

Bitkisel ilaçlarda standardizasyon, emniyet ve etkinlik



7. Hafta
Doç.Dr.Müge Kılıçarslan



Geleneksel tıbbi ürün/ürün:

- Bileşiminde yer alan tıbbi bitkilerin başvuru tarihinden önce Türkiye'de ya da Avrupa Birliği üye ülkelerinde en az 15 yıldır, diğer ülkelerde ise 30 yıldır kullanılıyor olduğu bibliyografik olarak kanıtlanmış, terkip ve kullanım amaçları itibariyle hekimin teşhis için denetimi, ya da reçetesi ya da tedavi takibi olmaksızın kullanımı tasarlanmış ve amaçlanmış olan geleneksel tıbbi ürünlere uygun özel endikasyonları bulunan, sadece spesifik olarak belirlenmiş doz ve pozolojiye uygun özel uygulamaları olan oral, haricen uygulanan veya inhalasyon yoluyla kullanılan müstahzarları ifade eder (Yönetmelik-2010).

Bitkisel ilaçların daha fazla tercih edilir olmasının sebepleri



1. Tüketicinin doğal terapiyi tercih etmesi,
2. Sentetik ilaçların yan etkisi olmasına ve buna karşı bitkisel ilaçların yan etkisi olmadığına inanmalarına bağlı olarak tüm dünyada milyonlarca insan binlerce yıldır bitkisel ilacı kullanmaktadır.
3. Alternatif tıbbaya ilginin fazla oluşu,
4. Popülasyon yaşının artışıyla koryucu tedaviye yönelme,
5. Konvansiyonel tedavi ve ilaçların uygun olmadığı (bunlardan cevap alınmadığı zaman) bitkisel ilaç tedavisinin etkin olacağı inancı,
6. Kendi kendine tedaviye eğilimin artması,
7. Bitkisel ilaçlarda kalite etkinlik ve emniyet açısından bir gelişme kaydedilmiş olması,
8. Sentetik ilaçların daha maliyetli olması

İyi tanımlanmış sentetik ilaçlara göre bitkisel ilaçların bazı bariz farklılıkları



- Bitkisel ilaçlarda etkin aktif kısım tam olarak bilinmemektedir,
- Standardizasyon, kalite kontrol ve stabilite bitkisel ilaçta da var ama uygulaması kolay değil,
- Hammaddenin kalitesi ve geçerliliği çoğunlukla problemlidir.
- Bitkisel ilaçlarda etkinlik ve emniyeti artıracak iyi kontrol edilmiş double-blind klinik ve toksikolojik çalışmalar nadir yapılır.(çift kör plasebolu çalışma)
- Denemeye dayalı kullanımları yaygındır.
- Geniş bir terapötik kullanım amacını içerir ve kronik tedavi için tercih edilirler
- İstenmeyen yan etki gözlenmesi daha nadirdir ancak double blind klinik çalışmalar, bitkisel ilaçlarda da yan etkiler olduğunu göstermektedir.
- Sentetik ilaçlara göre daha az maliyetlidirler

(Calixto, BJMBR-2000,33-(179,189)).



Değişkenlik Sebepleri

- bitkilerin bileşiminde bulunan maddelerin miktarları,
- yetiştikleri iklim,
- toprak,
- çevre vb koşulların yanı sıra
- toplandıkları mevsim,
- gelişim evresi,
- toplandıktan sonraki işleme şekilleri,
- saklama koşulları,
- saklama süresi.



Standardizasyon

- Yapılan çalışmalarla bu farklılıkların sebepleri anlaşılınca standardize etme çalışmaları başlamış ve bitkinin yetiştirilmesinden kurutulup preparasyona hazır hale getirilmesi ya da ekstresinin hazırlanması gibi işlemlerin her bir basamağında standardizasyon çalışmalarının önemli olduğu anlaşılmıştır.



Standardizasyon

- Fitoterapotik ajanlar normalde, sıvı, katı ya da viskoz yarıkatı formlarda standardize edilmiş olarak satışa sunulurlar. Bitkisel ilaçlar, maserasyon, perkolasyon veya distilasyonla elde edilir.
- Sıvı ekstraktların eldesinde su, etanol ya da bunların karışımı kullanılır.
- Katı veya toz haldeki ekstraktlar bu solvanların buharlaştırılması ile elde edilir.
- Terapotik etkiyi artırmak için konsantre ekstaktlar hazırlanabilir. Mesela standartlaştırılmış Ginkgo biloba (50:1) : 50 kısım hammaddeden 1 kısım standartlaştırılmış toz ekstre elde edilmesi anlamına gelir.
- Standart numune hazırlanmasında sekonder olarak oluşmuş metabolitlerden ayırma da yapılabilmektedir.

