

FARMASÖTİK KİMYAYA

GİRİŞ

Prof. Dr. Meral Tunçbilek

Yeni İlaç Geliştirme Çalışmaları

- Uzun
- Kompleks
- Yüksek maliyetli
- Son derece riskli bir süreçtir

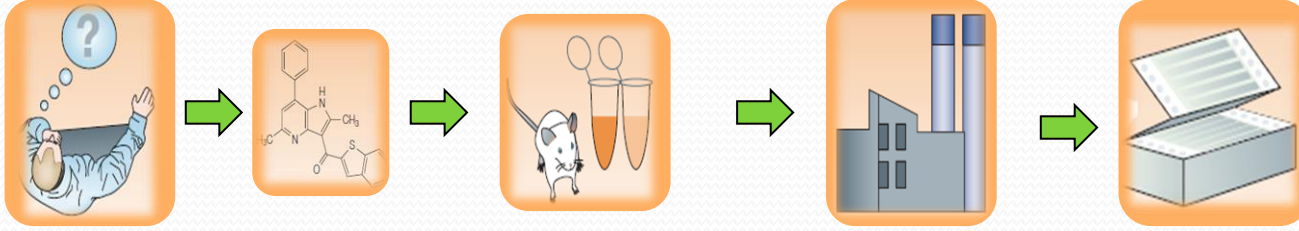
- Tek bir yeni ilaç için araştırma ve geliştirme süresi 12-24 yıl arasında değişmektedir
- Ayrıca birçok pahalı ve uzun vadeli ilaç geliştirme çalışmalarının tamamen pazarlanabilir ilaç üretmek için başarısız olduğu da bilinmektedir

- İlaç araştırma ve geliştirme çalışmaları sonucunda çok az sayıda ilaç adayı ilaç sektöründe yerini bulabilmektedir
- Görüldüğü üzere ilaç araştırmalarının uzun vadeli ve başarısızlık riski yüksek olmasına rağmen çok ciddi hastalıklara sahip milyonlarca insan için faydalı olacak ilaçların keşfi araştırmacılar için sürekli olarak motive edici bir güç olmaktadır

- Yeni İlaç geliştirme çalışmalarında ilaç molekülünün keşfi ile birlikte geliştirilmesi ve yeni ilaç olarak ilaç pazarına sunulması aşamasına kadar birçok kademede **FARMASÖTİK KİMYACI** rol oynayabilir

YENİ İLAÇ GELİŞTİRME AŞAMALARI

PREKLİNİK ÇALIŞMALAR



ARAŞTIRMA EKİBİ KURULMASI
VE HEDEFLERİN BELİRLENMESİ

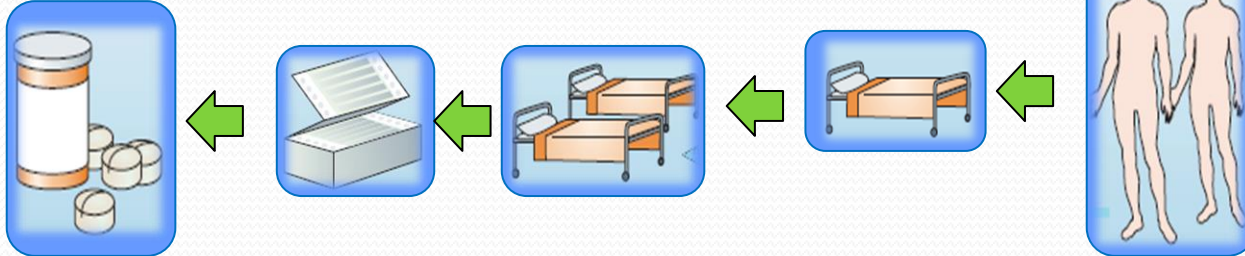
YENİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZLENMESİ

BİLEŞİKLERİN AKTİVİTE
VE TOKSİSİTELERİNİN
İN VİTRO/İN VİVO TEST EDİLMESİ
İLAÇ ADAYI BİLEŞİKLERİN SEÇİLMESİ

FORMÜLASYON, STABİLİTE
TESTLERİ, BÜYÜK ÖLÇEKLİ
SENTEZ, DENEY HAYVANLARINDA
TOKSİSİTE DENEYLERİ

DOSYA HAZIRLAMA, FDA'ya
ARAŞTIRMA SAFHASINDAKİ
YENİ İLAÇ BAŞVURUSU

KLİNİK ÇALIŞMALAR



İLACIN SATIŞI İÇİN ONAYLANMASI
FDA ONAYI

YENİ İLAÇ BAŞVURUSU

FAZ III KLİNİK ÇALIŞMALAR

FAZ II KLİNİK ÇALIŞMALAR

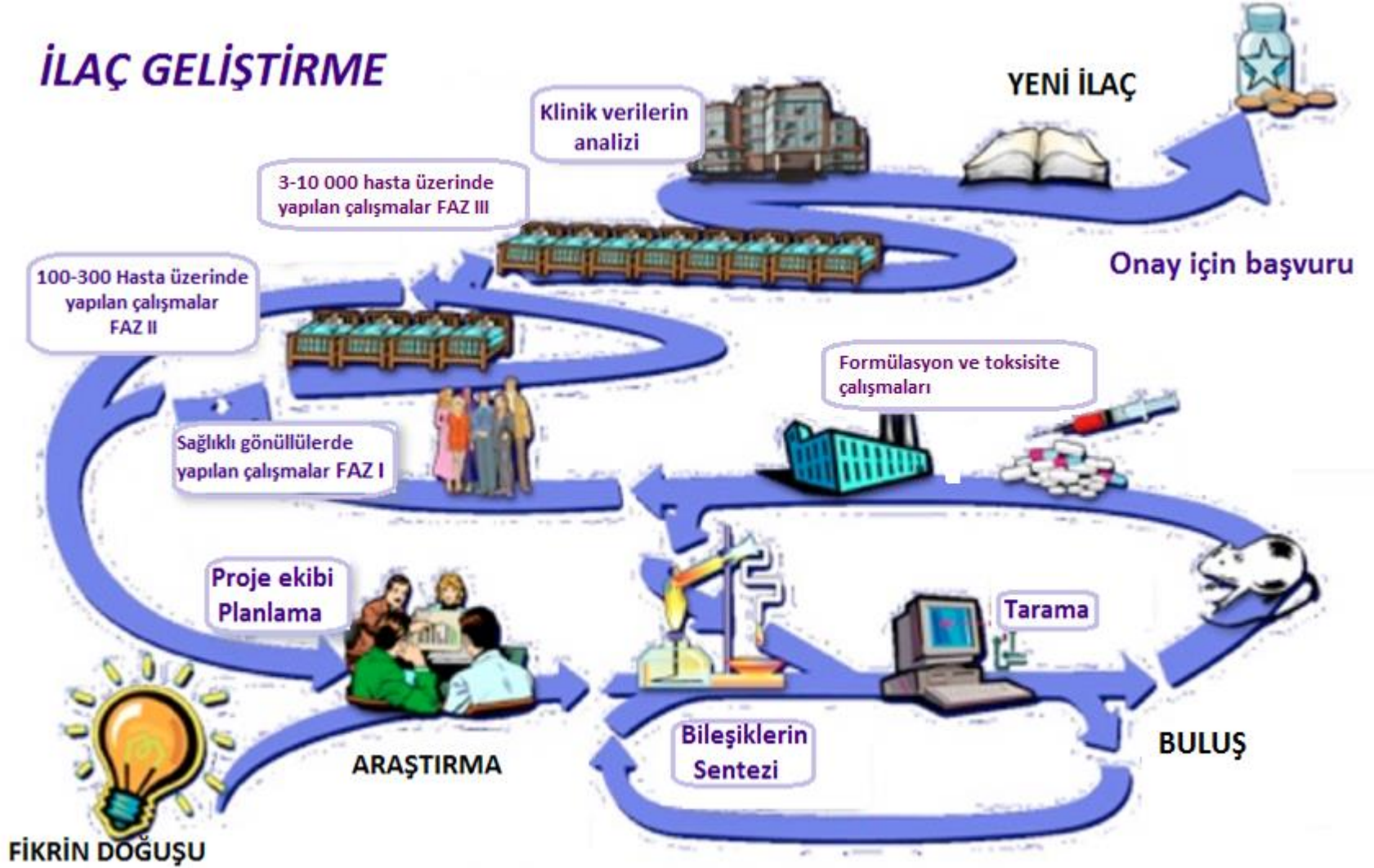
FAZ I KLİNİK

- Yeni ilaç geliştirme sürecinde binlerce kimyasal bileşimin sentezlendiği ve bu yapılar üzerinde araştırmaların devam ettiği görölmektedir
- Bireysel ve takım olarak araştırma ve planlamanın gerektirdiği bu dönemde yoğun emek sarfedildiği bilinmektedir

