

Kim. Yük. Müh. Nadir Sarışeker'in (Ansa)  
Konuşması

## TÜRKİYE İLAÇ AKTİF MADDE ENDÜSTRİSİ GENEL DURUMU VE GELİŞME İMKÂN LARI

Atatürk yılında düzenlenen bu toplantıda, 1981'e kadarki yıllarda ilaç aktif madde endüstrisinin ülkemizde nasıl hızla geliştiğini ve ne büyük boyutlarda olduğunu işlemeyi çok isterdim, Bu zevkten yoksunum; çünkü bu endüstri ülkemizde çok kısa bir geçmişe sahiptir, dolayısıyla henüz yeterince genişleyememiştir. Ancak ilk girişimlerde elde edilen sonuçlar ve bu alandaki ülke potansiyeli incelendiğinde hızla gelişme sağlanabileceği görülür.

İlaç endüstrimizin arzulanan düzeye ulaşması ve dışa bağımlılıktan kurtulması ilaç aktif madde üretiminden geçer.

Önce kısaca endüstrimizin **geçmişine** bakalım :

1930'lu yıllarda ülkemiz ilaç gereksinmesinin, tamına yakın oranda, hazır ilaç ithalatıyla karşılandığı görülür. Bu birinci dönemdir.

İlaç endüstrimizin ikinci dönemi hazır ilaç yapımıdır. İlk devirlerinde bu dönemin de zor koşullarda işlevini sürdürdüğünü ve "küçük birkaç laboratuvarıda ilaç, gerektiği gibi yapılamaz, ithal yolu tercih edilmelidir" görüşlerine karşı, devrin Sağlık Bakanı rahmetli Refik Saydam'ın yerli yapımıcılara destek olduğunu görürüz.

1970'den başlanarak, günümüzde ilaç endüstrimizin üçüncü dönemi yaşanmaktadır : Aktif madde üretim dönemi.

Bu son ve en önemli dönemin gelişmesi için bütün ilgililerin, elinden gelen çabayı görev bilmesi gerektiğine inanıyoruz. (1930'larda destek görüp günümüze değin hazır ilaç yapımını sürdüren bazı kuruluşlar için aktif madde üretimine olumlu katkıda bulunmak, görevden de öte, borçtur.)

İlaç endüstrimizin gelecekteki düzeyi de, aktif madde üretimine bakılarak ölçülebilecektir. Kolayca görüldüğü gibi ilaç endüstrimizde aktif madde dönemi çok gecikerek başlayabilmiştir.

### **Nasıl Gecikildi:**

1950'yi izleyen yıllarda ilaç endüstrimizde aktif madde döneminin başlatılması, ülkemize yeni girmeye başlayan yabancı ser-

mayeden beklenmiştir. Gelişmeye yeni başlayan İtalya ve İspanya gibi ülkelerde bu yolun olumlu sonuçlarının alınışı, ülkemiz için de ümit verici kabul edilmiştir. 1952'de çıkarılan yabancı sermayeyi teşvik kanunu ile ülkemizde ilaç üretimine başlayan yabancı kuruluşlara bir süre sonra aktif maddeye geçme şartı da konulmuştur. Sürekli ve İsrarlı bir takibin yapılmayışı ile bu şart temenni olarak kalmıştır. Böylece ülkemizdeki yabancı sermayeli kuruluşların hiçbirinde ciddi bir ilaç aktif maddesi üretimine girililmemiştir.

1970'lere kadarki dönemde yerli ilaç endüstrimiz, aktif maddeye geçmeyi kolaylaştıracak ölçüde yeterli teknoloji potansiyelinden ve yetişmiş teknik personelden yoksundu.

İlaç aktif madde üretimine yapılacak yatırımlar, diğer yatırımlara göre daha az kârlı görünümdeydi.

Yerli ilaç endüstrimizdeki kuruluşların büyük çoğunluğu, köklü bir aktif madde yatırımına giremeyecek küçük kuruluşlardan oluşuyordu. Büyük ilaç üreticisi sayılan bazı kuruluşlar ise yabancı lisansla ürettikleri preparatlar sebebiyle, bu sahadaki dünya monopollerinin stratejisine uygun biçimde davranmayı tercih etmekteydi.

Bütün bu ve benzer sebeplerle ülkemizde ilaç aktif madde yapımı konusu çok kere ütopya gibi görülmüş ve gösterilmeye çalışılmıştır. Günümüzde bile ilaç aktif madde endüstrisi için "ağır kimya endüstrisi kurulmadıkça, kurulup gelişemeyecek bir endüstri kolu" gibi söz edildiğine rastlanabilmektedir.

