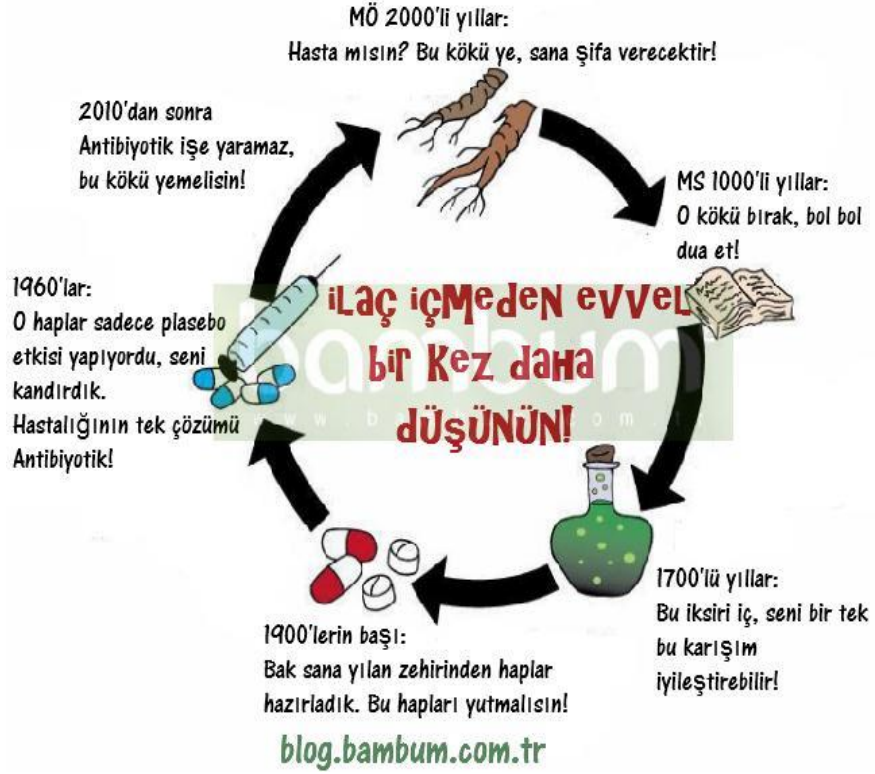


İLAÇLAR HAKKINDA BİLGİ



BÖLÜM 9

İLAÇ ENDÜSTRİLERİ



İLAÇ (FARMASÖTİK) ENDÜSTRİLERİ

Gelişmiş ülkelerde insan hayatı, 1900'lerden günümüze 49 yıldan 75 yıla yükselmiştir. Bu yükseliş, çeşitli hastalıkların kontrol altına alınması veya tamamen giderilmesi amacıyla geliştirilen ilaçlar vasıtasıyla başarılmıştır.

9.1. TARİHÇE

Eski uygarlıklarda hastalıklara, şeytan ve kötü ruhların sebep olduğuna inanılırdı. Yine, hastalıkların tedavi edilmesi için, mitolojik şahıslara veya büyücülere başvurulur onlardan medet umulurdu.

Nil vadisinde bulunan papirüs yazıtlarında, aralarında bitkisel, hayvansal ve mineral ürünlerin yer aldığı 35 kadar ilaç formülasyonunun olduğu görülmüştür.

15. yy'ın ilk yarısında Paracelsus, kimyasal tedavinin (kemoterapi) ilk temellerini atmıştır. 300 yıl sonra, Liebig ve öğrencileri Almanya'da biyolojik bileşimlerle sentezlemeye başlamıştır.

Fransa'da bu yıllarda, Bernard, Magendie ve çalışma grubu tarafından deneysel tıp için yöntemler geliştirilmiştir.

A.B.D ilaç endüstrisi 1786 yılında oluşmaya başlamış, ancak eter ve kloroform gibi sentetik organik maddelerin anestezi için kullanılması 1840 yılında gerçekleştirilmiştir.

Modern ilaç araştırmaları için temel çalışmalar, 1881 yılında Eli Lilly ve Co. tarafından bir araştırma laboratuvarı kurulmasıyla başlamıştır.

1930'lu yıllarda, çok sayıda ilaç, sülfonamidler ve vitaminler hızlı bir şekilde geliştirilmiştir. Kan plazması, yeni sıtma ilaçları ve penisilin'in geliştirilmesi savaşın ortaya koyduğu bir gereksinimin sonucudur.

Günümüzde yeni ilaçların geliştirilmesiyle ilgili çalışmalar (kanser, mafsallı iltihabı, AIDS, hepatitler, Alzheimer, kalp, tansiyon, akıl ve davranış bozuklukları vb gibi), devam etmektedir.

9.2. İLAÇLARIN SINIFLANDIRILMASI

pek çok kimyasal madde gibi, ilaç ürünleri kimyasal yapılarına veya kimyasal reaksiyonlarına göre çeşitli sınıflar altında toplanabilir. Gızelge 9.1'de A.B.D'de üretilen önemli ilaçların, tedavi sınıfı, adı ve pazarlayan kuruluşları görülmektedir. Gızelge 9.2'de ise, önemli bazı ilaçların elde edilmesiyle ilgili kimyasal dönüşüm türleri verilmiştir.

İlaç endüstrisinde ürünlerin saflığı çok önemlidir. Diğer bir özellik ise, ilaç üretiminde yaşam proseslerinin bir basamak olarak kullanılmasıdır. Antibiyotikler, biyolojik maddeler, hormonlar, vitaminler ve fermentasyon ürünlerinde olduğu gibi.

Geçmişte, ilaçlar yalnızca doğal ürünlerden (başlıca bitkiler) elde edilmekteydi.

Son yıllarda, sentetik ilaçlar doğal ilaçların yerini almıştır. Ancak, morfin, kodem ve reserpin gibi bazı ilaçlar bu gün de, bitkilerden ekstraksiyon yoluyla elde edilmektedir.

Çizelge 5.1. ABD'de Reçete ile Satılan Önemli 50 İlaç

Ticari İsmi	Tedavi sınıfı	Pazarlayan kuruluş	Sırası
Valium	Ataraktik (sakinleştirici)	Hoffmann-La Roche	1
Librium	Ataraktik	Hoffmann-La Roche	2
Darvon compound-65	Analjezik (ağrı dindirici)	Lilly	3
Tetracycline HCl	Antibiyotik	Belirli bir satıcısı yok	4
Premarin	Hormon	Ayerst	5
Empirin compound/co- dine	Analjezik, antipretik (ates düşürücü)	Burroughs Wellcome	6
Ampicillin	Antibiyotik	Belirli bir satıcısı yok	7
Lasix	Diüretik (idrar söktürücü)	Hoechst	8
Ovral	Kontraseptif (gebelik önleyici)	Wyeth	9
V-Cillin K	Antibiyotik	Lilly	10
Indocin	Analjezik, antiinflamotör (romatizmal iltihap için), antipretik	Merck, Sharpe and Dohme	11
Donnatal	Antispazmodik (spazm giderici)	Robins	12
HydroDiuril	Diüretik	Merck, Shape and Dohme	13
Dimetapp	Antihistamin (antiallerjik)	Robins	14
Actifed	Antihistamin	Burroughs Wellcome	15
Lanoxin	Dijitalizör (kalbi kuvvetlendirici)	Burroughs Wellcome	16
Benadryl	Antihistamin	Parke-Davis	17
Phenobarbital	Barbiturat (sakinleştirici)	Belirli bir satıcısı yok	18
Erythrocin	Antibiyotik	Abbott	19
Ilosone	Antibiyotik	Dista	20
Aldomet	Antihipertansif (tansiyon düşürücü)	Merck, Shape and Dohme	21
Achromycin-V	Antibiyotik	Lederle	22
Diuril	Diüretik	Merck, Shape and Dohme	23
Sumycin	Antibiyotik	Squibb	24
Lomotil	Sedatif (sakinleştirici)	Searle	25
Ovulen 21	Kontraseptif	Scarl e	26
Dyazide	Diüretik, antihipertansif	Searle	27
Butazolidin Alka	Analjezik	Smith, Kline and French	28
Thyroid	Hormon	Geigy.	29
Fiorinal	Analjezik	Belirli bir kuruluş yok	30
Librax	Ataraktik	Sandoz	31
Ornade	Antihistamin	Hoffman-La Roche	32
Thorazine	Ataraktik	Smith, Kline and French	33
Elavil	Antidepressant (karamsarlığa karşı)	Smith, Kline and French	34
Dilantin sodium	Antikonvulsant (çarpınmayı önlüyor)	Merck, Shape and Dohme	35
		Parke-Davis	3

Grzege 9.1. (Devamı)

Mellaril	Ataraktik	Sandoz	36
Orinas	Antidiabetik (şeker hastalığı için)	Upjohn	37
Phenaphen/codeine	Analjezik	Robins	38
Triavil	Antidepresant	Merck, Shape and Dohme	39
Prednisone	Adrenokardial streoid (böbrek üstü bezleri ile ilgili)	Belirli tek bir kuruluş yok	40
Ortho-Novum 1/50-21	Kontraseptif	Ortho	41
Chlor-Trimeton	Ekspektorant (balgam söktürücü)	Schering	42
Gantrisin	Antibakteriyel	Hoffman-La Roche	43
Dalmane	Uyutucu (hipnotik)	Hoffman-La Roche	44
Antivert	Antihistamin	Roering	45
Orth-Novum 1/80-21	Kontraseptif	Ortho	46
Darvon	Analjezik	Lilly	47
Digoxin	Dijitalizör	Belirli tek bir kuruluş yok	48
Cleocin	Antibiyotik	Upjohn	49
Aldoril	Antihipertensif	Merck, Shape and Dohme	50

**Ek 2.2. Seçilmiş birkısım farmasötik ürünün, tedavi ve kimyasal dönüşüm yönün-
den, sınıflandırılması.**

<i>Tedavi sınıfı</i>	<i>Kimyasal dönüşüm</i>	<i>Tedavi sınıfı</i>	<i>Kimyasal dönüşüm</i>
1. Analjezik ve antipretikler		Metbanamin NF	Böl. 34, plastiklere bakınız.
Acetanlid NF	Esterleştirme	Thimerosal NF	Etil-merkürasyon tiyosalisilik
Acetophenetidine USP, phenacetine	Esterleştirme	4. Antibiyotikler (Antimikrobial)	
Acetylsalicylic USP, aspirin	Esterleştirme	Bacitracin USP	Fermantasyon
Aminopyrine NF	İndirgeme, metilasyon	Chloramphenicol USP	Kompleks, kondenzasyon
Pyramidon		Chloromycetin	
Codein USP	Alkilasyon, isolat	Chlortetracycline	Fermentasyon
Dextro propoxy-	Kompleks, esterleştirme	HCl, NF, Aureomycin	
phene HCl, Darvon		Dihydrostreptomycin salts	Fermentasyon
Dihydrocodeine- one NF	Yeniden düzenleme (katalitik)	USP	
Meperidine HCl	Kompleks, benzil	Erythromycin	Fermentasyon
USP, Demerol	klorür	USP, Ilotycin	
Morphine USP	Isolat	Oxytetracycline	Fermentasyon
Quinine sulfate	Isolat	NF, Terramycin	
NF		Penicillin salts	Fermentasyon
Sodium salicylate	Karboksilasyon	USP	
USP		Streptomycin salts	Fermentasyon
2. Anestetikler		USP	
Kloroform USP	Halojenasyon	Tetracycline	Deklorinasyon
Cocaine HCl USP	İzolasyon, esterleştirme	USP, acromycin	klortetrasiklin
Cyclopropane	Halka kapama (Zn)	5. Antihistaminler	
USP		Diphenylhydramine	Alkilasyon
Ether USP	Dehidrasyon	HCl, Benadryl	
Nitrous oxide USP	Dehidrasyon	6. Kardiyovasküler	
Procain HCl USP,	Alkilasyon	ilaçlar	
Novocaine		Amyl nitrat USP	Esterleştirme
Thiopental	Kondenzasyon, tiyolüre	Digitalis USP	Bitki: <i>Digitalis purpurea</i>
Na USP		Glyceryl trinitrate	Esterleştirme
Pentothal, Na		USP	
3. Antibakteriyeller (Antiseptikler)		7. Merkezi sinir sis- temi uyarıcıları	
Hexylresorcinol	Kondenzasyon	Caffeine USP	Alkilasyon, isolat
USP		Theobromine NF	Alkilasyon, isolat
Hydrogen	Bölüm 20'ye bakı- nız	Theophyllin NF	Alkilasyon
peroxide		8. Dermatolojik	
Isoniazid USP	Oksidasyon	(Deri) ilaçlar	
Soln. USP		Camphor USP	Isolat

