

İLAC ENDÜSTRİSİ

Dr. Ecz. Sedef ERDAL

İ.Ü. Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
serdal@istanbul.edu.tr

Dr. Murat ERDAL

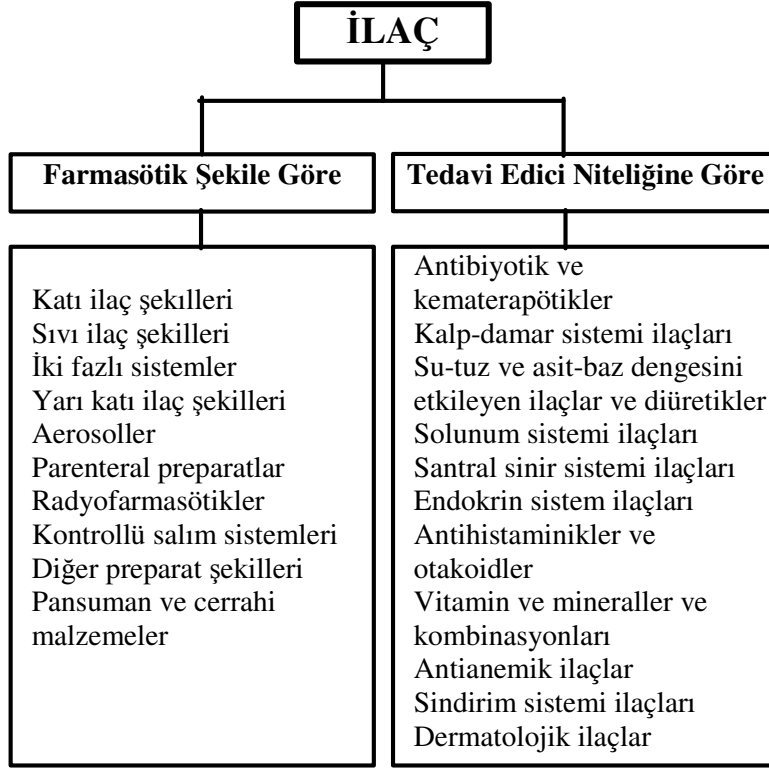
İ.Ü. Siyasal Bilgiler Fakültesi
İşletme Bölümü
merdal@istanbul.edu.tr

1. Temel Tanım ve Kavramlar

İlaç endüstrisi; beşeri ve veteriner hekimlikte tedavi edici, koruyucu ve besleyici olarak kullanılan; sentetik, bitkisel, hayvansal ve biyolojik kaynaklı kimyasal maddeleri, farmasötik teknolojiye uygun biçimde, bilimsel standartlara göre belirli dozlarda basit veya bileşik farmasötik şekiller haline getiren ve seri olarak üreterek tedaviye sunan bir sanayi dalıdır. Birçok ilaç şirketi, reçeteli ilaçların yanı sıra sağlık bakımına yönelik; tezgah üstü ilaçlar (Over The Counter Drugs, OTC), veteriner hekimlikte kullanılan ilaçlar, tıbbi cihaz ve ekipman, hastalık tanısında kullanılan ürünler ve hastane destek ürünleri gibi diğer ürünleri de imal etmektedir.

İlaç endüstrisinin temel ürünü olan **ilaç** (tıbbi farmasötik ürün) ise insanlarda hastalıklardan korunma, tanı, tedavi veya bir işlevin düzeltilmesi, insan yararına değiştirilmesi için kullanılan, genellikle bir veya birden fazla yardımcı madde ile formüle edilmiş doğal veya sentetik kaynaklı etkin madde veya maddeler bileşimidir (İlaç Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Raporu, 2001).

İlaçları; farmasötik şekillerine ve tedavi edici niteliklerine göre iki ana grup altında sınıflandırmak mümkündür (Şekil 1).



Şekil 1: İlaçların Farmasötik Şekillerine ve Tedavi Edici Niteliklerine Göre Sınıflandırılmaları.

Kaynak: İlaç Sanayi Özel İhtisas Komisyonu Raporu, **Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Raporu**, Ankara 2001, Yayın No: DPT: 2540 – ÖİK: 556, s:1-5.

