

ILAÇ GÜVENİLİRLİĞİ KOMİTESİ (Committee on Safety of Medicines) FENILBUTAZON VE OKSİFENBUTAZONA KARŞI ÇIKMAKTADIR (*)

İngilterede ilaç güvenirliliği ile ilgili komite son birkaç yıldan beri steroidal olmayan antienflamatuar ilaçlar (NSAIDs)'nin güvenirliliğini ve etkinliğini gözden geçirmek için oldukça etkin biçimde çalışmaktadır. Benoksapfen (Opren, Oraflex) 1982 yılı ağustos ayında yasaklanmış, Osmosin (indometazin)in kontrollü salıveren formülasyonu ise 1983 yılı ağustos ayında komitenin uyarısına konu olmuştur. Flosint'in ruhsat alması ise 1983 yılı aralık ayında üç ay kadar askıda kalmıştır. Ayrıca, Zomepirac (Zomax) kullanımına bağlı fatal anafaksi bildirildiğinden, bu ilaç yapımıcısı tarafından geçici olarak piyasadan çekilmiştir.

NSAIDs grubunun en uzun süredir piyasada bulunan üyelerinden olan fenilbutazon ve oksifenbutazon da komitenin araştırmaları arasına alınmıştır. Sonuçta, fenilbutazon içeren ilaçların ruhsatı yalnızca ankilizan spondilitin tedavisi ile sınırlı olmak ve ancak hastanelere dağıtılmak koşuluyla yeniden düzenlenmiştir. Dahası, komite ruhsat komisyonuna oksifenbutazon içeren yapımların ruhsatını iptal etmelerini önermiştir. Bu bilgi 1984 yılı mart ayında komite baş-

kantı tarafından bir mektupla doktor ve eczacılara aktarılmıştır.

Komite, 1964'den bu yana fenilbutazon içeren yapımların kullanımını ile ilgili istenmeyen reaksiyonlardan sözeden toplam 1693 olidiri üzerinde çalışmıştır. Bunlardan ölümle sonuçlanan 445 vakanın 207'si aplastik anemiye, 63'ü lökositlerle ilişkin çeşitli sorunlara, 19'u da trombositopeniye bağlanmıştır. Komite bu bilgi ile aynı gruptan olarak kullanılmakta olan diğer ilaçların göreceli riskini karşılaştırmış ve ankilizan spondilit (İlacın günlük kullanımının % 5'ten azını kapsar) dışındaki endikasyonlarında riskinin yararlarına baskın çıktığı sonucuna varmıştır. Ayrıca komite, fenilbutazonun güvenirlilik ve reçetelere yazılma sıklığını gözetim altında tutmak ve doktorların özellikle fenilbutazon içeren herhangi bir ilaca karşı istenmeyen reaksiyonlarda «sarı kart» vermesi için uyarılması kararında olduğunu ifade etmiştir.

Komite, fenilbutazonla yapısal olarak yakından ilişkili olan oksifenbutazon konusunda ise ruhsat komitesine bu ilacı içeren yapımların ruhsatlarının iptalini önermiştir.

(*) F. Öner, H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Pharmacy International, June 1984'den alınmıştır.

YENİ ÜRÜNLER VE İŞLEMLER

BIYOTEKNOLOJİ : LABORATUVARDAN PAZARLAMAYA(*)

Biyoteknoloji olgunluğa erişti. İlk biyoteknoloji ürünleri -genetik olarak değişikliğe uğramış bakterilerin imâl ettiği insülin gibi-laboratuvardan çıkarak pazarlamaya girdi. Araştırmacılar şimdi, kanser tedavisinden hava kirliliğini azaltmaya kadar herşeyi başaracak bir dizi genetik ürünü planlamaya hazırlanıyorlar. Bazı biyoteknologların zekâ ürünleri, üst düzeyde gen-manipülasyon tekniklerine dayanırken, bazıları üzüm suyunu şaraba çeviren basit fermentasyon işlemlerinden daha karmaşık olan hiçbir şeye güvenmemektedirler.