**Çizelge 9.2. Seçilmiş birkısım farmasötik ürünün, tedavi ve kimyasal dönüşüm yönün-
den sınıflandırılması (Devam).**

<i>Tedavi sınıfı</i>	<i>Kimyasal dönüşüm</i>	<i>Tedavi sınıfı</i>	<i>Kimyasal dönüşüm</i>
Menthol USP	Isolat	Succinylsulfat- hiazole NF	
Salicylic acid USP	Karboksilasyon	Sulfasuxidine	
Sodium borate USP	Ekstraksiyon	Sulfathiazole NF	
Zinc oxide USP	Oksidasyon	15. Trankilizanlar	
9. Diüretikler		Chloroproma- zine USP,	Kondenzasyon
Chlorothiazide USP, Diuril	Kompleks	Thorazine	
Hydrochlorothiazi- de, Hydrodiuril	Hidrojenasyon	Hydroxyzine NF, Aterox	Kondenzasyon
10. Gastrointestinal (sindirim siste- mi) ilaçlar		Meprobamate	Kondenzasyon
Antasidler		Equanil,	
Cascara sagrada USP	Kurutulmuş ağaç kabuğu	Miltown	
Castor oil USP	Böl. 28'e bakınız	Chlordiazepo- xide Librium	Kompleks
Phenolphthalein NF	Kondenzasyon	Prochlorpera- zine maleate USP,	Kondenzasyon
11. Hormonlar		Compazine	
Cortisone	Kompleks	Pesepine USP	İzolasyon
acetat USP		16. Vitaminler ve nutrientler	
Insulin USP,	Isolat	Ascorbit acid salts USP	Kompleks; laktonizasyon
İletin		Nicotinic acid USP, niacin	Oksidasyon
12. Respiratör, (solunum) madd.		Riboflavin USP	Kondenzasyon, fermentasyon
Codeine NF	Alkilasyon, isolat		Kondenzasyon
13. Sedativler ve hipnotikler		Thiamin hydrochloride USP	
Amobarbital	Esterleştirme- alkilasyon- Kondenzasyon	17. Farmasötik gerekliiler	
USP, Amytal		Calcium cyclamate USP, Sucaryl	(tad ve lezzet veren madd.) bakınız. (şekerler) bakınız.
Barbital NF		Dextrose USP	(plastikler) bakınız.
Pentobarbital sodium USP		Phenol USP	
Phenobarbital USP		Saccharine USP	(tadlandırıcılar) bakınız.
Luminal			
14. Sulfonamidler			
Sulfadiazine USP,	Sulfonasyon- kondenzasyon		
Sulfaguanidine NF			

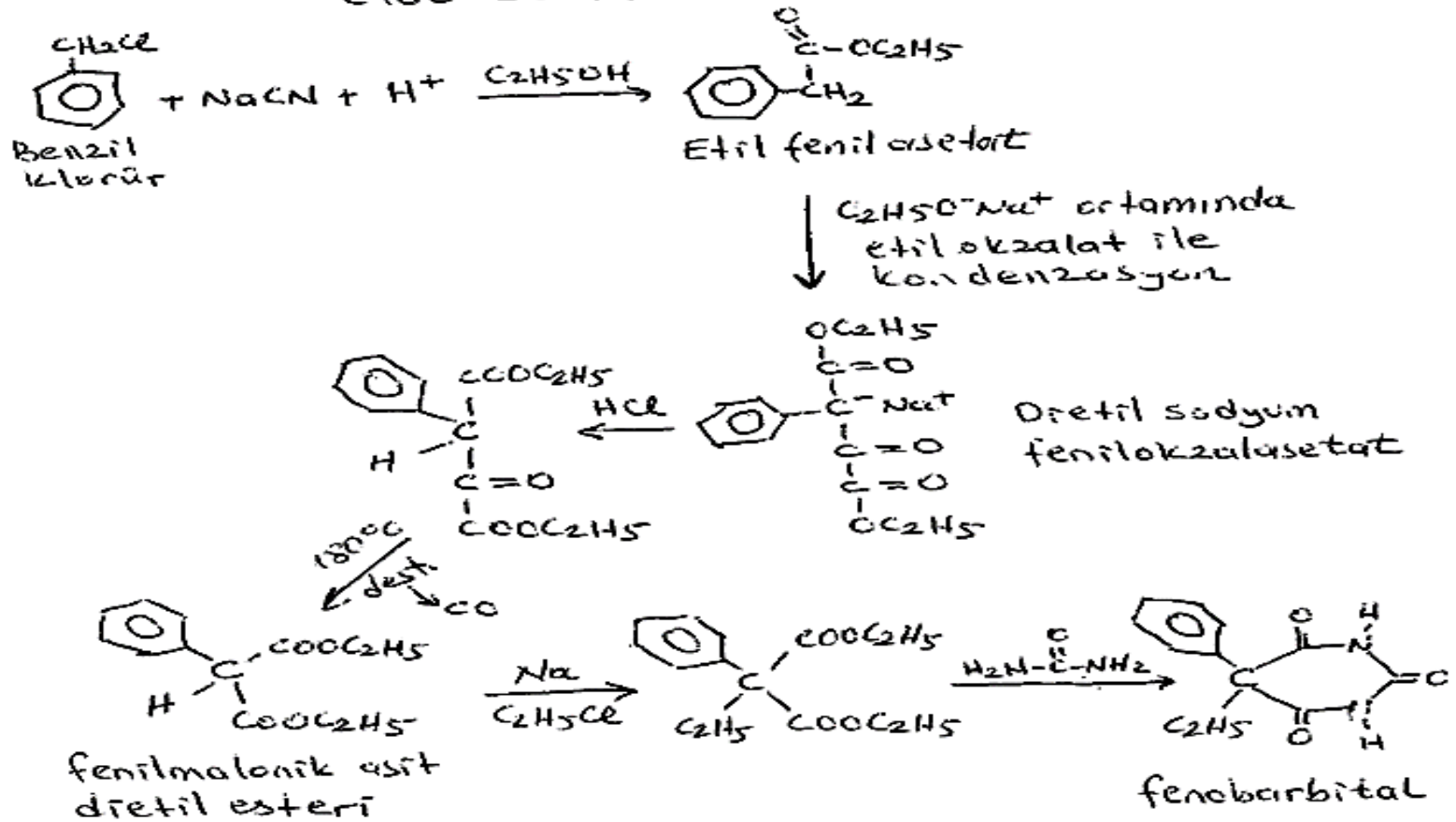
Çizelge 9.2 Seçilmiş birkısım farmasötik ürünün, tedavi ve kimyasal dönüşüm den sınıflandırılması (Devam).

<i>Tedavi sınıfı</i>	<i>Kimyasal dönüşüm</i>	<i>Tedavi sınıfı</i>	<i>Kimyasal dönüşüm</i>
18. Diğerleri		USP	
Amphetamine sulf. USP, Benzedrin	Phenylacetone, formamide	Adrenalin	
Arsphenamine Salvarsan	Fenilarsenik türevlerinin indirgenmesi	Piperazine citrate ve türevleri USP	Siklizasyon
Bishydroxyco- umarin USP, Dicumerol	Salisilik'den kompleks	Plasmochin	Kondenzasyon
Ephedrine NF	Ma huang'dan isolat	Strychnine	Ekstraksiyon
Epinephrine	İsolasyon	Tolbutamide USP, Orinase	Kompleks, kondenzasyon
		Aşılar	Bağıışıklık veren biyolojik maddeler

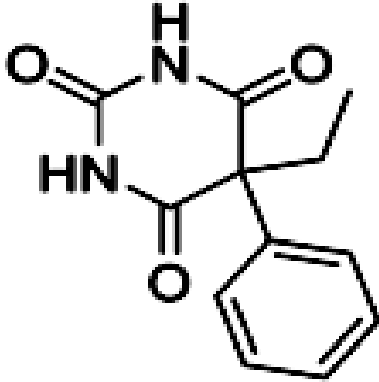
9.2.1. Alkilleme

- Fenobarbital : 5-etil-5-fenilbarbitürik asit, sınıra hastalığının tedavisinde etkindir.

Üretimi : Diğer barbitürik asit türevlerinde olduğu gibi, feniletilmalonik dietil esterden yapılır. Bu esterin are ile kondenzasyonu ile ürün elde edilir.



fenobarbital ([INN](#)) veya **fenobarbiton** bir barbütürattır. İlk kez [Farbwerke Fr. Bayer and Co.](#) Tarafından 1912 yılında Luminal® ticari adıyla satışa sunulmuştur.



Chemical data

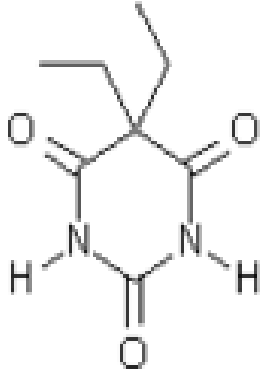
Formülü: [C](#)₁₂[H](#)₁₂[N](#)₂[O](#)₃

Mol kütlesi: 232.235 g/mol

5-etil-5-fenil-1,3-diazinan-2,4,6-trion

İlk barbütürat ilaç olan **barbütal** 1902 yılında Alman Kimyacılar, Emil Fischer ve Joseph von Mering tarafından sentezlenmiştir.

Epilepsi (sara) hastalığı tedavisinde kullanılır. Durgunluk ve hipnoz gibi temel yan etkileri vardır.

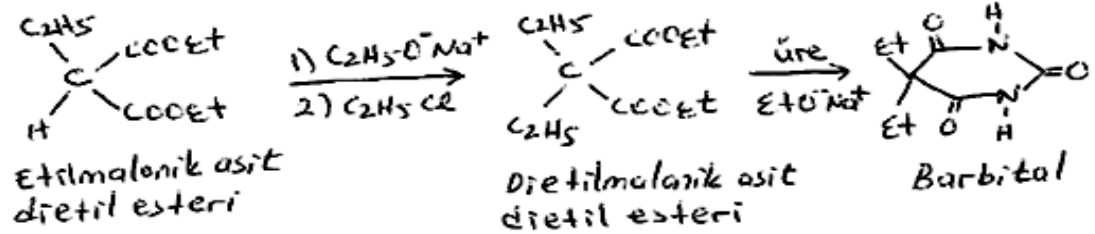
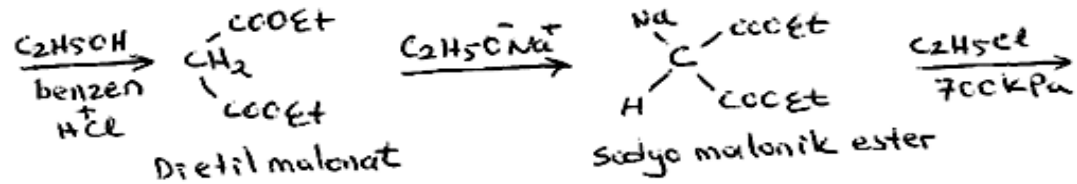
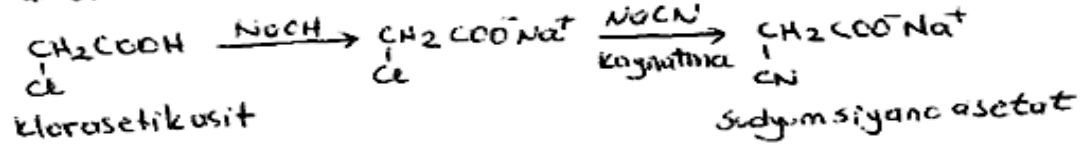


5,5-dietyl-1,3-diazinan-2,4,6-trion
(Etilbarbital)

Uyku ilacı olarak
(hipnotik) kullanılır

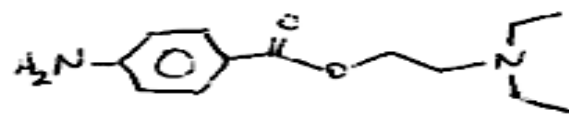
• Barbital:

Barbital (dietylbarbitürik asit), "veronal" ticari adıyla satılır. Etkisi uzun sürelidir ve dietyl malonat üzerinden elde edilir.



• Prokain hidroklorür (novokain):

Bu lokal anestetik uzun süredir "novokain" ticari adıyla satılmaktadır. Kokandan daha az zehirli olduğu düşünülmekte ve alışkanlık yapma özelliğinin olmadığı belirtilmektedir. Etilen klorhidrinin alkillenmesi sonucu oluşan bileşiğin, p-nitrobenzoil klorür ile kondenzasyona sokulması ve daha sonra Sn/HCl ile indirgenmesiyle elde edilir.



