

Bitkisel ilaçlarda standardizasyon, emniyet ve etkinlik



8. Hafta

Doç.Dr.Müge Kılıçarslan

Emniyet



Emniyet Rehberinde:

- 1) Karsinojenite
- 2) Genotoksisite
- 3) Toksikokinetikler ve farmakokinetikler
- 4) Toksisite testleri
- 5) Reprodüktif toksikoloji
- 6) Biyoteknolojik ürünler
- 7) Farmakolojik çalışmalar



Emniyetlilik-Güvenirlilik

Genel olarak bu konuda bilgiye ulaşmak biraz zordur; çünkü bitkisel ilaçların

- farmakokinetik,
- toksikolojik,
- ters etki,
- uzun süreli kullanım etkileri,
- ilaç, alkol, gıda ile etkileşim,
- belli yaş grubunda kullanımı,
- kontrendikasyonları,
- hamilelik ve laktasyon döneminde kullanımına dayalı bilgilerin eksikliği nedeniyle emniyetliliğe ait bilgiler de eksiktir.

Bu sebeplerle riskin yüksek oluşundan dolayı katı bir risk incelemesinin yapılması etik bir zorunluluktur.



Emniyetlilik-Güvenirlilik

Ginseng kullanımı ile uykusuzluk ve hafif bir gastrointestinal reaksiyon olduğu belirtilmiş başka yan etkilerden bahsedilmemişken, Siegel adlı araştırmacı 2 yıl boyunca sürdürdüğü çalışmalarda ginseng kullanımı ile,

- hipertansiyon,
- sinirlilik,
- uykusuzluk,
- deri döküntüsü,
- sabahları diare gibi yan etkiler belirlemiş, 133 kullanıcıda ginseng kullanımı ile hem faydalı hem ters etkiler belirlenmiştir.



Emniyetlilik-Güvenirlilik

- Çeşitli yan etkiler gözlenmesine karşın, genelde farklı ginseng preparatları kullanılmış ve *Ginseng f.a. rumex* kullanılarak hazırlananlarda yapıda bulunan antrakinon 'dan dolayı diyare olabileceği belirlenmiştir.
- Ayrıca uygulamalarda kafein ile birlikte alımlarda uykusuzluk gözlenmiştir



Emniyetlilik-Güvenirlilik

- Benzer durumlar ginkgo yapraklarından (leaf) ekstrakt elde edildiğinde de görülür.
- Genelde bu ekstraktın kullanımında literatüre kayıtlı bir ters etki gözlenmezken aspirin ve varfarin ile birlikte kullanımında kanama gözlenmiştir.
- Bu durum risk değerlendirmelerinin iyi yapılması gerektiğini ve iyi bir literatür incelemesi ile de ön değerlendirmelerin yapılabileceğini bilmek gerekir.



Emniyetlilik-Güvenirlilik

- Emniyet-güvenirlilik konusunda anahtar faktör kalitedir.
- Doğru bitki ve doğru bitki bölümü kullanmak gerekir.
- En dramatik sorunlar üretim kaynaklıdır. Mesela *Aristolochia fanchi* yerine *Stephania tetrandra* kullanımı ile hazırlanan kilo kaybını kolaylaştırıcı ilaçların renal yetmezlik ve urotral kansere neden olabildiği tespit edilmiştir.
- *Gingko* yaprakları ile hazırlanan formüllerde hafif derecede yan etkiler varken, tohumlardan elde edilen bitkisel ilaçlarda daha fazla yan etki tespit edilmiştir.



Emniyetlilik-Güvenirlilik

- Bitkisel ilaçlarla farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimlerin olabileceği bilinmektedir.
- Hypericum pek çok ilaçla etkileşimi üzerinde çalışılmış iyi bir örnektir. Hypericum ekstraktları sitokrom P450 isoenzimine etki edebilir ve bu enzim sistemi ile metabolize olan ilaçların metabolizmasına etki edebilir.
- Sonuçta hypericum; siklosporin, digoxin ve warfarin gibi ilaçların serum konsantrasyonunu ve etkisini azaltabilir.



Emniyetlilik-Güvenirlilik

- Tüm örnekler göstermektedir ki ne kadar doğal oldukları için her derde deva gibi görünse de bitkisel ilaçlarda emniyet-güvenirlilik çalışmalarının daha dikkatle yapılması gerekir.
- Kullanımda olan ve kullanıma girecek tüm bitkisel ilaçlar için emniyet çalışmalarının yayınlanması gerekmektedir.



Emniyetlilik-Güvenirlilik

- Bitkisel ilaçlar için **farmakovijilans** çalışmaları güvenirlilik için bir standart haline gelmeye başlamıştır.
- Yani bitkisel ilaçlarla ilgili çalışmalarda da daha çok klinik çalışma yapılmasına ve bu çalışmaların yayınlanması ve takibinin sağlanması gerekmektedir.

Emniyetlilik-Güvenirlilik Farmakovijilans Nedir ?



- Advers etkilerin ve beşeri tıbbi ürünlere bağlı diğer muhtemel sorunların saptanması, değerlendirilmesi, tanımlanması ve önlenmesi ile ilgili bilimsel çalışmaları kapsar.
- **Farmakovijilans** "günlük klinik uygulamada ilaçların güvenliği ile ilgili klinik verilerin toplanması, ilaç uygulamasında karşılaşılan sorunların takibi, sorumlu nedenlerin saptanması, tanınması, araştırılması, kaydedilmesi, duyurulması ve gerekli önlemlerin alınması" şeklinde tanımlanabilir.

Klinik alışmalar- faz alışmaları



- Tüm klinik çalışmalarda "Good Clinical Practice (GCP)" kurallarına uyulması zorunludur.

