

*Bitkisel ilaçlarda kalite, bitkisel ilaçların kalitesine etki eden parametreler*



**10. Hafta**

**Doç.Dr.Müge Kılıçarslan**

# Bitkisel ilaçların kalitesine etki eden parametreler



1. Ürünün toplanması ve toplanma sonrası işlemlerin etkisi (kurutma,depolama vs.)
  2. Biyolojik materyalin değişkenliği (biyolojik farklılık ya da kimyasal olarak farklılıklar-yetiştiiği iklime bağlı olarak değişebilir),
  3. Herbal drug ve herbal drug preparation'ların kompozisyonlarındaki karmaşıklık,
  4. Aktif maddenin tam olarak tanımlanamamış olması ya da kısmen bilinmesi,
  5. Ekstraksiyon prosesinin etkisi,
  6. Muhtemel kontaminantların varlığı (tağşiş, ağır metal, pestisit vs.)
- gibi etkenler olarak sıralanabilir.

## 2. Biyolojik materyalin deęişkenlięi



*Thymus vulgaris* L. (kekik) 7 kemotipi mevcuttur.

1. 1-8 cineole,
2. geraniol,
3. linalool,
4. alfa terpineol,
5. trans-thuyan-4-ol/terpinen-4-ol,
6. carvacrol ve
7. Thymol

Bunlardan sadece thymol kemotipi EP'inde kayıtlıdır çünkü thyme oil'in antimikrobal aktivitesi bu kemotipten kaynaklanır.

### 3. Herbal drug ve herbal drug preparation'ların kompozisyonlarındaki karmaşıklık

---



Herbal drug ve preparasyonlar kompleks yapılardır. Farmakolojik olarak aktif olan komponentlerin yanı sıra bazı kimyasal komponentler de içerirler ve bunlar bazen etkin olan kısmın **biyoyararlanımına** veya **stabilitesine** etki edebilirler, ya da İnert veya inaktif materyaller de olabilirler, Bazen de allerjenik ya da toksik bileşenler olabilirler.

## 4. Aktif maddenin tam olarak tanımlanamamış olması ya da kısmen bilinmesi



- Bazen herbal drug ya da ekstrakttaki etkin kısım tam olarak tanımlanamaz. Plasebo gibi etki etme olasılığı da vardır.
- ESCOP monograflarına göre *Ginkgo biloba* L. 'nin kurutulmuş yapraklarında %0.5' den az flavonol glikoziti, %0.1'den az terpen laktonları içermemelidir diye belirtilmiştir. Yani bu drog dan elde edilen standardize ekstraktta %22-37 flavonoid glikozidi ve %5-7 terpen laktonlarının bulunması beklenir. Ayrıca farklı ginkgolidler arasında sinerji olduğu tespit edilmiştir.

## 4. Aktif maddenin tam olarak tanımlanamamış olması ya da kısmen bilinmesi



- Ginseng köklerinde de 200'den fazla komponent tespit edilmiştir. Farmakolojik olarak etkin olan ana kısım çeşitli ginsenoidlerdir. Fakat aynı zamanda polisakkaritlerin de etkin olabileceği tespit edilmiştir.
- Azalan mental ve fiziksel kapasiteyi destekleme, zayıflık, yorgunluk, konsantrasyon azlığı gibi durumlarda etkin



## 5. Ekstraksiyon prosesinin (işleminin) etkisi



- Bitkisel drogların ilaç haline getirilişinde yani farmasötik üretimlerinde etkili bir kalite kontrolün uygulanması ile
- etiketinde belirtilen miktarda etkin ingredientin belirlenen tolerans sınırları içinde olması ve
- her batch ve unit dozaj şeklinde aynı miktarda etkin ingredient olması ve
- bu etkin ingredientin ve impuririte durumunun raf ömrü boyunca korunuyor olması gerekmektedir.
- Bu durum da ancak titiz bir **standardizasyon** ile olabilir.

## 5. Ekstraksiyon prosesinin (işleminin) etkisi

---



- Proses standardizasyonu, ekstraktın üretimi sırasında alınan tüm ölçümlerde sabit ve tekralanabilir kalitenin sağlanması demektir.
- Bu da genelde ekstraktın dikkatli şekilde hazırlanması ve aktif markerların analitik kontrolü ile mümkündür.
- Aktif markerlar henüz tam olarak tanımlanmamışsa kimyasal olarak tanımlanmış olan analitik markerların kontrol için seçilmesi ve dikkatle kontrol edilmesi gerekmektedir



## 5. Ekstraksiyon prosesinin (işleminin) etkisi



- "Amerikan Botanical Council's Ginseng Evaluation Program" (Amerikan Botanik konseyi, ginseng değerlendirme programı) tarafından da **ekstraksiyon metodunun** ekstraktın kompozisyonuna önemli derecede etkidiği "gösterilmiştir.
- Lottan lota üretimdeki farklılıkların tayini için yapılan çalışmada 13 üretimden alınan numunelerde ginsenosid'lerin tayini yapılmış ve sonuçlar klinik sonuçlarda karşılaşılan farklılıkların sebebinin üretimdeki farklılıklardan kaynaklandığını göstermiştir.

## 5. Ekstraksiyon prosesinin (işleminin) etkisi

---



- Ekstraksiyon metodunun **standardizasyonu** ile tüm batchlerde üründeki aktif ingredient miktarının aynı olması ve aktif ingredient seviyesindeki doğal dalgalanmaların oluşumunu dengelemek mümkün olmaktadır.

