



WETENSKAPLIKE BYDRAES VAN DIE PU VIR CHO
Reeks H: Inougrele rede, nr. 55

**DIE NAVORSINGSROL VAN DIE
APTEKER IN DIE BESKIKBAARHEID
VAN MEDISYNE IN SUID-AFRIKA**

A.P. Lötter

**Potchefstroomse Universiteit vir CHO
1980**

DIE NAVORSINGSROL VAN DIE APTEKER IN DIE BESKIK- BAARHEID VAN MEDISYNE IN SUID-AFRIKA

A.P. Lötter

Vyf stadia kan in die beskikbaarheid van medisyne in 'n ontwikkelende land onderskei word, naamlik

1. die invoer van verpakte finale produkte;
2. die verpakking van sodanige produkte uit ingevoerde massavoorraad;
3. die vervaardiging van eindprodukte uit ingevoerde finale grondstowwe;
4. die vervaardiging van eindprodukte sowel as die produksie van finale grondstowwe òf uit ingevoerde chemiese voorlopers òf plaaslike grondstowwe of beide en
5. die produksie van nuwe of verbeterde medisyne op die basis van plaaslike navorsing en ontwikkeling (Steenkampverslag, 1978).

Uit bogenoemde is dit dus duidelik dat navorsing slegs betrekking het op die vervaardiging van dosceervorme (dit is tablette, strope, inspuittings, kapsules, setpille, salwe, rome en suspensies, dit wil sê die vorm waarin die geneesmiddel deur die sieke gebruik word), die produksie van finale grondstowwe en die produksie van nuwe of verbeterde medisyne.

Ek wil dus die stelling poneer dat voor 1967-68 geen noemenswaardige toepaslike navorsing in die RSA verrig is nie. Ek grond my stelling veral op die feit dat die eerste gegraduateerde aptekers eers in 1958 in die RSA gekwalifiseer het en die eerste nagraadse studente eers in die vroeë sestigerjare. 'n Verdere toestand, wat moontlik die grootste rol in hierdie gebrek aan belangstelling in toegepaste navorsing gespeel het, was die vir my nou nog onverstaanbare feit dat veeartsenymedisynes sedert 1947 aan registrasie onderhewig was, terwyl dit eers van 1968 af die geval is met medisyne vir menslike gebruik.

Hierdie toestand het tot gevolg gehad dat omtrent enigiemand enige sogenaamde geneesmiddel of samestelling daarvan kon verkoop, enige aansprake kon maak en lede van die gesondheidsprofessies en die publiek kon mislei.

Daar was min statutêre kontrole wat die veiligheid, doeltreffendheid, gehalte en stabiliteit van hierdie produkte betref. U kan u voorstel dat terwyl hierdie toestand geheers het, min mense in navorsingsaptekers belang gestel het. Navorsing sou die koste opjaag, en dit sou langer duur om 'n produk op die mark te plaas. Ek moet egter beklemtoon dat daar wel firmas, veral filiale van multinasionale maatskappye, bestaan het wat kontrole van hulle

produkte toegepas het, maar navorsing is oorwegend oorsee gedoen, en aptekers het slegs 'n toesighoudende rol in produksie en kontrole vervul.

Hierdie toestand is gelukkig beëindig met die totstandkoming van die Medisynebeheerraad in 1965 en die gedwonge registrasie van doseervorme vanaf 1968. Ek wil my in my rede dus toespits op die navorsingsrol van die apteker van 1968 tot op hede en dan toekomstige moontlikhede of rolle vir die navorsingsapteker vir u skets.

1. DIE ONTSTAAN VAN DIE MEDISYNEBEHEERRAAD EN DIE NAVORSINGSROL VAN APTEKERS IN DIE BESIKKBAARHEID VAN MEDISYNES VAN GEHALTE SEDERT 1968

In die vroeë sestigerjare is 'n Kommissie van ondersoek na die hoë koste van mediese dienste en medisyne, (Snybankommissie) deur die regering benoem.

Die bevindings van hierdie Kommissie het gelei tot die instelling van die Medisynebeheerraad en die Wet op beheer van medisyne van 1965. Van 1968 af is alle medisynes vir menslike gebruik dus aan verpligte registrasie deur die Medisynebeheerraad onderhewig.

