

DOSYA/DERLEME**JENERİK VE ÖZGÜN İLAÇ:
BİYOYARARLANIM ÇALIŞMALARINI VE
BİYOEŞDEĞERLİK***Süleyman ÇELİK**

Özgün (orijinal, innovatör) ilaç, bir özel veya tüzel kişi tarafından bulunmuş/geliştirilmiş ilaç demektir.

Geçen yüzyılın ikinci yarısında, adeta insanlık tarihinin başlangıcından bu yana yapılanlardan daha çok bilimsel buluşlar yapılmış ve bunlar kısa bir zaman dilimi içerisinde yaşama geçirilmişlerdir. Aynı gelişmeler insan sağlığı alanında da yaşanmıştır. Örneğin, ortaya çıkışından beri insanlığın en büyük karabasanı ve en korkulu düşü olan salgın hastalıklar denetim altına alınmışlardır. Salgın hastalıkların dışında da, 50 yıl önce sağaltımı yapılamayan bir çok hastalık bugün artık kolayca sağaltılabilmektedir. Son elli yılda insan ömrünün 2 katına yakın uzamasında en önemli etmen bu gelişmelerdir.

Bu kazanımların elde edilmesinde, ilaç bilimleri alanındaki gelişmeler ve yeni ilaçların bulunmasının da çok büyük katkıları olmuştur. Bununla birlikte, bugün kullanılan ilaçların çoğu ideal ilaçlar değildir. Örneğin, en çok tüketilmekte olan ilaç sınıfını analjezikler oluşturmaktadır. Fakat en az 4000 yıldan beri bitkisel drog şeklinde ve 200 yıldan beri de saf ilaç şeklinde kullanıldığı bilinen morfin ile yüz yıldan uzun süredir kullanılan asetilsalisilik asidin ideal seçenekleri henüz bulunamamıştır. Oysa her ikisinin de ciddi toksik etkileri vardır. Bu nedenle daha etkili, yan/toksik etkileri daha az ve önemsiz, uygulanmaları daha kolay ve bunun gibi daha iyi farmakodinamik/farmakokinetik niteliklere sahip yeni ilaçlara gereksinim vardır. Ayrıca, gene bilimsel gelişmelere

koşut olarak, bir çok hastalığın etyopatogenezi ile ilgili mekanizmalar aydınlatılmış ve buna bağlı olarak bu hastalıkların palyatif/semptomatik sağaltımlarında kullanılan ilaçların yerine, kökten (radikal) sağaltımlarında kullanılacak yeni ilaçlara gereksinim doğmuştur. Bu gereksinimlere bilim insanlarının araştırma yapma ve yeni şeyler bulmaya çalışma tutkusu ile kapitalizmin kar güdüsünün de eklenmesiyle, yeni ilaç arayışları sürekli devam etmektedir.

Yeni ilaç bulma yolları ile ilgili bilgiler klasik farmakoloji kitaplarında vardır. Özellikle son 20 yılda elde edilen çok önemli bilimsel gelişmelere koşut olarak klasik yeni ilaç bulma yollarına; yeni yollar ve yeni yöntemler eklenmiştir. Bu konular ayrıntılı olarak Prof.Dr.Oğuz Kayaalp hocamızın "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler" adlı kitabında işlenmiştir (Kayaalp, S.O.; 2004:1-16).

Her ne kadar yeni ilaç bulma yolları denilse de, hangi yol ile olursa olsun elde edilen maddeye ilaç değil, ilaç adayı demek daha doğru olur. Çünkü bunların ilaç olabilmeleri, yani insanlarda kullanılabilmesi için bir çok deneylerden geçmeleri gerekir.

Hipokrat'ın, hekimliğin ana ilkesi kabul edilen, "Önce zarar verme" özdeyişi hastaya uygulanılabilecek tüm girişimleri kapsamakla birlikte, esas olarak hastaya ilaç vermeden önce, ilacın hastaya sağlayacağı yararın, oluşturabileceği zarara/riske göre değerlendirilmesini ifade eder. Şu sözler de Hipokrat'a aittir: "Bazen hiçbir şey vermemek en iyi tedavi şeklidir." Bu konuda farmakolojinin öncülerinden J.H.Gaddum'un özdeyişi de ilginçtir: "Hastalar ilaçlara karşın veya ilaçlar nedeniyle iyileşebilirler."

*Prof. Dr., Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji AD

Gerçekten ilaçların yararlı (istenilen) tesirlerinin yanında zararlı (istenilmeyen, yan, toksik) tesirlerinin de bulunduğu çok eskiden beri bilinmektedir. İsviçreli bir hekim olan Paracelsus (1493 - 1541)'un, doz bağlamında toksisiteyi ifade eden şu sözleri tıp tarihine geçmiştir: "Her madde zehirdir. Zehir ile ilacı ayıran dozdur".

Yüksek dozların dışında olağan dozlarda da ilaçların zararlı tesirleri olabileceği gene eskiden beri bilinmektedir. Örneğin, antibiyotikler bulunmadan önce antibakteriyel kemoterapide kullanılmak üzere bir çok organik/inorganik madde ilaç olarak sunulmuş, fakat bunların çoğunluğunun çok toksik oldukları görülünce, sadece yüzeysel (antiseptik) olarak kullanılmışlardır.

Ne yazık ki o zamanlar, çok toksik etkiler bile, ancak insanlarda kullanıldıktan sonra ayırt edilebiliyorlardı.

