

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçların Biyofarmasötik, Farmakokinetik ve Patent Değerlendirmeleri: Ülkemizde Eşdeğer İlaçların Geliştirilmesindeki Güncel Durum

Biopharmaceutics, Pharmacokinetics and Patent Evaluations of Drugs Used in the Treatment of COVID-19: Current Status in the Development of Generic Drugs in Turkey

Duygu Yılmaz Usta, Zeynep Şafak Teksin

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

COVID-19'un hızla yayılıp pandemi haline dönüşmesi sonucu hastalığa yakalanan pek çok kişinin durumunun hızla kötüleşmesi ve ölümlerin artışı acil tedavi gereksinimini doğurmuştur. Hastalıkla ilk kez karşılaşılmasından dolayı tedavi için sağlık otoriteleri tarafından onaylanmış bir ilaç ve/veya aşı bulunmamaktadır. Mevcut ilaçlar ortaya çıkan semptomların giderilmesi ve hastalığın ilerleyişini yavaşlatması amacıyla tedavide bilinen başka endikasyonlar için kullanılan ilaçlardır. Bu durum, hastalık hakkında veri yetersizliğinin yanı sıra kullanılan ve/veya kullanılması amaçlanan ilaçlar ve tedavi yaklaşımlarında da veri yetersizliğine neden olmaktadır. Bu derleme makalesinde, Türkiye'de ve dünyada COVID-19 tedavi protokollerinde kullanılan ilaçların biyofarmasötik ve farmakokinetik özellikleri, tedavi uygulamaları ve klinik araştırmaları, eşdeğer ilaç geliştirilmesi ve patent durumlarının güncel verilerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, biyofarmasötik, farmakokinetik, eşdeğer ilaç, patent

Geliş Tarihi: 06.07.2020

Kabul Tarihi: 24.08.2020

ABSTRACT

As a result of the rapid spread of COVID-19 and turning into a pandemic the deterioration of the condition of many people and the increase of deaths, caused the need for urgent treatment. There is no drug and/or vaccine approved by the health authorities for treatment because it is the first time the disease is encountered. The existing drugs are medicines used for other known indications in the treatment to relieve the symptoms and slow the progression of the disease. This situation causes data insufficiency in the drugs and treatment approaches used and/or intended to be used, as well as insufficient data on the disease. In this review article, it is aimed to evaluate the biopharmaceutics and pharmacokinetics properties, treatment applications and clinical researches, generic drug development and patent status of the drugs used in COVID-19 treatment protocols in Turkey and worldwide, with current data.

Key Words: COVID-19, biopharmaceutics, pharmacokinetics, generic drug, patent

Received: 07.06.2020

Accepted: 08.24.2020

ORCID ID: D.Y.U. 0000 0003 4035 7656, Z.Ş.T. 0000-0001-6359-5935

Yazışma Adresi/ Address for Correspondence: Prof. Dr. Zeynep Şafak Teksin, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Biyofarmasötik ve Farmakokinetik Bilim Dalı, Ankara, Türkiye E-posta: zsteksins@gazi.edu.tr

©Telif Hakkı 2020 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2020.119>

GİRİŞ

Korona virüs salgını ilk olarak Aralık 2019'da Çin'de gözlenmiş ve dünya genelinde birçok ülkede görülmesinin ardından, 11 Mart 2020'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından salgın pandemi olarak ilan edilmiştir (1). 2 Ağustos 2020 tarihi itibarıyla dünya genelinde toplam onaylanmış vaka sayısı 18.134.406, hastalık nedeniyle ölüm sayısı ise 690.787 olmuştur (2).

İlk görüldüğü tarihten sonra beklenmedik bir hızla dünyayı etkileyen bir salgına dönüşmesi ve hastalığın yüksek seviyede ölümle sonuçlanması etkin bir tedavi protokolü gerektirmiştir. Yeni koronavirüs (nCoV) daha önce insanlarda görülmeyen bir suştur ve ilk bulaştan sonra mutasyona uğradığı düşünülmektedir. İnsanlar bu virüse daha önceden maruz kalmadıklarından doğal bağışık da değildir. İvedi bir şekilde hazırlanan tedavi protokollerini oluşturan ilaçlar farklı hastalıkların tedavisinde endikedir ve uygulamalar hastanın klinik durumu göz önüne alınarak semptomatik ve/veya destekleyici tedaviler şeklinde ilerlemektedir (3).

Türkiye'de 11 Mart 2020 tarihinde ilk vakanın görülmesinin ardından hızlı bir şekilde önlemler alınmış, global tedavi protokollerini incelendikten sonra Sağlık Bakanlığı Türkiye için olası tedavide kullanılacak ilaçları ve gerekli bilgilendirmeyi yayımlamıştır (4-7). Vaka sayılarına ait güncel durum her gün Sağlık Bakanlığı covid19.saglik.gov.tr adresinden ilan edilmekte ve tedavi protokollerini güncellenmektedir.

Günümüzde COVID-19 için henüz kesinleşerek herhangi bir sağlık otoritesi tarafından onaylanan bir tedavi veya aşı bulunmamaktadır. Başlangıçta, aynı virüs ailesinde daha önceden etkin olduğu bilinen antiviral ilaçlarla bazı ilaç kombinasyonları denenmiştir. Söz konusu bu ilaçların spesifik olarak COVID-19 için tedavi protokollerinde yer almasında ve/veya geliştirilen yeni ilaç adaylarının etkinlik, güvenlik ve toksisitesinin değerlendirilmesinde ise veri yetersizliğiyle karşılaşmıştır. Tedavide yarar sağlayacağı düşünülen farklı endikasyonlar için kullanılan ilaç adaylarının yeniden dozlanması, bu dozlardaki ilaç etkinliğinin, davranışının ve ilaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi tedavinin etkinliği ve güvenliği için son derece önem taşımaktadır (8).

Bu amaçla dünya genelinde tedavi için pek çok ülkede ilaç, aşı ve klinik araştırmalar başlamış olup bu veriler devamlı güncellenerek erişime sunulmaktadır (9-12).

Yaşanan bu pandemi sürecinde acil tedavi gereksinimi sadece hangi ilacın tedavide kullanılacağı sorusunu değil bunun yanında tedavide kullanılmak istenen var olan ilaçların (Remdesivir[®], Gilead Sciences, Inc. gibi) patent hukuku kapsamında patent hakları, zorunlu lisans uygulaması ve kamu yararı gibi soruları da bu zorlu sürecin içine dahil etmiştir (13). Bu kapsamda, COVID-19 ile ilgili güncel patent araştırmaları ve hukuksal boyutun da takip edilmesi gerekmektedir (14).

Bu derleme makalesinde, tedavi protokollerinde kullanılan ilaçların biyofarmasötik ve farmakokinetik özellikleri, yürütülen klinik araştırmalar, ülkemizde tedavi protokolünde yer alan ilaçların eşdeğerlerinin geliştirilmesi amacıyla yapılan çalışmalar ve patent durumları güncel veriler kapsamında değerlendirilmiştir.

COVID-19 Tedavi Protokolünde Kabul Gören İlaçların Biyofarmasötik ve Farmakokinetik Özellikleri

Giriş kısmında da belirtildiği üzere henüz etkinliği ve güvenliği onaylanan bir tedavi ve aşı olmamakla birlikte günümüzde, koronavirüslerin geldiği aileden olup farklı hastalıklara sebep olan virüslerin tedavisinde kullanılan bazı antiviraller (ritonavir ve lopinavir gibi), semptomların iyileştirilmesi için antibiyotikler (azitromisin gibi), kortikosteroidler (metilprednizolon gibi), vitaminler (C vitamini gibi), immunomodulatorler (nitazoksanit ve ivermektin gibi), ibuprofen, indometazin, sitokin antagonistleri gibi destekleyici ajanlar ve iyileşen hastalardan elde edilen plazma tedavisi gibi seçenekler denenmektedir (15-17).

Bu makalede, Türkiye'de en son (31 Temmuz 2020) tedavi şemasında da bulunan (Tablo 1) ve dünyada hidrosiklorokin, oseltamivir, lopinavir/ritonavir, favipiravir ve remdesivir gibi en sık kullanılan ilaçlar incelenmiştir. Bu ilaçlara ait sağlık otoritelerinin kanıt görüşü Tablo 2'de sunulmaktadır. Ayrıca, yapılan değerlendirmelerde COVID-19 tedavisine yönelik farklı protokollerde yer alan aynı ve/veya farklı ilaçlara ait henüz yeterli verilerin oluşmadığı da görülmektedir.