Standardizasyon



GMP (Good Manufacturing Practice)

İyi İmalat Uygulamaları

Good Manufacturing Practices For Botanicals

Bu standartlar sayesinde emniyetli,
etkin ve kaliteli bitkisel ilacın
tekrarlanabilir üretimi sağlanmaya
çalışılmaktadır.

Emniyet -Güvenirlilik-Güvenlik



- **İlaç Emniyetli Olmalıdır;** İlaç kullanımı sırasında terapötik indeks içerisinde kalabiliyorsa emniyetlidir.
- Terapötik sınırlar altında etkili değildir, üstüne çıktığında istemediğimiz bazı etkileri ile karşılaşabiliriz. İlaç farmakolojik olarak tespit edilen terapötik aralıkta bir kan düzeyi sağlamalıdır

Emniyet



Emniyet Rehberinde:

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



Etkinlik

İlaç Etkin Olmalıdır; İlacın terapötik indeks içindeki kan düzeyinde istenen etkiyi göstermesi demektir.

- 1) Klinik güvenlik
- 2) Klinik çalışma raporları
- 3) Doz-cevap çalışmaları
- 4) Etnik faktörler
- 5) İyi klinik uygulamaları
- 6) Klinik sınıflama ile klinik değerlendirme için rehber



Kalite

İlaç Kaliteli Olmalıdır; Bu durum, ilacın daima aynı şekilde üretilmesi yani standartlara uygun oluşu demektir. **CTD' de Kalite rehberinde,**

- 1) Stabilitate
- 2) Analitik Validasyon
- 3) Impuritelere
- 4) Farmakopeler
- 5) Biyoteknolojik ürünlerin kalitesi
- 6) Spesifikasyonlar
- 7) İyi imalat uygulamaları
- 8) Farmasötik gelişim bölümleri ile kalite kavramı anlatılmaktadır.

Bitkisel ilaçların tedavide kullanımlarına ilişkin düzenlemelerin gelişiminde karşılaşılan problemler



- Standardize edilmiş ürün sayısının azlığı (tekrarlanabilirliğin düşük olması, batch to batch uniformitenin sağlanması zorluğu) ,
- Toksikolojik, farmakokinetik, farmakodinamik verilerin eksikliği,
- Doz-cevap verilerinin ve etkileşim çalışmalarının eksikliği gibi sebeplerden kaynaklanmaktadır.
- Ayrıca bitkisel ilaçla tedavide plasebo etkinin de sıklıkla gözlenmesi söz konusudur.

Standardizasyon



- Bitkisel drogların ekstraksiyonundan çoğunlukla aktif etkisinin tam olarak nereden kaynaklandığı bilinmeyen ve tam olarak saflaştırılamamış birden fazla komponent içeren ekstreler elde edilir.



Standardizasyon

- **WHO** (The **W**orld **H**ealth **O**rganization) yanısıra,
- **The European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)** 'de (Fitoterapi üzerine Avrupa Bilimsel İşbirliği)de bitkisel ilaçların emniyet ve etkinlikleri üzerine monografları bulunmaktadır.
- Herbal tıp için **Good Clinical Practice (GCP)** ancak son 10 yılda devreye girebilmiş ve ancak sayılı bazı firmalar bunu uygulamaya koymuştur

Standardizasyon

Herbal medicinal Product'ların Kalitesi



- **Herbal medicinal Product:** Etken madde olarak yalnızca bir veya daha fazla bitkisel madde (bitki parçası gibi) veya preparat (ekstre, esansiyal yağ gibi) içeren ya da bir veya daha fazla bitkisel preparat ile kombine olarak bulunan bir veya daha fazla bitkisel madde içeren tıbbi preparatlardır

Standardizasyon

Herbal medicinal Product'ların Kalitesi



- **herbal drug=** *Bitki, bitki parçaları, alg, mantar, likenlerden kesilen işlem görmemiş, genellikle kuru, bazen taze olan maddelerdir. Bazı bitki sızıntıları da eğer özel bir muameleye tabi tutulmazlarsa bu isimle adlandırılırlar*