1935'te kullanıma sunulmuş olan sulfonamidler, bakteriyel infeksiyonların sağaltımında büyük bir ilerleme sağlayan ve güvenli olarak sistemik kullanılabilen ilk antibakteriyel ilaçlardır. Çocukların daha kolay alabilmeleri için, 1937'de ABD'de bir ilaç firması sulfonamidin sıvı farmasötik şeklini yapmaya çalışmış; fakat sıvı ilaç şekillerinde kullanılan su ve diğer bilinen çözücülerde çözülmediği görülünce, başka çözücüler araştırılmış; sanayide antifriz olarak kullanılan bir madde olan dietilen glikolde iyi çözüldüğü görülmüştür. Bunun üzerine çözücü olarak dietilen glikol kullanılmış; içine koku, tat ve renk verici maddeler de katılıp eliksiri hazırlanarak kullanıma sunulmuştur. Ancak kısa bir süre sonra, bu eliksiri içenler arasında yaygın ölümler görülmüş ve ilaç piyasadan hemen toplatılmıştır. Yapılan araştırmalar, ölüm nedeninin etkin madde (yani sulfonamid) değil, çözücü (dietilen glikol) olduğunu göstermiştir. O zamana kadar ilaçların insanlarda kullanılabilmesi ile ilgili her hangi bir düzenleme yoktu. Bu nedenle ilaç piyasaya sunulmadan önce etkin maddenin ve formülasyondaki yardımcı maddelerin tek tek toksisite testleri yapılmadığı gibi, son ürünün de toksisite testi yapılmamış, ayrıca karışımın stabilite ve dayanıklılığına bakılmamış; üretici firma ilacın sadece görünüşüne, tadına, rengine ve kokusuna bakmakla yetinmiştir.

İlaçların teratojenik etkileri olabileceği çok eskiden beri, tam olarak bilinmese de, en azından sezinleniyordu. Hipokrat'ın ve İbn-i Sina'nın eserlerinde bu konuya değinen bazı ifadeler vardır. Konuya ilişkin daha ayrıntılı ilk yazılı bilgi, M.Ö. 2. Yüzyılda yaşamış olan Efesli Soranus'un Jinekoloji adlı kitabında görülür: "Gebe bir kadın, özellikle ilk üç ayda aksırtıcı, keskin kokulu ve acı bir ilaç veya madde alırsa, ya da sarhoş olursa düşük yapması veya fötusun zarar görerek zayıf, cılız, kolayca hastalanan, büyüme geriliği gösteren bir çocuk doğurması olasıdır". Buna karşın ilaçların ciddi teratojenik etkilerinin olabileceği, ancak 1960'ların başında Talidomid faciasının ortaya çıkması ile anlaşılmıştır.

İnsanlık evrimleştiğiçe, (ki evrim sürekli devam eden bir süreçtir), insana değer verilmeye başlanmış; bu

kapsamda İnsan Hakları ve Hasta Hakları gündeme gelmiştir. Homo Habilis'in ortaya çıkışından bu yana 3 milyon, Homo Sapiens'in oluşumundan bu yana 100 bin yıla yakın bir zaman geçmiş olmasına karşın, bunların ayırına ancak yakın zamanlarda varılmıştır. Konumuz kapsamında, yukarıda verdiğimiz örnekler benzeri acı anılar ve deneyimler sonucu, ilaç adayı bir maddenin insanlarda kullanılmadan önce bazı deneylerin yapılması, öncelikle etkililik ve güvenliliğinin saptanması gerektiği görüşü son 50 - 60 yılda genel kabul görebilmiştir.

Saptanabilen 107 çocuğun ölümüne neden olan sulfonamid eliksiri acı deneyimi üzerine ABD Millet Meclisi (Kongre) hemen toplanarak bu konuda ilk düzenleme olan bir yasayı kabul etmiştir. Talidomid faciasından sonra, ilaçların gebelerde kullanılmadan önce teratojenisiz yönünden değerlendirilmesi ile ilgili yasal düzenlemeler yapılmıştır. Bunlar yaşanan deneyimlerden dersler çıkarılarak sürekli geliştirilmiştir. Bugün, ilaç adayı bir maddenin ruhsat alıp hastalarda kullanılabilmesi için, hangi aşamalarda, ne gibi deneylerden geçerek, nasıl değerlendirilmesi gerektiğini ayrıntılı bir şekilde belirleyen yasal düzenlemeler vardır ve sürekli yenilenmektedirler (Kayaalp, S.O.; 2004:17-130).

Bu konu, yani ilaç araştırma ve geliştirilmeleri, konuyu çok iyi bilen değerli meslektaşlarımız tarafından, bu dosya içinde ayrı bölümlerde işlenmişlerdir. Burada sadece şunu belirtmek isteriz ki, yeni ilaç araştırma ve geliştirilmesi değişik bilim dallarında, çok donanımlı laboratuvarlarda yetkin bilim insanı, uzman ve teknisyenlerin eşgüdümünde yıllarca birlikte çalışmalarını gerektirir. Başlangıçta sentez edilen binlerce ilaç adayı maddenin çoğu, araştırma-geliştirme sürecinin değişik basamaklarında elenir ve sonunda sadece bir veya bir kaç madde ruhsat alabilmek için insanlarda kullanılmasına izin verilir. Bu şekilde araştırma-geliştirme sonucu bulunan ilaca özgün ilaç denir.