Mikroplar İle İnterferon Yapımı

Biyoteknologların en kutlamaya değer ürünü kanseri iyileştirmesi olası görülen bir protein olan interferondur. İnterferonun alfa, beta ve gamma tiplerinden her üçü de insan vücudunda ufak miktarlarda üretilir. Günümüzde California, Güney San Francisco'daki «Genentech Inc.» gibi biyoteknoloji firmaları mikropların genetik yapıları içine uygun genleri yerleştirerek büyük miktarlarda interferon üretmektedirler; mikroplar çoğalırken interferon üretim tesisleri gibi iş görürler.

Genentech görevlilerine göre, üç interferon tipinden gamma, kanserlere karşı en geniş boyutta etkili gözükmektedir. Ancak bu proteinin etkinliği «Tumor Necrosis Factor (TNF)» olarak adlandırılan, yeni sentezlenen bir bileşik ile beraber kullanıldığında daha da artmaktadır. Gamma interferon gibi TNF de vücutta, bağışıklık sistemi tarafından küçük miktarlarda üretilir. TNF bir tümöre uygulandığında, kanser hücrelerini birbirinden ayırmakta ve ölmelerine neden olmaktadır. Sağlıklı hücreler ise etkilenmeden kalmaktadır. Genentech mensubu araştırmacılar TNF'nin normal ve hasta hücreleri nasıl olup da ayırdedebildiği konusunda kesin bir görüşe sahip olmamakla beraber, TNF'nin bu yeteneğinin önemli olduğunu bilmektedirler. Alışılabilen kemoterapi, kanser hücrelerini harap ettiği hızda, bazı sağlıklı hücreleri de harap etmektedir.

TNF halen hayvanlarda denenmektedir; insanlardaki testler en erken 1986'da başlayacaktır. Genentech, Japonya Kyoto'daki «Fujisawa Pharmaceutical Co.» ile birlikte, 1989'a kadar, bir TNF preparatı pazarlamayı planlamaktadır. Bu firma en geç 1987 başına kadar bir

(*) Aysen Karan (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Hacettepe - Ankara) tarafından Newsweek Dergisi 26 Kasım, 1984 sayısından çevrilmiştir.

gamma interferon ürününü piyasa çıkarmayı ummaktadır.

Yaşamı Koruma ve Yaşamı Tahrir Etme

Washington, Seattle'daki bir biyoteknoloji firması bir yıl içinde hazır duruma gelebilecek diğer bir kanser tedavisi üzerinde çalışmaktadır. «IMRE Corp.», yakın geçmişte Protein A konusundaki çalışmanın öncüsü olan İsveçli bilim adamı Dr. John Sjoquist'i bünyesine almıştır. İnsan hücre duvarının doğal bileşeni olan Protein A, yalnızca kansere karşı değil, aynı zamanda hemofili'ye ve AIDS ile ilgili kanseri andıran bir hastalık olan Kaposi's sarcoma'sına karşı da etkili gözükmektedir. Bütün bu hastalıkların nedeni, bir ölçüde, vücudun bağışıklık sisteminin bozulması olabilir; sonuçta, normal durumda bir hastalığa karşı saldırabilen antikorlar birdenbire iflas eder. Protein A, bu işe yaramayan antikorları bağlar ve bunların kan dolaşımını dışına süzülmesine olanak sağlayarak vücuda, savunma sistemini tekrar harekete geçirme serbestisi verir.

IMRE, hasta kanı plazmasını Protein A açısından zengin bir tübün içinden pompalayan makinenin kullanıldığı bir kan-diyaliz sistemi geliştirdi. Bu sistemde, görev yapamayan antikorlar süzülerek uzaklaştırılırken plazma, hasta kan dolaşımına geri döner. Yöntemin, İsveç ve A.B.D.'de denenmiş kanserli hastalardan % 20'sini iyileştirdiği bildirildi.

Tokyo'daki Meiji Seika Kaisha Ltd., yaşamı korumaktan çok onu tahrip eden bir antibiyotığı kullanmaktadır. Firmanın bu yeni herbisid'inin, geride insan ve hayvanlara zarar verebilecek elementleri en düşük düzeyde bırakmak üzere, her türdeki istenmeyen bitkiyi öldürdüğü rapor edildi. Bu şirket, antibiyotığı Japon toprağında yaygın bir fungus suşundan fermentasyonla sentezlemektedir.

