1. GİRİŞ

Geçen yüzyılın sonlarında önem kazanan globalleşme olgusu, sağlık sektöründe de etkisini göstermiştir. İlaç sektörünün devleri; Amerika Birleşik Devletleri (ABD), Japonya ve Avrupa, geçen yüzyılın sonlarında globalleşmenin bir yansıması olarak ilaçla ilgili yasal düzenlemeleri yeniden gözden geçirip harmonizasyon çalışmalarını başlatmışlardır. Tüm bunlar, diğer ülkeler gibi Türk ilaç sanayini de etkilemiştir (1, 2, 3, 4, 5, 6).

İkinci Dünya savaşından sonra Avrupa ülkeleri bir araya gelip Avrupa Ekonomik Topluluğunu kurmuşlardır. Ancak, bu ekonomik topluluğun tek bir yönetim altında birleşmesi 50 yıl sürmüştür. 20. yüzyılın sonlarında Avrupa ülkelerinin hızla gelişen Amerikan sanayi, teknoloji ve bilimine karşı bir araya gelerek Avrupa Birliği (AB)ni oluşturması, sağlık sektöründe de yasal açıdan yeni düzenlemelerin oluşturulmasına sebep olmuştur. İlaç sektörü ile ilgili bu düzenlemeler, AB üyesi ülkelerle ticaret yapan üye olmayan ülkeleri de etkilemiş, özellikle ilaçta ruhsat, ithalat ve ihracat gibi konularda kendi yasa ve yönetmeliklerini yeniden gözden geçirip uyum paketi hazırlamalarına sebep olmuştur. Bu, özellikle, Türkiye, Bulgaristan gibi AB'ne aday veya aday adayı olan ülkelerde görülen önemli bir gelişmedir (7).

İlaç sektörü, büyük ölçüde, AB ve ABD'nin getirmiş olduğu yasal düzenlemelerin etkisi altındadır. Bu yasal düzenlemeler, halkı farmasötik preparatların içerdiği etkin ve yardımcı maddelerin toksik etkilerinden korumak, istenen farmakolojik özelliği sağlayacak kalitede üretilmesini sağlamak ve makul bir fiyatla satılmasını temin etmek amacıyla hazırlanmıştır. İlaç sektörünün aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini etkileyen bir hizmet sektörü olduğunu da unutmamak gerekir. Tüm bunlar dikkate alınarak, bu yasal düzenlemeler yapılmıştır (3).

Globalleşmenin gerekliliklerinden biri olan harmonizasyon ilaç sektöründe de yansımasını gösterirken yukarıda saydığımız üç büyük güçten özellikle AB sıkıntı yaşamıştır. ABD'de uzun yıllardır FDA (Food & Drug Administration) ilaç sektörüyle ilgili yasal düzenlemelerden sorumludur ve eyaletler bu yasa ve yönetmeliklere uymaktadır. Ancak, henüz kurulmuş olan AB'de pek çok konuda olduğu gibi ilaç sektörü ile ilgili yasaların belirlenmesi hususunda da ülkeler fikir birliğine varmakta güçlük çekmektedir (6, 8, 9).

Son yıllarda, AB ilaç sektöründe yasal açıdan harmonizasyona gitme konusunu ciddi boyutlarda ele almaya başlamış ve bir takım yasal düzenlemeler getirmiştir. Bunlardan en önemlilerine örnek verecek olursak:

Yönerge 65/65

Aslında eski bir yönergedir. Ocak 1965'te yürürlüğe girmiştir. AB'ni oluşturma fikrinin ortaya çıktığı ilk yıllara aittir. AB'nin ilaç sektörü ile ilgili ilk yönergesidir. Farmasötik bir preparatın neler içerdiğini tanımlar. Bu yönergeye göre, farmasötik bir preparat:

-insanları ya da hayvanları hastalıklardan koruyan veya tedavi eden madde veya madde karışımlarıdır.

-insanlarda veya hayvanlarda teşhis ya da normal fizyolojik fonksiyonların korunması, gerektiğinde modifiye edilmesi amacıyla kullanılmak üzere hazırlanan madde veya madde karışımlarıdır.

Bir farmasötik preparatın piyasaya sunulmak üzere ruhsat almadan önce kalite, güvenlik ve etkinlik açısından emin olmak için farmakolojik, toksikolojik ve klinik bir takım testlerin yapılması gerektiğini belirtir.

Yönerge 75/319

Bu yönerge, üç önemli unsuru ele almaktadır. Bunlardan birincisi, farmakolojik, toksikolojik ve klinik testlerle ilgili yönetmeliklerin hazırlanması ve ruhsat başvurusu esnasında bunlarla ilgili verilerin dosyalanıp ilgili makamlara sunulmasının gerektiğidir. İkincisi ise, AB üyesi bir ülkeden onay almış olan bir farmasötik preparat veya ürünün bir başka AB üyesi ülkeden de ruhsat alabileceğini ifade eder. Ancak, bu ikinci onay 120 gün içinde verilmiş olmalıdır. Eğer ikinci ülke, bu ürüne onay vermeyi reddederse, o zaman üretici firma CPMP (Tıbbi Ürünler Komitesi)ne başvurup durumun incelenmesini isteyebilir. Komite, AB üyesi her ülkeden bir temsilci ile Avrupa Komisyonun bir üyesinden oluşmaktadır. Komite, konuyu bilimsel açıdan incelemek üzere, uzmanları davet eder ve sonucu 60 gün içinde bildirir. Onay vermeyi reddeden ülke, yasal olarak, komitenin kararına uymak zorunda değildir. Ancak, çoğu zaman, birliğin itibarının sarsılmaması açısından üye ülkeler komitenin kararını yerine getirmektedir. Bu, "Çok eyaletli düzen metodu" olarak adlandırılmaktadır.

2309/93. yasa hükmü

Bugünkü AB ilaçta ruhsatlandırma işlemlerinin temelini teşkil eder. 1 Ocak 1995'te Avrupa İlaç Değerlendirme İdaresi(EMEA)nun kurulmasını sağlamıştır. EMEA:

- Yönetim kurulu tarafından önerilen ve yeniden seçilebilen bir başkan tarafından 5 yıl süresince yönetilir.
- Yönetim kurulu, 2'si Avrupa Ekonomik Topluluğu Komisyonu, 2'si, Avrupa Parlamentosundan, diğerleri de her bir üye ülkeden olmak üzere 34 temsilciden ibarettir.
- CPMP: her bir üye ülkeyi temsilen iki üye içerir. Bunlar yeniden seçilme hakkına sahiptir. Gerektiğinde uzman bilim adamlarından destek alabilirler. Bunun için üye ülkelerin önerdiği isimlerden ibaret bir liste mevcuttur.

Bu yasa hükmü ile, daha önce ilaç sektöründe harmonizasyonu sağlayan Yönerge 87/22'de belirtilen işlemler merkezi bir yaklaşımla ele alınmak üzere yeniden düzenlenmiş olmaktadır. Buna göre, ruhsat almak için izlenmesi gereken prosedür:

- Ruhsat başvurusu kayda alınmak üzere EMEA'ya sunulmalıdır.
- Ruhsat dosyası, CPMP tarafından görevlendirilmiş bir raportör tarafından 210 gün içinde incelenip değerlendirilir.
- CPMP'den olumlu sonuç alınması halinde, Avrupa Komisyonu ve üye ülkeler bu hususta bilgilendirilir. Komisyon, ruhsat verilmesi yönünde karar verirse, ürün piyasaya sunulabilir. Karar olumsuzsa, başvuru sahibi Bakanlar Konseyine kararının gerekçelerini yeniden sunar.
- Ruhsat alınması halinde, bu onay, Avrupa Topluluğu'na üye ülkelerin tümünde geçerlidir.

Yönerge 93/39

Bu yönerge, eski "Çok Eyaletli Sistem Prosedürü"ne alternatif getirmektedir: "Ortak Tanıma Prosedürü". Yönerge 65/65 ile 75/319'a uyulması gerektiğini ifade eder. Bu yeni prosedüre göre, bir ilaç firması, farmasötik ürününün bir yada daha fazla üye ülke tarafından ruhsatlandırılması ve bir ülkeden alınan onayın diğerince de tanınması için başvuru yapabilir. Yasal otoriteler bununla ilgili kararlarını bilimsel değerlendirmeyi takiben 90 gün içinde bildirmek zorundadır. Eğer, bir üye ülke, diğerince verilen ruhsatı onaylarsa, ürün o ülkede piyasaya sürülebilir. Eğer, bilimsel

değerlendirmenin neticesi olumsuz olursa, o zaman başvuru Komisyona iletilir ve bir önceki yönergedeki gibi ele alınır. 5 yılın sonunda istenirse yenilenmesi için yeniden başvuru yapılabilir. Patent koruma süresi 20 yıldır (10, 11).

Avrupada durum böyleyken ABD'de ruhsatla ilgili yasal düzenlemeler daha farklı yürütülmektedir. Burada, güvenlik, etkinlik, fiyat ve ürünün getirdiği yenilik esas alınır. Bunlar ilk kez 1984'te Hatch-Waxman Kanunu ile yasal çerçeveye oturtulmuştur. İlaç endüstrisi, bir seri yasal düzenlemeyle FDA'in otoritesi altına girmektedir (12, 13).

ABD'de ruhsatlandırma ile ilgili karşımıza çıkan en çarpıcı sorun patent süresinin uzatılmasını isteyen patent sahibi firmalarla bu ürünün jeneriğini piyasaya sunmak için bekleyen firmalar arasındaki mücadeleye dayanmaktadır. Bazı durumlarda (örneğin: Bolar vakası), patent sahibi firma jenerik üretici firmanın bu ürünle ilgili herhangi bir bilimsel araştırmaya başlamasını geciktirebilir. Ancak, Hatch-Waxman Yasası bu bilimsel araştırma hakkını jenerik firmaya vermektedir. Böylece, patent süresi dolunca, jenerik ürün üreticisi olan firma kendi ürününü hemen piyasaya sürebilir (12, 13, 14, 15).

8 Haziran 1995'te yürürlüğe giren bir yasal düzenlemeyle patent sahibi firma, tedavide önemli ve çok başarılı olan bir ilaç için ek patent koruma süresi isteyebilir. Lily firması Prozac için bu şekilde 19 ay ek süre almıştır (13).

1997'de FDA yasal düzenlemelerinde modernizasyona gitti. Buna göre, yeni preparatların piyasaya çabuk girmesini sağlamak için ilaç firmaları FDA denetiminde çalışmak üzere göreve alınacak denetçiler için bir fon tahsis etmektedir. Ancak, bu hızlandırılmış inceleme sağlık güvencesi açısından ne kadar faydalıdır tartışılır. Bu yeni yönerge, ayrıca, ABD, AB ve Japonya'nın ilaçta ruhsat ve diğer yasal düzenlemelerle ilgili harmonizasyona gitmesi gerektiğini vurgular. Böylece, hastalar, dünyanın diğer ucunda yeni piyasaya sunulan bir ilaçtan yararlanabilecektir (6,16).

Pek çok ilaç etkin maddesinin pediyatrik preparatı mevcut değildir. İlaç firmalarını pediyatrik preparatlar üretmeye teşvik etmek amacıyla, 1997 yılında Amerikalı yasal otoriteler, yeni bir yasal düzenleme getirdiler. Eğer patent sahibi firma, preparatın pediyatrik formunu üretirse, patent süresi otomatik olarak 6 ay uzatılmaktadır. Bu da bazı önemli ilaçlarda firmanın 6 ay bile büyük bir kazanç elde etmesini sağlamaktadır (17).

Sadece belli bir kitlede, 200 binden daha az hastada etkili olan ilaçlar "öksüz ilaçlar" olarak adlandırılmaktadır. 1997'de yapılan bir yasal düzenlemeyle bu ilaçların 7 yıl boyunca tek bir onayla piyasada kalabileceği, %50 vergi indiriminden yararlanabileceği belirtilerek firmalar bu alanda üretim yapmaya özendirilmiştir. Bu kanunun yürürlüğe girmesinden sonra 193 öksüz ilaç üretilmiştir. Bu da kanunun başarılı olduğunu gösterir. Avrupa, Avustralya ve Japonya da bugün bu kanunu adapte ederek uygulamaktadır (18).

Görüldüğü gibi dünya devlerinin ilaç sektöründe yasal düzenlemeler açısından yaklaşımları birbirinden farklıdır. ABD ilaçta reklama izin verirken, Avrupa bu konuda daha tutucu davranmaktadır. ABD'de serbest ekonomi ilaç fiyatlarında da etkili olurken, Avrupa'da hükümetlerin yaklaşımları ve denetimi ilaç fiyatlarının belirlenmesinde etkilidir. EMEA sadece ilaçlarla ilgili yasal düzenlemelerden ve denetlemelerden sorumluyken, FDA hem ilaç hem yiyecek hem de kozmetiklerden sorumludur. ABD'de ilaç firmaları in vivo çalışmalar için kendi uzman listelerini oluştururken, AB'de firmalar değil, hükümetler bunu belirleyip birliğe sunar. Bu da deontoloji açısından da farklılıkların olduğunu ortaya koymaktadır. AB kendi içinde de farklılıklar göstermektedir. 500 mg aspirin İngiltere'de OTC preparat sayılırken, Fransa'da reçeteyle satılmaktadır (19).

Bu farklılıkların yanı sıra, hem AB hem de ABD'nin üzerinde çalıştığı ortak hususlar da mevcut: örneğin nutrasötiklerle ilgili son yıllarda FDA katı bazı denetimler uygulamaya başlamıştır. Ham madde ve üretimde standardizasyon, klinik çalışma verilerini talep etmesiyle başlayan bu süreç ve yeni yasal düzenlemeler AB'yi de etkilemiştir. AB de bu konuda mevcut yasalarında yeniden düzenleme yapmaya çalışmaktadır. 2000'li yılların başlarında ülkemizde de bu konuda çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Nutrasötikler gibi, kozmesötikler de bugün FDA ve EMEA'nın benzer düzenlemelere gittiği unsurlardır. Pediyatrik ilaçlarda klinik incelemelenin yapılmasının ruhsat başvurusu için gerekliliği de yine hem ABD hem de AB için önemli konulardan biridir (3, 17).

Son yıllarda, globalleşmenin gereği olarak harmonizasyonun sağlanması açısından ICH (Uluslar arası harmonizasyon) konferansları düzenlenmektedir. Burada amaçlanan ilaç sektöründe ruhsat açısından AB, ABD ve Japonya'nın harmonizasyonunun gerçekleştirilmesidir. İlk adım olarak, toksisite çalışmalarında

farelerin kullanımı yasaklanmış, rat kullanımına sadece izin verilmesi kararı alınmıştır. Klinik araştırmalarda kontrol grubunun seçimi, test parametrelerinin belirlenmesi, ruhsat başvuru dosyasında bulunması gereken teknik dökümanlar konusunda ortak kararlar almaya çalışmaktadırlar. Türkiye'den de bu toplantılara ilaç sektöründen, sağlık bakanlığından ve bilimsel araştırma kurumlarından temsilciler katılmaktadır (6,16).

Türk ilaç endüstrisinin büyük bir kısmını yabancı orijinli ilaç firmaları oluşturmaktadır. Özellikle, Eczacıbaşı ve Santa Farma gibi yurt dışına farmasötik preparat ihraç eden firmalar, bu harmonizasyondan etkilenecektir. Avrupa ve ABD ilaç pazarına, kendi ürettiğimiz farmasötik ürünleri sunabilmek için yapacağımız ruhsat başvurularının içeriği, hangi prosedürleri izlemesi ve hangi dökümanları kapsaması gerektiği incelenmesi gereken önemli unsurlardır. Son yıllarda, ülkemizde biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlikle ilgili yapılan yasal düzenlemeler de hep AB ve ABD'nin etkisi ile olmuştur. Globalleşme çerçevesinde patent ve ruhsat ile ilgili AB ve ABD'de yapılan yasal değişiklikler, Türk ilaç sanayini ve ilaçla ilgili yasa ve yönetmelikleri de doğrudan etkilediğinden bu konunun detayları ile incelenmesi gerekmektedir (1,2, 20).

1.1 Tezin Amacı ve Önemi

Bu tez çalışmasında, globalleşme ve AB'ne giriş sürecinde Türk ilaç sektörünün ruhsatlandırma açısından AB ve FDA'in yasal düzenlemelerinden ne ölçüde etkilendiği, buna dayalı olarak ne gibi yasal düzenlemelerin yapıldığı incelenecektir. AB ve ABD'nin İlaç Sektöründe Harmonizasyon ile ilgili çalışmalarının Türk ilaç sektöründe ruhsatlandırma çalışmalarına etkisinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

En basitinden ele alacak olursak, Gümrük Birliği çerçevesinde Türkiye'nin ürettiği farmasötik ürünlerin AB ülkelerinde serbest dolaşımını sağlamak amacıyla bu konuyla ilgili bir kısım mevzuatını ülkemiz AB müktesabatı ile uyumlu hale getirmek yükümlülüğündedir. Türkiye-AB ilişkilerinde Ortaklık Konseyi temel karar organıdır. Bu konseyin alacağı kararlara Türkiye'nin uyması gerekir. Ancak, bu konuda, bilgilendirici ve yönlendirici detaylı bir kaynak mevcut değildir. Bu tez çalışmasının neticesinde, gerek ilaç sektöründe gerekse akademik alanda faydalı olabilecek bir referans kaynak oluşturulmuş olacaktır. Avrupa Birliği'ne giriş sürecinde olan ülkemiz açısından bu önemlidir. Bu konunun seçilmesinde etkin olan unsurlardan biri de ilaç

sektöründe yer alan küçük ve yeni firmaların çoğunun bu konuyla ilgili detaylı bilgiye sahip olmaması, karşılaştıkları sıkıntılarla böyle bir kaynağa gereksinimin büyük olduğunu vurgulamaları olmuştur. Yine, AB 6. çerçeve programının sağlık sektöründe harmonizasyonun sağlanması açısından bu tip çalışmaları ön görmesi ve desteklemesi de tez konusunun hem Türkiye hem de AB ilişkileri açısından önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir. Bu çalışma, yol gösterici kaynak eksikliğinin giderilmesinde önemli bir boşluğu dolduracaktır (7, 20).

Tez Projesinin yürütülmesi için Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, AB EMEA, FDA, ilaç sektörü gibi kurum ve kuruluşların ilaçta ruhsatlandırma ile ilgili dökümanları incelenerek kıyaslanmıştır.

1.2 Türkiye'de ilaçta ruhsatlandırma

Ülkemizde farmasötik preparatların ruhsatlandırılması Sağlık Bakanlığı tarafından yürütülmektedir. Ruhsatlandırmayla ilgili yasa ve yönetmelikler, ruhsat başvuru dosyasının hazırlanması, onay süreci, geçerlilik koşulları bu tez çalışması kapsamında detaylı olarak incelenmiştir. Ülkemizde, nutrasötikler ve veteriner ilaçları, ilaç kapsamına alınmadığından Tarım ve Köy İşleri Bakanlığından alınan izinle piyasa sunulmaktadır. Bunun koşulları, sakıncaları örneklerle ele alınmıştır. Bu sorunun çözümlenmesi için yapılmakta olan değişiklikler ve muhtemel etkileri tartışılmıştır. Yine, kozmesötikler ve radyofarmasötiklerin ruhsatlandırılmasıyla ilgili yeni yasal düzenlemeler incelenmiştir. Sağlık Bakanlığı ve Tarım Köy İşleri Bakanlıklarının ilgili birimleriyle görüşmeler yapılmıştır.

1.3 AB ve ABD'nin Türk İlaç Sektörüne Ruhsatlandırma Açısından Etkisi

Giriş kısmında da belirtildiği gibi son on yıldır AB ve ABD'de ruhsatlandırma ile ilgili yapılan yasal değişiklikler, bu ülkelerle sağlık sektörü açısından ticari ilişkisi olan ülkemizin de yasal düzenlemelerde paralel bir takım değişikliklere gitmesine yol açmıştır. Bunun en güzel örneği , kozmesötikler ve nutrasötiklerle ilgili yapılan çalışmalardır. Bu konuda, ilaç firmalarının ruhsatlandırma bölümleriyle birebir görüşmeler ve alan incelemeleri yapılmıştır. Harmonizasyonla ilgili ulusal ve uluslar arası kaynaklar taranacak, ilgili makamlarla temas kurulup görüşmeler yapılacaktır.

2. İLAÇ GELİŞTİRME

20. yy'a kadar çoğunlukla bitkiler ilaç olarak kullanılmaktaydı. 19. yy'ın ortalarında bitkilerden tıbbi etkili etkin maddelerin izole edilmesi ve saflaştırılması yönünde önemli girişimler olmuş, bu girişimlerin başarısı sonucunda da şimdiki ilaç sanayi oluşmuştur. Afyondan morfin eldesi, kına kına ağacının kabuğundan kinin eldesi gibi birçok doğal kaynaklı ilaç keşfedilmiştir. Bu doğal kaynaklı ilaçlar, kimyacıların ilgisini çekmiş ve bunları geliştirmek için binlerce analog üzerinde çalışmışlardır. Yaptıkları bu çalışmaların çoğu, deneme-yanılma yöntemine dayanmaktadır. Ama, elde edilen sonuçlar, ilaç tasarımının ardındaki kuralları ortaya koymaktadır. Sonuçta, ilaç keşfi ve geliştirilmesinde gidiş yolu gelişmiş, ancak, hala deneme-yanılma yöntemine ağırlık verilmektedir (22, 23).

Son yıllarda, temel tıp ve biyolojik bilimlerde meydana gelen hızlı gelişmeler, hücresel ve moleküler seviyede vücut fonksiyonlarının daha iyi anlaşılmasıyla sonuçlanmıştır. Bunun neticesinde de, şu ana kadar bilinmeyen mekanizmalar bulunmuş ve bu mekanizmaların aydınlanması ile yeni ilaç geliştirilmesine olanak sağlanmıştır (23).

Günümüzde yeni ilaç bulmada birçok metod kullanılmaktadır. Bunlar:

2.1 İlaç Geliştirme Yolları

2.1.1 Doğal kaynaklardan ve halk arasında kullanılan ilaçlardan yararlanarak yeni ilaç geliştirilmesi:

Morfin, kodein ve papaverin gibi ilaçlar halk tarafından binlerce yıldan beri kullanılmakta olup, papaver somniferum (haşhaş) bitkisinin kapsülünden elde edilen afyondan saflaştırılmak suretiyle elde edilmektedirler. Atropin ve skopolamin gibi belladon alkaloidleri ile dijitoksin ve digoksin gibi kalp glikozidleri de halk ilacı olarak kullanılan bitkilerden izole elde edilirler. Şu ana kadar incelenmiş bitkiler tüm bitki alemi düşünüldüğünde çok az bir kısmı oluşturmaktadır. Daha incelenmeyi bekleyen pek çok bitki mevcuttur. Özellikle Türkiye gibi geniş bir bitki florasına sahip, ekonomisi kısıtlı ve sentez suretiyle ilaç yapım olanakları yeterli düzeye gelmemiş

ülkelerde doğal ürünlerden ilaçların geliştirilmesinin oldukça akılcı bir yaklaşım olduğu düşünülmektedir (22, 23).

2.1.2 Doğal kaynaklı ilaçların yapılarının değiştirilmesi veya taklit edilmeleri yöntemiyle ilaç geliştirilmesi:

Bitki veya hayvanlardan elde edilen ilaçların yapısını değiştirerek ana bileşikten daha üstün özellikler gösteren yeni ilaçların geliştirilmesi mümkündür. Skopolaminden yeni bir ilaç geliştirilmesi buna çok iyi bir örnektir. Skopolamin tersiyer amin yapısında ve bitkisel kaynaklı bir ilaçtır. Bunun azot atomuna bir butil radikali katılmasıyla elde edilen N-butilskopolamin, parasempatolitik bir ilaç olarak bazı endikasyonlarda skopolamine tercih edilmektedir. Kuvarterner azot türevi olduğundan santral sinir sistemine giirememekte ve ana bileşiğin santral yan etkilerini göstermemektedir. Bazı ilaçlar, doğal kaynaklı ilacı hammadde olarak kullanıp yapısını değiştirmek veya onun türevini sentez ederek değil, ancak, onun genel yapısını taklit ederek geliştirilmiştir. Prokain ve benzeri lokal anesteziklerin bulunuşu, geçen yüzyılın sonunda bulunan ilk lokal anestezik ilaç olan doğal kaynaklı kokainin yapısı taklit edilerek gerçekleşmiştir. Bu şekilde ilaç geliştirilmesini güçleştiren önemli faktör, savaş veya politik durumlar nedeniyle ilaca gereksinimi olan ülkelerin doğal kaynaklı ilacı sağlama olanağının ortadan kalkmasıdır. İkinci Dünya Savaşı sırasında o zamana kadar önemli bir sıtma ilacı olan kinin'in elde edildiği kınakına bitkisinin kabuklarını temin edemeyen Anglosakson ülkeleri yeni ve daha etkili antimalaryal ilaçlar sentez etmişlerdir; bunların bir kısmı bir kınakına bitkisi alkaloidi olan kinine yapıca benzemektedir (23).

2.1.3 Vücutta yeni hedef moleküllerin bulunması ve onu aktive veya inhibe eden kimyasal maddelerin tasarımlanması:

İlaçların terapötik etkileri açısından kritik öneme sahip bir enzim veya reseptör molekülü bulunduğunda, kimyacılar bunu inhibe veya aktive eden bir kimyasal molekülün tasarımını yapıp sentezleyebilmektedirler. Bu yaklaşımda, endojen molekülün ligandla etkileşen kısmının üç boyutlu yapısını ve elektron dağılımını belirlemek ve endojen molekülle birleşecek ligandın molekülünü bu kısmın tamamlayıcısı olarak anahtar-kilit yaklaşımı ile tasarımlamak mümkün olabilmektedir. Ayrıca, molekülün bilgisayar grafikleri çizilebilmektedir. Kaptopril'in anjiotensin

dönüştürücü enzim inhibitörü olarak geliştirilmesinde adı geçen enzimin aktif noktasının özelliklerinin belirlenmiş olması ve ilacın buna göre tasarımlanması önemli rol oynamıştır. Bir başka örnek, 1960'larda Parkinson hastalarının beyinleri üzerinde yapılan postmortem incelemelerde bazal ganglionlarda dopamin düzeyinin düşük bulunması, levodopa ve benzeri dopaminerjik ilaçların bu hastalığın tedavisinde kullanılmasını sağlamıştır (23).

2.1.4 Nöromediyatörler, hormonlar, otakoidler ve sitokinler gibi endojen etkin maddeleri taklit etmek suretiyle ilaç geliştirilmesi:

İlaç olarak kullanılan bazı maddelerin vücuttaki endojen etkin maddelerin etkilediği reseptörleri aktive eden, kimyasal analogları geliştirilmiştir. Bu maddeler, esas ilacın etkinliğinin azalmasına bağlı klinik durumlarda veya rol oynadıkları fonksiyonların hastanın yararı için arttırılmasının gerektiği durumlarda terapötik amaçla kullanılır. Analog ilaçların tasarımı yapılırken endojen etkin maddenin tıbbi kullanımdaki sakıncaları da giderilmiştir. Tıpta yaygın olarak kullanılan glukortikoid ilaçlar, glukokortikoid hormon olan kortizolun genellikle mineralokortikoid etkinliği azaltılmış ve glukokortikoid özelliği arttırılmış daha güçlü analoglarıdır. Bu analoglarda ayrıca enzimlere dayanıklılık arttırılarak etki süresi kortizolunkine göre belirgin şekilde uzatılmıştır. Endojen etkin maddelere yapıca benzeyen ilaçlar onların agonisti olabilecekleri gibi antagonisti de olabilmektedirler. Histamin antagonisti olan simetidin ve benzeri ilaçlar, agonistle antagonistler arasındaki yapı benzerliğinden yararlanarak yapılmışlardır; simetidin histamin gibi bir imidazol türevidir (23).

2.1.5 Başka firmanın ilacının taklidi suretiyle ilaç bulunması:

Bulunan yeni ilacın, bulan kuruluş adına tescili (patentlenmesi), ilaç yapımı ile uğraşan diğer kuruluşlar tarafından ilaç ürünü yapımında bu ilacın kullanılmasını hukuki bakımdan engellemektedir. Ancak, bedeli ödenip izin alınarak kullanılabilir ve bu da geciktirilen ilaçtan dolayı ona yüksek fiyat ödenmesine yol açmaktadır. Bu ekonomik yükten ve bağımlılıktan kurtulmak için, ilaç firmaları yapı-etki ilişkisinden hareket ederek, bulunan yeni ilaca yapıca benzeyen, aynı etkiyi gösteren, ucuza maledilebilen kendi adlarına patentleyebilecekleri kendi ilaçlarını sentez etmektedirler. Bugün, benzodiazepinler, antihistaminikler, kalsiyum kanal blokörleri, anjiotensin

dönüştürücü enzim inhibitörleri ve tiazid türevi diüretikler gibi ilaç ürünü yapımında sıklıkla kullanılan ilaçların fazla sayıda olması, belli başlı ilaç firmalarının kendi adlarına patentini alacakları bir ilaca sahip olma dürtüsünden kaynaklanmaktadır. Bu tür ilaçlara "me too" ilaçlar adı verilmektedir. Belirli bir endikasyonda kullanılan ilk ilacın molekül olarak benzerini bulan diğer firmaların ilacı, daha iyi özelliklere sahip olabilmektedir; bu nedenle bazı "me too" ilaçlar, özel deyimiyle "me better" ilaç olabilmekte ve o endikasyonda daha büyük bir pazar payı kazanabilmektedir (23).

2.1.6 Varolan ilaçların yan tesirlerinin incelenmesi suretiyle yeni ilaç geliştirilmesi:

Bazı ilaçların belirli yan etkilerinin gözlenmesi, bu yan etkilerin terapötik değerinin olabileceği endikasyonlarda yararlı olan yeni ilaçların geliştirilmesine yol açmıştır. Örneğin 1930'ların sonu ve 1940'ların başında antibakteriyel ilaç olarak enfeksiyon tedavisinde kullanılmaya başlanan sulfonilamidin ve diğer bazı sulfonilmadlerin yan tesir olarak hipoglisemi, asidoz ve diürez yaptıklarının saptanması, ile antidiyabetik veya diüretik etkili sulfonamid türevlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. Bir başka örnek de hipertansiyon tedavisinde kullanılan minoksidil'in yan etki olarak hipertrikozis (aşırı kıllanma) yaptığının gözlemlenmesi üzerine bu yan etkiden terapötik amaçla yararlanmak isteyen bir hekimin, erkek tipi saç dökülmesinin tedavisinde saçlı deriye sürülen losyon şeklinde bir ilaç için patent alması olmuştur (23).

2.1.7 Rastlantısal ilaç keşfi:

İlaç geliştiren bazı laboratuvarlarda oldukça tesadüfi bir şekilde kimyasal madde sentezi yapılmaktadır. Bu sentez ürünleri, toksikolojik tarama testlerinden geçirilmekte ve içlerinde daha toksik olanların ilaç etkinliği gösterme olanağının daha fazla olduğu kabul edilerek bunlar daha ileri denemelere tabi tutulmaktadırlar. Bazende bir kimyasal maddenin terapötik etkinliği olduğu klinik öncesi veya klinik denemeler sırasında tesadüfen farkedilebilmektedir. Buna en iyi örnek fenilbutazon adlı antiinflamatuvar ilaçtır. Bu madde bir zamanlar en etkin analjezik- antienflamatuvar ilaç olarak kabul edilen ve suda çözünmediği için enjeksiyonluk şekli yapılamayan aminopirin'i suda çözmek amacıyla yardımcı madde olarak geliştirilmiştir. Aminopirin'i fenilbutazonlu solüsyonda çözerek hazırlanan enjeksiyonluk solüsyonların romatizmalılarda

uygulanması sonucu antiinflamatuvar etki gösterdiği saptanmıştır. Bu da fenilbutazonun antiromatizmal etkisinin farkedilmesine yol açmıştır. Bazen de belirli bir endikasyonda kullanılmak üzere çıkartılmış bir ilacın klinik kullanım sırasında ortaya çıkan başka bir terapötik etkisi ve ona dayanan yeni bir endikasyonu tesadüfen bulunur. Söz konusu endikasyon, ilacın başlangıçta öngörülenden daha geniş bir ölçekte kullanılmasına yol açabilmektedir. Örneğin, yaygın klinik kullanıma ilk giren beta-blokör ilaç olan propranolol başlangıçta angina pektoris nöbetlerine ve bazı aritmilere karşı koruma amacıyla çıkartılmıştır. Oysa, antihipertansif etkinliği tesadüfen bulunmuş ve bu endikasyonda yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır (23).