Prekain

2-(dimetilamino)etil-4-aminobenzoat

CAS: 59-46-1

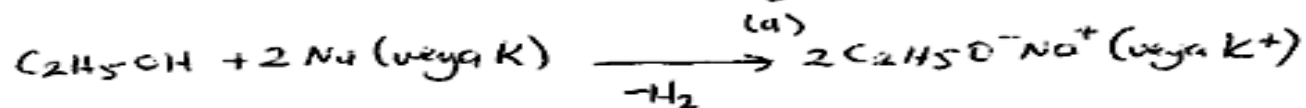
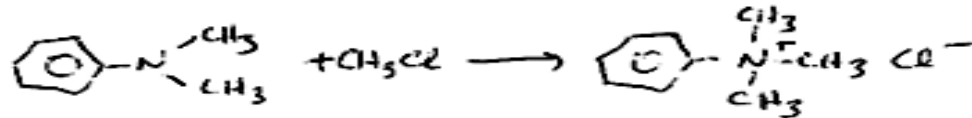
$C_{13}H_{20}N_2O_2$

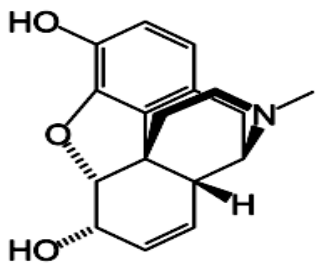
236,31 g mol⁻¹

• Kodein NF ve Kodein fosfat USP:

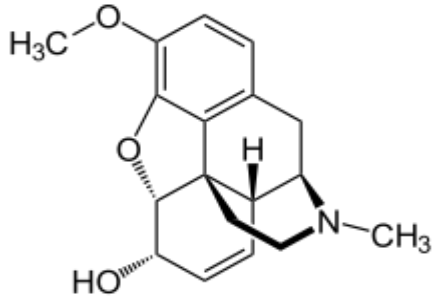
Yatıştırıcı (sedative) ve ağrı kesici (analgesic) bir ilacdır. Yıllardır, haşhaş bitkısından elde edilmektedir. Ancak, elde edilen miktar talebi karşılayamadığı için morfinden de sentezlenmeye başlanmıştır. Alkilleme ile yapılan bu sentez; morfin molekülünde metil grubunun bağlanacağı üç yer (alkol hidroksili, fenol hidroksili ve tersiyer N) bulunması sebebiyle çok zor gerçekleştirir. Bunun için, alkillendirmeyi fenolik gruba yönlendirmek için, N üzerindeki alkilendirme gücü, feniltrimetilamonyum klorür^(a) ile azaltılır. Bu şekilde % 91-93 kodein elde edilir.

Alkilleme maddesinin hazırlanması:

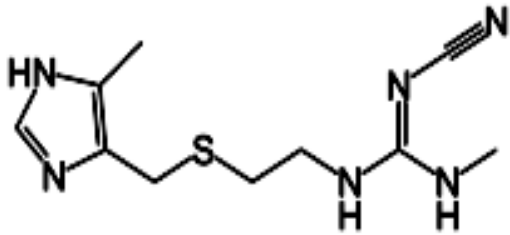




**7,8-didehidro-
4,5-epoksi-17-
metilmorfinan-3,6-diol**

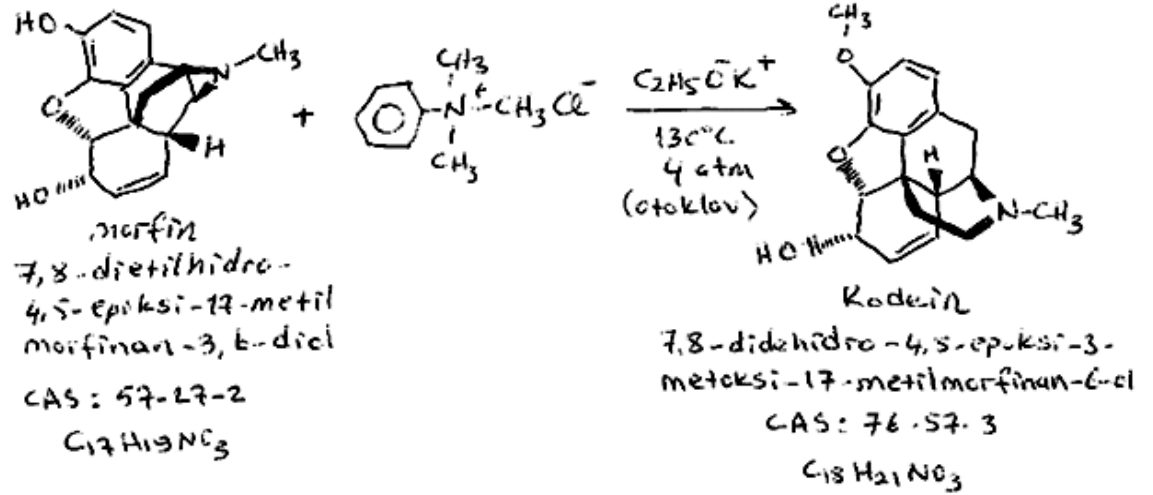


**7,8-didehidro-
4,5-epoksi-3-metoksi-
17-metilmorfinan-6-ol**



**1-siyano-2-metil-3-[2-[(5-
metil-1H-imidazol-4-il)
metilsulfanil]etil]guanidin**

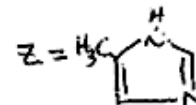
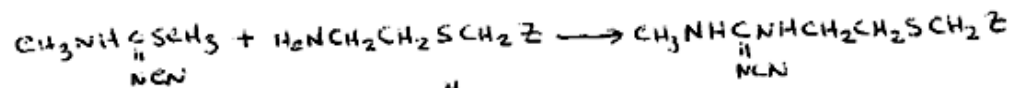
Alkileleme reaksiyonu:



Bu reaksiyonda kullanılan morfin, afyondan ekstrakte edilen morfindir. Afyon, afyon çiçeği (*papaver somniferum*) olgunlaşmamış kapsüllerinin kızılmasıyla elde edilen kuru salgıdır.

• Simetidin :

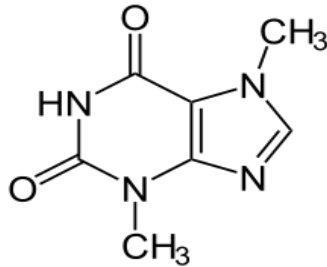
Cimetidine (simetidin), sübstitüe guanidindir ve "Tagamet" ticari adıyla satılır. Yıllık satış rakamı yaklaşık 500 milyon dolardır. Ülser tedavisinde kullanılır.





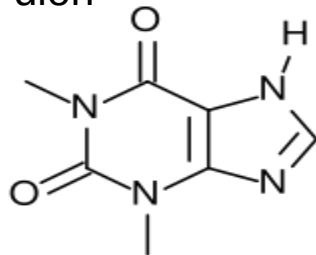
Kafein

1,3,7-trimetil-1*H*-purin-
2,6(3*H*,7*H*)-dion



Teobromine

3,7-dihidro-3,7-dimetil-1H-purin-2,6-dion



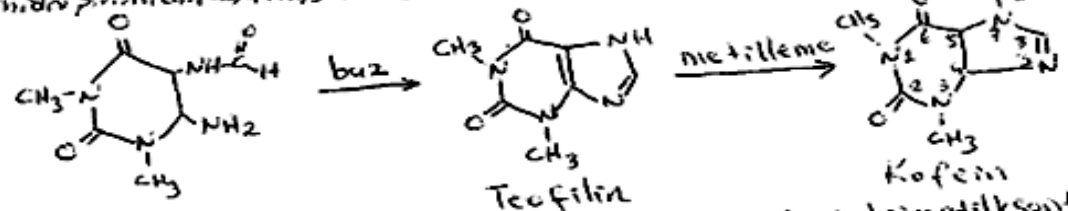
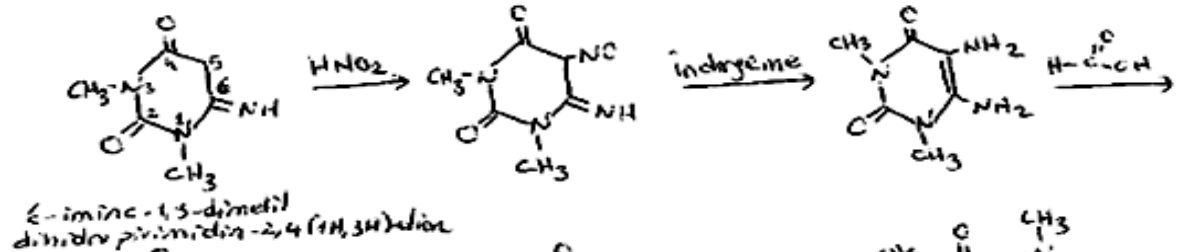
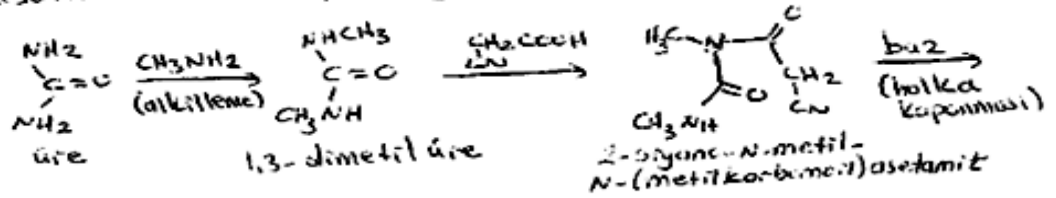
Teofilin

1,3-dimetil-7H-purin-2,6-dion

- Kafein, teobromin ve teofrin :

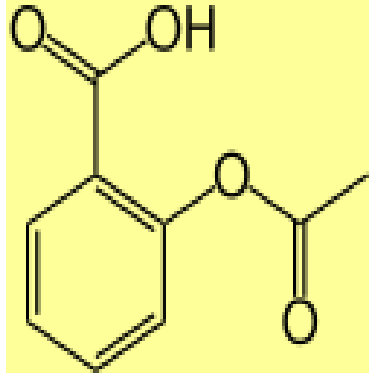
Ksantin türevleri olan bu bileşikler, merkezi sinir sistemi uyarıcısı olarak etkindir. Çok sayıda doğal kaynaklardan elde edilebilir. En önemlisi olan kafein, çay atıklarından ve kahveden elde edilmektedir. Kahveye olan talep oldukça fazladır (2x10⁶ kg/yıl). sentetik olarak çeşitli yöntemlerle elde edilmektedir.

sentetik yöntemlerle kafein üretimi için reaksiyon basamakları aşağıda gösterilmektedir, total sentez.



- Teofilin
 (1,3-dimetil, 3,4-dihidro-
 1H-pürin-2,6-dion)

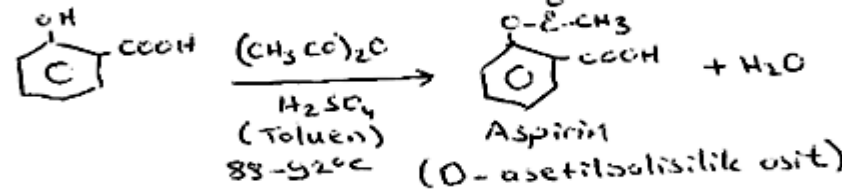
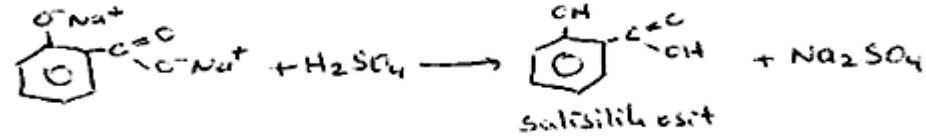
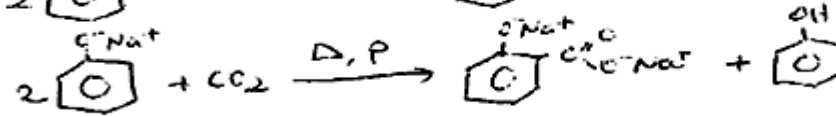
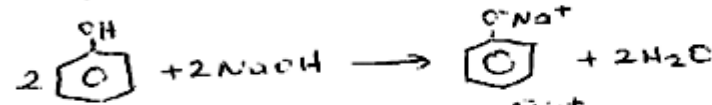
9.2.2. Karboksilleme ve Asetilleme



• Salisilik asit ve türevleri :

En önemli salisilik asit türevi, ilâç olarak kullanılan ve "aspirin" olarak adlandırılan metil asetil esteridir. 25×10^3 t asit ve 21×10^3 t/yıl aspirin üretilmektedir.

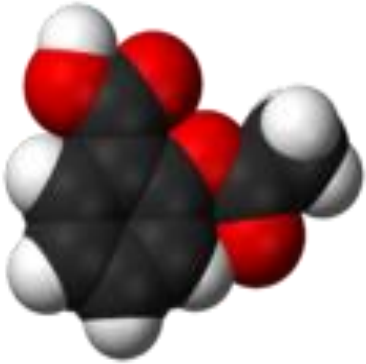
Salisilik asit üretimi için, "Schmitt" tarafından modifiye edilmiş "Kolbe reaksiyonu" kullanılır :

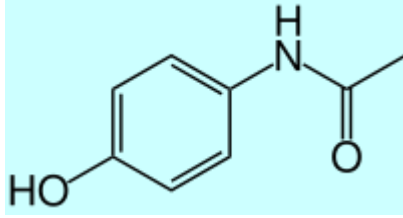


Salisilik asit, üretim sürecinde elde edildikten sonra aktif karbon üzerinden süzülerek renk giderme ve H₂SO₄ ile çöktürme işlemlerine maruz bırakılır. Süblimleştirme ile saflaştırılır.

