

DENEY TÜPÜNDEN ECZANE RAFINA: BİR ANTİMİKROBİYAL NASIL GELİŞ(TİRİL)İR?*

Nedim ÇAKIR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR
nedim.cakir@deu.edu.tr

ÖZET

Günümüz sanayi toplumunda antimikrobiyaller eczanelerden ziyade modern yöntemlerle fabrikalarda seri biçimde üretilmektedir. Öte yandan yirminci yüzyılın başından beri gelişen hasta hakları nedeniyle ilaç güvenliği etkilerinden daha ön plana çıkmıştır. Bu nedenle ilaç araştırma-geliştirmelerinde zarar vermeme prensibi ilaç gelişiminde etkinlikten çok daha hakim bir konudur. Bu yazımızda antimikrobiyallerin karmaşık ve uzun geliştirme süreçleri özetlenmeye çalışılmıştır.

İlaç gelişim süreci klinik öncesi ve klinik süreçler olmak üzere iki ana evreye ayrılır. Klinik öncesi evrede aday ilaç moleküllü yüzlerce veya bazen binlerce aday molekül arasından geliştirilir. Bir dizi kimyasal ve farmakolojik araştırmadan sonra çeşitli hayvanlar üzerinde ilk canlı araştırmaları yapılır. Başarılı (etkin ve zararsız) olanlar için klinik deneylere izin verilir. İlk üç faz çalışma grubu ile gönüllü insanlar üzerinde denenen aday ilacın ruhsatlandırılmasına izin verilir. Bu yolla piyasaya çıkan ilaç faz IV çalışmaları ile piyasada tutunarak insanlığa yararlı olmaya çalışır. Biz klinisyenlere düşen görev de bu çalışmalara hem doğru ilaç kullanımı ile hem de farmakovijilans çalışmaları ile destek vermektir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik, antibiyotik geliştirme, ruhsatlandırma safhaları

SUMMARY

From Test Tube to Drugstore Shelves: How to Develop an Antibiotic?

In modern industrialized era antimicrobials are produced with the higher technology in well designed factories rather than individual pharmacies. Growing impacts on patients' rights has brought drug safety issues more important than drug effectiveness since the beginning of the twentieth century. Therefore the main principles of "first do no harm" rediscovered again in drug research and development area also. In this review, this long and complex drug research and development (R&D) procedure, were summarized.

R&D procedures can be divided to two main steps as pre-clinical and clinical stages. Tens of effective candidate drug molecules are selected from among those thousands of the others in pre-clinical stage. Moreover, in these inanimate stages, molecules are given to a series of experimental animals to detect their possibly pharmacokinetic, toxicological, and fetopathic effects. Effective and safety molecules in the animal experiments are allowed to pass clinical stages for phase trials before licensing and marketing. The aims of first three trials are to detect its pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics, toxicity, and clinical effectivity in human volunteers. Successful molecules are ready for marketing. Phase IV trials are designed for post marketing stage. We must participate to these efforts by rational use of antibiotics and join pharmacovigilance studies.

Keywords: antibiotic, development of an antibiotic, research and development stages

Günümüz tıbbında eczacılık biliminin geldiği nokta endüstriyel çağın rasyonel gerçekleri ile de örtüşmektedir. Yüz yıl öncesinin eczanelerinin en önemli aleti olan ve ilaç yapımında kullanılan krozeler, ölçü kapları ve mekanik hassas teraziler artık eczane müzelerinin kolek-

siyonlarını oluşturmaya başladı. Çağımız tıbbi gereksinim duyduğu ilaçları artık eczanelerin arka bölümündeki laboratuvarlarda değil, seri ve çok daha hassas biçimde modern üretim yapabilen fabrikalarda üretiyor.

Eczacılık ile tıbbın yan yana fakat ayrı

*25. ANKEM Antibiyotik ve Kemoterapi Kongresi, Kahvaltılı İnteraktif Oturum-5 sunumu
(28 Nisan - 02 Mayıs 2010, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)

bilim disiplinleri haline gelmeye başlaması ve farklılaşması 12. yüzyıla tekabül eder. Eczanelerin ilk gelişimi ise ortaçağa kadar uzanır. Tarihte ilaçların satıldığı ilk dükkânlara (bunlara eczanelerin arkaik biçimi de denebilir) 754 yılında Bağdat'ta rastlamaktayız. Kısa süre içinde İslam dünyasında, daha sonra da Avrupa'da bu tür dükkânların yayıldığını görüyoruz. Bu dükkânlarda o yılların tıbbında kullanılan çoğu bitki kaynaklı yaklaşık 2000 tür ilacın bulunduğu bilinmektedir⁽⁴⁾.