2.1.8 Kombinatoryal kimya ve yüksek girdi-çıktılı tarama yöntemleri kullanılarak ilaç geliştirilmesi:

Kimyasal sentez tekniklerinde meydana gelen yeni gelişmeler sonucu, reaksiyon ortamına farklı türden (amino asidler, onların amin türevleri, gliserol, monosakkaridler, basit organik maddeler gibi) çok sayıda kimyasal maddeyi koyarak karıştırmak suretiyle onların rastgele kombine edilmesi sonucu, çok sayıda yeni kimyasal madde sentez edilmektedir. Bu yaklaşımla sentez edilen kimyasal madde sayısı milyarları bulmuştur. Bu sentez tekniğinin yanısıra, kısa zamanda, örneğin bir günde binlerce maddenin farmakolojik etki profili bakımından taramadan geçirilmesine olanak veren yüksek girdi-çıktılı otomatik tarama sistemleri de kullanılmaktadır. Bu tarama işlemleri robotlar tarafından yapılmaktadır. Söz konusu sistemlerde, biyoesey yöntemi, çoğu zaman radyoreseptör gibi, seçilmiş reseptör tipini, alt-tipini ya da enzimi içeren inkübasyon ortamında radyoizotopla işaretli ligandı (radyoligandı) bağlayıp yerinden koparmaya dayanan bir yöntemdir. Taramada olumlu bulunan maddeler, klasik invitro organ veya doku preparatlarında biyolojik etkileri yönünden incelenmektedir. Uygun bulunanların daha selektif etkili olanları ve gravimetrik etki gücü yüksek türevleri, klasik yöntemlerle sentez edilerek biyolojik aktiviteleri araştırılmaktadır (23).

2.2 Biyoteknolojinin ilaç geliştirilmesine ve yapımına etkisi

Biyoteknoloji de son yıllarda meydana gelen hızlı gelişmeler ile fizyolojik veya patolojik olayların düzenlenmesi veya baskılanmasında önemli rol oynayan peptid yapılı hormon, enzim ve diğer endojen etkin maddelerin saflaştırılmış şekilde ve büyük

ölçekte sentezleri sağlanmıştır. Böylece birçok etkin peptidin ilaç olarak geliştirilmesi ve klinik kullanıma sunulması son yıllarda mümkün olmuştur. Biyoteknoloji sayesinde üretilen yeni ilaçlardan bazıları insan insülini, büyüme hormonu, doku plazminojen aktivatörü, eritropoietini, interferonları, koloni stimüle edici faktörler ve rekombinant aşılardır (23, 24, 25).

2.3 Yeni ilaç geliştirilmesinde yapı-etki ilişkisinin önemi

İlaç bulma ve geliştirme yöntemlerinin çoğu, başka bir ilacın veya vücuttaki bir endojen metabolit yada endojen etkin maddenin yapısının taklidini (molekül modifikasyonu) kapsamaktadır. Molekül modifikasyonunun esası, molekülün reseptörler gibi etki ile ilişkili bağlanma yerlerine seçiciliğini ve gravimetrik etki gücünü artırmaya dayanır. Bu çalışmalarda, hücrede işlevsel önemi olan belirli bir yeri etkileyen moleküller karşılaştırmalı olarak incelenip yapı-etki ilişkileri konusundaki bilgiler artırılmaktadır. Eğer, çeşitli bileşiklerin, moleküllerinin üç boyutlu yapısı, değerlik elektronları ile diğer elektriksel yüklerinin dağılımı birbirine benziyorsa, bunların biyolojik etkileri ve reseptörlere afiniteleri de benzerdir. Bu şekildeki bileşiklere "biyoizosterler" adı da verilmektedir. Belirli bir kimyasal temel yapı, onun etki yeri ile ilgili yapı etki-ilişkisi iyice bilinirse, öngörülen etkisi daha selektif olan ve daha güçlü etki yapan yeni bir ilacın tasarımı kolaylaşmaktadır. Gözlenen etki, öngörülen veya tasarımlanan etkiye uyum göstermektedir. Bu yapı-etki ilişkilerinin incelenmesi nükleer manyetik rezonans (NMR) spektrometreler, elektron spin rezonans (ESR), X-ışını spektroskopisi gibi pahalı cihazları veya yöntemleri gerektirmektedir. Bu yöntemler sayesinde yapı-etki ilişkisini kantitatif olarak belirlemek mümkün olmaktadır (23).

2.4 Yeni İlaç Geliştirmede Ekonomik Düşüncelerin Önemi

Yeni ilaç geliştirme, çok büyük harcamalar ve yetişmiş bilim adamı ve teknik personel gerektiren zorlu bir yol olarak görülmektedir. Bu yüzden, gelişmiş ülkelerde genellikle büyük sermaye sahibi özel ilaç firmalarınca yapılmaktadır. Bu firmaların geliştirdikleri ilaçtan sağlayacakları kârı ön planda tutmaları ekonomik zorunluluktur. İlaç, ne kadar fazla sayıda hastayı ilgilendiren endikasyonlarda kullanılıyor ise, onu

geliştirenin kârı da o kadar fazla olmaktadır. Bu nedenle sık görülen hastalıklarda kullanılan ilaçların sayısı oldukça fazladır (23, 26).

Yeni ilaç geliştirme ile uğraşan ilaç firmalarının en hızlı çalışanları bile yılda en fazla bir veya birkaç yeni ilaç ruhsat başvurusu yapabilmektedir. Pazarlama aşamasına gelen her bir ilaca karşılık, o aşamaya gelemeyen ve çoğu tarama işlemi sonunda terkedilen kimyasal madde sayısı yılda 10.000 civarında olmaktadır. Bu duruma göre, firmanın araştırma/geliştirme programı kapsamındaki ilaç adaylarından çok az bir kısmı insanda deneme aşamasına kadar gelebilmektedir. Faz I klinik deneme aşamasına gelen ilaçların 12 tanesinden sadece 1 tanesi bu fazı ve faz II ile faz III aşamalarını başarıyla aşıp ruhsat başvurusu evresine erişmektedir. Yeni bir ilacın onu geliştiren firmaya maliyeti giderek artmaktadır. Bu rakam günümüzde 800 milyon dolara ulaşmaktadır. Pazarlanan yeni bir ilacın araştırma ve geliştirme masrafı hesaplanırken sadece onun masrafı değil, yukarıda belirtilen ve başarısız bulunan binlerce kimyasal maddenin araştırma/geliştirme masrafı ve işletme giderleri de hesaba katılmaktadır (23, 27, 28, 29).

Ulusal ve uluslararası ilaç pazarı gibi rekabetin yüksek olduğu bir ortamda geliştirilen ilacın pazar büyüklüğünün ve pazardaki payının dikkate alınması doğaldır. Böyle bir pazarda yeni bir ilacın payının mümkün olduğu kadar büyük olması, mevcut ilaçlardan daha fazla klinik etkililik ve güvenliliğe (yan tesir profili) sahip olmasına, maliyet-etkililik, maliyet-kazanç ve maliyet-yararlılık bakımından gösterdiği üstünlüğün derecesine ve firmanın tanıtım (promosyon) etkinliklerine bağlıdır (23).

Ekonomik getirisinin, yapılacak masrafa göre düşük gözükmesi nedeniyle dünya üzerinde seyrek görülen hastalıkların tedavisine yarayan ilaçların geliştirilmesi için genellikle fazla çaba gösterilmez. Bu yüzden, bu ilaçlara "öksüz ilaçlar" denir. Olgu sayısı fazla olmakla beraber, satın alma gücü düşük ülkelerde görülen hastalıklara karşı ilaç geliştirilmesi de ilaç endüstrisi kuruluşlarına pek cazip gelmeyen bir konu olmaktadır. Bu tür ilaçların geliştirilmesinde, Dünya Sağlık Örgütü ve diğer kar amacı gütmeyen uluslararası kuruluşların katkısına ve üretici hükümetlerin üretici firmaya mali teşvik sağlamasına gereksinim duyulmaktadır. Söz konusu durumun sakıncası ise, patentlenmesi mümkün olmayan, eskiden beri kullanılan ve genellikle ucuz olan bitkisel kaynaklı etkin doğal ilaçların pazara sunumunun teşvik edilmemesidir. (23).

2.5 Klinik Öncesi Değerlendirme

Sentez edilen veya doğal kaynaklardan izole edilen kimyasal maddelerin, insanda hastalıkların tedavisinde kullanılmaları amacıyla klinik denemelere tabi tutulmadan önce, birtakım testlerden geçmesi gerekir. Bu testler; tarama testleri, farmakolojik deneyler, farmakokinetik ve farmasötik incelemeler ve toksisite deneyleridir. Bu testlerin ve deneylerin dayandığı temel kavram, ilacın insanda da deney hayvanlarında yaptığı etkileri yapabileceği ve dolayısıyla, bu incelemelerin insandaki durumu öngörme bakımından önemli olduğu hipotezidir. Ancak, bu hipotez, gerçekte kısmen geçerli olmaktadır. Kısıtlı geçerliliğine karşın, klinik öncesi incelemelerin ilaç geliştirilmesindeki önemi yadsınamaz (23).

2.5.1 Tarama Testleri

Yeni sentez edilen maddeler, genellikle toksisite deneylerine tabi tutulmadan önce tarama testlerine tabi tutulmaktadırlar. Bu sayede, geliştirilme amacını oluşturan ve sahip olması öngörülen etki yada etkileri gösteren maddeler belirlenmekte ve bu özelliği bulunmayan maddeler için deneme artık bu basamakta bitmiş sayılmaktadır. Öngörülen etkiye göre, çok çeşitli tarama testleri bulunmaktadır. Tarama testlerinin ortak özellikleri şöyle sıralanabilir:

a) basit olmalı, kısa sürede ve orta derecede eğitim görmüş teknisyenler tarafından yapılabilmeli,
b) ucuza mal edilmeli
c) insanda kullanılacağı durumla ilgili etki için özgül olmalı ve bu etkiyi güvenilir bir şekilde ortaya çıkarmalı
d) böylece kullanılacağı durum hakkında öngörüsel değeri olmalıdır.

Tarama testlerinin oldukça büyük bir kısmı izole organ banyosunda oksijenlenen fizyolojik sıvılar içine konularak vücut dışında kısıtlı bir süre yaşatılan izole organlarda gerçekleştirilmektedir. Tarama testleri için kullanılan diğer in vitro test preparatları, izole organlara göre daha ucuz ve daha verimli olan, daha kısa zamanda yapılan hücre homojenatları içindeki reseptör veya enzim preparatlarıdır (23).

Son yıllarda, farmakogenomik ve proteomik alanında meydana gelen ilerlemeler birçok hastalığın patojenezinde belirli genlerdeki bozuklukların rol oynadığını göstermiştir. Bu genlerin çoğu reseptör, enzim, transportör ve benzeri fonksiyonel

proteinlerin sentezini düzenleyen genlerdir. Bu proteinlerle ilaç adaylarının etkileşmesinin incelenmesi için yüksek girdi-çıktılı tarama yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde, test sistemlerinin bilgisayar kontrollü robotlar kullanılarak otomasyonu sağlanmıştır. Bu sayede bir robotla bir ayda 100.000'e yakın madde taramadan geçirebilmektedir (23).

Öngörülen etkinin özelliği nedeniyle bazı tarama testlerinin sadece in vitro preparatlarda yapılması doğru kabul edilmeyebilir. Örneğin, morfin benzeri bir etki için geliştirilen bir ilaç adayı kimyasal maddenin, ön taramaları in vitro olarak opioid mü reseptörü içeren bir homojenat üzerinde in vitro radyoligand bağlama yaklaşımı ile yapıldıktan sonra kuyruk kıpırdatma, sıcak plaka ve benzeri in vivo aktivite testleri gibi maddenin analjezik etki gösterdiğini direkt olarak kanıtlayan tarama testlerinden geçirilmesi gerekmektedir (23).

Tarama testlerinde istenilen etkiyi gösteren maddeler arasında gravimetrik etki gücü en yüksek olan ve toksisite deneylerinde terapötik indeksi en büyük bulunanlar ele alınıp öngörülen terapötik etki açısından in vivo deneylerde ilacın farmakolojik etki profili saptanır. Ayrıca, doza-bağımlı yan tesirleri ve toksik etkileri incelenir ve mümkünse, etki mekanizması belirlenmeye çalışılır (23).

2.5.2 Farmakokinetik ve Farmasötik İncelemeler

Klinik dönemde ilacın gastrointestinal kanaldan absorpsiyonu, metabolizması, plazma proteinlerine bağlanması başta olmak üzere çeşitli farmakokinetik özelliklerinin belirlenmesi, farmakolojik etki profilinin belirlenmesi kadar önemlidir. İlacın kronik bir hastalık durumunda insanda uzun süre kullanılması öngörülüyorsa oral biyoyararlanımın yeterli düzeyde olmaması ve çeşitli tekniklerle yeterli düzeye getirilememesi, bazen farmakolojik etki profili uygun gözükse bile, onun bu dönemde diskalifiye edilmesine neden olabilmektedir. İlaç adayının farmakokinetik profilinin en az iki hayvan türünde aydınlatılması gerekmektedir (23).

2.5.3 Toksisite Deneyleri

Tarama testlerini başarı ile geçen bileşikler toksisite deneylerine tabi tutulmaktadırlar. Bu basamakta deney hayvanlarında ilaç adayı bileşiklerin farmakolojik

ve toksik etkilerinin doz ile ilişkili olarak bir profili ortaya çıkartılmaktadır. Fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal toksik etkileri incelenmektedir (23).

Toksisite incelemeleri doğası ve maliyeti bakımından üç şekilde olmaktadır;

a) Akut toksisite incelemeleri,

b) Tekrarlanan veriliş durumundaki toksisite incelemeleri (bunlar subakut ve kronik toksisite incelemeleridir),

c) Özel toksisite incelemeleri.

2.5.3.1 Akut toksisite deneyleri

İlaçların belirli tek dozlarından sonra çabuk ortaya çıkan toksisiteyi ve bundan en fazla etkilenen organları saptamayı hedeflemektedir. En az iki hayvan türünde (örneğin sıçan veya fare ve köpek) ve ilaç iki yoldan verilmek suretiyle yapılmaktadır (23).

2.5.3.2 Subakut ve kronik toksisite deneyleri

Uzun süre, tekrarlanan şekilde verilen ilacın dayanç gösterilen dozunu saptamayı ve toksisite halinde en fazla etkilenen organları belirlemeyi amaçlamaktadır (23).

2.5.3.3 Özel toksisite çalışmaları

Maddenin bazı etkiler yönünden değerlendirilmesi için yapılmaktadır. Bu etkiler a) Reprodüktif toksisite (teratojenisite dahil), b) Mutajenik etki (genotoksisite) ve c) Kanserojenik etkidir (23).

2.6 İlaç Geliştirmede Klinik Dönem

Klinik öncesi dönemde elverişli bulunan maddelerin ilaç olarak ruhsatlandırılıp pazarlanmaları için ilgili resmi makamlara başvurmadan önce, sağlam özneler ve hasta insanlar üzerinde belirli protokollere göre geniş ölçüde incelenmeleri gerekmektedir.
Klinik denemelerin amacı, yeni ilacın; a) Öngörülen tıbbi kullanılış yerinde etkililiğinin bulunduğunu kanıtlamak, b) İnsanda ne gibi istenmiyen etkilerinin bulunduğunu yani güvenliliğini belirlemek ve c) Aynı kullanılış yerinde kullanılmakta olan yerleşmiş ilaçlara göre etkililiğini ve yarar/zarar oranını kıyaslamak, onlara göre üstünlüğü olup olmadığını ve varsa üstünlük derecesini belirlemektir. İlk iki amaç bakımından uygun

görülen ve mevcut ilaçlara göre üstünlük gösterdiği yada hiç olmazsa onlar kadar yararlı olduğu saptanan ilacın ruhsatlandırılması için başvurulmaktadır (23).

İnsanlar üzerinde yeni ilaçların denenmesi sıkı etik ve bilimsel kurallara ve yasal hükümlere bağlanmıştır; bu denemelerin yapılabilmesi için yerel etik kurullarından, duruma göre resmi makamlardan ve varsa onların etik kurulundan izin alma zorunluluğu gerekmektedir. Ayrıca sağlam öznelere veya hastalara yeni ilacın verilmesinden önce, denemenin mahiyetinin ve risklerinin yeterli derecede açık bir şekilde onlara anlatılması, açıklayıcı yazılı bilgi verilmesi ve bir tanık huzurunda bilgilendirilmiş yazılı rızalarının alınması gerekmektedir. Bunun için genelde özel formlar tercih edilmektedir. İnsanlarda ilk kez denenen yeni araştırma ilacı ile ilgili ayrıntılı projenin her bir klinik çalışma dönemine ait protokolunun yerel etik kurulun onayından sonra, genellikle, ilgili resmi makam tarafından incelenip onaylanması şart koşulmaktadır (23).

Yeni araştırma ilaçlarının klinik denemeleri esas olarak üç dönemde (fazda) yapılmaktadır; ilaç ruhsatlandırılıp pazarlandıktan sonra dördüncü dönem incelemeleri başlamaktadır. Dördüncü dönem incelemeleri genellikle pazarlama sonrası gözetim çalışmaları şeklinde yapılmaktadır. Yeni ilacın, belirli bir endikasyonda ruhsatlandırıldıktan sonra, başka bir endikasyonda, yeni bir hasta grubunda (çocuklar veya yaşlılar gibi) yada yeni bir veriliş yoluyla veya farmasötik şekilde yada dozajda denenmesi istenirse, bunlar bağlamında faz III, hatta faz II denemeleri yapılması gerekmektedir (23, 30, 31, 32, 33).

2.6.1 Faz I Klinik Dönemi

Faz I, yeni bileşiğin insan üzerinde yapılan ilk denemeleridir. Bu döneme ait denemelerin en önemli amaçları:

Farklı dozlarda, insanın ilaca karşı toleransını saptamak böylece faz II sırasında araştırılacak olan terapötik doz aralığını içine alacak şekilde, gerekli farmakolojik doz aralığını saptamak; ilacın absorbsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım gibi farmakokinetik özellikleri hakkında bilgi edinmek; ilacın güvenirliliğini belirlemek; biyoyararlanım sonuçlarına en uygun formülasyonu saptamaktır (23, 29, 34).

Birinci dönem çalışmalarında gerekli toplam özne sayısı ilacın türüne göre değişmektedir fakat genellikle 20-80 özne yeterli olmaktadır. Özneler çoğu zaman

sağlam gönüllüler olmaktadır. Bu fazda, faz II'de hastalara verilecek farmasötik şeklin geliştirilmesi ve farmasötik şekilden biyoyararlanım incelenmesi için de çalışmalar yapılmaktadır (29, 31, 34, 35) .

Bazı ilaçların birinci dönem çalışmalarının bile, kullanılmaları öngörülen hastalarda yapılması gerekebilmektedir. Buna ait iki örnek şöyle sıralanabilir: a) Kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar gibi toksisite riski yüksek olan, kalıcı risk olasılığı bulunan ve dolayısıyla yarar/zarar oranı sadece kanser hastalarında diğer grup ilaçlara göre yüksek olan ilaçlar (AIDS tedavisinde kullanılacak ilaçlar ve immünolojik ilaçlar dahil). b) Normal kimsede yerini tutucu etki bulunmadığı için terapötik etki yapması beklenmeyen ve dolayısıyla terapötik dozunun saptanması mümkün olmayan ilaçlar (örneğin antiromatizmal ilaçlar ve fenformin benzeri oral antidiyabetik ilaçlar) (23, 31, 34).

2.6.2 Faz II Klinik Dönemi

Genellikle birkaç yüz hasta üzerinde, ilacın klinik etkililiği ve güvenliliğini kanıtlamak için temel araştırmalar yapılmaktadır. Bu döneme bazı kaynaklarda etkililik ve güvenlilik inceleme dönemi de denilmektedir. Faz I'de saptanan dozlar, çoğu zaman sağlam kimselerdeki tolere edilebilir dozlar olmaktadır. Faz II'de saptananlar ise hastalardaki terapötik doz aralığıdır. İlaç önce tek başına kullanılarak incelenmekte, sonra plasebo ve/veya standart bir ilaçla karşılaştırma için rasgellenmiş, çift-kör, kontrollü denemelere geçilmektedir. Bu dönemdeki kontrollü denemeler, tedavi kronik nitelikte olsa bile mümkün olduğu kadar kısa tutulmaktadır çünkü yeterince uzun süreli denemeler, büyük ölçekte faz III'te yoğun şekilde yapılmaktadır. Faz II'deki kontrollü denemelerde amaç, esas olarak, ilacın etkililik ve güvenliliğini, çok daha fazla yatırım ve emek gerektiren faz III denemelerinin yapılabilirliğini, verimliliğini ve haklılığını, kısaca yapmaya değer olduğunu kanıtlamaktadır. Üzerinde çalışılan endikasyonda kullanılan yerleşmiş alternatif ilaç varsa bu saptamaların o ilaçlarla karşılaştırmalı biçimde yapılması gerekmektedir. Böylece faz III'teki yoğun denemelerin başarısızlığa uğraması veya fiyasko olasılığı en aza indirilmiş olmaktadır. Faz I'de deneme ilacının öngörülen endikasyonda yararlı olma potansiyelini destekleyen kritik farmakolojik etki kanıtlarını ortaya çıkarma esas olarak bu dönemde yapılmakta, faz I'de yapıldıysa teyit

edilmektedir. Buna göre ilacın geliştirilmesine devam edip etmeme kararı verilmektedir (23, 29, 32, 34).

Eğer faz II'de birkaç yüz hastada ve kısa süreli yapılan klinik incelemelerin sonuçları, ileride faz III'te genellikle binlerce hastada yapılacak denemelerin tasarımlanması için yeterli bir temel ve gerekçe saptamamışsa faz II denemeleri çok daha fazla hastayı kapsayacak şekilde genişletilmektedir. Faz II'nin hastalarda etkili dozu ve doz aralığını bulmaya yönelik bölümüne faz IIa ve bu periyotta saptanan dozlarla yeterli deneyim kazanmak ve etkililiği ve güvenliliği pekiştirmek için kontrollü denemelerin yapıldığı bölümüne faz IIb adı verilmektedir (23).

2.6.3 Faz III Klinik Dönemi

Genellikle 2-3 bin hastada yapılmaktadır. İlacın terapötik etkililiğinin ve ters ilaç reaksiyonları ve yarar/zarar oranı gibi gerekli bilgilere ulaşılmasına ve etkililik ve güvenlilik bakımından diğer ilaçlarla kıyaslanmasına yönelik olmaktadır. Bu nedenle bu döneme karşılaştırmalı tedavi ve güvenlilik inceleme dönemi adı da verilmektedir. Çalışmaların süresi faz II'dekilere göre daha uzun olmaktadır (23, 29, 33, 34).

İlacın etkililiği plasebonun etkililiği ile kıyaslanarak ortaya konulabileceği gibi halen kullanılmakta olan standart bir ilacın etkililiği ile de kıyaslanarak belirlenebilmektedir. Hasta gruplarında elde edilen klinik sonuçların değerlendirilmesinde, hasta veya hekimin tesir altında kalmasından ileri gelen subjektifliği ve yanlılığı ortadan kaldırmak için klink denemelerde çift-kör yöntemi kullanılmaktadır. Bu tekniğin esası; tedaviyi izleyen ve değerlendiren hekim, hastanın hangi ilacı aldığını ya da ilaç yerine plasebo mu aldığını bilmemekte aynı şekilde hastanın da durum hakkında bilgisi olmamaktadır. Ancak incelemenin yönetmeni olan kişi hangi gruba ne verildiğini bilir ve hekimden gelen değerlendirme sonuçlarına göre son karşılaştırmayı yapmaktadır (23, 29, 33).

Faz III, faz IIIa ve faz IIIb diye iki alt döneme ayrılmaktadır. Faz IIIa, üçüncü dönemin başlangıcından yeni ilacın ruhsatlandırılıp pazarlanması için ilgili resmi kuruluşa yapılan yeni ilaç başvurusuna kadar geçen süreyi kapsamaktadır. Başvurudan sonra dönem III çalışmaları genellikle kesilmediğinden, ondan sonra yani ilaç pazarlanana kadar faz III çalışmalarının yapıldığı süre, faz IIIb diye adlandırılmaktadır. Ruhsatlandırma ve pazarlama başvurusu onaylanıp da ilacın pazarlandığı andan

itibaren, eğer uzatılmış faz III araştırma programlanmamışsa faz IV çalışmalarına geçilmiş olur (23).

2.6.4 Faz IV Klinik Dönemi

Bu çalışmalar genellikle, ilacın ruhsatlandırılma koşullarında ve ona dayanan kısa ürün bilgisinde (KÜB'de) veya prospektüsünde belirtilen endikasyona ya da endikasyonlara uyan hastalığı olan hastalarda rutin tedavi hizmetleri koşullarında hekim tarafından reçetelenerek kullanılması sırasında genellikle güvenlilik bakımından izlenmesine yönelik pazarlama sonrası gözetim çalışmalarıdır. Bu tür çalışmalar genellikle yeni ilacı güvenlilik bakımından izleme bağlamında yapıldığında bunlara genişletilmiş güvenlilik çalışması da denilmektedir. Bu çalışmaların gerekmesinin en önemli nedeni, yeni ilacın en yoğun şekilde incelendiği faz III denemeleri sırasında bile görece kısıtlı sayıda ve daha da önemlisi dahil etme ve dışarda bırakma kriterlerine göre seçilmiş hastalarda yani oldukça yapay ve kısıtlı ölçekteki maruz kalma koşulları altında incelenmiş olmasıdır. İlaç pazarlandıktan sonra ise, o ilacı reçeteleyen hekimin, kontrendikasyon koşulu dışında hasta seçme diye bir hakkı bulunmamakta ve ilaç giderek artan sayıdaki hastada kullanılmaktadır. Bu hastaların bir kısmı, büyük olasılıkla faz III denemelerine girmesi söz konusu olmayan yaşlı veya böbrek ya da karaciğer gibi ilaçları elimine eden organların işlevinin bozulduğu hastalar olmaktadır. Bütün bu nedenlerle rutin kullanım durumunda yeni ilacın yan tesir insidensi, türleri ve şiddeti kuvvetli ihtimalle artma göstermekte ayrıca nadir görüldüğü için faz III sırasında ilaca maruz kalan en fazla birkaç bin sayıdaki hasta arasında ortaya çıkma olasılığı düşük olan ve bazıları ciddi olabilecek nitelikteki yan etkiler faz IV'te ortaya çıkmaktadır. Faz III sırasında dahil etme koşulları nedeniyle başka ilaç almayan yada çok az ilaç türünü almasına izin verilen hastalarda görülmesi mümkün olmayan ilaç etkileşmeleri de faz IV'teki rutin kullanım koşulları altında ortaya çıkmaktadır (23).

2.7 Zaman Sorunu

Sentezden ruhsatlandırmaya kadar geçen süre ülkeden ülkeye ve ilacın kullanılış yerine göre değişmekle beraber genellikle beş yıldan aşağı olmamaktadır. Birçok ilaç için ortalama sürenin 10-12 yıl olması olağan-dışı bir durum sayılmamaktadır. FDA'ya yapılan yeni araştırma ilacı başvurusunun onayından başlayarak klinik denemelerin faz

I, II ve III'ünün ortalama toplam süresi psikofarmakolojik ilaçlar için yaklaşık 110 ay ve kardiyorenal ilaçlar için 80 ay olarak tespit edilmiştir; bundan sonra, yeni ilacın ruhsatlandırılması için yapılan başvuru ile ruhsatın verilmesi arasında geçen ve FDA'nın ruhsatlandırma incelemelerini kapsayan ortalama süre ise ilk grup ilaçlar için yaklaşık 48 ay ve ikinci grup ilaçlar için ise 33 ay olarak kabul edilmektedir. Antimikrobiyal ilaçlar için bu süre kısalmaktadır (yaklaşık 40 ay). Toplam ortalama süreler, belirtilen üç grup ilaç için yaklaşık olarak sırasıyla 158 ay, 113 ay ve 68 aydır. Bu toplama klinik-öncesi deneme süresi dahil değildir. Bu ülkede ilaçların patent süresi olduğuna göre, ilacın sentezi ile ruhsatlandırılması arasındaki "latent" süre, patent süresinin yaklaşık yarısı ile üçte ikisini almaktadır. Bunun sonucu olarak, yeni bir ilaç, pazarlandıktan kısa bir süre sonra patent koruması dışına çıkmaktadır. ABD'de yeni ilaçların ruhsatlandırılması Avrupa ülkelerine göre oldukça uzun bir süre almakta ve FDA'nın bu konudaki tutumu ilaç endüstrisi çevrelerinde şikayet konusu olmaktadır. Ancak bu ülkede ve Avrupa Birliği'nde öksüz ilaçlar ve AİDS, kanser ve benzeri yeterli tedavi olanağı halen bulunmayan öldürücü hastalıkların tedavisinde gelişme sağlama potansiyeli olan belirli ilaç türleri, daha kısa klinik denemeden sonra hızlandırılmış ruhsatlandırma işlemine tabi tutulmaktadır. Avrupa Birliği'nde ruhsatlandırma işlemi Tıbbi Ürünler Komitesi (CPMP) tarafından yapılan değerlendirmeye dayanarak Londra'da yerleşmiş olan Avrupa İlaç Değerlendirme İdaresi (EMEA) tarafından (merkezi ruhsatlandırma) veya üye ülkenin yetkili kuruluşu tarafından (merkezi olmayan/ desantralize ruhsatlandırma) yapılmaktadır. Sonuncu yaklaşımla bir üye ülkede ruhsatlandırılmış kabul edilebilir; bu işleme "karşılıklı tanıma" denilmektedir (23).

2.8 İlaç Geliştirme Sırasında Yapılacak Başvurular

İlaç geliştirme etkinlikleri sırasında farklı zamanda iki tür başvuru yapılmaktadır; bunlardan birincisi yeni araştırma ilacı başvurusudur (IND,investigational new drug application). Bu başvuru ilacın klinik öncesi araştırmaları çeşitli yönlerden yapıldıktan sonra insanlardaki araştırmalara ve denemelere başlama izni için yapılmaktadır. İlk başvuru genellikle faz I denemelerine başlanması için ya da onun bir kısmının yapılması için ayrıntılı izin alma amacıyla yapılır. Önceki faz tamamlanmadan planı ve protokolü hazırlanamayacağı için bütün

fazlar için protokol hazırlanması ve toptan başvuru yapılması mümkün olmamaktadır. Faz I çalışmaları tamamlandıktan sonra faz II ve o tamamlandıktan sonra faz III çalışmaları için izin almak amacıyla yeni araştırma ilacı başvurusu yapılmaktadır. Geliştirilen kimyasal madde faz I'in başlangıcından, ileride ruhsatlandırılana kadar yeni ilaç değil, yeni araştırma ilacı olarak kabul edilmektedir. Tüm bir faz yerine onun belirli (örneğin bir yıllık) bölümleri için protokol yapılarak da başvurusu yapılabilmektedir (23, 30).