Tablo 1. Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen tedavi şeması (4-7) ve en son (31 Temmuz 2020) erişkin hasta tedavisi

İlaç Adı	Günlük Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
1. Ayaktan İzlenecek Asemptomatik Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri		
Hidroksiklorokin ¹ 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
ve / veya		5 gün
Favipiravir ² 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
2. Ayaktan İzlenecek Komplike Olmayan veya Hafif Pnömonisi Olan Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi Önerileri^{3,4}		
Hidroksiklorokin ¹ 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
ve / veya		
Favipiravir ² 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
3. Yatış Endikasyonu Olan Covid-19 Olgularında Tedavi Önerileri^{3,4}		
a) Komplike Olmayan Olası/Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ¹ 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
ve / veya		
Favipiravir ² 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
b) Hafif Seyirli Pnömonili (Ağır Pnömoni Bulgusu Olmayanlar) Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ¹ 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
ve / veya		
Favipiravir ² 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
c) Ağır Pnömonili Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Tedavi		
Hidroksiklorokin ¹ 200 mg tablet	2x200 mg tablet, oral	5 gün
ve / veya		
Favipiravir ² 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
d) Hidroksiklorokin Tedavisi Alırken Kliniği Ağırlaşan ya da Pnömoni Bulguları İlerleyen Olgularda Tedavi		
Favipiravir ² 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
e) COVID-19 Kesin Tanılı Gebelerde Tedavi		
Lopinavir 200 mg / ritonavir 50 mg tablet	2 x 2 tablet, oral	10-14 gün

NOT:

¹ Hidroksiklorokin QT aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. QT uzaması açısından riskli olan hastalarda hidroksiklorokin kullanımından kaçınılmalıdır.

² Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

³ Bu ilaçların farklı nedenler ile kullanılmadığı hastalarda, lopinavir/ ritonavir gibi alternatif ajanlar ilgili literatür desteğiyle hasta özelinde değerlendirilebilir.

⁴ İnfluenza mevsimi geçtiği ve COVID-19'a bir etkinliği gösterilmediği için oseltamivirin ampirik tedavide kullanılması önerilmez, sadece influenza tanı testi pozitif olgularda verilmelidir. Favipiravirin influenzaya etkili olması nedeniyle, bu ajanın kullanıldığı hastalarda, influenza tanısı doğrulansa bile oseltamivir eklenmesi gerekmez.

Tablo 2. Sağlık otoritelerinin COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlara ait kanıt tablosu (18, 19)

İlaç	EMA	FIP kılavuzu	WHO kılavuzu	CPA kılavuzu	CDC kılavuzu	Çin kılavuzu	Klinik araştırmalar
Hidroksiklorokin sülfat	*	-	-	-	-	-	X, V
Osetamivir	-	-	-	-	-	-	-
Favipiravir	-	-	-	*	-	-	-
Remdesivir	-	-	-	-	-	-	-
Lopinavir/Ritonavir	-	*	-	*	-	*	X, V

*: önerilmektedir, X: anlamlı etki, V: kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktur, -: önerilmemektedir veya güncel klinik araştırma sonucu yoktur, EMA: Avrupa İlaç Ajansı, FIP: Uluslararası Eczacılık Federasyonu, WHO: Dünya Sağlık Örgütü, CPA: Çin Eczacılar Birliği, CDC: ABD Hastalıklarla Mücadele Merkezleri.

Favipiravir

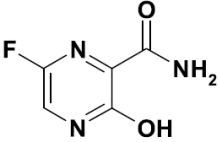
Favipiravir, influenza ve diğer birçok RNA virüsünün RNA'ya bağlı RNA polimerazını (RdRP) seçici ve güçlü bir şekilde inhibe eden yeni bir antiviral bileşiktir ve bu antiviral bileşik Mart 2014'te Japonya'da yaşanan influenza salgını üzerine onay almıştır (20, 21).

Favipiravir, hücrelerde aktif bir fosforile forma dönüştürülür ve viral RNA polimeraz tarafından bir substrat olarak tanınır, böylece RNA polimeraz aktivitesini inhibe eder (22). Favipiravirin bu özelliği bir RNA virüsü olan SARS-CoV-2 üzerinde potansiyel antiviral etkiye sahip olabileceği düşünülmüştür.

Favipiravir, doğrusal olmayan, zaman ve doz bağımlı farmakokinetiğe sahiptir (23). Aldehit oksidaz tarafından hem metabolize hem de inhibe edildiğinden, yeterli kan seviyeleri elde etmek için ilk oral yükleme dozu gereklidir (24).

Favipiravire ait biyofarmasötik ve farmakokinetik özellikler ile tedavi protokolünde dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 3-5'de verilmiştir:

Tablo 3. Favipiravirin biyofarmasötik özellikleri (21, 25, 26)

Kimyasal Yapısı	Kimyasal adı, kapalı formülü ve molekül ağırlığı	Ticari ürün, dozu, veriliş yolu	pKa	Log P	Sudaki çözünürlüğü
	6-floro-3-hidroksipirazin-2-karboksamit C ₅ H ₄ FN ₃ O ₂ 157.1 g/mol	Avigan® Toyama Kimya Fujifilm grup 200 mg tablet Oral	5.1	0.49	8.7 mg/mL

Tablo 4. Favipiravirin farmakokinetik özellikleri* (24, 27, 28)

Oral biyoyararlanımı	Maksimum kan konsantrasyonu ve süresi	Yarılanma süresi (t _{1/2})	Proteinlere bağlanma	Metabolizma/ Eliminasyon	Diğer
>% 95	C _{max} : 51.5 µg/mL t _{max} : 0.5 saat	2-5.5 saat	%54 plazma proteinlerine bağlanır. Bunun %65'i serum albümin, %6.5'u α1-asit glikoproteine bağlanır.	Karaciğerde aldehit oksidaz ve ksantin oksidaz ile hidroksilasyon. Böbreklerden atılım.	Yiyecek etkisi yoktur. Aldehit oksidaz ve CYP8'i inhibe ederken, CYP enzimlerini indükler. Dağılım hacmi:15-20 L

*Veriler birinci gün günde iki kez 1800 mg, ardından 2-4. günlerde günde iki kez 800 mg favipiravir verilmesiyle elde edilmiştir.

Tablo 5. COVID-19 tedavi protokolünde Favipiravir için dikkat edilmesi gereken hususlar (7, 18, 29)

Önerilen doz Veriliş yolu Dozaj şekli	Kontrendikasyon	Yan etki /Toksite	Özel hasta grubu	Önemli ilaç etkileşimleri
200 mg Oral Tablet	-	Hiperürisemi, ishali nötrofil sayısında azalma, bulantı, psikiyatrik semptomlar	Hamilelikte kontrendikedir, anne sütünde metabolitine rastlanmıştır.	Parasetamol Pirazinamid Pioglitazon Repaglitin Rosiglitazon Moksonidin Trepstinil Potansiyel etkileşim: -Yakın izlem -Doz ayarlaması -Uygulama zamanı değişikliği

Hidroksiklorokin sülfat

Hidroksiklorokin sülfat, klorokine bir hidroksil grubu ilave edilerek 1946'da sentezlenmiş, klorokin direnci olmayan sıtma profilaksisi, komplike olmayan sıtma, sistemik lupus eritematozus, akut romatoid artrit ve kronik romatoid artrit tedavisinde endike bir bileşiktir (30, 31).

Hidroksiklorokin farklı hastalıkların tedavisinde etkinlik sağlayan birçok farmakolojik mekanizması olmasına rağmen bu mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır.

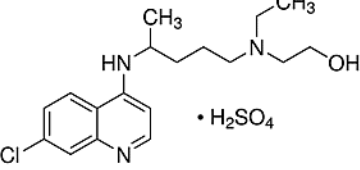
Etkilerinin bağlı olduğu mekanizmalar sülfidril grupları ile etkileşim, enzim aktiviteleri ile etkileşim, DNA bağlama, lizozomal membranların stabilizasyonu, prostaglandin oluşumunun baskılanması, PMNL kemotaksis ve fagositozunun baskılanması, monositlerden interlökin-1 salımının engellenmesi ve nötrofil süperoksit salımının baskılanmasını içermektedir (5).

