

ENDÜSTRİYEL ECZACILIKTA İLAÇ FORMULASYONLARININ TASARIMI VE GELİŞİMİ



Yeni etkin madde

- *Bitkilerden ekstraksiyon
- *Organik sentez
- *Hayvansak kaynaklar
- *Genetik mühendisliği

Klinik öncesi çalışmalar

- *Fizikokimyasal özellikler
- *Güvenilirlik ve Bioaktivite
 - in vivo
 - in vitro
- *Preformulasyon

Yeni Etkin Madde Başvurusu ve Onay

Klinik Çalışmalar

- *Faz 1
- *Faz 2
- *Faz 3

Formülasyon Geliştirme

- *Formülasyon
- *Uzun süreli hayvan deneyleri
- *Üretim ve Scale up
- *Ambalajlama

Yeni İlaç Başvurusu

Onay ve Pazar

- *Faz 4
- *Yan etkilerin incelenmesi

ETKİN MADDE KEŞİF?

- Bitkilerden Ekstraksiyon
- Organik Sentez
- Hayvansal kaynaklar
- Genetik Mühendisliği

Tıpta ilk kullanılan ilaçlar basit bileşikler olmuşlardır.

- Dietil eter (1846) ve azot protoksittir (1844).
- 1865'te fenol cerrahide antiseptik olarak kullanılmıştır.
- Dört sene sonra da kloral hidratin hipnotik etkisi keşfedilmiştir.
- 1880' lerde ağrı kesici, ateş düşürücü etkisi olan aspirin ve asetanilid sentezlenmiştir.

Rastlantısal Gözlem

- 1928'de Fleming'in Penisilin keşfi
- Sülfonamid(Antibakteriyal, tifo tedv. kull)

Yan etki: Kan şekerini düşürüyor.

Doku Biyokimyası:

1952'de Rauwolfia serpentina bitkisinden rezerpini (hipertansiyon) izole etmiştir.

Hücre Biyokimyası:

Kanser ilaçları

Moleküler Yapılara Odaklanma:

2000'lerde insan genom haritasının çözümlenmesi

Bitkilerden Ekstraksiyon

Bitki maddeleri olası yeni etkin madde deposu gibi kullanılmaktadır.

Vinca rosea:

Antikanserojen etkili Vibliastin ve Vincristin elde dilmektedir.

Afyon (haşhaş'ın cizilmesi ile elde edilir): Morfin
Pasifik porsuk ağacının ekstraksiyonu ile Paklitaksel elde edilir.

Digitalis orientalis (Yüksük otu yaprakları): Digoksin

Organik Sentez

Aktif bitki bileşenlerinin yapılarının tanımlanması ve izolasyonundan sonra organik kimyacılar tarafından bu bileşenlerin total sentezi laboratuvarlarda yapılabilir yada moleküler değişiklik yaparak yeni bileşikler meydana getirmek için başlangıç materyallerinin doğal kimyası kullanılır.

Hayvansal Kaynaklar

- Serum, antibiyotikler ve aşılar gibi farklı biyolojik ürünlerin üretilmesinde hayvanların kullanımı hayati öneme sahiptir.
- Sığırların endokrin salgı bezinden: hipofiz hormonu, insülin, ve tiroid ekstratı gibi hormonlar elde edilebilir.

Genetik Mühendisliği

Genetik alanda ilaç geliştirme çalışmaları;

- Rekombinat DNA teknolojisi,
- Monoklonal Antikorlar olmak üzere iki temel teknoloji ile yürütölmektedir.

FDA onaylı monoklonal antikorlar:

- OKT-3 : organ transplantasyonunda
- Reo-Pro : Kroner anjiyoda
- Panorax : Kolon kanserinde

Preklinik alıřmalar

Kimyasal bileřiđin etkinlik ve güvenilirliğinin deđerlendirilmesi

Yeni sentez edilen maddelerin insanlarda denenmeden önce, mutlaka **uygun deney hayvanlarında** farmakolojik etki profillerinin, toksisitelerinin ve farmakokinetik özelliklerinin, insanlardaki olası yarar ve zararlarını öngörmeye yönelik bir şekilde etraflı olarak araştırılması gerekir.

Bu dönem genellikle **2-3 yıl** sürer.

- Akut,
- Subakut,
- Kronik toksisite ve
- Özel toksisite çalışmaları

Akut toksisite deneyleri, ile ilacın öldürücülüğü ve ayrıca "doz/plazma düzeyi/toksik etki şiddeti" arasındaki ilişki ortaya konur.

İlacın güvenilirliğinin bir göstergesi olan **terapötik indeks** belirlenir.

Subakut toksisite deneyleri, maddeyi hayvanlara birkaç haftadan- 90 güne kadar her gün vererek yapılır.

Kronik toksisite incelemelerinde, genellikle en az 3 aydan yaşam boyuna kadar (fare ve sıçanlarda **ortalama 2 yıl**) madde her gün verilir.

Subakut ve kronik toksisite deneylerinde etkin madde, yeme katılarak verilebilir.

Özel toksisite incelemeleri bileşiminin,

- ** Teratojenik etkisi,**
- ** Kanserojenik etkisi,**
- ** Mutajenik etkisi ve**
- ** Fertilite üzerindeki etkisi incelenir.**

Prelinik alıřmalar

Kimyasal bileřiđin etkinlik ve güvenilirliğinin
deđerlendirilmesi

***Hayvanlarda yapılan çalışmalar
sirasında,

“Institutional Animal Care and Use
Committee”

kurallarına uyulması zorunludur.

KLİNİK ÇALIŞMALAR:

Klinik denemelerin amacı yeni ilacın:

- 1-Öngörülen tıbbi kullanılış yerinde etkinliğinin bulunduğunu kanıtlamak,
- 2-İnsanda hangi toksik etkilerinin bulunduğunu belirlemek,
- 3-Aynı amaçta kullanılmakta olan yerleşmiş ilaçlara göre etkinliğini ve yarar/zarar oranını kıyaslamak ve onlara göre üstünlüğü olup olmadığını ve varsa derecesini belirlemektir.

İlk iki amaç bakımından uygun görülen ve mevcut ilaçlara göre üstünlük gösterdiği ya da hiç olmazsa onlar kadar yararlı olduğu saptanan ilacın ruhsatlandırılması için başvurulur.

İnsanlar üzerinde yeni ilaçların denenmesi sıkı kurallara ve yasal hükümlere bağlanmıştır, bu denemelerin yapılabilmesi için yerel etik izinlerin alınması gerekir.

Sağlıklı ya da hasta gönüllülere ilacın verilmesinden önce denemenin tüm aşamaları, riskleri yeterli derece açık bir şekilde kişilere anlatılmalı ve tanıklar huzurunda özel yasal düzenlemeler yapılarak anlaşmalar imzalanmalıdır.

Klinik denemeler üç temel aşamada yürütülür. Dördüncü ve son aşama ilaç pazara çıktıktan sonra yürütülen pazarlama sonrası çalışmaları ve özgül amaçlı klinik denemeler şeklinde yapılır.

Klinik Çalışmalar

Dört aşamada, Good Clinical Practice (GCP) kurallarına uyulması koşulu ile yürütülür.

1-Faz I

2-Faz II

3-Faz III

4-Faz IV