İkinci tür başvuru, faz III çalışmalarının yeterli bir düzeye eriştiğine karar verdikten sonra o zamana kadar, klinik öncesi dönemde ve klinik geliştirme fazları sırasında yapılan bütün çalışmaların sonuçlarını içeren dosya ile yapılan yeni ilaç başvurusudur (NDA, new drug application). Bu başvuru, başvuru dosyasının ilaç düzenleme makamı tarafından dikkatlice incelenmesinden sonra ruhsat ve pazarlama izni alınması için yapılmaktadır (23, 30).

Türkiye'de ruhsat ve pazarlama izni birbirinden ayrılmış durumda bulunmamaktadır. Klinik öncesi ve klinik çalışma dönemlerindeki inceleme sonuçlarını gösteren raporları, yayınları, ilacın yapılış ve dozaj şekline getirilişi ile ilgili teknik bilgileri, kalite kontrol yöntemlerini ve prospektüs taslağını içeren dosyalar başvuruya eklenmektedir. Bunlar temel belgelerdir, ilave olarak başka bilgi ve belgeler de istenmektedir. Türkiye'de ilaç ruhsatlandırılması başvuruları Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ne uygun olarak Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü'ne yapılmaktadır. Dosya üzerindeki incelemelerden ve laboratuarda yapılan kalite kontrolü incelemelerinden sonra uygun görülen ilaç ürününün pazarlanması için gereken ruhsat verilmektedir. Hiçbir ilaç ruhsatlandırılmadan pazarlanamaz (23).

3. RUHSATLANDIRMA

Ruhsat; bir ürünün belirli bir formül ile belirli bir farmasötik form ve dozda, kabul edilen ürün bilgilerine uygun olarak üretilip pazara sunulabileceğini gösteren, Bakanlıkça düzenlenen bir belgedir. Ruhsatlandırma ise bir ürünün pazara sunulabilmesi için Bakanlıkça yapılan inceleme ve onay işlemlerini ifade eder (36).

Eczacılık, tıp veya kimya bilim dallarında eğitim veren okullardan birisinden mezun olan ve Türkiye'de mesleğini icra etme yetkisine sahip olan herkes ve bu vasıfları taşıyan ve başvuruya konu ürün veya ürünler hakkında bilgi birikimi ve deneyimi olan birini "yetkili kişi" sıfatıyla istihdam eden her kuruluş ruhsat başvurusunda bulunabilmektedir. Diş hekimliği mesleğine mensup ve Türkiye'de mesleğini icra etme yetkisine sahip kişiler de, diş hekimliğinde kullanılan ürünler için ruhsat başvurusu yapma hakkına sahiptir (36).

Bir ürüne ruhsat almak isteyen kişilerin başvuru sırasında hazır bulundurması gereken bazı bilgi ve belgeler vardır. Bunlar;

a) Başvuru sahibinin eczacılık, tıp veya kimya fakültelerinden birini bitirdiğini gösteren diplomasının noter onaylı örneği,
b) Başvuru sahibinin başvuruyu yapmaya yetkili olduğunu gösteren onaylı belge,
c) Başvuru sahibinin tüzel kişi olması durumunda, şirketin kuruluş amaçlarını, ortaklarını ve sorumlu kişilerin görev ve unvanlarını belirten ticaret sicil gazetesinin aslı veya sureti,
d) Başvuru sahibinin adı veya firma adı, daimi adresi, elektronik posta adresi, telefon ve faks numarası,
e) Üreticinin adı, daimi adresi, telefon ve faks numarası,
f) Ürünün adı,
g) Ampirik kimyasal formülün dışında, ürünün bileşenlerinin günlük terminolojideki kantitatif ve kalitatif özellikleri, şayet varsa Dünya Sağlık Örgütü tarafından önerilen uluslar arası mülkiyeti haiz olmayan ismi (INN),
h) Üretim metodunun tanımı,
i) Terapötik endikasyonlar, kontrendikasyonlar ve advers etkileri,
j) Dozu, farmasötik formu, uygulama metodu ve yolu, raf ömrü, ambalaj miktarı,

k) Ürünün saklama koşulları, hastalara uygulanması, söz konusu ürünün çevre için yarattığı potansiyel riskler de göz önünde bulundurularak atık ürünün imha şeklinin belirtilmesi,

l) Üretici tarafından kullanılan kontrol metotlarının tanımı

m) Fiziko-kimyasal, biyolojik veya mikrobiyolojik testlerin sonuçları,

n) Ürünün ithali/lisanslı üretimi durumunda orijin firma tarafından düzenlenen ve geçerlilik süresini de gösteren ürüne ait orijinal kısa ürün bilgileri (KÜB), kullanma talimatı ve ambalaj örnekleri,

o) Ürünün ithali durumunda, ithalatı yapan gerçek veya tüzel kişinin söz konusu ürünün Türkiye'ye ithali, ruhsatlandırılması ve satışı konusunda yetkili tek temsilci olduğunu veya eğer varsa ortak pazarlama yetkisini gösteren orijin firma tarafından düzenlenmiş belge ve Türkçe tercümesi,

p) Ürünün lisans altında üretilmesi durumunda, üretimi yapan gerçek veya tüzel kişinin, söz konusu ürünü Türkiye'de üreterek satabilecek yetkili tek temsilci olduğunu veya eğer varsa ortak pazarlama yetkisini gösteren orijin firma tarafından düzenlenmiş belge ve Türkçe tercümesi,

q) Üreticinin, Bakanlık yahut ilgili ülkenin yetkili otoritesi tarafınca onaylanmış İyi Üretim Uygulamaları çerçevesinde üretim yapabileceğini gösterir GMP belgesi,

r) Başvuru sahibinin üretici olmaması durumunda, 23/10/2003 tarihli ve 25268 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri Yönetmeliğinde belirtilen şartlara sahip bir üretici ile yaptığı noter onaylı fason üretim sözleşmesi,

s) Başvurusu yapılan ürün için, ruhsat başvurusu yapılmış diğer ülkelerin listesi ile birlikte ürünün pazara sunulduğu diğer ülke veya ülkelerin yetkili otoritelerince verilmiş onaylı Farmasötik Ürün Sertifikaları,

t) 24/7/1985 tarihli ve 85/9727 sayılı Bakanlar Kurulu Kararı ile yürürlüğe konulan Radyasyon Güvenliği Tüzüğü, 10/9/1997 tarihli ve 23106 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Radyoaktif Maddenin Güvenli Taşınması Yönetmeliği, 24/3/2000 tarihli ve 23999 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Radyasyon Güvenliği Yönetmeliği ile 2/9/2004 tarihli ve 25571 sayılı Resmi Gazete'de yayımlanan Radyoaktif Madde Kullanımında Oluşan Atıklara İlişkin

Yönetmelik hükümleri de dikkate alınarak uygulanabilir halde tıbbi ürünün çevre açısından oluşturabileceği risklerin tanımı,

u) Bir radyonüklid jeneratörün ruhsatlandırma başvurusunda yukarıda belirtilenlere ek olarak, elüe edilecek nüklit preparatın kalitesini ve bileşimini etkileyebileceği için sistemin ve sistemi oluşturan bileşenlerin detaylı tanımının ve elüat veya süblimenin kantitatif ve kalitatif özelliklerinin bildirilmesi,

v) Ambalaj ve etiketlemeye ilişkin mevzuatta belirtilen kısa ürün bilgileri ve bu doğrultuda hazırlanmış kullanma talimatı ve ürüne ait pazara sunulacak boyut ve dizaynda iç-dış ambalaj taslak örnekleri ile ithal/lisanslı üretilen ürünlerde bunların diğer ülke yetkili otoriteleri tarafından onaylanmış orijinal kısa ürün bilgileri, kullanma talimatı ve ambalaj örnekleri,

w) Başvurusu yapılan ürün diğer ülkelerin yetkili otoritesi tarafından reddedilmiş, geri çekilmiş, askıya alınmış ise veya başvuru sahibi tarafından geri çekilmiş ise, bu ülkelerin listesinin, ürünün söz konusu ülkede ruhsatlandırılmış adı, yapılan işlemlerin tarihi ve gerekçesi ile birlikte belirtilmesi.

Bu maddede yer alan bilgilerden güncellenenlerin Sağlık Bakanlığı'na bildirilmesi zorunludur (36).

3.1 Kısaltılmış Başvuru

24/6/2005 tarihli ve 551 sayılı Patent Haklarının Korunması Hakkında Kanun Hükmünde Kararname hükümleri saklı kalmak kaydıyla;

a) Yapılacak kısaltılmış başvurularda başvuru sahibi, aşağıdaki hususlardan birinin kanıtlanması şartıyla, toksikolojik ve farmakolojik testlerin ve klinik araştırmaların sonuçlarını sunmak zorunda değildir:

   1) Tıbbi ürünün esas itibariyle Türkiye'de daha önce ruhsatlandırılmış bir tıbbi ürüne büyük ölçüde benzer olması ve orijinal tıbbi ürüne ilişkin pazarlama ruhsatı sahibinin, söz konusu başvurunun incelenmesi amacıyla orijinal tıbbi ürün dosyasında bulunan toksikolojik, farmakolojik ve/veya klinik referansların kullanılmasına rıza göstermesi,

   2) Tıbbi ürünün bileşen veya bileşenlerinin, detaylı bilimsel bibliyografi yoluyla tespit edilen, makul düzeyde etkinlik ve kabul edilebilir güvenilirlikle yerleşmiş bir tıbbi kullanımının olması,

3) Tıbbi ürünün, yürürlükteki mevzuat hükümleri uyarınca ruhsatlandırılmış ve veri imtiyazı süresini doldurmuş bir tıbbi ürüne temelde benzer olması. Bu alt bent ile hükme bağlanan veri imtiyazı süresi, Gümrük Birliği alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2001 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılmış orijinal ürünlerden 1/1/2005 tarihine kadar Türkiye'de herhangi bir jenerik ruhsat başvurusu yapılmamış olanlar ile Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2005 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılacak orijinal ürünler açısından geçerli olup, Gümrük Birliği Alanında ilk defa ruhsatlandırıldığı tarihten başlayarak molekülün Türkiye'deki patent süresi ile sınırlı olmak üzere 6 (altı) yıldır.

Bununla birlikte piyasaya sürülmüş tıbbi ürünlerden farklı terapötik endikasyon, farklı kullanım yolu, farklı doz uygulanmasının öngörülmesi halinde, buna yönelik yapılmış klinik araştırmaların sonuçları ve eğer gerekli ise toksikolojik, farmakolojik çalışmaların sonuçlarının sağlanması zorunludur (36).

b) Bilinen bileşenleri içeren, ancak henüz terapötik amaçlarla, kombine olarak kullanılmamış, yeni tıbbi ürünlerin, bu kombinasyonla ilgili toksikolojik ve farmakolojik testler ve klinik araştırmalarının sonuçlarının sağlanması zorunludur. Ancak her bir bileşene ilişkin referansların sağlanması gerekli değildir.

Bakanlık, kamu sağlığını ciddi olarak tehdit eden istisnai durumlarda bu maddedeki hükümlerden bağımsız olarak literatürde yayımlanan toksikolojik, farmakolojik ve klinik verilere dair bilgilere dayanarak yapılan jenerik ürün ruhsat başvurularını, bilimsel veriler ve uygulamalar doğrultusunda dikkate alabilir (36).

3.2 Özel Durumlarda Ruhsatlandırma

Aşağıda sıralanan özel durumlarda ruhsatın verilmesini takiben daha ileri çalışmaların yürütülmesi ve tıbbi ürünle ilgili advers etkilerin bildirilmesi koşuluyla Bakanlığın kararı çerçevesinde ruhsat verilebilir:

a) Söz konusu ürünün terapötik endikasyonlarının, başvuru sahibinin ayrıntılı kanıt sağlayamayacağı kadar az olması,

b) Mevcut bilimsel verilerin ışığı altında ayrıntılı bilginin sağlanamaması,

c) Bu tür bilgileri toplamanın kabul gören etik ilkelere aykırı olması.

Özel durumlarda ruhsatlandırma halinde ürünün amabalaj ve kullanma talimatı, ürünle ilgili mevcut duruma ve ürünün belli açılardan halen yetersiz olduğuna dikkati çekecek biçimde olmalıdır (36).

3.3 Ruhsat Başvurusunun Değerlendirilmesi ve Ön İnceleme Dönemi

Beşeri tıbbi ürün için ruhsat almak üzere Bakanlığa sunulan başvuru dosyasının, başvurunun niteliğine göre sunulması gereken bilgi ve belgeler açısından eksiksiz ve tam bir başvuru olup olmadığı konusu, Bakanlık tarafından ön incelemeye tabi tutularak değerlendirilmektedir. Başvuru dosyasının Bakanlığa ulaşmasından itibaren 30 gün içinde gerekli değerlendirme yapılarak durum başvuru sahibine bildirilmektedir. Başvurunun eksik bulunması halinde başvuru sahibi eksikliklerini 30 gün içinde tamamlamak zorundadır. Eksikliklerin tamamlanarak Bakanlığa sunulmasından sonra yapılacak ikinci ön inceleme de 30 gün içinde sonuçlandırılır (36).

3.3.1 Ruhsatlandırma Süresi

Bakanlık, ön incelemesi tamamlanmış eksiksiz bir ruhsat başvurusunu, ruhsatlandırma koşullarının yerine getirilip getirilmediğini inceleyerek, bu başvurunun kabul edilmesini takiben 210 gün içinde sonuçlandırır. Ancak, Bakanlığın başvuru sahibinden talep ettiği hususların temin edilmesi için gereken süre, olağanüstü haller ile Bakanlık dışı kuruluşların değerlendirmeleri bu süreye dahil edilmez (36).

Ayrıca aşağıdaki hallerde 210 günlük süre durdurulur:

a) Üretici tarafından ürün üretiminde kullanılan ve başvuruda sunulan bilgi ve belgelerde tanımlanan kontrol yöntemlerinin beyan edilen doğruluğunun saptanması için Bakanlık, ürünün başlangıç materyallerinin ve ihtiyaç olması halinde ara ürünlerin ve diğer bileşen maddelerinin ulusal bir laboratuarda test edilmek üzere sunulması talep edildiği durumlarda eksiklikler tamamlanıncaya kadar,
b) Bakanlıkça ruhsatlandırma süreci sırasında gerektiği durumlarda başvuru sahibinden ek bilgi ve belge talep edilmesi durumunda ilgili bilgi ve belgeler temin edilene kadar,

c) Bakanlığın başvuru sahibinden sözlü veya yazılı açıklamada bulunmasını talep ettiği durumlarda gerekli yazılı veya sözlü açıklama yapılana kadar.

3.3.2 Ruhsatlandırma Kriterleri

Beşeri tıbbi ürüne ruhsat verilirken, ürünle ilgili olarak Bakanlıkça dikkate alınacak kriterler şunlardır:

a) Öngörülen kullanım şartlarındaki etkinliğinin kanıtlanmış olması,
b) Güvenilirliğin kanıtlanmış olması,
c) Mevcut tedavilere katkısının olması,
d) Uygun teknik ve farmasötik özelliklere sahip olması (36).

3.3.3 Başvuruların Değerlendirilmesi

Başvurular değerlendirilirken asgari olarak aşağıdaki hususlar gözetilir:

a) Bir ürünün etkinlik, güvenilirlik ve kalitesini kanıtlayan bilgi ve belgelerin bilimsel ve teknolojik açıdan incelenmesi,
b) Ürüne ait formülasyonun doğruluğu ve imalatçı tarafından ürünün kontrolünde kullanılan yöntemlerin uygulanabilirliğinin tesbiti için ulusal bir laboratuvarda veya Bakanlık tarafından bu amaçla kabul edilmiş bir laboratuvarda test edilmiş olması,
c) Kan ürünlerinde viral kontaminasyon olup olmadığını belirlemek için yapılmış olan kontrol testlerinin ürünün güvenilir olduğunu kanıtlaması ve bu ürünlerin hazırlanmasında kullanılan plazmanın temin edildiği kaynağın bildirilmesi,
d) Radyofarmasötikler/kitler formülasyonlarında hayvansal kaynaklı maddeler içeriyorsa viral kontaminasyon, AIDS, hepatit ve benzeri testlerin istenilmesi.

3.5.4 Ruhsatın Verilmesi

Başvuru sahibi tarafından Bakanlığa sunulan bilgi ve belgelerin incelenmesi ve değerlendirilmesi sonucunda, öngörülen hususlara uygun olduğu tespit edilen ürüne ruhsat düzenlenir ve başvuru sahibi bilgilendirilmektedir (36).

Bakanlıkça ruhsatlandırılan aynı formül ve farmasötik şekildeki ürün için aynı gerçek veya tüzel kişiye, farklı bir ticari isimle de olsa ikinci bir yerli veya ithal ruhsatı verilmez (36).

Ruhsatlar beş yıl süreyle geçerlidir. Ruhsat sahibi, ruhsatın geçerlilik süresi sona ermeden en az üç ay öncesinde, gerekli farmakovijilans verileri ile birlikte ruhsatın verildiği tarihten itibaren tüm değişiklikleri kapsayacak biçimde kalite, güvenilirlik ve etkinliğe ilişkin bilgileri ruhsatın yenilenmesi için Bakanlığa sunmak durumundadır (36).

4. TEDAVİYE YARDIMCI VE SAĞLIĞI KORUYUCU DOĞAL (BİTKİSEL, HAYVANSAL, MİNERAL vs.) VE DİĞER FARMASÖTİK ÜRÜNLER (ARA ÜRÜN)

4.1 Ara Ürün Kapsamındaki Ürünler

4.1.1 Bitkisel Farmasötik Ürünler (Fitofarmasötik, nutrasötik, kozmesötik, çaylar)

Vitamin ve mineral formülasyonları, protein ve amino asitler, vajinal hijyen preparatları, kulak/burun hijyeni preparatları, yapay tatlandırıcılar, rektal preparatları, öksürük ve boğaz pastilleri (37, 38, 39, 40).

4.1.2 Topik Uygulanan Tedaviye Yardımcı Farmasötik Ürünler

Merhem, krem, sabun, solüsyon, losyon, şampuan vb. farmasötik formülasyonlar halinde: dezenfektanlar, antiseptikler, özel diş preparatları, nasır formülasyonları, akne formülasyonları, özel şampuanlar (Alopesi, sebore), yakılar, siğil preparatları, soğutucu spreyler, tırnak, ayak ve bacak bakım ürünleri, masaj preparatları, aroma terapötikler (37, 38, 39, 40).

4.1.3 Topik Uygulanan İlaç Dışı Ürünler (Kozmetikler kapsamı haricinde)

Repellant dezenfektan olarak kullanılan tedaviye yönelik olmayan ancak cilt üzerine uygulanan veya cilde temas eden formülasyonlar (sprey, merhem, losyon, ıslak mendil ve benzeri şekillerde) (37, 38, 39, 40)

4.2 Ara Ürün Mevzuatı

Ara Ürün Kılavuzu, 02.03.1995 tarih, 22218 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Tıbbi ve Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği"nin 39. maddesinde değişiklik yapan 25.11.1999 tarih ve 23887 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Yönetmelik gereği hazırlanmıştır. Ara ürün kapsamına giren ürünlerin ambalaj ve etiketlenmesi, 24.04.1991 tarih ve 20851 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Beşeri ve Tıbbi Müstahzarlar Ambalaj ve Etiketleme Yönetmeliği" hükmüne tabidir. Ara ürünlerin tanıtımı ise 07.09.1990 tarih 20628 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Beşeri

ve Tıbbi Müstahzarların Tıbbi Tanıtım Yönetmeliği" hükümlerine ve 17.01.2002 tarih ve 24643 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Beşeri İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarların Tıbbi Yönetmeliğinin Bazı Maddelerinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" hükümlerine tabidir. 15.08.1986 tarih ve 191186 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "Farmasötik ve Tıbbi Müstahzar, Madde, Malzeme ve Terkipler ile Bitkisel Preparatların Geri Çekilmesi ve Toplatılması Hakkında Yönetmelik" de ara ürünlerin geri çekilmesi ve toplatılması hususunda tabi olduğu yasal düzenlemedir (37, 38, 39, 40).

4.3 Ruhsat Başvuru Dosyasının Hazırlanması

Dosya Türkçe hazırlanmalıdır. Değişik bölümlerde kaynak olarak verilen yabancı dildeki bilgi ve araştırmalar gerekiyorsa tercüme edilmeli veya muhakkak kaynağın ana hatları 1 sayfalık bir Türkçe özetle açıklanmalıdır. Başvuru dosyasında bulunması gereken bilgiler aşağıda sıralanmıştır.

-Ürünle ilgili bilgiler (ürünün adı, farmasötik formu, uygulama yolu, birim ambalajda bulunan miktarı)

-İdari bilgiler (başvuru sahibinin adı, ünvanı, adresi, telefon, faks, e-posta)

-Üretim yeri (adı, ünvanı, adresi, fason üretim yapılıyorsa bu firmaya ait bilgilerin yanında firmanın üretim yapmayı kabul ettiğini belirten bir belge bulunmalıdır)

-Terkibi (etkin ve yardımcı maddelerin isim ve miktarları, kullanım amacı yanlarına belirtilerek yazılmalıdır)

-Başlangıç maddelerinin kontrolü

-Üretim yöntemi (birim formülü, üretim akış şeması, üretim-içi kontroller, İyi İmalat Uygulamaları kurallarına uygunluğunu gösteren belge)

-Bitmiş Ürün Kontrolleri (spesifikasyonlar, analiz kontrol yöntemleri, stabilite çalışmaları, ambalaj maddesi analiz sonuçları)

-Kullanım kılavuzunda bulunması gereken bilgiler

-Dış ambalaj üzerinde bulunması gereken bilgiler

-İç ambalaj üzerinde bulunması gereken bilgiler

-Literatür bilgileri

-Ürün tanıtımında kullanılacak bilgiler (üretici eğer ürün tanıtımı yapmayacaksa açık ve kesin olarak ürün tanıtımı yapılmayacağını belirten bir yazı eklenmelidir)

5. BİTKİSEL İLAÇLAR

Bitkisel ilaçlar uygarlığın ilk dönemlerinden beri tüm dünyada kullanılmıştır ve günümüzde de kullanımları büyük bir hızla artmaya devam etmektedir**.** Bitkisel ürünler tedavi etmek amacıyla etkin maddesi sentezinde başlangıç maddesi veya farmakolojik aktif bileşikler elde etmek amacıyla kullanılmaktadırlar (41).

5.1 Tanımlar

Bitkisel ilaçlar hakkındaki yapılan literatür çalışmalarında en çok kullanılan tanımlardan bazıları aşağıda yer almaktadır:

Bitkisel drog: İşlenmemiş durumdaki bütün/parçalanmış/kesilmiş bitkiler, bitki kısımları, algler, mantarlar, likenlerdir. Bazen taze, genelde kuru şeklinde bulunmaktadırlar**.** Bitkisel drog hem ilaç hem gıda olarak kullanılabilmektedir. Örneğin nane yaprağı her iki kullanıma da uymaktadır (42).

Bitkisel drog preparatı ise bitkisel drogun ekstresi halinde olabilmektedir. Örneğin ginkgo biloba ekstresi bu tanımlamaya iyi bir örnektir.

Tıbbi bitkisel ürün: Aktif maddeler içeren tıbbi ürünler, bitkisel ürünler veya bitkisel hazır ilaçlardır. Tıbbi bitkisel ürün denildiğinde bitkisel drog preparatı veya bitkisel drogla hazırlanmış olan ilaç kastedilmektedir (41, 42).

İşaretleyici (Marker): Bitkisel ürün yada sonuç ürün olan bitkisel ilaçların kantitatif tayininde rol oynamaktadırlar (41).

Standardizasyon: Bitkisel ürünlerin veya ilaçların terapötik aktivitesi bilinen, tanımlanmış bir kimyasal içeriğe (bir bileşik veya madde grubu) göre ayarlanmasıdır. (41).

Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) tanımına göre bitkisel ilaç: Aktif içerik olarak bitkilerin toprakaltı veya toprak üstü kısımlarını ya da başka bitkisel materyali yahut da bunların kombinasyonunu ham halde veya bitkisel preparatlar halinde taşıyan, günümüz ilaç endüstrisi teknolojisinin tüm gerek ve kurallarına uygun olarak hazırlanmış, bitmiş ve etiketlenmiş tıbbi ürünlerdir**.** Bitkisel ilaçlarda da diğer ilaçlardaki gibi kalite, etkinlik ve güvenilirlik şartları aranmaktadır. Bu grup ilaçların farklı bir grup olarak ele alınmasının sebebi ise genelde bir karışım olmaları ve dolayısıyla analiz tekniklerinde ve etkilerinin değerlendirilmesinde önemli farklılıklar bulunmasıdır (37, 43).

Bitkisel ürünlerin çoğu geleneksel kullanım kökenlidir. Bir bitkisel drog ile ilgili olarak geleneksel kullanımdan bahsetmek için Avrupa Birliği'nde 30 yıldır kullanılıyor olması veya 30 yıl süre ile Avrupa Birliği dışında ve en az 15 yıl Avrupa Birliği'nde kullanılmakta olması gerekmektedir**.** Bir de bilinen/tanınmış kullanım söz konusudur. Bu kullanım da WHO'ya göre uzun bir medikal kullanımı olan, belli bir ülke yada topluluğun tarihine dayanan bitkisel droglar için kullanılmaktadır. Geleneksel kullanım ve bilinen/tanınmış kullanımı karşılaştıracak olursak (42, 44):

Çizelge 5.1 Geleneksel ve bilinen kullanımların karşılaştırılması

Bilinen/Tanınmış Kullanım	Geleneksel Kullanım
-Kullanıldığı dönemde yasal düzenleme yok	-30 yıldır kullanılan
-Yeterli kalite/emniyet	-Yeterli kalite/emniyet
-Klinik çalışmalardan yada ürün özellikleri özetinden türetilmiş iddialar	-Spesifik ulusal listelere yada monograflara dayalı iddialar
-Klinik deneylere bağlı endikasyonlar	-Minor endikasyonlar
-Çift taraflı yararlanma	-Sadece ulusal ulaşım
-Düzenli tıbbi ürün	-Disclaimer (44)

AB'de onaylı olarak 10 senedir kullanılan bitkisel droglar bilinen/tanınmış kullanıma girmektedir. Bu grup için aşağıdaki durumlarda kısaltılmış ruhsat başvurusu yapılabilir:

-Aktif maddeleri, kalite kontrol kompozisyonları aynı ise,

-Aynı farmakolojik formda ise,

-Hemen salınımlı ise

kısaltılmış başvuru yapılabilir (42).

5.2 Bitkisel İlaçların Sınıflandırılması

Bitkisel ilaçlar şu şekilde sınıflandırılır:

1) Ham bitki materyali veya ham drog

2) Bitkisel çaylar

3) Farmasötik formulasyon halinde

   i) Nutrasötikler

ii) Fitoterapötikler

iii)Fitofarmasötikler

Ham droglarda herhangi bir ruhsatlandırma ve denetim bulunmamaktadır. Fizyolojik cevap tekrarı düşüktür (37).

Bitkisel çayların ruhsatı Tarım Bakanlığı tarafından verilmektedir ve herhangi bir denetim yapılmamaktadır. Bu ürünlerin üzerinde herhangi bir tedavi endikasyonu belirtilmesine izin verilmemektedir fakat ürünlerin satıldığı yerlerde broşürler ile amacını aşan endikasyon beyanlarına rastlanmaktadır(45).

Nutrasötikler; bir gıdada biyoaktif olduğu düşünülen bir etkin maddeyi, gıda olmayan bir taşıyıcı içerisinde, konsantre formu halinde normal gıdadan sağlanandan çok daha fazla dozlarda sağlayan, sağlığı koruyucu veya tedaviye yardımcı olarak kullanılan diyet destek ürünleridir (vitaminler, mineraller gibi) (37).

Fitoterapötikler, tablet, şurup gibi farmasötik dozaj formları halindedir ve fizyolojik cevap tekrarı daha yüksektir (37).

Fitofarmasötikler ise çağdaş ilaç kavramına tam uyum gösterirler ve fizyolojik cevap tekrarları yüksektir (45).

Vitamin ve minerallerin 1xGG (günlük gereksinim) değerini aşmayan miktarları Gıda Tüzüğü kapsamındadır ve Tarım Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılmaktadır. T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından nutrasötik kapsamında olan vitamin ve minerallerin tek veya kombine preparatlarının 1xGG'in üstündeki miktarları Sağlık Bakanlığı tarafından ruhsatlandırılır ve tedaviye yardımcı ve sağlığı koruyucu doğal ürünler ve diğer farmasötik ürünlerin, topik uygulanan ilaç dışı ürünlerin oluşturduğu Ara Ürün olarak incelenmektedir. Ayrıca Fitoterapötikler de Ara Ürün Komisyonu tarafından incelenmektedir (37).

1-2,5xGG miktarında olan vitamin ve minerallerin tek veya kombine preparatları "Reçetesiz ve Geri Ödemesiz" olarak "Reçetesiz Satılan Farmasötik Ürünler" kapsamında değerlendirilmektedir. Formülasyonda bulunan vitamin ve minerallerin miktarlarının GG değerlerinin 2,5x katının üzerinde olması durumunda:

Tek bir bileşenin miktarının bu durumunda, söz konusu miktar maksimum yan etkisiz doz değerini aşmamak koşulu ile ilgili bilimsel veriler göz önüne alınarak "Reçetesiz Satılan Farmasötik Ürünler" kapsamında değerlendirilmektedir. İki veya

daha fazla bileşeni 2,5x katı limitlerini aşması durumunda "İlaç Ruhsat Ana Komisyonu" tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir (37).

Vücudun günlük ihtiyacını karşılamak ve/veya genel sağlığı korumak amacıyla reçetesiz olarak satılan vitamin/mineral preparatları "Geri Ödemesiz" olarak değerlendirilmektedir. Bir hastalığın tedavisinde kullanılan veya tedavisi çok daha yüksek maliyette ve daha ileri malformasyonlara yol açabilecek bazı endikasyonların önlenmesinde terapötik etkinliği deneysel/klinik olarak kanıtlanmış vitamin/mineral formülasyonlarının reçetelenmesi durumunda herhangi bir doz indeksi uygulanmadan "Reçeteli ve Geri Ödemeli" olarak değerlendirilmesi mümkündür (37).

5.3 Türkiye'de Bitkisel İlaçlarda Ruhsatlandırma

1985 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından Bitkisel İlaç Ruhsatlandırma Komisyonu kurulmuştur. 3 farmakognoz, 2 farmasötik teknolog, 1 farmakolog ve 1 toksikologdan oluşan bu komisyon tarafından, yaklaşık 40 tane bitkisel ilaca sadece eczanelerde satılmak üzere ruhsat verilmiş ve yine komisyonun tavsiyesi üzerine aktarlarda satılan 70 tane zehirli drogun satışı yasaklanmıştır**.** Ancak komisyon 1990'ların başında lağvedilmiştir**.** 1999 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından "Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik" yayınlanmıştır. Bu yönetmelik değişikliğiyle bitkisel ürünler Sağlık Bakanlığı'nın iznine tabi ürünler içerisine geçmiştir**.** 09.10.2000'de ise izin belgesi düzenleme kılavuzu yayınlanmış ve 2001 yılından itibaren de uygulanmaya başlanmıştır. Yine 2000 yılından itibaren izin müracaatlarını incelemek üzere Ara Ürün Komisyonu kurulmuştur. Komisyon 3 farmakognoz, 2 farmasötik teknolog ve 2 toksikologdan oluşmaktadır**.** 2003 yılında 71, 2004 yılında da 77 ürüne izin belgesi düzenlenmiştir**.** Ara ürün komisyonu aktarlarda satılan bitkisel ürünlerin denetlenebilmesi için de çalışmalar başlatmıştır (37).