Hidroksiklorokin hücre dışı ortamda çoğunlukla pozitif yüklü protonlanmış formda bulunan zayıf bazdır ve bu pozitif yük onu hücre zarını geçemez hale getirir. Bir hücreye giren protonlanmış kısım hızla protonlanır ve endozomlar, golgi vezikülleri ve lizozomlar gibi asidik, düşük pH'lı organellerde toplanarak pH'yı yükseltir (32, 33).

Etkin maddenin yukarıda bahsedilen özelliklerinden dolayı COVID-19 tedavisi için kullanılabilir çeşitli yaklaşımlar öne sürülmüştür. Bu yaklaşımlardan ilki endozomlardaki yükselen pH ile SARS-CoV ve SARS-CoV-2 gibi virüslerin füzyonunu azaltılması ve hücreye girişin engellenmesi, ikincisi SARS-CoV ve SARS-CoV-2'nin hedeflediği reseptör olan ACE2'nin terminal glikosilasyonunu inhibe ederek, hücreye giriş yaptığı yer olan ACE2 afinitesini azaltması olduğu ileri sürülmüştür (33, 34-36).

Hidroksiklorokin sülfata ait, biyofarmasötik ve farmakokinetik özellikler ile tedavi protokolünde dikkat edilmesi gerekenler Tablo 6-8'de verilmiştir:

Tablo 6. Hidroksiklorokin sülfatın biyofarmasötik özellikleri (25, 31, 37)

Kimyasal Yapısı	Kimyasal adı, kapalı formülü ve ağırlığı	kapalı ve molekül	Ticari ürün dozu, veriliş yolu	pKa	Log P	Sudaki çözünürlüğü
	2 - [[4 - [(7-Kloro-4-kinolil) amino] pentil] etilamino] etanol sülfat (1: 1) C ₁₈ H ₂₆ ClN ₃ O.H ₂ SO ₄ 433.95 g/mol		Plaquenil® Sanofi Aventis 200 mg tablet Oral	9.67	3.87	0.0261 mg/mL

Tablo 7. Hidroksiklorokin sülfatın farmakokinetik özellikleri* (31, 37, 38)

Oral biyoyararlanımı	Maksimum kan konsantrasyonu-süresi	Yarılanma süresi (t _{1/2})	Proteinlere bağlanma	Metabolizma/ Eliminasyon	Diğer
%67-74	C _{max} kan: 129.6 ng/mL t _{max} kan: 3.26 saat	Kanda: 22.4 gün Plazmada: 123.5 gün	Toplamda %50'si proteinlere bağlanır. S enantiyomer: %64 proteinlere, %50 serum albümin, %29 α-1-asit glikoproteine bağlanır. R enantiyomer: %37 proteinlere, %29 serum albümin, %41 α-1-asit glikoproteine bağlanır.	CYP3A4 ile aktif metabolitine dönüşür. %40-50'si renal yolla, %16-21'i değişmeden idrarla, %5'i deri ve %24-25'i feçesle atılır.	Kanda dağılım hacmi: 5522 L Plazmada dağılım hacmi: 44.257 L Klirensi: 96 mL/dak

*Veriler tek doz 200 mg hidroksiklorokin sülfat verilmesiyle elde edilmiştir.

Tablo 8. COVID-19 tedavi protokolünde hidroksiklorokin sülfat için dikkat edilmesi gereken hususlar (5, 18, 39)

Önerilen doz Veriliş yolu Dozaj şekli	Kontrendikasyon	Yan etki / Toksikite	Özel hasta grubu	Önemli ilaç etkileşimleri
200 mg Oral Tablet	Amiodaron Dekspropoksifen Rifampisin Sarı kantaron	Yaygın: Karın krampları, bulantı, kusma, ishal. Majör: Kardiyovasküler etkiler (QTc uzaması dahil), hematolojik etkiler, retina toksisitesi	Fayda risklerden daha fazlaysa hamilelikte kullanılabilir. Lohusa ve emziren annelerde kullanılmamalıdır.	Amitriptilin Azitromisin Adalimumab Essitalopram Flurfenazin Haloperidol Klaritromisin Lopinavir/Ritonavir Moksifloksasin Ondansetron Propofol Dabigatran/Edoksaban /Betriksaban Hidroksidon Ketiapin Klorpromazin Klozapin Lityum Risperidon Sevofluran Sitolapram

Lopinavir/Ritonavir

Lopinavir/ritonavir, Abbott tarafından geliştirilen ve Eylül 2000'de FDA tarafından HIV enfeksiyonu için antiretroviral tedavide kullanım için onaylanmış bir proteaz inhibitörüdür. 2003 salgını sırasında SARS-CoV tedavisi için de lopinavir/ritonavir kombinasyonu kullanılmıştır (34, 40).

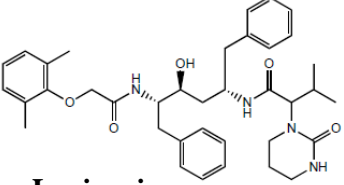
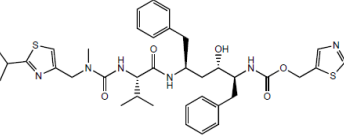
Lopinavir viral proteaza bağlanır ve Gag-Pol polipeptidinin ayrılmasını önler, bu da olgunlaşmamış, enfeksiyöz olmayan viral partiküllerin oluşmasına neden olur.

Ritonavir, sitokrom P450 3A (CYP3A) metabolizmasını inhibe ederek lopinavirin plazma konsantrasyonunu artırır (41).

Şiddetli akut solunum sendromu (SARS) salgını sırasında, lopinavir/ritonavirin akut solunum sıkıntısı sendromuna (ARDS) ilerlemeden önce pik viral yükü azaltmak için hastalığın erken evresinde klinik fayda sağladığı görülmüştür (41). Olası faydası nedeni ile tedavide kullanımı önerilmekle birlikte diğer ilaçlarla olan etkileşimi mutlaka yakından izlenmelidir.

Lopinavir/ritonavirin biyofarmasötik ve farmakokinetik özellikleri ile tedavi protokolünde dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 9-11'de verilmiştir:

Tablo 9. Lopinavir/ritonavirin biyofarmasötik özellikleri (25, 42-44)

Kimyasal Yapısı	Kimyasal adı, kapalı formülü ve molekül ağırlığı	Ticari ürün, dozu, veriliş yolu	pKa	Log P	Sudaki çözünürlüğü
 <p>Lopinavir</p>	<p>[1S-[R*(R*),3R*,4R*]]-N-[4-[[2,6-Dimetilfenoksi]-asetil]amino]-3-hidroksi-5-fenil-1-(fenilmetil)pentil]tetrahidro-α-(1-metiletil)-2-okso-1(2H)-pirimidineasetamit</p> <p>$C_{37}H_{48}N_4O_5$ 628.80 g/mol</p>	<p>Kaletra® Abbvie 200 mg/50 mg (L/R) Oral</p>	Nötral	2.8	0.00192 mg/mL
 <p>Ritonavir</p>	<p>10-hidroksi-2-metil-5-(1-metiletil)-1-[2-(1-metiletil)-4-tiazolil]-3,6-diokso-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridekan-13-oik asit, 5-tiazolilmetil ester, [5S-(5R*, 8R*, 10R*, 11R*)]</p> <p>$C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$ 720.95 g/mol</p>		4.24	3.9	0.00126 mg/mL

Tablo 10. Lopinavir/ritonavirin farmakokinetik özellikleri* (45-47)

Oral biyoyararlanımı	Maksimum kan konsantrasyonu-süresi	Yarılanma süresi ($t_{1/2}$)	Proteinlere bağlanma	Metabolizma/ Eliminasyon	Diğer
Antiviral aktivite lopinavire bağlıdır. Lopinavirin biyoyararlanımı yaklaşık %25'tir. Biyoyararlanımı arttırmak için ritonavir ile birlikte verilir. Mutlak biyoyararlanım belirlenmemiştir.	C_{max} : 9.8±3.7-11.8±3.7 µg/mL t_{max} : 4.4 saat	6.9±2.2 saat	>%98 hem albümin hem de α -1-asit glikoproteine yüksek oranda bağlanır.	CYP3A enzimleri ile metabolize olur. Büyük çoğunluğu feçes olmak üzere, feçes ve idrarla atılır.	Yiyecek etkisi vardır. Tablet formu için yiyecek ile birlikte alındığında AUC yaklaşık %19 oranında artarken, oral çözelti formülasyonunun AUC'sini yaklaşık %130 oranında artırır. Dağılma hacmi: 16.9 L'dir. Klirens: 6-7 L/saat

*Veriler Kaletra (200 mg/50 mg) tablet verilmesiyle elde edilmiştir.