Yeni ilaç araştırma-geliştirme çalışmalarının giderleri oldukça yüksektir. Bu nedenle bu işi sadece, bugün tekelleşme/kartelleşme sürecine girmiş olan Çok Uluslu İlaç Şirket (ÇUİŞ)leri yapmaktadırlar. Bir özgün ilaç geliştiren firmanın yaptığı giderleri karşılayabilmesi için, başka firmalar tarafından, patent süresi (20 yıl) içinde bu ilacın benzerinin yapılmasına izin verilmez. Patent süresi bittikten sonra (şimdi buna bir de veri koruma süresi eklendi) özgün ilacın benzeri/eşdeğeri yapılabilir. Bu şekilde yapılan ilaçlara da "jenerik ilaç" denir.

Eşdeğer kavramının farklı anlamları vardır: Kimyasal eşdeğerlik, Farmasötik eşdeğerlik, biyoeşdeğerlik ve terapötik eşdeğerlik gibi.

Aynı miktarda (yitilikte) etkin madde içeren ilaç ürünlerine (müstahzarlarına) kimyasal eşdeğer denilir. Diğerleri "Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik"de, şu şekilde tanımlanmaktadır:

Farmasötik eşdeğerlik: "İki farklı müstahzar, aynı etkin maddenin veya maddelerin aynı miktarını, aynı veya karşılaştırılabilir standartlara uyan farmasötik şekiller içinde içeriyorsa birbirlerinin farmasötik eşdeğeridirler". Örneğin, 400 mg ibuprofen içeren Artril draje (Eczacıbaşı), Brufen draje (Abbott) ve Siyafen tablet (Günsa) birbirlerinin farmasötik eşdeğeridirler. Fakat, aynı firmanın (Eczacıbaşı), aynı adı taşıyan iki müstahzarı, 400mg ibuprofen içeren Artril draje ile 600 mg ibuprofen içeren Artril tablet farmasötik eşdeğer değildirlir.

Farmasötik eşdeğerlikte olan müstahzarların etkililik ve güvenilirlik bakımından da eşdeğer olacakları kabul ediliyordu. Ancak bunun böyle olmadığı, 1960'larda yaşanan yukarıda bildirilenlere benzer bir deneyimle anlaşılmıştır. Bir ilaç firması ürettiği fenitoin tabletlerinin formülasyonunda değişiklik yapmış ve dolgu maddesi olarak, daha önce kullandığı kalsiyum sülfat yerine laktoz kullanmaya başlamıştır. Bunun üzerine ilaca bağlı toksik etkilerde artış, hatta ölümler görülmeye başlanmıştır. Yapılan araştırmalar, kalsiyum sülfatın etkin maddeyi (fenitoin) soğurarak (adsorbe ederek) emilimini, dolayısıyla biyoyaralanımını azalttığını; yeni dolgu maddesi laktozla fenitoin arasında böyle bir etkileşme olmadığı için emilimin/ biyoyaralanımının daha fazla olduğunu ve sonuçta toksik etkilerin arttığını göstermiştir. Bunun üzerine biyoeşdeğerlik kavramı ortaya çıkmıştır.

Yönetmelikte biyoeşdeğerlik şu şekilde tanımlanmaktadır: Farmasötik eşdeğer olan iki müstahzarın, aynı molar dozda verilmiş(ler)inden sonra biyoyaralanımlarının (hız ve derece boyutlarıyla) ve böylece etkilerinin, hem etkinlik hem güvenlik bakımından esas olarak aynı olma(lar)ını sağlayacak derecede benzer olma(lar)ıdır. Sayın Kayaalp burada geçen etkinlik ve güvenlik sözcüklerinin yerine, etkililik ve güvenilirlik sözcüklerini kullanmaktadır. Bizce de doğrusu budur. Etkin, İngilizce active sözcüğünün karşılığıdır. Oysa bu tanımda söz konusu edilen (active)lik değil (efficacy), yani "ilaçların maksimum etki oluşturabilme yetenekleri"dir. Güvenlik security karşılığıdır. Güvenlilik ilaçların istenmeyen etki profili karşılığı kullanılmıştır.

Biyoeşdeğerlik terapötik eşdeğerliğin temel koşuludur (Kayaalp, S.O.; 2004:399-456). Yönetmelikte terapötik eşdeğerlik, "bir müstahzarın, etkinliği (etkililiği) ve güvenilirliği daha önce tespit edilmiş bir başka müstahzar ile aynı etkin maddeyi veya terapötik molekül kısmını içermesi ve aynı etkinlik (etkililik) ve güvenliği (güvenliliği) klinik olarak göstermesi hali", olarak tanımlanmaktadır. Terapötik eşdeğerlik esas olarak iki tedavinin karşılaştırılmasıdır. Aynı ilacın iki farklı ürününün (müstahzarının) yanında, iki farklı ilacın da terapötik eşdeğerliği söz konusudur (Kayaalp, S.O.; 2004: 220-232). Terapötik eşdeğerlik araştırmalarının daha zor olması, fazla sayıda hasta gerektirmesi, fazla masraflı olması ve daha çok zaman alması nedenleriyle, çok daha kolay çalışılan biyoeşdeğerliğin onun yerine kullanılması kabul edilmektedir (Kayaalp, S.O.; 2004: 399-456).

Biyoeşdeğerlikle birlikte biyoyaralanım çalışmaları önem kazanmıştır. Biyoyaralanım kısaca, "sistemik etki yapması için verilen bir ilaçtan "vücudun ne kadar yararlandığını" gösteren somut bir ölçüttür (Kayaalp, S.O.; 2004: 377-389). Yönetmelikte biyoyaralanımın tanımı şu şekilde yapılmaktadır: "Etkin maddenin veya onun terapötik molekül kısmının farmasötik şekilden absorbe edilerek sistemik dolaşıma geçme ve böylece vücuttaki etki yerinde veya onu yansıtan biyolojik sıvılarda (genellikle serum veya plazmada) var olma hızı ve derecesi"dir.