Ara Ürün Ruhsatlandırılması 1262 sayılı "İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu" ve bu kanuna dayanılarak hazırlanmış olan 02.03.1995 tarih ve 2218 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan Tıbbi Farmasötik Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin 39. maddesinde yapılan değişikliğe bağlı olarak yürütülmektedir**.** Ara ürünlerin imali, ithali ve satışı ile ilgili izin işlemleri ve bu konulardaki faaliyetleri sırasında ilgililerin uymak zorunda oldukları usul ve esaslar 03.11.2000 tarih ve 6122 sayılı Bakan oluru ile

onaylanan kılavuz doğrultusunda yürütülmektedir**.** Kılavuz Ara Ürün İnceleme ve Değerlendirme Komisyonunun aldığı prensip kararları doğrultusunda revize edilmiştir**.** Sağlık Bakanlığı ile Tarım Bakanlığı arasında 13.08.2002 tarihinde imzalanan protokol gereğince; Tarım Bakanlığı tarafından kontrolleri yapılan ve yukarıda belirtilen yönetmelik kapsamında değerlendirilen ürünlerin üretim ve ithalat kontrolleri Sağlık Bakanlığı'na geçmiştir. Tarım Bakanlığı tarafından 27.05.2004 tarih ve 25483 sayılı Resmi Gazetede yayımlanan "Gıdaların Üretimi, Tüketimi ve Denetlenmesine Dair Kanun Hükmünde Kararnamenin Değiştirilerek Kabulü Hakkında Kanunun 27. maddesinde "takviye edici gıdalar ve bebek mamalarının üretim, ithalat, ihracat ve denetimine ilişkin usul ve esaslar Tarım Bakanlığınca; Enteral beslenme ürünleri dahil özel tıbbi amaçlı bebek mamaları ile ilaç olarak kullanımı bilimsel ve klinik olarak kanıtlanmış ancak reçeteye tabi olmayan ürünlerin üretim, ithalat, ihracat ve denetimine ilişkin usul ve esaslar Sağlık Bakanlığınca belirlenmektedir" hükmü yer almaktadır (37).

Bir bitkisel üründe, profilaktik ve/veya terapötik endikasyon belirtilirse, fizyolojik fonksiyonları değiştirmek üzere uygulanmakta ve farmakolojik etki yazılmış ise bu ürün fitofarmasötik olarak değerlendirilmektedir. Fitoterapötiklerin fitofarmasötiklerden farkı ise yeterli sayıda bilimsel çalışma bulunmaması, geleneksel olarak uzun yıllar kullanılmış olmalarıdır. Ayrıca fitoterapötiklerin kullanılabilmesi için literatürde yan etki yada toksisiteleriyle ilgili olumsuz kayıt bulunmamalıdır (37).

İstisnai durumlar dışında, firmalar nutrasötikler ve fitoterapötikler için ruhsat almak amacıyla hazırladıkları dosya ile birlikte Sağlık Bakanlığı'na başvurmaktadırlar. Dosya, Ara Ürün Komisyonu'na girer ve uygunluk alırsa analiz için Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezine gönderilir. Analiz sonuçları uygun bulunursa firma gerekli harcı yatırıp ruhsatı alır. Ruhsatı alan firma, satış iznini de yine Sağlık Bakanlığı'ndan almaktadır (37).

Fitofarmasötikler ve limitlerine göre bazı nutrasötikler için ruhsat alınacağı zaman ise, hazırlanan dosya ile bakanlığa başvurulmakta ve dosya sırasıyla Ana Komisyon, Teknoloji Komisyonu ve Prospektüs Komisyonuna girmektedir. Uygunluk alırsa analiz için Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezine gönderilir. Analiz sonuçları da uygun bulunursa gerekli harç yatırılır ve ruhsat alınır. Yine satış izni için Bakanlığa başvuru yapılmaktadır (37).

5.4 Bitkisel İlaçların Ruhsatlandırılmasında Analiz Laboratuarlarının Önemi

İyi Laboratuar Uygulaması (GLP) bir kalite sistemidir ve klinik olmayan sağlık ve çevre güvenliği ile ilgili çalışmaların planlandığı, uygulandığı, izlendiği, kayıt ve rapor edildiği, arşivlendiği, laboratuarın yönetim ve çalışma şartlarını açıklamaktadır. Bir test laboratuarının ISO 9001 ve ISO 9002 Standartlarına göre belgelendirilmiş olması, bu laboratuarın teknik olarak veri ve sonuçları üretmek için yeterli olduğunu göstermemektedir. Deney ve kalibrasyon sonuçlarının uluslararası düzeyde kabul edilebilmesi için laboratuarların ISO 9001 ve ISO 9002 Standartlarına sahip olmaları ve bu standartları kullanarak başka ülkelerdeki eşdeğer kuruluşlarla karşılıklı tanıma sözleşmeleri yapan akredite kuruluşları tarafından akredite edilmeleri gerekmektedir (ISO 17025) (46).

ISO 17025, çalışanlarını, teknik olarak yeterli olduklarını ve geçerli teknik sonuçları üretebildiklerini göstermek isteyen deney ve kalibrasyon laboratuarlarının yerine getirmesi gereken yönetim ve teknik şartları içermektedir (46). Bir laboratuar tarafından yapılan deneylerin ve/veya kalibrasyonların doğruluk ve güvenirliği ISO 17025'e göre şu faktörlere bağlıdır:

-insan faktörü (kaliteli eğitilmiş insan)

-yerleşim ve çevre koşulları

-deney ve kalibrasyon metodları ve metodların geçerli kılınması

-yeterli donanıma sahip cihazlar

-ölçüm izlenebilirliği

-numune alma

-deney ve kalibrasyon numunelerinin taşınması ve nakli

Beşeri tıbbi ürünler mevzuatında yapılan uyumlaştırma sonucu ilaç ve kozmetik ürünler ile ilgili Sağlık Bakanlığı'na tüketiciden şikayet olması durumunda ürünler test laboratuarlarında incelenir ve analiz sonuçlarına göre ürünlerin güvenli olmadığının tespiti halinde, 17.10.2002 tarih ve 24643 sayılı Resmi Gazetede yayınlanan "Ürünlerin Piyasa Gözetimi ve Denetimine Dair Yönetmelik"e uygun olarak bakanlık tarafından piyasadan toplatılır, piyasa arzı yasaklanır veya üretici uyarılır (46).

5.5 Bitkisel İlaçların Kalite ile ilgili Güvenlik Sorunu

Ruhsatsız Bitkisel İlaçların Problemleri;

Bitkisel ilaçlarda kalite ile ilgili problemlerin çoğu ruhsatsız üretimdir (46). Bu problemlerden bazıları:

-Kasıtlı veya tesadüfi olarak yasaklanmış veya kullanımı sınırlı içerikler

-İçeriklerin tahşişi

-Toksik bileşiklerle kontaminasyon

-Etiketteki bilgiler ile gerçekte bulunan içeriklerin farklı oluşudur.

5.6 Ruhsatlı Bitkisel İlaçların Kalitesi

Bitkisel ilaçlar, klasik ilaçlardan daha farklı problemlerle karşılaşmaktadırlar. Bitkisel drogun içeriği, kompleks karışım halinde bulunmaktadır. İçerik çevre ve genetik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Terapötik etki genellikle bilinmeyen veya kısmen bilinen bileşiklerden ileri gelmektedir, bu da rutin kontrolü zorlaştırmaktadır. Bu sebeple ekstreler klasik sentetik ilaç hammaddeleriyle mukayese edilmektedir (46).

Birden fazla bitkisel ürünün karışım halinde bir bitkisel ilaçta bulunması da analiz sırasında çıkan zorluklardan biri olmaktadır. Bu nedenle bitkisel ilaçların üretiminde kullanılan başlangıç materyalin kontrol edilmesi gerekmektedir (46).

5.7 Bitkisel Drog İçeriklerinin Doğrulanması ve Tekrarlanabilirliği

Ruhsatlanmamış bitkisel ilaçlarda bitkisel içeriklerinin doğrulanmaması problem yaratan bir unsur olmaktadır. Bitkisel materyal makroskopik ve mikroskobik olarak mukayese materyalleri ile veya iyi tanımlanmış referans bitki materyalleriyle karşılaştırılmalıdır (46).

5.7.1 Karıştırma ve ilaveler

Bitkisel ilaçlar diğer bitkisel materyallerle veya klasik sentetik ilaç hammaddeleri ile tahşiş edilmektedirler. Yapılan araştırmalara göre bu tahşişlerin büyük bir kısmı uygun olmayan materyallerle yapılmaktadır. Örneğin ABD'de yapılan bir araştırmada ithal edilen 260 tıbbi bitkisel ürün test edildiğinde %32'si beyan edilen içerik dışında, daha çok efedrin, klorfeniramin ve fenasetin gibi birçok farmasötiklerle

veya kurşun, arsenik ve civa gibi ağır metaller ile karıştırıldığı tespit edilmiştir. Tayvan'da yapılan bir araştırmaya göre ise; Tayvan'da 2609 tıbbi bitkisel ürünün %20'sinden fazlası çoğunlukla kafein, parasetamol, indometazin ve hidroklortiazit gibi sentetik ilaç hammaddeleriyle karıştırılmıştır (46, 47, 48).

5.7.2 Mikrobiyal Kontaminasyon

Aerobik bakteri ve fungus normal şartlarda bitkisel materyalde mevcuttur; hasat, depolama ve bitkisel materyalin işlenmesi esnasında bu sayı artmaktadır. Nişasta oranı fazla olan bitkisel materyalde mikrobiyal üreme artar. Enterobacter, Enterecoccus, Clostridium, Pseudomonas, Shigella ve Streptococcus gibi patojenik mikroorganizmalarla tıbbi bitkisel ürünlerin kontamine olduğu gösterilmiştir. Bununla ilgili limitler Avrupa Farmakopesinde detaylı olarak belirtilmiştir (46).

5.7.3 Pestisitler

Kültürü yapılan bitkilerden hazırlanan bitkisel içerikler, DDT veya diğer klorlu hidrokarbonlarla, organofosfatlar, karbamatlar veya poliklorürlü bifeniller ile kontaminedir (46).

5.7.4 Gazlarla Dezenfeksiyon

Etilen oksit, metil bromür ve fosfin gazları bitkisel ürünlerin mikrobiyal kontaminasyonu halinde kullanılmaktadır. Bitkisel droglarda etilen oksitin kullanımına karsinojen kalıntı bırakması nedeniyle Avrupa'da izin verilmemektedir. Fakat Avrupa dışından dış alım yapılan bitkisel ürünler etilen oksitle muamele edilmiş olabilmektedir (46).

5.7.5 Toksik Metaller

Bazı bitkisel ürünlerin kurşun, kadminyum, civa, talyum ve arsenikle kontamine olduğu gösterilmiştir (46).

5.7.6 Diğer Kontaminasyonlar

Bitkisel ürünlerin tam uygun kalitesi için endotoksin, mikotoksin ve radyonüklitlerle kontaminasyonlarının limit testleri yapılmalıdır. Uluslar arası farmakopeye göre; stronsiyum-90, iyot-131, sezyum-134, sezyum-139 ve plutonyum-239, tıbbi bitkilerde kontrol edilmelidir (46).

5.8 Bitmiş Ürün Kontrolleri

Bitisel ilaçla ilgili spesifikasyonları ve rutin testleri kapsamaktadır (46).

5.8.1 Kontrol metodları:

-Etkin bileşiğin kontrolü
-Safsızlıklar
-Artık solventlerin tayini
-Ağır metaller
-Relatif yoğunluk
-Su miktarı tayini
-Kurutmada kayıp
-Kül tayini
-pH tayini
-Bitkisel ilaçların bilinen terapötik aktiviteye sahip bileşenlerin miktar tayini
-Yardımcı maddelerin tanımı ve miktar tayini
-Boyar maddelerin tanımı
-Antimikrobiyaller, koruyucular, antioksidanlar ve tatlandırıcıların tayini ve miktarı

5.9 Farmasötik Testler

-Görünüş, renk, koku
-Ortalama ağırlık tayini
-Net ambalaj miktarı tayini
-İçerik tek düzeliği tayini
-Partikül büyüklüğü tayini
-Sertlik ölçümü
-Ufalanma ve aşınma tayini

-Tablet ve kapsüllerde dağılma testleri
-Katı dozaj şekilleri için çözünme tayini

5.10 Farmakolojik Test Yöntemleri

-Cilt irritasyon testi
-Göz irritasyon testi
-Toksisite testi

5.11 Ambalaj Kontrolü

5.11.1 Kaplar

Ambalaj kapları ve kapak seçimi birçok ilacın stabilitesini etkilemesi nedeniyle oldukça önemlidir. Piyasada birçok çeşitte cam, plastik, metal kap ve kapaklar mevcuttur. Kabın içeriğindeki bileşikler ile formülasyon bileşiklerinin etkileşim ihtimali oldukça yüksektir. Ambalaj kaplarındaki elementlerin fiziksel ve kimyasal değişimi ısıya bağlıdır. İyi ve sıkı kapanabilen epoksi veya teflon kaplı lastik kapaklar ilaçların korunması için gerekli görülmektedir (46, 49).

6. BİYOTEKNOLOJİK İLAÇLAR

Biyoteknoloji, endüstriyel üretim alanında biyolojik proseslerin uygulamaya konması olarak tanımlanmaktadır (24).

Dünyanın pek çok ülkesinde açlığın hüküm sürdüğü günümüzde biyoteknolojinin harika teknikleri önünde düşler kurulmaktadır. Biyoteknolojiyi kullanarak yakıttan ilaca, istenen özelliklere sahip yeni bitki türlerinden daha sağlıklı hayvan ırklarının eldesine ve kimyasal maddelerden plastiğe kadar günlük yaşantıda gerekli her türlü maddeyi elde etmek mümkün olacaktır. Japonlar, geliştirilmiş fermentasyon teknikleri ile birçok amino asit, enzimler ve gıda katkı maddesi olarak kullanılan pek çok maddeyi başarılı bir şekilde üretmeyi başarmış ve bu sayede yılda 120 milyon dolarlık kazanç elde etmiştir. Yine mikroorganizmalardan elde edilen lipaz ve proteaz gibi enzimler deterjan sanayinde biyoaktif deterjanlar olarak kullanılmaktadır (24).

Sağlık sektöründe ise biyoteknolojinin kullanımı teşhis, koruma ve tedavi amacıyladır. Örneğin sarılık tanısı için geliştirilen maddeler ve aşı, interferon, antikoagülan maddeler, insülin, herpes aşısı, Faktör VIII, immunoglobulinler, bakteriyel enfeksiyonlar için geliştirilen antikorlar, hastalıkların teşhisinde kullanılan monoklonal antikorlar, biyoteknolojik yöntemler kullanılarak elde edilecek bilgiler ışığında bireysel ilaç tasarımı da mümkün olacaktır. Bu da hastalıkların daha az yan etki, daha fazla hasta uyuncu ve ekonomik yoldan tedavi edilmesini sağlayacak, sağlık ekonomisini olumlu yönde etkileyecektir (24).

Bazı bilim adamları, biyoteknolojiyi "biyolojinin nükleer sorunu" olarak tanımlamaktadır. Rekombinant DNA teknolojisi, olumlu ve olumsuz yönleriyle bilimsel çalışmaları ve insan yaşamını etkilemesi açısından nükleer bir tepkimeye benzetilebilir; bir çeşit zincirleme "çekirdek" reaksiyonu olarak düşünülebilir (24).

Ülkemizde, başta TÜBİTAK olmak üzere pek çok kurum ve kuruluşta biyoteknolojik araştırmalar yapılmaktadır. Ziraat alanında başarıya ulaşmış, istenen özelliklerde bitki ırklarının üretilmesi başarılmıştır. Üniversitelerin biyoloji bölümleri biyoteknolojinin temelini oluşturan "tıbbi biyoloji" ve "genetik" konularında detaylı bilgilerin verildiği yerlerdir. Bu temel bilgiler, mühendislik, tıp, eczacılık, ziraat, veterinerlik gibi bölümlerde ise uygun teknolojiler kullanılarak uygulamaya

dökülmektedir. Biyoteknolojik bir ürün, biyolojik kaynaklı bir maddenin uygun teknolojiler vasıtasıyla endüstriyel kullanıma sahip bir madde haline dönüştürülmesidir. Tek başına bir hücre veya gen, biyoteknolojik bir ürün değildir. Ancak, bir antikor, antibiyotik, biyosensör, aşı veya DNA-lipozom kompleksi bir biyoteknolojik ürünü temsil eder. Biyoloji ile biyoteknolojiyi birbirinden ayıran nokta işte burada gizlidir (24).

Farmasötik biyoteknoloji, biyolojik maddelerin uygun teknolojiler vasıtasıyla teşhis, tedavi veya bağışıklama amacıyla kullanılabilecek ürün haline getirilmesidir. Biyoteknolojinin sağlık alanına katkısı oldukça büyüktür. Bugün, sadece Amerika'daki biyoteknoloji endüstrisinin terapötikler ve tanı için olan kısmı bir milyar dolardan fazla değerde bir pazara sahiptir. Tüm biyoteknoloji endüstrilerinde olduğu gibi farmasötik biyoteknoloji de multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Temel bilimlerin biyoloji ve kimya yanı sıra, bu bilgilerin uygulamaya konmasını sağlayacak uygulamalı sağlık bilimlerinin (eczacılık, tıp, dişçilik, veterinerlik) birlikte çalışmasının neticesinde en uygun, en az toksik ve en ekonomik ilaçlar, tedavi yöntemleri, tanı kitleri geliştirilebilir (24).

6.1 Tarihçe

Konvansiyonel terapötiklerin geliştirilmesi ile kıyaslandığında, modern anlamda farmasötik biyoteknolojinin geçmişi daha yenidir. James Watson ve Francis Crick'in 1953'te DNA'nın çift sarmal yapısını aydınlatması ile başladığı söylenebilir. Bu, genetik kodun şifresinin kırılmaya başladığı tarihtir. İlk gen sentezi, restriksiyon enzimlerinin keşfinden sonra, 1971 yılında gerçekleştirilmiştir. Restriksiyon enzimleri ligazlarla birlikte, DNA'yı parçalara ayırır. Cohen ve Boyer, bu teknikleri kullanarak genetik mühendisliğinin temelini atmışlardır. DNA'nın yapısını bozmuş, daha sonra bunu vektör olarak bakterileri kullanarak yeniden oluşturmuşlardır. İlk insan geni ekspresyonu 1977'de bakterilerde gerçekleştirilmiştir. Bunu kısa bir süre sonra, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen insan insülini izlemiştir (24).

Hibridoma teknolojisi kullanılarak monoklonal antikorların üretimi ise ilk kez 1975 yılında Koehler ve Milstein tarafından gerçekleştirilmiştir. Periferal kandan elde edilen B lenfositleriyle üretilen monoklonal antikorların hibridoma üretmek için ölümsüz miyeloma hücrelerine füzyonla aktarılabileceğini göstermişlerdir. Bu

hibridomalar, daha sonra, hücre kültürü ortamında büyük çapta antikor üretiminde kullanılmıştır. Son yıllarda geliştirilen teknikler, rekombinant antikorların üretimi ve çoğaltılmasını mümkün kılmıştır. Tarama metotları kullanılarak antijendeki tek bir hedef bölgeye spesifik olan antikorları (monoklonal antikorlar) salgılayacak hibridomaların izolasyonu gerçekleştirilmiştir (24).

Farmasötik biyoteknoloji, hastalıkların tedavisine yeni yaklaşımlar getirir. Rekombinant DNA teknolojisi, bazı ciddi hastalıkların ortaya çıkmasında önemli rolü olan çeşitli proteinlerin büyük çaplı üretimini mümkün kılmıştır. Monoklonal antikorlar, istenen terapötik etkinin tümör hücrelerine ulaştırılmasını sağlamıştır. Bugün, artık, moleküler biyolojik yöntemler kullanılarak polimorfizmler belirlenebilmekte ve buradan hareketle spesifik, seçici ve etkin terapötik ajanlar ilaç olarak geliştirilmektedir (24).

Genetikte meydana gelen gelişmeler, 2000 yılında İnsan Genom Haritasının tamamlanmasını sağlamıştır. Genlerin oluşturduğu proteinler, organizmada önemli görevler üstlenmiştir. Biyolojik cevabı değiştiren moleküller (BCDM) olarak adlandırılırlar. Genomun aydınlatılmasından sonra, daha kompleks yapıda olan proteomun aydınlatılmasına başlanmıştır. 2001 yılından bu yana İnsan Proteom Projesi üzerinde çalışılmaktadır. Amaç, hastalıkların ortaya çıkmasında önemli rol oynayan proteinleri tespit ederek bunlara spesifik terapötik ajanlar geliştirilmesidir (24).

Son 20 yıldır teknolojinin hızla gelişmesi, farmasötik biyoteknolojinin de modern tekniklerin nimetlerinden yararlanmasını sağlamıştır. Bakteriyel vektörler kullanılarak hazırlanan fajlarla oluşturulan kütüphaneler, istenen özellikte antikorların seçimini veya bilinmeyen bir proteinin taramayla yapısının aydınlatılmasını sağlamaktadır. X-ışını kristallografisi, proteinlerin kristal yapısının belirlenmesini sağlamaktadır. Yapı tayininde kullanılan diğer metotlar ise NMR ve Mass Spektrometresidir. İzolasyon, tanı ve miktar tayininde ise kromatografik yöntemlerin yanı sıra elektroforez de kullanılmaktadır. Bilişim teknolojilerinin gelişmesi ile yapısı aydınlatılan genlere ait bilgilerin saklanması için veritabanları geliştirilmiştir. Bilinmeyenle çalışırken bu veritabanları referans görevi görmektedir. Son 10 yılda bilgisayar teknolojisinin hızla ilerlemesi, "kompütasyonel biyoloji"ye yansımış, bu da dolaylı olarak farmasötik biyoteknolojiyi etkilemiştir. Bunun sonucu olarak, biyolojik bilgilerin sınıflandırılıp saklandığı, gerektiğinde kullanıldığı veritabanları, bunları içine

alan veri depoları oluşturulmuştur. Bunun için, genetikçiler, eczacılar, biyologlar, kimyacılar, doktorlar ve bilgisayar mühendisleri birlikte çalışmaktadır. Büyük yatırımların yapıldığı bu alan, "biyoinformatik" olarak adlandırılmaktadır. Genomik veya proteomik bilgiler içeren veritabanlarında hızlı ve güvenli tarama yapma, potansiyel ilaç etkin maddelerini klinik hale getirmek gibi yararlar sağlamaktadır. Mikroelektronik alanındaki gelişmeler ise, DNA ve protein çiplerinin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu çipler sayesinde yakın bir gelecekte bireysel genetik özelliklerimizi içeren tanı kartlarımız hazırlanacak, bu kartlardaki bilgilerden yararlanarak doktorumuz hastalığımızı teşhis edecek, nelere alerjimiz olduğunu veya nelerin organizmamız için toksik olabileceğini tespit edecek, bunları esas alarak önereceği ilaçları almaya gideceğimiz eczanede yine eczacımız çiplerimizdeki bilgilerden yararlanacaktır (24).

Farmasötik biyoteknoloji, bireysel ilaç tasarımını (farmakogenomik) mümkün kıldığı gibi popülasyon genetiğinin aydınlatılmasını da sağlayacaktır. Tüm bunlar için gerekli bilgiler, sadece genom veya proteomun yapısının aydınlatılmasıyla değil, bunların birbirleriyle veya gıdalar yada hastalıklarla etkileşimiyle ilgili hususları da kapsamaktadır (24).

Farmasötik biyoteknolojinin, en önemli öğeleri, genom ve proteom olsa da, canlı hücreler ve dokular da bu alanda pek çok uygulamaya sahiptir. Organ naklinde karşılaşılan sorunlar, bugün aktarılacak organa ait hücrelerin nakliyle giderilmeye çalışılmaktadır. İlerlemiş diyabet hastalarında pankreas yerine pankreas adacık hücrelerinin nakli buna örnek olarak verilebilir. Lenf kanserinde kemik nakli yerine kök hücresi nakli, yanıkların tedavisinde allograftların transplante edilmesi, sadece birkaç örnektir. Tüm bu nakiller doğrudan ilgili doku veya hücrelerin aktarımı ile gerçekleştirilebilmekteyse de her seferinde naklin reddi ve biyouyum gibi sorunları da beraberinde getirmektedir. Bu sorunların çözümü de ancak, bu hücre ve dokuların farmasötik preparatlar halinde vücuda verilmesiyle mümkün olmaktadır. Yine yapay organlar, dişçilik ve ortopedide kullanılan antibiyotik içeren implantlar farmasötik biyoteknolojinin uygulamaları arasında yer almaktadır (24).

Farmasötik biyoteknolojik ürünler, sadece gen, protein, hücre veya doku taşıyıcı sistemlerin farmasötik dozaj şekilleri kullanılarak vücutta istenen etki bölgelerine taşınmasından ibaret değildir. İlaç etkin maddelerinin (doğal veya sentetik) vücutta etki bölgelerine taşınmasını sağlayacak farmasötik dozaj şekillerinin hazırlanmasında

biyolojik yardımcı maddelerin kullanılması da bu bilim dalının konusunu teşkil eder. Örneğin BSA (bovin serum albumin) mikroküreleri, aljinat mikroboncukları (24).

6.2 Biyoteknolojik İlaçların Ortak Özellikleri

1) Bu ilaçlar peptid ve protein yapısındadır ve diğer ilaçlara nazaran kimyasal ve fiziksel açıdan stabilite sorunu olan ilaçlardır.
2) Yüksek molekül ağırlığında olduklarından emilimleri düşüktür ve vücutta kolayca enzimatik parçalanmaya uğrarlar.
3) Stabiliteleri nedeniyle ağızdan alınmaya uygun değillerdir ve şu anda daha çok parenteral yolla verilebilmektedirler.
4) Sınıflandırma, formülasyon, saklama ve taşıma açısından bu maddelerin kendilerine özgü güçlükleri vardır.
5) Diğer farmasötik ürünlerin raf ömrü ortalama 3 sene iken bu maddelerin raf ömürleri 1-3 sene arasında değişmektedir.
6) Bu ürünler mutlaka soğukta saklanmalıdır.
7) Hazırlandıktan sonra kısa sürede tüketilmeleri gerekmektedir (8-72 saat).
8) Hazırlanmalarında kullanılacak olan serum fizyolojik veya dekstroz gibi çözücüler ürünün sterilitesinde problemler yaratabilmektedir.
9) Genellikle liyofilize toz halde olan bu ilaçlar sulandırılmaları esnasında hızlı çalkalanırsa köpük oluşumuna bağlı olarak denatüre olabilmektedirler.
10) Biyolojik kökenli bu ilaçlar bazı hastaların tolere edemeyeceği şiddette akut semptomlara ve yan etkilere yol açabilmektedirler.
11) Bu ürünlerin doz hesabı geleneksel ilaçlarınkinden farklıdır. (Doz hesaplamalarında değişik parametreler kullanılmaktadır. En çok kullanılanları vücut ağırlığı ve vücut yüzeyi referans alınarak uygulananlardır) (24, 25, 50, 51, 52, 53, 54).

6.3 Biyoteknolojik ürünlere genel bakış

Bugün tüm dünyada 1500'den fazla biyoteknoloji şirketi mevcuttur. 200'e yakın biyoteknolojik ürün insan klinik denemelerinde kullanılmaktadır. Monoklonal antikorlar (MoAb), biyoteknolojik ilaçların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Bugün sadece çok az sayıda MoAb ilaç piyasasında kullanılmaktadır (24).

Bugün piyasada 20'den fazla farmasötik biyoteknoloji kaynaklı ilaç mevcuttur. Bunların başlıcaları:

6.3.1 İnsülin

İnsan insulini (Humulin, Eli Lily) FDA onayı alan ilk rekombinant DNA teknolojisi ürünüdür (1982). İnsülin yetersizliğine bağlı diyabet tedavisinde kullanılır (24).

6.3.2 Büyüme Hormonu

1985'te, çocuklarda büyüme hormonu yetersizliğinin tedavisi, Genentech firmasının ürettiği somatrem (Protropin) adlı insan büyüme hormonu analoğu ile gerçekleştirilmiştir. Bu ilaç, rekombinant DNA teknolojisi ile elde edilmiştir. 1987'de, Eli Lily firması, genetik mühendisliğinin yardımıyla hazırlanan somatropin (Humatrope) adlı ilaç için FDA'den onay almıştır (24).

6.3.3 Antikorlar

FDA'den onay alan ilk antikor kaynaklı ürün digoksin immun Fab (Digibind)'dir. 1986'da Burroughs Welcome firması tarafından üretilmiştir. Dijitalis zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Digibind, digoksine bağlanarak ilacın buraya bağlanmasını ve toksik etki göstermesini engeller. Digibind-digoksin kompleksi kanda birikir ve böbreklerden idrarla atılır. Monoklonal antikorların ilk terapötik uygulaması ise, Ortho Biotech firması tarafından geliştirilen bağışıklık sistemini baskılayıcı bir ilaç olan muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3)'tür. Böbrek nakli reddinde kullanılır (24).

6.3.4 Lemfokinler

1986'da OKT3'ün piyasaya girmesinin ardından iki büyük ilaç firması yeni bir ürün daha geliştirdi: "alfa interferon". Interferonlar, FDA onayı alan ilk sitokinler ve lemfokinlerdir. Lösemi tedavisinde kullanılırlar. İnterferon alfa-2a (roferon-A), Hoffman La Roche; interferon alfa-2b ise (Intron A) Schering Plough firması tarafından geliştirilmiştir. Her iki intereferon da AIDS'e bağlı Kaposi sarkomasının tedavisinde kullanılmak üzere 1988 yılında FDA'den yeni bir onay daha almıştır. 1991'de intron-A,

non-A, non-B hepatit endikatörü olarak da onaylanmıştır. 1990'nın sonlarında ilk gamma interferon FDA'den yeni bir onay daha almıştır. Interferon gamma-1b (Actimmune) Genentech firması tarafından üretilmiş ve kronik granülomatöz hastalığa bağlı enfeksiyonların sıklığı ve şiddetini azalttığı tespit edilmiştir. Bu lemfokinlerin yanı sıra, koloni uyarıcı faktörler (GM-SF: granülosit-monosit uyarıcı faktör, G-CSF) de ilaç piyasasına girmiştir. Bunlar genellikle kemoterapi veya radyasyon tedavisi ile baskılanan immun sistemin uyarılması için kullanılmaktadır. GM-CSF, genellikle, kemik iliği nakli yapılmış hastalarda myeloid oluşumunu hızlandırmak için kullanılır. Immunex (Leukine) ve Hoechst-Russel (Prokine) firmaları tarafından piyasaya sürülmüşlerdir (24).

6.3.5 Aşılar

1986'da rekombinant hepatit B aşısı (Recombivax HB, Merck) FDA onayı almıştır. Bu, rekombinant teknolojisinin aşı üretiminde kullanımının ilk örneği olmuştur. Bunu 1989'da Smith Kline Beecham'ın rekombinant hepatit aşısı Engerix-B izlemiştir (24).

6.3.6 Trombolitikler ve faktör VIII

Farmasötik biyoteknoloji, trombolitik pazarına 1987'de Genentech'in ürettiği rekombinant doku plazminojen aktivatörü (T-PA) tedavisinde kullanılmaktadır. Faktör VIII, kanama bozukluğu olan kişilerde (hemofilyaklarda) kanamayı durdurmak için geliştirilen rekombinant pıhtılaşma proteinidir. Hemofilyaklar, genellikle, faktör VIII eksikliğinden ötürü ciddi iç kanamalar yaşar. Bu rekombinant pıhtılaşma proteini, hemofilyaklarda plazma pıhtılaşma zamanını düzenler. İnsan serumundan elde edilen faktör VIII'e benzer biyokimyasal ve immunolojik özelliklere sahiptir (24).

6.3.7 Eritropoietinler

Farmasötik biyoteknolojinin ilk milyar dolarlık ilacı, Amgen tarafından üretilen ve 1989'da FDA onayı alan eritropoietindir. Kronik renal yetmezlikle ortaya çıkan aneminin endikatörü olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, kemik iliği supresyonu ve zidovudin ile tedavi edilen AIDS hastalarında yan etki olarak ortaya çıkan anemilerin tedavisinde de etkindir (24).