Birçok biyoteknoloji firması insanlar tarafından istenmeyen bileşikleriyen bakterilere dayanan ürünler geliştirmektedir. Örneğin, Chicago Illinois Üniversitesindeki araştırmacılar «Agent Orange»ın temel bileşeni ile beslenen bir mikroplar yaratıldılar. «Agent Orange» Vietnam'daki Birleşik Devletler askeri birlikleri tarafından kullanılan şanssız bir herbisid'tir. Diğer taraftan, Kentucky, Bowling Green'deki General Motors montaj tesisinde havayı temiz tutmak için yardımcı özel bir bakteri kullanılmaktadır.

General Motors'un mühendisleri tarafından geliştirilen «Bio-Solve» işlemleri, hükümetin otomobil imalatı tesislerindeki havanın kalitesinin standardize edilmesi için tanıdığı son tarih olan 1987'deki toplantıya kadar, otomobil imalatçılarının ilerleme kaydetmelerine yardımcı olmaktadır. Otomobil gövdeleri püskürtme ile boyandıklarından, boyayı çözmek için kullanılan toksik çözücülerin çoğu havaya karışmakta ve havada asılı kalarak işçiler tarafından solunum

ile alınabilmektedir. «Bio-Solve» yönteminde motorla çalışan pervaneler çözücüyü taban ıskarası altında akan su girdabı içine çeker. Çözücü-su karışımı, çözücüdeki karbon bileşikleri ile beslenen bakterileri içeren kum yatağı taşıyan bir biyolojik reaktörden akar. Bakteri dolu çamur, çözücü ile doygunluğa eriştiğinde çıkartılır ve su da bir sonraki çözücü grubu için tazelenmiş olur.

Bundan Sonrası : Yeni Proteinlerin Tasarımı

Bugünün bazı inanılması zor gibi görünen biyoteknoloji ürünleri, yarının hemen her kimyasal işe göre hazırlanabilecek, sipariş üzerine imal edilmiş proteinleri ile kıyaslandığında sönük kalabileceklerdir. İngiltere, Liverpool'daki bir

firma bu tür proteinlerin geliştirilmesini daha kolaylaştıracak bir ürün ortaya koymuştur. Yaratıcısı olan «P and S Biochemicals» firması tarafından Ligaid adı verilen bu bileşik, kimyasal bir yapıştırıcıdır ve herhangi iki genetik materyal parçasının birbirine yapışmasını sağlar. Teknisyenler artık uygun bir deney tübüne yalnızca Ligaid katarak genetik materyalin yeni bir kombinasyonunu çok kısa zamanda yaratabileceklerdir. Ligaid, genetik materyalin birbirine bağlanmasına yardım eden ligaz enzimini içermektedir. İkiyüz kadar genetik deneye yeterli olan bir mililitre Ligaid'in fiyatı 47 dolardır. «P and S» firması, Ligaid'in Japonya, Avustralya ve Yeni Zelanda'ya dağıtımını planlamaktadır.

Firma adreslerinin «Newsweek New Products Dept., 444 Madison Avenue, New York, New York 10022»den temin edilebileceği bildirilmektedir.

KAFEİN BRONKODİLATÖR OLARAK DEĞER TAŞIYABİLİR(*)

New England Journal of Medicine'nin Mart 22, 1984 sayısında, Allen-Becker ve arkadaşları kafeinin dozu ve farmakokinetiği üzerine yaptıkları çalışmalara dayanarak 2-3 bardak iyice kaynatılmış kahvenin 50-60 kg ağırlığındaki çocuklarda astım nöbetindeki vazokonstriksiyonu gidermek için yeterli olduğunu yazmaktadırlar. Yazarlar raporlarını, kafeini bronkodilatör olarak düzenli bir biçimde kullanım için önermediklerini belirten bir uyarı ile bitirmişlerdir. Bununla beraber reçetede yazılan antiastimatik ilaçların kolaylıkla bulunamadığı durumlarda kafeinin piyasada bulunan şekillerinden herhangi birinin bronkodilatasyon amacı ile kısa süreli kullanılabilirliğini de söylemektedirler.

