

ENDÜSTRİYEL ECZACILIKTA İLAÇ FORMULASYONLARININ TASARIMI VE GELİŞİMİ



ETKİN MADDE KEŞFİ?



Rastlantısal Gözlem

- 1928'de Fleming'in Penisilin keşfi
- Sülfonamid (Antibakteriyel, tifo tedv. kull)

Yan etki: Kan şekerini düşürüyor.

Doku Biyokimyası:

1952'de Rauwolfia serpentina bitkisinden rezerpini (hipertansiyon) izole etmiştir

Hücre Biyokimyası:

Kanser ilaçları

Moleküler Yapılara Odaklanma:

2000'lerde insan genom haritasının çözümlenmesi

ETKİN MADDE KEŞİF?

- Bitkilerden Ekstraksiyon
- Organik Sentez
- Hayvansal kaynaklar
- Genetik Mühendisliği

Bitkilerden Ekstraksiyon

Bitki maddeleri olası yeni etkin madde deposu gibi kullanılmaktadır.

Vinca rosea:

Antikanserojen etkili Vibliastin ve Vincristin elde dilmektedir.

Afyon (Haşhaş'ın çizilmesi ile elde edilir): Morfin
Pasifik porsuk ağacının ekstraksiyonu ile Paklitaksel elde edilir.

Digitalis orientalis (Yüksük otu yaprakları): Digoksin

Organik Sentez

Aktif bitki bileşenlerinin yapılarının tanımlanması ve izolasyonundan sonra organik kimyacılar tarafından bu bileşenlerin total sentezi laboratuvarlarda yapılabilir yada moleküler değişiklik yaparak yeni bileşikler meydana getirmek için başlangıç materyallerinin doğal kimyası kullanılır.

Organik Sentez

Bugün kullanılan pek çok ilacın kaynağı laboratuvarlardır. Hatta doğal yollarla elde edilebilen pek çok ilacın da sentetik olarak üretilmesi mümkündür ve eğer daha uygun maliyetli olacaksa bu yol tercih edilmektedir.

Tıpta ilk kullanılan ilaçlar basit bileşikler olmuşlardır. Bunların en önemlileri genel anesteziklerden dietil eter (1846) ve azot protoksittir (1844). Daha sonra 1865'te fenol cerrahide antiseptik olarak kullanılmıştır. 1880 lerde ağrı kesici, ateş düşürücü etkisi olan aspirin ve asetanilid sentezlenmiştir.

Hayvansal Kaynaklar

Serum, antibiotikler ve aşılar gibi farklı biyolojik ürünlerin üretilmesinde hayvanların kullanımını hayati öneme sahiptir.

Sığırların endokrin salgı bezinden: hipofiz hormonu, insülin, ve tiroid ekstratı gibi hormonlar elde edilmektedir.

Genetik Mühendisliği

Genetik alanda ilaç geliştirme çalışmaları;

- Rekombinat DNA teknolojisi,
 - Monoklonal Antikorlar,
- olmak üzere iki temel teknoloji ile yürütölmektedir.

Rekombinat DNA Teknolojisi

Rekombinat DNA teknolojisi çeşitli proteinlerin üretiminde kullanılmaktadır.

Örneğin; insan insülin, insan büyüme hormonu, hepatit B aşısı ve interferon

Rekombinat DNA Teknolojisi

Rekombinant DNA teknolojisi bir organizmadan herhangi bir yolla izole edilen bir genin (DNA parçasının) uygun bir konağın içerisine sokularak orada çoğalmasını amaçlayan çalışmalara ait tekniklerin toplamıdır.

Monoklonal Antikorlar

Hastalıklara yol açan bakteri, virüs ve diğer efektif ajanlar gibi vücuda yabancı olan maddeler, antijen olarak bilinirler ve vücudun bağışıklık sistemi tarafından "istilacılar" olarak tanımlanırlar.

Bu efektif ajanlara karşı vücudun doğal savunma ajanlarıysa, antijenleri bulan ve yok eden bir protein çeşidi olan antikorlardır.