Çizelge 6.1 FDA tarafından onaylanan ilaçlar

FDA Tarafından Onaylanan İlaçlar		
Ürün	**Etkin Madde**	**Endikasyon**
Humulin M ve N, Insulatard HM, Mixtard HM	İnsan İnsulini	Diabetes mellitus
Protropin	Somatrem	Büyüme hormonu eksikliğinde
Roferon, Intron A, Welferon	Interferon α2a ve b	Saçlı hücre lösemisi ve AIDS'e bağlı sarkoma
Orthoclone, OCT-3	Muromonab CD3	Renal transplantasyonlarda akut allograftların temizlenmesi
Recombivax HB, Engerix-B	Hepatit B aşısı	Hepatit B
Humatrope	Somatotropin	Büyüme hormonu eksikliğinde
Activase, Actilyse	tPA	Akut miyokard enfarktüsü/ pulmoner emboli
HibTİTER	Hemofilus B konjugat aşısı	B tipi hemofilus enfluenza
Alferon	Interferon α-n3, α2b	Genital siğillerin tedavisi
Epogen, Prokrit	Eritropoetin	Kronik böbrek yetmezliği anemisi ve "Azotioprin" ile tedavi gören HIV hastalarının tedavisinde
Neupogen	G-CSF	Ateşli nötropenide

Çizelge 6.1 devam

FDA Tarafından Onaylanan İlaçlar		
Ürün	**Etkin Madde**	**Endikasyon**
Actimmune	Interferon γ1b	Kronik granulomatöz hastalıklarda
Kogenate, Beriate-P, EmoklotD.I, Hemofil-M	Faktör VIII	Hemofili A
Erythropoetin, Amgen, Epogen	Epoetin alfa	Kemoterapi sonrası ortaya çıkan anemi
Betaseron Avonex	Interferon beta-1b Interferon beta-1a	Multipl skleroz
Pulmozyme	Dnaz	Sistik fibröz
Aminess, Aminoplasmal, Aminosyn II	Isoleucine	Üremide, aminoasit gereksiniminde kullanılır
TheraCys BCG Live	Canlı BCG virüsü suşu	Üriner sistem karsinoması tedavisinde
α1 Proteinase inhibitör, Prolastin	A1-antitrypsin (insan)	Konjenital α-anti-trypsin eksikliğinde

Daha önce de bahsedildiği gibi Biyoteknolojik ilaç, rekombinant DNA (rDNA) teknolojisi ile türetilen ve rDNA teknolojisinin temel ilkelerinden hareketle diğer biyoteknolojik yöntemler ile elde edilen ve geliştirilen ürünlerin ilaç haline dönüştürülmüş halidir. Biyoteknolojik ilaçlar, ABD, Kanada, Japonya ve Avrupa Birliği ülkelerinde, diğer ilaçlardan farklı bir kategori olarak ele alınmaktadır. Türkiye'de ise henüz ayrı bir kategori olarak ele alınmamakla beraber bu konuda çalışmalar devam etmektedir (24, 25, 50, 51, 52, 53).

Biyoteknolojik ilaçların çok farklı kaynakları olabilmektedir. Bu çeşitliliğin sebebi artık sadece rekombinant DNA teknolojisinin değil biyoinformatik, mikro sıralar, çeşitli klonlama teknolojileri (moleküler klonlama, bitkisel hücre klonlaması, memeli hayvan hücresi klonlaması gibi), biyonsensör teknolojisi, nanobiyoteknoloji gibi birçok teknolojinin de kullanılmaya başlanmasından kaynaklanmaktadır. Ayrıca hızlı gelişen rekabet ortamı da çeşitliliği arttıran bir diğer faktör olarak görülmektedir (24, 25, 50, 51).

İlaç endüstrisinin yaşadığı 1998-2002 yılları arasındaki IPO (initial public offering-ilk halka arz etme) çılgınlığının günümüzde etkisini kaybetmesiyle firmalar Ar&Ge'lerine daha çok önem vermeye başlamışlardır. Ayrıca büyük farmasötik şirketlerin, biyoteknoloji şirketlerinin Ar&Ge'lerine olan ilgisi, yine bu farmasötik şirketlerin kendi Ar&Ge'lerine verdikleri önem gibi nedenlerden dolayı bu biyoteknolojik şirketleri yeni buluşlar yapmaya mecbur kalmışlardır. Bu olay da biyoteknoloji çeşitliliğini arttıran önemli bir unsur olmuştur. Tüm bu çeşitlilikten de yeni biyoteknolojik ilaçlar hazırlanmıştır (55, 56, 57, 58).

Biyoteknolojik ilaç, konvansiyonel ilaçtan bir çok yönden farklıdır. Kimyasal ilaç etkin maddesinden büyüklük olarak çok daha büyük olması, sentez sırasında standart kalite sağlanmasının zor olması, kaynak olarak memeli hayvan hücresi klonu gibi doğrudan yaşayan canlıların kullanılması nedeniyle, kontaminasyon, immünüjenesite, toksisite, farmakokinetik/farmakodainamik, klinik ve preklinik testlerinin daha dikkatli yapılması gereken bir ilaç şekli olmuştur. Biyoteknolojik ilaçların veriliş yolları şu anda yaygın olarak biyolojik kaynaklı seçilip, transfüzyon veya intravenöz yollar tercih edilmektedir (51, 56).

Sonuç olarak biyoteknolojik ilaç, sadece yaşayan canlı veya organizmadan elde edilen ve biyolojik maddelerden oluşmuş ilaçtır.

6.4 Biyoteknolojik İlaçların Ruhsatlandırılması

Biyoteknolojik ilaçların ruhsatlandırılmasında Türkiye'de diğer ilaçlardan farklı bir yöntem bulunmamaktadır. Türkiye, Avrupa Birliği'nin uyguladığı yolu benimsemektedir. Merkezi prosedür (CP) adı verilen bu yol Avrupa Birliği'ne has bir ilaç başvuru yoludur (55).

Avrupa Birliği'nde bir biyoteknolojik ilaç için ruhsat almak isteyen firma öncelikle başvurusunu "Tıbbi Ürünler Komitesi" (kısaca CPMP- the Committee for Proprietary Medicinal Products) adlı komiteye merkezi kanaldan yapmaktadır. Bu yolla uygulanan başvurunun konvansiyonel ve kimyasal bir inovatör ilacın yeni ilaç olarak başvurusundan farkları; biyoteknolojik ürünler için özel olarak hazırlanmış tüzüklere uyulması gerekliliği ve preklinik, klinik, toksisite (özellikle yaşayan canlılar oldukları için, TSE/BSE ve viral enfeksiyon tehlikeleri için özel testler) ve immünojenisite bilgilerini ve aynı zamanda tüm biyoteknolojik üretim prosesi hakkındaki bilgileri CPMP'ye verilmesi gerekliliğidir (51, 55, 56).

ABD'de Tufts Center for the Study of Drug Development adlı örgütün Mart 2000'de yaptığı bir çalışmaya göre AB, ABD'ye kıyasla biyoteknoloji ürünlerine daha kısa sürede onay vermektedir. Yine de genel itibariyle bakıldığında AB'nin biyoteknoloji endüstrisinde ABD'ye göre daha öne çıkmak için çaba sarfettiği görülmektedir (55).

6.5 Biyoteknolojik eşdeğer ilaçlar

Biyoteknolojik ürünlerin eşdeğerlerinin (biyobenzer) ne demek olduğu konusunda genel olarak bir belirsizlik söz konusu olmaktadır ve bundan yararlanan inovatör biyoteknolojik şirketler, jenerik firmaların başvuru çabalarına köstek olmaya çalışmakta ya da en azından başvuruları geciktirmek için uğraşmaktadırlar (58).

Aynı zamanda bazı noktaları unutmamak gerekir:

1) Çizelgede belirtildiği üzere birçok biyoteknolojik ilacın patent korumaları kalkmıştır yada kısa bir süre içerisinde kalkacaktır.

Çizelge 6.2 Patent koruması dolmuş ya da dolmak üzere olan biyoteknolojik ilaçlar

Marka ismi	**Jenerik ismi**	**Üretim Kaynakları**	**2001 Satış (Milyon USD)**	**ABD Patent Korumasının Sona Ermesi**	**Terapötik Alan**
Epogen, Procrit	Epoetin alfa	Amgen, Johnson& Johnson, Sankyo	5,772	2004	Hematopoetik (böbrek yetmezliği, kanser ve HIV den kaynaklanan anemide)
Neupogen	Filgrastim	Amgen ve Roche	1,533	2006	Kemoterapide febril nötropenin önlenmesi ve tedavisi
Humulin	Human insulin	Eli Lilly	1,061	2001	Diyabet II
Avonex	Interferon beta-1a	Biogen	972	2003	Lösemi, Hepatit C, kronik Hepatit B,ve KC kanseri

Çizelge 6.2 devam

Marka ismi	**Jenerik ismi**	**Üretim Kaynakları**	**2001 Satış (Milyon USD)**	**ABD Patent Korumasının Sona Ermesi**	**Terapötik Alan**
Intron A	Interferon alfa-2b	Schering-Plough	700	2002	Lösemi, Hepatit C, kronik Hepatit B, ve karaciğer kanseri
Humatrope	Somatropin	Eli Lilly	311	2003	Kaşeksi, büyüme geriliği, büyüme hormonu eksikliği
Activase	Alteplase	Genentech Boehringe Ingelheim, Mitsubishi ve Kyawa Hakko Kogyo	276	2005	Akut miyokard enfarktüs, pulmoner embolizm, koroner arter trombozu, iskemik stroku
Nutropin	Somatropin	Genentech	250	2003	Kaşeksi, büyüme geriliği, büyüme hormonu eksikliği
Protropin	Somatrem	Genentech	250	2005	Kaşeksi, büyüme geriliği, büyüme hormonu eksikliği
TOTAL				$13,524	

2) Artan rekabet ve azalan kaynaklar, birçok biyofarmasötik şirketin acil olarak ortak aramasına neden olmaktadır (özellikle üretim için).

Çizelge 6.3 Biyoteknolojik şirketler ve çeşitli faz aşamalarındaki ilaçları

ŞİRKET	**BİLEŞİK**	**TERAPÖTİK ALAN**	**KLİNİK DENEME DÖNEMİ**
Alexion Pharmaceuticals/Procter &Gamble Pharmaceuticals	Pexelizumab	Kardiyovasküler	Faz III
Alexion Pharmaceuticals	Eculizumab	Römatoid Artrit	Faz II
Immuno-Designed Molecules	IDM-2	Mesane Kanseri	Faz II
Immunomedics	Labetuzumab	Çeşitli Kanserler	Faz I/II
NeuTec Pharma	Mycograb	Mantar enfeks.	Faz II
	Aurograb	Methisiline dirençli staphylococcus aureus enfeksiyonu	Faz II
Onyvax	Onyvax-105	Kolorektal kanser	Faz II

(Kaynak: Technology Catalysts)

3) Bazı inovatör biyofarmasötikler şu anda bile biyo-devam (follow-on biologics) olarak onaylanıp piyasada bulunmaktadır.

Çizelge 6.4 Biyodevam Ürünler ve Biyo-Devam Şirketler

Biyolojik Aktif Madde	**İnovatör Ürün**	**İnovatör Şirket**	**Biyo-Devam Ürün**	**Biyo-Devam Şirket**
Interferon beta	Betaseron	Berlex	Avonex	Biogen
Interferon alfa	Inton A Roferon A	Schering-Plough Hoffman-La Roche	Bu iki ürün FDA tarafından aynı zamanda lisanslanmıştır.	
Insülin rekombinant	Humulin	Eli Lilly	Novolin Lantus	Novo Nordisk Aventis
Insan somatotropin rekombinant	Humatrope	Eli Lilly	Nutropin Genotropin	Genentech Pharmacia
Faktör VIII, rekombinant	Recombinate	Genetics Institute/American Home Products	Kogenate	Bayer
Hepatit B aşısı, rekombinant	Recombivax HB	Merck	Engerix B	Glaxo SmithKline

4) ABD'de Medicare adlı organizasyonun yaptığı araştırmaya göre markalı ve inovatör firmalar tarafından pazarlanan ilaçların, diğer ilaçlara oranla iki misli fazla olduğu, biyoteknolojik ilaçların ise üç misli fazla olduğu ortaya konulmuştur ve ABD hükümetinden biyobenzerlik çalışmalarını hızlandırması istenmiştir.
5) Birçok biyoteknolojik ilaç FDA tarafından CBER'den (Center for Biologics Evaluation and Research) alınıp CDER'e (Center for Drug Evaluation and Research) geçirilmiştir. CDER'in alanına giren biyoteknolojik veya biyolojik ürünlerin kategorileri şöyledir.
    a. Monoklonal antikorlar (in – vivo kullanım),
    b. Sitokinler, büyüme faktörleri, enzimler, immünomodülatörler ve trombolitikler,

c. Pıhtılaşma faktörleri dışında olmak üzere, hayvanlardan, mikroorganizmalardan ve bu canlıların rekombinant versiyonlarından ekstre edilerek terapötik kullanım için üretilen proteinler,
d. Diğer aşı dışında kalan terapötik immünoterapiler.

6) FDA, biyoteknolojik endüstrisini korkutan, biyoteknolojik ürünlerin benzerleri için yapılacak bir başvuru tüzüğü taslağını hazırlamış bulunmaktadır. (Genentech, Pfizer ve BIO gibi birçok kuruluş itiraz dilekçesi sunmuşlardır).

İnovatör biyoteknoloji şirketlerinin biyobenzer ilaçlara bakış açısı en iyi Europabio (The European Association for Bioindustries) tarafından şu tanımla açıklanmaktadır:

"Benzer biyolojik tıbbi ürünler; Avrupa Birliği'nde pazarlama onayı verilmiş orijinal bir biyoteknolojik tıbbi ürüne atfen ve bu ürünün veri koruma süresinden veya herhangi bir IPR (Intellectual Property Rights-Zihinsel Mülkiyet Hakları) korumasının dolduğu süreden sonra, bağımsız bir başvuru sahibi tarafından başvurularak yeni bir pazarlama onayı verilmiş ve biyoteknoloji ile türetilmiş tıbbi üründür. Buna göre herhangi bir benzer biyolojik tıbbi ürün; herhangi bir biyolojik dokudan veya canlı hücreden başlatılmış maddeden türetilmiş, insanlarda hastalık tedavi eden veya önleyen, veya tıbbi teşhis için insanlarda kullanılabilen, veya uygun preklinik ve klinik testler sayesinde etkinliği ve güvenilirliği onaylanmış refere bir biyoteknolojik tıbbi ürün ile eşdeğerliğe, aynı farmasötik forma, aynı ilaç etkin maddesine, benzer fizikokimyasal ve biyolojik özelliklere sahip herhangi bir maddedir (56). Bu tanım Avrupa'daki ve ABD'deki büyük inovatör şirketlerin biyobenzer ürünlere karşı aldıkları tavrı net bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu tavır hem ABD'de hem de AB'de ki şirketler tarafından birtakım şartlarla açıklanmıştır. Bunlar sırasıyla:

1) Biyobenzer ilaçlar kendilerine referans noktası olarak aldıkları inovatör ürün ile aynı terapötik endikasyon ve mekanizma taşımalıdır. Bu da üretim prosesinin aynı olması ile ancak sağlanabilir.
2) Tipik bir kimyasal üretim için 40-50 test yeterli olurken tipik bir biyoteknolojik ilaç için 250'nin üzerinde test gereklidir. Bu testler her üretim yeri ve prosesi için spesifik olmak zorundadır.

3) İnovatör şirketler kendi üretim tesislerinde yaptıkları değişiklikler için EMEA ve FDA tarafından şart koşulan klinik testleri uygulamak zorundadır. O halde biyobenzer ürün üretecek müteşebbis firmaların da benzer testleri yapması halk sağlığı açısından zorunludur (25, 50, 51, 56, 57).

7. RADYOFARMASÖTİK İLAÇLAR

Hastalara tanı ve tedavi amacıyla uygulanan radyoaktif kökenli ilaç molekülü ve farmasötik dozaj şekillerinin hazırlanması, kalite kontrolü, dağıtımı, kayıtların tutulması, saklanması ve geliştirilmesi işleriyle uğraşan bilim dalına Radyofarmasi adı verilmektedir. Radyofarmasötikler ise, kullanıma hazır olduğunda, yapısında radyonüklit bulunan ve insanlarda tanı ve tedavi amacıyla kullanılan ilaçlardır. Radyofarmasötikler, kısa yarılanma ömürlerinden dolayı hastaya verilmeden hemen önce yapılmaktadırlar. Hasta tedavisinde kullanılan dört tip radyofarmasötik bulunmaktadır (59).

a) Kullanıma Hazır Radyofarmasötikler (Bunların yeteri kadar yarılanma ömrü bulunmaktadır. Radyoaktif bozunma hesabı yapıldıktan sonra hastaya uygulama gerçekleştirilmektedir.)
b) Yarı-Hazır Ürünlerden Elde Edilen Radyofarmasötikler (Bunlar, kitlerle ve jeneratörlerden elde edilen radyonüklitlerin birleştirilmesi sonucunda elde edilmektedirler.)
c) Kullanım Öncesi Doğrudan Hazırlanan Radyofarmasötikler (Bu grup da hazırlanıp hemen kullanılması gereken parçacık hızlandırıcısı ürünleri veya uzun ömürlü ana radyonüklit içeren jeneratörler ile elde edilen radyoaktif gazlar veya çözeltilerdir.)
d) Hastadan Alınan Örneklere Dayanan Radyofarmasötikler (Otolog İşaretli Ürünler) (Hastaya ait hücre veya plazma proteinleri radyonüklitle işaretlendikten sonra tekrar aynı hastaya verilmektedir)

Çekirdeği kendiliğinden bozunmaya uğrayarak, bir veya birden çok iyonlaştırıcı radyasyon yayınlanan radyoaktif nitelikli atoma radyonüklit adı verilmektedir (60). Radyonüklitler, parçacık hızlandırıcıda yada reaktörde üretilmektedir. Dünyada çok az merkezde üretim yapılmaktadır, bu nedenle radyoaktif maddeleri taşımak gerekmektedir. Radyonüklidin yarı ömrü taşıma açısından oldukça önemlidir. Nükleer Tıp'ta genellikle kısa yarı ömürlü radyonüklidler tercih edilmektedirler, bunlar içerisinde de tanı için en sık kullanılan izotop, 6 saatlik kısa yarı ömrü ve 140keV'lik enerjisi ile Tc-99m'dir. Nükleer Tıp'ta kullanılmakta olan radyofarmasötiklerin yaklaşık

%80'i Tc-99m işaretli bileşiklerden oluşmaktadır. Tc-99m dışında Nükleer Tıp'ta sıklıkla kullanılan izotoplar; C-11, F-18, P-32, Cr-51, Co-57, Co-58, Fe-59, Ga-67, Se-75, Kr-81m, Mo-99, Tc-99m, In-111, In-113m, I-125, Xe-127, I-131, Xe-133, Hg-197, Hg-203 ve Tl-201'dir. Radyofarmasötikler tanı ve tedavi amacıyla kullanılmaktadır, Nükleer Tıp'ta kullanılan radyofarmasötiklerin %95'i tanı ve %5'i tedavi amacıyla kullanılmaktadır (59).

7.1 Radyofarmasinin Tarihçesi

Maddenin atom yapısı eski çağlardan beri hep düşünülmüş ancak 1910 yılından itibaren ayrıntılı olarak açıklanabilmiştir. 1896 yılında Roentgen, uranyum tuzlarının spontan olarak radyasyon çıkardığını ve gün ışığından korunmak amacıyla opak bir ekranla kapatılan fotoğraf plağını etkilediğini ortaya çıkartmıştır. 1897 yılında Rutherford alfa ve beta ışınlarının varlığını göstermiştir. 1899'da Becquerel bu ışınlardan alfanın pozitif, betanın da negatif yüklü olduğunu ve beta ışınlarının elektronlara eş olduğunu göstermiştir. 1900 yılında Villard, gama ışınının varlığını saptamıştır. 1898'de de Pierre ve Marie Curie birlikte uranyum tuzu radyoaktivitesinin uranyum miktarı ile orantılı olduğu ve fiziksel ve kimyasal şartların değiştirilmesi durumunda bile radyoaktivitenin etkilenmediği ve radyoaktivitenin uranyum atomuna bağlı bir olay olduğu sonucuna varmışlardır. 1913'de Rutherford ve Saddy izotopların varlığını göstermiştir. Roentgen'in X ışınlarını keşfi radyolojinin, Curie'lerin yapay radyoaktiviteyi gerçekleştirmeleri de nükleer tıbbın temellerinin atılmasına sebep olmuştur (59).

1945'de Amerika Birleşik Devletleri atom bombasını kullanarak radyasyonun silah olarak da kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Aynı sene Abbott laboratuarları atomun tıpta kullanımı için ilk girişimlerde bulunmuştur. I-131'in tiroit hastalığının tedavisinde, P-32'in de Polisitemia Rubra Vera'nın tedavisinde iyi sonuçlar vermesi radyoaktivite ve radyasyonun sağlık alanında kullanılmasına liderlik etmiştir (59).

7.2 Kalite Güvence

Ürünün, amaçlanan kullanıma uygun kalitede olmasını garanti altına alan organizasyonların tümüne kalite güvence ismi verilmektedir. Radyofarmasötiklerin

kalitesi garanti altında olmalı ve sistem amacına uygun bir ürün ortaya çıkaracak şekilde tasarlanmalı, dokümante edilmeli, yürütülmeli ve kontrol edilmelidir (59).

GRP (Good Radiopharmacy Practice-İyi Radyofarmasi Uygulamaları), farmasötiklerin GMP kurallarıyla radyasyondan korunma kavramlarını birleştirmektedir ve amacı radyofarmasötiklerin kalitesini ürünü hastaya uygulayıncaya kadar korumaktır (59).

Sürveyans (takip), radyofarmasötiklerin kalitesini mümkün olduğu kadar yakından takip etmek üzere tasarlanmış, kalite güvence programının bir parçasıdır. Ters reaksiyonlar ve ilaç etkileri kaydedilip ulusal ve/veya uluslar arası merkezlere bilgi verilmesi gerekmektedir. Hastalarda beklenilmeyen biyodağılım olayları görüldüğünde, radyofarmasötiğin kalitesinde ortaya çıkabilecek herhangi bir değişikliğin belirlenebilmesi amacıyla dikkatle gözden geçirilmelidir. GRP, bu farmasötiklerin özel radyoaktif doğası sebebiyle hem üretimden hastaya ulaşana kadar hem de genel olarak GMP kurallarına uymaktadır. Radyofarmasötikleri hazırlayan personel de radyasyon tehlikesine karşı korunmasına dikkat etmek zorundadır (59).

Radyofarmasötiklerin güvenli ve etkili bir şekilde hazırlanması ve kullanılmasını (GRP) sağlayan önemli faktörlerden bazıları tesis, uygun ekipman, dökümantasyon ve çalışma yöntemleri olarak sıralanmaktadır. Gerekli imkanlarla donatılmış eğitimli ve nitelikli personel tarafından yürütülen ve dokümante edilen, önceden tanımlanmış bir üretim süreci oldukça önemlidir. Kaliteyi yalnızca test yaparak sağlamak mümkün olmamaktadır, üretim sürecinin tamamında ürünün kalitesi sağlanmalı ve kalite, taşıma ve saklama sırasında da korunmalıdır (59).

7.3 Radyofarmasötiklerin Hazırlanması

Bir nükleer tıp merkezi, kullanacağı radyofarmasötikleri günlük olarak başka bir kurumdan almazsa, radyofarmasötikleri depolamak ve kendi Tc-99m'ni kullanmak zorundadır. Zamanla iş yükünün artması ile jeneratörlerden daha fazla miktarda radyoaktivite sağılması gerekmektedir**.** Bu jeneratörler, radyofarmasiye, kurşun veya fakirleştirilmiş uranyum zırhlarla korunan steril, apirojen kolonlar halinde sağlanmaktadır. Bu sebeple, jeneratörü, steriliteyi ve apirojeniteyi koruyacak şekilde muhafaza ve sağım yapmak gerekmektedir. Personel de, sağım sırasında oluşabilecek,

radyoaktif damlacıkların serbest bırakılması olasılığı da dahil tehlikelere karşı korunmalıdır (59).

Henüz kesin deliller olmamasına rağmen, jeneratörlerin tezgah üstlerinde açık bir şekilde bırakılması ve sağılması halinde canlı mikroorganizmalarla kontamine olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle kolonları önerilen şartlara göre yerleştirmek ve bu şartlara uygun sağım yapmak gerekmektedir. Jeneratörler için EC GMP (Avrupa Topluluğu İyi Üretim Uygulamaları) Kalite A'ya uygun bir alanda saklama ve sağım yapılması önerilmektedir. Bu koşul, LAF veya HEPA-filtreli hava çıkışı olan bir izolatörle sağlanabilmektedir (59).

Çoğu radyofarmasötik, jeneratörden sağılan Tc-99m'nin eklenip bir kit flakona aktarılması, flakonun çalkalanması bazen kaynatılması gerekebilmektedir ve kısa sürede soğumaya bırakılması yöntemiyle hazırlanmaktadır. Kit, belirli bir radyofarmasötik preparat için tasarlanmış, önceden ambalajlanmış steril bir reaktif veya bileşen setidir. Bu sırada dikkat edilmesi gereken bazı kurallar vardır: Radyoaktivitenin transferi aseptik koşullarda gerçekleştirilmeli ve çevre ve personel, gama ışınlarından ve radyoaktif aerosollerden korunmalıdır. Kitin mümkün olan her yerde kullanılması önerilmektedir. Çünkü radyofarmasötikler, "kapalı" bir yöntemle, steril bileşenlerin, atmosfere kapalı bir sistem aracılığıyla kapalı bir kaptan diğerine aktarılması yoluyla hazırlanabilmektedir. Bu tür işlemlerin EC GMP Kalite A'ya uygun hava koşullarına sahip bir yerde yapılması tavsiye edilmektedir (59).

Bazı radyofarmasötikler, preparat bileşenlerinin bir ölçüde atmosferle temas ettiği açık işlemlerle hazırlanmaktadır. Ürünün mikrobiyal kontaminasyon riski arttığı gibi atık olasılığı sebebiyle radyasyon tehlikesi ve hazırlama süresi de artmaktadır. Bütün bu işlemler EC GMP Kalite A'ya uygun hava koşullarına sahip alanda gerçekleştirilmelidir (59).

Yıllardır oral yol radyoaktif sıvıları vermek için tercih edilirken, günümüzde radyoaktif yiyecekler vererek bağırsak yolunun yapısının ve işlevlerinin araştırılması içinde kullanılmaya başlanmıştır. Bu preparatların steril olarak hazırlanması zorunluluğu yoktur ama hijyenik olarak hazırlanması gerekmektedir. Ancak I-131 gibi potansiyel olarak uçucu olan radyoaktif maddeleri taşırken, operatörün korunmasını sağlayacak ekipman kullanmak gereklidir. Bu tarz açık işlemlerde, radyasyondan korunmak, farmasötik koşullardan daha öncelikli olmak durumundadır. Bu nedenle bazı

durumlarda steriliteyi koruma en önemli amaç sayılırken bazı durumlarda da radyasyondan korunma öncelikli olmaktadır (59).

Bir radyofarmasi laboratuarında bir gün içerisinde yapılan işlemler şu sırayla gerçekleşmektedir: 1) Radyoaktif maddelerin kabul edilmesi, 2) Radyoaktif ilaç hazırlığı, 3) Radyoaktif ilaçların kalite kontrol testleri, 4) Depolama, 5) Dağıtım, 6) Radyoaktif atıkların yok edilmesi ve 7) Biyolojik atıkların yok edilmesi. Radyofarmasötiklerden uzun ömürlü olanları için bütün bu basamakların günlük yapılmasına gerek olmamaktadır. Örneğin Tc-99m için günlük kalite kontrol testleri gerekli iken I-131 için gerekli değildir (59).

Radyofarmasist, günlük işlemlere başlamadan önce doz kalibratörü, inceleme cihazı gibi ekipmanların kullanılabilir durumda olduğundan emin olmak zorundadır. Bütün personel, radyoaktif maddeleri kullanırken koruyucu laboratuar elbisesi ve eldiveni giymelidir (59).

7.4 Kalite Kontrol

Süreç içi kalite kontrol testlerinin ayrı bir odada, sterilite testlerinin de özel alanlarda yapılması gerekmektedir (59).

7.5 Dokümantasyon

Kalite yönetim sistemi dokümantasyonu; kalite politikasının ve kalite hedeflerinin doküman haline getirilmiş beyanları, kalite el kitabı, bu standartların istediği dokümante edilmiş yöntemleri, işlemlerin etkin planlanması, yürütülmesi ve kontrolünü sağlamak için ihtiyaç duyduğu dokümanları ve bu standardın gerektirdiği kayıtları içermelidir. Kalite yönetim sisteminde kullanılan dokümantasyon tipleri; kalite el kitabı, kalite planı, şartnameler, kılavuzlar, doküman haline getirilmiş yöntemler (Standard Operating Procedures-SOP), talimatlar, destek dokümanlar ve kayıtlar olarak sıralanmaktadır. Bu dokümanların sayısı ve yapısı kuruluşun büyüklüğü, prosesin etkileşimi ve karmaşıklığı, müşteri şartları ve uygulanabilir mevzuat şartları gibi faktörlere bağlı olarak değişmektedir (59).

7.6 Radyofarmasötik Yönetmeliği

Radyofarmasötiklerin tesciline, üretimine ve ithalatına ilişkin kuralları belirlemek ve hastaya uygulanacak radyofarmasötiklerin, istenen etki, emniyet ve kalitede olmasını sağlamak amacıyla 23/12/1993 yılında yayınlanmıştır (60).

İnsana uygulanacak radyofarmasötiğin üretimi ve hazırlanmasında kullanılan kit jeneratör ve prekürsörlerin üretim ve ithalinden önce;

1) Türkiye'de üretilecekse, üretim yerinin ve ayrıca her ürünün
2) İthal edilecekse her ürünün Sağlık Bakanlığı'nca tescil edilmesi zorunludur (60).

Bu yönetmelik kapsamında yer alan ve radyoaktivite gösteren ürünlerin üretim, ithalat ve dağıtımları, radyasyon güvenliği açısından Türkiye Atom Enerjisi Kurumu'nun lisans, izin ve kontrolüne tabidir (60).

Radyofarmasötik üretim yerlerinde mesul müdürün;

a) Eczacılık, fizik, kimya, biyoloji veya tıp dallarından birinde lisans eğitimini tamamlamış olması ve ayrıca

b) Radyofarmasi alanında faaliyet gösteren bir kuruluşta en az iki yıl çalışmış veya radyofarmasi alanında lisanüstü eğitim yapmış olması şartlarından en az birini taşıması taşıması gerekmektedir (61).

Bu yönetmelikle her radyofarmasötik üretim yerinde, üretimden bağımsız mesul müdürle aynı niteliklerde ve radyofarmasötiklerin kalite kontrolü hakkında gerekli bilgi ve deneyime sahip bir kalite kontrol sorumlusu bulundurulması zorunlu kılınmıştır (60).