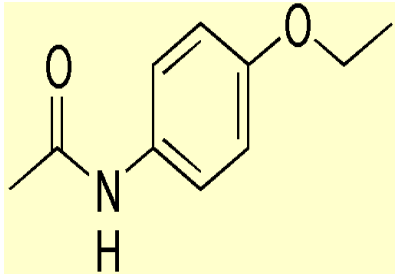
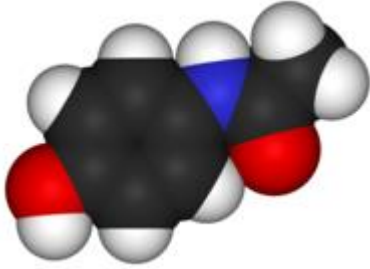
Aspirin; salisilik asitten asetik anhidritin tolüendeki çözeltisinin 88-92°C'de 20 saat geri soğutma işlemi ile elde edilir. Reaksiyon karışımı, alüminyum soğutma

2-asetoksibenzoik asit





**Parasetamol
(asetaminofen)**



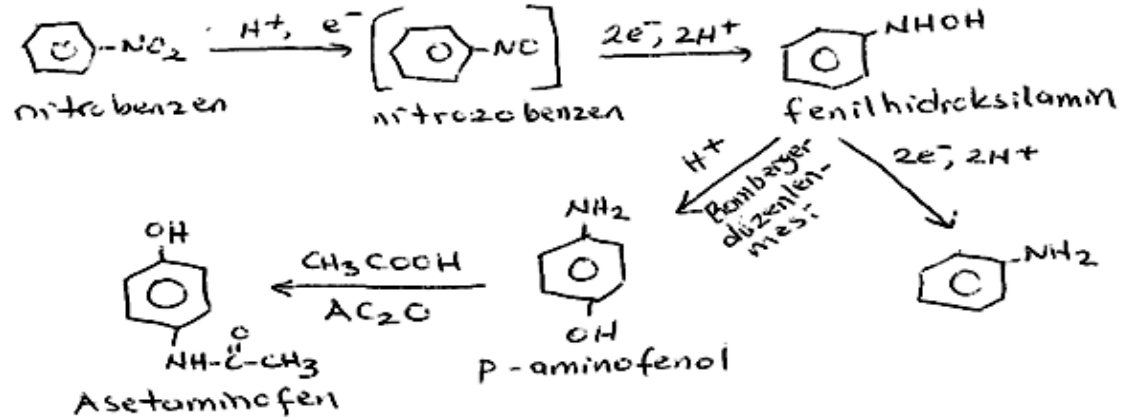
fenasetin

**N-(4-ethoxyphenyl)
ethanamide**

tonklarında çözütülür. İri kristaller şeklinde çöktürülür. Kristaller, süzülerek ya da santrifüjlenerek çözeltilisinden ayrılır, suyla yıkanır ve kurutulur.

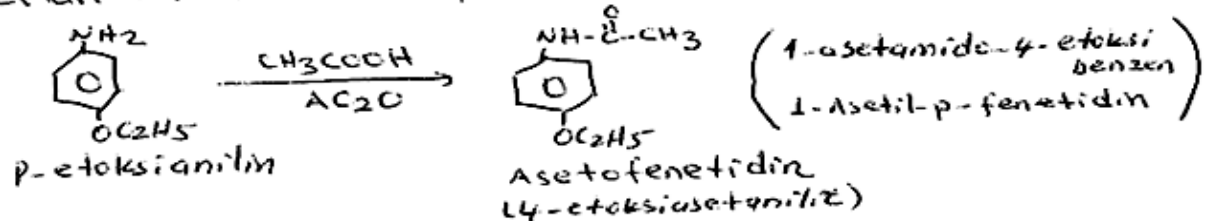
• Asetaminofen (Tilenol)

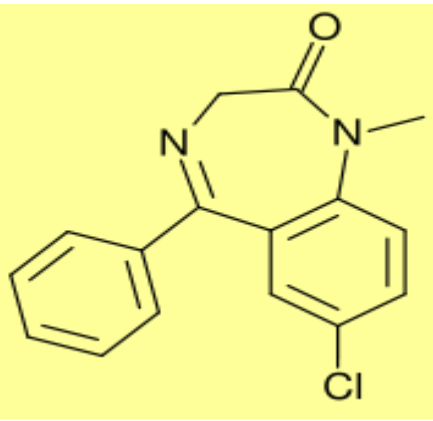
Asetaminofen, "Tilenol" ticari adıyla satılır, yaygın olarak ateş düşürücü (antipyretic) ve ağrı kesici olarak kullanılmaktadır. p-Aminofenolden, asetik anhidrit ve asetonhidrat karışımı kullanılarak elde edilir.



• Asetofenetidin (Fenasetin) :

Ağrı kesici ve ateş düşürücü bir ilaçtır. p-etoksianilin'den elde edilen ve "Fenasetin" ticari adıyla satılan bir asetaminofen türevidir (etil eteri).



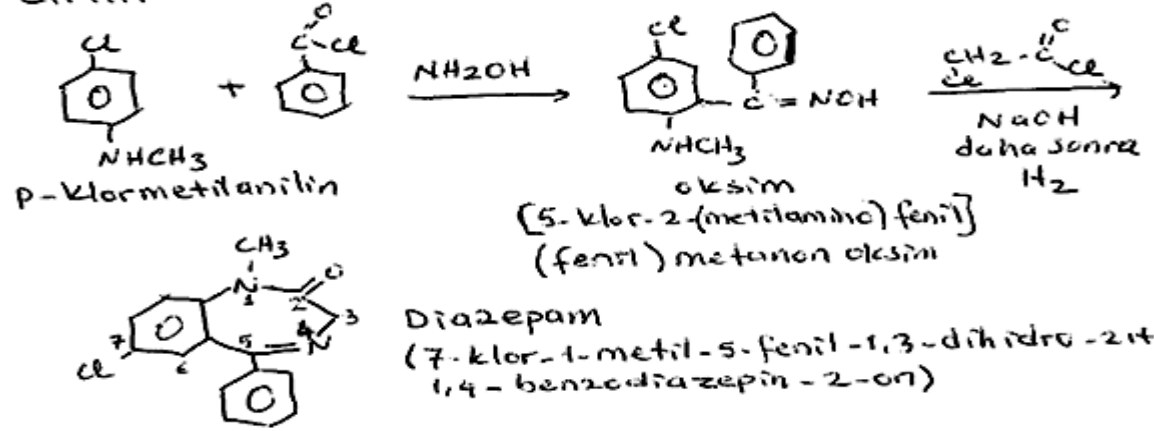


7-klor-1-metil-
5-fenil-1,3-dihidro-2H-
1,4-benzodiazepin-2-on

9.2.3. Kondenzasyon ve Halkalaşma

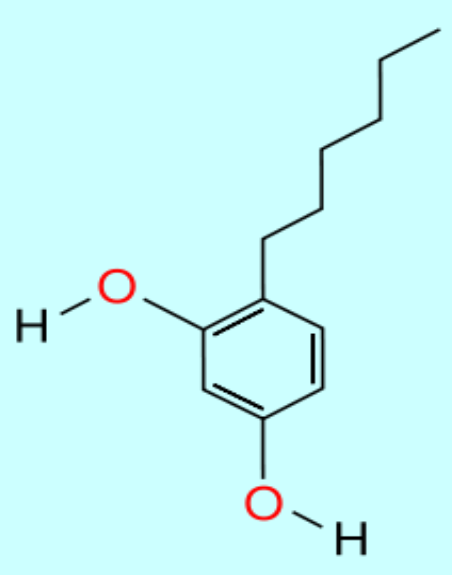
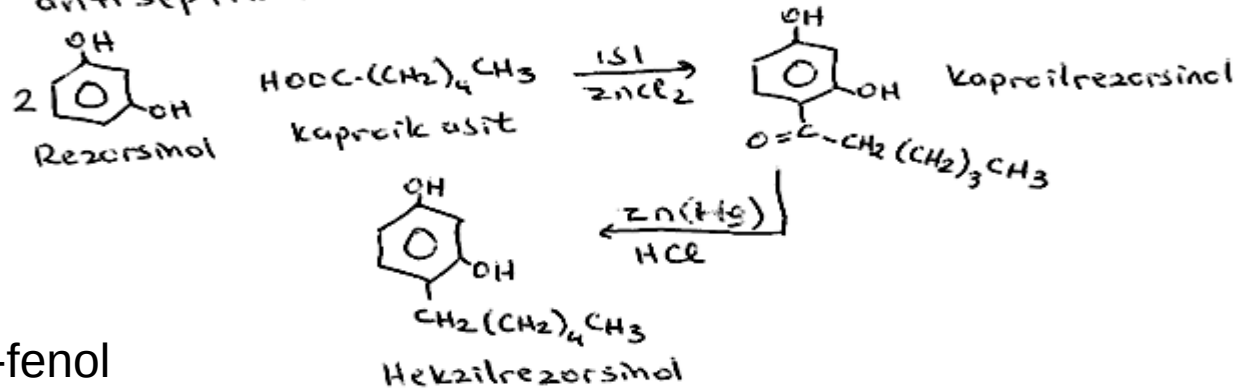
• Diazepam (valyum = valium) :

Substitüe benzodiazepindir. Korku ve kaygı giderici (antranxiety) genellikle sakinleştirici olarak adlandırılır.

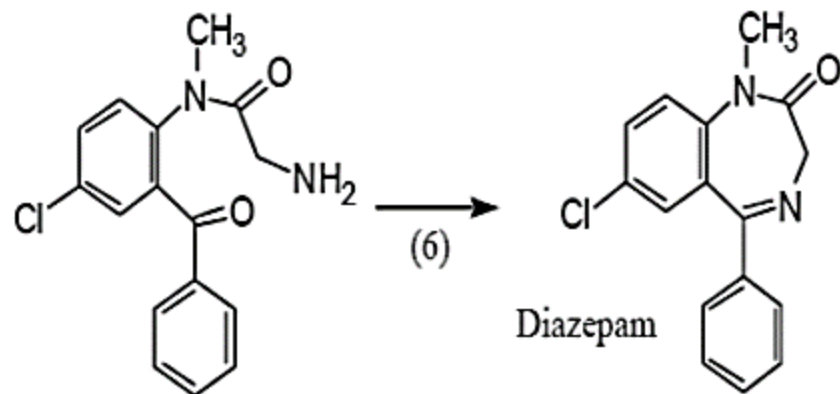
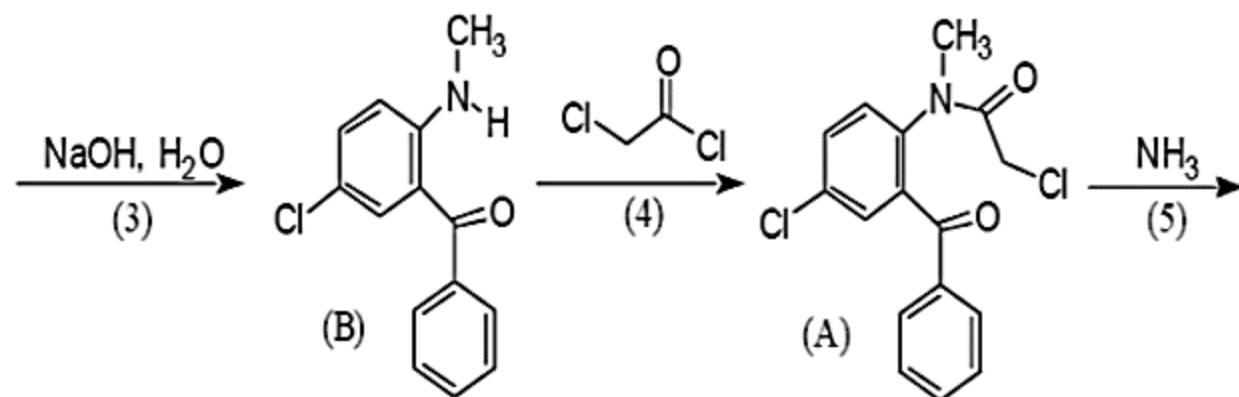
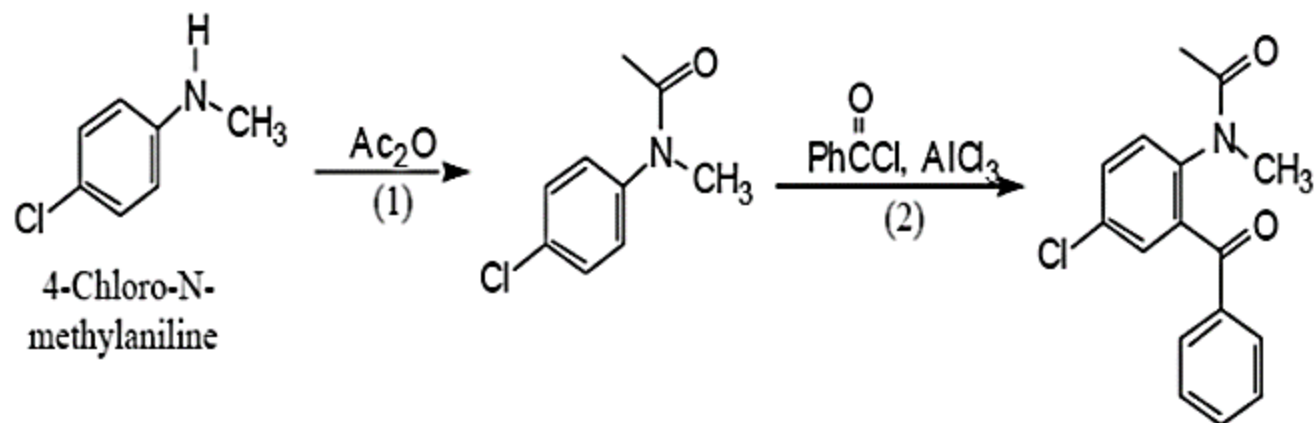


