmaktadır. Kaldı ki, günümüzde teknolojiye ileri ülkeler bile bugün yeniden doğal kaynaklara yönelmektedirler. Bu açıdan, doğal kaynaklardan elde edilen ilaçların geliştirilmesi ve bu tür etkin ilaçların kullanılmasının teşvik edilmesi yeterli ve ucuz ilaçların sağlanması bakımından akılcı bir yaklaşım olacaktır (2).

Bitkisel kaynaklı ilaç ham maddeleri;

1. Yaş bitki veya yaş bitki organlarının
2. Organların (kurutulmuş bitki kısımlarının
3. Bitkilerden izole edilen saf maddelerin

işlenmesi sonu elde edilirler (4).

Alkoloidler, glikozitler, eterik yağlar, acı maddeler, debağ maddeleri (protein çökeltilici etkisi ile hayvansal postu deriye çeviren bitkisel maddeleri ntümü) önemli bitkisel etken maddelerdendir (4).

İlaç yapımında kullanılan bitkisel drogların tanıma, saflık ve etken bileşiklerinin kontrolleri, botanik, fizikokimyasal ve farmakolojik metodlar ile yapılmaktadır. Bilimsel alan-

daki süratli gelişmeler karşısında bu kontrol metodlarında etkilenmekte ve farmakopelerde kayıtlı analizler bu gelişmelerin gerisinde kalabilmektedir (5). Bu açıdan bu alandaki yeni gelişmelerin izlenmesinde, eczacı - farmakognozistlere önemli görevler düşmektedir. Bugün tıbbi etkiye sahip 15.000 kadar bitki bilinmektedir (6). Oysa dünya üzerinde canlıların en büyük kısmını hayvanlar (hayvanların en önemli kısmını böcekler) teşkil etmektedir. Buna karşılık hayvansal drogların miktarı 100 civarındadır (7). Ancak prostoglandinler gibi günümüzde obstetik ve jinekolojide önemli kullanım yerlerine sahip olan ve diğer tıp dallarında ilginç kullanıma potansiyelleri bulunan ilaçlar ilk olarak koyun vesicula seminalis'inden elde edilmişlerdir (2). Bu da hayvansal kaynakların vazgeçilmeyecek bir öneme sahip olduğunun kanıtıdır. Bu konuda ilerleme kaydedebilmek ancak eczacı, farmakolog, veteriner hekim ve klinisyen hekimlerle, yardımcı kadroların sıkı bir işbirliği sonucu gerçekleşebilir.

2.2 Doğal Kaynaklı İlaçların

**Yapılarının Değiştirilmesi
Veya Taklit Edilmesi Sureti ile İlaç Geliştirilmesi:**
Bitkisel veya hayvansal kay-

naklardan elde edilen ilaçların yapısını değiştirerek onlardan daha selektif etkiye sahip, yarar/zarar oranı daha yüksek olan bazı farmakokinetik özellikleri daha elverişli ve ana bileşiğe göre daha üstün özellikler gösteren yeni ilaçların geliştirilmesi olasıdır. Örneğin, tersiyer amin yapısına sahip olan bitkisel kökenli Skopolaminin azot atomuna bir butil radikali sokulduğunda N-Butil skopolamin ele geçer.

Bu madde parasempatolitik bir ilaç olarak belirli indikasyonlarda skopolamine tercih edilir. Quaterner azot türevi olduğundan santral sinir sistemine giremez ve ana bileşiğin santral yan etkilerini göstermez. Periferik etkileri ise skopolaminden daha fazla olup daha yüksek dozda kullanılabilen bir ilaçtır.

Bazı ilaçlarda doğal kaynaklı bir ilacın genel yapısı taklit edilerek geliştirilmişlerdir. Örneğin, Prokain ve benzeri lokal anestetikler kokain genel yapısının taklit edilmesi sonucu bulunmuşlardır.

Bazende doğal kökenli bir ilacın farmakokinetik özelliklerini daha uygun hale getirmek için o ilaç ön-ilaç haline getirilir. Böylece biyoyararlanımı arttırabilmektedir. Buna ait bir örnek, Ampicillin'den

hazırlanan bir ön-ilaç olan Pi-vampicillin'dir (2).

3. Yapı-Etki İlişkisinin İncelenmesi ve Buna Dayanarak Sentez Yapılması Suretiyle İlaç Keşfi:

Etkin olduğu belirlenen bir kimyasal ajanın ya da vücutta endojen olarak bulunan mediyatörlerin, hormonların veya otokaidlerin çeşitli türevlerinin sentezlenmesi ve ele geçen türevlerde yapı-etki ilişkisinin incelenmesi sonucu yeni ilaçlar geliştirilebilir.