Oysa ülkemizde ilaç aktif madde üretimi esasen başlamıştır ve yeni oluşuna rağmen hızlı bir gelişmenin başlangıcındadır ve bu gelişim için uygun potansiyel mevcuttur. Elde edilen sonuçlara değinmeden önce ilaç aktif madde üretiminin temel yolları ile ülkemiz potansiyeline göz atmak yararlı olacaktır :

### **İlaç aktif maddeleri üç temel yolla yapılır :**

- a) Sentez yolu ile kimyasal maddeden başlayarak ilaç özelliğindeki kimyasal madde üretimi,
- b) Ekstraksiyon yolu ile bitkisel ya da hayvansal kökenli maddelerden ilaç aktif maddesi üretimi,
- c) Fermentasyon başlangıçlı komple ilaç aktif madde üretimi.

Temel kimya sanayii gelişmedikçe sentez yolunun büyük oranda dışa bağımlı kaldığı görülür.

Bu bağımlılık ekstraksiyon ve fermentasyon yolları için geçerli değildir. Özellikle fermentasyon yolu ülkemiz için son derece elverişlidir ve en önemli sonuçlara bu yolla gidilmiştir.

Ülkemize en elverişli yol; **Fermentasyon yoluyla ilaç** aktif maddesi üretimidir.

Endüstrileşmeye yeni başlayan ülkelerde ilkin tekstil endüstrisindeki gelişimin doğal oluşu gibi, tarım ülkesi Türkiye'nin ilaç aktif maddesine, - dışa bağılı olmadan - geçeceği ilk ve önemli yol, tarım ürünleriyle gerçekleştirilen fermentasyon yoluyla aktif madde üretimidir. İlaç endüstrimizin yıllık toplam aktif madde ithalatı 100 milyon dolar civarındadır. (D.P.T. ilaç aktif maddeleri alt komisyon raporu tablo 10 ile 1975'de 75 milyon \$ yer almaktadır.) Fermentasyon metoduyla üretilen antibiyotikler ve üretiminde fermentasyon kademeleri yer alan steroidlerin yıllık ithalat değeri 40 milyon dolar kadardır. O halde bu potansiyelin yeterince kullanılmasıyla sorunun % 40 kadarı çözümlenebilecektir.

Fermentasyona dayalı ilaç aktif madde üretimi % 80'i aşan oranda yerli girdi ile gerçekleştirilebilmektedir. Kurulan ve kurulacak tesislerin ihracata da yönetebildiği dikkate alınırca döviz kazancının daha da büyüdüğü görülür.

İşte bu örnek, ülkemizde on yıldan beri uygulanmaktadır.

D.P.T. IV. Plan dönemi alt komisyon raporunun 2. sahifesinde şu cümle yer almaktadır. "Gerçek anlamda ilk hammadde üretimi-ne, 1971 yılında ANSA'nın antibiyotik üretimine geçmesi ile başlanıldı." Model oluşu sebebiyle, ANSA örneğine kısaca göz atalım :

**1971'den itibaren ANSA'da temelden ilaç aktif maddesi üretimi :**

Yerli ilaç firmalarının katılmasıyla 1967'de başlayan girişim, 1971 başından itibaren bütün kademeleriyle Tetrasiklin ve 1972'de Oksitetrasiklin üretiyor. Ülke gereksiniminin tamamını karşılıyor. 1973'den itibaren ihracata başlanıyor, faaliyete gelişerek devam ediliyor. Günümüze kadar elde edilen sonuçların yıllık ortalama değerleri aşağıdaki gibi :

a) İç piyasaya verilen antibiyotikler : 40 ton (Yaklaşık 1.600.000 \$)

b) Pakistan ve Batı Almanya'ya ihracat : 40 ton (Yaklaşık 1.750.000 \$)

c) Ülkemizde üretilmeyen girdilerin ithalat değeri : (Yaklaşık 400.000 \$)

kolayca görülmektedir ki, ANSA modeli, yılda yaklaşık 3 milyon dolarlık net döviz kazancı yaratabilmektedir.

On yıllık faaliyet, döviz kazancının yanısıra bu endüstri dalında tecrübeli teknik personel yetişmesini de sağlamıştır. Böylece ANSA'nın ikinci önemli aşaması gerçekleştirilmiştir. Etkin ve kıymetli antibiyotiklerden Gentamisin Sülfat üretimine yönelik bu tesis, ANSA'ca projelendirilip geliştirilmiş, 10 Ocak 1981'den itibaren üretime başlanmıştır. ANSA'da Gentamisinin fermentasyon yoluyla ilk kademedan yapılışıyla, şimdiye kadar bazı firmalarca son kademe işlemleri için sürdürülen Gentamisin yarı mamul ithalatına gerek kalmamıştır.

Elde edilen sonuç daha ilk yıldan 2 milyon \$ lık döviz kazancıdır ve böylece Türkiye, dünyada Gentamisin aktif maddesi üreten 5. ülke olmuştur.