Standardizasyon

Herbal medicinal Product'ların Kalitesi



- **herbal preparation** = *Bitkisel maddelerin; ekstraksiyon, distilasyon, saflaştırma, konsantrasyon ve fermantasyon gibi işlemlere tabi tutulmasıyla elde edilen preparatlardır. Bunlar ufalanmış veya toz şeklindeki herbal substances'ları, tentür, ekstre, esansiyal yağları, bitki sularını, ve işleminden geçirilmiş bitkisel salgıları içermektedir.*



Preklinik ve Klinik Gelişim

- Preklinik çalışmalar genelde geleneksel kullanımda karşılaşılandan daha etkisiz bir durumla karşılaşıldığında ya da güvenilirlik açısından çalışma gerektiğinde yapılır.
- Ancak bununla beraber, eğer gerekirse ilaç gelişim çalışmalarında olduğu gibi bitkisel ilaçların hazırlanmasında da farmakolojik olarak etkin grubun belirlenebilmesi için klinik kullanımlarının incelenmesi gerekir.



Preklinik ve Klinik Gelişim

- Bitkisel ilacın farmakolojik amacına ve hedef kitleye göre (kısa süreli ya da uzun süreli kullanım, yetişkin ya da çocuklarda uygulama vs.) ne tip toksikolojik testlerin yapılması gerektiğine karar verilir.
- Preklinik çalışmalar gerçekte marketing otoritelerinin duyduğu ihtiyaç ve klinik olamayan çalışmaların yetersiz kaldığı (genotoksisitesi açık olmayan) durumlarda gerekli olmaktadır.



Etkinlik

İlaç Etkin Olmalıdır; İlacın terapötik indeks içindeki kan düzeyinde istenen etkiyi göstermesi demektir.

- 1) Klinik güvenlik
- 2) Klinik çalışma raporları
- 3) Doz-cevap çalışmaları
- 4) Etnik faktörler
- 5) İyi klinik uygulamaları
- 6) Klinik sınıflama ile klinik değerlendirme için rehber

Klinik Etkinlik (efficacy) alışmaları



- Bitkisel ilaçların geliştirilmesinde en önemli unsurlardan biri de **biyoyararlanımlarıdır**.
- *Bir farmasötik dozaj formundan etkin maddenin değişmeden dolaşıma geçiş miktarı ve hızı **biyoyararlanım** olarak tanımlanır.*
- Kimyasal bileşenlerin biyoeşdeğerliği in vitro olarak tayin edilebilir ve basit farmakokinetik denemelerle eşdeğerlikleri test edilebilirken, ekstraktlarda bunların yapılması oldukça gücüdür.

Klinik Etkinlik (efficacy) alışmaları



Bitkiseller kompleks karışımlar halindedirler ve ekstraksiyon işlemi sonunda final üründe farklı aktiviteler tespit edilebilir. Bu nedenle de bitkisel ilaçların **biyoeşdeğerliği için**

- ekstrakt standardizasyonu,
- biyofarmasötik ölçü performansları,
- preklinik in vitro ve in vivo modeller ve de
- uygun klinik denemelere ihtiyaç duyulur.



Klinik Etkinlik (efficacy) alışmaları

- Biyofarmasötik alışmalar ekstraktların benzer olduğunu gösterdiğinde ilaç şekline dönüştürülebilirler.
- Beş farklı hypericum ekstraktında yapılan biyofarmasötik çalışma, farklı in vitro salım profili göstermiştir. Bu durumda bu ekstraktların bir farmasötik dozaj şekline getirilişinde aynıymış gibi transfer edilmeleri mümkün olamamaktadır.

Klinik Etkinlik (efficacy) alışmaları



- Bitkisel ilacın gelişiminde aynı zamanda doz-cevap çalışmaları yapılarak maksimum terapötik etki ve minimum toksik potansiyele sahip ürün elde edilmeye çalışılır.
- Bu çalışmalarla uygun
 - başlangıç dozu,
 - maksimum tolöre edilebilecek doz,
 - belli bir hasta grubuna uygulanabilecek doz rejimi gibi optimal uygulama profilleri elde edilir. Bu incelemelerin daha çok yeni bitkisel ürünler için yapılması gerekir.



Klinik Etkinlik (efficacy) alışmaları

- Avrupa lkeleri ve US de bu konuda gelişme kaydedilmiştir. Özellikle ginseng, ginkgo ve hypericum için klinik veriler mevcuttur.
- 400'den fazla randomized, double blind ve plasebo kontrollü klinik çalışma yaklaşık 20 standardize edilmiş fitoterapotik ilaç mevcuttur.

Emniyet



Emniyet Rehberinde:

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