Rönesans dönemi sonrasında gelişim olanağı bulan Avrupa'da eczaneler de kurulmaya başlandı. Bu eczaneler 20.yy başlarında seri üretim tekniğinin yaygınlaşmasıyla bugünkü ilaç endüstrisinin de temelini oluşturdu. Bu yıllarda insülin ve penisilin gibi temel ilaçların seri üretilme olanakları doğdu.

Modern ilaç biliminin eczacılıkla gelişmesi ise, biri endüstriyel, diğeri etik iki kavramın kontrolü altında olmuştur. Bunlar: seri ve kontrollü üretim teknolojilerinin vazgeçilmez gerekliliği ile ilaçta güvenlik kaygılarının etkinliğin önüne geçme zorunluluğudur. Kısacası ilaç sektörü günümüzde güvenilir ilaçları seri ve düşük maliyetle üretmek zorundadır. Bütün bu gerçekler, ilaç üretiminde sağlık otoriteleri, tıp ve eczacılık bilim insanları ile ilaç endüstrisi sahiplerini genellikle bir araya, bazen de karşı karşıya getirecek zor ve karmaşık bir iş ilişkisini yaratmaktadır. Antimikrobiyallerin keşif (bazen icat) ve üretimleri ise diğer ilaçlardan biraz daha ayrıcalık gösteren ve genellikle çok riskli özelliklerle yürümektedir.

Bu yazımızda genelde tüm ilaçları, özel olarak da antimikrobiyallerin günümüz endüstri koşullarında nasıl geliştirildiğini irdelemeye çalışacağız.

Yazımızda "antibiyotik" sözcüğünden özellikle kaçınarak "antimikrobiyal" sözcüğünü kullanacağız. Çünkü günümüzde "antibiyotik" sözcüğü yaygın biçimde "antibakteriyel" sözcüğü yerine kullanılmaktadır. Yazımızdaki kastımız ise tüm antimikrobiyallerin gelişim yöntemleridir ve prosedürleridir.

Antimikrobiyal üretiminde öncelikler: etkinlik-güvenlik ikilemi ve pazar öncelikleri

Dünya ilaç endüstrisinin yaklaşık % 40'lık

bir kısmını tek başına Amerika Birleşik Devletleri (ABD) elinde tutmaktadır. Bunun nedenleri sermaye gücü olduğu kadar bilim ve patent üretimidir. Bilim, patent ve sermaye demek ise ruhsat ve pazar kontrolü ve belki daha da önemlisi de kural koyma gücü demektir. Bu nedenle yazımızda sık sık belirtmemize karşın anlatım ve örneklemelerde ABD ve onun adına ilaç pazarını kontrol eden Federal İlaç ve Gıda Dairesi (Food And Drug Act: FDA) kurallarını ön planda tutacağız.

Herhangi bir ilacın etkinliği ilaç endüstrisinin emekleme dönemlerinde endüstrinin en önemli kaygısıydı. Bu devirde bir ürünün etkinliği ön planda tutulur, yan etkiler ise "kayda değer bulunmazdı". 1848 yılında Hannah Greener isimli çocuğun ayak parmağına tırnak batması nedeniyle yapılan operasyon sırasında kullanılan kloroforma bağlı atriyal fibrilasyon gelişip hastanın ölmesinden sonra ilaçların yan etkilerine bağlı olarak ölümler olabileceği dikkat çekmeye başladı. Buna rağmen, farmakovijilans kayıtlarının tutulmaya başlaması için daha elli yıllık bir süre geçmesi gerekti. 1893 yılında Lancet ilk kez ilaç yan etkilerini toplamaya başladı. 1906 yılında ise FDA etkinlikten hiç söz etmeden ilaçların saf ve kontaminant kimyasallardan arındırılmış olması gerektiği kuralını getirdi. 1936 yılında etilen glikol içinde eritilen sülfanilamid 107 kişinin yaşamına mal oldu. Bu trajik olay 1938 yılında farmakovijilans yasalarının çıkmasını sağladı. Bu yasalara rağmen Avustralya'da McBride thalidomid'e bağlı 20 fokomeli olgu serisini yayınlayınca ilaç güvenliğini ön planda tutan ve bununla ilgili öneriyi Kongreye sunan iki senatörün adını taşıyan ve "Kefauer-Harris düzenlemeleri" olarak bilinen yasal düzenlemeler getirildi⁽¹⁾. Bu yasalar etkinliği ne olursa olsun, güvenilirliği olmayan ilaçların kullanılmasını yasaklıyordu. Bu yasal düzenlemeler birkaç yıl içinde Avrupa Birliği ülkelerinin de dikkatini çekti ve benzer yasalarla tüm Dünyaya yayılan bu kurallar işlerlik kazandı. Bütün bu düzenlemelere karşın ilaç yan etkilerinden her yıl yaklaşık on bin kişi yaşamını yitirmekte ve ruhsatlı ilaçların bile ortalama % 5-25'inde istenmeyen ve beklenmeyen yan etkiler görülebilmektedir.