Bir ilacın biyoyaralanımı şu şekilde bulunur: İlaç belirli bir doz(genellikle ortalama etkin doz)da deneklere verildikten sonra belirli aralıklarla kan örneği alınarak plazmadaki derişimi ölçülür. Bulunan değerlere göre "plazma derişimi – zaman eğrisi" çizilir. Bu eğriden yararlanarak biyoyaralanım değerlendirilmesi yapılırken 3 ölçüt esas alınır: Eğrinin altındaki alan (EAA), Cmaks ve Tmaks. Bunların değişik ölçüm yöntemleri vardır (Kayaalp, S.O.; 2004: 377-389).

EAA emilerek sistemik dolaşıma geçen toplam ilaç miktarının göstergesidir ve dozla orantılıdır. Buna göre EAA, bir bakıma yalnız başına biyoyaralanımın göstergesi gibi görünse de Cmaks ve Tmaks değerleri biyoyaralanımda EAA kadar önemlidirler. Cmaks ulaşılan doruk plazma derişimini, Tmaks ise Cmaks'a ulaşmak için gereken süreyi gösterir. Tmaks ne kadar kısa ve Cmaks ne kadar büyükse ilaç o kadar hızlı emilmiş demektir. Esasen Tmaks kısa olduğu oranda Cmaks büyük olacaktır (Ayanoğlu, Dülger, G., Baktır, G.; 2000:). Bir ilaç güçlü bir etki oluşturan başka bir ilaca eşit EAA'ya sahip olabilir. Yani eşit derece de emilmiş olabilir. Fakat emilimi yavaş, yani Tmaks'ı uzun, Cmaks'ı küçük ise terapötik kan düzeyine (Minimum Etkin Konsantrasyona "MEK") erişemeyebilir ve dolayısıyla etki oluşturamaz. Bununla birlikte bazı durumlarda emilim hızının yavaş, fakat kan düzeyini MEK'in üzerine çıkarmaya yeterli derecede olması, hızlı emilime tercih edilir. Örneğin, nifedipin'in normal tablet gibi hızlı emilim sağlayan farmasötik şekli, kan basıncını görece hızla düşürdüğü için refleks taşikardi yapar. Buna karşılık aynı ilaç, emilimin yavaş olmasına neden olan yavaş-salan tablet şeklinde verildiğinde bu toksik tesir belirgin olmaz (Kayaalp, S.O.; 2004: 377-389).

Bir ilaç intravenöz yoldan verildiğinde biyoyaralanımı %100 kabul edilir. Ağız (veya i.v. dışı diğer) yoldan verilen bir ilacın EAA'sının, aynı ilacın aynı dozda i.v. yoldan verilmesi ile elde edilen EAA'ya bölünmesi ile elde edilen değere (orana) bu ilacın mutlak biyoyaralanımı denir. Örneğin, bu oran 0.5 ise mutlak biyoyaralanım %50'dir. Yani, vücut bu dozun yarısından yararlanmıştır.

İlacın i.v. yoldan verilmesinin olanaksız olduğu durumlarda, bu yol dışında en yüksek biyoyaralanıma olanak veren bir yoldan verilmek suretiyle veya aynı yoldan verilen, fakat daha yüksek biyoyaralanım sağlayan bir farmasötik şekille elde edilen biyoyaralanım ile kıyaslanılarak bulunan biyoyaralanıma bağlı (göreceli) biyoyaralanım adı verilir.

İdrarla atılan kümülatif ilaç miktarının ölçülmesiyle de ilaçların biyoyararlanımı bulunabilir. İdrarda ölçülecek madde değişmemiş ilaç olabileceği gibi ilacın idrardaki ana metaboliti de olabilir. Bunların toplam miktarı üzerinden hesaplama yapılması tercih edilir (**Ayanoğlu, Dülger, G., Baktır, G.; 2000; Kayaalp, S.O.; 2004: 377-389**).

İn-vitro deneylerle de ilaçların biyoyararlanımları ve dolayısıyla biyoeşdeğerlilikleri saptanabilir. İnsanlar, hatta hayvanlar üzerinde deney yapılmasına karşı tepki duyulduğu için in-vitro testlere ilgi artmıştır. İn-vivo testlere göre daha kısıtlı öngörülmesiyle değeri olmakla birlikte daha kolay yapılabilmesi, etik sorunlar yaratmaması ve daha ucuz olması gibi nedenlerle yeğlenmektedir. Bu amaçla en çok kullanılan yöntem çözünme (dissolusyon) hızı testidir(**Kayaalp, S.O.; 2004: 399-456**).

Bazı ilaçların biyoyararlanımı hastaların veya gönüllülerin ilaca verdiği farmakolojik veya terapötik yanıtın şiddetinin ölçülmesi yoluyla belirlenebilir. Örneğin, kumarin grubu antikoagülanların etki gücü protrombin zamanının ölçülmesiyle kolayca belirlenebilir(**Ayanoğlu, Dülger, G., Baktır, G.; 2000: 26-97**).