Geliştirilen bileşiklerin büyük kısmı klinik olarak test edilen ilaçlar arasına girememektedir
Bunun nedenleri:

- ❖ Kompleks hastalık hedefleri
- ❖ Maliyet
- ❖ Selektivitesi düşük
- ❖ Zayıf absorpsiyon
- ❖ Düşük vücut konsantrasyonu
- ❖ Yeterince aktif olmaması
- ❖ Stabil olmaması
- ❖ Sentezinin pratik olmaması

İLAÇ GELİŞTİRME

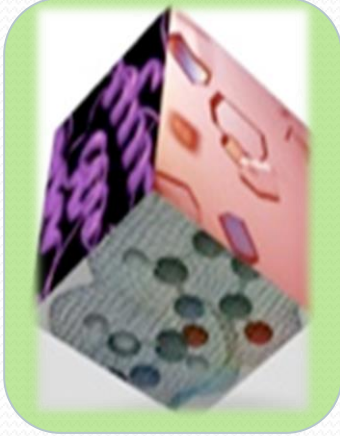


Bazen araştırma aşamalarını geçmiş potansiyel ilaçların da kullanımdan kalkması mümkün olmaktadır

zerinde bilimsel araştırmaların tamamlandığı ilaçlarda bile yıllar sonra çıkan komplikasyonlar nedeniyle o ilaç için sarfedilen onca harcama ve araştırma süresine rağmen pazardan geri çekme grlmektedir

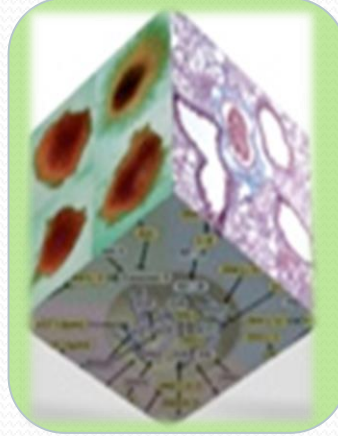
YENİ İLAÇ GELİŞTİRİLMESİ MULTİDİSİPLİNER ÖZELLİK GÖSTERİR

KİMYASAL ALAN



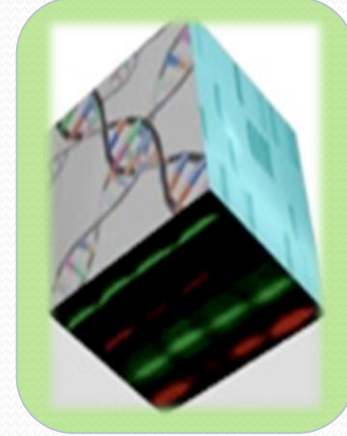
Farmasötik Kimya
(Sentez, Analiz
Yapı-Etki İlişkileri)
Bilgisayar Destekli
İlaç Kimyası

BİYOLOJİK ALAN



Hedefe yönelik ilaç
keşfi, validasyon
Farmakoloji
Toksisite
İlaç Metabolizması
ve Farmakokinetik

TRANSLASYONEL BİLİM



Biyokimya
Biyomarker
Enzimoloji
Proteomiks
Genomiks
Bilgisayar destekli
biyoloji (biyoinformatik)



- **Farmasötik Kimya**

ideal ve yeni ilaç geliştirme çalışmaları içinde biyolojik, tıp ve farmasötik bilimleri birarada inceleyen multidisipliner bir bilim dalıdır

**BİNLERCE BİLEŞİĞİN
SENTEZİ VE AKTİVİTE
TAYİNİ**



**PREKLİNİK
AKTİVİTE
ÇALIŞMALARI**

~ 250

**PREKLİNİK
GÜVENİLİRLİK
ÇALIŞMALARI**



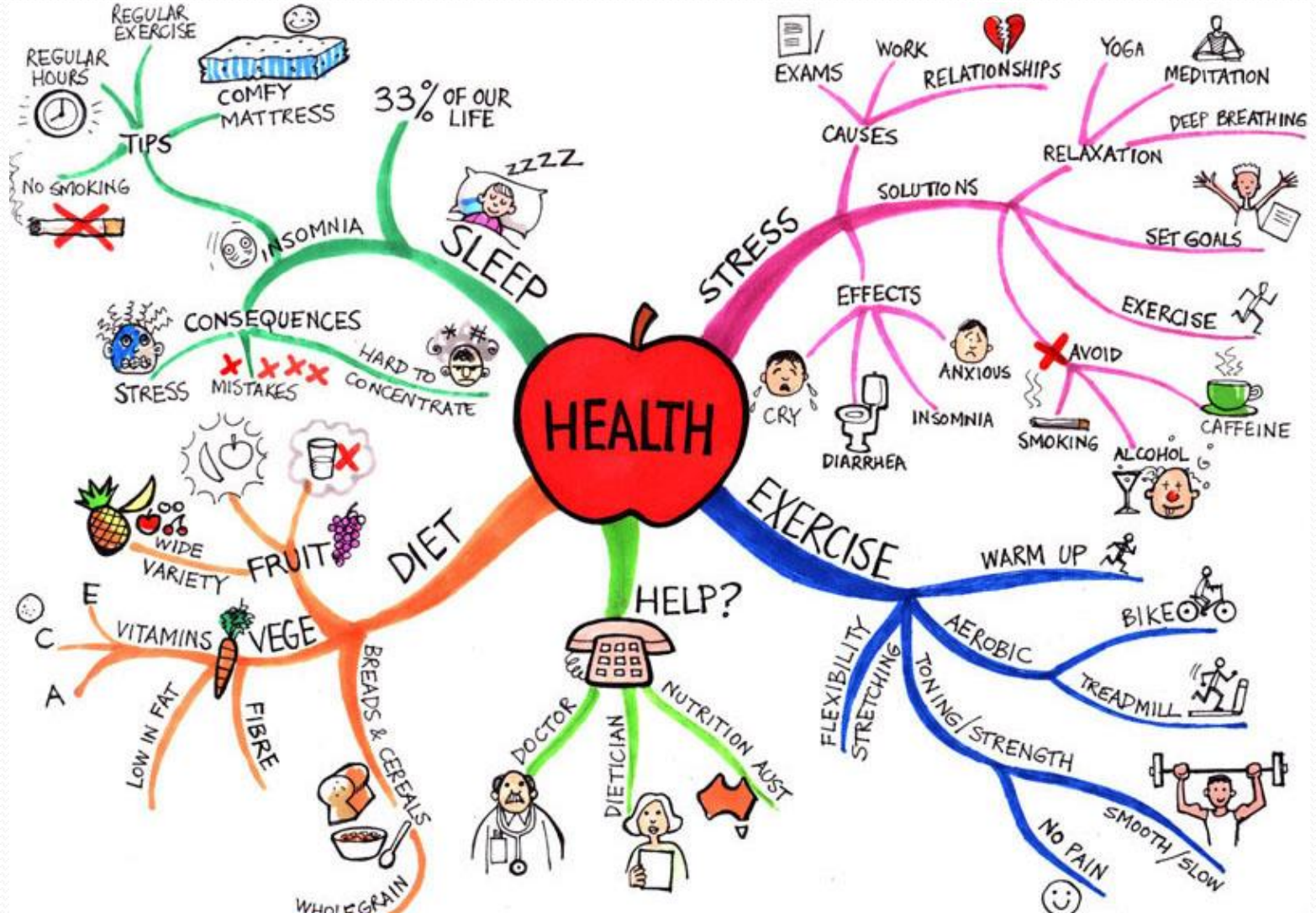
**KLİNİK AKTİVİTE
VE GÜVENİLİRLİK
ÇALIŞMALARI**