İlaçlarda güvenlik kaygılarının ön plana

geçmesinden sonra başta antimikrobiyaller olmak üzere ilaç üretimine yönelik yatırımlar işletmecilik açısından oldukça yüksek risk içeren bir iş kolu olarak görülmeye başlanmıştır. Bir ilacın ilk moleküler keşfinden sonra kullanılabilir bir ilaç haline geçişi ortalama 8-12 yıllık bir süre ile yine ortalama 800 milyon Amerikan Doları maliyet gerektirmektedir. Bu süre ve bütçe giderinin ilacın geliştirilmesi sırasında öngörülemeyen bir nedenle, örneğin bir miyokard toksisitesi nedeniyle çöpe atılması da olasıdır. Günümüzde gelecek vaat eden her yüz molekülden ortalama 9-10 tanesi "Yeni İlaç Başvurusu" yapabilecek duruma gelebilmekte, geri kalanların büyük çoğunluğu güvenilirlik problemleri nedeniyle kullanılamamaktadır^(5,10).

Tüm ilaçlar kıyaslandığında ticari işletmecilik açısından en fazla riski de antimikrobiyal ilaçlar taşımaktadır. Diğer ilaç dezavantajlarına ek olarak antimikrobiyallerin bir hasta üzerinde kullanılması kısa süreli bir hastaya bu ilacın sadece enfeksiyonu süresince kullanacaktır. Bir antimikrobiyalin, antihipertansif veya antilipidemik ilaçlar gibi hasta tarafından ömür boyu kullanılma şansı hemen hiç yoktur. Bir diğer olumsuzluk da diğer ilaçlardan farklı olarak antimikrobiyalere mikroorganizmaların kazanılmış direnç gibi önceden kestirilemeyen bir etki kaybı olasılığıdır. Ne zaman ve hangi oranda, hangi mekanizmayla olacağı kestirilemeyen bu durum ilacın ticari başarısını bir anda ciddi biçimde sektöre uğrattırarak özelliğindedir. Bu iki pazar olumsuzluğu nedeniyle ilaç endüstrisi antimikrobiyal geliştirmeye pek gönüllü olmamaktadır.

Ülkemizde ilaç üretimi ve ithali ile ilgili yasal düzenlemeler ise 14.05.1928 gün ve 1262 sayılı ile çıkarılan "İşpençiyari (Eczacılık) ve Tıbbi Müstahzarlar (Ürünler) Kanunu ile 19.01.2005 tarihinde 25705 sayılı "Beşeri ve Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği"dir. Bu yasal düzenlemeler de ayrıntıya girmeksizin ilaçların üretim ve ithalini düzenlemiştir.

Bu kısa açıklamadan sonra antimikrobiyallerin ilk üretim ve ruhsatlandırma yöntemine değinebiliriz.

İlaç geliştirmede klinik öncesi dönem

Bir antimikrobiyalin (genelde bir beşeri

ilacın) keşfindeki ilk ve uzun aşamadır. Umut vaat eden bir molekülün yukarıda açıklamaya çalıştığımız genel prensibin aksine öncelikle etkinliğini araştıran aşamadır. Zaman alıcı ve yüksek maliyetli bu aşamada laboratuvar çalışmaları esastır. Bu süreç aday molekülün sentez ve saflaştırma aşamaları ile başlar. Bu aşamada aday molekülün birçok varyantı da incelenir. Bu varyant moleküllerden endüstriyel tercihlere neden olanlar seçilerek diğerleri "endüstriyel sır" vasfı ile gereğinde kullanılmak üzere saklanır. Sentez ve saflaştırmada binlerce molekülden sadece birkaçı diğer aşamalara geçebilmektedir.

Bu aşamayı temel kimyasal incelemeler izler. Antimikrobiyal ilaçlara bu devirde temel mikrobiyolojik çalışmalar eklenir. Aday ürünün bir taraftan kimyasal yapı ve özellikleri incelenirken diğer taraftan da antimikrobiyal özellikleri hemen bilinen tüm mikroorganizmalar için test edilir. Bu etkenler için MIC_{50} ve MIC_{90} değerleri araştırılır. "In-vitro deneyler" olarak da bilinen bu çalışmalar antimikrobiyallerin etki spektrumlarını saptamada ilk temel araştırma aşamasıdır. Bu aşama daha sonraki temel farmakolojik bulgularla birleştirilecektir.