Biyoeşdeğerlik çalışması esas olarak, karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışmasıdır. Test ve referans ilaç ürünlerinin EAA, Cmaks, Tmaks değerleri ölçülerek bunlar üzerinden biyoyararlanım karşılaştırması yapılır. Referans ilaç ürününden emilim hızı bakımından fark gösteren, fakat emilim derecesi bakımından fark göstermeyen bir ilaç ürünü, eğer emilim hızındaki gecikme geçerli bir amaç için kasten yapılmışsa ve bu durum prospektusta belirtilmişse ve/veya emilim hızındaki fark ilacın etkililiği ve güvenliliği yönünden sakınca oluşturmuyorsa biyoeşdeğer kabul edilebilir (**Kayaalp, S.O.; 2004:399-456**).

Yeni ilaç geliştirilmesi çalışmaları sırasında, bir dönemden diğerine geçerken ve ruhsat başvurusu yapmadan önce, son aşamada da biyoeşdeğerlik çalışmaları yapılır. Fakat biyoeşdeğerlik konusu gündeme en çok jenerik ilaç üretimi söz konusu olunca gelir.

Çok değil, çeyrek yüzyıl öncesine kadar, küreselleşme başlamadan, bazı Avrupa ülkeleri dahil bir çok ülke uluslararası patent sözleşmelerini imzalamamıştı. Özellikle İtalya ve İspanya'daki bazı firmalar, bir araştırmacı firmanın yeni geliştirdiği bir ilacın etkin maddesini hemen üretmek için dünyaya çok ucuza pazarlarlar, arkasındanda, önce bu ülkelerde olmak üzere, jenerik ilaçlar piyasaya sunulurdu. Her iki ülkede bu işi AB'ye girene kadar yaptılar. AB'ye girdikten sonra patent sözleşmesini imzaladılar ve bunlardan boşalan alanı Çin doldurdu.

Bu koşullardan ilaç sanayicilerimiz de yararlanmıştı. Büyük sermaye, diğer sektörlerde olduğu gibi, lisans altında üretime başlamıştı. Daha çok genç girişimciler ise bağımsız olarak çalışmayı yeğlemişlerdir. Sektör, kısa

sürede çağdaş bilimsel standartlarda üretim yapan bir düzeye gelmiştir. İlaç(müstahzar) üretiminin yanında, başta antibiyotikler olmak üzere, etkin madde üretimine de geçilmiş; üretim ülkemizin gereksinimlerini karşıladığı gibi dış satıma da başlanmıştır.

Bilkent Üniversitesi İktisat Bölümü Başkanı Prof.Dr.Erinç Yeldan'a göre, 1970'lerle birlikte ikinci küreselleşme dalgası (birincisi 19. yüzyıldaki sömürgeleştirme hareketi) başlamıştır(**Yeldan, E.; 2002**). Mütareke Basını'nın hiç sevmediği ve adını hiç anmadığı bir insan, Bill Clinton'ın Ekonomik Danışmanlar Konseyi başkanlığını yapmış, daha sonra Dünya Bankası(DB)'na Başekonomist olmuş, fakat küreselleşmeye ve Yeni Dünya Düzeni'ne karşı çıktığı için işine son verilmiş, Columbia Üniversitesi öğretim üyesi, 2002 Nobel Ekonomi Ödülü sahibi Prof.Dr. Joseph Stiglitz'e göre, küreselleşmeyle birlikte dün olduğu gibi bugün de ABD ve Avrupa, kendi mallarını satmak için Asya, Latin Amerika ve Afrika' da ulusal pazarların kapılarını tekmeyle yıkmaktadırlar (**Yıldızoğlu, E.; 2001**).

Emperyalizmde oyun çok dedikleri gibi, çok çeşitli kapı yıkma yöntemleri var: IMF, DB ve Dünya Ticaret Örgütü (DTÖ) aracılığı ile mali ambargo uygulamak; özellikle satın aldığı medyayı da kullanarak mali/ekonomik/siyasi krizler çıkarmak, yokluklar yaratmak ve halkı ayaklandırmak; satın aldığı sözde sivil toplum örgütleri veya generaller aracılığı ile sivil/askeri darbeler yaptırmak; yöneticileri ve politikacıları satın almak v.s. Özellikle ilaç endüstrisinde çok kullanılan bir diğer yöntem de bilimi sömürüye alet etmektir.

Küreselleşmeyle birlikte diğer sektörlerde olduğu gibi, dev ilaç şirketleri birleşerek tekelleşmeye/kartelleşmeye başladılar. Bu şirketlerin sahip oldukları mali gücün büyüklüğü karşısında, bugüne kadar üzerine toz kondurulmayan FDA'nın bunlar üzerindeki gücü ve nesnelliği tartışılmaya, kimin kimi yönlendirdiği sorulmaya başlandı. Bilim insanlarına "sonucu belli araştırmalar" ısmarlandığı konuşulur; "köklü ve saygın süreli tıbbi dergilerdeki makaleleri bile yorumlarken dikkatli ve seçici davranılması" önerilir; ayrıca bilimsel araştırma sonuçlarının ilaç firmalarına büyük paralar kazandırabildiği bilinirken, neyin "bilimsel" olduğu konusunda karar vermenin zorlaştığı düşünülür, oldu! (**Belbez, Z.Ü.; 2004:18-19**).