Neler yapılabileceğine örnek olması için sözü edilen ANSA modelinin yanısıra ülkemizde yürütülen diğer faaliyetlere de kısaca göz atmakta yarar vardır.

Başka neler yapılıyor :

1973'ten itibaren Ampisilin ve Amoksisilin gibi semisentetik penisilinlerin yapımına girilmiştir. Bu üretim günümüzde 5 ayrı şirketçe sürdürülmektedir. Bu üretimlerin ithal girdisi çokça olmakla birlikte, çağdaş teknolojiyle dış benzerleri gibi yapılmaktadırlar.

Fenasetin, Etambutol, Dihidroksi Sodyum Karbonat ve Deksametazon, Paracetamol, Trimethoprim, Medazepam gibi diğer birkaç aktif maddenin de yapımına başlanmıştır; sürdürülmektedir.

Sentez yapısındaki bu üretimlerin dış girdileri nisbeti, fermentasyon yolu üretime nazaran daha fazladır. Ancak gelecekte giderek daha ön safhalara geçilmesi ve döviz kazandırıcılıklarının artması beklenebilir.

T.M.O. tarafından Bolvadin'de kurulan Alkaloid tesisi üretime başladığında, ekstraksiyon yoluyla ilaç aktif maddesi üretiminin önemli bir modeli gerçekleştirilebilecektir. Keza Güney Anadolu'da

hint yağı üreten bir tesis faaliyete geçmiştir. Çay artıklarından kafein üretilmesinin projelendirildiği öğrenilmektedir. Fermentasyon yoluyla sitrik asit üretilmektedir.

Ampisilin üretimi ana girdilerinden fenil glisin için İstanbul'da ve glisirik asit yapımı için Gebze'de girişimlerde bulunduğu öğreniyoruz.

Neler Yapılabilir :

Öncelikle belirtilmelidir ki, amaç her şeyin yapılması değil, ekonomik boyutların altına düşmeyen tesisler kurulmasıdır. İç piyasa tüketimini aşan kapasiteler ise ihracat için kullanılmalıdır.

O halde kurulacak yeni tesislere konu seçiminde :

- a) İç piyasada bolca tüketilen mamuller,
- b) Kısmen universal yapıda tesislerde bir arada üretilebilen mamuller,
- c) Mümkün olduğunda, yeni teknolojilerle üretilen mamuller ve yeni ürünler,
- d) Yerli girdisi çok olan üretim cinsleri seçilmesine özen gösterilmelidir.

Öncelikle seçilmesi gerekenler :

a) Antibiyotiklerden :

Penisilin

Sefalosporin C başlangıcıyla, sefalosporin türevleri

Eritromisin (Makrolitler)

Linkomisin

Streptomisin

Rifamisinler

b) Steroidler konusu, en az kortizondan (tercihan daha önceki kademelerden) başlanarak, prednizolonlar ve biyosentez ve sentez kademelerinin hepsi gerçekleştirilerek Betametazon ve Dexametazona kadar gidilebilerek teknolojik potansiyel elde olduğunda girişilmelidir.

c) Vitaminlerden B12, ilkin ele alınabilir, fakat müstakil tesis yerine başka ürünlere kullanılan bir universal üniteye gerçekleştirilebilir.

Ülke Potansiyeli :

Son on yıl içinde ilaç hammadde endüstrimizin gelişimi için önemli birikimler sağlanmıştır :

## 1. Teknik ve Bilimsel Potansiyel;

Yukarıda faaliyetinden kısaca söz edilen ilk kuruluşların teknik kadroları, on yılı aşan süre içinde önemlice tecrübe edinmişlerdir. Üniversitelerin ilgili dallarındaki öğretim üyeleri, son yıllarda uygulamaya dönük sahalarla yakından ilgilenmektedirler.

Kısaca belirtirsek, ülkemiz eleman potansiyeli yeni teknolojiler üretebilecek seviyede değildir, fakat teknolojileri lokal şartlara başarıyla adapte edebilecek ve projelendirip uygulayabilecek düzeydedir.

## 2. Hammadde ve Yan Sanayii Potansiyeli;

Konumuzun başında da belirttiğimiz gibi, sentez üretimler girdilerinin büyük kısmını dışarıdan sağlamak zorundadır.

Öte yandan, Permentnasyon gerekli hammaddelerin büyük çoğunluğu, lokal temin edilmektedir, (mısır ve patates nişastaları, dekstrin, soya unu, mısır unu, alkol mayası... v.b.) besiyerlerinin gerektirdiği özellikleri sağlayabilecek şekilde bazı hammaddelerde kalite geliştirilmeleri elde edilmiştir.