Vervaardigers was van toe af verplig om medisynes te registreer, en alle inligting van toepassing op doseervorme, soos aansprake, formule, gehalte van grondstowwe, toetse tydens vervaardiging, gehalte van die finale produk, stabiliteit, metode van vervaardiging en veiligheid en doeltreffendheid moet verskaf word. Hierdie vereistes het vir die meeste plaaslike vervaardigers 'n groot probleem geskep, want hulle het in baie gevalle oor nie veel meer as 'n formule vir hulle produkte beskik nie.

Baie firmas het toe die farmaseutiese departemente van die PU vir CHO om hulp genader. 'n Paar jaar lank is daar gepoog om probleme op 'n *ad hoc*-basis te hanteer, maar dit was onbevredigend en die vordering te stadig na hierdie vervaardigers se sin. Hierdie toestand het derhalwe tot die stigting van die Navorsingsinstituut vir Industriële Farmasie aan die PU vir CHO in 1971 aanleiding gegee. Tans word navorsing oor alle aspekte van farmaseutiese doseervorme in hierdie Instituut gedoen, en die volgende syfers gee dan ook 'n aanduiding van hulp wat sedert 1973 aan farmaseutiese firmas gelewer is:

Aantal projekte vir die volgende jare:

1973	1974	1975	1976	1977	1978
75	97	131	152	218	252

Soos te verstaan is, is baie van hierdie werk van vertroulike aard, en verslae word regstreeks aan firmas gestuur, sodat weinig van die resultate gepubliseer kan word. Die kennis wat deur navorsing in die Instituut verwerf is, het egter deeglik in die voor- en nagraadse opleiding neergeslaan en daartoe aanleiding gegee dat die opleiding in die departement Farmaseutika en Farmaseutiese Chemie taamlik industrieel gerig geword het. Dit het ook tot die instelling van nagraadse kursusse in Industriële Farmasie gelei, en 36 persone het reeds nagraadse kwalifikasies in hierdie studierigting ontvang. Baie van die onderwerpe wat vir nagraadse studie onderneem is, het hulle ontstaan uit probleme wat deur die Instituut waargeneem is.

Die stigting en vereistes van die Medisynebeheerraad en na my beskeie oordeel die navorsing deur aptekers verbonde aan genoemde Instituut en die farmaseutiese departemente aan die PU vir CHO het die navorsingsrol wat die apteker op die gebied van die ontwikkeling van veilige, doeltreffende en stabiele doseervorme kan vervul, sterk op die voorgrond laat tree. Die industrie het besef dat navorsingsaptekers onontbeerlik is vir die formulering en evaluering van farmaseutiese doseervorme, en baie van hulle het aptekers vir hierdie doel in diens geneem.

Myns insiens het die farmaseutiese personeel van die PU vir CHO 'n groot opvoedingstaak verrig, in dié opsig dat 'n aantal farmaseutiese firmas tans reeds oor hulle eie navorsings- en ontwikkelingslaboratoria beskik en in 'n mate onafhanklik van die navorsing van die Navorsingsinstituut vir Industriële Farmasie kan funksioneer. Die Instituut vervul in hierdie verband dan 'n adviserende rol.

Navorsingsgeoriënteerde aptekers, dit wil sê doserende personeel aan universiteite, vervul verder 'n groot rol in die bedrywighede van die Medisynebeheerraad. Hulle dien naamlik in deskundige komitees van die Raad of is lede van die Raad en oefen dus kontrole uit oor die registrasie en gevolglik die beskikbaarheid van medisyne van gehalte in die RSA. Die meeste van die permanente lede van die direktoraat van die Medisynebeheerraad is dan ook aptekers, van wie sommige ook reeds oor nagraadse kwalifikasies beskik.