"Yabancı sermaye küçük girişimcilerin önündeki engelleri artırmaya çalışır (özellikle mevzuatı artırarak çitayı yükseltir ve onları boğmaya çalışır). Dünyanın her yerinde yabancı sermaye yerli rakiplerine karşı "eşitlik" değil, "imtiyaz" ister ve bu imtiyazı çoğu zaman kol bükerek elde etmeye çalışır" (**Özer, E.; 2004:38-39**). Gerçekten ÇUIŞ'ler, küreselleşmeyle birlikte üretim standartlarını yükselterek işe başladılar. Bu süreçte İyi Üretim Uygulamaları (Good Manufacturing Practice,GMP), İyi Laboratuvar Uygulamaları (Good Laboratory Practice, GLP), İyi Klinik Uygulamalar (Good Clinical Practice, GCP) ve benzeri standartlar kabul ettirildi. Bunları şirketler

doğrudan dayatarak değil, bilim insanlarına saygın dergilerde bilimsel makaleler(!) yazdırıp bazı Türk bilimcilerinin desteğini sağladılar ve onlarla birlikte, bakanlığı ikna ederek yaptılar. Böylece küçük yerli firmalar batmaya başladılar. Bu süreci ÇUIŞ'lerin lisansıyla üretim yapan (işbirlikçi) büyük yerli firmalar desteklediler.

Bunları yazarken “çağdaş bilimsel standartların altında üretim yapılmasını” destekliyor değilim. Demek istiyorum ki emperyalizmin oyunları bilinsin, ulusal bilinç uyanık olsun, bilimsellik denilerek kantarın topuzu kaçırılıp sömürüye alet olunmasın, ulusal çıkarlarımız korunsun.

İnsanda Kullanılan İlaçların Ruhsatlandırılması İçin Teknik Gerektirilerin Uyumlandırılması Uluslararası Konferansı (UUK/ICH), 1990'da ABD, AB ve Japonya'nın resmi ilaç düzenleme makamları ve ÇUIŞ'lerinin ortak girişimiyle kurulmuştur. Dünya nüfusunun %15'ini oluşturan bu ülkelere ait ÇUIŞ'ler dünyadaki yıllık 200 milyar dolarlık ilaç satışının %90'ını sağlamaktadırlar (Kayaalp, S.O.; 2001; 604-608).

“Kapitalizm doğuştan itibaren tekeldir, ama tekellerarası ilişkilerde bir tür centilmenlik anlaşmasını sürdüren bir sistemdir. Bu tekeller her şeyden önce kapitalizmin hegemonyasını ön planda tutarlar(Yeldan, E.;2002). İşte bunların bir araya gelmelerinin asıl nedeni, “kapitalizmin hegemonyasına zarar vermemek için centilmenlik içinde kalarak 200 milyarın geri kalan %10'unu da aralarında paylaşmak”dır. Bildirdikleri neden ise, ülkelerindeki yeni ilaç geliştirilmesi ile ilgili mevzuatları uyumlandırmak ve böylece ruhsatların karşılıklı olarak tanınmasını kolaylaştırmaktır. 1997 yılında bu amaçla ilgili teknik kılavuzlarını hazırlamışlar ve bunların kendileri dışında kalan ülkeler tarafından da kabul edilmesini sağlamaya çalışmaya karar vermişlerdir. İşte bu karar asıl amaçlarını ele vermektedir. Çünkü bu kılavuzlar standartların çitasını çok yükseltmiştir. Bu standartların kabulü ilaç gereksinimini temel ilaç düzeyinde tutmak zorunda olan geri ülkelerde ve Türkiye gibi ilaç gereksinimini büyük ölçüde jenerik ilaç endüstrisine bağlamış ülkelerde sorun yaratabilir(Kayaalp, S.O.; 2001; 604-608). UUK/ICH kılavuzlarının küresel tek standart kabul edilmesi durumunda, küçük ilaç firmalarının, jenerik ilaç üreten firmaların ve gelişmekte olan ülkelerdeki temel ilaçların üretiminden sorumlu bir çok büyük firmanın ilaç üretim alanının dışına itileceğinden kaygı duyulmaktadır(WHO, 2000). Bu standartlar yakın bir zamanda AB ve ABD'nin dayatmasıyla bize kabul ettirilecek ulusal ilaç sanayimiz tamamen çökecektir.

ÇUIŞ'lere destek veren iki türlü bilim insanı vardır: Birincilere İngilizce'de pure scientist (saf/katkısız bilimci) denir: Kendi bilim alanında, dar bir konuda (topic) derin bilgiye sahip; toplumdaki kopuk, fildişi kulesinde araştırmalarıyla uğraşan; bunun dışında başka şeyle ilgilenmeyen bilim insanı. Bu konuda en çarpıcı örnek olarak koşullu refleks kuramıyla ünlü, Nobel Ödülü sahibi İvan Petroviç Pavlov (1849-1936) gösterilir. Rusya'nın en çalkantılı dönemini yaşadığı Komünist Devrimi'ne gebe

günlerde, Pavlov asistanıyla birlikte, dışarıda bir şey yokmuş gibi araştırmalarını sürdürmektedir. Bir gün asistanı işe gelmez. Ertesi gün laboratuara girdiğinde, fena halde kızgın ve öfkeli hocası tarafından bir güzel haşlanır. Zavallı asistan bir ara Pavlov'un soluklanmasından yararlanarak, “ama hocam devrim oldu” diyebilir. Pavlov, “Bize ne devrimden. Bizi araştırmamız ilgilendirir. Çabuk önlüğünü giy ve karşıma geç” der.