Bir radyofarmasötik üretim yeri için izin başvurusunda bulunurken bazı bilgi ve belgeler gerekmektedir. Bunlar

a) Üretim yerinin mesul müdür tayin dilekçesi
b) Mesul müdürün kabul dilekçesi
c) Noterlikçe onaylı diploma ve uzmanlık belgesi suretleri
d) Resmi mühürle onaylı ve yeni tarihli nüfus hüviyet cüzdanı sureti
e) Resmi mühürle onaylı ve yeni tarihli sağlık raporu
f) Resmi mühürle onaylı ve yeni tarihli göz raporu
g) Mesul müdür adayının el yazısı ile yazılmış, imzalı kısa hal tercümesi
h) Mesul müdür tarafından eksiksiz ve açık olarak doldurulmuş imzalı beyanname
i) Üretim yerinin TAEK'ten alınan lisans örneği ve onaylı krokisi
j) Mesul müdürün 4 adet vesikalık resmi

k) Mesul müdürün sabıkası olmadığına dair resmi mühürle onaylı ve yeni tarihli savcılık belgesi

l) Mesul müdür başka bir yerde çalışmışsa, ordan ayrıldığına dair resmi belge (60).

Ürün izni başvurusunda da birtakım bilgi ve belgeler gerekmektedir. Bunlar da;

a) Başvuranın adı, adresi
b) Ürünün adı
c) Farmasötik formu
d) İçerdiği etkin maddelerin isimleri ve miktarları
e) Farmakolojik özellikler
f) Farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler
g) Toksikolojik veriler
h) Deney hayvanlarında dağılım verileri
i) Endikasyonlar, kontrendikasyonlar, advers etkiler gibi klinik özellikler
j) Geçimsizlik, raf ömrü, saklama koşulları gibi farmasötik özellikleri (ruhsat sahibinin ismi ve üretim yerinin adı ve adresi de bu bölümde yeralmaktadır)
k) Etiketleme bilgileri
l) Üretim akış şeması gibi üretimle ilgili bilgiler
m) Ruhsatlı olan ülkeler
n) Sağlık Bakanlığınca gerek duyulan diğer bilgiler
o) İthal edilecek ürünler için yukardakilere ek olarak;
    1) yetki belgesi
    2) üretici firma ile ilgili GMP sertifikası
    3) ürün ve serbest satış sertifikası
    4) orijinal dış ve iç ambalaj ile prospektüs örneği (60).

7.7 Radyofarmasötiklerin Ruhsatlandırılması

Önceden diğer ilaçlar gibi ruhsat almayan, onlardan farklı olarak tescil belgesi alan radyofarmasötikler, 19 Ocak 2005 tarihli Beşeri ve Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'nin yürürlüğe girdiği 1 Ocak 2006 tarihinden itibaren diğer ilaçlarla aynı şekilde ruhsat almaktadır (36).

8. KOZMETİK PREPARATLAR

Kozmetik kelimesi Yunanca "kosmein" den türetilmiş olup dekore etmek, süslemek anlamına gelmektedir. Günümüzde dökülmek, serpilmek, ovulmak veya başka herhangi bir şekilde uygulanmak suretiyle vücudun veya vücudun herhangi bir kısmının temizlenmesi, güzelleştirilmesi, cazibesinin arttırılması veya görünüşünün değiştirilmesi amacı ile uygulanan preparatlar ve bunların hazırlanması için kullanılan maddelere kozmetikler denmektedir (62, 63).

8.1 Kozmetik Preparatların Sınıflandırılması

1) Deriye Uygulanan Preparatlar:

a) Yüze uygulanan preparatlar
   i. Nemlendiriciler (krem, losyon)
   ii. Temizleyiciler (losyon, çözelti, emülsiyon)
   iii. Gençleştirici ve cilt yenileyiciler (krem, losyon, maske, çözelti)
   iv. Güneş ışınlarını süzen madde ve yağlar (krem, losyon, sprey, çözelti)
   v. Renk açıcılar (çözelti, emülsiyon)
   vi. Bakım ve kondüsyon ayarlayıcılar (maske, krem)

b) Saçlı deriye uygulanan preparatlar (saç çıkaran ve saç büyüme hızını arttıran losyon ve spreyler)

c) Vücuda uygulanan preparatlar
   i. Banyo preparatları (yağlar, şampuanlar)
   ii. Güneş ışınlarını süzen preparatlar (krem, losyon, sprey)
   iii. Antiperspiranlar ve deodoranlar (çubuk, mum, çözelti, emülsiyon)
   iv. Depilasyon preparatları (krem, ağda, sprey)
   v. Kondüsyon artırıcılar (masaj kremleri)
   vi. Renk açıcılar (emülsiyon, süspansiyon)
   vii. Böcek sokmasına karşı kullanılanlar (çözelti, losyon, emülsiyon, sprey)

d) Makyaj ürünleri

i. Göz ve göz çevresi için kullanılanlar (far, göz kalemleri, süspansiyon(maskara))
ii. Yanak ve cilt makyajı için kullanılanlar (pudra, fondöten(krem, çubuk, süspansiyon), allık(krem, sıkıştırılmış pudra))
iii. Dudak makyajı için kullanılanlar (dudak boyası, kalem, pigment, süspansiyon, kalem)

e) Ağız mukozasına uygulanan preparatlar
   i. Diş macunu (süspansiyon, pat)
   ii. Ağız suları (çözelti, sprey)

f) Saça uygulanan preparatlar
   i. Temizleyiciler (şampuan, kuru şampuan)
   ii. Kondüsyon arttırıcılar (emülsiyon, sprey, çözelti)
   iii. Şekil vericiler (jel, krem, sprey)
   iv. Perma preparatları (emülsiyon, çözelti)
   v. Saç boyaları ve saç açıcıları (emülsiyon, çözelti)

g) Tırnağa uygulanan preparatlar
   i. Tırnak cilaları (çözelti, süspansiyon)
   ii. Tırnağı sertleştirici preparatlar (çözelti)
   iii. Tırnak boyası temizleyicileri (çözelti)

8.2 Kozmetiklerin Yasal Düzenlemeleri

23/05/2005 tarih ve 25823 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan Kozmetik Yönetmeliği, 24/03/2005 tarihli ve 5324 sayılı Kozmetik Kanunu'na dayanılarak AB mevzuatının 76/768/EEC sayılı konsey direktifi ile 96/335/EC sayılı komisyon kararına paralel olarak hazırlanmıştır. Yeni kozmetik mevzuatları ile bildirim esaslı piyasa gözetimi ve denetimi süreci başlamıştır (63).

8.2.1 İç ve dış ambalajda yer alacak bilgiler

Kozmetik ürünlerin, iç ve dış ambalajlarında yer alacak bilgilerin silinemez, kolayca görülebilir ve okunabilir olması zorunludur. İç ve dış ambalajda yer alması gereken bilgiler şunlardır (63):

1) Ülke içinde yerleşik üreticinin adı veya ünvanı ve adresi veya kayıtlı işyerinin adı veya unvanı ve adresi belirtilir. Bu bilgiler, sorumluya ulaşmayı engellememek kaydıyla kısaltılabilir. İthal edilen ürünlerin kaynağının belirtilmesi gerekir.
2) Beş gram veya beş mililitre altındaki ambalajlar, ücretsiz eşantiyonlar ve tek dozluk olan ürünler hariç, ağırlık veya hacim olarak ambalajlama anındaki nominal miktar belirtilir. Ağırlık veya hacim detaylarının önemli olmadığı, birden fazla birim ürünün tek ambalajda satıldığı durumlarda, birim sayısının ambalaj üzerinde belirtilmesi koşuluyla ambalaj içindeki birimlere miktar yazılması gerekmez. Eğer ambalaj içinde kaç adet ürün bulunduğu dışarıdan görülebiliyor veya ambalajın içindeki her bir ünite normalde sadece ayrı ayrı satılıyor ise, içindeki ürün sayısının ambalaj üzerinde belirtilmesine gerek yoktur.
3) Bir kozmetik ürünün minimum dayanma tarihi; normal şartlar altında depolandığı takdirde, başlangıçtaki fonksiyonlarını yerine getirmeye devam ettiği ve özellikle bu Yönetmeliğin 6 ncı maddesine uyumlu kaldığı süredir. Söz konusu tarih, "minimum dayanma tarihi" ifadesi veya uygun kısaltılmış şeklini takiben;
    i. Tarih yazılarak veya,
    ii. Ambalajın üzerinde tarihin bulunduğu yer hakkında detaylı bilgi verilerek belirtilmelidir. Tarih açıkça ve sırasıyla ay ve yıl olarak belirtilir. Minimum dayanma süresi otuz ayı geçen ürünlerde, tarih belirtilmesi zorunlu değildir. Ancak, bu ürünlerde ürünün açılmasından itibaren tüketiciye zarar vermeden kullanılabileceği sürenin bildirilmesi zorunludur.
    iii. Kullanımdaki alınması gereken özel tedbirler ve özellikle, "etikette belirtilmesi zorunlu olan kullanım şartları ve uyarılar" sütununda listelenen ve profesyonel kullanım için, özellikle saç bakımı olmak üzere alınması gerekli özel tedbirler, kozmetik ürün etiketinde belirtilmelidir. Pratik açıdan buna imkan olmadığı takdirde, bu bilgiler broşür, etiket, bant veya kart şeklinde ürüne eklenerek verilmelidir.

iv. Üretim kodu veya üretim şarj numarası belirtilir. Kozmetik ürünün çok küçük olması nedeniyle bunun pratik olarak imkansız olması halinde bu bilgiler, dış ambalajın üzerinde bulunur.

v. Ürünün sunum şekli itibariyle açıkça belli olmadığı takdirde, ambalaj üzerinde ürünün fonksiyonu belirtilir.

vi. Ürün bileşenlerinin listesi, ilave edildiği andaki ağırlıklarına göre azalan sıra ile ambalaj üzerinde belirtilir. Bu liste, ürün bileşenleri veya aynı anlama gelen Türkçe veya yabancı dildeki ifadenin altında yer alır. Pratik açıdan bu mümkün olmadığı takdirde, bu bilgiler broşür, etiket, bant veya kart şeklinde ürüne eklenerek verilir. Kullanılan hammaddelerdeki safsızlıklar, preparat yapımında kullanılan, fakat bitmiş üründe bulunmayan yardımcı teknik maddeler ve parfüm ve aromatik bileşiklerin taşıyıcıları ürün bileşenleri olarak kabul edilmemektedirler.

8.2.2 Kozmetiklerin Denetimi

Kozmetik ürünlerin üretim yeri denetimleri, piyasa gözetim ve denetimleri Sağlık Bakanlığı tarafından yapılmaktadır. Bakanlığın talebi doğrultusunda üretici, ürünle ilgileri bütün bilgileri üç iş günü içerisinde ürünün etiketinde belirtilen adreste bulundurması gerekmektedir. Herhangi bir denetim sırasında bulundurulması gereken ürün bilgileri şunlardır (63):

a) Ürünün kalitatif ve kantitatif yapısı, parfüm bileşimi olması halinde, bileşimin kodu ve tedarikçinin kimliği,

b) Hammadde ve bitmiş ürünün fiziko-kimyasal ve mikrobiyolojik spesifikasyonu ve kozmetik ürünün fiziko-kimyasal ve mikrobiyolojik spesifikasyona uygunluğuna ilişkin kontrol kriterleri,

c) İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzu hükümlerine uygun üretim metodu; üreticinin, uygun seviyede profesyonel yeterliliği veya gerekli tecrübesi olduğunu belirleyen eğitim ve çalışma belgeleri,

d) Bitmiş üründe insan sağlığı için güvenlik değerlendirmesi,

e) Kozmetik ürünlerin kullanımı neticesinde insan sağlığına olabilecek istenmeyen etkiler hakkında mevcut veriler,

f) Kozmetik ürünün veya maddenin iddia edilen etkilerini kanıtlayan bilimsel nitelikte çalışmalara dair belgeler,
g) Avrupa Birliği dışındaki ülkelerin mevzuat veya diğer düzenlemelerinin gerekleri nedeniyle hayvanlar üzerinde yapılmış olan testler de dahil olmak üzere, üretici tarafından, ürünün geliştirilmesi veya ürün veya bileşenlerinin güvenlik değerlendirilmesi için hayvanlar üzerinde yapılan testlerle ilgili verilerdir.

8.2.3 Sorumlu teknik eleman

Eczacı veya kozmetik alanında en az iki yıl fiilen çalışmış olması kaydıyla kimyager, kimya mühendisi, biyolog veya mikrobiyologlar üretici tarafından sorumlu teknik eleman olarak görevlendirilebilmektedir. Üretici bu şartları taşıyorsa sorumlu teknik elemanlık görevini kendisi üstlenebilir (63).

8.2.4 Bildirim ve yasak

Üretici, piyasaya ilk kez sunulacak kozmetik ürün için piyasaya arz etmeden önce ve piyasaya kozmetik ürün arz etmek amacıyla yeni kurulan veya faaliyet sahasını genişleten imalat ve ithalat müesseseleri, yeni faaliyetine başlamadan önce bunu bildirmek zorundadırlar. Üreticiler, Kozmetik Ürün ve Üreticileri Bildirim Formunu, eksiksiz ve doğru olarak doldurur ve onaylar. Bu Formun Bakanlığa veya İl Sağlık Müdürlüklerine teslim edilmesiyle bildirim yapılmış sayılmaktadır (63).

8.2.5 Zehir danışma merkezine bilgi verilmesi

Kozmetik ürünün kullanılması sırasında bir sorun çıkması halinde hızlı ve uygun müdahale yapılabilmesi amacıyla, ürün piyasaya arz edilmeden önce, ürünün formülünün ve istenen diğer bilgilerin, Zehir Danışma Merkezine Bildirim Formu üzerinde doldurularak, Bakanlık Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı bünyesindeki Zehir Danışma Merkezine verilmesi gerekmektedir. Söz konusu formül, ürün bileşenleri INCI adlarına göre düzenlenerek, hacim veya miktar oranlarının aralıklar şeklinde belirtilmesi suretiyle ve mühürlenmiş kapalı zarf içinde teslim edilmek zorundadır (63).

9. KOZMESÖTİKLER

Kozmetikler, insan vücuduna uygulanan temizleme, güzelleştirme, çekiciliği arttırma veya görünüşü değiştirme gibi özelliklere sahip ancak vücut yapısını yada fonksiyonunu değiştirme niteliği içermeyen ürünlerdir. Bir hastalığı tedavi etmek veya engellemek amaçlı kullanılan ve vücut yapısını etkileyen ürünlere de ilaç denmektedir. Bazı ürünler hem ilaç hem de kozmetik tanımına uyabilmektedirler. Bu ürünlere kozmesötik denir. Bunların tam olarak yasal tanımları olmasa da "istenilen kozmetik sonuca gösterdikleri fizyolojik etki ile ulaşan, deri ve deriye bağlı oluşumların yapı ve fonksiyonlarını olumlu yönde etkileyen madde ve ürünler" olarak tanımlanabilmektedirler (64, 65, 66, 67).

1946 yılında ilk kez bir FDA çalışanı tarafından kozmesötik ifadesi kullanılmıştır. 1961 yılında Society of Cosmetic Chemist'in kurucusu olan Raymond E. Reed tarafından da kullanılan bu ifade Dermatolog Prof. Dr. Kligman tarafından sıklıkla kullanılmış ve detaylı olarak açıklanmıştır (66, 68).

Kozmesötiklerin birçok etki mekanizması bulunmaktadır. Bunlardan bazı etki mekanizmaları aşağıdaki çizelgede yer almaktadır (61).

Çizelge 9.1 Kozmesötiklerin etki mekanizmaları

Etki Mekanizması	**Kozmesötik Örnek**
Reseptör aktivasyonu	Retinoidler
Bariyer fonksiyonunun arttırılması	Nemlendirici esaslı maddeler: Vazelin Silikon Sıvı Parafin Gliserin
Eksfolasyonun artırılması	Salisilik asit
Hücre yenilenmesi	Bakır peptidleri
İnflamasyonun azaltılması	Yeşil çay
Oksidasyon inhibisyonu	Laktobiyonik asit E vitamini
Hücresel mesaj iletiminin sağlanması	Pentapeptidler
Hücresel komunikasyonun düzenlenmesi	Hekzapeptidler
Pigmentasyonun ayarlanması	Avobenzon Mikronize Titanyum dioksit Microfine Çinko oksit
Fotokorunmanın sağlanması	Avobenzone Mikronize Titanyum dioksit Microfine Çinko oksit

Kozmesötikler, gerek FDA gerekse diğer ülke regülasyonlarında yasal olarak yer almamaktadırlar (68). Bu ürünler ülkemizde ara ürün kapsamında yer almakta ve ruhsatlandırılmaktadırlar. Ara ürün ruhsat başvuru dosyalarında idari bilgiler, içindekiler, üretim yeri, ürünün adı, terkibi, başlangıç maddelerinin kontrolü, üretim yöntemi, bitmiş ürün kontrolleri, kullanım kılavuzunda olması gereken bilgiler, iç ve dış ambalaj üzerinde olması gereken bilgiler, ürünün etkinliğini ve emniyetini gösteren literatür bilgileri, ithal ürünler, ürünün tanıtımında kullanılacak bilgilerin bulunması gerekmektedir (38, 39, 40).

10. JENERİK İLAÇLAR

Jenerik ilaçlar, orijinal ilacın üreticisinden farklı bir üretici tarafından üretilen ilaçlardır. Bu jenerik üreticiler ürettikleri ürün için orijinal Ar-Ge yapmayan şirketlerdir. Bazen özgün üreticiler de kendi ürünlerinin jeneriklerini üretmekte yada jenerik firmalarla birleşmektedir. Bir başka ifadeyle, jenerik ilaç patent koruması sona ermiş ve orijinal ilaçtan farklı bir isimle piyasaya sürülen etkin maddeyi esas alan bir ilaçtır (70, 71).

Jenerik ilaçlar daha ucuz olmaları sebebiyle ilaca ulaşımı kolaylaştırmaktadır. Jenerik ilaçlar, sağladıkları tasarrufla yeni ve pahalı orijinal için kamu bütçelerinde fon oluşturulmasını sağlamaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün Mayıs 2002'de yapılan 55. Genel Kurulu'nda jenerik ilaçların sağladığı rekabetin, fiyat indirimlerinin uzun sürmesi açısından en etkili yollardan biri olduğu belirtilmiştir (72).

10.1 Jenerik İlaçların Ekonomik Önemi

Patentli bir ilacın üreticisi, yasalarla belirlenen süre zarfında ayrıcalıklı olarak pazarlama hakkını kullandıktan sonra diğer şirketler orijinal ilacın jenerik kopyalarını üretmektedirler. Bu şirketlerin Ar-Ge masrafları olmadığından yüksek maliyetleri olmamaktadır. Jenerik üreticiler, ilaçlarını düşük maliyetle piyasaya sunarlar. Böylelikle son ödeme yapan kurum veya şahıslar büyük ölçüde tasarruf yapmış olmaktadırlar. Örneğin Amerika Birleşik Devletleri'nde, jenerik ilaçların kullanılması için gerekli düzenleme yapılmış ve 2003 yılında çıkartılan "Greater Access to Affordable Pharmaceuticals" yasası ile FDA'ya 13 milyon dolar kar elde etmiştir (70, 73).

10.2 Jenerik İlaçların Ruhsatlandırılması

Jenerik ilaç 2004/27/EC direktifinde şu şekilde tanımlanmıştır: "Jenerik ilaç, referans ilaç ile aynı farmasötik formda ve aktif maddeleri nitelik ve nicelik olarak aynı bileşimde olan ve referans ilaç ile biyoeşdeğerliği uygun biyoeşdeğerlik çalışmalarıyla ispatlanmış ilaçtır. Aktif maddenin farklı tuzları, esterleri, eterleri, izomerleri, izomerlerinin karışımı, kompleksleri ve türevleri; güvenlik ve/veya etkinlik açısından

özellikleri önemli ölçüde farklılık göstermediği sürece aynı aktif madde olarak kabul edilecektir. Eğer bu özelliklerde farklılık varsa o zaman, ruhsatlı aktif maddenin muhtelif tuzları, esterleri veya türevlerinin güvenlik ve/veya etkinliğinin ispatını gösteren ek bilginin başvuran tarafından sunulması zorunlu olacaktır. Oral farmasötik formdaki ilaçların vücutta farklı salıverilme biçimleri, tek ve aynı farmasötik form olarak kabul edilecektir. Başvuruyu yapan, jenerik ilaç ürününün ayrıntılı rehber ilkelerde tanımlanan ilgili kriterlere sahip olduğunu gösterebiliyorsa o zaman biyoeşdeğerlilik çalışmaları istenmeyecektir." (26)

10.3 Temel Benzerlik

AB'deki temel benzerlik ifadesi 65/65/EEC yönergesinde şu şekilde tanımlanmaktadır: "etkin madde açısından aynı nicel ve nitel bileşime sahip, farmasötik biçimi aynı ve gerektiğinde uygun biyoeşdeğerlik testleri gerçekleştirilmiş". (70)

10.4 Veri Koruma ve Patent

İnsanların yaratıcı düşünsel faaliyetler sonucunda geliştirdiği ve ürettiği her türlü ürün üzerindeki haklar, fikri haklar olarak ifade edilmektedir. İnsan Hakları Beyannamesi'nin 27. maddesi; "herkesin toplumun kültür hayatına katılma, güzel sanatlardan etkilenmek, bilim alanındaki gelişimi ve bunun yararlarını paylaşmak hakkına sahip olduğunu ve herkesin yarattığı her türlü bilim, edebiyat ve sanat eserleri ile ilgili doğacak manevi ve maddi yararlarının korunmasına hakkı" da bu konuda fikri haklar kavramından bahsetmektedir. İlaç sanayinde de çok uzun zaman ve yüksek harcamalara mal olan araştırma-geliştirme faaliyetlerinden dolayı fikri hakların korunması oldukça önem taşımaktadır**.** İlaç geliştirme sürecinde, laboratuarda incelenen 10 000 molekülden ancak 1 tanesi yeni ilaç etkin maddesi olarak kullanılabilmektedir. Ayrıca geliştirilen her 12 ilaç molekülünden de ancak 1 tanesi tüm etkinlik ve emniyet testlerini geçebilmektedir. Neticede, 120 000 molekülden ancak 1 tanesi ilaç şekli olarak kullanıma girebilmektedir. Sonuç olarak bir ilacın maliyeti 800 milyon dolar civarındadır. Jenerik ilaçlar ise Ar-Ge ve finansal risk maliyetleri taşımamaktadır. Günümüzde bir jenerik ilacın ruhsatlandırılması dahil toplam maliyeti Amerika Birleşik

Devletleri'nde maksimum 1 milyon dolar, Türkiye'de ise çok daha düşük olduğu tahmin edilmektedir (26, 27, 28, 74).

İlaç sanayisinde birbirinden farklı iki tür fikri hak bulunmaktadır. Bunlardan biri patent, diğeri ise veri korumasıdır. Patent; buluşlarını ayrıntılı açıklamaları karşılığında buluş sahiplerine tanınan, buluş konusu ve tekniği kullanılarak bu teknik ile ilgili ürünü belirli bir süre üretme, kullanma, satma veya ithal etme hakkı olarak tanımlanmaktadır. Bir buluşun patent sayılabilmesi için üç kritere sahip olması gerekmektedir. Bunlar; yenilik, tekniğin bilinen durumunun aşılması ve sanayiye uygulanabilirliktir. Bir ülkede yapılan patent başvurusu sadece o ülke sınırları içerisinde geçerli olmaktadır. Buluşun diğer ülkelerde de korunması isteniyorsa o ülkelerde de başvuru yapılması gerekmektedir. Paris Sözleşmesi'ne göre sözleşmeyi imzalayan ülkelerden birinde patent başvurusu yapan kişiye başvurusundan itibaren 12 ay süre tanınarak sözleşmeye taraf başka bir ülkede başvuru yapması kabul edilmektedir. Rüçhan hakkı ile ilk başvuru ile ikinci başvuru arasında üçüncü kişiler tarafından yapılan başvurular geçersiz sayılmaktadır. Dünyada patent ile ilgili ilk yasal düzenleme 1474'de Venedik'te uygulanan Patent Yasası'dır. Daha sonraki yıllarda sırasıyla İngiliz, Amerikan, Fransız, Alman ve Türk Patent Yasaları çıkmıştır. 20 Mart 1883 tarihli Paris Sözleşmesi rüçhan hakkını gündeme getirmesi nedeniyle 1879 tarihli İhtira Beratı Kanunu, ilk Türk patent yasasıdır. Bu yasaya göre (1879-1995) ilaçlar patent koruması dışında bulunmaktaydı. Türkiye, Dünya Ticaret Örgütü Kuruluş Anlaşması'na 1 Ocak 1995 tarihi itibarıyla taraf olmuştur. Bu antlaşmanın eki olan TRIPS Antlaşması'nın (Ticaretle Bağlantılı Fikri Mülkiyet Hakları Antlaşması) 70. maddesi gereğince 1 Ocak 1995 tarihinden ilaçlarla ilgili patent başvurularını işleme almaya başlamıştır. İlaç ve ilaç üretim yöntemlerini patent koruması kapsamına alan Patent Kanunu 27 Haziran 1995 yılında yürürlüğe girmiştir. Ancak, 1 Ocak 1999 tarihinden sonra uygulanmaya başlanmıştır. Patent süresi diğer ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de 20 yıldır (74, 75, 76, 77).

Veri koruması ise, bir kuruluşun bir ürünü için ruhsat almak amacıyla devletin ruhsat otoritesine sunduğu test ve klinik verilerine atıfta bulunarak, bir başka kuruluşun ruhsat almak için başvuramadığı bir süreyi ifade eder. Bir başka deyişle veri koruması, ruhsatlandırma başvurusunda bulunan bir ürünle ilgili bilimsel bilgilerin, ürün ruhsat aldıktan sonra ilgili otorite tarafından belirli bir süre ile inovatör firma lehine korunmasını ifade etmektedir. İdari otorite, orijinal ürün verilerini referans gösteren

herhangi bir jenerik ürün başvurusunu belirlenen süre içerisinde kabul etmemektedir. (74).

Avrupa Birliği yasal düzenlemelerinde, veri korumasına konu olan ilacın bileşiminde bulunan "yeni etkin madde" den bahsedilmektedir. Yeni etkin madde şu şekilde tanımlanmıştır:

"Yeni bir kimyasal, biyolojik yada radyofarmasötik etkin madde:

*Avrupa Birliği'nde daha önceden bir tıbbi farmasötik ürün olarak ruhsatlandırılmamış kimyasal, biyolojik ya da radyofarmasötik bir maddeyi

*Avrupa Birliği'nde daha önceden bir tıbbi farmasötik ürün olarak ruhsatlandırılmış olan ancak güvenlilik ve etkililiğe dair özelliklerde önceden ruhsat verilmiş kimyasal maddeden farklı olan kimyasal bir maddenin izomer-izomer karışımı, bir kompleksi yada türevi yada tuzunu

*Avrupa Birliği'nde daha önceden bir tıbbi farmasötik ürün olarak ruhsatlandırılmış ancak moleküler yapı, kaynak malzemenin doğası yada imalat sürecinde farklı olan biyolojik bir maddeyi

*Avrupa Birliği'nde daha önceden bir tıbbi farmasötik ürün olarak ruhsatlandrılmamış bir radyonükleid yada bir ligand yada molekül ve radyonükleidi bağlamak için birleştirici mekanizma olan radyofarmasötik içerir."

Patent ile veri koruması aşağıdaki çizelgede de belirtildiği üzere birçok farklılığa sahiptir (74).

Çizelge 10.1 Patent ile Veri Korumasının Karşılaştırılması

PATENT	VERİ KORUMASI
Yeni, tekniğin bilinen durumunu aşan ve sanayiye uygulanabilen buluşlara 20 yıl süreyle koruma sağlar.	Bir ilacın güvenli, kaliteli ve etkili olduğunu yetkililere ispatlamayı amaçlayan veriye koruma sağlar. Bir kuruluşa ait farmasötik verilere bir başka kuruluşun ruhsat alabilmek için başvuramadığı bir isnat edilememe süresidir.
Buluşları teşvik eder.	Sonuçları patentle korunmayacak dahi olsa, ilacın etkili, emniyetli ve kaliteli olmasına yönelik Ar-Ge çalışmalarını teşvik eder.
Koruma süresi patent başvuru tarihi ile başlar.	Koruma süresi ruhsatın alındığı tarihte başlar.
Hakkın uygulanmasını talep etmek patent sahibine aittir.	Uygulama zorunluluğu devlete aittir.

(74)

Türkiye, Dünya Ticaret Örgütü ile TRIPs Antlaşması ve Avrupa Birliği ile Gümrük Birliği Antlaşması çerçevesinde veri korumasını uygulamakla yükümlüdür. Bu nedenle 19.1.2005 tarih ve 25705 sayılı gazetede yayınlanan Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği ile "veri imtiyaz süresi Gümrük Birliği Alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2001 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılmış orijinal ürünlerden 1/1/2005 tarihine kadar Türkiye'de herhangi bir jenerik ruhsat başvurusu yapılmamış olanlar ile Gümrük Birliği alanında yer alan ülkelerden birinde 1/1/2005 tarihinden sonra ilk defa ruhsatlandırılacak orijinal ürünler açısından geçerli olup, Gümrük Birliği Alanında ilk defa ruhsatlandırıldığı tarihten başlayarak molekülün Türkiye'deki patent süresi ile sınırlı olmak üzere 6 (altı) yıldır."

AB'nde 2004 yasa revizyonuna kadar veri imtiyazı süresi ülkeler arasında farklılık göstermekteydi. Avusturya, Danimarka, Finlandiya, İspanya, İrlanda, Portekiz, Yunanistan ve yeni üye ülkelerde 6 yıl iken Belçika, Lüksemburg, Hollanda, İngiltere, Almanya, Fransa, İtalya ve İsveç'te 10 yıl olarak kabul edilmekteydi. 2004 yasa revizyonuyla 8+2+1 formülü getirilmiştir. Referans ürün pazar ruhsatı aldıktan sonraki 8 yıl veri imtiyazı süresi olarak belirlenmiştir. 8 yılın bitiminden sonra 2 yıl pazar imtiyazı süresi başlamaktadır, bu süre zarfında jenerik ürünler ruhsat başvurusunda bulunabilmektedirler. 2 yılın sonunda jenerik ürünler pazara girebilmektedir. Ancak orijinal ilacın ilk 8 yıl içinde yeni bir endikasyonu onaylanırsa orijinal ilaca 1 yıl ek pazar imtiyazı süresi tanınmaktadır.

10.5 Karşılıklı Tanıma Prosedürü

Karşılıklı tanıma prosedürü ulusal pazarlama yetkilerini uyumlu kılmıştır. 1997 yılının sonundaki geçiş döneminden sonra, jenerik ürünlerde dahil birçok ürünün birden çok üye ülkeye pazarlanması durumunda merkezileştirilmiş yol dışında topluluk pazarına erişmenin tek yolu olmuştur (70).

11. AVRUPA BİRLİĞİ

Avrupa Birliği'nin ilk çıkış noktası, 1951 yılında Almanya, Fransa, İtalya, Belçika, Hollanda ve Lüksemburg tarafından imzalanan Paris Antlaşması olmuştur. Bu antlaşma ile Avrupa Kömür ve Çelik Topluluğu (AKÇT) kurulmuştur. Bu topluluğu oluşturma fikri Fransız Dışişleri Bakanı Robert Schuman'dan çıkmıştır. Kömür ve çelik üretiminin ulus üstü bir otoriteye bırakılması görüşünü savunan Schuman Planı, Avrupa'da yeni bir savaş çıkmasını önlemek ve üye ülkeler arasında ortak bir demir-çelik pazarının oluşturulmasına imkan vermiştir. Paris Antlaşması'nı imzalayan devletler 1957 yılında da Roma'da imzaladıkları antlaşmalarla iki yeni örgüt daha kurmuşlardır. Bunlardan ilki Avrupa Atom Enerjisi Topluluğu (EURATOM), ikincisi ise Avrupa Ekonomik Topluluğu (AET) olarak isimlendirilmiştir. EURATOM, Avrupa'da nükleer enerji endüstrisinin kurulması ve geliştirilmesini amaçlamıştır. AET'nin kuruluş amaçları ise Avrupalılar arasında kurulacak bir birliğin ilk adımlarını atmak, ülkelerin ekonomik ve sosyal gelişimini ortak eylemlerle sağlamak, bölgeler arasındaki ekonomik dengesizlikleri kaldırarak uyumlu kalkınma sağlamak ve ekonomik bütünlüğü desteklemek, ortak dış politikası sayesinde uluslar arası ticaretteki kısıtlamaları yavaş yavaş kaldırmak, hayat standartlarını iyileştirmek için çaba sarfetmek, haksız rekabete neden olabilecek engelleri ortadan kaldırmak, barış ve özgürlüğün korunmasını sağlamak olmuştur. 1957'de imzalanan "Avrupa Topluluklarının Bazı Ortak Kurumlarına Dair Sözleşme" ile Meclis (Parlamento) ve Divan (Avrupa Toplulukları Adalet Divanı) AKÇT, EURATOM ve AET için tek bir organ olarak birleştirilmiştir. Daha sonra 1965'de imzalanan ve 1 Temmuz 1997'de yürürlüğe giren Füzyon Antlaşması (Avrupa Topluluklarında Tek Konsey ve Tek Komisyon Kuran Antlaşma) ile üç topluluk için de tek Konsey ve tek Komisyon olması kabul edilmiştir. 1 Temmuz 1997'den itibaren AKÇT, EURATOM ve AET yerine Avrupa Topluluğu (AT) terimi kullanılmaya başlanmıştır (7).