1 - 2



İLAÇLAR

İnsan sağlığını korumak, Yaşam kalitesini yükseltmek
Sağlıklı bir toplumsal yaşam oluşturmak
Hastalıkların Teşhisi Tedavisi Önlenmesi



İlaç Etken Maddesi

Kimyasal sentez yolu veya doğal kaynaklardan elde edilen, insan ve hayvan organizmasındaki hastalıkların engellenmesinde, geriletmesinde, iyileştirilmesinde ve tanısında kullanılan, kimyasal yapısı ve özellikleri saptanmış olan maddelere **İLAÇ ETKEN MADDESİ** denir

İlaç Etken Maddesi İsimlendirme

Kod numarası

Genellikle ilacı ilk elde eden veya test eden laboratuvar, araştırıcı ya da araştırma grubu verir

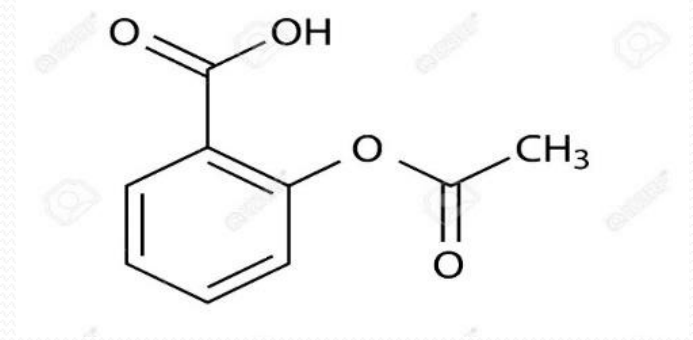
Patent alırken kullanılır

Ör: MK801

İlaç Etken Maddesi İsimlendirme

Kimyasal isim (ad)

Kimyasal bileşiğin yapısını
tam olarak açıklayan
kimyasal okunuşu,
(IUPAC kurallarına göre nomenklatur)



2-(asetiloksi)benzoik asit



IUPAC / International Union of Pure and Applied Chemistry

Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği

İlaç Etken Maddesi İsimlendirme

Resmi isim (Jenerik isim)

İlacı ulusal ya da uluslararası iletişimde standardizasyonu sağlamak için, resmi kuruluşlar tarafından verilen isim.

(Her ülkede ulusal resmi kuruluşlar, dünyada WHO tarafından saptanır.)



2-(asetiloksi)benzoik asit

Asetilsalisilik asit *

İlaç Etken Maddesi İsimlendirme

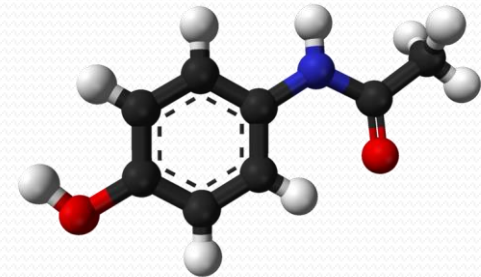
Ticari isim

İlacı üreten firmanın kendi ürününe verdiği özel isimdir



Jenerik isim Parasetamol /Asetaminofen

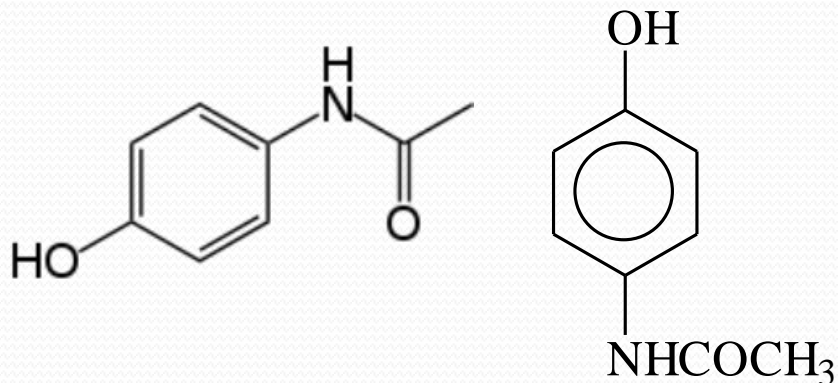
Ticari isim VERMIDON[®]
ARBITUS[®]PANADOL[®]PAROL[®]
PIROFEN Supp[®]



Kimyasal isim

4-Asetamidofenol

IUPAC: *N*-(4-hidroksifenil)asetamit

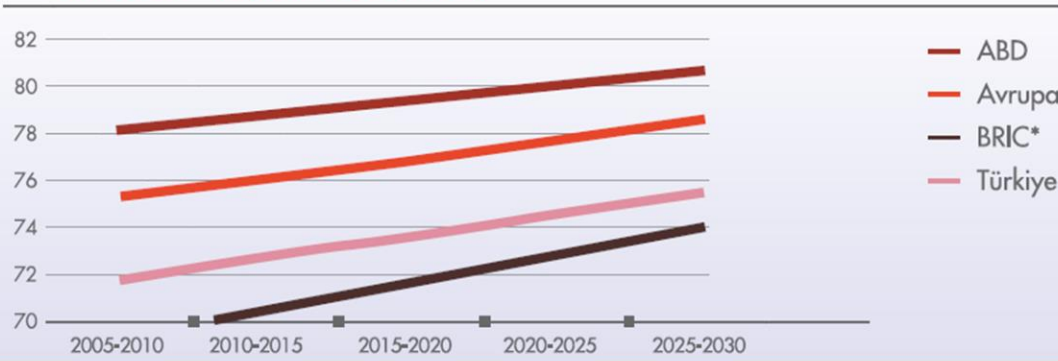


- 
- 5000 in üzerinde ilaç etken maddesi
 - 20000 in üzerinde farmasötik ürün

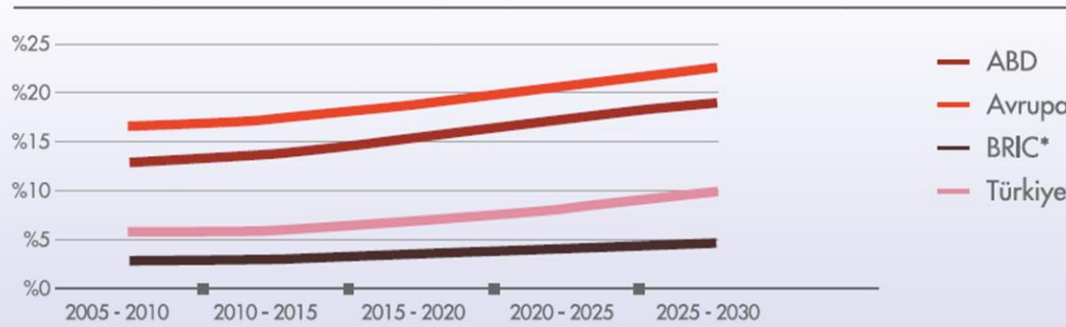
İLAÇ SEKTÖRÜNÜN ÖNEMİ

Yeni İlaç ve Tedavilerin İnsan Hayatındaki Önemi

Ortalama Yaşam Süresi (Yıl)



65 Yaş Üzeri Nüfusun Toplam Nüfusa Oranı (%)



* BRIC: Brezilya, Rusya, Hindistan, Çin

Kaynak: AİFD (Türkiye İlaç Sektörü Vizyon 2013 Raporu), Ağustos 2012.

İnsan ömrü uzuyor.

Dünya nüfusu artıyor ve yaşlanıyor.