Tablo 11. COVID-19 tedavi protokolünde lopinavir/ritonavir için dikkat edilmesi gereken hususlar (6, 18, 25)

Önerilen doz Veriliş yolu Dozaj şekli	Kontrendikasyon	Yan etki /Toksosite	Özel hasta grubu	Önemli ilaç etkileşimleri
200 mg/50 mg (L/R) Oral Film kaplı tablet	Lopinavir / ritonavire veya formülasyondaki herhangi bir bileşene karşı duyarlılık varsa güçlü CYP4503A indükleyicileri ile birlikte kullanılmamalıdır.	Yaygın: Gastrointestinal intolerans, bulantı, kusma, ishal Majör: Pankreatit, hepatotoksosite, kardiyak anomali	Etanol içeriği nedeniyle oral çözüldüğü için kaçınılmalıdır. Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.	Fentanil Digoksin Kinidin Bepriidil Klaritromisin Rivaroksaban Vorapaksar Rifampisin Salmeterol Alfuzosin Ranolazin Amiodaron Dronedaron Anti-gut ajanlar Astemizol Terfenadin Fusidik asit Pimozid Lurasidon Ketiapin Avanafil Vardenafil Ergot alkaloidleri Sisaprit
				Dikkatli izlem gerektirir.
				Önerilmez
				Kontrendike

Osetamivir

Osetamivir, influenza tedavisi ve profilaksisi için güçlü ve seçici bir antiviral ajan olarak geliştirilen, aktif metabolitin (oseltamivir karboksilatın) bir ön ilacıdır. Oral olarak alınabilen tek nöraminidaz inhibitörü olan bileşik enfekte olmuş konakçı hücrelerden influenza virüslerinin salınması için gerekli olan nöraminidaz enzimlerini inhibe eder, bu da yeni konakçı hücrelerin enfeksiyonunu ve solunum yolu boyunca viral yayılmasını önler (48).

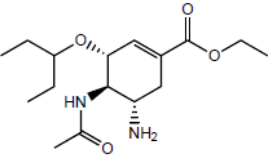
Osetamivirin plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması ve sitokrom P450 ve glukuronidaz sistemlerinden bağımsız metabolizması gibi farmakokinetik

özellikleri, bu mekanizmalar yoluyla ilaç etkileşimleri açısından herhangi bir problem yaratmayacağını gösterir (4).

Osetamivirin de tedavi protokolünde yer alan ilaçlar gibi COVID-19 için kullanımını destekleyen kesin veriler bulunmamaktadır. Ancak hastalığın seyrinin klinik olarak influenzaya benzemesi nedeni ile tedavi protokollerine dahil edilmiştir.

Osetamivirin biyofarmasötik ve farmakokinetik özellikleri ile ait tedavi protokolünde dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 12-14'te verilmiştir:

Tablo 12. Osetamivirin biyofarmasötik özellikleri (49,50)

Kimyasal Yapısı	Kimyasal adı kapalı formülü ve molekül ağırlığı	Ticari ürün, dozu, veriliş yolu	pKa	Log P	Sudaki çözünürlüğü
	Etil (3R, 4R, 5S) -4-asetamido-5-amino-3-pentan-3-iloksisikloheksen-1-karboksilat C ₁₆ H ₂₈ N ₂ O ₄ 312.4 g/mol	Tamiflu® – Roche Oseflu® – Neutec Enzaflu® - Abdi İbrahim 30, 45, 75 mg kapsül Oral	7.7	1	0.686 mg/mL

Tablo 13. Oseltamivirin farmakokinetik özellikleri* (48, 49, 51-53)

Oral biyoyararlanımı	Maksimum kan konsantrasyonu-süresi	Yarılanma süresi (t _{1/2})	Proteinlere bağlanma	Metabolizma/ Eliminasyon	Diğer
Oseltamivirin biyoyararlanımı düşükken, aktif metabolitin biyoyararlanımı yaklaşık %75-80'dir.	C _{max} : 65 ng/mL t _{max} : 2-3 saat C _{max} karboksilat: ng/mL t _{max} karboksilat: 6-10 saat	8.2 saat	Oseltamivir %42, oseltamivir karboksilat %3 plazma proteinlerine bağlanır.	Oseltamivir karaciğerdeki esterazlarla aktif metaboliti oseltamivir karboksilata metabolize edilir. Aktif metabolitine dönüşen oseltamivir %90 böbreklerden, %20'den az olmak üzere feçesle uzaklaşır.	Klirens: 18.8 L/saat Hem kendisi hem de aktif metaboliti CYP450 ve izoformları için substrat ya da inhibitör değildir. Gıda, oseltamivirin emilim oranını veya derecesini önemli ölçüde etkilemez.

*Veriler günde iki doz 75 mg kapsül oseltamivirin verilmesiyle elde edilmiştir.

Tablo 14. COVID-19 tedavisi protokolünde oseltamivir için dikkat edilmesi gereken hususlar (4, 18)

Önerilen doz Veriliş yolu Dozaj şekli	Kontrendikasyon	Yan etki /Toksosite	Özel hasta grubu	Önemli ilaç etkileşimleri	
75 mg Oral Sert kapsül	Belirtilen kontrendikasyonu yoktur.	Çok yaygın: Kusma, öksürük, baş ağrısı, bulantı, uykusuzluk Yaygın: Üst solunum yolu enfeksiyonları, ağrı, sersemlik, otitis medya, konjunktivit, rinore	Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.	Entekavir Metotrekast Pemetrekset Favipiravir İnfluenza aşısı	Hasta takibi Doz ayarlaması Önerilmez

Remdesivir

Ebola tedavisi için Gilead Sciences, Inc. tarafından geliştirilen remdesivir (GS-5734), filovirüsler, paramikrovirüsler, pnömovirüsler ve koronavirüsler, solunum sinsityal virüsü, Nipah virüsü, Ebola virüsü (EBOV), Orta Doğu solunum sendromu (MERS-CoV) gibi çeşitli virüslere karşı geniş spektrumlu bir antiviral aktiviteye sahip bir adenosin analogunun monofosforamidat ön ilacıdır (54,55).

Koronavirüslerle ilgili olarak, remdesivirin MERS-CoV ve SARS-CoV-1 dahil olmak üzere tüm hayvan ve insan koronavirüslerini *in vitro* inhibe ettiği gösterilmiştir (55).

Remdesivirin hem *in vitro* hem de *in vivo* deneylerden elde edilen kanıtlara dayanarak koronavirüsü inhibe ettiği ve profilaktik ve terapötik olarak (enfeksiyonun erken aşamasında) solunum fonksiyonlarını iyileştirdiği

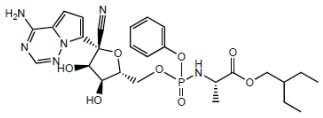
bulunmuştur (56). Bununla birlikte, COVID-19 hastalarındaki kanıtlar sınırlı kalmıştır.

Fosforamidatların yüksek ilk geçişli hepatik ekstraksiyonu ve beklenen düşük biyoyararlanım nedeniyle, remdesivirin oral uygulaması henüz bulunmamaktadır. I.V. uygulamasını takiben remdesivir, plazmada hızla ara metabolit ve nükleosit analoguna dönüştürülür (57).

Remdesivir farmakokinetik çalışmalarının çoğu, Ebola tedavisi için *in vitro*, *in vivo* ve sınırlı klinik çalışmaları kapsamaktadır. İnsan farmakokinetik etkileşim çalışmalarının eksikliğinden dolayı hem remdesivir hem de ara ve aktif metabolitleri ile ilaç-ilac etkileşimlerini ölçmek için mekanik fizyolojik temelli farmakokinetik (PBPK) modelleme çalışmaları bulunmaktadır (57).