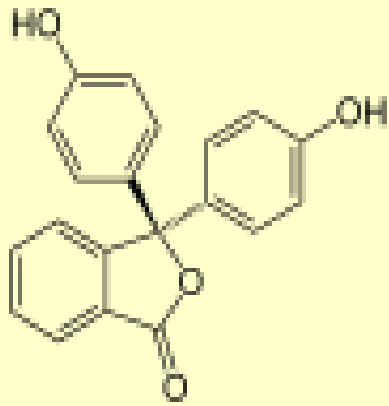
• Hekzilrezorsinol (1,3-dihidroksi-4-hekzilbenzen) :

Mikrop öldürücü, kokusuz ve leke bırakmayan bir antiseptiktir.



meta-hidroksi-para-hekzil-fenol



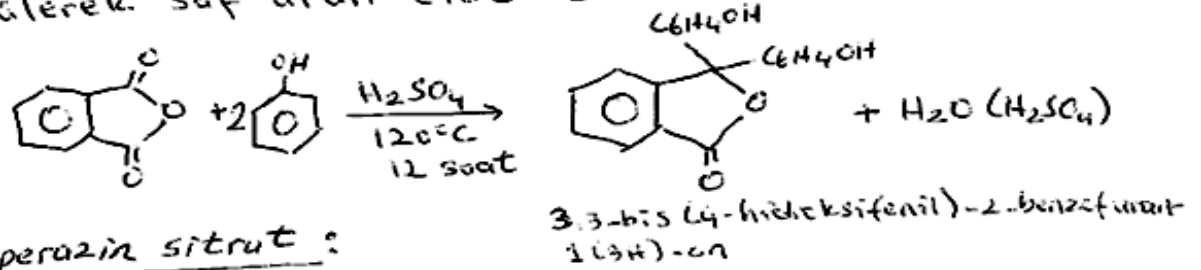


• Fenolftalein :

Yaygın olarak "müshil" olarak kullanılır.

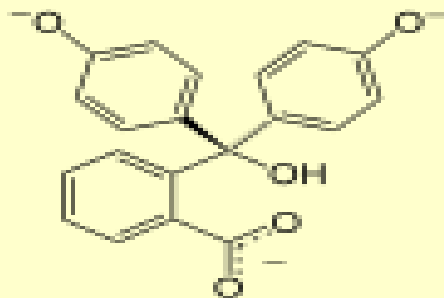
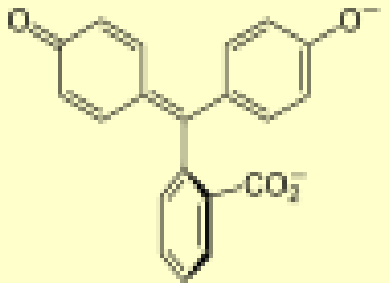
Üretimi :

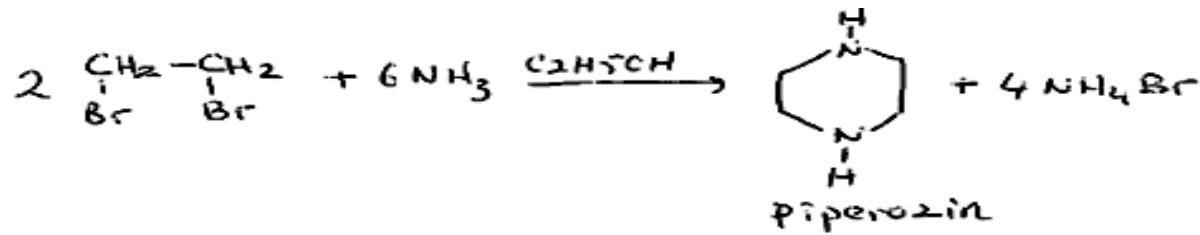
H₂SO₄ (4 kısım) içinde çözölmüş ftalik anhidrit (5 kısım) çözeltisinin (soğutulmuş) içine erimiş fenol (10 kısım) ilave edilmesiyle üretilir. Reaksiyon, 120°C de 10-12 saatte tamamlanır. Sıcak kondenzasyon ürünü, sıcak suya dökülür. Daha sonra kondensat, ılık kostik sodada çözülür ve asetik asit ile çöktürülür. Susuz ılkolden kristallendirilir, aktif karbon üzerinden süzülerek. Saf ürün elde edilir.



• piperazin sitrat :

Kurtların sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Ayrıca, tavukları da rahme olan evcil hayvanlardaki geşitli kurt (selucan) enfeksiyonlarına karşı veterinerler tarafından kullanılmaktadır. Etilen dibromürün, alkolü amonyak ortamında 100°C'de halkalaşması ile elde edilir.



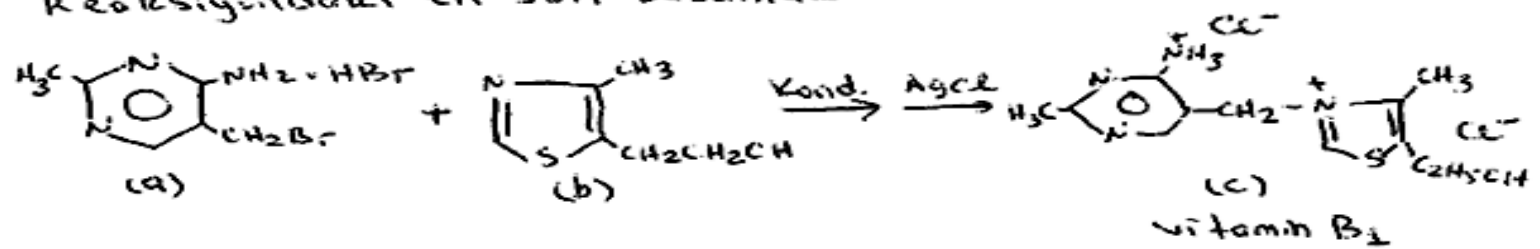


sulu ortamda sitrata bluzur, kristallendirilerek ayrılır.

• Triamin hidroklorür, Vitamin B₁ :

Sinir hastalıklarına karşı kullanılan bu vitamin, vücut geliştirme ve beriberi hastalığına da iyi gelmektedir. pek çok yiyecekte yaygın şekilde bulunmasına karşın büyük miktarlarda ticari olarak, 6-amino-5-brommetil-2-metilpirimidin. ^(a) HBr'ın 5(hidroksietil)-4-metiltiyazol ^(b) ile kondenzasyon reaksiyonu sonucu elde edilir, (triamin klorür. ^(c) HCl tuza şeklinde elde edilir.

Reaksiyondaki en son basamak.

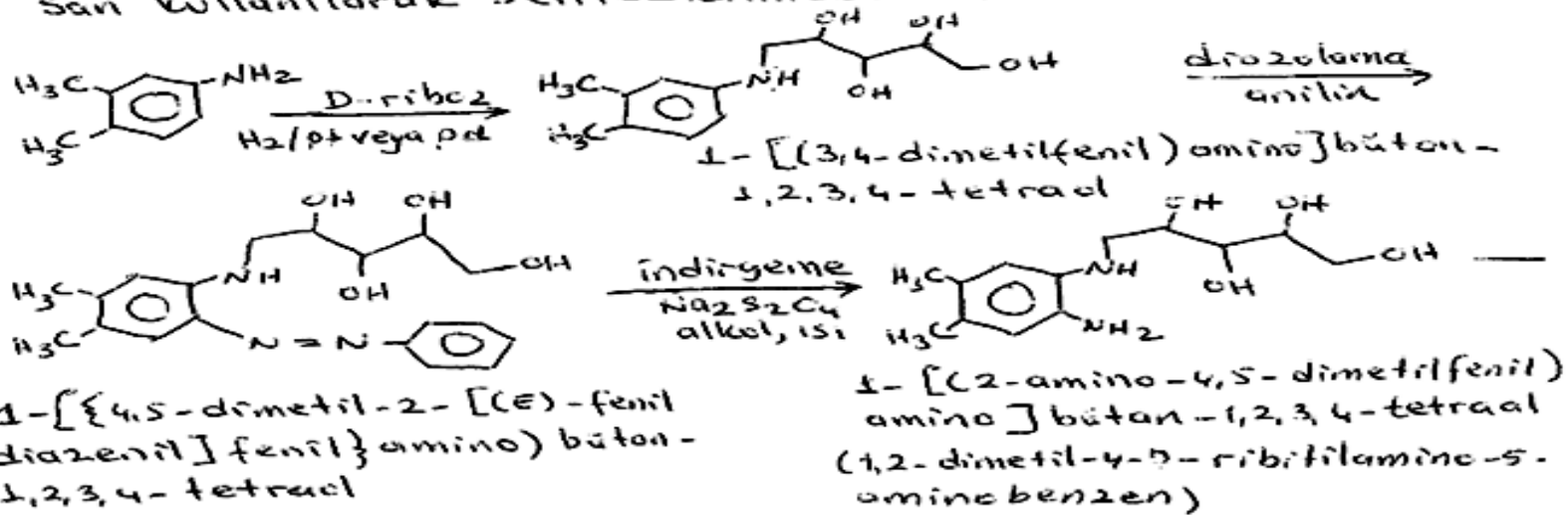


• Riboflavin, Vitamin B₂ :

Riboflavin, bütün canlı hücreler için gerekli bir elementtir. Aşırı ışığa moruz bırakılma dışında oldukça kararlıdır. B₂ vitamin komplekslerinin büyütücü etkisinin

olduğu bilinmektedir. Bu sebeple; ekmek, un, yulga ve diğer diyet ürünlerine fazla miktarda katılır. Ayrıca, dokulara oksijen taşınmasında görev alır.

Bu vitamin, melasın bütanol-aseton ürünlerme fermentasyonu sırasında yan-ürün şeklinde doğal yöntemlerle elde edildiği gibi, sentetik olarak da çıkış maddesi olarak 1,3,4-ksilidin'den, D-riboz, anilin ve allok-san kullanılarak sentezlenmektedir.



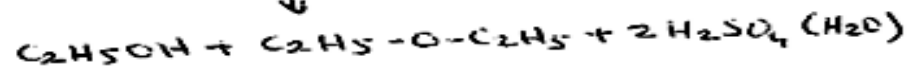
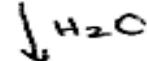
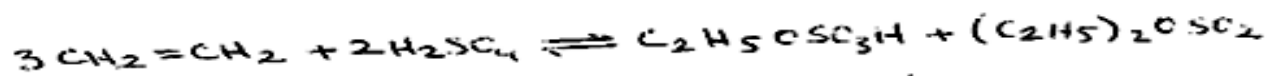
7,8-dimetil-10-[(1,2,3,4-tetrahidroksibütıl)-5,10-dihidrobenzo[9]pteridin-2,4(3H,4OH)-dion

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$
 $376,369 \text{ g mol}^{-1}$
 29°C (bezunma)
 CAS: [83-88-5]

Riboflavin
(E101)

9.2.4. Dehidroasyon

- **Eter** : Genel anestezi ve gözücü olarak kullanılır. Eter ve nitroz oksit anestetikleri, dehidroasyon reaksiyonları ile üretilir. Eter üretimi, basit ve uzun süreden beri, alkolden H_2SO_4 vasıtasıyla yapılmaktadır. USP ve ticari safliktaki çoğu eter şimdir etilenden alkol üretimi sırasında yan ürün olarak ele geçmektedir.