Preklinik çalışmaların en önemli bölümlerinden bir diğeri de in-vivo hayvan deneyleri ile yapılan temel farmakolojik çalışmalardır. Bu hayvan deneylerinde en az dört tür hayvan modeli ile çalışılır. Bu çalışmalardan özellikle murin-kanin ile primat-porsin model çalışma sonuçları ilacın farmakolojik sonuçları ile erken evre güvenilirlik sonuçları açısından da önemlidir. Söz konusu molekülün farmakokinetik/farmakodinamik (PK/PD), toksikolojik, karsinojenik-fetotoksik özellikleri bu bölümde araştırılır⁽¹³⁾.

Hayvanlarda yapılan in-vivo çalışmalar kısa dönem (2-3 aylık) ve uzun dönem (birkaç yıla kadar uzayabilen) çalışmalar olarak iki grupta değerlendirilir. Uzun süreli çalışmalar ilacın bir sonraki ruhsat hazırlık aşaması olan "klinik çalışmalar" evresine kadar uzanabilir. Başka deyişle hayvan deneylerinin uzun süreli sonuçlarının tamamlanmamış olması klinik çalışmaların başlaması için bir engel teşkil etmez.

Söz konusu ürün adayı ile ilgili bu ilk sonuç bilgileri bir başvuru dosyasında toplanır.

Bu belgeler “Kurumsal Gözden Geçirme Etik Kurulu (Institutional Review Board (IRB))”na iletilerek “Araştırılan Yeni İlaç (Investigational New Drug: IND)” başvurusu yapılır. Bu başvuru ilaca piyasaya çıkmadan önce üzerinde klinik araştırmalar yapmak için yapılmış bir uygulamadır. Bu başvuru söz konusu aday ilacın hastalar ve faz çalışmalarında yer alacak gönüllüler için bir tıbbi tehlike içermediğini göstermek ve belgelemek için yapılır. IND başvurusunun incelenmesi sırasında da ısrarla üzerinde durulan konu bu güvenirliliktir. IRB bir IND başvurusunu:

- a) Olduğu gibi kabul etme,
- b) Değişiklikle kabul etme veya
- c) Tümüyle reddetme yetkisindedir.

Bir IND başvurusu üç grup bilgiyi içermek zorundadır:

- a) Hayvan ilâçbilim ve toksikoloji çalışmaları sonuçları,
- b) Üretim bilgileri: Ana madde ve son ürünün, stabilitesi ve kontrolü ile seri üretimler sırasında üretim partilerinin güvenirliliğinin garanti edilmesi (tekrar üretilebilirlik),
- c) Klinik protokoller ve araştırmacı bilgileri.

IND’nin yeni bir ilacın patent ve ruhsatına ait bir başvuru niteliği taşımadığını hemen belirtelim. Yeni ilaç başvurusu (New Drug Application: NDA) daha sonraki aşamalarda kazanılan bir özelliktir. Bu konuya sonra değineceğiz. IND vasfı özel bir ruhsat niteliği taşır. Söz konusu ilaç adayının üretim, ambalajlama ve dağıtımına yasal nitelik kazandıran bir belgedir. Bu nedenle de ticari meta karakteri taşımaz.

Çok özel acil koşullarda, örneğin yaşamsal önemi olan ve karşıtı olmayan, gelecek vaat ettiği kabul edilen bir aday için “Acil Kullanım IND”si de alınabilir. Yine gelecek vaat eden bir ilaç eğer hayat kurtarıcı ise tedaviye yönelik IND alınabilir. Bu son iki versiyon insan yaşamını ağır protokoller uygulamalara yegleme amaçlı mantıksal uygulamalardır.

IND gerek ticari, gerekse araştırma temelli alınabilmektedir. Yine ruhsatlı bir ilacın mevcut endikasyonları dışında yeni bir endikasyonu için de alınması olasıdır⁽³⁾.

IND ruhsatı almak için NDA’ın yapılacağı yer İlaç Değerlendirme ve Araştırma Merkezi

(Center for Drug Evaluation and Research: CDER)’dir. CDER, FDA’nın bir alt kuruluşudur. CDER söz konusu aday ilacı kendi tıbbi, kimyasal, farmakolojik-toksikolojik ve istatistik çalışma birimlerince incelemeye aldırır. Bu birimlerin ayrı ayrı verecekleri “güvenirlilik” raporlarından sonra klinik çalışmalar için izin verilir. Bu raporlarda özellikle ilacın güvenirliliğine ait bir kuşku duyulursa klinik faz çalışmalarına izin verilmez. Bu izin işlemi çok sıkı takip edilerek faz çalışmalarına gönüllü katılacak kişiler kadar ilaç şirketlerinin ve bu çalışmalara katılacak araştırmacıların da gereksiz risk almaması sağlanır. CDER bu ilk değerlendirmeyi 30 gün içinde sonlandırmak zorundadır. FDA ilaç üreticilerinin haklarını korumak ve kendi alt biriminin olası ataletinin önüne geçmek için böyle bir yükümlülük altına girmiştir. CDER bu süre içinde çalışma hakkında bir karar bildirmezse başvuru yapan şirket başvuruyu “olumlu” olarak kabul eder ve klinik çalışmalara geçer⁽⁶⁾.