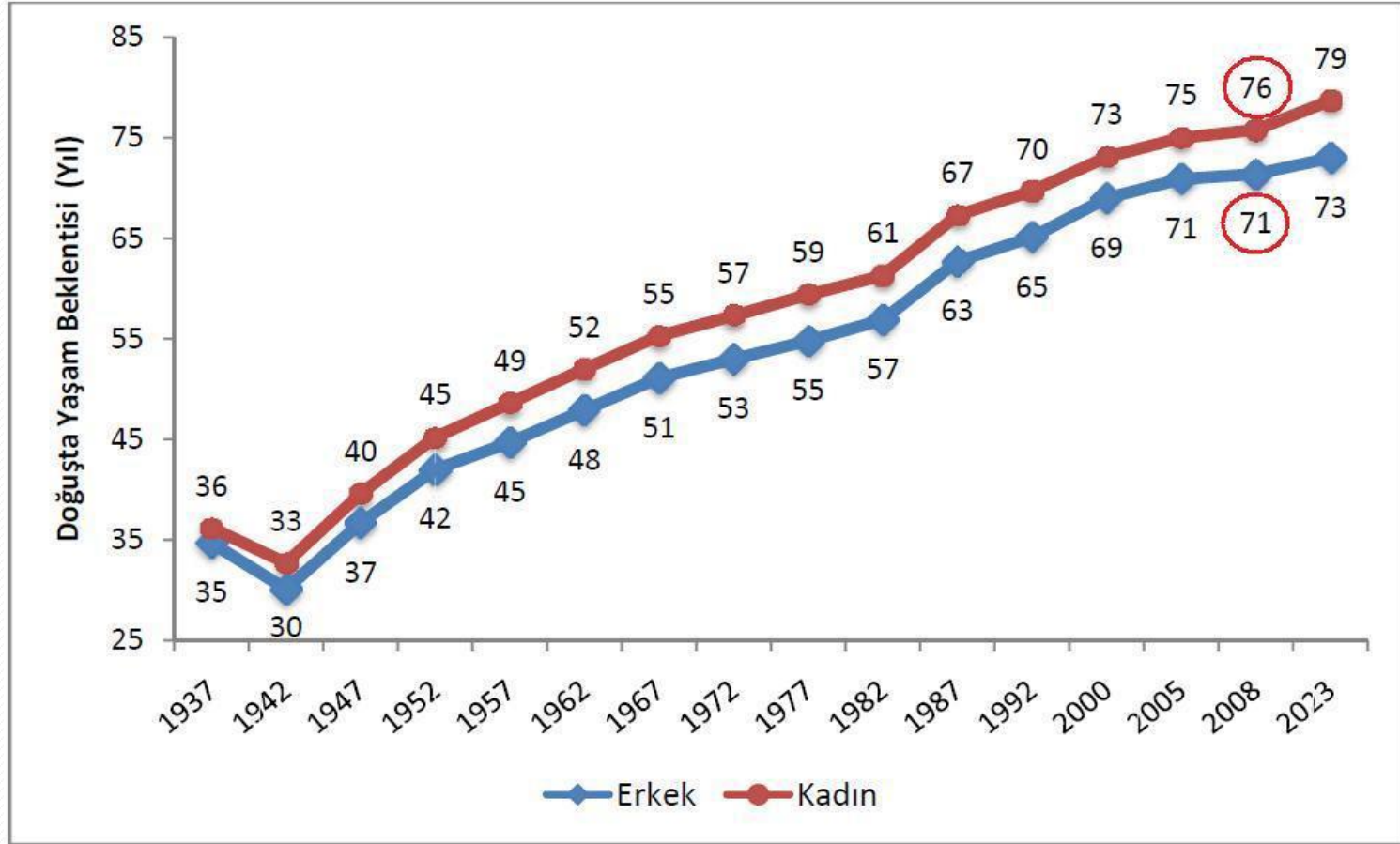
Kronik hastalıklara maruz kalma süresi uzuyor.

Şehirleşme ve mobilite artıyor.

Küresel ısınma

Tüm Bu Değişimler Sağlık Hizmetlerine Olan İhtiyacı Arttırmaktadır.

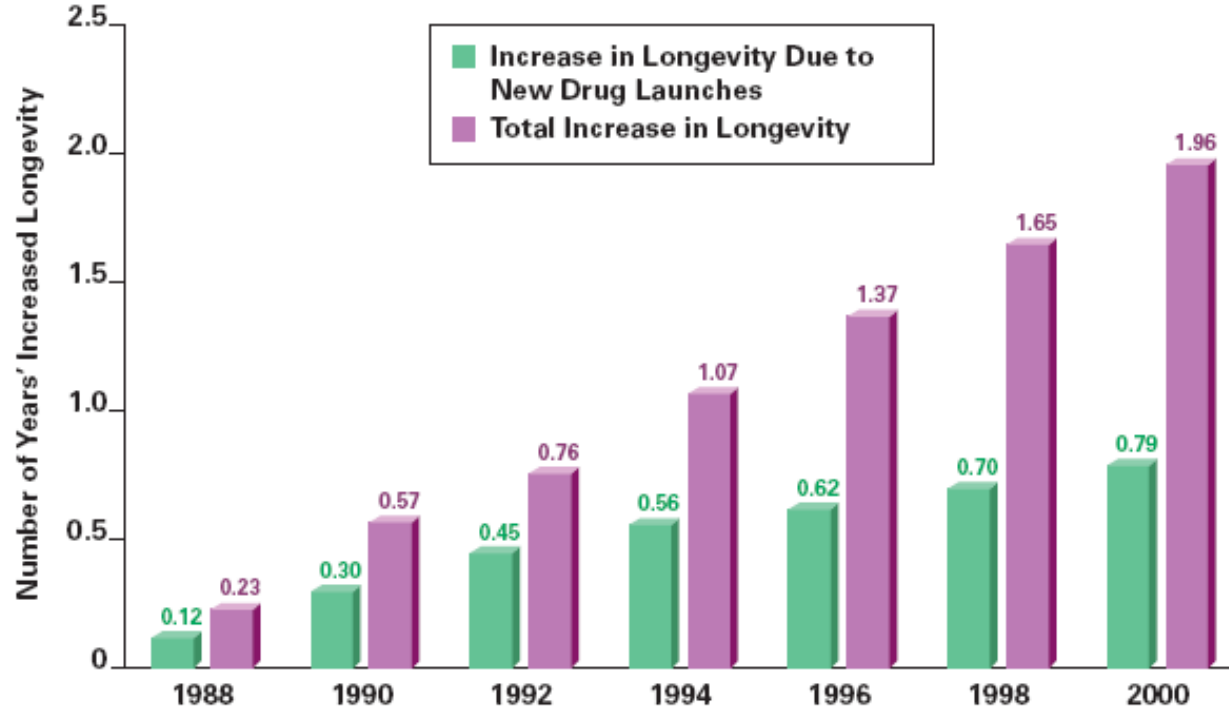
Türkiye'de yaşam beklentisi



Kaynak: Fişek ve Shorter, 1968; TÜİK, 1995, 2009, 2010e; Ergöçmen, Hancıoğlu ve Ünalın, 1995

Yeni İlaçlar Yaşam Süresini Uzatır

Yaşam süresinin uzaması %40 yeni ilaçlara bağlı



Data source: Lichtenberg⁸

Farmasötik Kimya'nın kapsamı, amacı

I. İlaç Etken Maddesi Tasarlamak ve Geliştirmek

- Yapı-Etki İlişkileri
- Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri
- Moleküler Modelleme Yöntemleri

II. İlaç Etken Maddesi Sentezlemek ve Analizlemek

- Sentez yöntemlerini saptamak ve uygulamak
- Sentezlenen İlaç Etken Maddesinin yapısını aydınlatmak
- İlaç Etken Maddesinin fiziksel, kimyasal ve fizikokimyasal özelliklerini belirlemek.

III. İlaç Etken Maddesinin *in vitro* ve *in vivo* deneylerle biyolojik aktivitesini yaptırtmak, bu sonuçları değerlendirmek.

Farmasötik Kimya'nın kapsamı, amacı

IV. Biyolojik sistemlerdeki İlaç Etken Maddesinin metabolizma ürünlerini ve metabolize olmadan kalan kısmını saptayacak yöntemleri belirlemek.

V. Miktar Tayini:

- İlaç Etken Maddesinin Miktar tayinine ve tanısına yarayacak yöntemleri geliştirmek ya da bulmak.
- İlaç Etken Maddesinin kimyasal parçalanma yolunu ve bu parçalanmada oluşan bozunma ürünlerinin yapısını aydınlatmak ve miktar tayinleri yapmak.

VI. Bir preparatta yer alan etken madde ya da maddelerin stabilitesini yani saklama koşullarına ve zamana bağlı olarak bozunup, bozunmadığını saptayacak yöntemleri araştırmak.