Remdesivirin biyofarmasötik ve farmakokinetik özellikleri ile ait tedavi protokolünde dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 15-17'de verilmiştir:

Tablo 15. Remdesivirin biyofarmasötik özellikleri (25, 58, 59)

Kimyasal Yapısı	Kimyasal adı, kapalı formülü ve molekül ağırlığı	Ticari ürün, dozu, veriliş yolu	pK _a	Log P	Sudaki çözünürlüğü
	2-etilbütül (2S) -2 - [[(2R, 3S, 4R, 5R) -5- (4-aminopirrololo [2,1-f] [1,2,4] triazin-7-il) -5 siyano-3,4-dihidroksioksolan-2-il] metoksifenoksifosforil] amino] propanoat C ₂₇ H ₃₅ N ₆ O ₈ P 602,6 g/mol	Veklury® Gilead Sciences 100 mg enjeksiyonluk toz	-	1.9	Suda çözünmez 0.339 mg/mL Alkolde çözünür. Aktif polimorfu Form II

Tablo 16. Remdesivirin farmakokinetik özellikleri* (60, 61)

Maksimum konsantrasyonu	kan	Yarılanma süresi ($t_{1/2}$)	Proteinlere bağlanma	Metabolizma/ Eliminasyon	Diğer
1.gün C_{max} : 5440 ng/mL 5. gün C_{max} : 2610 ng/mL		69 dak	Serbest remdesivirin plazma proteinlerine bağlanma düşüktür.	Baskın olarak trifosfat metabolitine metabolize olur. %74'ü idrar %18'i feçesle atılır.	CYP2C8, CYP2D6 ve CYP3A4 substratıdır.
1.gün t_{max} : 0.98 saat 5. gün t_{max} : 089 saat					

*Sağlıklı gönüllülerde 1.gün 200 mg ve sonraki 4 gün 100 mg dozda 30 dakikalık remdesivir IV infüzyonun verilmesiyle elde edilmiştir.

Tablo 17. COVID-19 tedavi protokolünde remdesivir için dikkat edilmesi gereken hususlar (55, 60, 62)

Önerilen doz Veriliş yolu	Kontrendikasyon	Yan etki /Toksosite	Özel hasta grubu	Önemli ilaç etkileşimleri
1. günde 200 mg tek bir yüklemeye dozu, devam eden günlerde 100 mg IV infüzyon yolu ile idame dozu	Hepatotoksosite riski olan ilaçlarla birlikte kullanımı önlenmelidir.	Artmış karaciğer enzimleri, ishal, döküntü, böbrek yetmezliği ve hipotansiyondur.	Yeterli veri yoktur.	Metamizol ile birlikte kullanımda izlem önerilir. CYP enzimlerini (karaciğer enzimlerindeki geçiş artış nedeni ile) indüklemeye potansiyeli vardır. Ancak ilaç-ilaç etkileşimi için kesin veri bulunmamaktadır.

Tosilizumab

Tosilizumab, otoimmün ve enflamatuar durumları tedavi etmek için kullanılan bir IL-6 inhibitör monoklonal antikordur. Tosilizumabın orta ila şiddetli romatoid artrit, dev hücre arteriti, poliyartiküler juvenil idiyopatik artrit, sistemik juvenil idiyopatik artrit ve sitokin salım sendromunu tedavi ettiği gösterilmiştir (63).


SARSCoV-2 ile enfekte olmuş hastalardan elde edilen veriler, ciddi vakaların ARDS'ye ilerleyen bir sitokin fırtınası ile karakterize olabileceğini göstermiştir. Bu hasta grubunda steroidlerle yanıt alınamaması nedeniyle hedefe yönelik antisitokin tedavilerin faydalı olabileceği düşünülmüştür.

Bu tedaviler içinde tosilizumab ön plana çıkarak pek çok ülkenin tedavi kılavuzuna girmiştir. Artmış inflamasyonun gösterildiği ağır seyirli olgularda tek veya iki doz olarak uygulanmaktadır (15).

Sağlık Bakanlığı ise ülkemizde COVID-19 enfeksiyonu tanısı konulan hastaların tedavisi için; 4-8 mg/kg olmak üzere toplam 400 mg kullanılmasını önermiştir. Klinik semptom ve bulgularda iyileşme olmaması halinde 12 saat sonra aynı doz tekrarlanır. Tedavi dozu tek seferde 800 mg'ı geçmemelidir (64).

Gebelik, nötropeni, aktif tüberküloz, aktif hepatit B veya C, alerji, hipersensitivite varlığında kullanılmamalı, karaciğer fonksiyonları ve trombosit sayısı izlenmeli, divertikülit öyküsü olan hastalar gastrointestinal perforasyon açısından yakın izlenmelidir (65).

Tablo 18. Tosilizumabın biyofarmasötik özellikleri (66)

Kimyasal Yapısı	Kapalı formülü ve molekül ağırlığı	Ticari ürün, dozu, pKa* veriliş yolu	Log P*	Sudaki çözünürlüğü*
	C ₆₄₂₈ H ₉₉₇₆ N ₁₇₂₀ O ₂₀₁₈ S ₄₂ 148000.0 Da	Actemra® Roche 200/400/80 mg infüzyonluk çözelti 162 mg Enjeksiyonluk çözelti	-	-

*Veriye ulaşılamamıştır.

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar ve Ülkemizde Eşdeğer İlaçların Geliştirilmesindeki Güncel Durum

COVID-19 pandemisi süresince ülkemizde kullanılmakta olan tedaviler, rehber kullanımı, yürütülmekte olan, planlanan klinik araştırmalar ile diğer bilimsel araştırmalar ve ilaç dışı tedavi yöntemlerine ilişkin konularda yayınlanan Sağlık Bakanlığının 2020/7 Genelgesinde yer almaktadır. Burada, COVID-19 hastalarında tedavi yaklaşımları ve bilimsel araştırmalar konusu detaylı olarak açıklanmıştır.

Herhangi bir hastalığın tedavisinde asıl olan etkililiği ve güvenilirliği klinik çalışmalar ile kanıtlanmış, ilgili endikasyonda standart dozu belirlenerek Sağlık Bakanlığınca ruhsatlandırılmış ilaçlar kullanılmaktadır.

Ancak, COVID-19 için hali hazırda bu tanıma uyan spesifik bir tedavi bulunmaması nedeniyle Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu tarafından belirlenen ve COVID-19 (SARSCoV-2 Enfeksiyonu) Rehberinde bulunan ilaçlar Bakanlık iznine tabi olarak endikasyon dışı olarak kullanılmaktadır. Endikasyon dışı ilaç kullanım başvuruları "Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu" ve "Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu" doğrultusunda değerlendirilmektedir. COVID-19 hastalığı ile mücadele kapsamında hazırlanan çeşitli rehber, algoritma, form ve kararlar Sağlık Bakanlığının resmi web sitesi olan <https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/> adresinde güncel olarak yayımlanmaktadır.

Bu doğrultuda “Güncel COVID-19 Hasta Yönetimi ve Tedavisi Rehberi”nde tanımlanan ilaçlar, rehber doğrultusunda kullanımları esas olmak üzere “TİTCK Ek Onayı Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi”nde yayınlanmıştır. COVID-19 hastalığında kullanılan diğer bazı ilaçlardan ülkemizde ruhsatlı olanlar (örn. İVIG) hasta bazında endikasyon dışı onay ile veya ülkemizde ruhsatlı olmayıp “Yurtdışı İlaç Listesi”nde yer alanlar (örn. Anakinra) hasta bazında yurtdışı ilaç kullanım onayı ile kullanılmaktadır. Bütün bu kullanımlar endikasyon dışı kullanım olup “Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Kılavuzu” ve “Yurt Dışından İlaç Temini ve Kullanımı Kılavuzu” esaslarına göre uygulanmaktadır (67).

Güncel durumda tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de COVID-19 tanısında klinik araştırmalar planlanmakta ve bir kısmı da yürütülmektedir. Ülkemizde yürütülecek klinik araştırmalar, klinik araştırma yapılacak yerler, araştırma izin ve onay süreci, klinik araştırma yapılabilmesi için gerekli asgari şartlar ve ilgili diğer konular 3359 sayılı Sağlık Hizmetleri Temel Kanunu Ek 10. maddesi ile düzenlenmiştir. İlgili maddede adı geçen tüm klinik araştırmaların yapılabilmesi için etik kurul onayının yanı sıra Sağlık Bakanlığı veya bağlı kuruluşlarından izin alınması gerekmektedir. Faz I, Faz II, Faz III, Faz IV dönem çalışmalar, biyoyararlanım / biyoşekerlik çalışmaları ve gözlemsel çalışmalar ilgili hükümde belirtilen “ilaç ve terkiplerinin” klinik araştırmaları kapsamında değerlendirilmektedir. Bu kapsamdaki klinik araştırmalar ile tıbbi cihaz klinik araştırmaları için yalnızca Klinik Araştırma Etik Kurul onayı yeterli olmamakta, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumundan da izin alınması gerekmektedir. Belirtilen çalışmalara ek olarak insanlar üzerinde yapılacak, doğrudan müdahale içeren ilaç dışı klinik araştırmaların yürütülebilmesi için de ilgili Etik Kurul ve konunun içeriğine göre Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü veya Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’ndan izin alınması gerekmektedir. COVID-19 bağlamında gündeme gelen hiperimmün plazma uygulamaları ve kök hücre uygulamaları için de ilgili mevzuatların takibi ve izin prosedürleri gereklidir. Yapılması planlanan klinik araştırmalar için prelinik güvenilirlik ve etkililik verileri ile klinik güvenilirlik verisinin (Faz I araştırmalar hariç) sunulması gerekmektedir. Klinik araştırmalar dışında yürütülmesi planlanan retrospektif araştırmalar da dahil olmak üzere diğer tüm araştırmalarda Halk Sağlığı Yönetim Sistemi (HSYS) verilerinin kullanımı için Halk Sağlığı Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir (67).