Navorsers en vervaardigers het nou besef dat die formulering van doseervorme nie slegs die bymekaarvoeg van bestanddele is nie. Sekere voorproewe om onder andere stabiliteit, smaak, oplosnelheid en baie ander veranderlikes te bepaal is noodsaaklik. Baie van hierdie probleme vereis intensiewe navorsing, en in baie gevalle is slegs die ervare navorsers in staat om die probleme te oorkom. Die Navorsingsinstituut vir Industriële Farmasie beskik tans oor ervaring wat ons in staat stel om enige doseervorm te maak en te evalueer. Met ons hulp behoort die plaaslike vervaardiger dus in staat te wees om enige doseervorm onafhanklik van buitelandse navorsing te ontwikkel en

te produseer.

Die ontstaan van die Medisynebeheerraad het dus grootliks daartoe bygedra om navorsing deur aptekers te stimuleer, en deur samewerking met farmaseutiese vervaardigers het daar 'n groter bewustheid ten opsigte van probleme van medisynevervaardiging ontstaan. Hierdie bewustheid het gelei tot meer doelgerigte voor- en nagraadse opleiding en gevolglik tot groter beskikbaarheid van aptekers wat in staat is om hulle navorsingsrol in hierdie verband te vervul.

2. DIE NAVORSINGSROL VAN DIE APTEKER IN DIE TOEKOMS

Die vereistes van die Medisynebeheerraad word steeds strenger, byvoorbeeld ten opsigte van stabiliteit en biologiese beskikbaarheid, met die gevolg dat plaaslike farmaseutiese firmas sonder die navorsingsfasiliteite of die nodige kundige personeel telkens weer probleme ondervind om hulle middels geregistreer te kry. Ongeveer 9 000 doseervorme wat voor 1968 op die mark was, is tans nog nie geregistreer nie. Wanneer hierdie preparate aan registrasieprosedures onderwerp word, mag daar weer baie registrasieprobleme ondervind word en sal die navorsingspoging weer eens verskerp moet word. In die toekoms sal navorsingsaptekers dus nog in 'n groot mate betrokke wees by navorsing met betrekking tot die daarstelling van veilige, stabiele en doeltreffende farmaseutiese doseervorme.

Al die navorsing wat tot dusver bespreek is, het egter betrekking op doseervorme wat meestal uit ingevoerde grondstowwe vervaardig word. Die meeste van die plaaslik vervaardigde grondstowwe word ook nog uit ingevoerde fyn chemikalieë vervaardig. In die verslag van „The Commission of inquiry into the Pharmaceutical Industry” (Steenkampverslag, 1978) word hierdie toestand soos volg gestel:

„According to an estimate by the commission, local production of these active ingredients accounts for 13,1 per cent of the total input for such substances in 1975. The Republic is thus seen to be most highly dependent on imports of active ingredients. Its dependence is even greater than appears from the percentage of 13,1 since a large proportion of the small number of active ingredients produced here is manufactured from imported fine chemicals”.

Die verslag noem verder die fisiese moontlikhede vir ontwikkeling soos volg: „The Republic appears, however, to be on the verge of significant developments in this field”, en verder: „The greatest possibilities seem to lie, for the time being, in the utilization of raw materials of plant and animal

origin”.

Wat fyn chemikalieë en dus die voorlopers van medisyne betref, sê die Steenkampkommissie die volgende: „In the years ahead Sasol II ('n mens kan Sasol III nou byvoeg) will provide further stimulus by making available basic raw materials from which a large number of end products including medicines, can be manufactured”.

Die verslag gaan verder in op die ekonomiese aspekte van ontwikkeling van farmaseutiese grondstowwe en toon aan dat dit moontlik behoort te wees om in veeldoelige lotprosefasiliteite verskillende farmaseutiese grondstowwe op klein skaal ekonomies te produseer soos in Israel en Indië die geval is. Die Kommissie beveel ook aan dat dit wenslik is dat grondstowwe vir die vervaardiging van strategies belangrike farmaseutiese produkte plaaslik geproduseer moet word indien dit ekonomies regverdigbaar is.