İdeal İlaç

1. Daha etkili (Daha geniş spektrumlu)
2. Daha az toksik
3. Daha az yan etkili (seçici etkili)

Ayrıca İdeal ilaç geliştirilirken

1. İstenen etki süreli
2. İstenen farmokinetik özellikler



Absorbsiyon, Dağılım, Metabolizma, Atılım

ÖZGÜN BİR İLACIN PİYASADA YER ALMASI İÇİN YÜRÜTÜLEN ÇALIŞMALAR

1. Preklinik Süreç:

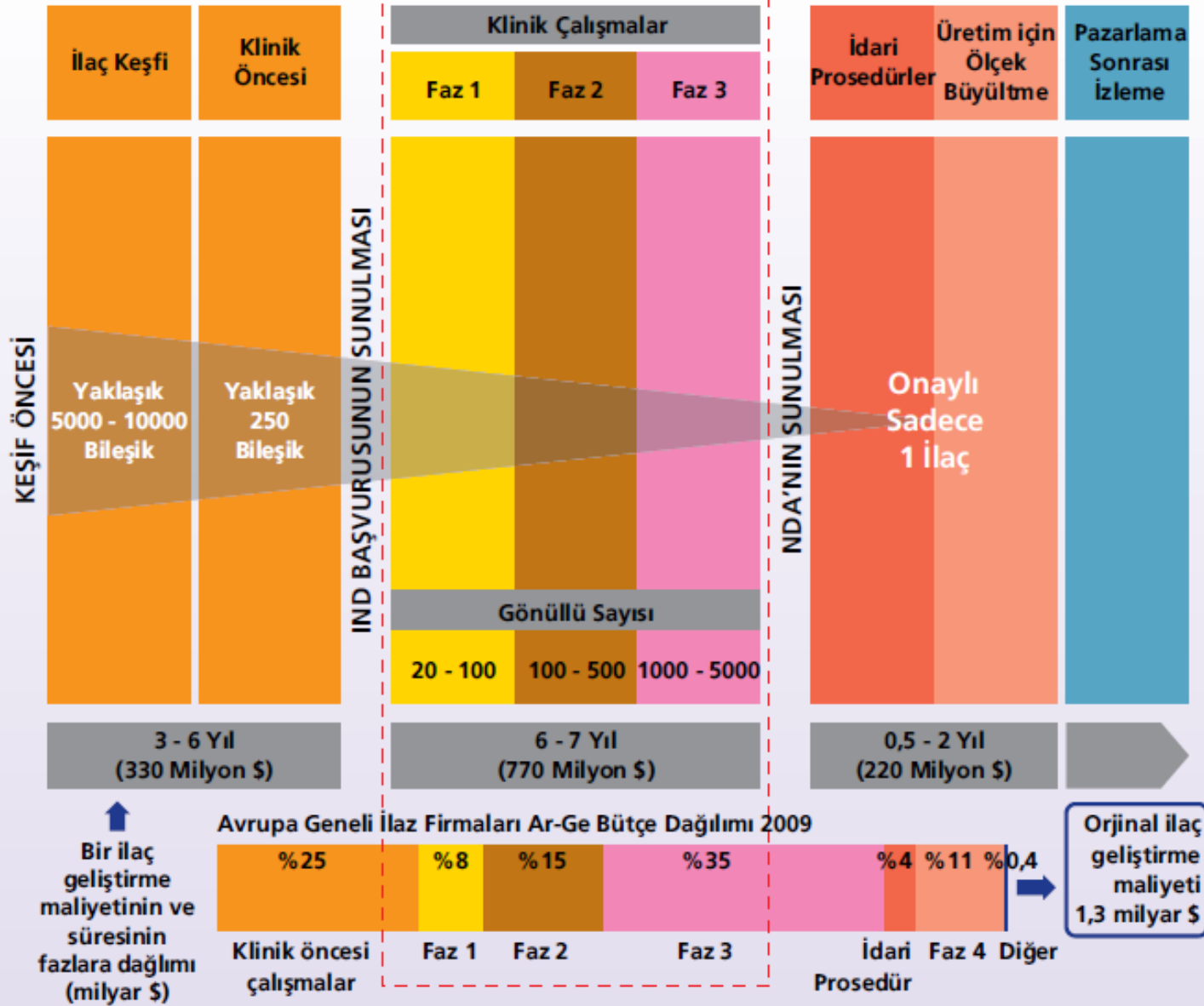
- İlaç etken maddesinin tasarımı
- İlaç etken maddesinin sentezi
- İlaç etken maddesinin biyolojik etki saptaması
- ADMET çalışmaları (Absorbsiyon-Dağılım-Metabolizma-Eliminasyon-Toksisite)
- İn vitro çalışmalar ve hayvan deneyleri

2. Klinik Süreç:

Etken madde ile ilgili klinik çalışmaların (Faz I-III) yürütülmesi. İnsanlar üzerinde uygulamalar.

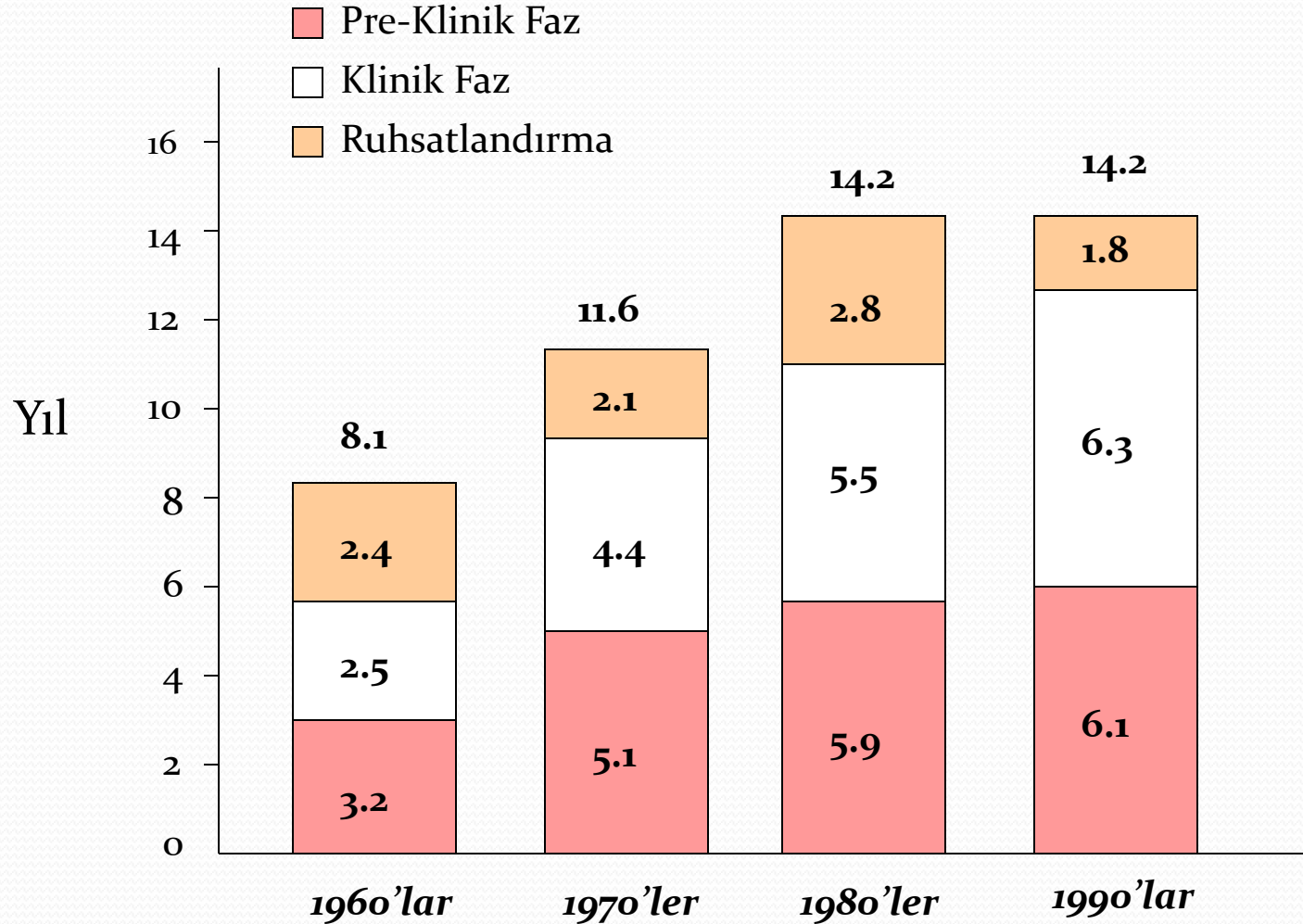
3. Ruhsatlandırma:

İlaç olarak onayı ve imalatı



Kaynak: 1. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, Pharmaceutical Industry Profile 2011 (Washington, DC: PhRMA, April 2011) - Drug Discovery and Development: Understanding the R&D Process, www.innovation.org . 2. EFPIA, The Pharmaceutical Industry in Figures, Key Data 2011 Update, "Allocation of R&D Investment by Function" 3. J. Dimasi, Pharmaceutical & Health Technology Division Spring Meeting, 2007- Tufts Center for the Study of Drug Development, Impact Report 2008.