COVID-19 Hastalarında SARS-COV-2’ye Yönelik Tedavi Açısından günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. Bu hastalığa etkili bir tedavi bulabilmek amacıyla şu anda çok sayıda ilaçla randomize kontrollü klinik çalışma yapılmaktadır. Bununla birlikte, içinde bulunulan durumun aciliyeti ve bilimsel verilerin kısıtlılığı nedeniyle, etkili olabileceği yönünde sınırlı da olsa veri bulunan tedavi seçenekleri, tüm dünyada yaygın bir şekilde bu hastalar için kullanılmaktadır.

COVID-19’a özgü bir tedavinin bulunması çok zaman alacağı için, mevcut pandemi sırasında ülkemizde ve başta Avrupa ve ABD olmak üzere diğer ülkelerde bu hastalığa karşı antiviral olarak, insanlarda daha önce başka hastalıkların tedavisi için ruhsatlandırılmış, ruhsatlandırılmamış ve endikasyonlarda yaygın bir şekilde kullanılmış, güvenli olduğu gösterilmiş ve *in vitro* olarak SARS-COV’a etkili olduğu belirlenmiş hidrosiklorokin, favipiravir, remdesivir, lopinavir/ritonavir gibi ilaçlar önerilmekte ve kullanılmaktadır. Bu ilaçların COVID-19’daki etkinliği ve güvenilirliği konusunda çok sayıda çalışma halen devam etmektedir. Bu konunun açıklığa kavuşması için halen yapılmakta olan randomize kontrollü çalışmaların sonuçları beklenmektedir. Ancak bu süreçte, hidrosiklorokin tek başına veya azitromisinle kombinasyonunda gözlenen istenmeyen etkiler konusunda bazı uyarılar ve çalışmalar yayımlanmıştır. COVID-19 salgınından önce yapılmış çalışmalarda farklı endikasyonlarda kullanıldıklarında hem hidrosiklorokin, hem de azitromisin, ayrı ayrı QT aralığının uzaması riskini artırdığı ve ilaçla ilişkili ani kardiyak ölüme yol açabildiği gösterilmiştir (68, 69). Geçtiğimiz son bir ay içinde hem ülkemizde, hem de diğer ülkelerden bu ajanların COVID-19 hastalarında kullanıldığında da kardiyotoksitesite yaratabildiği özellikle azitromisin-hidrosiklorokin kombinasyonu yapılan gruplarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ülkemizdeki tedavi şemasında QT uzaması açısından riskli olan hastalarda hidrosiklorokin kullanımından kaçınılması gerektiği bildirilmektedir. Yapılan son değerlendirmelerde de WHO’nun COVID-19 tedavisinde hidrosiklorokin ve lopinavir/ritonavir çalışmalarını sonlandırarak değerlendirmelerinde hastanede yatan hastalarda bu ilaçların ölüm oranı üzerine etkilerinin olmadığını ya da az olduğunu bildirmiştir. Bu örnekteki gibi klinik araştırmalar sonucunda uygulamalarda zaman içinde değişkenlikler görülmekte ve tedavi protokolleri güncellenmektedir.

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de COVID-19 için klinik araştırmalar planlanmakta ve sürdürülmektedir. ClinicalTrials.gov sitesinde 02.08.2020 tarihinde yapılan taramaya yönelik olarak değişik ülkelerdeki COVID-19’a ait yürütülmesi planlanan, yürütülen, tamamlanan veya askıya alınan 2844 çalışma bulunduğu görülmektedir (9). Burada, yeni moleküller üzerinde yürütülen çalışmaların yanısıra önceden bilinen moleküller üzerinde yeniden konumlandırma ağırlıklı yani başka bir terapötik endikasyon için onay almış ilaçların COVID-19 üzerindeki etkinliğinin araştırılmasına yönelik klinik çalışmalar yürütülmektedir. Yapılan araştırmada 02.08.2020 tarihinde favipiravir için 32, remdesivir için 42, hidrosiklorokin için 243, lopinavir/ritonavir için 80, oseltamivir için 17 ve tosilizumab için 64 adet klinik çalışmaya rastlanmıştır. Söz konusu klinik çalışmalarla ilgili durumlar, çalışma sonuçları ve çalışmanın yapıldığı lokasyona yönelik değerlendirmeler ilgili web sayfasında ayrıntılı olarak verilmektedir.

ClinicalTrials.gov web sitesinde 02.08.2020 tarihinde yapılan taramaya yönelik olarak Türkiye’deki COVID-19’a ait yürütülmesi bakanlık/hastane/klinik merkez/klinisyen/üniversite olarak sponsorlu ve/veya ortaklı olarak planlanan, yürütülen veya tamamlanan Faz 1 (200 mg favipiravir içeren eşdeğer ürünlerin açlık koşullarında referans ürünle karşılaştırmalı biyoşekerlik çalışması ve açlık koşullarında lopinavir/ritonavir 200/50 mg film tabletin referansı ile karşılaştırmalı biyoşekerlik çalışması gibi), Faz 2 (Pulmozyme çalışması gibi) ve Faz 3 (hafif ve orta şiddetli COVID-19 tedavisinde hidrosiklorokin ve favipiravirin etkililik ve güvenilirlik çalışması gibi) aşamasında olan 80 adet klinik çalışmanın bulunduğu görülmektedir.

Başlangıçta, ülkemiz ilaç pazarında yer almayan favipiravir referans ürün olarak Sağlık Bakanlığı tarafından temin edilerek COVID-19 tedavisinde kullanılmaktaydı. Buna karşılık, ClinicalTrials.gov web sitesinde de görüldüğü üzere kısa bir süre önce referans ürüne karşı biyoşekerliği kanıtlanmış olan 200 mg’lık film kaplı tablet şeklindeki eşdeğer ürünlerin hızla ruhsatlanarak Türk ilaç pazarına sunulduğu görülmektedir. Diğer ilaçların durumu değerlendirildiğinde, RxMediaPharma veri tabanında Remdesivir içeren ürünün ilaç piyasamızda ve Sağlık Bakanlığı tedavi protokollerinde henüz yer almadığı görülmektedir. Lopinavir/ritonavir 200 mg/50 mg’lık film tablet referans ürün ilaç piyasamızdadır ve eşdeğer ürünün biyoşekerliğine yönelik çalışmalar hızla yürütülmektedir. Lopinavir/ritonavir (80 mg/20 mg) süspansiyon formu yurtdışı ilaç listesinde, 133.3 mg/33.3 mg yumuşak kapsül formu ise ilaç piyasamızda bulunmamaktadır. Hidrosiklorokin sülfat (200 mg) film tablet ürün ise referans ve eşdeğer ürünler olarak Türk ilaç pazarında bulunmaktadır. Oseltamivirin 75, 45 ve 30 mg’lık kapsül ve 12 mg/mL oral süspansiyon için toz şeklindeki dozaj formları bulunmaktadır. Tosilizumab içeren infüzyonluk konsantrasyon (400 mg/20 mL’lik 1 flakon, 200 mg/10 mL’lik 1 flakon, 80 mg/4 mL’lik 1 flakon) ile s.c. enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör (162 mg/0.9 mL, 4x0.9 mL enjektör) şekli ülkemizde bulunmamaktadır.

COVID-19 tedavisinde parenteral çözelti şeklindeki referans ilaçlara *in vitro* anlamda kalitatif ve kantitatif açıdan benzerlik sağlanmasıyla ve oral yoldan uygulanan dozaj şekillerinde ise *in vitro* benzerlik ve *in vivo* biyoşekerliğin kanıtlanması koşuluyla referansa eşdeğer ürünlerin ruhsatlandırılarak piyasaya sunumu hem tedavi açısından ve hem de sağlık ekonomisi açısından ülkemize büyük katkı sağlayacaktır. Bu konuyla ilişkili olarak referans ve eşdeğer ilaçların geliştirilmesinde patent korumasının da bu kapsamda değerlendirilmesi gerekmektedir.