Aday ilaca CDER’in itirazları ya geçici ve üretici firmanın yanıtıyla kaldırılabilir veya sürekli olabilecek ve ilaca ruhsat verilmesini engelleyecek bir itirazdır. Geçici itirazlar için de ilgili üretici şirketin yanıtından sonra yeni bir “otuz gün” kuralı ile karar aşaması oluşur⁽¹¹⁾.

Klinik çalışmalar dönemi: ruhsat öncesi ilaç çalışmaları

IND onayının alınmasından sonra aday ilaç için klinikte faz çalışmalarına geçilir. Bu çalışmaların amacı ilacın klinikte güven içinde ve etkin biçimde kullanılmasını araştırmaktır.

Bir ilacın:

- a) Bir hastalıkta ilk olarak kullanılmasında,
- b) Bilinen bir ilacın farklı doz biçimde kullanılmasında,
- c) Mevcutların dışında yeni bir endikasyonda,
- d) Etkinlik ve güvenirliliğinin bilinen bir ilaçla kıyaslanmasında yapılır.

Bu çalışmalara sadece ilaç değil ilacın etketi ve prospektüs bilgileri de dahil edilir. Ayrıca ilacın üretim ve kontrol yöntemi, ilacın kalitesinin, saflığının saklanması ve etkinliğinin devamlılığını sağlamaya da uygun olmalıdır. Faz çalışmaları ruhsat öncesi evrede üç, ruhsat sonrasında da bir olmak üzere toplam dört aşı-

malıdır.

Faz I çalışmaları: 20-80 gönüllü gibi az sayıda sağlıklı kişilerde ve klinik koşullarında yapılan ilk insan çalışmalarıdır. Bu çalışmalar mutlaka hastane ortamında yapılmalıdır. Faz I çalışmaları poliklinik hastalarında yapılamaz.

Faz I çalışmalarının amaçları ilacın:

- a) Metabolizmasını,
- b) Etki mekanizmasını,
- c) PK/PD özelliklerini, moleküler yapı-etkinlik ilişkilerini,
- d) Artan dozlarda yan etkilerini ve doz artırımının olabilirliğini,
- e) Klinik etkinin erken delillerini,
- f) Faz II için güvenilirlik ölçütlerinin varlığını araştırmaktır.

Faz I aşaması sitotoksik ve psikotrop ilaçlar için bazen atlanabilir. Çalışmalar gerek duyulduğunda güvenilirlik ve ilaç şirketinin araştırmacılara riskleri yeterince açıklayamamış olması gibi nedenlerle durdurulabilir.

Faz II çalışmaları: Belli bir tanı almış ve sayısı 20-300 arasında değişen gönüllü hastalarda yapılan erken evre kontrollü klinik etkinlik çalışmalarıdır.

Bazı araştırmacılar faz II çalışmalarını IIa ve IIb olarak iki gruba ayırırlar. Faz IIa özellikle doz ilişkisini araştırırken, IIb ise etkinliği araştırır. Faz II'de kısa dönem yan etkiler ile riskler de gözlemlenir. Çalışmaların iyi düzenlenmiş kontrol gruplarının olması ve hastaların yakın izlem altında tutulması gibi özellikleri vardır.

Faz III çalışmaları: Birkaç yüz ile birkaç bin gönüllü hasta üzerinde yapılan klinik araştırmalardır. Genellikle altın standart olarak kabul edilen bir ilaçla yapılan kontrolü veya kontrolsüz kıyaslama çalışmalarıdır. Faz II çalışmaları sırasında aday ilacın etkinliğinin ve güvenirliliğinin anlaşılmasından sonra yapılır. Etkinliğin genelleşmesini sağlar. Bu çalışmaların koşullar uygunsa çift kör ve plasebo kontrollü çalışmalar olması da yeğlenir.

Bazen bu çalışmalar ruhsat alımından sonra da devam edebilir. Bu tür faz çalışmalara "Faz IIIb çalışmaları" denir.

Faz III çalışmalarının tamamlanmasından sonra bir ilaç ruhsat için başvuru yapabilecek duruma gelir. Bu başvuruya "Yeni İlaç Başvurusu (New Drug Application: NDA)" denir.

FDA CDER'e yapılan bu başvuruda olması gereken başlıca belgeler aşağıda listelenmiştir.