Avrupa Birliği, üye ülkeler arasındaki mevzuat farklılıklarını gidermek ve ilaçların gerektiği yerde ve doğru şekilde kullanılmasını sağlamak amacıyla, 31 Mart 1992 tarihinde

- İlaçların Sınıflandırılması (92/26/EEC),
- İlaçların Tanıtılması (92/28/EEC),
- İlaçların Ambalajları ve Etiketleme (92/27/EEC) ve
- İlaçların Dağıtımına (92/25/EEC) ait dört direktif yayınlamıştır.

Avrupa Birliği üyesi ÷lkelerde ilaçlar, 92/26/EEC sayılı direktif çerçevesinde;

- doktor reçetesine tabi tıbbi ürünler ve
- doktor reçetesine tabi olmayan tıbbi ürünler şeklinde iki sınıfa ayrılmaktadır.

Reçeteli ilaçlar;

- Yenilebilen veya yenilemeyen reçeteye tabi tutulan ürünler,
- Özel doktor reçetesine tabi ürünler,
- Sadece belirli özel alanlarda kullanılan tıbbi reçeteye tabi ürünler olarak alt gruplara ayrılmaktadır.

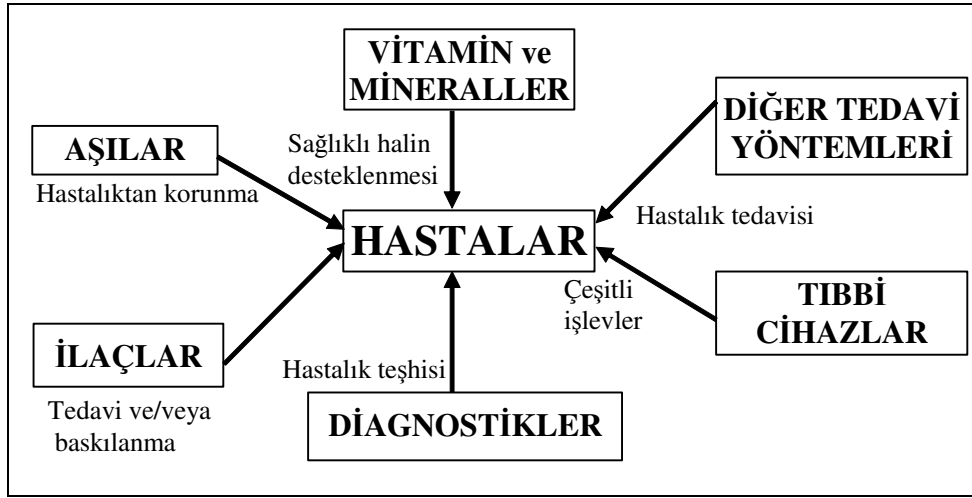
Tezgah üstü ilaçlar olarak da tanımlanan reçetesiz ilaçlar ise, günlük hayatta sıkça rastlanan basit rahatsızlıkların giderilmesi için, hekim müdahalesi olmaksızın, gerektiğinde sadece ezacının tavsiyesiyle kullanılmasında sakınca olmayan, kısa bir süre kullanılmak üzere güvenli ve belirtilen endikasyonlar için etkili oldukları kabul edilmiş ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar fiyatlandırma, tanıtım, ambalaj bilgileri, ilaç bedellerinin ödenmesi gibi konularda reçeteli ilaçlardan farklı uygulamalara tabi tutulmaktadır.

İlaç endüstrisinde üretilen bütün bu ürünlerin temel hedef grubu hastalardır. Bunun yanında hasta yakınları ve son dönemde hızla artış gösteren sağlıklı ve formda kalmak isteyen bireyler de önemli bileşenleri teşkil etmektedir. Aşağıda Şekil 2'den de görüleceği üzere farmasötik ürünlerin birçok işlevi ve kullanım alanı bulunmakta ve bu işlevler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır:

1. Hastalıktan korunma ve hastalıkların önlenmesi çalışmaları.
2. Sağlık sorunu veya hastalığın nedeninin araştırılması ve saptanması.

