

*Bitkisel ilaçlarla ilgili uluslararası
yönetmelikler ve bu yönetmeliklerde kalite
yaklaşımı. Bitkisel ilaçların formülasyon
örnekleri*



13. Hafta
Doç.Dr.Müge Kılıçarslan



Regulatory- Yönetmelikler

Almanya - Komisyon E'nin takip ettiği kriterler:

- Geleneksel kullanım,
- Kimyasal veri,
- Deneysel, farmakolojik ve toksikolojik çalışmalar,
- Klinik çalışmalar,
- Saha (tarla) ve epidemiyoloji çalışması,
- Doktorların dosyalarından hasta vaka kayıtları,
- Yayınlanmamış ama üreticiler tarafından oluşturulmuş veriler



Regulatory- Yönetmelikler

Almanya - Komisyon E'nin

- Monograflar; mono preparations ve fixed combinations olarak iki tiptir.
- Herbal ilaçların satışa sunulmasında
- Emniyet ve etkinlikleri açısından değerlendirilene kadar eski bitkisel ilaçların geçici kullanımı,
- Standardize satış izni olan ürünlerin monografları
- Yeni kullanım izni olanlar.
- Komisyon 2000 yılı itibariyle 300 monograf yayınlamış.



Regulatory- Yönetmelikler

- **USA:** 1994 den beri herbal ilaçlar "Dietary supplement Health and Education Act of 1994" ile regüle edilmiştir. Bu yasa gereği herbal ilaçlar FDA tarafından değerlendirilmez. Daha da önemlisi bu ürünler, tanı, tedavi, kür veya hastalıktan korunma amaçlı değildir. US hükümeti, "Office of Alternative Medicine" i oluşturmuştur.
- Amacı:
 - sağlığın iyileştirilmesi için diyet desteğinin incelenmesi,
 - kronik hastalıklarda korunma ve sağlığı sağlama için bilimsel çalışmaları destekleme,
 - bilimsel araştırmaların bir database oluşturması,
 - kronik hastalıkların tedavisinde Ulusal Sağlık Enstitüsünün gıda destekleri için destek olması olarak sıralanabilir.



Regulatory- Yönetmelikler

- Avrupa'da **EMA**, herbal ilacı (**herbal drug**), kesilmiş ya da koparılmış bitki ya da bitki parçaları, alg, fungi, liken gibi işlenmemiş ve genellikle kuru haldaki bitkiler olarak tanımlar. İşlem görmemiş ekstrudatlar da herbal drug olarak kabul eder. Herbal drug distilasyon, ekstraksiyon, ekspresyon, (sıkma), konsantre etme ya da fermantasyon gibi işlemlerden geçirilince de **herbal drug preparation** olarak tanımlanır. Bu grup da toz halde herbal drug, tentür, ekstrakt, esansiyel yağ, sıkılmış suyu ya da proses ekstrudat olarak geçer.
- Gerçekte **US**(Amerika) de tüm herbal ürünler gıda takviyesi olarak geçer. **Botanik ürün** bir ya da birden fazla bitkiden alg ya da fungiden türetilmiş üründür. Pulverizasyon, dekoksiyon, sıkma, sulu ekstraksiyon, etanolik ekstraksiyon, veya diğer benzer işlemlerden geçen botanik ham maddesi ise **Botanical Drug Product** olarak tanımlanır

Uluslar arası Harmonizasyon (Uyumlama-düzenleme)



- Ülkeler arasında aynı bitkisel ilaç için kalite emniyet ve etkinlik açısından tekdüzeliği aynılığı sağlamak için bitkisel ilaçlar için farmakopelerdeki spesifikasyonlar, standartlar ve sınıflandırmada harmonizasyon çalışmalarına başlanmıştır.
- Mesela Kore, Çin Japonya benzer bitkisel ilaç listesine sahipken spesifikasyonları farklı olabilmektedir.