11.1 Maastricht Antlaşması

7 Şubat 1992'de Hollanda'nın Maastricht kentinde imzalanan ve 1 Kasım 1993'de yürürlüğe giren Maastricht Antlaşması, Avrupa Topluluğu'nun yapısını büyük

ölçüde değiştirmiştir. Avrupa Birliği, Maastricht Antlaşması'na göre üç sütundan oluşmaktadır. Bu sütunlardan birincisi ulus üstü nitelik taşıyan Avrupa Topluluğu sütunudur. Diğer sütunlar ise uluslar arası nitelik taşıyan Ortak Dış Politika ve Güvenlik Politikası (ODGP) ve Adalet ve İçişlerinde İşbirliği olmuştur. Maastricht Antlaşması'ndaki ikinci ve üçüncü sütunlar, Avrupa Toplulukları Adalet Divanı'nın yetkisi dışında bırakılmıştır. Avrupa Birliği, Avrupa Topluluğu'nun aksine hukuksal kimliğe sahip değildir (7).

11.2 Avrupa Birliği'nin Genişleme Süreci

Fransa, Almanya, İtalya, Belçika, Hollanda ve Lüksemburg'u içeren altı üyeden oluşan topluluk, 1973 yılında İngiltere, İrlanda ve Danimarka'nın katılımıyla dokuz üyeye sahip olmuştur. 1981 yılında Yunanistan'ın katılımıyla ikinci genişleme gerçekleşmiştir. Üçüncü genişleme ise 1986 yılında Portekiz ve İspanya'nın üye olmasıyla gerçekleşmiştir. 1995 yılında Finlandiya, İsveç ve Avusturya'nın katılımı ile üye sayısı 15'e ulaşmıştır. Beşinci ve en büyük genişleme 1 Mayıs 2004'de Macaristan, Çek Cumhuriyeti, Slovenya, Slovakya, Letonya, Litvanya, Polonya, Malta, Estonya ve Güney Kıbrıs Rum Kesimi'nin katılımı ile gerçekleşmiştir. Bulgaristan ve Romanya'nın 2007, Hırvatistan'ın da 2009'da üye olması beklenmektedir. 3 Ekim 2005'de ise Türkiye ile ilgili müzakereler başlamıştır (7).

11.3 Avrupa Birliği Organları

11.3.1 Asıl Organları

11.3.1.1 Devlet ve Hükümet Başkanları Zirvesi

Avrupa Birliği Konseyi olarak da isimlendirilen bu zirve AB'nin en üst düzeyde yetkili siyasi organı olarak bulunmaktadır. Dönem başkanlığını yürüten üye ülkenin Devlet veya Hükümet Başkanının yönetiminde, bir yıl içerisinde en az iki kez olmak üzere yapılan olağan toplantılardan ilki Haziran, ikincisi ise Aralık ayında

yapılmaktadır. Toplantılarda görüşülen gündem Bakanlar Konseyi tarafından belirlenmektedir (7).

11.3.1.2 Bakanlar Konseyi

Konsey, üye ülkelerin Bakan düzeyindeki temsilcilerinden oluşmaktadır. Yasama ve karar alma organı olarak görev yapmaktadır. Komisyon tarafından hazırlanan tasarılar, Bakanlar Konseyi tarafından incelenip kanunlaştırılmaktadır. Amsterdam Antlaşması madde 18'e göre, Bakanlar Konseyi Dönem Başkanı, dış dünyada Avrupa Birliği'ni temsil etmekle görevlidir. Başkan, kendisinden önce görev yapan ve sonra yapacak olan üye ülke bakanları ile işbirliği içinde hareket etmek zorundadır. Troika olarak isimlendirilen bu sistem, alınan kararların ve uygulamaların aksamaması amacıyla bu şekilde yürütülmektedir (7).

11.3.1.3 Komisyon

Topluluk Antlaşmalarının koruyuculuğunu yapmak, bu çerçevede alınmış kararların üye devletlerde uygulanmasını denetlemek, yeni yasa önerileri ortaya atmak, birlik fonlarının yönetimini gerçekleştirmek, ortak politikaları oluşturmak ve yürütmek gibi görevleri vardır. AB'nin genişlemesinde aday devletin tam üyeliğe uygun olup olmadığını belirlemek ve müzakereleri yürütmek de komisyonun görevleri arasındadır (7).

11.3.1.4 Avrupa Parlamentosu (AP)

Avrupa Birliği'nin danışma organı olarak kabul edilmektedir. Parlamenterler arasındaki ayrım siyasi grup üyeliğine dayanan bir ayrımdır. Parlamento'nun en güçlü grupları Sosyalistler ve Hıristiyan Demokratlar olarak görülmektedir. Yasa çıkarma yetkisi olmaması sebebiyle AP, diğer parlamentolardan farklıdır (7).

11.3.1.5 Avrupa Toplulukları Adalet Divanı (ATAD)

Kurucu antlaşmaların ve tüzük ve yönergelerle alınan kararların uygulanmasından sorumludur. Özel ve tüzel kişileri ve devleti doğrudan bağlayıcı niteliktedir. ATAD'da alınan kararların, ulusal yasalarla çelişmesi durumunda bile ATAD kararları doğrudan uygulanmaktadır (7).

11.3.1.6 Sayıştay

Mali yönetimin hukuka uygunluğunu denetlemek amacıyla kurulmuştur. AB'nin gelir ve giderlerini inceleme yetkisine sahiptir (7).

11.3.2 Danışma Organları

11.3.2.1 Ekonomik ve Sosyal Komite

Konsey ve Komisyon'a yardımcı olmak amacıyla kurulmuştur. Danışma organı olması sebebiyle çalışma prensibi görüş bildirme şeklindedir (7).

11.3.2.2 Bölgeler Komitesi

Bakanlar Konseyi, Komisyon ve Avrupa Parlamentosu; eğitim, çevre, gençlik, kültür, toplum sağlığı, ekonomik ve toplumsal bütünleşme, sınır ötesi işbirliği ve ulaştırma alanı gibi konularda Bölgeler Komitesi'ne danışmak zorundadır (7).

11.3.3 Diğer Organlar

11.3.3.1 Avrupa Yatırım Bankası

AB üyesi ve AB'nin işbirliği antlaşmalarının olduğu ülkelerdeki yatırım projelerine uygun şartlarda kredi vermektedir. Kar amacı gütmeyen banka, düşük faiz oranlı ve uzun vadeli krediler sağlamaktadır. Genellikle bölgesel kalkınma, enerji,

haberleşme ve ileri teknoloji gibi tek bir ülke tarafından finanse edilmesi güç, birçok üye ülkenin çıkarına olan projelere destek olmaktadır (7).

11.3.3.2 Avrupa Merkez Bankası

Birliğin parasal istikrarını korumak, kur politikasını tayin etmek, Euro'nun tedavülünü sağlamak, döviz işlemlerini sevk ve idare etmek, resmi döviz rezervlerini tutmak ve yönetmek ve ödeme işlemlerini düzenlemek gibi görevleri bulunmaktadır (7).

12. AVRUPA BİRLİĞİ VE TÜRKİYE İLİŞKİLERİ

Türkiye ile Avrupalı devletlerin ilişkisi, tarihin büyük bir kısmında düzenli olmamış, genelde inişli-çıkışlı bir yol izlemiştir. Ancak, Cumhuriyetin kurulmasından sonra daha istikrarlı ilişkiler kurulmaya başlanmıştır. Bu dönemde öncelikle komşu ülkelerle iyi ilişkiler geliştirmek ardından da gelişmiş Avrupalı devletlerle daha sıcak ilişkiler kurmak hedeflenmiştir (78).

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra uluslar arası örgütlenme çabaları hız kazanmıştır. Türkiye de bu duruma kayıtsız kalmamış, AB bütünleşme süreciyle yakından ilgilenmiştir (78).

Türkiye ile Avrupa Ekonomik Topluluğu arasındaki ilk temas 28 Eylül 1959 yılında olmuştur. Bu görüşmeden sonra birçok görüşme daha yapılmıştır. Bu görüşmeler sonucunda 12 Eylül 1963 yılında Ankara Antlaşması olarak bilinen Ortaklık Antlaşması'nın taslağı hazırlanmıştır. 1 Aralık 1964 yılında yürürlüğe giren bu antlaşmanın amacı; Türk ekonomisinin hızlandırılmış kalkınmasını ve Türk halkının istihdam seviyesinin ve yaşam şartlarının iyileştirilmesini sağlama gereğini göz önünde bulundurarak, taraflar arasındaki ticari ve ekonomik ilişkileri güçlendirmeyi teşvik etmektir. Bu antlaşma Türkiye'nin hemen AET'na tam üye olmasını öngörmemiş ama tam üye olma yolunda üç aşama belirlemiştir;

-Beş yıllık bir süreyi kapsayan ve Topluluk yardımlarıyla Türk ekonomisini güçlendirmeyi hedefleyen hazırlık dönemi,

-22 yıllık bir süreyi kapsayan ve taraflar arasında karşılıklı yükümlülükleri düzenleyen geçiş dönemi,

-Gümrük Birliği üzerine kurulu taraflar arasında çalışanların, sermaye ve hizmetlerin serbest dolaşımını kapsayan ortaklığın kurulduğu son dönem.

Antlaşmada dikkati çeken hususlardan biri üçüncü aşama için süre sınırlaması getirilmemiş olmasıdır. Geçiş döneminin gerçekleşme şartlarını belirlemek için 23 Kasım 1970 tarihinde Brüksel'de Katma Protokol imzalanmış ve 1 Ocak 1973'te yürürlüğe girmiştir. Görüldüğü üzere, Türkiye ile Topluluk arasındaki hukuki çerçeveyi belirleyen Ankara Antlaşması ve Katma Protokol olmuştur (78).

Geçiş döneminin başında yakalanan hız, 1970'li yılların ikinci yarısından sonra petrol krizinin de etkisiyle oldukça ağırlaşmıştır. Türkiye'deki siyasi istikrarsızlıkların askeri müdahale ile sonlanması üzerine Topluluğun Türkiye üzerindeki tutumu olumsuz yönde etkilenmiştir. 1980'li yıllardan sonra Türkiye ile Topluluk arasındaki ilişkiler bekleme sürecine girmiştir. İlişkilerin bu şekilde değişmesinin tek nedeni sadece askeri müdahale değil, Yunanistan'ın tam üye olması ve Türkiye karşıtı politikasına devam etmesi ve Topluluğun yaşadığı bazı yapısal sorunlardır. Bu bekleme sürecinde siyasi istikrarı sağlamış ve büyük ölçüde ekonomisini düzeltmiş olan Türkiye, tam üyelik hedefini yinelemek amacıyla 1987 yılında Topluluğa tam üyelik başvurusunda bulunmuştur. Bu sefer başvuru bir topluluğa değil 3 topluluğa birden yapılmıştır (78).

Topluluk, Türkiye'nin tam üye olmaya ehil olduğunu kabul etmiş, ancak, her iki tarafında o dönem için böyle bir tam üyeliğe hazır olmamaları ve Yunanistan ile yaşanan sorunlar nedeniyle başvuruyu reddetmiştir. Bununla birlikte, Topluluk Türkiye ile ilişkileri güçlendirmek amacıyla Matutes Paketi olarak isimlendirilen öneri paketini kabul etmiştir. Bu pakette bulunan öneriler şunlardır:

-Gümrük Birliği'ne öncelik verilerek 1995 yılında Gümrük Birliği'nin gerçekleştirilmesi,

-Gümrük Birliği ile bağlantılı sanayi ve teknolojik işbirliği alanlarının çoğaltılması,

-Mali işbirliğinin gerçekleştirilmesi,

-Siyasi işbirliğinin geliştirilmesi (78).

İlk teklif Türkiye açısından oldukça önem taşımıştır. Çünkü Gümrük Birliği'nin gerçekleştirilmesi için, Türkiye'nin üzerine düşen gümrük tarifelerinin indirimi yükümlülüğünü yerine getirmesi gerekmiştir. Son öneriyle Türkiye ile Topluluk arasında en yüksek siyasi buluşma noktası olan Ortaklık Konseyi'nin yeniden toplanması için uygun ortam yaratılmıştır. Türkiye'nin gümrük vergisi oranlarındaki hızlandırılmış indirimleri sağlaması ve gerekli mevzuat değişikliklerini yapması sonucunda 6 Mart 1995 tarihinde Ortaklık Konseyi Kararı ile Türkiye ile Topluluk arasında Ankara Antlaşması ile öngörülen "gümrük birliği" kurulmuştur (78).

Gümrük Birliği ile ilgili yapılan en büyük eleştiri; Türkiye'nin egemenlik haklarını kaybetmesi ve Topluluk karar alma mekanizmasına katılamaması, mevcut

haliyle Gümrük Birliği'nin Türkiye ekonomisi için ciddi tehditler oluşturması ve tam üye olunamadığı için Topluluk fonlarından yararlanamazken Gümrük Birliği'nin gerçekleştirilmesidir (78).

1997 yılında düzenlenen Lüksemburg zirvesinde AB, 11 aday ülkeyi tam üyeliğe kabul etmek üzere, Çek Cumhuriyeti, Macaristan, Polonya, Estonya, Slovenya, Güney Kıbrıs Rum Kesimi ile katılım, Romanya, Bulgaristan, Slovakya, Litvanya ve Letonya ile de hazırlık müzakerelerine başlamaya karar vermiştir. Türkiye için ise "Reflection Paper" olarak adlandırılan ayrı bir strateji oluşturulmuştur. Türkiye'ye aday ülke statüsü vermeyip, katılım süreci içine almamasına rağmen, bu strateji ile Ankara Antlaşması'nda öngörülen olanakların genişletilmesi suretiyle Türkiye'nin tam üyeliğe hazırlanması amaçlanmıştır. Türkiye'nin beklentisinin bu olmaması sebebiyle, ülke içinde sert tepkiler ortaya çıkmıştır. Bunun üzerine Türk Hükümeti, AB ile aday ülkeler arasında her yıl toplanması kararlaştırılan Avrupa Konferansı'nın ilk toplantısına gitmeyi reddetmiş ayrıca aday listesine alınıncaya kadar Kıbrıs, Yunanistan ve insan haklarına ilişkin konuları AB ile görüşmeme kararı almıştır (78).

Türkiye'nin sert tepkisi karşısında 1998 yılındaki Cardiff Zirvesi'nde, Lüksemburg Zirvesi'nde alınan kararlar hafifletilmek istenmiş ama somut gelişmeler olmamamıştır. Ancak, 10-11 Aralık 1999'da Helsinki Zirvesi'nde Türkiye'nin aday ülke statüsü teyid edilmiştir. 3 Ekim 2005'te ise müzakereler başlamış ve halen devam etmektedir.

13. AVRUPA BİRLİĞİ'NDE İLAÇLARIN PAZARLAMA YETKİSİ PROSEDÜRLERİ

13.1 Pazarlama Yetkisi

Tıbbi farmasötik ürünlere, halk sağlığının korunabilmesi amacıyla belli bir takım kurallar uygulanmaktadır. Bu kurallar uygulanırken, ilaç endüstrisinin gelişiminin veya tıbbi farmasötik ürünler ticaretinin engellenmemesi gerekmektedir. Böylece AB mevzuatı, halk sağlığının korunması ve tıbbi farmasötik ürünlerin serbest dolaşımı gibi iki hedefin gerçekleşebilmesi için çabalamaktadır (79).

AB'nde tıbbi bir ürün ancak üye bir devletin yetkili otoritesi tarafından kendi bölgesi için (ulusal ruhsat) bir pazarlama yetkisi çıkarıldığı zaman veya tüm topluluk için (topluluk ruhsatı) 2309/93 sayılı EEC yönetmeliğiyle uyumlu olarak ruhsat verildiği zaman piyasaya çıkabilmektedir. "Pazarlama Ruhsat Sahibi" ve "Tıbbi farmasötik ürünü piyasaya vermekten sorumlu kişi"ifadelerine sahip, pazarlama ruhsat sahibi Avrupa Ekonomik Bölgesi (EEA) içinde yerleşmiş olmak zorundadır (79).

13.1.1 Ulusal Ruhsatlar

2309/93 sayılı EEC Yönetmeliği hükümlerince ruhsat verilen tıbbi farmasötik ürünler hariç, piyasalarında yer alan tıbbi farmasötik ürünler için üye devletlerin yetkili otoriteleri, pazarlama ruhsatı vermekle yükümlüdürler. Ulusal pazarlama yetkisine sahip olmak için, üye devletin yetkili otoritesine başvuru yapılması gerekmektedir (79).

13.1.2 Topluluk Ruhsatları

Topluluk; 2309/93 sayılı yönetmelik ekinin A kısmında sözü edilen biyoteknolojik süreçler yardımıyla geliştirilen, ancak Topluluğun merkezi prosedüre göre bir validasyonu izleyen ruhsatla yetki verilebilen ürünler için 2309/93 sayılı yönetmelik ekinin B kısmında sözü edilen, kendileri için başvuru sahibinin bir Topluluk iznine götüren merkezi prosedürü seçtiği tıbbi farmasötik ürünler için pazarlama yetkisi vermekle sorumludur (79).

Bir topluluk ruhsatına sahip olmak için, EMEA'ya başvuru yapmak zorundadır. Başvurunun bilimsel validasyonu CPMP tarafından gerçekleştirilmekte ve bilimsel bir görüş hazırlanmaktadır. Görüş Avrupa Komisyonu'na iletilir. Komisyon, üye devlete danışarak kararı benimsemekte ve bir pazarlama yetkisi vermektedir. Böyle bir pazarlama yetkisi Topluluğun başından sonuna kadar geçerli olmakta ve üye devletlerin her birinde aynı hak ve yükümlülükleri vermektedir (79).

13.1.3 Bir Tıbbi Farmasötik Ürünün (Ticari) Adı

Bir pazarlama yetkisi, tek bir pazarlama yetkisi sahibine verilmektedir. Pazarlama yetkisi, etkin madde yada maddelerin Uluslar arası Ruhsatsız İsmini (INN) ve markalandığında, tek bir ticari ismi içermektedir (79).

Merkezi prosedür yoluyla yapılan başvurulardan sonra verilen Topluluk ruhsatları söz konusu olduğunda, başvuruyu yapanların merkezi prosedürü kullanırken Topluluğun başından sonuna kadar geçerli olacak ticari bir ismi erken dönemde saptamaları oldukça önemli olmaktadır. Tek bir farmasötik ürünü ikinci bir ticari isimle pazarlamak istemeleri durumunda ikinci bir ruhsat için ikinci bir başvurunun yapılması gerekmektedir (79).

Karşılıklı tanıma prosedürü yoluyla yapılan başvurularda belli bir tıbbi farmasötik ürün için aynı ismin tüm üye devletlerde kullanılması gerektiği belirtilmektedir. Merkezi prosedürde olduğu gibi, aynı tıbbi farmasötik ürünün ikinci bir ticari isimle pazarlanmak istenmesi halinde, ikinci bir ruhsat için yeni bir başvuru yapılması gerekmektedir (79).

13.2 Pazarlama Yetkisi Prosedürleri

13.2.1 Merkezi Prosedür

2309/93 sayılı yönetmeliğin kriterlerini yerine getiren tıbbi farmasötik ürünler için başvuru EMEA'ya sunulmaktadır. Bilimsel validasyon ve görüşün alınmasından sonra Avrupa Komisyonu Topluluk pazarlama yetkisi üzerine bir karar tasarlamakta ve bir pazarlama yetkisi vermektedir. Komisyon Tebliği'nde (98/C229/03) belirtildiği üzere, tutarlılığı korumak ve Tek Topluluk Pazarının birliğini muhafaza etmek için, aynı pazarlama yetkisi sahibinin piyasaya daha önceden bir Topluluk ruhsatının konusu olan etkin maddeli başka bir tıbbi farmasötik ürün sürmesi durumunda, komisyon terapötik endikasyon kodunun üçüncü seviyesinde olduğu zaman merkezi prosedürün kullanılması gerektiğini düşünmektedir. Başvuru sahibinin, Topluluk ruhsatı için başvurmadığı durumlarda, Topluluk tarafından ruhsat verilen terapötik endikasyonlar ulusal ruhsatın parçası olmamalıdırlar. Böyle bir çerçevede, Komisyon vakanın, tutarlılığı korumak için, 2001/83/EU Direktifinin 30 yada 31. maddesiyle uyumlu bir başvuru prosedürü aracılığıyla EMEA'ya gönderilmesinin yararını dikkate alacaktır (79).

13.2.2 Karşılıklı Tanıma Prosedürü

Bu prosedürün esası, referans üye devlet tarafından verilen ulusal bir ruhsatın ilgili üye devletler tarafından karşılıklı kabul edilmesine dayanmaktadır. Karşılıklı tanıma prosedürünün sonunda, ilgili üye devletlerde ulusal bir pazarlama yetkisi çıkarılmakta, değişiklikler, kapsam genişletme ve yenileme işlemleri için uyumlulaştırma karşılıklı tanıma prosedürü sayesinde devam ettirilebilmektedir. Karşılıklı tanıma prosedürleri aşağıda belirtilen örneklerde ortaya çıkabilmektedir (79):

a) 2001/83/EU direktifin 28. maddesine göre: "Bu bölümde açıklanan prosedürlere göre üye devletlerden bir yada daha fazlasında bir üye devlet tarafından çıkarılan ruhsatın kabulünü sağlamak için, ruhsat sahibi üye devlet yada ilgili üye devletlerin yetkili otoritelerine bir başvuru sunmalıdır";

b) 2001/83/EU direktifin 18. maddesine göre: "Bir üye devletin madde 8 (3)(/) ye göre başka bir üye devletin ilgili üye devlette ruhsat için bir başvuru konusu olan bir tıbbi farmasötik ürüne ruhsat verdiğinden haberdar edilmesi durumunda, bu üye devlet derhal ruhsatı veren üye devletin yetkili otoritelerinden madde 21 (4) ün ikinci paragrafında sözü edilen validasyon raporunu göndermesini istemelidir";

c) Haklarında Komite'nin 1 Ocak 1995'ten önce bir görüş açıklamış olduğu 87/22/EEC direktife göre yapılan başvurular bir Topluluk prosedüründen yararlanmış durumdadır ve bu nedenle bu tür ürünler de karşılıklı tanıma prosedürüne otomatik girişten yararlanmaktadırlar;

d) Haklarında 2001/83/EU direktifin 30. maddesi (ayrı kararlar) veya 31. maddesine (Topluluk yararı) göre bir Topluluk başvurusu bulunan tıbbi farmasötik ürünler için, sağlanan uyum karşılıklı tanıma prosedürü ile korunmaktadır.

13.2.3 Bağımsız Ulusal Prosedürler

Bağımsız ulusal prosedürler, 1 Ocak 1998'den itibaren karşılıklı tanımanın ilk aşaması (pazarlama yetkisinin referans Üye Devlet tarafından verilmesi) ve birden fazla üye devlette ruhsat verilmeyen tıbbi farmasötik ürünlerle sınırlandırılmış bulunmaktadırlar (79).

Bağımsız ulusal prosedürler, önceden uyum gerçekleşmedikçe, ruhsatlı tıbbi farmasötik ürünlerin çeşitli uzantıları için de kullanılabilmektedir (79).

13.3 Pazarlama Ruhsat Sahibi

Bir tıbbi farmasötik ürünü piyasaya sürme yetkisine sahip kişiye pazarlama ruhsat sahibi (PRS) adı verilmektedir. PRS gerçek yada yasal bir kişi olabilmektedir. PRS'nin yerine getirmekle yükümlü olduğu birçok sorumluluğu bulunmaktadır. Bunlardan birkaçı şunlardır;

*Ruhsatın içeriği ve koşullarına uymak yükümlülüğündedir.

*Tıbbi farmasötik ürünün pazarlama yetkisi başvurusuyla ilgili olan otoritelere ücretleri ödemek zorundadır.

*PRS'nin imalatçı olmadığı durumlarda, imalatçıyla imalat işlemlerinin yürürlükteki kurallara ve dosyada sunulan üretim koşullarına uygun olmasını sağlamak için yazılı bir sözleşme imzalaması gerekmektedir.

*Pazarlama yetkisi dosyasında yada Ürün Özellikleri Özeti'nde (SPC) değişikliğe neden olabilecek dikkati çeken herhangi bir bilgiden otoriteleri haberdar etmesi gerekmektedir.

*Topluluğun içinde yada dışında rastlanan tüm şüpheli ters tepkilerin ayrıntılı kayıtlarını saklamak zorundadır.

*Tıbbi farmasötik ürün üzerine tüm belgeleri ve özellikle klinik deneylerle ilgili belgeleri saklamalı ve arşive koymalıdır (79).

14. AB'DE İLAÇ MEVZUATININ YENİLENMESİ DÖNEMİ

AB'nde ilaç mevzuatının yenilenmesi dönemi Temmuz 2001'de Komisyon'un önerileriyle başlamış ve Mart 2004'de yasalaşmıştır. Reform süreci adı da verilen bu gözden geçirme süreci, ruhsatlandırma prosedürleri, hastaların bilgilendirilmesi, veri koruması ve farmakovijilans gibi konuları incelemiştir. Aynı süre zarfında ulusal hükümetlerin yetkilileri, endüstriden katılımcılar, hastalar ve sağlık sigorta kuruluşlarının temsilcilerinden oluşan "G10 Medicines" adı verilen bir grup da yapılan mevzuat çalışmalarını desteklemiştir. Grup, halk sağlığının korunması ve sanayinin rekabet gücünün arttırılması amacıyla oluşturulmuştur (26).

1990'lı yıllara kadar Avrupa ilaç sanayi, dünyada lider konumundayken, 1990'ların ortalarından itibaren durum değişmiş, ABD ilaç sanayi Avrupa'nın önüne geçmiştir. 1999-2003 yılları arasında geliştirilen ilaçların %43'ü ABD, %36'sı Avrupa kökenli olduğu belirlenmiştir. Avrupa'da Ar-Ge alanında ortaya çıkan bu gerileme, yeni ilaçların dünya pazarlarındaki payları açısından daha vahim bir tablo ortaya çıkartmıştır. 1998-2002 yılları arasında dünyada satılan yeni ilaçların %70'i ABD'de, %18'i de Avrupa'da üretilmiştir. Bu gerileme Avrupa'yı mevzuatını yeniden gözden geçirmeye sürüklemiştir (26, 34).

2000 yılında Cameron McKenna ve Andersen Danışmanlık Şirketi'nin raporundan da esinlenen Komisyon, mevzuatın yenilenmesi döneminde 7 esas hedef saptamıştır:

1) Güvenli ve yeni ürünler vasıtasıyla yüksek sağlık korumasını garanti altına almak,

2) Pazar sonrası denetim sürecini güçlendirerek piyasanın daha sıkı izlenmesini sağlamak,

3) Veteriner ilaçlarının sayısının arttırılmasıyla hayvan sağlığının korunmasını garanti altına almak,

4) İlaçlarda tek pazarın sağlanmasına çalışmak,

5) Avrupa ilaç sanayinin rekabet edebilirliğini teşvik edici yasalar oluşturmak,

6) AB genişlemesinin yaratacağı zorlukları aşmak,

7) Mevcut sistemi modernleştirmek ve mümkünse basitleştirmek.

Bu hedefler doğrultusunda 2001 yılında bir yasa teklifi hazırlanmıştır. Bu teklif 3 konuyu düzenlemeyi hedeflemiştir; ruhsatlandırmaya ve EMEA'nın fonksiyonlarına ilişkin bir taslak tüzük, beşeri ilaçlar için bir taslak direktif ve veteriner ilaçlar için bir taslak direktif. Bu düzenlemelerle merkezi ruhsatlandırma prosedürünün sadece biyoteknolojik ilaçlarda değil, daha farklı kategorilerde bulunan yeni ilaçlara da uygulanabilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca belirli tedavi grubundaki ilaçlar için hızlı (fast-track) ruhsatlandırma süreci getirilmiş, böylece ABD'deki ruhsat verme süresiyle aynı zamanda ruhsat verme öngörülmüştür. Buna ilaveten, bir yıllık bir dönem için şartlı ruhsatlandırılma sistemi getirilmiştir. Bu sistem özellikle "şefkatli kullanım" için önemlidir. Şefkatli kullanım, kronik yada ciddi bir şekilde kuvvetten düşüren hastalığı olan ya da yaşamı tehdit edici hastalığı bulunan ve ruhsatlı bir ilaçla iyi bir şekilde tedavi edilemeyen hastalarda, yeni bir ilacın ruhsatlandırma işleminden önce kullanımına izin veren bir maddedir. Böylece, şirketin ek klinik çalışmalar yapmayı kabul etmesi durumunda 1 yıl süreyle şartlı ruhsat verilecek ve süre sonunda ya normal ruhsat başvurusuna konu olacak yada klinik çalışmaların devam edilmesi zorunlu olacaktır (26).

2001 yılında hazırlanan yasa teklifi, çeşitli basamaklardan geçerek ve birtakım değişikliklere uğrayarak 30 Nisan 2004 tarihinde AB Resmi Gazetesi'nde yayınlanmıştır. Yapılan değişiklikler şunlardır:

14.1 AB İlaç Mevzuatının Yenilenmesi Döneminde Yapılan Değişiklikler

14.1.1 Merkezi Ruhsatlandırma Prosedürü

Merkezi ruhsatlandırma prosedürünün yasalaşmış hali Komisyon'un taslakta hazırladığından farklılıklara sahiptir. Bunlardan bazıları;

1) Komisyon, merkezi ruhsatlandırma prosedürünün bütün yeni ilaçlara uygulanmasını öngörmüş fakat yapılan görüşmeler sonunda "herhangi bir ülkede onaylanmış bir ilacın parçası olmayan, AIDS, kanser, şeker ve sinir bozukluğu hastalıklarının tedavisinde etki gösteren tüm maddeler" olarak

kapsam daraltılmıştır. Nadir hastalıkların tedavisinde kullanlan ilaçların da zorunlu olarak bu prosedüre uygun olacağı belirtilmiştir.

2) Komisyon, ruhsatlara sınırsız geçerlilik süresi tanınmasını önermiştir fakat bu öneri "ruhsatın verilmesinden sonraki ilk beş yıllık yenilemeden sonra, farmakovijilans nedenlerine bağlı küçük değişiklikler getirilmediği sürece ruhsatlar sınırsız geçerli olacaklardır" şeklinde kabul edilmiştir.

3) Merkezi ruhsatlandırma prosedürü,

    a) Önemli bir yenilik getirdiği ortaya konan veya hastalar yada hayvanlar için Topluluk kararı olan herhangi bir ürüne,

    b) Merkezi ruhsat almış ilaçların jeneriklerine,

istenildiği zaman uygulanabilir olarak düzenlenmiştir (26).