Becker ve arkadaşları 8-18 yaş arasındaki astımlı hastalarda anhidr teofilin ile anhidr kafeini karşılaştırmışlardır. Bu hastalar araştırmanın 48 saat öncesinden 24 saat sonrasına kadar gerek gıda gerekse ilaçlarla metilksantinler ve oral beta-adrenerjik agonistler almamaları konusunda uyarılmışlardır. Daha sonra teofilin (5 mg/kg) veya kafein (10 mg/kg) rastgele çifte kör yöntemi ile hastalara verilmiştir. Hastalar gözlenmiş, ilaçların ve metabolitlerinin kan düzeyleri 6 saat süre ile izlenmiştir.

Teofilin ve kafeinin çalışma süresi boyunca bronkodilatör etkilerinin çok benzer olduğu bulunmuştur. Her iki ilaç verildikten sonra da bütün pulmoner fonksiyon testleri önemli ölçüde iyileşme olduğunu ortaya koymuştur.

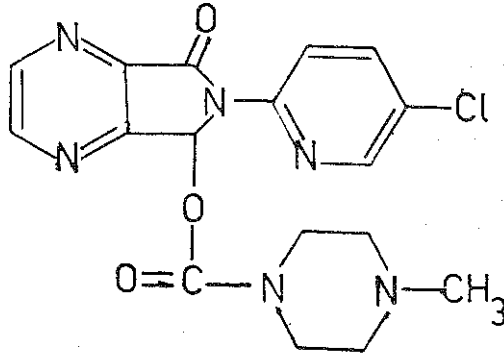
Kafeinin ortalama serum pik konsantrasyonu (13.5 ± 2.9 mg/lit) ilaç alındıktan yaklaşık 1 saat sonra oluşmuştur. Kafein için eliminasyon yarılanma süresinin ortalama değeri yaklaşık 4 saat bulunmuştur (aralık 1.4-7.4 saat). Kafein alan bütün hastalar ilacı paraxantin, teobromin ve teofiline metabolize etmişlerdir. Teofilin aldıktan yaklaşık 2 saat sonra hastalar ortalama serum pik konsantrasyonu (8.7 ± 1.7 mg/lit) göstermişlerdir. Bu ilaç için eliminasyon süresinin ortalama değeri yaklaşık 6 saat bulunmuştur (aralık 3.4-7.6 saat).

Baş ağrısı, sersemlik ve tremör gibi istenmeyen etkilerin görülme sıklığı iki grup hasta arasında belirgin farklar göstermemiştir. Fakat kafein kullanımından sonra tremöre bir eğilim görülmüştür. Teofilin gibi kafeinin dispoziyonu da hastanın yaşını da içeren pek çok faktörden etkilenmektedir.

Yazarların çalışması kafein etkinliği konusunda 19. yüzyıla kadar giden araştırmaları doğrulamaktadır.

(*) Sema Çalış (H.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Bölümü, Hacettepe - ANKARA) tarafından American Pharmacy Vol. NS 24 (8), Ağustos 1984 sayısından çevrilmiştir.

ZOPİKLON : YENİ BİR SİKLOPİRROLON HİPNOTİK(*)



Uykuya neden olan ilaçların nicelikleriyle ilgili tartışmalar yıllardır devam etmektedir. Günümüzde, yeni hipnotikleri olduğundan değerli, eski hipnotikleriye olduğundan değersiz gösterme eğilimi vardır. Eski hipnotiklerin kullanımıyla ilgili tüm tehlikeler iyi bilinir, yeni hipnotiklerin ise olası zararlarını tanımak için uzunca bir süre gerekmektedir. Şu anda, eski ilaçlar (örneğin: barbitüratlar, bromüroidler, piperidindionlar) kullanılmıyken, bu alana benzodiazepinler egemen olmuştur.

Son zamanlarda, yeni bir anksiyolitik ve hipnotik ajanlar sınıfı olan siklopirrolonlar ortaya çıkmıştır. Bu grup ilaçların, eskiden düşünülenin tersine tam olarak emniyetli olmadıkları bilinen benzodiazepinlerin yerine, oldukça ya-

rarlı bir seçenek olacağı iddia edilmektedir. Hem, siklopirrolonların hemde benzodiazepinlerin toksisitesi vardır, hastada çok az yan etkilere neden olup, eşit düzeyde tolere edilirler. Bununla beraber, siklopirrolonların büyük avantajı benzodiazepinlerden daha az residüel sedasyona ve aynı ölçüde reaksiyon zamanı yavaşlamasına neden olmalarıdır. Ayrıca, bağımlılık oluşturma potansiyelleri, benzodiazepinlerine kıyasla daha azdır. Bu nedenle, bu yeni hipnotik ajanlar grubu yakın bir gelecekte, insomni tedavisinde, benzodiazepinlerin yerini alabilir.