Uluslar arası Harmonizasyon (Uyumlama-düzenleme)



- Önce 6 Asya ülkesi -Japonya, Çin, Kore, Singapur, Vietnam, Hong Kong' da işlenmemiş bitkisel ilaçlar için monografların harmonizasyonu için toplantı düzenlenmiştir.
- Amerika'da 2000 yılında Medical Plant of the Pan Amerika Network of Drug Regulatory Harmonization ile yaygın kullanılan bitkisel ilaçların anlaşılması, işlemlerin tanımlanması ve tescil için minimum gerekliliklerin belirlenmesi için çalışılmıştır



Bitkisel İlaçlarda Bazı İlaç Şekilleri

Kurutulmuş deoksiyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

- Oldukça uzun bir hikaye. Çin tıp tarihinde yaklaşık MÖ 168 lerde parçalanmış haldeki bitkilerin toz haline getirilmesi konusunda bahsedilmektedir
- Toz haldeki bitki ya direk yutularak (sanji) (powder form) ya da
- sıcak suda kaynatılıp çay olarak (zhusan) (puring powder-dökülen toz) kullanılmıştır.
- Bir bağlayıcı ile pilül haline getirilerek kullanılan tozlar ayrı bir kategoride incelenir

Kurutulmuş dekoksasyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

- Modern tablet haline getirilen ya da enkapsüle edilen tozlar da aslında direk olarak içilen geleneksel ve ilk hazırlanan tozlar gibidir, çünkü oral olarak alındığında mide sıvıları ile temasta dağılıp küçük partiküllere bölünürler.

Kurutulmuş dekoksasyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

- Tozların hazırlanması zor bir işlemdir.
- Bitki çok küçük parçalara bölünmelidir.
- Kırılgan hale getirmek için iyi kurutulmalıdır.
- Daha sonra da istenilen boyutta öğütülmeli ve ufaltılmalıdır.
- İlk zamanlarda bu ufalama işlemi iki taş arasında bir hayvan yardımıyla ya da insan gücü ile öğütme şeklindeydi. Küçük miktarların öğütülmesinde havan ve havaneli kullanıldı. Şimdiki patentli ürün imal eden Çin fabrikalarında modern makinalardan yararlanılmaktadır. 80-100 mesh lik eleklerden geçirilir. Eskiden elde edilen tozlar 30 mesh'den geçemezdi.

Drogların öđütölmesi

Bitkisel drogların toz hale getirilmesi için öđütölmesi gerekir.

İyice kurutulduktan sonra;

- çarpma vurma, (parçalanma)
- sıkıştırma, (kırılma)
- sürtme-kaydırma (kesilme) ve
- germe (kopma)

şeklinde farklı mekanizmalarla çalışan değirmenlerden yararlanır.



Kurutulmuş dekoksasyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

Neden ve hangi durumlarda toz form tercih edilir ?

- Kıymetli materyalin boşa harcanmaması için,
- zayıf bir ekstraksiyon söz konusu ise,
- sıcakta ya da buharlaştırma aşamasında güç kaybı varsa
- posalı bir ürün oluyorsa,
- acı tadı nedeniyle sıvı halde kullanımı zorsa,
- dekoksasyonla aynı madde elde ediliyor olsa da toz formu tercih edilmelidir
- ekstraksiyonlarda elde edilen ürünlerde toksik kısmın yüksek oluşu, toz halde ise bu toksisitenin sıvı formdan daha az olduğu gözlenmiştir.

Kurutulmuş dekoksasyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler



- Kehribar-amber gibi suda ve alkolde çözünürlüğü az olan ingredientler,
- Omphalia (bir çeşit mantar) nın antihelmentik proteinlerinin ısıyla denatüre olması gibi durumlarda toz halde hazırlanması tercih edilir.
- Bazen de alkaloidler gibi suda nispeten çözünür ve stabil olan ingredientler için bile toz formu tercih edilebilir.

Kurutulmuş dekoksasyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

- Shedan Chuanbei üzerinde yapılan bir çalışmada, toz halindeki fritillaria alkaloidlerinin sıvı halde elde edilenden 2 kat fazla olduğu ve farelerde yapılan deneylerle de toz haldeki ekspektoran etkinin sıvı haldekenden fazla olduğu gözlenmiştir.



Kurutulmuş dekoksasyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

- Zhongyao Xue (1990) standart kitabında 80 tıbbi materyal için kaynatma ya da ekstraksiyon işlemine uygun olmayıp toz halde hazırlanması gerektiği belirtilmiştir.
- Mesela antiparaziter torreya, quisqualis ve bruca çayları hazırlandığında acı tatlarından dolayı içimleri zordur bu nedenle toz halde hazırlanmaları tercih edilir.