3. Hastalık belirtilerinin ve semptomlarının ortaya çıkışıyla birlikte yürütülen tedavi aşamaları.
4. Hastalığın ilerlemesi ve yayılmasını engelleyici girişimler.
5. Hastalığın tamamen ortadan kaldırılması.
6. Sağlık seviyesinin desteklenmesi ve güçlendirilmesi.

Bir çok ilaç yukarıda sayılan işlevlerin bir veya birden fazlasını eş zamanlı olarak gerçekleştirebilmektedir.



Şekil 2: Hastalar ve Sağlık-Bakım Çevre Etkileşimi.

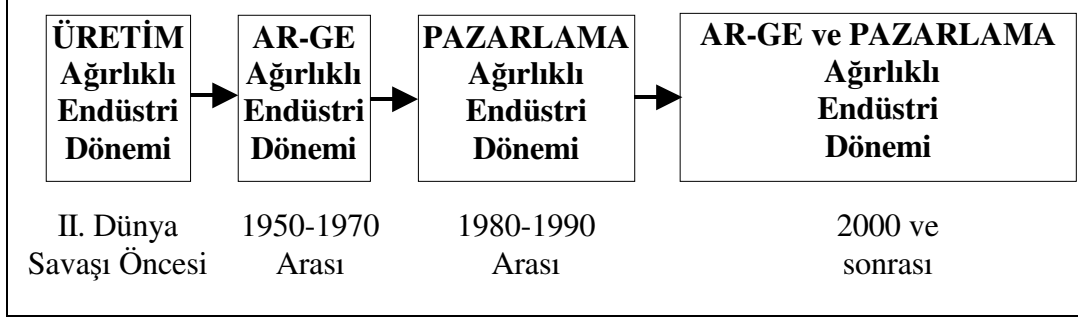
Kaynak : Bert Spilker, **Multinational Pharmaceutical Companies; Principles and Practices**, 2. Baskı, Raven Press, New York, 1994, s:64.

İlaç tüketimini etkileyen en önemli unsurlar, bilim ve teknolojiye yaşanan sürekli gelişimler, ülkelerin ekonomik ve kültürel seviyeleri, nüfus artışı, ortalama yaşam süresi, şehirleşme, gelir dağılımı, sağlık hizmetleri sistemlerinin gelişimi ve bu hizmetlerden yararlanabilen birey sayısı gibi sosyo-ekonomik faktörler olarak sıralanmaktadır. Sentezle kazanılan yeni maddeler ve buna paralel olarak teknolojik gelişimler ilaç uygulama şekillerini de artırmıştır. Sentetik maddeler

ilaç üretim ve uygulamalarında büyük bir yer işgal etseler de doğal maddelerin bir kısmı da tedavideki yerlerini korumakta hatta toplumda doğal ürünlere karşı yeniden bir ilgi uyanmaktadır. Klasik tedavi yöntemlerinin yanı sıra içinde bulunduğumuz yüzyıl süresince akıllı teknolojilerin mevcut trendleri aynı süratle değişmeye devam ettiği takdirde, ilaç sektöründe yaşanacak gelişmelerin bu alanı belki de tanınmayacak kadar değiştirmesi beklenmektedir. (İEİS, 2000).

2. İlaç Endüstrisinin Tarihsel Gelişim Süreci

İlaç endüstrisinin dünya genelindeki tarihsel gelişim sürecine göz atmak gerekirse (Şekil 3), II. Dünya Savaşı öncesi imalat ağırlıklı olan dönemde işletmeler faaliyetlerini araştırmadan çok üretim alanında odaklanmıştır. Birçok hastalığın keşfi ve tedavi yöntemleri konusundaki bilgilerin yetersizliğinin yanı sıra temel araştırma faaliyetlerinin azlığı ve sağlık bakım hizmetlerinde kullanılan araç-gereçlerin işlev ve kapasitelerindeki yetersizlikler de bu dönemin öne çıkan handikaplarıydı. 1906 yılında ABD de imzalanan Gıda ve İlaç Anlaşması (Food and Drug Act) ve 1932 de FDA'in (Gıda ve İlaç İdaresi) kuruluşu, Fransa ve Almanya'daki laboratuvarlarda difteri ve tetanoz antitoksinlerinin hazırlanması ve sülfonamidlerin keşfi, üretim ağırlıklı endüstri döneminin başlıca kilometre taşları olmuştur (Agrawal, 2002; Worthen, 2001).