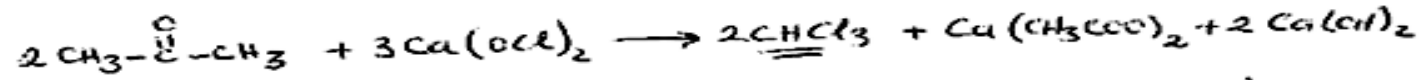


9.2.5. Halojenleme

İlaç son ürünlerinin üretilmesinde, kimyasal ara basamaklarda kullanılan etriklorür, bromür veya homolojları gibi ara ürünler halojenleme (genellikle klorinasyon) reaksiyonu ile elde edilir. Bazı durumlarda son ürün olarak klor kalır. Bu bileşiklerden biri olan kloroform (eskiden koklatılarak anestezi amacıyla kullanılmaktaydı), günümüzde anestezi amacıyla çok nadir kullanılmaktadır. Bunun yerine daha çok, kimyasal analizlerde, alkolitler ve diğer organik kimyasallar için gözücü olarak, bitkisel ilaçların su ile ekstraksiyonunda (perkolasyon) bakteriyel bozunmayı önlemek amacıyla koruyucu şekilde kullanılmaktadır.

• Kloroform

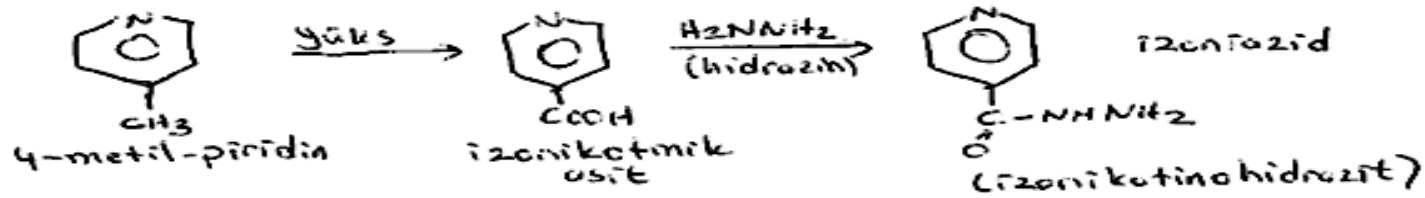
Önceleri, alkol ve klorlanmış kirexten elde edilirken, günümüzde aseton ve kalsiyum hipokloritten üretilmektedir.



Çok saf kloroform saklama sırasında kolaylıkla bozunur. Güneş ışığı ve nem ile, fosgen ve diğer ürünlere dönüşür. USP saflık elde etmek için bu bozunmayı geciktirmek için %0,5-1 oranında alkol ilave edilir.

3.2.6. Yükseltgenme

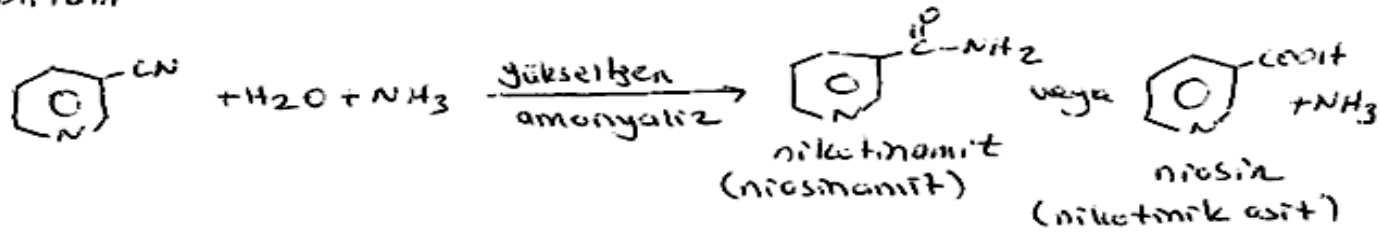
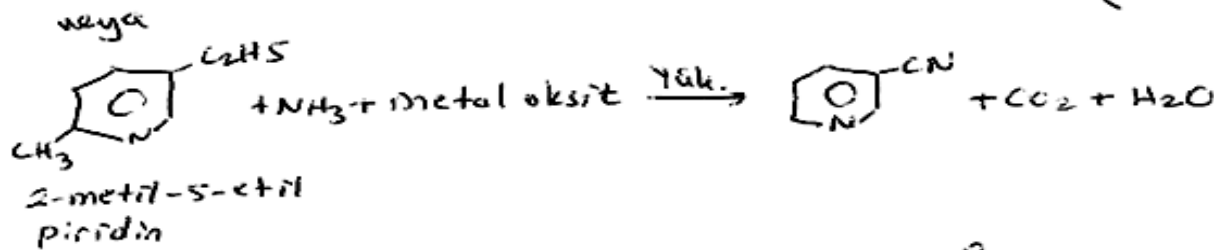
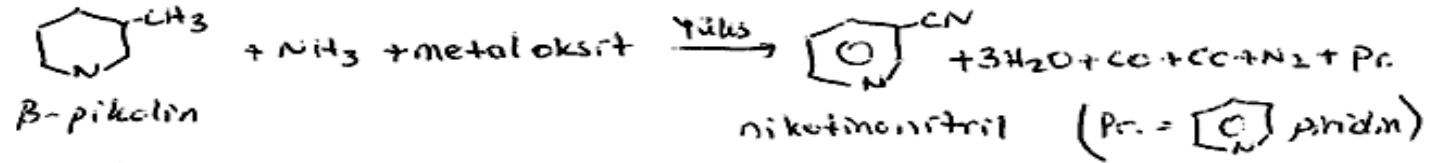
• İzoniazid : izoniazid (izonikotinik asit hidrozit), tüberküloz bakterisinin (*Mycobacterium*) gelişmesini inhibe eden seçici bir antibakteriyel maddedir.



• Nikotinik asit ve nikotinamid

Nikotinik asit ve nikotinamid, gıda endüstrisinde; "niyasin" ve "niyasinamid" olarak adlandırılır. Niasin, bütün vitaminler içinde en kararlı olanıdır. İnsanlar ve hayvanların büyümesi ve sağlıklı olması için temel maddedir. Vücutta, karbohidratları yükseltgemek için

gerekli olan koenzim I ve II'nin temel yapı taşı olan nikotinamite dönüştürülür. Yiyeceklerle ve vuna katılır.



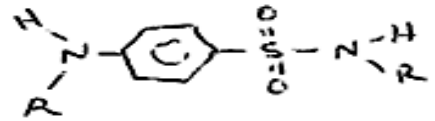
9.2.7. Sülfonasyon

Önemli ilaçlardan Sülfanilamit, Sülfadiazin, Sülfaguanidin ve Sülfatiyazol sülfonasyon ile elde edilir.

Sülf grubu ilaçlar içinde ilginç bir kimyasal olan sülfanilamit, uzun süreden beri portakal renkli boya üretiminde kullanılan bir ara ürün olarak bilinmektedir.

1935 yılında, bu bileşiğin organik boyanın antimikrobiyal kısmı olduğu bulundu. 3300 civarında sülfonamit bileşiği

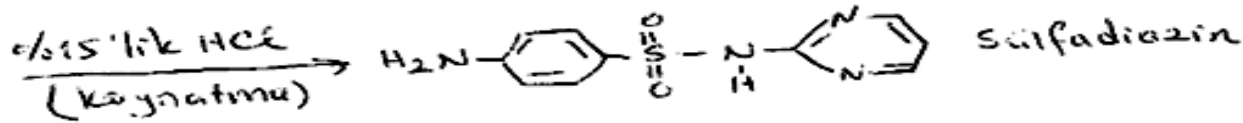
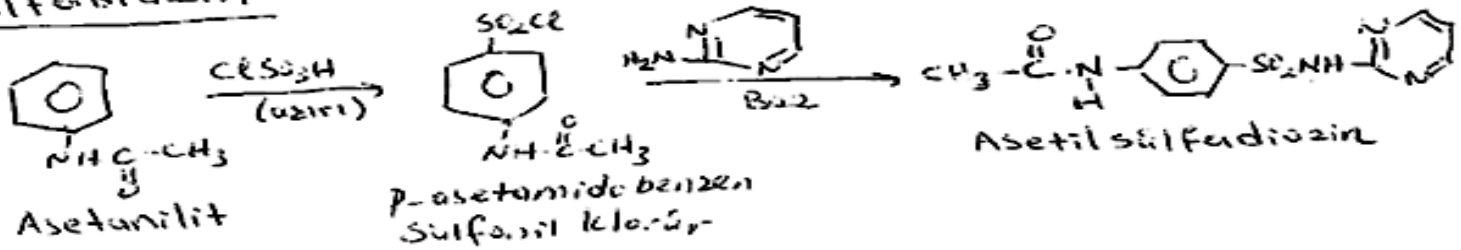
Sentezlenmiştir. Ancak, çok az ilaç endüstrisi ve kliniklerin yapmış olduğu testten geçmiştir.



Sulfonitrimitlerin genel yapısı.

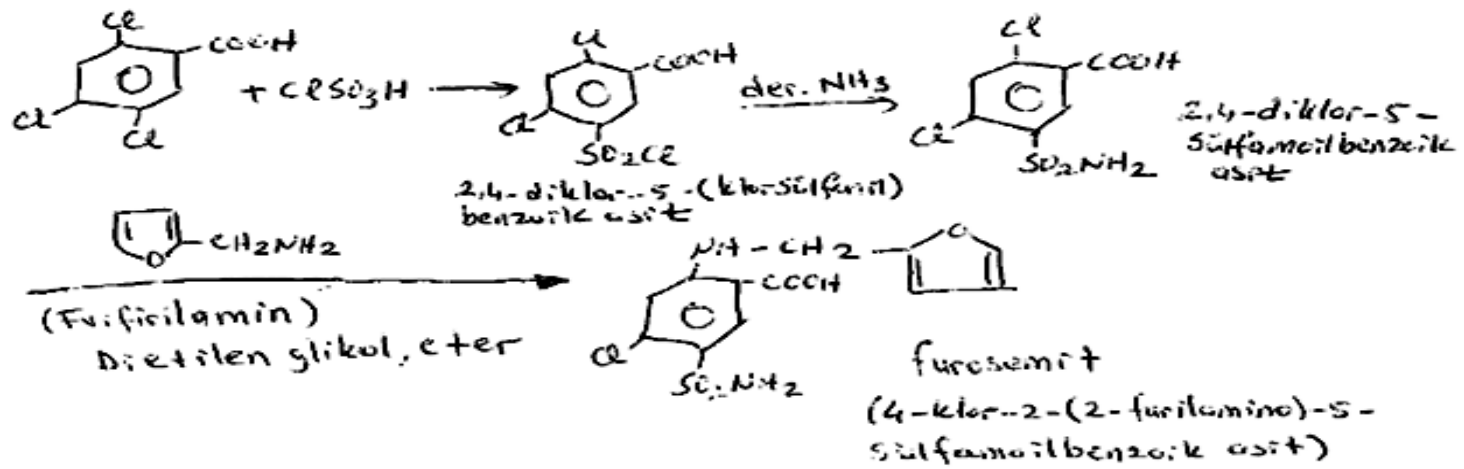
Sülf ilaçları, oldukça dar bir antibakteriyel spektruma sahip olması, etkisinin az olması, hızlı gelişen dirençli organizmalara sebep olması ve insan vücudundaki yarı etkilileri sebebiyle büyük ölçüde geniş antibiyotiklere bırakmıştır.

Sülfadiazin



Furosemit

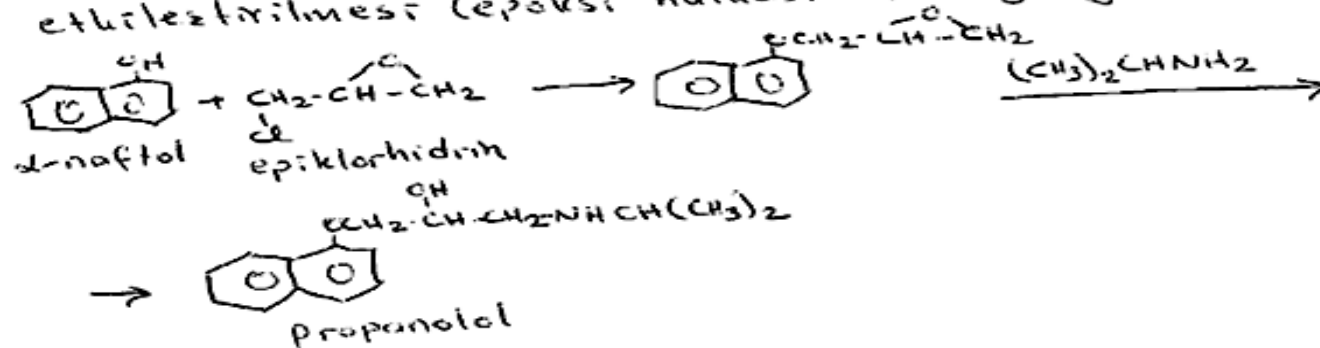
Furosemit (4-klor-N-furfuril-5-sülfamoyl antranilik asit)
2,4,5-triklorbenzoik asit'in klorosülfonik asit ile etkilendirilmesini takiben NH₂ ve furfuril amin ile reaksiyona sokulmasıyla elde edilir.