1. İndeks,
2. Özet,
3. Kimyasal yapı, üretim ve kontrol bilgileri,
4. Örnek, paketleme metodu ve etiketleme,
5. Nonklinik farmakoloji ve toksikoloji,
6. İnsan PK/PD ve biyoyararlanımı,
7. Mikrobiyolojisi (sadece antimikrobiyaller için),
8. Klinik bulgular,
9. Güncellenmiş güvenlik raporu (Yeni ilaç başvurusundan tipik olarak 120 gün sonra güncellenmelidir),
10. İstatistik,
11. Tablolaştırılmış olgu raporları,
12. Olgu rapor formları,
13. Patent bilgileri,
14. Patent sertifikasyonu ve
15. Diğer bilgiler.

Gerek IND, gerekse NDA başvuruları sırasında antimikrobiyaller için diğer ilaçlarda aranacak belge ve bilgilere ek olarak mikroorganizma üzerine etkili olduğu temel biyokimyasal yol (etki mekanizması), antimikrobiyal etki spektrumu, etkin olduğu doz, varsa direnç mekanizmaları ve direncin epidemiyolojisi bilgileri de istenir.

NDA yapılmış bir aday ilaç yukarıdaki belgelerin incelenip kabulünden sonra ruhsatlandırılıp piyasaya çıkmaya hak kazanır. Bu kabul işlemi bazen defalarca gidip gelen denetleme-denetleme raporları-denetleme raporlarına yanıt aşamalarından geçer.

NDA başvuruları başlıca şu ilaç grupları için yapılabilir:

1. Yeni moleküler yapı,
2. Önceden ruhsat almış bir ilacın örneğin yeni tuzu,
3. Önceden ruhsatlı bir ilacın yeni bir tuz veya yeni bir moleküler yapı olmayan yeni formülü,
4. İki veya daha fazla bilinen ilacın yeni kombinasyonu,
5. Piyasada mevcut bir ilacın duplikasyonu (Ör. yeni üretici),
6. Halen piyasada olan bir ilacın yeni bir endikasyonu (talebi) (reçeteleme değişikliğine neden olan yenilenmeler dâhil),

7. Halen piyasada olan bir ilaç (Daha önce- den NDA başvurusu yapılmamış).

Daha faz çalışmalarının herhangi bir aşamasında yaşam kurtarabilme özelliği olabilecek bir ilaç için “Hızlandırılmış Gelişim Raporları” denen bir rapor hazırlanarak geçici bir ruhsatla ilacın piyasaya verilebilmesi olasıdır. Bunun için faz çalışmaları sırasında ilacın umutvar sonuçlar vermesi ve söz konusu hastalığın yaşamı tehdit edici olması gereklidir. Bu raporla ilaç kısıtlı biçimde dağıtımına verilir. İlacın olumlu değerlendirilmesi için nesnel fizik bulgularla iyileşme, laboratuvar bulgularında iyileşme gözlemlenmelidir. Hastaların öznel değerlendirmelerinin dikkate alınmaması koşuldur.

Objektif fizik bulgularla iyileşme için:

- a) Klinik ve laboratuvar bulgularında düzelme olmalı,
- b) Hastaların öznel değerlendirmeleri dikkate alınmamalıdır.

Ruhsatlandırma sonunda ise yeni ilaçla ilgili gözlemler sona ermez. Piyasaya çıkış sonrası (Post Marketing Drug Evaluation: PMDE) denen bu aşamada iki önemli izlem yapılır. Bunlar faz IV çalışmaları ve farmakovijilans çalışmalarıdır^(2,8).

Faz IV çalışmaları: Bu çalışmaların amacı ilacın güvenilirliğini, etkinliğini ve yan etkilerini geniş hasta kitlelerinde araştırmaktır. Böylece ilaca duyulan güven daha da pekiştirilir. İlaç yeni ruhsat aldığı için uygulanması çok daha kolay çalışmalardır. Bu çalışmalar genellikle çok merkezli, hatta çok ülkeli çalışmalardır. Binlerce hasta üzerinde planlanır. İlacın özelliğine göre poliklinik veya klinikte düzenlenebilir.

Farmakovijilans çalışmaları ise her klinisyenin katılması yasal düzenlemelerle zorunlu tutulmuş bir çalışmadır. Herhangi bir ilacın yan etkilerinin gözlemlenmesi durumunda otoritelere yapılması gereken bir bildirimdir. ABD’de bu bildirimler FDA içinde yapılandırılan “Medwatch” denen bir program üzerinden yapılıyor. 1993 yılından beri bu sistem yüzlerce ilaca ait binlerce yan etkiyi izleyerek ve gerekirse (yaşamı tehdit eden yan etki durumlarında) ilacın ruhsatını askıya alarak veya tamamen iptal ederek güvenilirliği titizlikle korumaya çalışıyor.