COVID-19 Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Açısından Patent Değerlendirmeleri

Patent, bir buluşun yenilik, buluş basamağı ve sanayiye aktarılabilirlik açısından değerlendirilerek belgelenmesi ve korunması işlemidir. Patente konu olan diğer buluşlardan farklı olarak ilaç endüstrisindeki buluşlar uzun soluklu ve yüksek maliyetli Ar-Ge çalışmalarını içermektedir. İnovatör firma açısından patent, yapılan bu Ar-Ge maliyetinin karşılamasına yardımcı olmakta ve tek haklı sağlamaktadır. Patent, hem inovatör hem de eşdeğer firma açısından rekabete dayalı olarak Ar-Ge yeteneğini ve araştırmayı teşvik eden bir nitelik de taşımaktadır.

Patent açısından özellikle remdesivir molekülüne yönelik değerlendirmeler yapılmıştır. ABD’deki Gilead Sciences, Inc., 23 Mart 2017’den itibaren WO2017049060 numaralı patent belgesi ile COVID-19’un tedavisinde etkili olduğu inanılan antiviral remdesivir’in patent haklarına sahiptir.

"Methods for treating arenaviridae and coronaviridae virus infection" başlıklı arenavirüs ve koronavirüs enfeksiyonları için tedavi usullerine yönelik olan bu patent 9 Nisan 2019'dan itibaren de ABD'de US10251904 patent numarası ile koruma altına alınmıştır. WO 2017049060 uluslararası ilan numarasıyla WIPO patent başvurusu PCT (Patent İşbirliği Anlaşması) yoluyla yapıldığı için Dünya Fikri Mülkiyet Teşkilatına üye olan 150 ülkede de koruma olanağına sahip olması sözkonusudur. Her ülkede tek tek patent başvurusu yapmak yerine, anlaşmanın sağladığı avantaj ile çok daha ekonomik ve hızlı yolla patent hakkı elde eden Gilead Sciences, 1994 yılında PCT'ye taraf olan Çin'de de bu korumayı elde etmek amacındadır (13). Bu ilaca yönelik olarak yapılan araştırmada Türk Patent ve Marka Kurumu'nda henüz patent tescilinin sağlanmadığı görülmektedir. Ayrıca bu ilaç henüz Türk ilaç pazarında da yer almamaktadır.

Şu anda için COVID-19 tedavisinde kullanılacak diğer ilaçlar ve tedavi yöntemlerine yönelik olarak Türk Patent ve Marka Kurumu web sitesinde yapılan patent araştırmaları kapsamında da ülkemizde geçerli olan bir patente rastlanmamıştır.

Henüz ülkemizde geçerli bir patent olmamasına rağmen, pandemi nedeniyle tüm dünyada yaşanan gelişmeler neticesinde, COVID-19 tedavisi için patentli veya patent başvurusu yapılmış ilaçlar ile ilgili olarak kamu sağlığı açısından zorunlu lisans başvurusu konusu gündeme gelmiştir. 6769 Sayılı Sınai Mülkiyet Kanunu'nun 129/1 maddesinde "Zorunlu lisansın verilme şartları", 132. maddesinde de "Kamu yararı nedeniyle zorunlu lisans" hususu düzenlenmiştir. COVID-19 tedavisi ile ilgili ilaç patentini tekelinde bulunduran patent sahiplerine karşılık diğer birçok ülkede olduğu gibi Türkiye'de de 6769 Sayılı Sınai Mülkiyet Kanunu'nun 129/1-(c) ve 132. maddeleri kapsamında kamu sağlığı ve kamu yararı dikkate alınarak, COVID-19 tedavisinde kullanılabilir ilaçlar için zorunlu lisans başvurusu yapma hakkı bulunmaktadır. Zorunlu lisans talebi sadece patentler için değil, patent başvuruları için de yapılabilmektedir (13).

Şu anda dünyadaki pandemi göz önüne alındığında, COVID-19 için geliştirilecek olan ilaçların zorunlu lisans kapsamında patentlerinin aşılması söz konusudur. Bu konuda, COVID-19 tedavisi için geliştirilecek ilaç ve aşıların maliyet, rekabet ve ekonomik getirisi göz önüne alındığında patent kısıtlanması konusunda bazı çekincelerin olabileceği de tartışmaya açıktır.

SONUÇ

Tüm dünyada COVID-19 tedavisi için ilaç ve aşı geliştirme çalışmaları ve klinik araştırmalar hızla devam etmektedir. İlaç ve aşı yanında daha güvenilir ve hızlı sonuç veren tıbbi tanı kitlerinin geliştirilmesi de COVID-19 pandemisinde oldukça önemlidir.

Yapılan ilaç araştırmaları, yeni moleküllerin yanı sıra denenilen ilaçların çoğunluğu önceden bilinen moleküller olduğundan, yeniden konumlandırma ağırlıklı yani başka bir terapötik endikasyon için onay almış moleküllerin COVID-19 üzerindeki etkinliğinin araştırılmasına yönelik olan çalışmalaradır.

Tanı ve tedavideki güncel bilgiler, bilimsel araştırma metodolojisi ile elde edilen kanıta dayalı verilerle çok hızlı değişim göstermekte ve sürekli yenilenmektedir. Bu kapsamda, COVID-19'a ait güncel değerlendirmelerin ve uygulamaların takibi sonucunda, tedavide başarılı bulunan referans ilaçlara eşdeğer ürünlerin geliştirilmesi ilaca erişimin artmasını ve ülkemizin sağlık harcamalarının azaltılmasını sağlayacağından önemli bir kazanım olacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Uluslararası Eczacılık Federasyonu, FIP Sağlık Danışmanlığı, COVID-19: Klinik Bilgi ve Tedavi Kılavuzları, 26 Mart 2020.
2. <https://www.koronavakasayisi.com/> Erişim Tarihi: 02.08.2020
3. COVID-19: Developing Drugs and Biological Products for Treatment or Prevention Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May 2020.
4. T. C. Sağlık Bakanlığı. Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Tedarik Planlama, Stok ve Lojistik Yönetimi Daire Başkanlığı Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi. COVID-19 (Sars-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme, Oseltamivir 75 mg Sert Kapsül. Güncelleme Tarihi: 26.03.2020.