Şekil 3: Tarihsel Gelişim Sürecinde Farmasötik Endüstriyi Etkileyen Faktörler.

Kaynak : Bert Spilker, **Multinational Pharmaceutical Companies; Principles and Practices**, 2. Baskı, Raven Press, New York, 1994, s:64.

1935 yılında ilk sülfonamidin piyasa çıkışı farmasötik araştırmaya olan ilgiyi arttırmış ve II. Dünya Savaşı döneminde geliştirilen farmasötik ürünler içerisinde belki de en önemlisi olan penisilinin ortaya çıkarılmasında ilk adımı oluşturmuştur. Yeni ilaç kesiflerindeki liderlik Avrupa ülkelerinden ABD'ne kaymış ve bu kıtadaki ilaç araştırma-geliştirme (Ar – Ge) çalışmaları hızlanmaya başlamıştır (Remington, 2001). Ancak başlangıçtaki araştırma çalışmaları çoğunlukla ürünlerin kalitesi, saflığı ve miktar tayinleri üzerinde yoğunlaşmıştır. Aynı süreç kapsamında küçük ölçekli şirketler, gerek araştırma kapasitelerini genişletebilmek gerekse bilgi paylaşımlarını arttırabilmek için birleşme yolunu seçmeye başlamışlardır (Corley, 2002). İkinci dünya savaşı dünya genelinde ilaç endüstrisinin dinamiklerini değiştiren faktördür ve ilaç endüstrisinin gerçek anlamda küreselleşmesi yine bu döneme denk gelmektedir.

1950 ve 1970 arasındaki dönemde teknolojik gelişmelere bağlı olarak ilaç şirketleri Ar-Ge faaliyetlerine daha fazla yatırım yapmışlardır. Bu dönemde sağlık bakım cihazlarının işlevlerinin genişlemesi ve artan klinik deneyler sonucunda bilimsel literatürde önemli ilkler yaşanmış, klinik araştırmaların her aşamasında

teknoloji kullanılan sektörler arasında en iyi gelişen sektör konumundadır (Spilker, 1994; Ratti ve Trist, 2001).

Bugün; dünya ilaç üretiminin % 80'nini gelişmiş ülkeler oluşturmaktadır. Gelişmekte olan çok az ülkede etkin madde üretimi yapılmakta ve ilaç üretimi küçük ölçekli firmalarca üretilen patent süresi dolmuş ürünleri kapsamaktadır. Ar-Ge çalışmalarını ise başlıca ABD, Japonya, Almanya, Fransa, İngiltere, İsviçre, İtalya ve İsveç olmak üzere 8 ülke gerçekleştirmektedir. Avrupa ilaç sektörü, gerek sosyal gelişmeler gerekse sağlık politikalarının iyileştirilmesi sonucunda ekonomik bakımdan kilit konumunu korumaktadır. 1930 lu yılların sonlarından itibaren gelişmeye başlayan ABD ilaç endüstrisi, dünya üzerinde ithalat (5.2 milyar ABD doları) ve ihracat kapsamı (3.8 milyar ABD doları) açısından ilk sırada yer almaktadır. ABD'ni 5.1 milyar dolarlık ihracat ve 2.9 milyar dolarlık ithalat hacmi ile Almanya takip etmektedir (Remington 2001).

3. İlaç Endüstrisinde Standartlar

İlaç üretiminde bir ilacın etkinliğinin yanında güvenliğinin de ön plana çıkması farmasötik endüstriyi dünya genelinde 1960'lı yıllardan itibaren birçok farklı yönde değişim ve gelişmelere yönlendirmiştir. Bu değişim ve gelişmeler özellikle klinik ve şirket içi araştırmalar, veri ve proje yönetimi, teknik konular, iş ilişkili aktiviteler, düzenleyici kurumlar/otoriteler ile ilişkiler ve pazarlama alanlarında gözlenmiştir (Spilker, 1994):

Araştırma : Laboratuvar cihazlarının bilgisayarlarla bağlantısının sağlanması, farmasötik alanında özellikle biyoteknolojide temel araştırma sürecindeki çalışmalarla yeni iş fırsatları ortaya çıkması, disiplinler arası keşif ve icatların artan önemi.