Op hierdie vierde en vyfde vlak van beskikbaarheid van medisynes in die RSA is daar dus nog baie tekortkominge. Uit die Steenkampkommissieverlag en uit eie ervaring opgedoen by die formulering van doseervorme wil ek dus 'n aantal gebiede aantoon waarop daar, na my mening, in die toekoms gekonsentreer moet word. Die gebied van sintese of ontdekking van geneesmiddels en dit wat daarby betrokke is, is egter multidissiplinêr en farmaseutiese chemici (waarby aptekers en chemici wat in geneesmiddels spesialiseer, ingesluit is) en farmakoloë behoort nou saam te werk om die RSA in die toekoms selfvoorsienend te maak ten opsigte van medisynes wat uit plaaslike materiaal vervaardig is.

Vyf gebiede is identifiseerbaar, en elkeen sal vervolgens bespreek en navorsingsmoontlikhede binne elkeen uitgelig word.

a. Sintese van nuwe of verbeterde geneesmiddels

Ek wil my verstout om te sê dat ons in die RSA dit tans nie kan bekostig om op groot skaal op hierdie gebied te beweeg nie. Een van die plaaslike vervaardigers stel dit soos volg in 'n onlangse toespraak in verband met nuwe geneesmiddels: „Unfortunately this method of research is also by far the most costly and can only be undertaken meaningfully if very large budgets are available. As far as a South African private company is concerned, this method is unfortunately out of the question” (Snyckers & Fourie, 1979).

Wat verbeterde geneesmiddels betref, dit wil sê waar struktuurveranderinge dalk 'n beter werking aan die geneesmiddel sal gee, beweer hierdie vervaardiger die volgende: „If we consider the size of the research facilities of the international drug houses, it requires a very powerful synthetic capability to be competitive in this field” (Snyckers & Fourie, 1979).

Om 'n indruk te kry van die koste wat aangegaan moet word om 'n nuwe geneesmiddel op die mark te kry, is die volgende antwoord in die SA Tydskrif vir Apteekwese van Mei 1979 verskaf: „Major research based companies spend up to 15 per cent of total world wide sales on research and the cost of developing a new drug can be as much as R20 million. It takes 7 to 12 years to develop a new medicine from basic chemical to the point of marketing.

It is becoming increasingly difficult to find new products and up to 10 000 new substances are synthesized and thoroughly tested before a new active substance which may lead to a new medicine is found” (Anon., 1979, p. 270).

My gevoel is dus dat ons in hierdie verband slegs navorsing kan en mag onderneem wanneer ons met 'n baie belowende struktuur te doen het waar ons feitlik seker is dat dit tot nuwe geneesmiddels sal lei.

b. Sintese van geneesmiddels uit plaaslike verkreë fyn chemikalieë

Dit is myns insiens die belangrikste terrein waarop farmaseutiese chemici in die RSA nou bedrywig moet raak. Olie raak al hoe duurder, met die gevolg dat medisyne wat sy oorsprong daaruit het, ook duurder gaan word. Ek meen ook dat die punt waar chemikalieë uit steenkool (Sasol I, II en III) goedkoper gaan word as dieselfde chemikalieë uit olie, nie te ver in die verskiet is nie. Ek stem saam met die bewering dat dit tans nog onekonomies is om geneesmiddels op 'n losse basis te sintetiseer net ter wille van die bewys dat dit wel gedoen kan word. Goeie beplanning is nodig, sodat mannekrag en geld nie vermors word nie; duplisering moet vermy word, en alle projekte moet lewensvatbaar wees. Ek bepleit die stigting van 'n liggaam wat die staat, die fabrikant en die navorser bymekaar kan bring. Saam moet besluit word oor essensiële medisyne en strategiese belangrike medisyne. Die beplanning moet doelgerig en sonder versuim gedoen word, en navorsing oor die sintese van hierdie farmaseutiese grondstowwe moet onmiddellik aandag geniet, sodat die kennis van die prosesse tot ons beskikking is wanneer die fyn chemikalieë uit steenkool beskikbaar raak.

Suid-Afrika moet tans kompeteer met 'n buitelandse mark met 'n voorsprong van 50 jaar maar met 'n tegnologie wat grootliks op olie gebaseer is. As Suid-Afrika nie sy steenkoolgebaseerde tegnologie benut nie, sal ons oor 'n verdere 50 jaar nog steeds die geval hê dat daar dalk van ons onsuiver grondstowwe uitgevoer word om dan weer ten duurste as medisyne ingevoer te word.