SENTEZDEN ONAYA KADAR GEÇEN TOPLAM İLAÇ GELİŞTİRME SÜRESİ



2000 lerden sonra 8-10 YIL

İLAÇLARIN PAZARA ULAŞMA ORANI (KLASİK TANIM)

Aşamalara Göre Molekül Başarı Oranları

5.000 - 10.000

Ön Elemeler

250

Pre-Klinik Faz

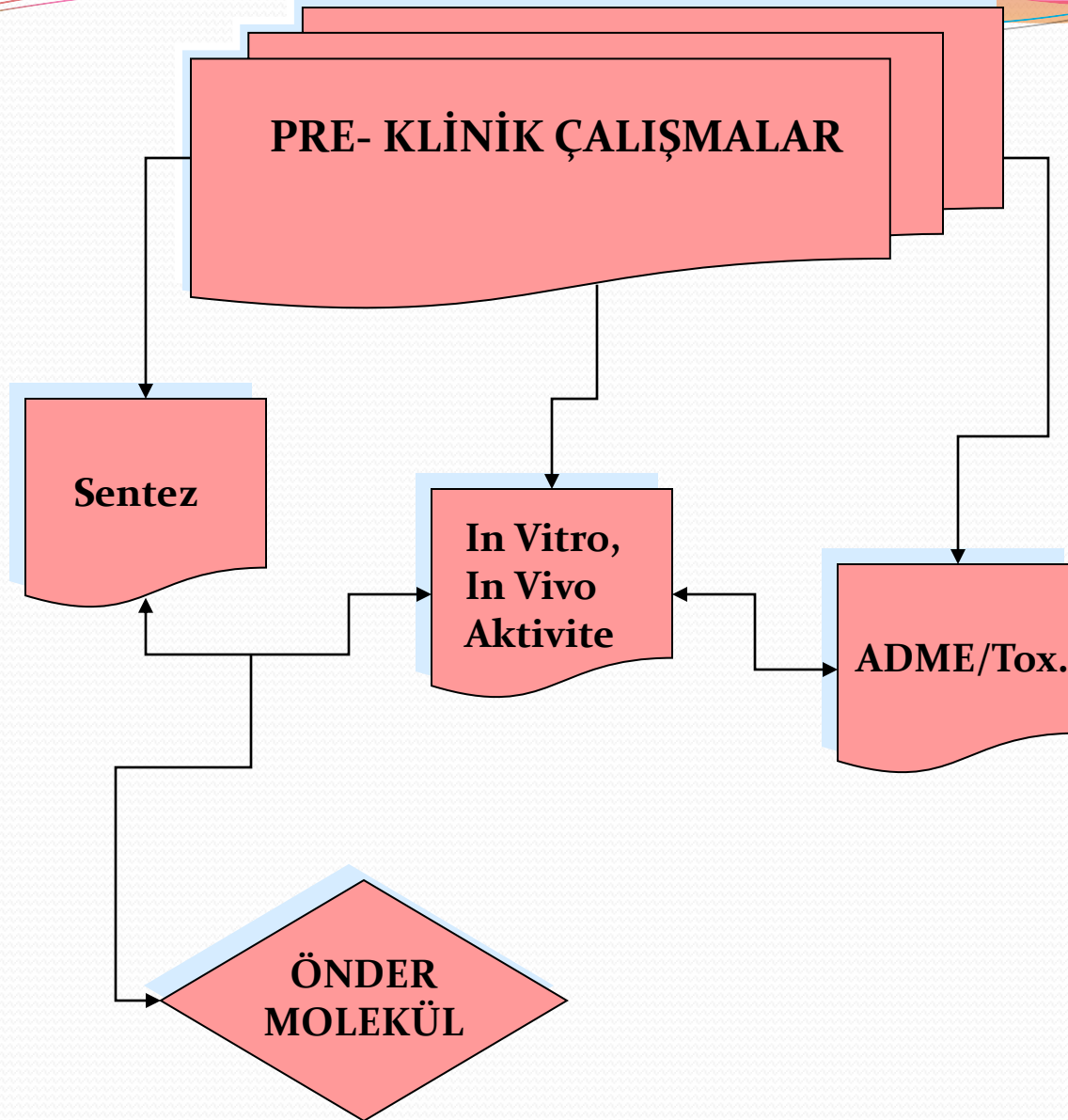
5

Klinik Faz

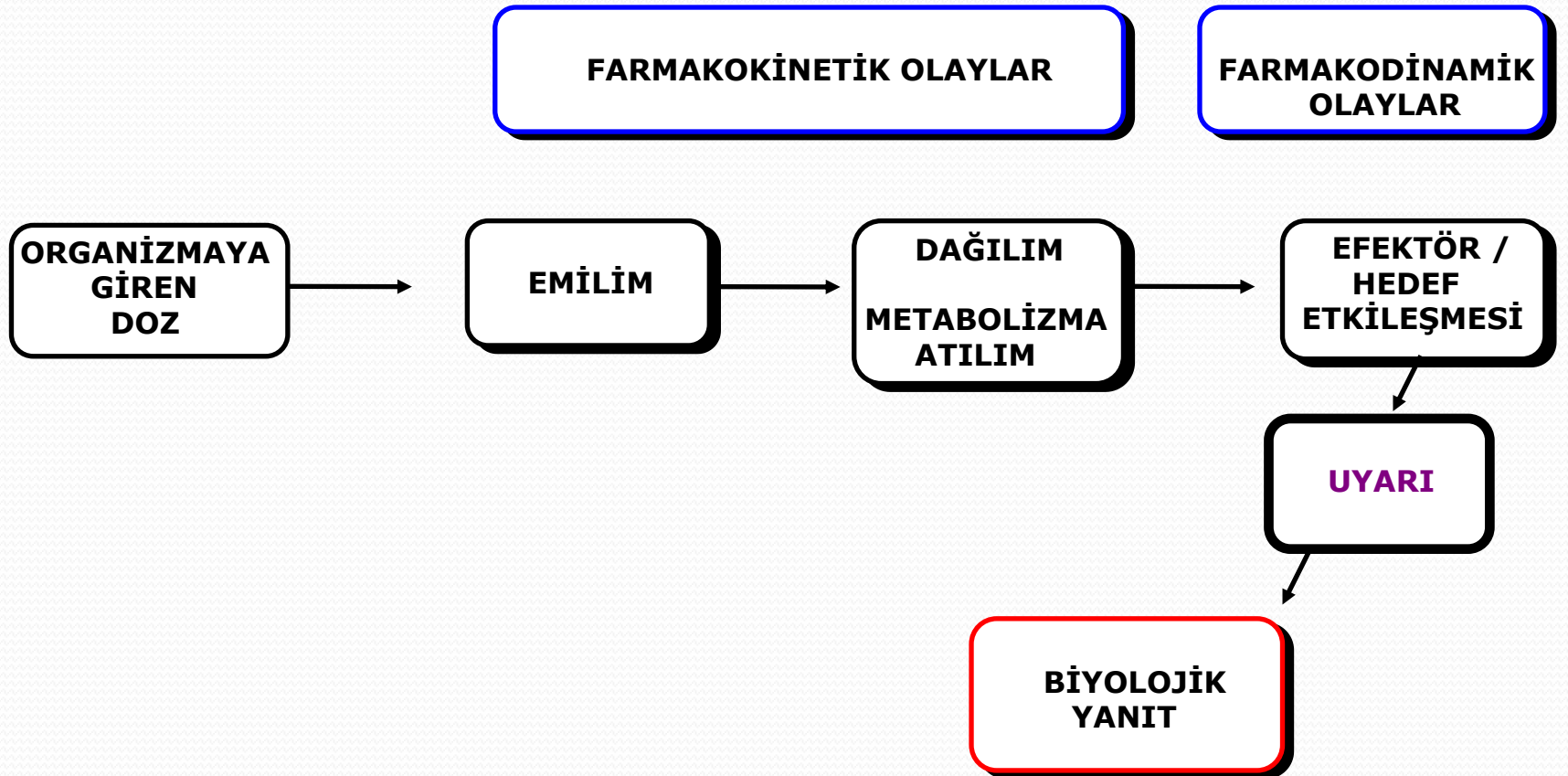
1

Pazara Sunulabilen

Yılda 25-30 yeni ilaç piyasaya
verilir

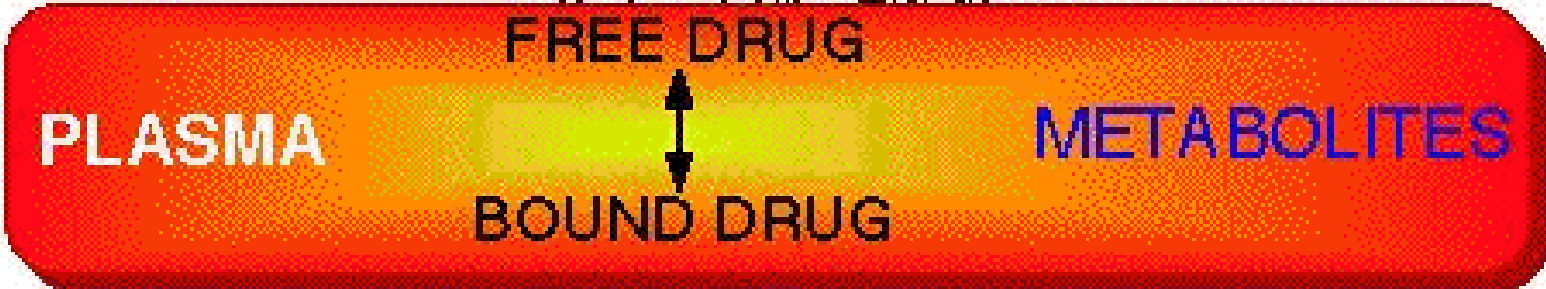


FARMAKOKİNETİK & FARMAKODİNAMİK OLAYLAR



ABSORPTION

METABOLISM



SITE OF ACTION

receptor

FREE DRUG

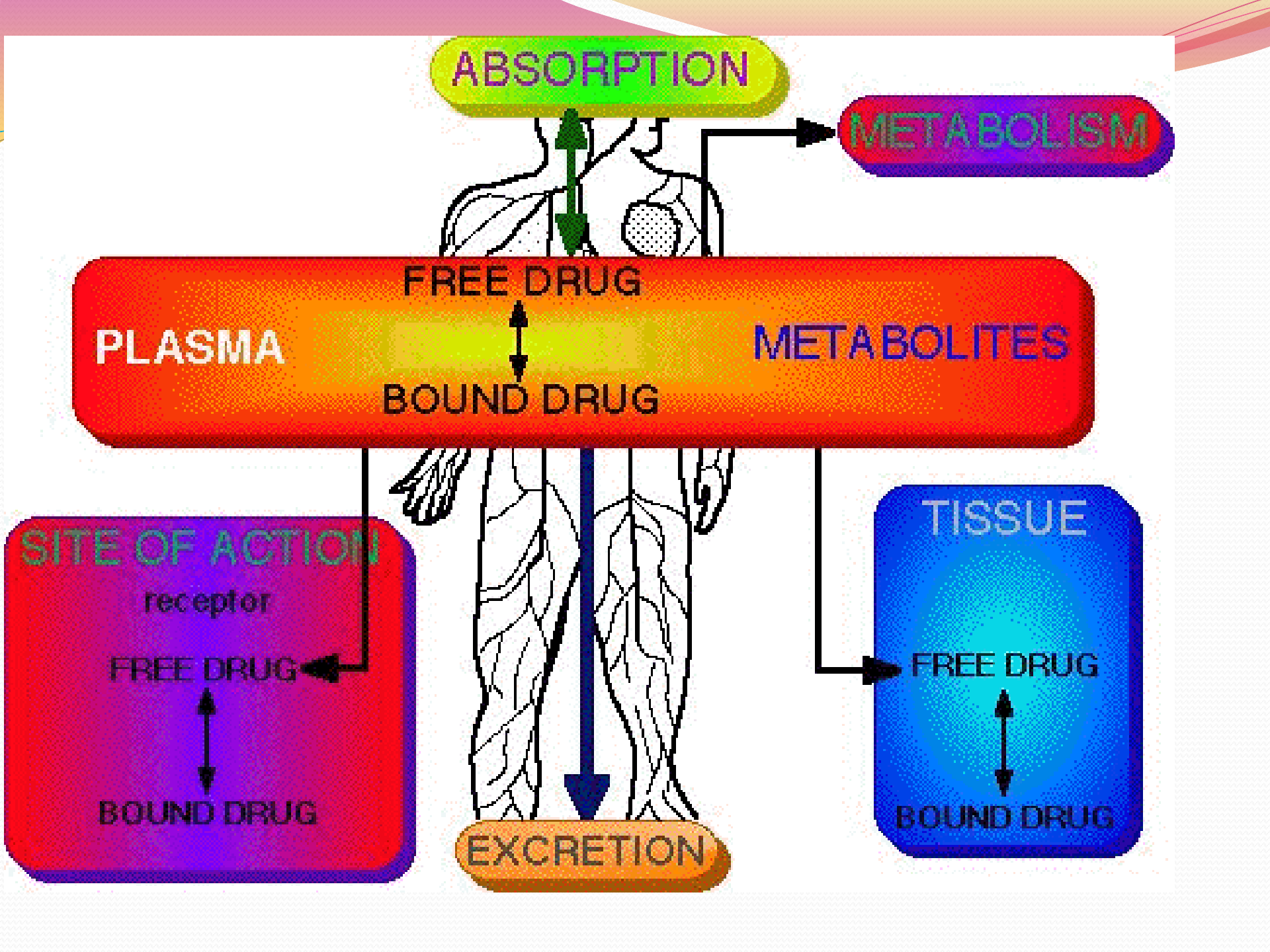
BOUND DRUG

EXCRETION

TISSUE

FREE DRUG

BOUND DRUG



1. Farmakokinetik Faz (ADME)

- **Absorbsiyon**
- **Dağılım**
- **Metabolizma (Biyotransformasyon)**
- **Eliminasyon (Atılım - İtrah)**

*** Fizikokimyasal Özellikler**

1. Farmakokinetik Faz (Absorbsiyon)

İyonizasyon:

Henderson- Hasselbach denklemi :

Asidler için :

$$pK_a - pH = \text{Log} [\text{noniyonize ilaç kons.}] / [\text{iyonize ilaç kons.}]$$

Bazlar için :

$$pH - pK_a = \text{Log} [(\text{noniyonize ilaç kons.}) / [\text{iyonize ilaç kons.}]]$$

Zayıf asit bileşikler mide ortamından, zayıf bazik bileşikler barsaklardan daha fazla absorbe olurlar.