Veri Yönetimi ve Projeler : Bilgisayarla araştırılabilen veri tabanları, küresel planlama ve yönetim, bilgi yönetimi için entegre sistemlerin kullanılması, ulusal ve uluslararası proje takımları.

Klinik Araştırma : Klinik deneylerin bütün etkileri için yüksek standartlar, istatistiğin artan önemi, şirketler tarafından desteklenen yüksek bütçeli klinik araştırmalar, anlaşmalı araştırma örgütlerinin sayısında patlama, pazarlama sonrası denetimlerin devam etmesi.

Teknik Gelişmeler : Saflık ve kalite testlerinde ayrıntılara inilmesi, standartların kapsamının genişlemesi, kalite güvence takımlarının uzmanlık alanı olarak ortaya çıkışı.

Düzenleyici Otoriteler : Düzenlemeler arasında uyumlandırma, kurumlar ve otoriteler arasında iletişimin artması, araştırma-geliştirme, üretim ve pazarlama safhalarında yüksek standart.

İşletme Faaliyetleri : Şirketler arasında rekabetin şiddetlenmesi, araştırma-geliştirme alanına yapılan yatırım payının artması, patent sayısındaki artış.

Pazarlama: Tutundurma ve reklam faaliyetlerinde uygulanan sıkı kontroller.

Farmasötik alanda yaşanan bazı temel değişimleri endüstri bazında değerlendirdiğimizde aşağıda Tablo 1'deki gibi görebiliriz.

Tablo 1: Farmasötik Endüstri Dinamikleri ve Tarihsel Gelişimi.

	1950-1960 Arası	1990 ve Sonrası
Farmasötik Şirketlerin Sayısı	Çok sayıda	Az sayıda ve büyük şirketler
Biyoteknoloji Şirketlerinin Sayısı	Yok	Çok
Klinik Öncesi Araştırma Maliyetleri	En düşük	Çok fazla
Rekabet	En düşük	Çok şiddetli
Düzenleme İhtiyaçları	En düşük	Daha sofistike
İlaç Geliştirme Süresi	2 – 3 yıl arası	8-12 yıl arası
Düzenleyici Kurumlar Arası İletişim	Az	Çok daha fazla

Kaynak : Bert Spilker, **Multinational Pharmaceutical Companies; Principles and Practices**, 2. Baskı, Raven Press, New York, 1994, s:32.

1950’li yıllarda fazla olan şirket sayısı artan araştırma-geliştirme maliyetleri ve şiddetli rekabet nedeniyle varlıklarını devam ettirmekte zorlanmış, diğer şirketlerle ortaklık ve işbirliği yolları aranmıştır. Biyo-teknoloji, genetik gibi alanların varlığı ve uygulamalarında 1990’lı yıllarla birlikte gelişim sağlanmış ve geleceğin gözde branşları olarak kabul edilmişlerdir. Artan ürün çeşitliliği ve kullanılan ilaçların yan etkileri konusundaki birtakım bulguların ortaya çıkışıyla birlikte devletin denetleyici rolü sıkılaştırmış, yeni standart ve düzenlemeler gündeme gelmiştir. Bu yeni düzenleme ve standartlar setini aşağıdaki gibi görmek mümkündür (Spilker, 1994) :

- **İlaç Endüstrisi Genel Standartları :** Ar-Ge altyapısı kuvvetli olan şirketlerde ağırlıklı uygulanan standartlar seti.
- **İlaç Şirketi Standartları :** Şirkete ve faaliyet alanına özgü çeşitli standartlar .
- **Düzenleyici Standartlar :** Endüstri geneline uygulanan en son standartlar.
- **Klinik Metodoloji Standartları :** Klinik araştırmalarda izlenen temel kural ve ilkeler seti.
- **Yasal Standartlar :** İlaç endüstrisini ilgilendiren ulusal yasalar.