Ek voorsien dat ons met Sasol I, II en III en ons steenkool, wat na bera-

ming nog etlike honderde jare sal hou, en met navorsing in hoogste rat binne die afsienbare toekoms 'n spens van medisyne en chemikalieë, soos tans die geval met minerale is, vir Afrika en die vrye wêreld kan word.

Ek wil my veroorloof om die dienste en geriewe van die departement Farmaseutika en Farmaseutiese Chemiese aan die PU vir CHO in hierdie verband aan te bied, en pleit dat opleiding van farmaseutiese chemici en navorsing op die gebied van sintese van geneesmiddels en die suiwering van fyn chemikalieë aan die PU vir CHO voorkeur moet geniet.

c. Verkryging van geneesmiddels uit plantaardige en dierlike materiaal

Hier is daar twee gebiede waarop beweeg kan word, naamlik die verkryging van medisyne uit plantaardige en dierlike bronne wat reeds bekend is, en tweedens die soeke na nuwe geneesmiddels uit hierdie bronne.

Die eerste gebied wat volgens die Steenkampverslag die belowendste moontlikhede bied, vereis die aanplanting van plante met bekende medisinale bestanddele en die verdere verwerking daarvan en die reëling met slagpale vir die verkryging van dierlike materiaal waaruit geneesmiddels onttrek en gesuiwer kan word.

Vir die ontdekking van nuwe geneesmiddels hou die tweede gebied myns insiens die belowendste en goedkoopste moontlikhede in. Een van die farmaseutiese vervaardigers wat op hierdie gebied bedrywig is, maak gebruik van bestaande volksmediese kennis oor en ervaring van die gebruik van natuurlike produkte en gee die volgende redes waarom hulle hierdie benadering gekies het: „This approach appeared the most feasible to us for the following reasons:

- (a) It does not require very large investment.
- (b) It presupposes a large reservoir of untapped folk medicinal knowledge which is true for Southern Africa.
- (c) It may lead to new structure-activity relationships.
- (d) It does not directly compete with the research programmes of the large international drug companies.
- (e) It can be expanded into a restricted scale structure modification programme if novel structure- activity relationships is found” (Snyckers & Fourie, 1979).

Daar is dus onbeperkte moontlikhede vir navorsing op hierdie gebied. 'n Voorvereistes is egter fasiliteite vir farmakologiese toetsing van belowende ekstrakte of strukture. Hierdie fasiliteite is duur en kan nie deur 'n enkele firma of navorsingsinrigting in stand gehou word nie, en tans word die meeste van hierdie toetse nog oorsee gedoen. Ek bepleit dus een of ander staats-

ondersteunde instelling waar al hierdie toetse gesentraliseer moet word en vir alle navorsers op soek na nuwe geneesmiddels tot beskikking moet wees.

U moet my verskoon as ek plante as bron van medisyne dalk oorbeklemtoon. Dit is seker omdat ek 'n liefde vir hierdie spesifieke gebied het. Ek meen egter dat geneesmiddels van plantaardige oorsprong nog so 'n belangrike deel van hedendaagse medisyne uitmaak dat ons nie slegs op sintetiese geneesmiddels moet konsentreer nie maar steeds op plante navorsing moet bly doen. Wie weet of ons nageslagte in die verre toekoms nie vir hulle organiese geneesmiddelbehoefes uitsluitlik op plante aangewys sal wees nie.

d. Suiwering en vervaardiging van anorganiese geneesmiddels

Baie anorganiese geneesmiddels word nog steeds doeltreffend in medisyne gebruik. Hier dink ek in die eerste plek aan middels wat bestanddele van die menslike liggaam uitmaak, soos kaliumchloried, natriumchloried en minerale wat onder andere yster- en kalsiumsoute insluit. Van hierdie middels word in geval van elektroliettekorte stadig binnears toegedien. In die tweede plek dink ek aan geneesmiddels soos sekere kiemdoders, purgeermiddels, teensuurmiddels en baie ander.

Baie van hierdie stowwe kom vrylik in die natuur voor en vereis slegs suiwering voor gebruik. Ander kan maklik uit beskikbare grondstowwe berei word.