5. T. C. Sağlık Bakanlığı. Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Tedarik Planlama, Stok ve Lojistik Yönetimi Daire Başkanlığı Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi. COVID-19 (Sars-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme, Hidroksiklorokin Sülfat 200 mg Film Tablet. Güncelleme Tarihi: 26.03.2020.
6. T. C. Sağlık Bakanlığı. Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Tedarik Planlama, Stok ve Lojistik Yönetimi Daire Başkanlığı Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi. COVID-19 (Sars-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme, Lopinavir 200 mg/Ritonavir 50 mg Film Tablet. Güncelleme Tarihi: 26.03.2020.
7. T. C. Sağlık Bakanlığı. Kamu Hastaneleri Genel Müdürlüğü Tedarik Planlama, Stok ve Lojistik Yönetimi Daire Başkanlığı Hastane Eczacılığı Yönetim Birimi. COVID-19 (Sars-CoV2 Enfeksiyonu) Tedavisinde Kullanılacak İlaçlara İlişkin Bilgilendirme, Favipiravir 200 mg Tablet. Güncelleme Tarihi: 26.03.2020.
8. COVID-19 Pandemi Değerlendirme Raporu. Türkiye Bilimler Akademisi. Türkiye Bilimler Akademisi Yayınları, TÜBA Raporları No: 34, ISBN: 978-605-2249-43-7, 17 Nisan 2020, Ankara.
9. <https://clinicaltrials.gov/> Erişim tarihi: 02.08.2020.
10. <https://milken-institute-COVID-19-tracker.webflow.io/> Erişim tarihi:17.06.2020.
11. <https://covid-vaccine-tracker.com/> Erişim tarihi:17.06.2020.
12. Esposito S, Noviello S, Pagliano P. Update on treatment of COVID-19: ongoing studies between promising and disappointing results, *Le Infezioni in Medicina* 2020; 2: 198-211.
13. <https://iprgezgin.org/2020/04/29/COVID-19-tedavisi-icin-kullanilan-ilaclar-uzerindeki-patent-korumasi-ve-kamu-yararına-zorunlu-lisans-basvurusu/> Erişim tarihi: 20.06.2020.
14. https://www.drugpatentwatch.com/COVID-19/?utm_source=nl_covid19 Erişim tarihi:18.06.2020.
15. Aysert Yıldız P and Dizbay M. Clinical Features and Treatment of COVID-19. *GMJ* 2020; 31: 255-9.
16. Şimşek Yavuz S and Ünal S. Antiviral treatment of COVID-19. *Turk J Med Sci* 2020; 50: 611-9.
17. Wu R, Wang L, Dina Kuo H, Shannar A, Peter R, Chou PJ et al. An update on current therapeutic drugs treating COVID-19. *Curr Pharmacol Rep* 2020; 6: 56-70.
18. Sağlık çalışanları için COVID-19 pandemisinde ilaç yönetimi ve güvenli ilaç uygulamaları. Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı. 8 Mayıs 2020.
19. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-COVID-19/public-health-advice-during-COVID-19-pandemic> Erişim tarihi: 05.07.2020.
20. Furuta Y, Gowen BB, Takahashi K, Shiraki K, Smee DF, Barnard DL. Favipiravir (T-705), a novel viral RNA polymerase inhibitor. *Antiviral Research* 2013; 100: 446-454.
21. European Medicines Agency. Interim assessment report. Medicinal products under development for the treatment of Ebola. Procedure no: EMEA/H/A-5(3)/1410. 22 January 2015.
22. Kiso M, Takahashi K, Sakai-Tagawa Y, et al. T-705 (favipiravir) activity against lethal H5N1 influenza A viruses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107:882-7.
23. Avigan Tablets 200 mg, PMDA, 5th Version, August 2018 19. Madelain V, Nguyen TH, Olivo A, et al. Ebola virus infection: review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs considered for testing in human efficacy trials. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55:907-23.
24. Hayden FG and Shindo N. Influenza virus polymerase inhibitors in clinical development. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32:176-86.
25. Costanzo M, Rachele De Giglio MA, Roviello GN. SARS-CoV-2: Recent Reports on Antiviral Therapies Based on Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Umifenovir, Hydroxychloroquine, Remdesivir, Favipiravir and Other Drugs for the Treatment of the New Coronavirus. *Current Medicinal Chemistry*, 2020; 27, No. 00.
26. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB12466> Erişim Tarihi: 21.06.2020.
27. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency: Avigan (favipiravir) Review Report. <https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf> Erişim Tarihi: 21.06.2020.
28. Du Y and Chen X. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019-nCoV Infection. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2020; 0 (0). doi:10.1002/cpt.1844.
29. Liverpool Drug Interactions Group, Interactions with Experimental COVID-19 Therapies, 20.03.2020.
30. Kapoor KM, Kapoor A. 30 March 2020. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infection- A Systematic Literature Review. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1> Erişim tarihi: 29.06.2020 <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042366>.
31. FDA Approved Drug Products: Hydroxychloroquine Oral Tablets. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf Erişim tarihi: 26.06.2020
32. Shukla AM, Archibald LK, Shukla AW, Mehta HJ, Cherabuddi K. Chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19. *Drugs in Context* 2020; 9: 2020-4-5.
33. Zhou D, Dai S, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75: 1667-70.
34. Vijayvargiya P, Garrigos ZE, Castillo Almeida NE, Gurram PR, Stevens RW, Razonable RR, Treatment Considerations for COVID-19: A Critical Review of the Evidence (or Lack Thereof), *Mayo Clinic Proceedings* 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.027>.

35. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, Erickson BR, Rollin PE, Ksiazek TG, Seidah NG, Nichol ST: Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005; 22; 2:69.
36. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, Shi Z, Hu Z, Zhong W, Xiao G: Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020; 30; 269-271.
37. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01611> Erişim tarihi: 26.06.2020.
38. Furst DE: Pharmacokinetics of hydroxychloroquine and chloroquine during treatment of rheumatic diseases. *Lupus*. 1996; 5: S11-5.
39. Pastick KA, Okafor EC, Wang F, Lofgren SM, Skipper CP, Nicol MR et al. Review: Hydroxychloroquine and Chloroquine for Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19). *Open Forum Infectious Diseases*. 2020; 7: 4.
40. Corbett AH, Lim ML, Kashuba ADM, Kaletra (Lopinavir/Ritonavir). *Ann Pharmacother* 2002; 36:1193-203.
41. Saeheeng T, Na-Bangchang K, Siccardi M, Rajoli RKR, Karbwang J. Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling for Optimal Dosage Prediction of Quinine Co-administered With Ritonavir-Boosted Lopinavir. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 2020; 107:1209-20.
42. <https://www.drugs.com/monograph/lopinavir-and-ritonavir.html> Erişim tarihi: 26.06.2020
43. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ritonavir> Erişim tarihi: 26.06.2020
44. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lopinavir> Erişim tarihi: 26.06.2020
45. Mangum EM, Graham KK. Lopinavir-Ritonavir: A New Protease Inhibitor. *Pharmacotherapy* 2001; 21:1352-63.
46. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB01601> Erişim tarihi: 27.06.2020.
47. FDA Approved Drug Products: Kaletra (lopinavir/ritonavir) for oral use. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/021251s058,021906s053lbl.pdf Erişim tarihi: 27.06.2020.
48. Dutkowsky R, Smith JR, Davies BE. Safety and pharmacokinetics of oseltamivir at standard and high dosages. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2010; 35: 461-7.
49. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00198> Erişim tarihi: 26.06.2020.
50. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/oseltamivir> Erişim tarihi: 26.06.2020.
51. Tamiflu 75 mg capsule. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review (s), Center for drug evaluation and research application number for: 021087.
52. He G, Massarella J, Ward P. Clinical Pharmacokinetics of the Prodrug Oseltamivir and its Active Metabolite Ro 64-0802. *Clin Pharmacokinetics* 1999; 37: 471-84.
53. Bardsley-Elliott A and Noble S. Oseltamivir. *Drugs* 1999; 58: 851-60.
54. Wang Y, Zhang D, Du G, Du R, Zhao J, Jin Y et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2020; 395: 1569-78.
55. Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, preclinical and clinical studies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 14 2020; doi: 641e648.
56. Li Z, Wang X, Cao D, Sun R, Li C, Li G. Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 2020; 14: 73-6.
57. Yang K. What do we know about remdesivir drug interactions? *Clin Transl Sci*. 2020; xx: 1-3. doi: 10.1111/CTS.12815.
58. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB14761> Erişim tarihi: 26.06.2020.
59. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121304016> Erişim tarihi: 26.06.2020.
60. FDA: Fact Sheet For Health Care Providers EUA of Remdesivir. <https://www.fda.gov/media/137566/download> Erişim tarihi: 28.06.2020.
61. Summary on compassionate use, Remdesivir Gilead, 03 April 2020, EMA/178637/2020-Rev.1, Human Medicines Division. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/summary-compassionate-use-remdesivir-gilead_en.pdf. Erişim tarihi: 05.07.2020.
62. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 –Preliminary report. *NEJM*. 2020; doi:10.1056/NEJMoa2007764.
63. FDA Approved Drug Products: Actemra Tocilizumab Intravenous or Subcutaneous.
64. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Ek Onay Alınmadan Kullanılabilecek Endikasyon Dışı İlaç Listesi, 07.04.2020.
65. T.C. Sağlık Bakanlığı COVID-19 Rehberi. <https://covid19rehberi.com/> Erişim tarihi: 05.07.2020.
66. <https://www.drugbank.ca/drugs/DB06273> Erişim tarihi: 05.07.2020.
67. COVID-19 Hastalarında Tedavi Yaklaşımları ve Bilimsel Araştırmalar konulu Genelge, <https://www.titck.gov.tr/mevzuat/COVID-19-hastalarinda-tedavi-yaklasimlari-ve-bilimsel-arastirmalar-konulu-genelge-16042020172320> Erişim tarihi: 05.07.2020.
68. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, COVID-19 (SARS-CoV-2 Enfeksiyonu) Erişkin Hasta Tedavisi, Bilimsel Danışma Kurulu Çalışması, 2020, https://covid19bilgi.saglik.gov.tr/depo/rehberler/COVID-19-rehberi/COVID-19_REHBERI_ERISKIN_HASTA_TEDAVISI.pdf Erişim tarihi: 02.08.2020.
69. İlhan SÖ, Fincan GS. COVID-19 ve Tedavi Yaklaşımları. *GMJ* 2020; 31: 260-5.