Kurutulmuş dekoksiyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

- Çay şeklinde hazırlanması ya kaynatılıp hazırlanması gerektiğinde hastanın doktora sonra bitki almaya sonra da evde bunu hazırlaması için zaman gerekir. Oysaki tozların kullanımı kolaydır.
- Tozu olduğu gibi ya da pilül, tablet, kapsül halinde yutması kolay olacaktır. Özellikle zayıf düşmüş hastaların yardım almadan bitkisel ilacı hazırlayıp kullanması zor olduğundan toz hali tercih edilir

Kurutulmuş dekoksiyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

- Handbook of Chinese Herb Preparation (1989) da belirtildiği kadarıyla bazen toz halde vererek istenen dozda etkin kısmı daha az miktarda bitki kısmı kullanarak sağlamak mümkün.
- 180g dekoksiyon ile 9 g bolus ya da 2 tablet ile aynı miktar etkin madde verilebilmiş olur.

Kurutulmuş dekoksasyon dışındaki Tozlar, Kapsül ve Tabletler

- Ancak bitkiler toz hale getirildiklerinde raf ömürleri de bir miktar kısalır.
- Toz hale gelen materyalin daha fazla havayla temas etmesi, nem ve ışık stabilitesini etkiler. Bu nedenle de toz hale getirilen herballerin sıkı kapatılmış opak ambalajlarda sıcaklık kontrolü olan yerlerde muhafaza edilmesi gerekir. **Tabletlerinin** hazırlanması bu bakımdan problemleri biraz azaltabilir (yüzey alanı azalır), **enkapsülasyon** işlemleri de toz partikülleri kaplamada kullanılan materyal ve kapsülasyon kalınlığına göre bu durumu etkileyebilir.

Tozlar, Kapsül ve Tabletler

Farmasötik Teknolojide tozlar olarak adlandırılan ilaç şekilleri; toz edilmiş bir ya da birden fazla katı maddenin homojen karışımından oluşan farmasötik katı ilaç şekli olarak tanımlanır.

Tozlar; paket, kaşe, sert jelatin kapsül ya da poşet vb. halinde ambalajlanmaktadır.

Tozlar, Kapsül ve Tabletler

Tozlardan bir farmasötik şeklin hazırlanmasında tozların bireysel ve kümesel özelliklerinden yararlanır.

Partiküllerin

- şekli ve
- yüzey alanı,
- partiküllerin sayısı veya
- ağırlık olarak yer aldığı büyüklük aralığı ve
- toplam yüzey alanı gibi tozların **bireysel özellikleri ve**

Tozlar, Kapsül ve Tabletler

Bireysel özelliklerden türetilmiş;

- porozite,
- akış özellikleri (yığın açısı, akış hızı),
- sıkışabilme/ hacmini küçültebilme (konsolidasyon) ve
- basılabilme özellikleri

gibi kümesel özelliklerinin tayin edilmesi gerekir.

Kapsül

- Tozlar sert jelatin kapsüllere doldurulur.
- Sekiz farklı boyuttaki (000-00-0-1-2-3-4-5) kapsüllere bitkisel hammaddenin tayin edilen dozlarına göre dolumu yapılır.



Kapsül



- Kapsül içeriğinin küme dansiteleri tayin edilerek kapsül hacmi için gereken miktar belirlenir.
- Çoğunlukla küçük küme dansitesinden dolayı kapsüle dolumda sıkıntı olabilir.

Küme Dansitesi = Toz kütlesi / Tozun Küme Hacmi

$$\rho_b \text{ (g/ml)} = M \text{ (g)} / V \text{ (ml)}$$

Kapsül



- Kapsül dolumunda inert dolgu maddesi olarak;
 - selüloz,
 - laktoz,
 - kalsiyum karbonat,
 - mannitol,
 - nişasta,
 - kalsiyum sülfat dihidrat,
 - dibazik ve tribazik kalsiyum fosfat;

Kapsül



Akış özelliklerini iyileştirmek için

- Silisyum dioksit,
- metalik stearatlar,
- stearik asit ve
- talk kullanılabilir.