

# *Bitkisel ilaçlarla ilgili yönetmelikler ve bu yönetmeliklerde kalite yaklaşımı*



**12. Hafta**

**Doç.Dr.Müge Kılıçarslan**



## Bitkisel ilaçların kalite kontrolü

---

- Bitkisel ilaçların kalite kontrolü direk olarak emniyet ve etkinlik üzerine etkilidir.
- **WHO** tarafından "Quality Control Methods for Medical Plant Materials"  
(**Tıbbi bitkisel materyaller için kalite kontrol metodları**) adlı yayınında tıbbi bitkilerde tanımlama, saflık ve içerik belirlemek için test prosedürlerini belirlemiş ve kalite kontrol için bunların kullanılması gerektiğini bildirmiştir.



## Bitkisel ilaçların kalite kontrolü

---

- 2003 de WHO "Guidelines on good agricultural and collection practices for medicinal plants" (GACP)  
(Tıbbi bitkiler için iyi tarımsal ve toplama uygulamaları rehberi)
- 2007 de de " WHO guidelines for assesing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues"  
(Kontamitant ve artıklar için referanslara göre bitkisel ilaçlarda kalite kontrol için rehber)
- Ayrıca Avrupa Birliği, Japonya ve Çin de " iyi tarım ve toplama uygulamaları" geliştirmiştir.



## Bitkisel ilaçların kalite kontrolü

---

- Botanikler ve bitkisel ilaçlar için (preparation) **kalite güvencesi** kavramı da klinik incelemeler için önemlidir.
- Kalite güvencesi sertifikalandırması; tanımlama- kimliklendirme, su içeriği, aktif ingredientin, inorganik safsızlıklar (toksik metaller), mikrobiyal limitler, mykotoksinler, pestisitler ve diğerlerinin kimyasal tayini parametrelerine dayanır.



## Bitkisel ilaçların kalite kontrolü

---

- Preparasyonlar için ayrıca dağılma, çözünlme, sertlik/friabilite, doz tekdüzeliği gibi faktörler de aranır.
- Bitkisel kaynaklardaki kompleks yapı nedeniyle alışılmış (rutin) kalite kontrol işlemleri yeterli değildir. Bu durum marker alone (sadece tek marker ile tanımlama) kompleks yapıya uygun değildir. Çoklu teknik ile geleneksel kullanımla komponentler arası bağlantı kurulmalıdır.



## Bitkisel ilaçların kalite kontrolü

---

- Özellikle bitkilerin toplanması sonrasında da enzimatik aktivitelerin devam etmesinin tespiti, bitkilerde değişen kompozisyonu açıklayan bir durumdur. Bu yüzden ham maddenin ve preparasyonların standardizasyonu ve kalite kontrolü kesinlikle gereklidir.
- Analitik açıdan markerların tespiti gerekse de çoğunlukla bu markerlar gerçekten bitkinin etki eden kısmı mıdır, değil midir diye test edilmemektedir. Önceki bölümlerde de anlatıldığı gibi ekstraksiyon metodu, mikroorganizma kontaminasyonu, ağır metal, pestisit, kontaminasyonları gibi durumlar etkinlik, emniyet ve kalite ile ilgili konulardır.
- Bu sebeplerle farmasötik üreticilerin çoğu doğal yetişen bitkiler yerine **kültüre bitki** kullanmayı tercih ederler. Kültüre bitkilerin kullanımında ikincil metabolitlerin izlenmesi mümkün olur ve bu durum da en iyi ekin toplama zamanının belirlenmesinde önemlidir.



## Bitkisel ilaçların kalite kontrolü

---

- Son gelişmelerle saflaştırma, izolasyon, yapı aydınlatma çalışmaları ve bunların yapılmasında kullanılan analiz yöntemlerinin kalitesi ile daha homojen ekstraksiyonların yapılması mümkün olmuştur.
- İnce tabaka kromatografisi, gaz kromatografisi, HPLC, Mass, IR Spektrofotometresi, UV-visible, ...vb. analiz yöntemlerin tek tek ya da kombine kullanımları ile daha aydınlatıcı sonuçlar elde edilmiştir



## Bitkisel ilaçların kalite kontrolü

---

- Hammaddenin kalitesi-in process ve materyaller ve final ürünler arasında iyi bir koordinasyonun sağlanabilmesi için klasik ve modern enstrumental analiz metodlarının kombine halde kullanıldığı, spesifik, duyarlı kalite kontrol metodlarının kullanılması gerekir.
- Bitkisel ilaçların kalite kontrolünün sağlanması için esas ölçüt **standardizasyon**dur.





## Kalite ve standardizasyon

---

- Standardizasyon terimi üretim süresince ve kalite kontrolde tekrarlanabilir kaliteyi elde etmek için alınan tüm ölçümleri tanımlamak için kullanılır.
- Standardizasyon terimi aynı zamanda bitkinin doğuşundan klinik uygulamaya kadarki tüm safhaları kapsamaktadır.
- Aynı zamanda, bitkisel preparasyonların bazı eksipiyenlerin ilavesi veya bitkisel drog ile bitkisel ilaç preparasyonlarının karışımının ilavesi ile belirlenen bileşen veya bilinen terapötik aktiviteyi oluşturan grupların elde edilmesinin sağlanması anlamına gelir.