2.Farmakodinamik Faz

- Farmakolojik Etkiler
- Terapötik Etkiler
- Toksik Etkiler

Farmakodinamik etkileşimler

- **Efektör-Hedef Etkileşmesi**

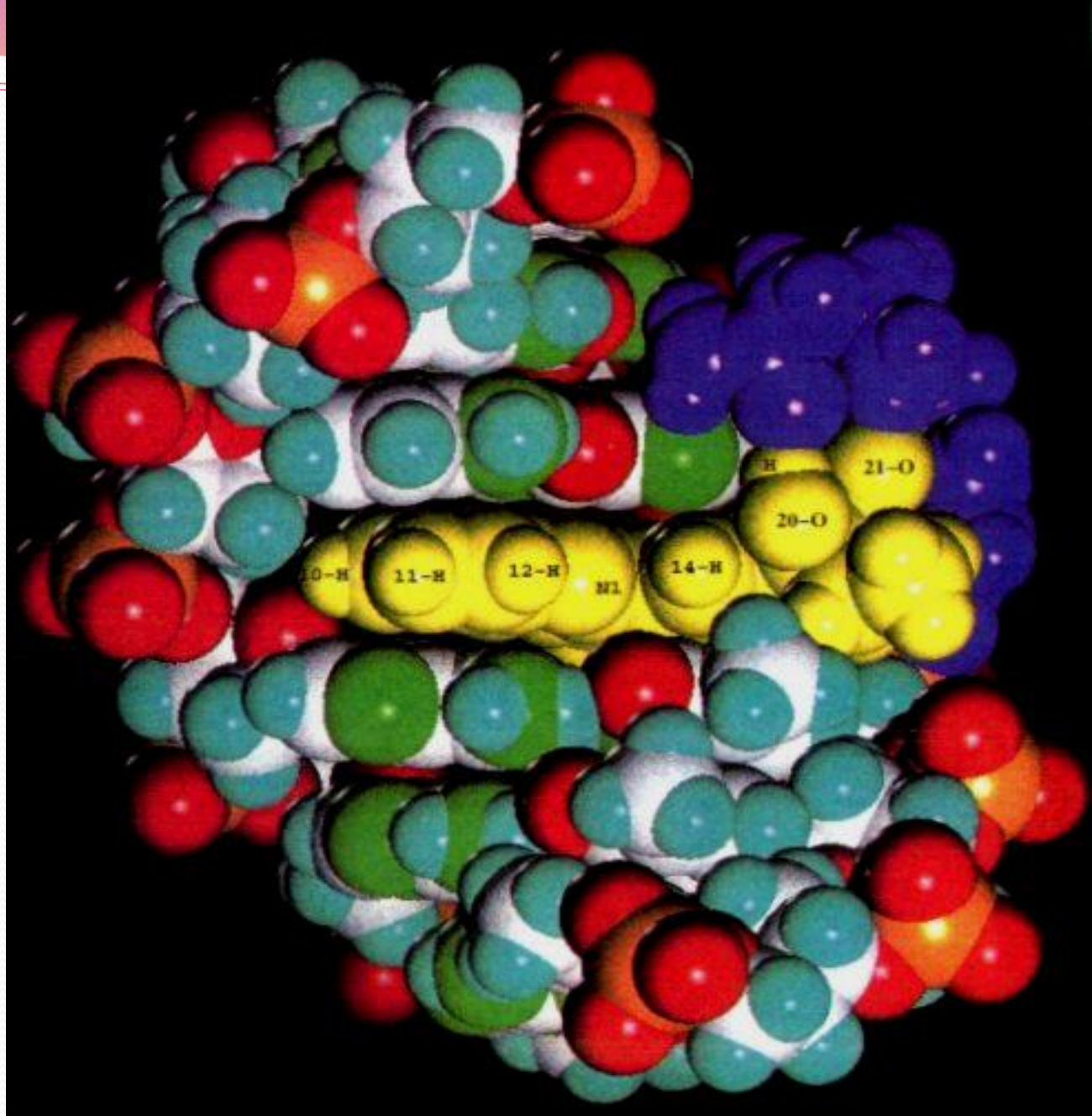
Efektör: Organizmadaki doğal endojen maddeler

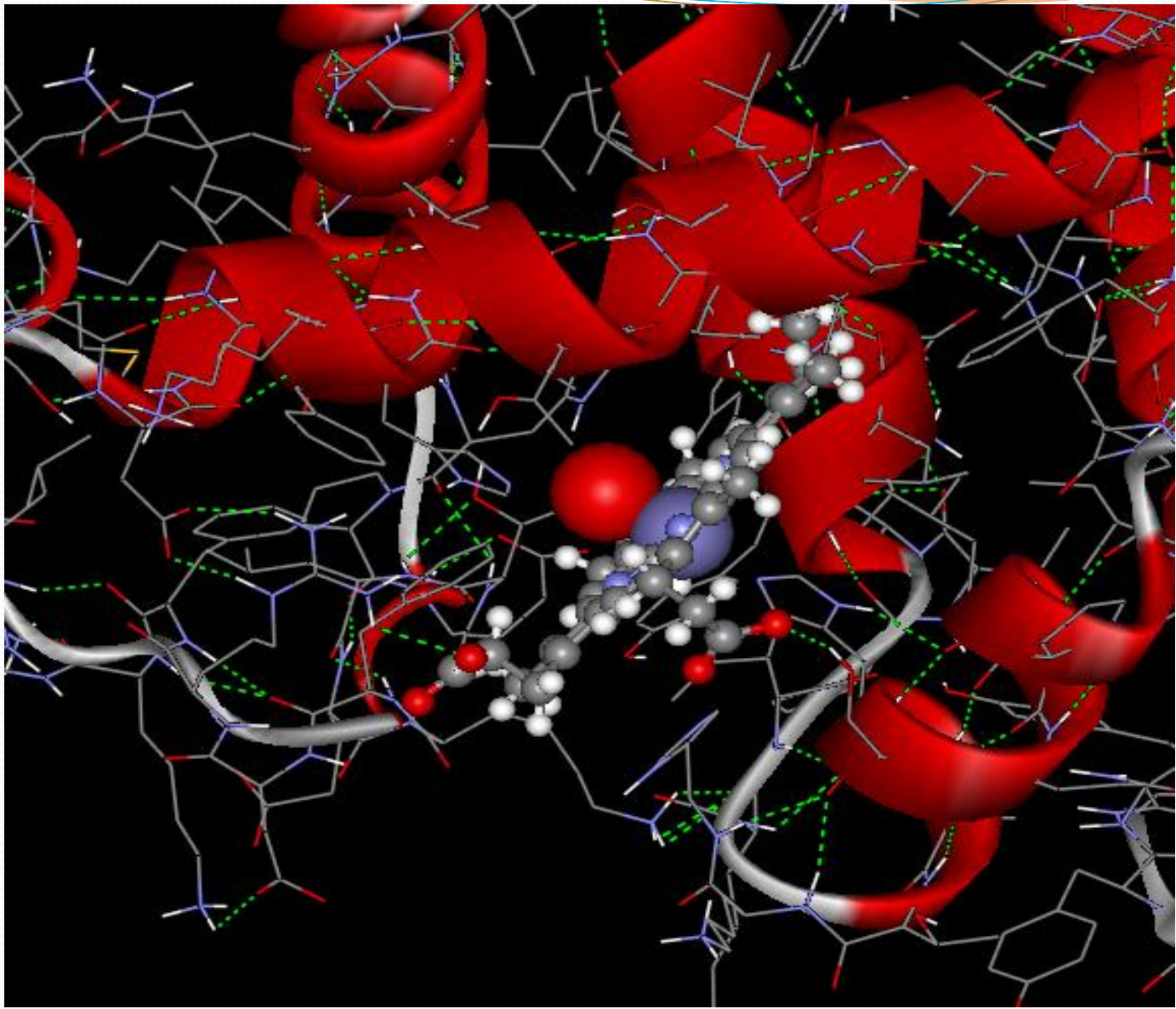
Ör: Ligantlar

İlaç Etken Maddeleri

Hedef: Organizmada ligantların etki yaparak yanıt oluşturulan biyopolimerler, makromoleküller

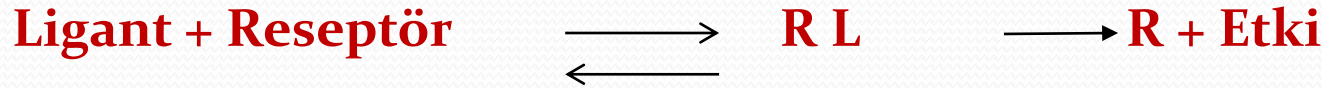
Anahtar-Kilit Örneđi





RESEPTÖR TANIMI

- Hücre membran yüzeyinde, ya da sitoplazma ve/veya çekirdeğinde yer alan ve bir seri olay sonucu belirli bir biyolojik yanıtı oluşturabilen proteinler olarak tanımlanmaktadır



Reseptör  Hedef