9.2.8. Aminasyon

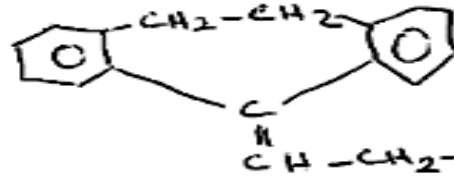
Bir veya daha çok amino grubu içeren kimyasallar ilaç olarak kullanılmaktadır.

• propanolol.HCl : Bu bileşik "inderal" markasıyla satılan ve 1981 yılında, en çok reçetesi yazılan ilaçtır. Anjine (boğaz yanması) ve hipertansiyon (yüksek tansiyon) ilacı olarak kullanılır. 1-naftol ile epiklorhidrinin reaksiyonu sonucunda oluşan ürünün izopropil amin ile etkilendirilmesi (epoksi halkası açılır) yoluyla elde edilir.



9.2.9. Kompleks kimyasal dönüşümler

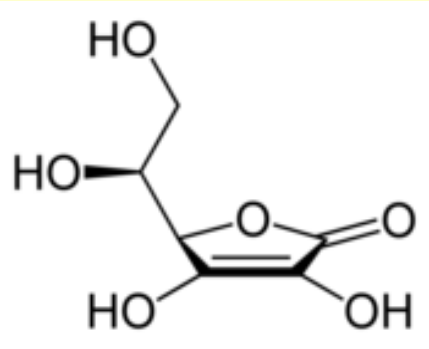
Çoğu ilaç kimyasalları, oldukça zor kimyasal reaksiyonlarla elde edilir. Bu dönüşümlere örnek olarak, askorbik asit, kloramfenikol ve aventil.HCl sentezleri verilebilir. Bunlardan en sonuncusunu (antidepresan) elde etmek için, 26 değişik kimyasalın kullanıldığı 6 basamaklı reaksiyon uygulanır. Başlangıç maddesi olarak, ftalik anhidrit kullanılır.



Aventil.HCl

• Askorbik asit (vitamin C)

Bu vitamin çoğu zaman "antiskorbütik" olarak adlandırılır. Yaraların iyileşmesinde ve kemiklerin sağlamlığının sürdürülmesinde gereklidir. Ayrıca, enfeksiyonlara karşı vücudun dirençli olmasını sağlar. Bu vitaminin büyük oranda bulunduğu yiyecekler; taze narenciye (portakal, greyfurt ve limon), domates, biber ve taze sebzelerdir. Askorbik asit, gözeltisinde ve yiyeceklerde kararsızdır. Ancak, kurutulmuş yapısı (toz veya tablet) karordır. Kullanılan askorbik asit tüm tıbbi



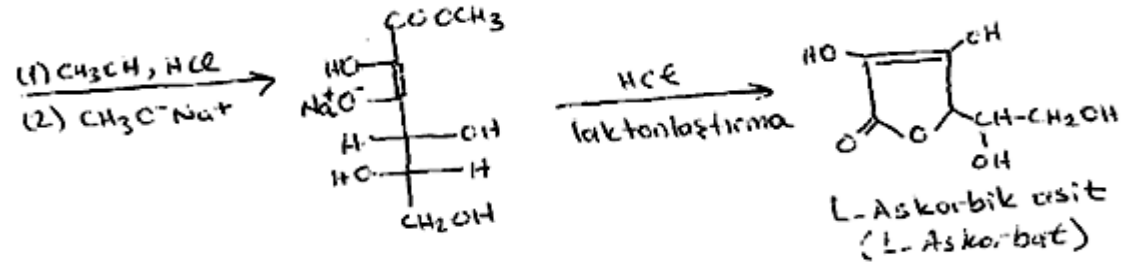
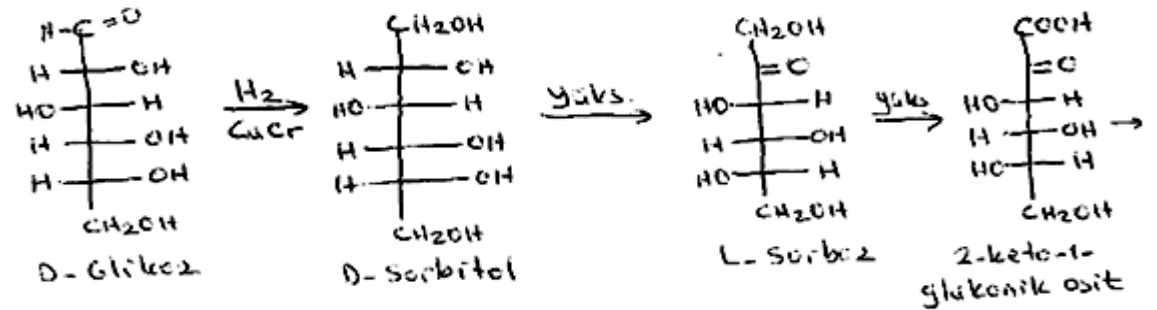
Vitamin C

2-okso-L-treo-hekzono-1,4-lakton-2,3-endiol

R)-3,4-dihidroksi-5-((S)-1,2-dihidroksietil)furan-2(5H)-on

ticari olarak sentezlenir.

Glikozdan, aşağıdaki reaksiyonlara göre üretilir:

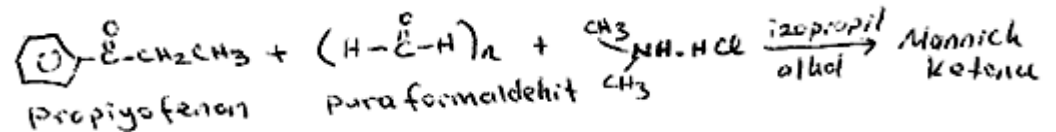


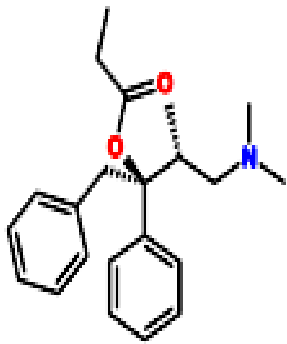
Darvon :

Darvon (Lili), d-propoksifen-HCl; ağrı düşürücü etkiyi oluşturan ağrı kesici alinan sentetik bir ağrı kesici ilahtır. Ağrı kesici özelliği kodeinle aynıdır. Ancak, kingesol olarak morfin ve kodeinden farklıdır.

Sentezi :

1. basamak : Bir Mannich (Manik) ketonu oluşturmaya üzere bağlanma (coupling)

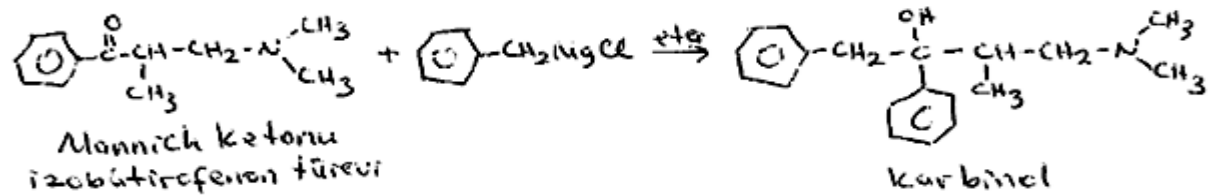




Dekstropoksifen

[(2R,3R)-4-dimetilamino-3-metil-1,2-difenil-butan-2-il]propanoat

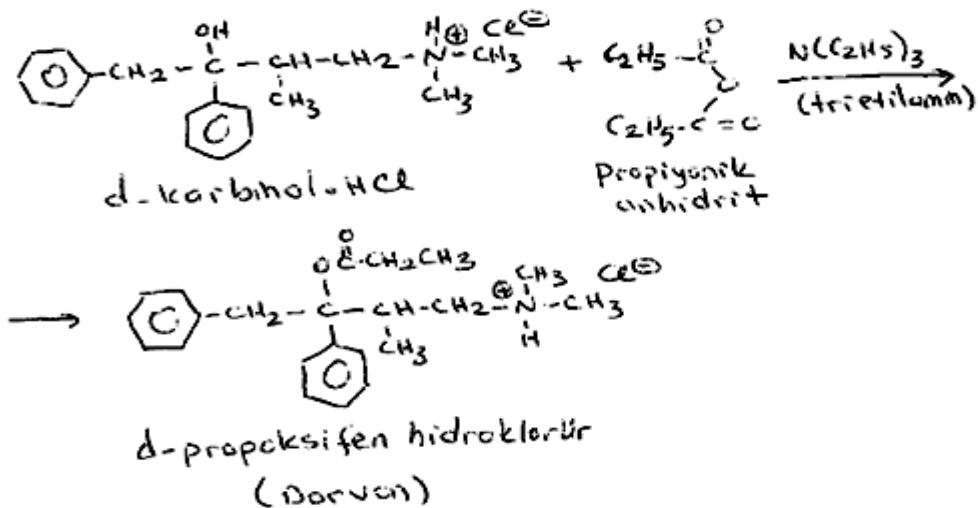
2. basamak : Mannich Ketonunun benzil klorür ile Grignard reaksiyonu

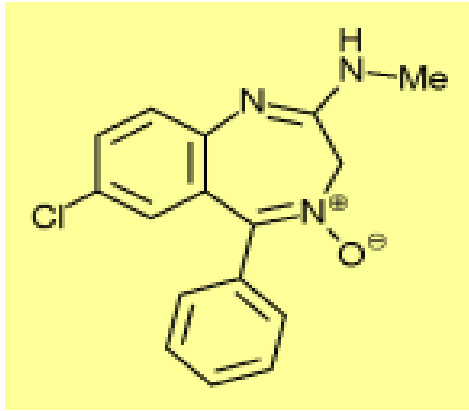


3. basamak : optik izomerlerin, d-kamforsülfonik asit (asetondaki çözeltisi) ile rezolasyonu (ayrılması).

4. basamak : NH₃ ile d-kamforsülfonik asidin ayrılması ve istenilen α-dekstro izomerin hidroklorüre dönüştürülmesi.

5. basamak : α-dekstro izomerin propiyonik anhidrit kullanılarak esterleştirilmesi.



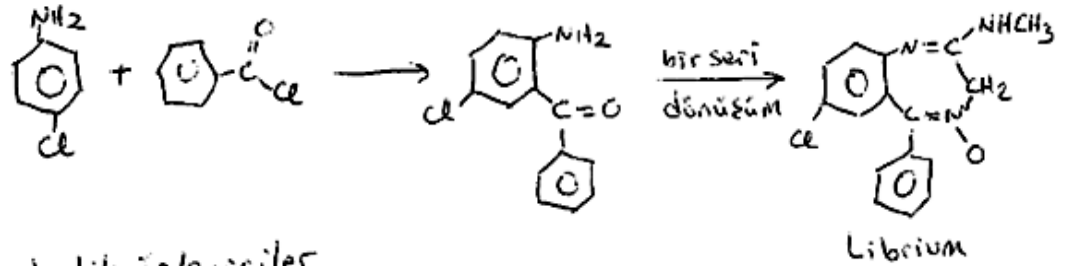


klordiazepokside

• Librium

1976 yılında, en çok satılan reçeteli ilaçlardan ikincisi olmuştur.

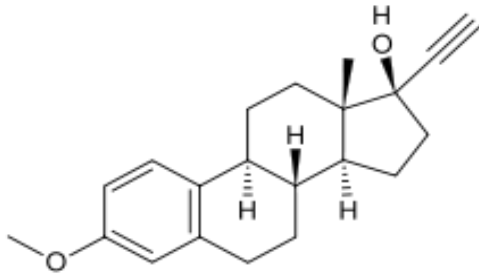
Librium (klordiazepoksit hidroklorür), bir seri kurmasık kimyasal dönüşümler sonucunda elde edilir.



• Gebelik önleyiciler

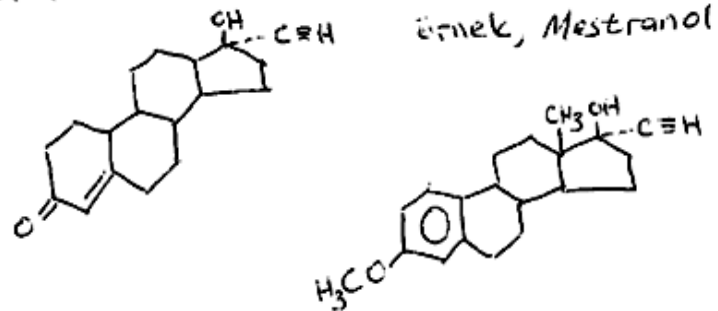
ABD ve tüm dünyada, milyonlarca kadın ağızdan alınan bu ilacı her gün kullanmaktadır. Yalnız ABD'de 30 farklı ürün şeklinde satılmaktadır.