Bir ilaca veya endojen maddeye yapısı bakımından benzer bir sentetik madde, ana bileşiğin etkisini taklit edebileceği gibi onun etkisini bloke de edebilir. O halde, böyle bir madde agonist veya antagonisttir. Bu yeni bileşiğin parsiyel agonis tolmasında olasıdır.

Bu yaklaşımla yeni ilaç bulma çabası içinde bazen istenilenden farklı etkilere sahip ilaçlarda bulunabilir. Örneğin, bugün kullanılan nöroleptik ilaçların ilki olan ve bazı psikoz vakalarının tedavisinde çığır açan klorpromazin 1950 lerin başında Fransa'da bir ilaç firmasının araştırma laboratuvarlarında antihistaminik ilaç geliştirmek için yapılan çalışmalar sırasında bulunmuştur (2).

4. Başka Firmanın İlacının Taklit Edilmesi Sureti ile İlaç Geliştirilmesi:

Yeni bir ilaç bulunduğu, bu ilacı bulan firma adına patentlenir. Böylece diğer firmaların müstahzar yapımında o ilacı kullanmaları kanuni açıda nengellenmiş olur. Bu da birtakım mali sorunların ortaya çıkmasına yol açar. Bu yüzden ilaç firmaları yapı etki ilişkisinden hareket ederek bulunan yeni ilaca yapıcı benzeyen ve aynı etkiye sahip kendi ilaçlarını sentez ederler.

Günümüzde barbitüratlar, antihistaminikler ve tiazid türevi diüretikler gibi müstahzar yapımında sıkça kullanılan ilaç gruplarındaki ilaçların, fazla sayıda olması, belli başlı ilaç firmalarının kendi adlarına patentini alacakları bir ilaca sahip olma dürtüsüne bağlıdır, denilebilir.

İlaç - Enzim etkileşmesinin moleküler düzeyde incelenmesinde uygun etkiye sahip yeni ilaçların tasarlanarak geliştirilmesine yol açar. Buna ait bir örnek, organik fosfatlı zehirlerle irreversibl olarak inhibe edilmiş kolinesteraz enzimini reaktive eden Pralidoxim ve diğer oxim türevi antidotların geliştirilmesi, ilaç ile kolin esteraz enzimleri arasındaki etkileşmenin moleküler

düzeyde incelenmesi sonucu olmuştur (2).

5. Nisbeten Gelişigüzel Bir Yaklaşımın ya da Tesadüfen İlaç Bulunması:

İlaç geliştirilmesi ile uğraşan bazı araştırma merkezlerinde oldukça gelişigüzel bir şekilde kimyasal madde sentezi yapılır. Bu sentez ürünleri toksikolojik tarama testlerinden geçirilerek içlerinde en toksik olanların ilaç etkinliği gösterme olasılığının daha fazla olacağı varsayımı ile daha ileri tetkiklere tabi tutulur (2, 3).

Bazen bir kimyasal madde nin terapötik etkinliği olduğu klinik öncesi dönemler esnasında tesadüfen bulunabilir. Örneğin, Fenilbutazon adlı antienflamatuvar ilaç, bir zamanlar en etkili analjezik - antienflamatuvar ilaç olarak kabul edilen ve suda çözünmediği için injeksiyonluk şekli yapılamayan aminopirini suda çözmek gayesi ile yardımcı ajan olarak geliştirilmiştir. Aminopirini, Fenilbutazonlu solüsyonda çözerek hazırlanan injeksiyonluk solüsyonların romatizmal hastalara uygulanması sonucunda sağlanan anti enflamatuvar etkinliği bu solüsyonun içindeki aminopirinden beklenene göre çok fazla olması, Fenilbutazonun an-

tiromatizmal etkisinin bulunmasına yol açmıştır. Başka bir tesadüfi keşif, lastik endüstrisinde çalışan işçilerde alkol kullanımının hoş gitmeyen bir reaksiyona (asetaldehit reaksiyonu) neden olduğu 1930' larda farkedilerek bunun lastik endüstrisinde kauçuğun vulkanizasyon için kullanılan Tiuram'a maruz kalmaya bağlı olduğu anlaşılmıştır. Alkoliklerin tedavisi için alkolden caydırıcı bir ilaç olarak kullanılan disülfiram (Tetra etil tiuram disülfür)ün bulunuşu bu gözlem sayesinde olmuştur (2).