İkinci tür bilim insanlarını ise bilimi çıkarları için kullananlar oluşturur. Bunlar işbirlikçi olmaya hazırdırlar. ÇUIŞ'lerin tüm girişimlerine, “buradan nasıl çıkar sağlayabilirim?” mantığı ile yaklaşırlar. Firmalar tarafından dünün en lüks otellerinde ağırlandırmayı, pahalı armağanlar almayı, güzel yaşamayı severler. Ancak bunun için bakanlıkta bir post bulmak gerekir. Her hükümet değişikliğinde, yeni bakana değişik yollardan, “ilaç konusunda tek otoritenin kendisi olduğunu bildiren” iletiler gönderirler. Tek kişilik dernekler kurarlar. Fakat camia küçük olduğu için herkes birbirini tanır. Kimse yüz vermez. Ancak gene de kendilerine göre bazı işler bulurlar.

Türk ilaç sanayii Tansu Çiller'in başbakanlığı zamanında Gümrük Birliği (GB)'ne girilmesi ve patent yasaasının kabul edilmesiyle ikinci darbeyi yemiştir. Esasında GATT anlaşmasıyla patent uygulamasına geçmek için Türkiye'ye 2005 yılına kadar süre verilmişti. Ortaya çıkacak sonuçlar bakımından 3 sağlık meslek kuruluşu, Türk Eczacıları Birliği (TEB), Türk Tabipleri Birliği (TTB) ve Türk Dişhekimleri Birliği (TDB) tarafından uyarılmasına rağmen sayın Başbakan'ın bu yasaı “ABD ve AB'ye şirin görünmek veya bunlardan baskı gördüğü için mi?” çıkarttığı anlaşılmalıdır. Patent yasaasının 1995 yılında kabul edilmesinden yürürlüğe gireceği 1 Ocak 1999 tarihine kadar yukarıdaki sağlık melek kuruluşları uyarılarını sürdürdüler. Yeni bir yasayla yürürlüğe giriş tarihini erteleme olanağı vardı. Fakat sayın Çiller gibi, o tarihte başbakan olan Mesut Yılmaz da buna yanaşmadı. Bunları “tarihe not düşmek” için yazıyorum.

Bu gelişmelerden önce ülkemiz ilaç gereksiniminin %90'dan fazlası yerli üretim, gerisi dışalım yoluyla karşılanmaktaydı. Bugün gereksiniminin %60'tan çoğu dışalım yoluyla karşılanmaktadır. Bu arada etkin madde üreten fabrikaların hepsi kapatılmıştır. İlginç olarak GB'ye girilmesini ve patent yasaasını, TÜSİAD ile birlikte hareket eden, büyük ilaç sanayicileri desteklemiştir. Zaten yabancı şirketlerle aynı sendika altında toplanmışlardı. Kendileri de yabancı şirketlerin lisansı ile üretim yaptıkları için aralarında bir çıkar çatışması olabileceğini düşünmüyorlardı. Oysa GB'ye girince yerli firmalarla olan anlaşmalarını iptal eden ÇUIŞ'ler ülkelerinde ürettikleri ilaçlarını dışalım yoluyla ülkemizde pazarlamaya başladılar. Ayrıca Amerikan şirketleri de ilaçlarını, Avrupa'daki şubeleri yoluyla gümrüksüz olarak Türkiye'ye getirme yolunu buldular. Bir Amerikan şirketi, ülkemizin en büyük firmalarından birisinin, kendisi ile özdeşleşmiş ve yurdumuzda alanında simge olmuş, ilaç olmayan 3 ürününü, Türkiye pazarını ele geçirmek amacıyla, tehdit ederek satın aldı. Bu arada, yukarıda bildirdiğim gibi, yerli

şirketlerle, yıllardır aynı sendikada birlikte çalışan ÇUIŞler sendikadan ayrılarak kendi derneklerini kurdular. Bu şekilde yabacılarla çıkar ortaklığının olanaksız olduğu görüldüğü gibi, emperyalizmin çok iyi bilinen bir niteliği de bir kez daha kanıtlanmış oldu: Emperyalistlerin dostu olmaz. İşlerine yaradığı sürece, özel veya tüzel (şirket veya devlet) kişileri kullanır; işleri bittiği zaman, kenara fırlatarak yollarına devam ederler.

Ulusal ilaç sanayicilerimizin, bu günkü koşullarda özgün ilaç geliştirmeleri olanaksızdır. Bu nedenle eskiden beri jenerik ilaç üretmektedirler. IMF/DB/DTÖ kanalıyla bir kolumuzu finans-kapitale, tanzimatçı kafamız nedeniyle diğer kolumuzu da AB'ye kaptırdığımız için, son yıllarda yasalarımızı, hatta anayasamızı dayatmalarla değiştiriyor veya yenilerini çıkarıyoruz. Bu kapsamda yerli firmalarımızın ürettikleri jenerik ilaçların özgün ilaçlarla biyodeşdeğer olduklarını kanıtlamak zorunluluğu kabul edilmiştir.