Antikorların oldukça önemli iki özelliği, çeşitli hastalıklarla savaşmada onları son derece etkin kılar;

- 1) Her bir antikorun sadece tek bir antijene bağlanma özelliđi göstermesi
- 2) Bazı antijenlerin bağışıklık sistemini bir kez uyarmaları sonrasında o hastalık için ömür boyu dayanıklılık sağlaması (Örneğin; kızamık ve suçiçeği gibi çocuk hastalıklarına karşı vücudun ürettiği antikorlar, hayat boyu bu hastalıklara karşı vücutta direnç oluşmasını sağlar.)

Antikorların bu ikinci özelliğinden yararlanılarak, aşılar geliştirilmiştir.

Etkisiz hale getirilmiş ya da etkileri azaltılmış bakteri ya da virüslerin yüzeylerindeki bu proteinden hazırlanan aşı içeriğindeki antijenlere karşı vücutta antikor oluşumu sağlanır.

FDA onaylı monoklonal antikorlar:

- OKT-3 (Muromomab-CD3): organ transplantasyonunda (Johnson & Johnson)
- Reo-Pro[®] (Abciximab): Kroner anjiyoda (Johnson & Johnson)
- Herceptin[®] (Transtuzumab): Kanser (Genentech-Roche)

Yeni etkin madde

- *Bitkilerden ekstraksiyon
- *Organik sentez
- *Hayvansak kaynaklar
- *Genetik mühendisliği

Klinik öncesi çalışmalar

- *Fizikokimyasal özellikler
- *Güvenilirlik ve Bioaktivite
 - in vivo
 - in vitro
- *Preformulasyon

Yeni Etkin Madde Başvurusu ve Onay

Klinik Çalışmalar

- *Faz 1
- *Faz 2
- *Faz 3

Formülasyon Geliştirme

- *Formülasyon
- *Uzun süreli hayvan deneyleri
- *Üretim ve Scale up
- *Ambalajlama

Yeni İlaç Başvurusu

Onay ve Pazar

- *Faz 4
- *Yan etkilerin incelenmesi

Preklinik alıřmalar

Kimyasal bileřiđin etkinlik ve güvenilirliğinin deđerlendirilmesi

Yeni sentez edilen maddelerin insanlarda denenmeden önce, mutlaka **uygun deney hayvanlarında** farmakolojik etki profillerinin, toksisitelerinin ve farmakokinetik özelliklerinin, insanlardaki olası yarar ve zararlarını öngörmeye yönelik bir şekilde etraflı olarak araştırılması gerekir. Bu dönem genellikle **2-3 yıl** sürer.

Preklinik alıřmalar

Kimyasal bileřiđin etkinlik ve güvenilirliğinin deđerlendirilmesi

- * Akut toksisite,
- * Subakut toksisite,
- * Kronik toksisite ve
- * Özel toksisite çalışmaları yapılır.

- **Akut toksisite deneyleri**, ile ilacın öldürücülüğü ve ayrıca "doz/plazma düzeyi/toksik etki şiddeti" arasındaki ilişki ortaya konur.
- İlacın güvenilirliğinin bir göstergesi olan **terapötik indeks** belirlenir.

- **Subakut toksisite deneyleri**, maddeyi hayvanlara birkaç haftadan- **90 güne kadar** her gün vererek yapılır.

- **Kronik toksisite incelemelerinde**, genellikle en az 3 aydan yaşam boyuna kadar (fare ve sıçanlarda **ortalama 2 yıl**) madde her gün verilir. Subakut ve kronik toksisite deneylerinde madde, yeme katılarak verilebilir.

Özel toksisite incelemeleri ile bileşimin,

*Teratojenik etkisi,

*Kanserojenik etkisi,

*Mutajenik etkisi ve

*Fertilite üzerindeki etkisi incelenir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar sırasında,
“Hayvan deneyleri yerel ve merkezi etik kurulları” tarafından belirlenen koşullara göre deneyler gerçekleştirilir ve gerekli izinler alınmalıdır.

ABD’de: “Institutional Animal Care and Use Committee-IACUC”

Türkiye’de: Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu-HADMEK

Bu çalışmaların tümü “ **Good Laboratory Practice (GLP)**” klavuzuna uygun olması gerekmektedir.