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde “Türkiye

Farmakovijinas Merkezi: TÜFAM) kurulmuştur. Bu merkez 30 Haziran 2005 tarihinde çıkarılan “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik” hükümlerine göre çalışır. Bu yönetmelik hükümleri sadece tıp hekimlerinde değil, tüm sağlık mesleği mensuplarına hastalarda gözlemlenecek advers etkileri bu merkeze bildirmekle yükümlü tutmuştur. Ayrıca bu yönetmelik hastanelerde farmakovijilans merkezi kurulmasını da zorunlu kılar.

Ülkemizde bu sistemin çok iyi çalıştığını söylemeye imkân yoktur. Hekimler genellikle advers etkileri bildirmekten mesleki itibar gibi duygularla kaçınırlar. Bu konuda ortak bilinç geliştirmeye gereksinim vardır.

İlaç üretiminde sektörel sorunlar

İlaç sektörü Ar-Ge çalışmalarının yüksek maliyeti, kâr garanti düşüklüğü, kural ve risk fazlalığı gibi nedenlerle zor bir sektördür. Sağlık sektörünün bir numaralı girdisi olmasına karşın ilaca harcanan parasal meblağ küresel ölçütlerde sağlığa zararlı olan tütün, alkol ve yasa dışı uyuşturucu piyasalarındaki parasal meblağların hepsinden düşüktür. İlaç sektörü içinde antimikrobiyal alt sektörünün ise kendine özgü ve yukarıda özetlenen dezavantajları vardır.

İlaç sektörünün diğer sorunları şöyle sıralanabilir:

- Ortalama Ar-Ge maliyeti çok yüksektir. Bir ilaç Ar-Ge maliyeti ortalama: 802 milyon ABD Dolarıdır.
- Ortalama Ar-Ge süresi çok uzundur. Ortalama süre: 8-12 yıldır.
- Klinik etkinlik uzun ve bıktırıcı deneylerle gösterilebilmektedir.
- Araştırmaların aşınma riski yüksektir. Her preklinik 100 aday ilaçtan 9-10 tanesi yeni ilaç başvurusu aşamasına geçebilmektedir.
- Daha fazla karmaşık teknoloji gerektiren ilaç üretimleri ve daha özgün hedef doku gereksinimleri nedeniyle Ar-Ge gereksinimleri giderek artmaktadır.
- Bir ilaç ortalama % 40-60 insanda etkin olabilmektedir. Bireysel ve önceden tanımlanamayan faktörler ilaç etkinliğini değiştirebilmektedir.

- Yan etkilerin çoğu çok geniş çalışmalar sırasında saptanabilmektedir.
- Patent haklarının son bulması Ar-Ge çalışmalarının cazibesini azaltmaktadır. Önümüzdeki 6 yılda bu gün en çok satan 20 ilaç patent korumalarını kaybedecektir.
- Bir ilaca yüksek bütçe ayrılması ilacın garantisi değildir. Beklenmeyen bir toksisite veya gelişen bir direnç bütün yatırımların boşa gitmesine neden olabilmektedir.

Bir ilaç bedelinin (hatta maliyetinin) çok düşük olması veya ilaç talebinin düşük olması (ilacı kullanacak hasta sayısının az olması) da kârlılık azlığı nedeniyle ilaç endüstrisinde başka bir sorundur. Antitüberkülo ilaçlar ile bruselloz sağaltımında yıllardır çok az yeni bir ilaç kullanıma girmiştir. ABD’de yıllık hasta sayısı 200 binin altında olan hastalıklar için üretilmiş ilaçlara ticari çekiciliği az olması nedeniyle “öksüz ilaç” (orphan drug) uygulaması denen özel bir koruma yöntemi uygulanır. Ruhsatlandırma sırasında bu vasıftaki ilaçlar için özel teşvikler uygulanır. Özel vergi muafiyetleri ve benzeri kolaylıklar ile bu tür ilaçlara ticari çekicilik kazandırılmaya çalışılır. Bu konuya ilgi duyan okuyucular www.orpha.net sayfasını ziyaret ederek geniş bir hastalık ve öksüz ilaç listesi bulabilirler⁽¹²⁾.

Ruhsatlanan ilaç yeni bir patente dayandırılmış bir ürün ise ürün geliştirme maliyetlerinin yüksekliği nedeniyle patenti elinde bulunduran şirketler ilaç patentinin uzun süre koruma altında tutulmasını isterler. 23 Mart 2010 tarihinde ABD’de Başkan Obama Hastaların Haklarının Korunması ile ilgili yeni bir yasal düzenlemeyi (Patient Protection and Affordable Care Act: PPACA) kabul ederek ilaç sektöründe patentlerin 12 yıl süreyle koruma altında tutulmasını kabul etti. Bu sürenin sonunda patent korumaları kaldırılarak ilaçların jeneriklerinin üretimine izin verilebilmektedir. Patentlerin Dünyada standart bir koruma süresine sahip olmaması ve her ülkenin kendi sürelerini kendisinin geçerli kılması nedeniyle çok sayıda patent ihlalleri yaşanmakta, bu da ilaç sanayini olumsuz etkilemekte ve ilaç geliştirmeyi engellemektedir. Tersinin savunucuları ise uzun patent koruma-

larının tekelleşmeyi teşvik edip rekabeti engellediğini ileri sürmektedir^(7,9).