Ağızdan alınan gebelik önleyicilerin çoğu, aşağıdaki genel formülden türetilir.



Mestranol

8S,9S,13S,14S,17S)-17-ethinil-3-methoksi-13-metil-7,8,9,11,12,14,15,16-octah 6H-siklopenta[a]fenantren-17-ol

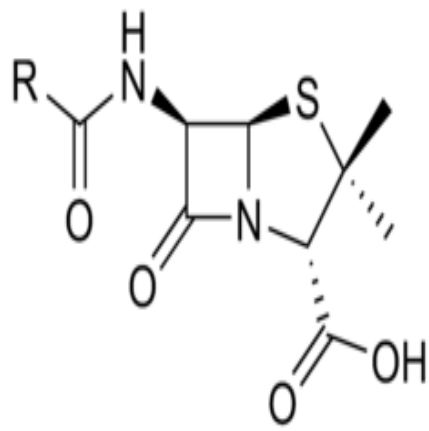


9.3. Antibiyotikler, Biyolojik maddeler, hormonlar ve vitaminler

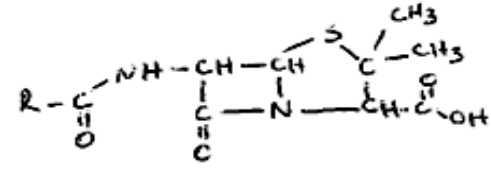
İlaç endüstrisinin tarihçesi incelendiğinde, ilaç kaynağı olarak bitkisel ve hayvansal ikerikler maddelerin kullanıldığı görülmektedir. Bu endüstri, bitki ve hayvanların yaşam proseslerini özellikle mikroorganizmaları kullanarak, kontrollü koşullar altında büyümeleri sağlanarak (fermentasyon yoluyla) değerli kimyasal madde üretiminde kullanılmıştır; ayrıntılı bilgiler için fermentasyon bölümüne bakınız.

• Antibiyotikler

Antibiyotik terimi geniş kapsamlı bir terim olup "Waksman" tarafından; mikroorganizmalar tarafından üretilen, diğer mikroorganizmaların çoğalmalarını önleyen veya tamamen yok eden maddeler olarak tanımlanmıştır. Bu sınıf altında, yaklaşık 3000 madde yer almaktadır. Ancak, yalnızca 70 tanesini; hasta güvenliği, kararlılığı ve antimikrobiyal etkisi açısından uygun olarak kullanılmaktadır. Bunların içinde en önemlisi ve çok kullanılanları; penisilinler, eritromisin, tetrasiklin ve sefalosporinlerdir (Bkz. Gize lge 9.1).



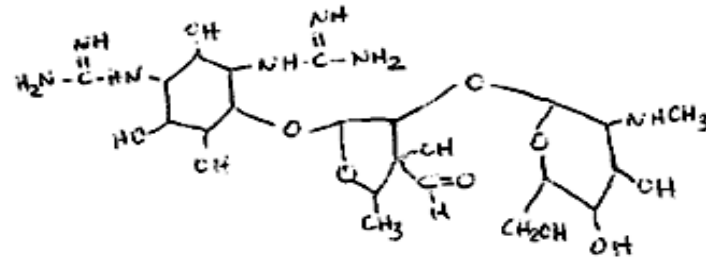
• penisilin



R gruplarının farklı olduğu çok sayıda penisilin doğal ortamlardan izole edilmiş, yüzlerce de yarı sentetik olarak elde edilmiştir.

penisilin, yaygın olarak kullanılan ilk antibiyotik olmakla kulmoz, üretilen miktarı, zehir etkisinin olmaması ve bilinen en etkili antimikrobiyal madde olması sebebiyle de değerli bir antibiyotiktir.

• streptomisin

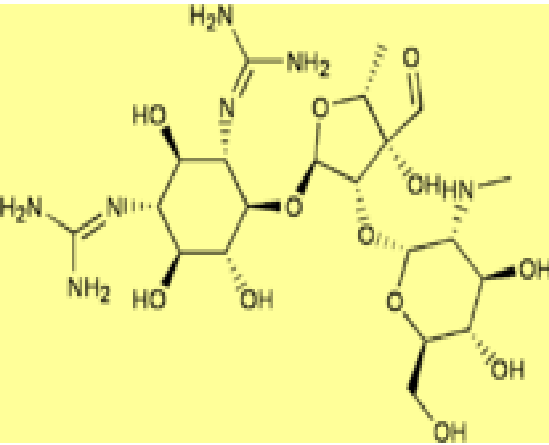


Erkeni olarak aerobik fermentasyon yoluyla mikroorganizmalardan üretilen oldukça hidrofilik bir yapıya sahip olduğu için, normal gözucu ekstraksiyonla

işlemleriyle ekstrakte edilemez. iyon-değişimi yöntemiyle süzölmüş çözeltisinden ayrılır.

34. Biyolojik maddeler

biyolojik ürünler termi; virüs, tedavi serumu, toksin, antibakteriyel veya benzeri ürünleri kapsar. Bunlar, hastalık veya yaralanmaların tedavisinde, bakımında ve önlen-



5-(2,4-diguanidino-3,5,6-trihydroxy-cyclohexoxy)-4-[4,5-dihydroxy-6-(hydroxymethyl)-3-methylamino-tetrahydropyran-2-yl]oxy-3-hydroxy-2-methyl-tetrahydrofuran-3-carbaldehyde

mesinde; mikroorganizmaların sebep olduğu bulaıcı ve alerjik hastalıkların teşhis ile tedavisinde kullanılır.

Biyolojik ürünler, bağışıklık sisteminin korunmasında ve bulaık hastalıkları önlemede (otı, serum vb.) değerli maddelerdir.

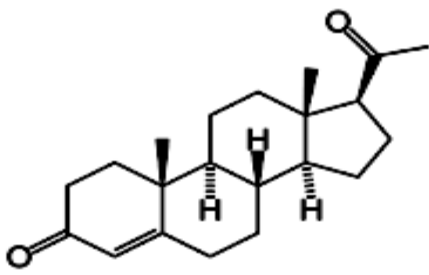
9.5. Steroid Hormonlar

Tıpta kullanılan steroidler; kortikoidler, anabolik androjenler, progestasyonal hormonlar ve östrojenik hormonlar şeklinde önemli sınıflara ayrılabilir. Bunların çoğu sentetik olarak üretilir.

Kortikoidler; romatizmal hastalıklarda, deri iltihaplarında ve alerjide yaygın olarak kullanılır. Ayrıca, adet düzensizliklerinde, menopozda, üreme ve gebeliğin kontrol edilmesinde yararlıdır.

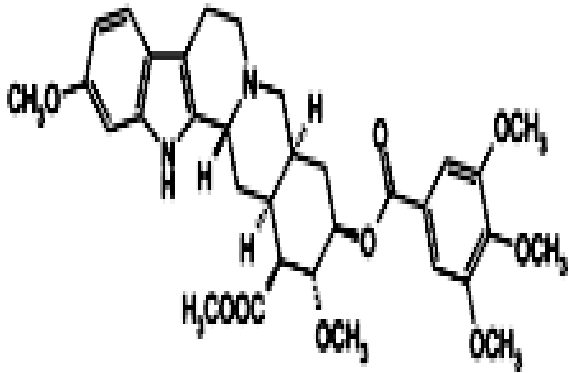
Steroidler tıpta, böbrek ve kalp (kardiyovasküler) hastalıkları, belli bazı kanser türleri ve geçitli sinir hastalıkları gibi pek çok alanda kullanılan hormonlardır.

Steroid çekirdeği (esas) bulunduran soyu fosfolyesinden steroid sentezinin ana hatlarını gösteren reaksiyon basamakları aşağıda gösterilmiştir.



Progesterone

pregn-4-en-3,20-dion



Rezerpin

methyl-11,17 α -dimethoxy-18 β -
[(3,4,5-trimethoxybenzoyl)
oxy]-3 β ,20 α -yohimban-16 β -
carboxylate]

Ham Soya stercidleri $\rightarrow$ Stigmasterol

$\downarrow$ kimyasal
biyotransformasyon
Progesteron

9.6. Bitki ve Hayvan ekstraktları (izolatlar)

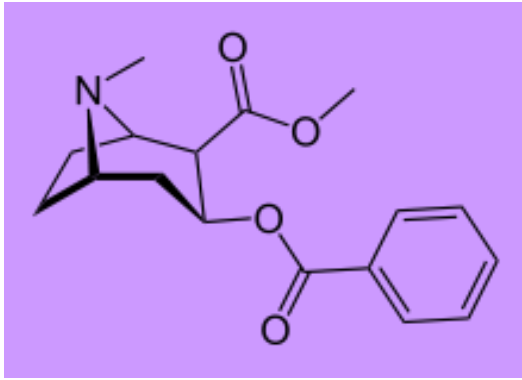
Gök sayındaki ilaç ürünü, bitki ve hayvanlardan ekstraksiyon yöntemiyle elde edilmektedir. Kinin, kinakina ağacının kabuklarından, morfin ve kodein afyondan, tebebrinin atık kakao kabuklarından ve kafein, Gaydan veya kahveden ekstraksiyonla elde edilir.

• Rezerpin:

Kardiyovasküler ve merkez sinir sistemi üzerindeki yatıştırıcı etkisi sebebiyle yaygın olarak kullanılan yent alkaloidlerden biridir ve psike terapide kullanılır. Afrika'da yetişen "Rauwolfia vomitoria" kökünden metanol ekstraksiyonu sonucunda elde edilir.

• İnsülin (enjeksiyon ve gliko süspansiyonu)

İnsülin bir hormondur ve glikozun enerji depolanmasını ve vücutta glikojen veya yağ olarak depolanması sürecinde anahtar bir katalizördür. İnsülinin yekle-



Kokain

metil (1R,2R,3S,5S)-3-(benzoiloksi)-8-metil-8-azabisiklo[3.2.1] octan-2-karboksilat



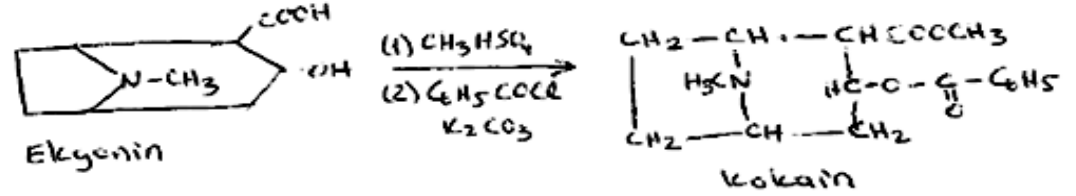
G.Amerika'da yetişen Koka ağacının yapraklarından elde edilir.

günde sadece bu prosos kesilmiz, temel fonksiyonları baskılayarak bazı durumlarda elüme bile sebep olur.

insülin, sığır veya domuz pankreasından ekstrakte edilir.

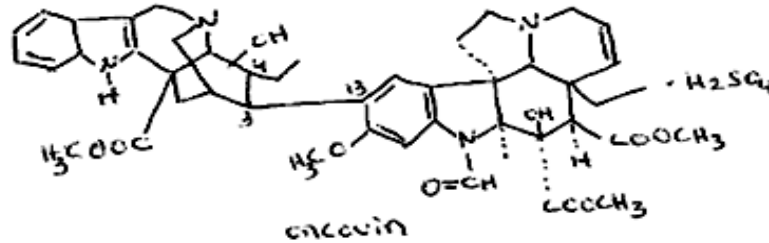
• Kokain hidroklorür

Bu alkaloid, "Erythroxylon coca" dan elde edilir. Ekstraksiyon için, %5 H₂SO₄ ile gaz yağı veya toluen kullanılır.



• Vinca rosea alkaloidleri

"vinca rosea" dan türetilen bir alkaloidtir. iki bileşeni vardır. Birincisi, Hodgkin hastalığında (Hodgkin's disease) kullanılan "Velban = Vinblastin Sülfat, C₄₆H₅₈N₄O₉ · H₂SO₄) ve "oncovin = vincristine Sülfat, C₄₆H₅₄N₄O₁₀ · H₂SO₄) Gecukelardaki akut lösemide kullanılır.



En çok satan 10 ilaç firması (2004 yılı)

sıra	Şirket	Gelir (USD billions)	R&D harcamalar (USD billions)
1	Pfizer	50.516	7.614
2	Johnson & Johnson	47.348	5.203
3	GlaxoSmithKline	37.318	5.204
4	Sanofi-Aventis	31.615	4.927
5	Novartis	28.247	4.207
6	Hoffmann-La Roche	25.163	4.098
7	Merck	22.939	4.010
8	AstraZeneca	21.427	3.803
9	Abbott Laboratories	19.680	1.697
10	Bristol-Myers Squibb	19.380	2.500



BÖLÜM **ve** **DERS SONU**