Zopiklon (zopiclone), siklopirrolon sınıfı hipnotiklerin ilk üyesidir. Fransada Rhone-Poulenc Pharma grubu tarafından geliştirilmiştir. Kimyasal formülü 6-(5-kloro

(*) Fethi Şahin (H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı) tarafından Pharmacy International 5,265,1984'den kısaltılarak çevrilmiştir.

-2-piridil]-7- [(4-metilpiperazin-1-il) -karboniloksi] -5,6-dihidro - pirolo [3,4-b] piperazin-5-on'dur. Literatürde ilk kez RP-27265 kod'u ile ortaya çıkmıştır ve «İmovane», «İmovance» ticari ismiyle pazarlanmaktadır.

Zopiklon kuvvetli hipnotik ve anksiyolitik etkiye sahiptir, uykuya dalma zamanını azaltır, uyku süresini artırır. Aynı zamanda uyanma sayısını azaltır ve fiziksel ve mental sağlığın yeniden kazanılması için önemli olan yavaş ritimli uykuda harcanan süreyi artırır.

Çeşitli hayvan deneyleri kullanılarak yapılan çalışmalarda zopiklonun, klordiazepoksit ve nitrazepam benzer farmakolojik profil ile önemli sedatif ve antikonvulsan aktivitesi gösterilmiştir. Zopiklonun, ³H-diazepam ve ³H-flunitrazepam'ın beyin sinaptik membranına bağlanmasını bloke ettiği bulunmuştur. Zopiklonun 1-10mg/kg. dozda sıçanlarda, beyin dopamin, norepinefrin, ve seretonin'inde değişiklik yapmadığı gözlenmiştir, fakat bu mediatörlerin metabolitlerinin azaldığı saptanmıştır, bu da, bu ilacın trankilizan etki mekanizmasının monoamin «turnover»i ile açıklanabileceğini gösterir.

Diazepamdan sonra görülen kaş gevşetici yan etki zopiklondan sonra görülmemiştir.

Zopiklon'un önemli anksiyolitik etkisi de vardır. İlacın yinelenen

uygulamaları sitokrom P450 içeriğinde ve NADPH-sitokrom c-redüktaz; aminopirin-N-demetilaz; anilin-hidroksilaz aktivitesinde bir değişiklik yapmamıştır. Sağlıklı; bozuk karaciğer fonksiyonlu; bozuk böbrek fonksiyonlu; geriatrik hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalar, zopiklonun sağlıklı kişiler yanında yukarıda sayılan hastalarda da sakıncasız olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Zopiklonun alkol ile etkileşimi saptanmamıştır.

Uykusuzluk şikayeti olan poliklinik hastalarında yapılan bir randomize çalışmada zopiklon artan dozlarda (5;7,5;10; 15 mg/kg) üç gün süreyle verilmiştir ve total uyku süresini, uyku etkinlik indeksini, uykunun 3. ve 4. safhasını artırdığı; 1. ve 2. safhasını azalttığı; REM uykusuna etki etmediği bulunmuştur. Nitrazepam'ın tersine ilacın, kesilmesi sırasında REM uykusu üzerine «rebound» etkisi yoktur.

Literatürde yapılan çalışmalar zopiklon'un trankilizan, hipnotik, anksiyolitik özelliklere sahip olduğunu kesin olarak göstermektedir. Bu bilgilerin ışığında ve ilacın yüksek emniyet aralığını da göz önüne alarak, özellikle ciddi yan etkilerinin olmaması zopiklon'un yeni sedatif ve hipnotik ilaçlar alanında önemli bir gelişme olarak dikkate alınmasını gerektirmektedir.

BÖBREK TAŞLARINA KARŞI BİR YETİM İLAÇ (Orphan Drug)*

Böbrek taşı bulunan kişilerin % 50 sinden fazlasında aynı zamanda idrar sitrat düzeyleri de düşüktür. Çözünmeyen böbrek taşlarının oluşumuna, işte bu kronik hipositratüri durumu yol açar. Hipositratüri de çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir: renal tübüler asidoz (asidin böbreklerden eliminasyonundaki defekt), yüksek miktarda hayvansal protein alımı veya kronik diyare-özellikle barsak rezeksiyonundan sonra.