## Kalite ve standardizasyon

---

- Öncelikli olarak bitki parçalarında standardizasyon olmalıdır. Bunun için toplama zamanının bitkinin hangi bölümünün toplanması gerektiğinin, bölgesel statünün belirlenmesi ve fitomorfoloji, mikroskopik ve histolojik analiz yapılarak botanikçe tanımlama yapılması gerekmektedir. Histolojik olarak incelenenlerden bazıları; kantitatif mikroskopi, nem içeriği, ağır metal, pestisit, mikrobial kontaminasyon, radyoaktif kontaminasyon, taksonomik tanımlama, organoleptik değerlendirme vs. yapılır.
- Stabilite parametreleri olarak; fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik parametreler incelenir.

# Bitkisel İlaç Standardizasyonu için rehberler



WHO tarafından hazırlanan rehber kısaca şu şekilde özetlenebilir:

- İlacın tanımlanması için; botanik değerlendirme, belirleyici özellikler, yabancı organik materyaller, mikroskopik, histolojik, histokimyasal değerlendirme, kantitatif ölçümler vb.
- İlacın fizikokimyasal özelliklerine dayalı olarak, fiziksel ve kimyasal tanımlama, kromatografik parmak izi, küllenme değeri, ekstraktif değerler, nem miktarı, uçucu yağ ve alkaloid miktarı, kantitatif hesaplama protokolleri vb.
- Farmakolojik parametreler, biyolojik aktivite profilleri, acılık değeri, hemolitik indeks, astrenjalik derecesi, şişme faktörü, köpürme indeksi vb. gibi değerler.
- Toksikite detayları, pestisit artığı, ağır metal, mikrobiyal kontaminasyon, total canlı mikroorganizma sayısı, patojenler; *E.coli*, *Salmonella*, *P.aeroginosa*, *S.aerous*, *Enterobacteria* vb.
- Mikrobial kontaminasyon
- Radyoaktif kontaminasyon.



## Regulatory- Yönetmelikler

---

- **Arjantin:** 1993 de sağlık bakanlıkları tarafından kontrole alınmıştır. 889 monograf oluşturulmuş, Bu ülke regülasyonlarında, hammadde kontrolü, doğal yetişen bitkilerin kontrolü, bitkilerin toplanmasına yönelik bilimsel veri, kurutma metodunun kontrolü, konservasyon ve ufalama, parçalama işlemlerinin kontrolüne yönelik eksiklikler mevcuttur.
- **Avustralya:** Avustralya parlamentosu, doğal ürünler ve beslenme desteği ek bölümü ile emniyet etkinlik ve kalite ve de bitkisellerin etiketlenmesi üzerine bir derleme hazırlamışlardır.



## Regulatory- Yönetmelikler

- **Brezilya:** Geniş bir florasının olması, ve kültürel yatkınlık bu ülkede işleri kolaylaştırmıştır. 1994 de sağlık bakanlıkları tarafından fitoterapotiklerin değerlendirilmesi için bir komisyon oluşturulmuştur. Komisyon WHO, Alman ve Fransız regülasyonlarını esas almıştır. 1995 de de <directive Number 6 ile herbal ürünlerin kayıtları ve fitofarmasötikleri tanımlar bir direktif hazırlamışlardır. (fitofarmasötik: bitkisel materyalleri ve veya ilaç formülasyonlarını aktif ingredient olarak içeren ürünler olarak tanımlar). Etkinlik, emniyet ve iyi tanımlanmış kalite kontrol dökümantasyonu bulunmaktadır. Eski ürünler için 5-10 yıl tanımlama süresi verilmiştir.



## Regulatory- Yönetmelikler

---

- **Kanada:** 1989 de Kanada Sağlık koruma şubesi tarafından bitkisel ilaçlar halk ilacı olarak tanımlanmış, 1990 de 64 herbal ürünün güvenli olmadığına karar verilmiş, 1992 de bir diğer 64 ürün için katışık madde içeriği nedeni ile liste oluşmuştur. Kanada WHO rehberine göre risk değerlendirmesi yapmaktadır.
- **Şili:** 1992 de geleneksel ilaçların sağlık programına alınmasıyla regülasyon çalışmaları başlamış, Tedavi, yatıştırıcı ve önlem amaçlı ilaçlar, gıda ürünlerinin terapötik özellikleri nedeniyle tıbbi kullanımı, gıda ürünlerinin emniyet ve beslenme amaçlı kullanımı şeklinde üç grup altında doğal ürünlerin sınıflandırılması yapılmıştır



## Regulatory- Yönetmelikler

---

- **Fransa:** Fransa'da yaklaşık 200 bitkisel OTC olarak yer almaktadır. Tek tip lisans vardır. 1990 da 115 bitki ve 31 laksatif bu izin işlemine tabi tutulmuş ve 2000 lerde 205 herbal ürün listelenmiş durumda.
- **Almanya:** 1978 de **Komisyon E** (fitoterapi ve herbal madde) oluşturulmuştur. Bu komisyon sağlık bakanlığından bağımsızdır. Herbal ilaçlarla ilgili bilgi toplama ve emniyet ve etkinliklerinin değerlendirmesini yapmaktadır