6. İlacın Öngörülen İndikasyon Haricinde Kullanılması:

Klinik deneme döneminde belirli indikasyonlarda ince lenerek etkili olduğu belirlenen ilaçlar genel kullanışa sunulduktan sonra onların öngörülme yen diğer indikasyonlarda da etkili bulunduğ u görülebilir. Böylece ilaç için yeni kullanılma alanları ortaya çıkabilir. Buna ait en eski bir örnek kinidin'in antiaritmik olarak kullanılmasıdır (2).

7. Bütün bu değişik yollarla elde edilen maddelerin teşhisleri, saflık kontrolleri ve dozajları yapılır. Bunun yanında farmakolojik etkilerinin t aranmasına ait testlere tabi tu-

tulurilar. Elde edilen bulgulara göre incelemeye devam kararı halinde madde ileri farmakolojik tetkike alınır. Bunlar yanında toksisite testleri uygulanır (3). Hayvanlar üzerinde yapılan toksisite testleri, akut, subakut, kronik ve özel toksisite testleri olmak üzere sınıflandırılırlar (2). Toksisi testlerinden geçtikten sonra ilacın zaman içinde verilen dozu, absorpsiyonu, dağılımı, metaboliti ve eliminasyonunun incelenmesine yani «Farmakokinetik» tetkiklere geçilir. Mütakiben ilacın en uygun yol ile verilebilmesi için değişik farmasötik şekiller içinden en uygun yol ile verilebilmesi için değişik farmasötik şekiller içinden en uygun olanını araştırma, aktif maddenin biyolojik yararlılığının tetkiki (biyofarmasötik incelemeler) yapılır. Bu şekilde form ülasyonu yapılan ilaç şekillerinden her biri stabilite testlerine tabi tutularak ilacın hangi farmasötik şekil içinde daha sebatlı olduğu ve sebatlılık süresi tesbit edilir (3).

Bu aşamalardan geçen ilaçlar Klinik denemeye tabi tutulurlar. Klinik denemeden olumlu sonuç alındığında, ilacın üretimine geçilir (2, 3). Daha sonra yeni üretilen ilacın zararlı yanlarının tesbiti için imâl eden kuruluşlar ve

resmi sağlık makamları tarafından düzenlenerek yürütülen «ilaç izleme sistemleri» uygulanmalıdır. Bu suret ile yeni ilaçların zararlı tesirlerinden halkı korumak mümkün olabilecektir (2).

SONUÇ:

Anılan başlıklar altında, kısaca açıklanmaya çalışılan konularla, sağlık hizmetlerinin vazgeçilmez bir aracı olan ilacın, hammadde halinden ilaç haline gelinceye dek geçirdiği evrelerin kısa bir özeti verilmeye çalışılmıştır.

Çağımızda, toplumların mutlu ve refah yaşayabilmeleri hatta bağımsızlıkları, bilimin ışığında sürdürülen araştırma ve geliştirme çalışmalarının teknoloji sahasına aktarılması ile mümkün olduğu tartışma götürmez bir gerçektir.

Ülkemiz, bütün bu işlevleri yerine getirebilecek zihin potansiyeline sahiptir. Bu potansiyeli harekete geçirecek «Ulusal bir Bilim ve Araştırma Politikası»nın oluşturulması ve burada halk sağlığına ve hastalara fedakârlık ve feragatla hizmeti amaç bilen eczacılık mesleğinin hakkı olan müstesna yerini yakın bir gelecekte alması ümidi ile...

KAYNAKLAR

1. ATASOY, O. : Milliyet gazetesi 30.1.1983.
2. KAYAALP, O.S. : Yeni ilaçların geliştirilmesi ve değerlendirilmesi, Tıbbi farmakoloji, Nüve Matbaası, Ankara, I, 371-385, 1981.
3. GÜVEN, K.C. : İlacın doğuşu ve gelişimi, İlaç Endüstrisi Teknolojisi, Hüsnü Tabiat Matbaası, İstanbul, I, 5-10, 1979.
4. ÖZGÜVEN, M. : Bitkisel ilaç hammaddeleri ve Türkiye'nin tıbbi bitkiler yönünden durumu, Bilim ve Teknik, TÜBİTAK Yay. 13, (148), 44-45, 1980.
5. ÇUBUKÇU, B. : Analitik farmakognози I, İstanbul Üniv. Yayın No: 2192, Eczacılık Fak. Yayın No: 24, Baha Matbaası, İstanbul, I, 9-16, 1976.
6. BAYTOP, T. : Drogların sınıflandırılması, Farmakognози I, İstanbul Üniv. Yayın No: 2783, Eczacılık Fak. Yayın No: 29, Fatih Yayınevi Matbaası, İstanbul, I, 229, 1980.
7. BAYTOP, T. : Hayvani Droglar, Eczacılık Kütüphanesi Neşriyatı, İst., 1953.