ÇUIŞler yeni ilaç araştırma-geliştirmesinden üretime kadar tüm çalışmaları öyle karmaşık bir şekilde sunarlar ki adeta, "hey! geri kalmış ülkenin insanları, sizler böyle işleri beceremezsiniz. Boşuna çabalamayın. Bizim ürünlerimizi satın alın" iletisi gönderirler. Aynı olay biyodeşdeğerlikte de yaşanmıştır. Bu işin altında rant kokusu alan işbirlikçi bilimciler de hemen koroya katılmışlar ve ortamı daha da karıştırarak rantı kendilerine kanalize etmeye çalışmışlardır: "Biyoedeşdeğerlik çalışmaları çok komplike, çok sofistike ve çok bilimsel bir iştir. Bu işler sadece bizim laboratuvarlarda yapılabilir." Böyle bir ortamda sağlıklı düşünme olanağı kalmadığı için, zaten yeterli bilgi ve birikimi olmayan yöneticiler, biyodeşdeğerlik çalışmaları için Türkiye'de hiçbir kuruma izin vermemiş, sonuçta paralar yurt dışına gitmeye başlamıştır. Oysa, yukarıda yazdığımız ve sunduğumuz kaynaklarda daha ayrıntılı olarak görüleceği üzere esas olarak bir ilacın kandaki düzeyini ölçmek demek olan bu işin bir zorluğu yoktur. Bazı ilaçların dozajını, kandaki düzeylerini ölçerek yapmak gerektiği için, bu iş bir çok farmakoloji laboratuvarında 30 yıla yakın bir süredir zaten yapılmaktadır. Zaten bizim anabilim dalımız dahil, geçmişte bazı farmakoloji anabilim dallarında biyoyararlanım çalışmaları yapılmıştır. Ayrıca daha basit olan in-vitro yöntemler var. Dahası bazı ilaçların ve farmasötik şekillerin biyodeşdeğerliğini saptamaya gerek yoktur. Fakat sağlıklı düşünmenin olanaksız hale getirildiği bir ortamda, üstelik eleştirel-akılcı düşünce geleneği olmayan bir toplumda bunları anlatmak olanaksız. Zaten ÇUIŞlerin istediği de bu. İşin daha da acısı, Türkiye'de bu işin üniversitelerde bile yapılamayacağına karar veren yöneticilerimiz, yurt dışında her hangi bir laboratuvarı getirilecek belgeyi kabul ettiler. Sonra yurt dışında bu amaçla hayali laboratuvarların kurulmuş olduğu ve buralardan sahte belgelerin satın alındığı öğrenildi.

Veri koruma konusu, bu alanda yurdumuzda en yetkin kişi olan değerli arkadaşım Prof.Dr.İlker Kanazık tarafından işlenecektir. Ancak ben, arkadaşımın hoş görüşüne sığınarak bir iki şey söylemek istiyorum. "İlaç adaylarının

biyolojik özelliklerini belirleyen ve farmakolojik grubunu ortaya koyan ilk in-vitro ve in-vivo hayvan deneylerinden sonra, uygun görülenlerin patenti alınır. Bu yapıldıktan sonra madde artık bilim çevrelerine duyurulur, üzerinde ilk yayınlar başlatılır (Kayaalp, S.O.; 2004; 17-139). Bu bilim çevreleri arasında gelişmiş ya da geri kalmış, dünyadaki tüm ülkelerinin bilim çevreleri vardır. Bunlar firmadan bazen bedava, çoğu kez parayla maddeyi alarak üzerinde araştırma yaparlar. Klinik öncesi araştırmaların yanında, gene bir çok ülkede, özellikle 3. ve 4. dönem denemeleri olmak üzere klinik araştırmalar da yapılır. Araştırmacılar araştırma sonucu elde ettikleri verileri değerlendirerek yayımlarlar. Bu yayınlar ve dolayısıyla veriler firma tarafından toplanır, ruhsat verecek makama, belge olarak sunulur. Bu belgelere dayanarak ruhsat alınır ve özgün ilaç piyasaya arz edilir. Görüldüğü üzere bu verilerin tümü üretici firma tarafından elde edilmemiştir. Bunlar üzerinde dünyanın bir çok ülkesindeki bilim insanlarının emeği vardır. Bilim evrensel olduğuna göre bunlar tüm insanlığın malıdır. Fakat görüldüğü gibi, ÇUIŞler 20 yıllık patent süresi ile doymuyorlar ve haksız olarak daha çoğunu istiyorlar. İş o noktaya geldi ki şimdiye kadar patent yasağı dahil, ÇUIŞlerin tüm dayatmalarını destekleyen, AB savunuculuğu ile tanınan, TUSİAD başkanlığı yapmış yerli ilaç sanayicileri bile "artık yeter" demeye başladılar. Bu arada 2007 yılı sonunda başlaması öngörülen veri koruma uygulamasının, Sağlık Bakanı Recep Akdağ tarafından 2005 yılı başına alındığını öğrenmiş bulunuyoruz. Bunun, ABD Büyükelçisinin, Başbakan Tayip Erdoğan'a konuya ilişkin bir dosya sunmasıyla ilgisi var mı?(Uslu, S.; 2005) Bilmiyoruz. Biz sadece tarihe not düşmek için bunları yazdık.

KAYNAKLAR

Ayanoğlu-Dülger G., Bakır G. (2000) Biyoyararlanım, Farmakoloji Ders Kitabı'nda Editörler: Bökesoy A. Çakıcı İ. Mellî M. Gazi Kitabevi, Ankara 26-27.

Belbez Z.Ü. (2004) Alternatif Tıp Değişiminin Sağlık Alanındaki Yansıması, Cumhuriyet Bilim -Teknik, 918:18-19.

Kayaalp S. O. (2004) Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler, 3. Baskı, Ankara.

Özer E. (2004) Etiler biyo-girişimciliğe de engel. Bilim ve Ütopya Aralık, sayı 126:38-39.

Uslu S. AB'ye "veri koruması" ödünü, Cumhuriyet 8 Ocak 2005.

Yeldan E. Cumhuriyet, 17 Şubat 2002.

Yıldızoğlu E. Dünya Ekonomisine Bakış, Cumhuriyet 28 Mayıs 2001.