Yeni bir yetim ilaç olan potasyum sitratın yeni taşların oluşum hızını azaltma veya bazı durumlarda taşları tamamen yoketme yeteneği olduğu bulunmuştur.

Charles Pak ve grubu tarafından Teksas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Merkezinde yapılan klinik çalışmalarda daha önce böbrek taşlarının alınması için 56 ameliyat geçirmiş 78 hasta ortalama 1.8 yıl boyunca potasyum sitrat ile tedavi altına alınmıştır. Tedaviden sonra yalnız 9 ameliyat gerekmiştir, bunlar da daha önceden varolan taşlar içindir. Yeni taşlar için hiçbir cerrahi işlem gerekmemiştir.

Sodyum sitrat tedavisinden önce hastalarda oluşan taşlar kalsiyum oksalat veya kalsiyum fosfattan ibarettir (böbrek taşlarının büyük ço-

ğunluğunu kalsiyum taşları oluşturur). İdrarın normal bir bileşeni olan potasyum sitrat, taş oluşturuca kalsiyum tuzlarının kristallenmesini önlediğinden taş oluşumunda inhibitör rol oynar.

Potasyum sitrat tedavisi yalnız ameliyat gereksinmesini ortadan kaldırmakla kalmaz, aynı zamanda taş oluşumunu yavaşlatır. Pak'ın hastalarının % 74'ünde tedavi sırasında taş oluşmamış, % 96'sında ise taş oluşma hızı yavaşlamıştır.

Hipositratüri başlıbaşına bir anomali olabileceği gibi diğer durumlarla birlikte de görülebilir. Örneğin, hiperkalsiüride mutad olarak uygulanan tiazid tedavisi sonucunda gelişebilir.

Pak ve arkadaşları tiazid tedavisi sırasında tekrar böbrek taşı oluşumu görülen 14 hasta üzerinde çalışmışlardır. Tiazid rejimine potasyum sitrat eklendiğinde taş oluşumu durmuş veya daha seyrek görülmüştür. Bu nedenle, Pak «potasyum sitrat, kalsiyum taşları için tiazid alan hastalarda ideal bir ek potasyum kaynağı olabilir» demektedir.

Potasyum sitrat Pak'ın grubunca geliştirilmiş ikinci yetim ilaçtır. Birincisi, FDA (Gıda ve

(*) Filiz Bulut Öner (Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı) tarafından, American Pharmacy, no 8, Aug. 1984'ten çevrilmiştir.

İlaç İdaresi) tarafından 1982'de 15 yıllık denemeden sonra onaylanmış olan sodyum selüloz fosfattır. Bu ilaç taş oluşturu ve genellikle yiyeceklerden kalsiyum absorpsiyonunun artması ile ilişkili bir hastalık olan absorptif hiperkalsiüride klinik olarak etkilidir.

Potasyum sitrat tedavisinin dikate değer tek yan etkisi gastrointestinal yakınmalardır, fakat bunlar dozaj şekline bağlı gibi görünmektedir.

Hastaların önemli kısmı sıvı preparasyonlar ile gastrointestinal problemlerden yakınırken, yavaş salınan (slow-release) tableti iyi tolere edilmiştir.

Portakal suyu doğal olarak potasyum sitrat içerdiğinden, bunu

içen hastaların sözkonusu ilacı almalarına gerek kalmadığı düşünülebilir. Ancak Pak, gerekli miktarda potasyum sitrat alabilmek için hastaların günde bir litreye yakın portakal suyu içmesi gerektiğine, bu miktarın ise çoğu hasta tarafından tolere edilemeyeceğine işaret etmektedir.

= Yetim ilaç (orphan drug), teşhis veya tedavide önemli yeri olan fakat çok ender hallerde kullanılan ilaçlara verilen addır, bazı antidotlar da bu gruba girmektedir. Kullanımlarının çok az olması nedeniyle (yararları çok kesin bile olsa) ekonomik değillerdir, kâr sağlamazlar, bu nedenle de sanayi bunları üretmeye yanaşmamaktadır.