- **Etik Standartlar** : Sektörde kabul görmüş ve uzman topluluklar tarafından oluşturulan ahlaki değerler seti.
- **Meslek Standartları** : Medikal, bilimsel vb. uzmanlardan oluşan toplulukların tanımladığı mesleki standartlar .
- **Teknik Standartlar** : Bir şirketin ilaç üretiminde uymak zorunda olduğu kurallar seti.

İlaç endüstrisinin bu temel standartları teknik gelişimlere bağlı olarak yükselmiştir. Kalite güvence gruplarının varlığı da standartların yükselmesine olumlu katkıda bulunmuştur. Standartlardaki yükselmeye bağlı olarak, ilaç geliştirme, üretim ve pazarlanmasının bütün aşamalarında artan denetimler gündeme gelmiştir. Düzenlemelerde harmonizasyonun artması ve otoriteler arasında iletişim artışı diğer yenilikler olarak görülmektedir. Ayrıca şirketler arasında artan rekabet ve büyük Ar-Ge yatırımları söz konusudur. Pazarlama alanında ise tutundurma faaliyetleri ve reklam pratiklerinde çok sıkı kontroller uygulanmaktadır. İlacı ancak yasa ve yönetmeliklerde belirtilen şartlara uygun kişi ve kuruluşlar üretebilir ve ilaç satışı yine bu yasa ve yönetmelikler dahilinde gerçekleştirilir.

Dünya genelindeki Ar-Ge bütçesi altı milyar ABD Doları olan ve ilacın ana üreticisi konumunda bulunan ilaç endüstrisi; düzenleyici kurumların getirdiği ilaca ait emniyet ve etkinlik standartlarını kendi ticari çıkarlarını tehdit etmediği surece gerekli bulmaktadır. Diğer taraftansa doktor ve hastalar; ilaçların emniyetli ve terapötik açıdan faydalı olmalarını daha fazla önemsemektedirler. Hükümetler, toplum sağlığının korunmasına yönelik sorumluluk taşıdıklarından, ilaç endüstrisini denetleyici sistemler geliştirmişlerdir. Denetleyici sistemlerin kapsamı özellikle önemlidir, çünkü ilaçların fayda – zarar ilişkisinin ölçülmesi; toksikoloji, klinik denemeler ve epidemiyolojiye dayalı belirsizlikler içerir. Bu nedenle

endüstrinin, kendi ürünlerinin emniyet ve etkinliğinden ne ölçüde emin olması gerektiğini saptamasına izin verilmelidir (EFPIA, 2001; Remington, 2001).

İlaç endüstrisinde yer alan her üretici kuruluş, piyasaya sunulan ilaçların her serisini kalite kontrol laboratuvarlarında, kabul edilmiş ulusal veya uluslararası standartlara göre kontrol etmektedir. Oto kontrol olarak adlandırılan bu kontrol, ilaçların, kullanılan hammaddeler, ambalaj malzemeleri gibi girdilerinden başlayarak mamul halinde piyasaya sunuluncaya kadar geçen üretim safhalarında, üretici tarafından uygulanan her türlü fiziksel, kimyasal ve biyolojik kontrollerin tamamını kapsamaktadır.

İlaç üretiminde teknoloji ve kalite standartlarının uluslararası düzeyde olması gerekli ve zorunlu bir ön koşuldur. Diğer bir deyişle, farmasötik ürünler mutlaka uluslararası kalite, emniyet, biyoyararlanım ve etkinlik standartlarına uygunluk göstermek zorundadırlar. Üretimde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) nün saptadığı, İyi Üretim Uygulamaları (GMP) olarak tanımlanan ve bütün üretim ve kalite denetimleriyle ilgili işlemleri kapsayan yazılı kurallar seti esas alınmaktadır. GMP kuralları, hiçbir yanığıya yer vermeyecek bir kayıt ve denetim sistemini, ilaçların üretildiği bölümlerde her türlü hijyen ve düzen önlemlerinin alınmasını, ilaçların o ülkenin sağlık otoritesince onaylanmış spesifikasyonlara uygun nitelikte üretimlerinin sağlanmasını, üretilen ilaçların çevreden gelen faktörlerden etkilenmeden hastaya en iyi biçimde ulaşabilmesini gerçekleştirecek koşulları kapsar. WHO aynı zamanda; uluslararası ticarete sunulacak ürünlerin kalite ölçümlerine ait bir sertifikasyon şeması hazırlayarak, ülkelere bu konuda yardımcı olmayı amaçlamıştır (EFPIA, 2001; fip.org.nl, 2002).