Daar bestaan dus ook op hierdie gebied onbeperkte moontlikhede vir aptekens en chemici, en ek vra dus spesifiek die samewerking van kollegas in anorganiese chemie om hierdie faset te help uitbou.

3. Suiwering en vervaardiging van farmaseutiese hulpstowwe

Dit sal onsinnig wees om alles in ons vermoë te doen om geneesmiddels op watter wyse ook al plaaslik te verkry terwyl ons nie in staat is om dit in doseervorme te verwerk nie. In ons ondersoeke en beplanning moet daar dus ook voorsiening gemaak word vir die plaaslike vervaardiging van organiese en anorganiese hulpstowwe wat vir die vervaardiging van doseervorme benodig word.

Ek dink in hierdie verband aan suikers, stysels, laktose, kalsiumkarbonaat, talk, kolloïdale sillikondioksied, steariensuur en stearate, mikrokristallyne sellulose, karboksietielsellulose, metiel- en propielhidroksiebensoate, ensovoorts.

Ek hoop ek kon vir u aantoon dat die terrein op al hierdie gebiede wyd

oop is vir navorsing, en ek sien met groot verwagting uit na die dag wanneer ons doseervorme kan produseer wat geheel en al uit plaaslike materiaal saamgestel is. Moet ons nie daaraan begin dink om 'n program op te stel waarvolgens die plaaslike inhoud van doseervorme mettertyd hoër opgeskuif word nie?

SAMEVATTING

In die derde stadium van beskikbaarheid van medisyne in die RSA, naamlik die gebied van formulering en evaluering van doseervorme, vervul die apteker sy navorsingsrol ten volle en is ons in staat om ons land feitlik volkome onafhanklik van buitelandse kennis te maak.

In die vierde stadium, naamlik sintese uit plaaslike materiaal, betree ons nou maar eers die veld en bepleit ek die samewerking van die staat, vervaardigers en navorsers aan universiteite. Slegs spoedige, goed deurgronde optrede kan ons land in staat stel om, veral op die gebied van strategiese geneesmiddels, binne 'n redelike tyd onafhanklik te word. Ek bepleit ook dat opleiding en navorsing in hierdie verband aan die PU vir CHO voorkeur moet geniet.

In die vyfde stadium van beskikbaarheid, naamlik die soeke na nuwe geneesmiddels, is dit my mening dat ons die RSA se rykdom aan potensiële medisinale plante meer moet ontgin. Hierdie benadering mag goedkoper wees as navorsing met die oog op die ontwikkeling van nuwe sintetiese geneesmiddels met nuwe struktuuraktiwiteitsverwantskappe.

Ek bepleit die skepping van fasiliteite vir farmakologiese evaluering van belowende strukture hetsy uit plantaardige materiaal verkry of sinteties berei.

In die laaste twee kategorieë bestaan daar egter 'n gebrek aan mannekrag en die nodige geldelike middele. Ek pleit dus vir groter belangstelling in farmaseuties-chemiese navorsing en doen 'n beroep op meer aptekers en chemici om hulle in navorsing op die gebied van geneesmiddelsintese te beoef. Staatsondersteuning in die vorm van beurse vir hierdie persone en subsidiëring van navorsingsprojekte kan baie daartoe bydra om ons agterstand ten opsigte van beskikbaarheid van plaaslik beskikbare farmaseutiese grondstowwe uit te wis.

BIBLIOGRAFIE

1. ANON. 1979. PCMA answers questions: 5. What is actually involved in placing a new medicine on the market? *Suid-Afrikaanse tydskrif vir apteekwese*, 46(5):270.
2. SNYCKERS, F.O. & FOURIE, T.G. 1979. The medicinal potential of South African flora. (Lesing gehou voor die Chemiese Instituut, Januarie 1979).
3. SUID-AFRIKA (Republiek). Commission of inquiry into the pharmaceutical industry. 1978. Report. Government Printer. (RP 38/1978) (Steenkampverslag).
4. SUID-AFRIKA (Republiek). Kommissie van ondersoek na die hoë koste van mediese dienste en medisyne. 1962. Verslag. Pretoria, Staatsdrukker. (Snybankommissie).