Faz I: Amaç; ürünle ilgili güvenilirlik verilerinin toplanması, doz aralığının saptanması, tolerans ve farmakokinetik özelliklerin incelenmesidir.

- Bir seri dereceli olarak artan tek doz uygulamaları yapılır.
- alışmalar genellikle sağlıklı gönüllülerde yapılır.
- Denek sayısı 20-80 arasındadır.
- Bu alışmalar ortalama 1-1.5 yılda tamamlanır. Bu fazın ana amacı "güvenilirlik"tir.



Klinik alışmalar- faz alışmaları

- Faz II:** Amaç; ilacın etkinliğinin hastalarda belirlenmesi, yan etki profilinin araştırılması ve doz-cevap verilerinin toplanmasıdır.
- alışmalar hedef hastalığı olan 100-300 hasta gönüllüde yapılır. Bu alışmalar genellikle açık ve çok katı protokollerle uygulanır.
 - Bu fazdaki çalışmaların tamamlanması ortalama 2 yılı alır.
 - Bu fazın ana amacı "etkinlik ve güvenilirlik"tir



Klinik alışmalar- faz alışmaları

Faz III: Amaç; ürünün klinik etkinliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmesidir.

- Hedef hastalığı olan 1000-3000 hasta gönüllü bu çalışmalarda yer alır.
- alışmalar genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize ve çift kör olarak planlanır.
- Klinik çalışmaların bu fazının tamamlanması 3-4 yıl sürer.
- Bu fazın ana amacı "etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin izlenmesidir"



Klinik alışmalar- faz alışmaları

Faz IV: Ürün ilaç olarak kullanılmaya başlandıktan sonra yapılan klinik alışmalar Faz IV alışmalar olarak kabul edilir. Bunlara genel olarak "postmarketing surveillance" alışmaları adı verilir. Bu çalışmaların ana amacı "uzun süreli güvenilirlik" verilerinin toplanmasıdır.

Klinik alışmalar sırasında ortaya çıkmayan yan etkiler bu araştırmalar sırasında rapor edilebilir. Bunun yanı sıra; ilaçla veya kullanıldığı hastalık ve hasta grubu ile ilgili ekonomik çalışmalar ve yaşam kalitesi çalışmaları bu fazda uygulanabilir.

Bitkisel ilaçların kalitesine etki eden parametreler



1. Ürünün toplanması ve toplanma sonrası işlemlerin etkisi (kurutma,depolama vs.)
 2. Biyolojik materyalin değişkenliği (biyolojik farklılık ya da kimyasal olarak farklılıklar-yetiştiiği iklime bağlı olarak değişebilir),
 3. Herbal drug ve herbal drug preparation'ların kompozisyonlarındaki karmaşıklık,
 4. Aktif maddenin tam olarak tanımlanamamış olması ya da kısmen bilinmesi,
 5. Ekstraksiyon prosesinin etkisi,
 6. Muhtemel kontaminantların varlığı (tağşiş, ağır metal, pestisit vs.)
- gibi etkenler olarak sıralanabilir.

1. Ürünün toplanması ve toplanma sonrası işlemlerin etkisi



- Bitkisel drog orjinine,
- yetiştirilme şartlarına,
- toplanma (hasat) zamanına bağlı olarak başlangıç materyalindeki aktif ingredientin etki derecesi değişebilir.

Yabani bitkisellerde homojen olmama durumu vardır. Bu durumun üstesinden gelmek için kültüre (işlenmiş) bitkiler kullanılır ve aktif kısmın en fazla elde edildiği biyokütle (biomass) seçilir ve morfolojik özellikleri de bilinen ve aynı olan kültüre bitki kullanılır.

1. Ürünün toplanması ve toplanma sonrası işlemlerin etkisi



- WHO ve EMA (European Medicines Agency) tarafından hazırlanan
- Guidelines on **Good Agricultural and Collection Practices** (İyi tarım ve toplama uygulamaları)'na bağlı olarak hazırlanan kültüre bitkiler kullanılır.

1. Ürünün toplanması ve toplanma sonrası işlemlerin etkisi



lemon balm (melissa officinalis)

- Aktif madde içeriği açısından bitkinin toplanan kısmı önemlidir. Örneğin; *Melissa officinalis*'in esansiyel yağ içeriği toplanan yaprağın en tepe yaprağı olup olmamasına göre %0.06 ile %0.13 kadar değişir.

1. Ürünün toplanması ve toplanma sonrası işlemlerin etkisi



- *Panax ginseng* C.A.Meyer (ginseng)'deki major aktif yapı, saponin sınıfından ginsenoidler'dir.
- Ginsenoidler toplanma sonrası işlemlerden kolay etkilenir.
- Ginsenoidler en fazla lifli kök yapıda bulunurken, yan köklerde daha az, ana kökte de daha az bulunur.
- Bununla beraber ana kök bitkinin en büyük kısmı olduğundan miktar olarak fazla elde etmek için buradan yararlanır.



1. Ürünün toplanması ve toplanma sonrası işlemlerin etkisi



korean red ginseng



korean white ginseng

- Ginseng kökleri direk olarak kurutulduğunda "beyaz ginseng" elde edilir. Taze kökler buhar kullanarak stabilize edilebilir. Bu şekilde elde edilen herbal drug: kırmızı ginseng olarak bilinir. Çünkü sıcak buhar etkisi ile kök epidermisindeki şeker karamelize olur.
- Bu işlem sırasında ginsenoidler kısmen kimyasal modifikasyona uğrar ve bitmiş ürünün farmakolojik etkisinin azalması ya da yok olmasına neden olabilir.