Farmasötik endüstri, ilaç testleri ve fayda zarar ölçümlerine ait düzenlemelerin şekillendirilmesinde ana role sahiptir. Dünya genelindeki pazarlara erişimin iyileştirilmesi, Ar-Ge maliyet ve süresinin azaltılması için ihtiyacı olan

ilaç testi standartlarını uyumlandırma yoluna gitmiştir. Bu gelişimi gerçekleştirmek için şirketler bilimsel standartların uyumlandırılmasına yönelik Uluslararası Harmonizasyon Konferansı (International Conference of Harmonization, ICH) nı düzenlemiştir. Ayrıca WHO ne bu standartları geliştirmekte olan ülkelere de benimsetmesi için destek verilmektedir. Uluslararası İlaç Üreticileri Birlikleri Federasyonu (IFPMA) ve Avrupa İlaç Üreticileri Birlikleri Federasyonu (EFPIA); ICH standartları üzerinde farmasötik endüstri etkisinin bulunmasını uygun görmektedir. Bu şekilde hastaların yeni ilaçlara daha çabuk erişimi, ilaç geliştirme safhalarındaki gereksiz tekrarların önlenmesi ve geliştirmekte olan ülkelerde ilaç üretimi standartlarının iyileştirilmesi konularında fayda sağlanması beklenmektedir (Abraham, 2002; fip.org.nl, 2002).

KAYNAKLAR

1. ABRAHAM, John (2002), The Pharmaceutical Industry as a Political Player, The Lancet, 360 (9), s:1498 – 1502.
2. AGRAWAL, Madhu (2002), Global Competitiveness in the Pharmaceutical Industry: The Effect of National Regulatory, Economic and Market Factors, Pharmaceutical Product Press, Haworth Press Inc., Binghamton, NY.
3. CORLEY, Tab (2002), The British Pharmaceutical Industry Since 1851, Centre for International Business History, University of Reading, <http://www.rdg.ac.uk/Econ/>, Erisim Tarihi:29.11.2002, s:1-33.
4. EFPIA (2001), The Making of New Medicines Manufacturing, The Environment and The Pharmaceutical Industry, June 2001, <http://efpia.org/>. Erisim Tarihi:18.10.2002.
5. İlaç Endüstrisi-1996 (1997), İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası, İstanbul.
6. İlaç Sanayii Özel İhtisas Komisyonu Raporu (2001), Sekizinci Beş Yıllık Kalkınma Raporu, Ankara, Yayın No: DPT: 2540 – ÖİK: 556.

7. Joint Statement Between The International Pharmaceutical Federation (FIP) and the International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA), Ensuring Quality and Safety of Medicinal Products to Protect the Patient, <http://www.fip.org.nl/>, Erisim Tarihi: 24.11. 2002.
8. RATTI Emiliangelo, TRIST, David (2001), The Continuing Evolution Of The Drug Discovery Process in The Pharmaceutical Industry, *Il Farmaco*, 56, s:13 – 19.
9. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2001), 20th Edition, Alfonso R Gennaro (Editor), University of the Sciences in Philadelphia, USA.
10. SPILKER, Bert (1994), Multinational Pharmaceutical Companies; Principles and Practices, 2nd Edition, Raven Press, New York.
11. WORTHEN, Dennis B. (2001), The Pharmaceutical Industry, 1902 – 1952, *Journal of the American Pharmaceutical Association*, September / October, 41 (5), s:656 – 659.