İhtiyaçlar doğrultusunda geleceğe yönelik bazı olumlu araştırmaların sonuçları elde edilmiştir. Örneğin, Bolvadin Alkaloid tesisi devreye girince afyon küspesinden elde edilecek proteinin de fermentasyon endüstrisinde kullanılabileceği gözlenmiştir. Yakın gelecekte pamuk çekirdeği proteini de endüstriyel biçimde üretilip fermentasyonlarda kullanılabilir.

Son on (10) yıl içinde gelişen endüstri, önceden ithal zorunlu olan bazı cihazların yerli üretilmesini sağlamıştır. Günümüzde çeşitli boyutlarda fermentörler, inox reaktörler, bazı pompalar, küçük motor ve redüktörler, bazı sıcaklık kontrol enstrümanları, yerli üreticilerden sağlanabilmektedir.

Yukarıda sayılan olumlu gelişmelerin yanısıra belirtilmesi gerekir ki, yerli girdilerin (keza yerli cihazların) dış benzerlerinden daha yüksek fiyatlı oluşları günümüz gerçeğidir. Endüstri büyüyüp geliştikçe, bu dezavantajın da azalıp kaybolacağı ümit edilebilir.

**İlâç Aktif Madde Endüstrisi İstenen Hız ve Biçimde Gelişebiliyor mu?**

Hayır. Yukarıda sayılan olumlu girişimlere rağmen ülke çapında gelişim, olması gerektiği (benzer diğer ülkelerdeki) kadar hızlı

değildir. Tıkanıklıklarla muhtemel çözümlerim de kısaca incelemekte yarar görmekteyiz.

Hazır ilaç yapımıcısı bazı şirketlerin (genellikle yabancı sermayeli şirketlerle, büyük çapta lisanslı çalışan yerli şirketlerin) "son kademedan aktif madde üretimi" tarzında faaliyeti döviz kazancı sağlamamaktadır. Oysa bu tarz girişimler de teşvik tedbirleri yönünden, ilk kademedan üretimle aynı paralelde tutulmaktadırlar. Teşvikler, projenin kazandıracağı dövizle orantılı olmalıdır. Yönlendirme için somut bir öneri olarak, % 50'den fazla yerli girdi kullanılan projeler, gerice yöre projeleri gibi azami oranda teşvik edilmelidir.

Pekçok ilaç aktif maddesinin henüz üretilmeyişine karşılık, üretilen kalemlerden önemli tekrarlamalar görülmektedir. Örneğin, semisentetik penisilinler beş ayrı firmaca yapılmaktadır. İki firma fenasetin yapmaktadır. Bu gelişini dağınık fakat küçük boyutlu ünitelerin sayısını arttırmaktadır. Oysa, rantabilite, enter-nasyonal ekonomik kapasiteye yaklaşıldığı ve ulaşıldığı ölçüde artabilecektir. Her türün ülkemizde üretilmesi amacından çok ekonomik boyutta ve ihracat da yapılabilecek tesislere öncelik verilmeli, teşvik tabloları bu esasa göre düzenlenmelidir. (Konunun en açık örneği yakın geçmişte görülmüştür. ANSA'nın tüm ülke gereksinimine yeter kapasiteli Gentamisin ünitesinin açılışına rastlayan günlerde, aynı konuda bir başka girişim için teşvik verilmiştir.)

İlaç aktif maddelerinin ihracı öncelikle teşvik edilmelidir. İlaç aktif maddeleri ihracında uygulanan vergi iadesi nisbeti 24.4.1981 tarihine kadar en alt düzeyde kalmıştı. Yeni kararname ite olumlu bir teşvik gerçekleştirilmiştir.

A.E.T ile yapılan karma protokolde ilaç aktif maddelerinin büyük çoğunluğu 12 yıllık listeye sokulmuştur. (Değişiklik olmazsa, 1985'ten itibaren doğuş halindeki bu endüstri gelişim şansını kaybedebilir.) 22 yıllık listeye alınması gereklidir.

İlaç sanayiinde patent dışı olmak avantajdır. İtalya ve Japonya, bu sahadaki hızlı gelişmelerini büyük oranda patent dışı oluşlarına borçludurlar. Türkiye'nin ilaç sanayiinde patent dışı oluşu, sayılan ülkelere benzer adımlar atmasını kolaylaştırabilecektir. Bu avantaj gelecekte de titizlikle korunmalıdır".

Kısaca özetlersek :

Öz kaynakları yönünden önemli potansiyele sahip bu endüstri, faktörler iyi kullanılırsa, hızlı bir gelişmenin başlangıcındadır. 1990'ın Türkiye'sinde yukarıda sayılan pekçok aktif maddenin temelden başlanarak üretildiğini görmek fazla iyimserlik değildir.

İlgili ve etkili herkesin, bu gelişmeye elinden gelen olumlu çabayı katması gerektiğine inanıyorum.