Bütün bu nedenlerle şirketler akut hastalık sağaltımında kullanılan ilaçlar yerine kendilerine daha uzun süreli pazar oluşturacak kronik hastalık ilaçlarına yönelmektedir.

SONUÇ

Dünya ilaç sektörünün yaklaşık % 35-40’ını ABD elinde tutmaktadır. Bu nedenle ilaç pazarında ABD kuruluşu olan FDA kuralları büyük geçerliliğe sahiptir. Bir ilaç geliştirme yöntemi ağır kurallarla işleyen uzun ve pahalı bir süreçtir. Bu sürecin bedelini de o ilacı kullananların karşılaması kaçınılmazdır. Bütün bu nedenlerle ilaç sektörü giderek daha fazla ticari risk taşıyan bir sektör haline almıştır. Bu sonuçlar ilaç üretimini engelleyen sonuçlar doğurmaktadır. Antimikrobiyaller ise bu genelleme içinde özellikle daha fazla risk taşıyan bir alt sektördür. Hepimize mevcut zorlukların paylaşılması için görevler düşmektedir. Bu görevlerimizi şu başlıklarla özetlemek olasıdır:

Mevcut antimikrobiyallerin yıpranma sürelerini uzatmak için;

- a) Direnç gelişimini azaltıcı rasyonel uygun antimikrobiyal kullanım kurallarına uymamız,
- b) Gereksiz antimikrobiyal kullanımdan kaçınmamız,
- c) Uygun doz - uygun süre - gerektiğinde uygun kombinasyon kurallarına uymamız,
- d) Toplumda ve özellikle de hastanelerimizde bir mikrobiyoloji laboratuvarının en önemli işlevinin tek bir hastanın mikrobiyal etkenini saptayıp antimikrobiyal duyarlılığını bildirmek değil, o bölgenin direnç epidemiyolojisini saptayıp bunu klinisyenlerle paylaşmak olduğunu bilmemiz,
- e) Empirik antimikrobiyal kullanım prensiplerini geliştirmemiz gerekir.

Ayrıca;

- 1) Dünya bilimine ortak katkılar yapmak için daha fazla “Faz Çalışmaları” almamız,
- 2) Uygun koşullar sağlandığında faz I ve faz

İl çalışmalarını almaya aday olmamız,

- 3) Ruhsatlanmış ilaçlar için farmakovijilans bildirimlerine hepimizin katılması gerekir.

Bütün bu kurallara titizlikle uyulması durumunda karmaşık, pahalı ve zahmetli bir süreç olan yeni antimikrobiyal geliştirme süreçleri zahmete değer ve korunmuş bir emek haline gelir.

KAYNAKLAR

1. Botting J: The history of thalidomide, Drug News Perspect 2002;15(9):604-11.
2. Decullier E, Chan AW, Chapuis F: Inadequate dissemination of phase I trials: A retrospective cohort study, PLoS Med 2009;6(2):e1000034.
3. Food and Drug Administration, HHS: Current good manufacturing practice and investigational new drugs intended for use in clinical trials. Final rule, Fed Regist 2008;73(136):40453-63.
4. Hadzovic S: Pharmacy and the great contribution of Arab-Islamic science to its development, Medicinski Arhiv 1997;51(1-2):47-50.
5. Hafkenschiel JH: Government regulations and the use of drugs, Calif Med 1967;107(2):159-63.
6. Holbein ME: Understanding FDA regulatory requirements for investigational new drug applications for sponsor-investigators, J Investig Med 2009;57(6):688-94.
7. <http://www.fda.gov/regulatoryinformation/legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCA/>
8. Kang JS, Lee MH: Overview of therapeutic drug monitoring, Korean J Intern Med 2009;24(1):1-10.
9. Lionberge RA: FDA critical path initiatives: Opportunities for generic drug development, AAPS J 2008;10(1):103-9.
10. McClellan M: Drug safety reform at the FDA-pendulum swing or systematic improvement? N Engl J Med 2007;356(17):1700-2.
11. Pugsley MK, Authier S, Curtis MJ: Principles of safety pharmacology, Br J Pharmacol 2008;154(7):1382-99.
12. Seoane-Vazquez E, Rodriguez-Monguio R, Szeinbach SL, Visari J: Incentives for orphan drug research and development in the United States, Orphanet J Rare Dis 2008;3:33.
13. Singh SS: Preclinical pharmacokinetics: an approach towards safer and efficacious drugs, Curr Drug Metab 2006;7(2):165-82.