14.1.2 EMEA

EMEA'da yapılan değişikliklerden belki de en önemlisi; Nadir İlaçlar Komitesi ve yeni bir yasa ile oluşturulacak olan Bitkisel İlaçlar Komitesinin EMEA'nın yapısına eklenmiş olmasıdır. Diğer değişikliklerden bazıları da; EMEA, merkezi ruhsatlandırma prosedürü altıda izin verilen paralel dağıtım durumuna uyan ruhsatlandırma işinde ve Topluluk mevzuatında yer alan koşulların yerine getirilmesini temin etmek ile görevlendirilmiş ve mali müeyyide uygulama yetkisine sahip olmuştur (26).

14.1.3 Karşılıklı Tanıma Prosedürü

Komisyon, karşılıklı tanıma prosedürü ile ilgili en önemli sorunun sürenin çok uzun olması ve uygulamada üye ülkelerin bir diğer ülkede alınmış ruhsatı tanımaması olarak görmüştür. Bunun düzeltilebilmesi için gayri resmi olarak MRFG (Mutual Recognition Facilitation Group) ve VMRFG (Veterinary Mutual Recognition Facilitation Group) isimleriyle çalışma grupları oluşturulmuştur. 2004 yılında taslağın yasalaştırılmasıyla bu gayri resmi gruplara yasal ve resmi bir statü verilmiştir (26).

15. CTD

CTD (Ortak Teknik Doküman), üç ICH bölgesi olan Avrupa, ABD ve Japonya'daki ruhsatlandırma makamlarına sunulacak başvuruların planlı şekilde sunumu için uluslar arası çapta üzerinde uzlaşmaya varılan bir formattır. CTD'nin hedefi, zaman ve kaynak tasarrufunda bulunmak ve ruhsatlandırma incelemelerini ve iletişimi kolaylaştırmaktır. CTD sunumu prosedüre tam ve kısaltılmış başvuru olduğuna bakılmaksızın, tüm ruhsat başvuru türleri için geçerlidir. CTD formatı tüm ürün türleri (yeni kimyasal maddeler, radyofarmasötikler, aşılar, bitkisel ürünler vs.) için geçerlidir (80).

15.1 Ruhsat Başvurularının Sunumu

Başvuru dosyalarının içeriğine ilişkin mevcut şartlar, Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliğinin 8. maddesine ve Ek I'e uygun olarak sunulmak zorundadır. Ek I'e göre ruhsat başvurusu için gereken bilgi ve belgeler beş modül halinde sunulmaktadır (80).

Modül 1 İdari Bilgiler (örn; başvuru formu, önerilen kısa ürün bilgileri, etiketlendirme ve kullanma talimatı vb)

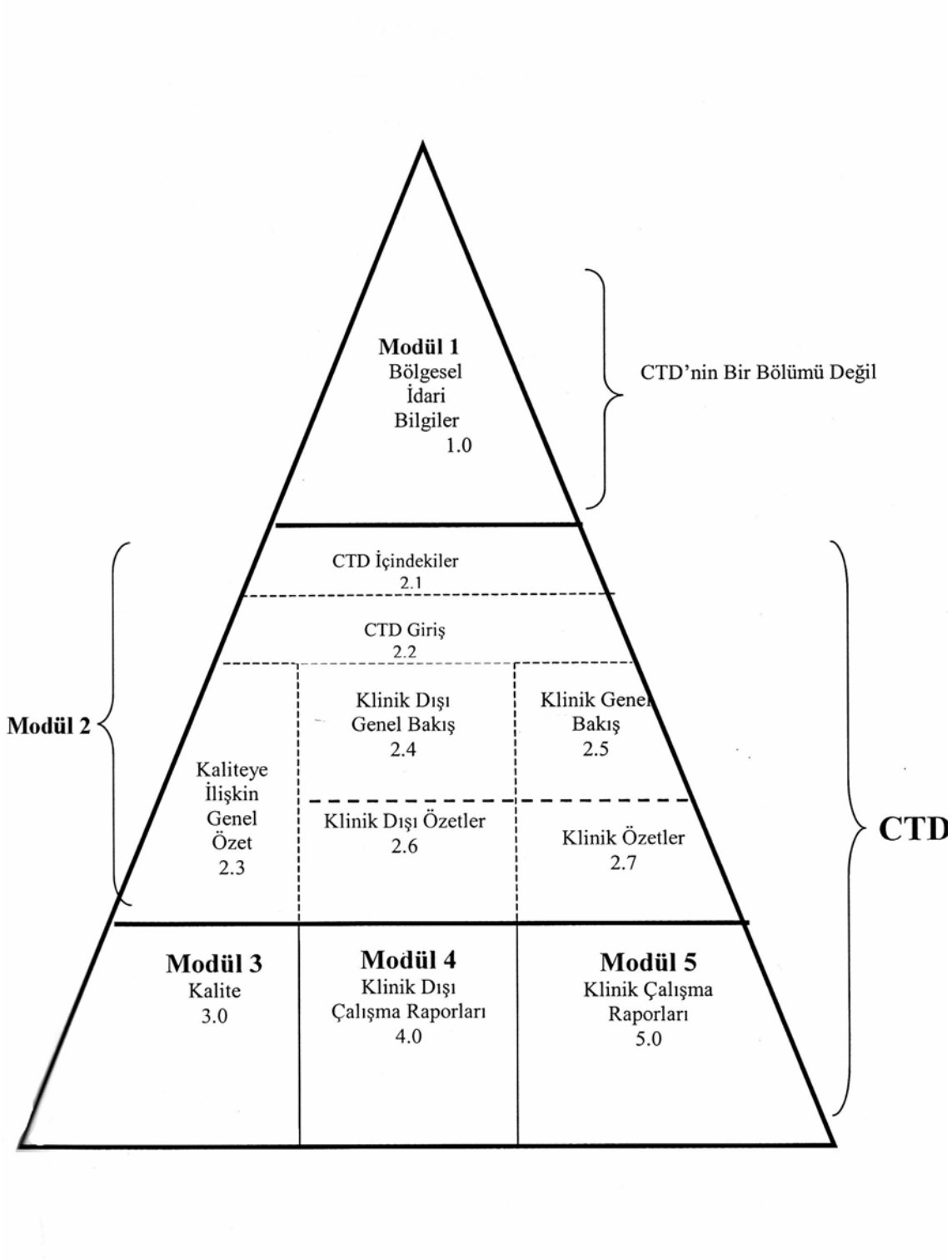
Modül 2 Kalite Bilgileri, Klinik Dışı ve Klinik Özetleri (Uzmanlar tarafından hazırlanması gereken, yüksek düzeydeki özetleri içermektedir. AB'de eski Uzman Raporlarının yerini Modül 2 almıştır.)

Modül 3 Kimyasal, Farmasötik ve Biyolojik Bilgiler

Modül 4 Klinik Dışı Raporlar

Modül 5 Klinik Çalışma Raporları

Şekil 15.1 CTD Organizasyonunun Şematik Sunumu



16. AVRUPA BİRLİĞİ'NE ADAY ÜLKELERİN İLAÇ İDARİ OTORİTELERİ ARASINDA İŞBİRLİĞİ ANTLAŞMASI (CADREAC)

CADREAC, AB'ye aday ülkelerin birliğin üyesi olmadan önce, AB'de ruhsatlandırılmış olan ilaçlara CADREAC İlaç Otoriteleri tarafından basitleştirilmiş bir prosedürle, pazarlama ruhsatının verilmesi, bu tür ruhsatların varyasyonlarının değerlendirilmesi ve ruhsat geçerlilik sürelerinin yenilenmesidir (81).

Merkezi ve Doğu Avrupa ülkelerindeki ilaç otoriteleri, AB Komisyonu İşletmeler Genel Müdürlüğü'nün çabaları ile ilk kez 1995 yılında bir araya gelmişlerdir. Daha sonra bu ülkelerdeki ilaç idari otoriteleri, 1996 yılı sonlarında EMEA ile tekrar toplanmışlardır. Bu ülkeler, Haziran 1997'de kendi aralarında toplanarak şimdiki CADREAC'ın taslağını oluşturmuşlardır. Eylül 1997'den sonra da CADREAC resmi olarak başlamıştır. 8-9 Mart 1998 tarihinde CADREAC ilk resmi toplantısını 10 üye ülke ile gerçekleştirmiştir. Bu toplantıda AB ve EMEA komiteleri için gözlemciler belirlenmiş ve AB'nin merkezi prosedür ile ruhsatlandırdığı ilaçların tanınmasına dair kararlar alınmıştır (81).

Mayıs 2000'de yapılan uluslar arası bir toplantıda, Bulgar İlaç Ajansı Başkanı, Türkiye'yi CADREAC'a davet edip desteklemiştir. Türkiye, CADREAC'a Temmuz 2000'de resmen davet edilmiş ve resmi işlemlerden sonra Nisan 2001'de de üyeliği kabul edilmiştir (81, 82).

CADREAC, AB'ne aday ülkelerin ilaçla ilgili idari düzenlemeleri ve koşulları, yumuşak bir geçişle AB yasal düzenlemelerinin öngördüğü idari standartlara ulaşmayı amaçlamaktadır. Bunun için, AB ile işbirliğini güçlendirmek, AB'ne giriş sürecini kolaylaştırmak, AB mevzuatına uyumu sağlamak, "Standart İşleyiş Prosedürleri" hazırlamak ve karşılıklı idari personel değişimini gerçekleştirmek gibi konular düşünülmüştür. CADREAC prosedürlerine katılım ise İşbirliği Antlaşması'na göre isteğe bağlı bırakılmıştır (81).

Türkiye, Ağustos 2001 tarihinden itibaren CADREAC Sekreteryası'na iki prosedür hakkında taahhütlerde bulunmuştur. "Merkezi ruhsatlandırma prosedürü

izlenerek Avrupa Birliği'nde Ruhsatlandırılmış olan Beşeri Tıbbi Ürünler için CADREAC İlaç İdari Otoriteleri tarafından pazarlama ruhsatı verilmesine ve bu tür ruhsatların varyasyonları ve yenilenmesine ilişkin prosedür" ve "Ortak basitleştirilmiş CADREAC Sisteminde merkezi olarak ruhsatlandırılmış tıbbi ürünler için geriye dönük ortak CADREAC prosedürü" ile ilgili olarak verdiği taahhütlerden bazıları;

*Bu prosedürün, 1 Ocak 2002'den itibaren uygulanacağı,

*Sadece biyoteknoloji ürünlerinin bu kapsamda yer alacağı,

*Ürünün pazarlama ruhsatı başvurusunda bulunabilmesi için, firmaların Türkiye'de yerleşik yetkili temsilcilerinin olması gerektiği,

*Başvuruların değerlendirilebilmesi için fiyatlandırmanın da içinde bulunduğu yedi aylık bir süreye ihtiyaç olduğu,

gibi konular olmuştur (81).

16.1 CADREAC'ın Türkiye'ye Sağladığı Yararlar

CADREAC üyeliği Türkiye'ye birçok yarar sağlamaktadır. Bunlardan en önemlileri;

*İlaç mevzuatı bakımından AB'ne uyumu kolaylaştıracak olması,

*Karşılıklı olarak idari personel değişiminin yapılabilecek olması,

*CADREAC kapsamında, AB Komisyonu/EMEA çalışma gruplarına gözlemci statüsüyle katılımın gerçekleşmesi,

*AB'deki gelişmelerin daha yakından izlenebilmesi,

*Dünyada piyasaya çıkan ürünlerin, daha çabuk hastalara ulaşacak olması (81).

17. TARTIŞMA

İlaç sanayii, ürünleri itibariyle diğer sanayii dallarından ayrı ve özel bir önem taşımaktadır. İlaç sanayinin ürünleri olan ilaçların doğrudan insan sağlığı için kullanılması, sadece üretimde değil, ilaçların keşfinden hastaya ulaşmasına kadar geçen süre içinde daha titiz ve dikkatli olunmasını gerektirmektedir.

İlaçlar için ikinci kalite gibi bir konunun söz konusu olmaması nedeniyle her aşamada standardizasyonun sağlanması zorunludur. Bu standardizasyonu sağlamak için düzenli olarak kontroller ve denetimler yapılmaktadır. Bu kontroller ve denetimler sayesinde de hep daha iyiye doğru bir eğilim olmaktadır. Ancak, ilaç sanayindeki en iyiye ulaşma çabası, hiçbir zaman son bulmamakta, insan sağlığının korunmasını garanti altına almak için sürekli Ar-Ge çalışmaları yapılmaktadır. Bu çalışmalar, zamanın en ileri teknoloji yöntemleriyle oldukça hassas bir şekilde gerçekleşmektedir. Bu da maliyetlere yansımaktadır. Bir ilaç firmasının yenilikçi bir ilacı piyasaya sunmak için harcadığı rakam günümüzde 800 milyon dolar civarındadır (28). İlaç firmaları, bu yüksek maliyetleri karşılarken tabi ki amaçları bu yaptıkları işten kar etmektir. Dolayısıyla patent ve veri koruma, yenilikçi ilaç firmalarının varlığını korumaları açısından oldukça önemlidir. Ama jenerik firmaları da tamamen göz ardı etmek doğru olmaz. Geri ödeme sistemlerinin düzgün olarak çalışabilmesi, devletin sağlık harcamalarını karşılayabilmesi açısından da jeneriklerin yeri çok önemlidir.

1990'lı yılların ikinci yarısına kadar Avrupa İlaç Sanayi, dünyanın önde gelen ilaç sanayisi konumundayken, o tarihten sonra ABD'nin öne geçmesi üzerine AB'de ilaç mevzuatında düzenlemeye gidilmiş ve ilaç sanayinin rekabet edebilirliğini arttırmak, Ar-Ge faaliyetlerinin daha ileri düzeye getirilmesiyle daha güvenli ve yeni ilaçların piyasaya sürülmesi ve ileri düzey sağlık hizmetlerinin sağlanması için bir takım tedbirler alınmıştır. Yenilikçi ilaç firmalarının teşvikini sağlamak amacıyla veri koruma süresi bütün Avrupa Birliği ülkelerinde 10 (8+2) yıl olarak kabul edilmiştir (26). Yalnız 2004 yılında katılan 10 yeni üye bu konuda belli bir geçiş süresi istemiştir. AB'ne yeni üye olan ülkelerden Polonya'da, AB'ye tam üye oluncaya kadar 3 yıllık veri koruma süresi uygulanmıştır. Türkiye'de ise 2005 tarihli ruhsatlandırma yönetmeliği ile geriye dönük 1 Ocak 2001 tarihinden itibaren veri koruma uygulaması 6 yıl olarak başlatılmıştır (36).

Türkiye gibi ekonomisinin çokuluslu şirketlerin yapacağı yatırımlara oldukça ihtiyacı olan ama aynı zamanda kendi ulusal firmalarını (jenerikleri) koruması gereken bir ülkede AB mevzuatına uyum sağlayıp, veri koruması süresini başlatmak oldukça karmaşık bir durumdur. Bu durumun artı ve eksilerinin zaman içinde daha rahat görüleceği tahmin edilmektedir.

2005'de Resmi Gazete'de yayınlanan 2006'da uygulamaya giren yeni ruhsatlandırma yönetmeliği, 2001/83/EC sayılı AB beşeri tıbbi ürünler direktifine paralel olarak hazırlanmış ve büyük ölçüde AB'ye uyum gerçekleştirilmiştir. Bu uyum çerçevesinde daha önceden tescil belgesi alan radyofarmasötikler ile ithalat izni alan aşı, antiserum ve allarjen içeren biyolojik ürünler beşeri tıbbi ürünler ruhsatlandırma yönetmeliğine dahil edilmiş ve diğer ilaçlarla aynı şekilde ruhsatlandırılmaya başlanmışlardır (36). Bu uygulamanın, karışıklığı önleme ve tek düzen içerisinde olmayı sağlaması nedeniyle yararlı bir uygulama olduğunu düşünülmektedir.

İlaç Eczacılık Genel Müdürlüğü'nden yetkililerle yapılan görüşmeler neticesinde AB'ye uyum çerçevesinde, ara ürün olarak adlandırılan gruba özel ruhsatlandırılma sisteminin kısa bir süre içerisinde kalkacağını ve bu grubun reçeteli satılan ilaç veya reçetesiz satılan ilaç kategorilerinden birine girerek ruhsatlandırılacağı düşünülmektedir. Yine bu uyum çerçevesinde, reçetesiz ilaçlara (OTC) ait bir yönetmeliğin yakın zamanda yasa olarak çıkacağı tahmin edilmektedir.

Mart 2005 tarihli Kozmetik Kanunu ve Mayıs 2005 tarihli Kozmetik Yönetmeliği de AB'ye uyum çerçevesinde yenilenmiştir. Yeni kanuna göre, artık kozmetik ürünler ruhsat almamaktadır. Onun yerine bildirim ve pazar sonrası denetimle piyasaya arz edilmektedirler. Kozmetik üretmek isteyen bir firmanın Kozmetik Ürün ve Üreticileri Bildirim Formu'nu doldurup İl Sağlık Müdürlüğü'ne veya Sağlık Bakanlığı'na vermesi yeterli olmaktadır (63). AB'de uygulanan bu sistemin, Türkiye için biraz erken olduğu düşünülmekte ve pazar sonrası denetimlerin düzenli yapılamıyacağından endişe duyulmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışması ile AB'ye uyumun ve globalleşme sürecinin Türkiye'de ilaç ruhsatlandırılmasında ne gibi değişikliklere neden olduğu incelenmiştir. Veri imtiyazı uygulamasının ve CTD'nin kullanılmaya başlanması, radyofarmasötiklerin ve aşıların ruhsatlandırılmaya tabi tutulması, Türkiye'nin uyum kapsamında gerçekleştirdiği unsurlardandır. İnsan sağlığını en üst düzeyde korumak ve yeni çıkan ilaçlara erişebilirliği arttırmak için ilaçla ilgili yasal düzenlemerde harmonizasyonu sağlamanın önemi büyüktür. Türkiye'nin de en kısa zamanda ilaçla ilgili bütün yasal düzenlemlerinde uyumu gerçekleştirerek, diğer gelişmiş ülkelerdeki standartları yakalayacağı ümit edilmektedir.

ÖZGEÇMİŞ

1 Mart 1980 tarihinde Adana'da doğmuştur. İlkokul öğrenimini Lütfiye Kısacık İlköğretim Okulu'nda, orta ve lise öğrenimini ise Adana Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1998-1999 yılları arasında AFS Öğrenci Değişim Programı ile Amerika'da eğitim görmüştür. 1999 yılında İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne başlamış ve 2003 yılında buradan mezun olmuştur. Aynı yıl Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü'nde yüksek lisansa başlamış ve 2004 yılında Araştırma Görevlisi olarak atanmıştır. Halen aynı fakültede Araştırma Görevlisi olarak görevini sürdürmektedir.

KAYNAKLAR

1. European Commission Enterprise Directorate. Pharmaceuticals in European Union. EU. Luxembourg, **2000**, 7-15.

2. European Commission Enterprise Directorate. Pharmaceuticals in European Union. EU. Luxembourg, **2000**, 7-15.

3. **Tancer R.S., Mosseri-Marlio C.** Evolution of Pharmaceutical Regulations and Their Consequences In the European Union and The United States. Thunderbird International Business Review. **2002**; 44:263-281.

4. **Abraham J.** Science, Politics and the Pharmaceutical Industry. Contraversy and Bias in Drug Regulation. London. UCL/StMartins Press. **1995**.

5. WHO policy perspectives on medicines. Globalization, TRIPS and Access to pharmaceuticals. WHO. **2001**. 3:1-6.

6. ICH M4-Common technical document for the regulation of pharmaceuticals for human use-organization CTD. ICH Step5: Common technological document for human use: organization of common technological document. ICH. London, CPMP/ICH/2887/99 Rev 2. EMEA. **2004**.

7. **Ülger İK**. Avrupa Birliği El Kitabı. 1. Baskı., Ankara: Seçkin Yayıncılık, **2003**

8. **Anonim**. Regulatory bodies in EU.
   Erişim: http://www.emea.eu.int Erişim tarihi: 10.01.2006

9. Change in pharmaceutical sector. Essential Drugs Monitor. **1996**; 22:1-6

10. WHO policy perspectives on medicines. WHO Medicine strategy:200-2003. WHO. 2000. 1:1-6.

11. **Kolker PL**. TRIPS Agreement Patent Protection. European Commission. European Commission Directorate-General for Trade. Luxembourg. **2000**.

12. FDA issues draft guidance on drug registration forms. RA News. RAPS. **2004**.

13. Investigational New Drug application process.
    Erişim: http://www.fda.gov/cder/regulatory/applications/ind_page_1.htm Erişim tarihi: 18.12.2005

14. **Correa CM**. Patenting pharmaceuticals: a new global order. Essential Drugs Monitor. **1996**. 22:19-20.

15. World Health Organization. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource products-A mannual for a drug regulatory authority. WHO. Geneva. WHO/DMP/RGS/98.5. **1999**.

16. International Conference On Harmonization of technological requirements for registration of pharmaceuticals for human use. ICH Harmonised tripartite guideline: Dose-response-information to support drug registration E4. **1994**.

17. New EU legislation improving medicines for children.
    Erişim: http://www.pharmactives.com Erişim tarihi: 25.02.2006.
18. World Health Organization. Progres in essential drugs and medicines policy. WHO. Geneva. WHO/EDM/2000.2. **2000**.

19. **Rowson M**. World Trade Organization: Implications for health policy. Erişim: http://www.medact.org/wto.html Erişim tarihi: 20.02.2006.

20. World Health Organization. Effective drug regulation: What can countries do?. WHO. Geneva. WHO/http/EDM/MAC. **1999**.

21. **Stobbelaar F**. Ensuring value for Money from pharmaceuticals in CCEE/NIS. Essential Drugs Monitors. **1996**. 22:19-20.

22. **Patrick GL.** An Introduction to Medicinal Chemistry. 1st. Ed. , NewYork: Oxford University Pres Inc., **1995**: 82-104

23. **Kayaalp O.** Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler. 2. Baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., **2002**: 21-30.

24. **Şahin NO.** Biyoteknoloji. Ders notu; Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü, Mersin, **2006**.

25. **Hudayberdiyev H., Öner F.** Peptide-protein therapeutics produced by recombinant DNA technology. *FABAD J. Pharm. Sci*, **1997**; 22: 27

26. İktisadi sektörler ve Koordinasyon Genel Müdürlüğü. İlaçlarda test ve deney verilerinin korunması. DPT. Ankara, **2005**

27. **Gorlin J.** Avrupa uyum sürecinde TR ilaç sanayisinde bilginin korunması, UPAV semineri, Ankara, **31.1.2002**: 6

28. **Joseph A., Donald W.** The price innovation: New estimates of drug development costs. *Journal of Health Economics*, **2003**; 22: 151-185.

29. **Akkan G.** FarmakolojiyeGiriş. Erişim:http//:ctf.istanbul.edu.tr/farma/gokhanakan.htm. Erişim tarihi: 22.05.2006

30. FDA's Drug Review and Approval Times. Erişim: http://fda.gov/cder/reports/reviewtimes/default.htm Erişim tarihi: 10.04.2006

31. FDA phase 1 clinical studies. Erişim: http://fda.gov/cder/handbook/phase1.htm. Erişim tarihi: 10.04.2006

32. FDA phase 2 clinical studies. Erişim: http://fda.gov/cder/handbook/phase2.htm. Erişim tarihi: 10.04.2006

33. FDA phase 3clinical studies. Erişim: http://fda.gov/cder/handbook/phase3.htm. Erişim tarihi: 10.04.2006

34. **Böttcher E, Högskolan TK, Fridh C**. Licensing as a R&D Strategy. Ders notu; Stockholm School of Entrepreneurship. Stockholm, **2004**.

35. **Chow S., Liu J**. Design and analysis of clinical trials, concepts and methodologies. 2th Ed., New York: Wiley, **1998**

36. Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği. Resmi Gazete, **19.01.2005**; sayı 25705: 1

37. **Yılmaz H**. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü. Farmakognozi ve Fitoterapi Sempozyumu. Ankara, **27-28.05.2005**: 15-17

38. Beşeri ve Tıbbi Müstahzarlar Ambalaj ve Etiketleme Yönetmeliği. Resmi Gazete, **24.01.1991**; sayı 20851:4

39. Beşeri İspençiyari ve Tıbbi Müstahzarların Tıbbi Tanıtım Yönetmeliği. Resmi Gazete, **23.10.2003**; sayı 25268:2

40. Farmasötik ve tıbbi Müstahzar, Madde, Malzeme ve Terkipler ile Bitkisel Preparatların Geri Çekilmesi ve Toplatılması Hakkında Yönetmelik. Resmi Gazete, **15.08.1986**; sayı 191186: 4

41. **Demirezer Ö.** Tıbbi bitkisel ürünlerde terminoloji, bitkisel ilaçta Türkiye ve diğer ülkeler. Farmakognozi ve Fitoterapi Sempozyumu. Ankara, **27-28.05.2005**: 7-9.

42. **Yetimoğlu F**. Standardizasyon ve fitoekivalans. Tıbbi Bitkiler ve Biyoyararlanım Toplantısı. Ankara, **26.03.2004**: 41-44

43. **Çubukçu B., Sarıyar G.** Fitoterapi**.** 1. Baskı, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, **2002**: 1-5

44. European Union Commission. Draft Directive on Traditional Medicinal Products. EU. (Brussel), **2.4.2001**

45. **Yeşilada E.** Tıbbi bitkiler ve kullanışları üzerinde genel değerlendirmeler. Tıbbi Bitkiler ve Biyoyararlanım Toplantısı. Ankara, **26.03.2004**: 9-12

46. **Sakar K.** Bitkisel ilaçların ruhsatlandırılmasında analiz laboratuvarların önemi. Farmakognozi ve Fitoterapi Sempozyumu. Ankara, **27-28.05.2005**: 18-23

47. **Ko R.** Adulterants in Asian patent medicines. *New England Journal of Medicine*, **1998**; 339(12): 847

48. **Huag WF, Na KC, Hsiao ML.** Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan. *J. Clin. Pharmacol*, **1997**; 37: 344-350

49. **Wiliamson E.** Packaging herbal medicines
Erişim: http://www.samedanltd.com/homepage/pmpsSample.htm Erişim tarihi: 03.03.2006

50. **Black WJ.** Drug products of recombinant DNA technology. *Am J Health Syst. Pharm*, **1989**; 46: 1834-1844.

51. **Klegerman ME., Groves MJ.** Pharmaceutical Biotechnology. 4th Ed., Buffalo Grove: Interpharm Pres, **1992**: 123

52. Physician's Desk Reference. 51 th Ed., Matvalle, New Jersey: Medical Economics Co, **1997**: 1232

53. **Hodgson J.** Hazards of Comv promoter. *Nature Biotechnology*, **2000**; 18:29

54. **Ommaty R.** Vademecum 2000. 1. Baskı, Ankara: Feryal Matbaası, **2000**.

55. **YaoYoung A., Ziemer M.** Biotechnology Licensing.
Erişim: http://www.autum.net/pubs/journal/92/biotech92.htm. Erişim tarihi: 12.04.2006

56. **Anonim.** What is healthcare biotechnology. http://www.europabio.org/healthcare.htm. Erişim tarihi:20.05.2006

57. **Neuman B**. Biotech for pharma Technologies, targets, drugs.
Erişim:http://www.lifesciencebavaria.de/portal/news/dokumente/vortragnuemann_wuerzburg03-11-06.pdf Erişim tarihi: 12.03.2006.

58. **Zeid RL.** Regulatory and development issues in the demonstration of therapeutic equivalance for multisource biotech-derived pharmaceuticals. *Drug Information Journal,* **2000**; 34: 91

59. **Atak E.** Türkiye'de Radyofarmasi Laboratuarları, İyi Radyofarmasi Uygulamaları (GRP). Yüksek Lisans Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, **2005**

60. Radyofarmasötik Yönetmeliği. Resmi Gazete, **23.12.1993**; sayı 21797: 1-3

61. Radyofarmasötik Yönetmeliğinin Bir Maddesinde Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmelik. Resmi Gazete, **12.09.2003**; sayı 25227: 1-3

62. **Yazan Y.** Kozmetoloji Bilimi. IN: Yazan Y Eds Kozmetik Bilimi, 1. Baskı. Ankara: Nobel Tıp Kitapevleri, **2004**: 3-9

63. Kozmetik Yönetmeliği. Resmi Gazete, **23.05.2005**; sayı 25823: 2

64. **Lewis C.** Kozmetik ürün ve ilaç arasındaki ince çizgi. Kozmetoloji dergisi (Electronic Journal), **2004**; 3(1) Erişim: http://www.dermaneturk.com/okd/sayi312004

65. **Anonim.** Kozmetik, ilaç, kozmesötik. Kozmetoloji dergisi (Electronic Journal), **2004**; 3(1) Erişim: http://www.dermaneturk.com/okd/sayi312004

66. **Steinberg D.** Cosmeceutical regulations- a global overview. *Cosmetics&Toiletries*, **2005**; 120:32-37

67. **Fourcray JL.** The regulatıry interface : when is it a cosmetic and when a drug ?. *Cosmetics&Toiletries*, **2004**; 119: 46-52

68. **Tarımcı N.** Kozmetik ürün formülasyonlarında yeni alternatifler: Kozmesötik maddeler. *J Int Med Sci*, **2006**; 2(17):1-5

69. **Draelos ZD**. Searching for the cosmeceutical connection. *Cosmetics&Toiletries*, **1996**; 11: 8

70. Türk Eczacıları Birliği. Jenerik İlaç, Dünyada mevcut durum ve uygulamalar. TEB. Ankara, **06.06.2002**

71. **Kanzık İ., Yalçıner U.** İlaçlarda veri korumasının Türk İlaç Sanayi , ulusal ve uluslarası mevzuat yönlerinden değerlendirilmesi. *Rekabet Bülteni*, **2003**; 9: 6-21

72. **Perry G.** AB'de Jenerik İlaçlar Sunusu. İlaç Eczacılık İşverenler Sendikası Toplantısı. Ankara, **2.6.2005**: 20

73. **Esin A.** Türkiyenin uluslar arası taahhütleri muvacchesinde veri koruma hakkında görüş. *Rekabet Bülteni*, **2003**; 9: 1-5

74. **Baykara T., Çaylı H., Tokat M., Ünalan T.** Türkiye'de İlaçta Veri Koruması ve Uygulamasının Mali Etkileri. Ders notu; Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Ankara, **2003**.

75. **Yenice İ.** Patent ve Patent sistemi. 12. Uluslararası Farmasötik Teknoloji Sempozyumu Eğitim Kursu. İstanbul, **11.09.2004**: 1

76. **Kayacan V.** İlaçta patent korunmasının etkileri ve koruma tedbirleri. 1. Baskı., Ankara: Nobel Yayın Dağıtım, **2001**:4-23

77. **Acet M.** , Şahin B. Gümrük Birliği ve Türk İlaç Endüstrisi.
Erişim: www.dtm.gov.tr/ead/DTDERGI/ocak98/gumb.htm. Erişim tarihi: 12.04.2006

78. AB ilişkileri ve Sağlık kitabı.
Erişim: http://www.saglik.gov.tr/extras/dokuman/abiliskilerivesaglik.pdf Erişim tarihi: 20.05.2006

79. European Commision. Notice to Applicants, Volume 2A Procedures for Marketing Authorisation. EU.
Brussel, ENTR/F2/BL D (2002)

80. CTD.
Erişim: http://www.pharmacos.eudra.org/F2/eudralex/vol-2/home.htm. Erişim tarihi: 01.05.2006

81. **Erturun D, Sar S**. CADREAC Nedir ve Türkiye'de Nasıl Uygulanmaktadır?, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, **2005**; 134(1):59-71.

82. **Canbolat O.** İlaç ve ilaç politikasına bakış. 1. Baskı., Ankara: Sena Ltd. ŞTİ, **2002**: 39-55