## 5. Ekstraksiyon prosesinin (işleminin) etkisi



- Elde edilen ekstraktın kompozisyonunu sadece bitkisel materyalin kalitesinden değil aynı zamanda kullanılan **solvan**, **ekstraksiyon metodu**, **herbal materyal ile solvan oranı** gibi faktörlerden de etkilenir.
- Örneğin chamomile (*Matricaria recutita* L.) çiçeklerinde (sarı papatya) ekstraksiyon için kullanılan etanol miktarı % 50 ya da daha az olduğunda glikozidlerin ve esterlerin enzimatik hidrolizinin mümkün olabileceği belirlenmiştir

## 5. Ekstraksiyon prosesinin (işleminin) etkisi



- Ekstraksiyonda kullanılan solvanın değiştirilmesi de ilacın emniyeti açısından incelenmesi gereken bir konudur.
- Mesela kava (*Piper methysticum* G. Forst) rizom ekstraktında kavalactone 'dan zengin ekstraktlar anksiyolitik etki göstermektedir. Ancak kullanımlarında hepatotoksisite rapor edilmiştir. İncelemeler halk tarafından hazırlanıp kullanılanlarda bu kadar yan etki olmadığını da göstermiştir. Yapılan çalışmalar, ekstraktın hazırlanmasında su yerine aseton kullanımının bu yan etkilere sebep olabileceğini göstermektedir.

## 6. Muhtemel kontaminantların varlığı



### Bitkisel drogların

- kontamine toprakta ve bölgede yetişmiş olması,
  - uygun olmayan hasat ve
  - hasat sonrası depolama koşullarının uygunsuzluğu
- gibi faktörlerden kaynaklanan sebeplerle daha ilacın hazırlanmasından önce drogların ekstraksiyonu aşamasında mikrobiyal kontaminasyon, ağır metal, pestisit ve mikrobiyal toksin varlığına bağlı olarak pek çok kontaminant içerme riski taşır.

## 6. Muhtemel kontaminantların varlığı



- Chernobyl nükleer kazasından sonraki dönemde bazı bitkisel droglarda güvenilir olmayan seviyelerde radyoaktivite tespit edilmiştir.
- Normalde radyoaktivite her zaman kontrol edilmez ama bu gibi ekstrem durumlarda farklı durumların da incelenmesi gerekir.
- Yani bitkisel ilaçta muhtemel kontaminantların duruma ve o günkü şartlara göre kapsamı değişebilir.
- Ayrıca bitmiş üründe farklı bitkilerden katışıklık ya da farklı sentetik maddelerin varlığı gibi durumlar da üreticinin uygun kontrolleri yapmadığının göstergesidir.

# Kalite

---



- Kalite, aktif madde ve-veya marker'in miktarının doğru şekilde tayin edilmesi, ürünün saflık ve kimliklendirme çalışmalarının kesin olarak doğru şekilde yapılması ve kontrol edilmesi demektir.
- Avrupa Farmakopesi'nde 240 monograf bitkisel ilacın enstrumental olarak tanımlamasının nasıl yapılacağını ve kalite standartlarını belirlemiştir. EP de aktif madde ve marker'ların referans olabilmesi için kimyasal referanslar tanımlanmaya başlamıştır.

# Bitkisel İlaçlarda Standartlar ve Regulasyon (Düzenleme - yönetmelik)



- 2003 de WHO'nun Güney Doğu Asya ofisi tarafından organize edilen bitkisel ilaçların regülasyonlarına yönelik toplantıda bitkisel ilaçların sınıflandırma sistemi önerilmiştir. Geniş kapsamlı olarak bitkisel ilaçlar 4 gruba ayrılmıştır.
  1. Indigenous Herbal Medicine (Doğal bitkisel ilaçlar)
  2. Herbal medicine in system (Sistemdeki bitkisel ilaçlar)
  3. Modified Herbal medicine (Modifiye bitkisel ilaçlar)
  4. Imported products with an herbal medicine base ( Bitkisel hammadde yanı sıra başka hammaddeler de içeren ilaçlar)



# Bitkisel İlaçlarda Standartlar ve Regulasyon (Düzenleme - yönetmelik)



1. **Indigenous Herbal Medicine** (Doğal bitkisel ilaçlar) lokal komiteler tarafından tedavi, doz ve kompozisyonları açısından iyi bilinen ilaçlardır.
2. **Herbal medicine in system** (Sistemdeki bitkisel ilaçlar); ( **ayurveda** (hint tıbbı-yaşam bilimi), **Unami**, ve **Siddha** .Sanskritçe (Hint-İran koluna bağlı en eski belgeli lisânıdır.) dilinde bir kelime olan siddha, Hindu inanca göre, mükemmel ustalar tarafından kendin için yararlı olanların veya olabileceklerin dönüştürülmesi anlamına gelir. Bu tip ilaçlar uzun süreli olarak bölgesel kullanımda olduklarından etkinlikleri bilinir.

# Bitkisel İlaçlarda Standartlar ve Regulasyon (Düzenleme - yönetmelik)



3. **Modified Herbal medicine** (Modifiye bitkisel ilaçlar); bu tip ilaçlar doğal bitkisel ilaçlarla sistemdeki bitkisel ilaçlar üzerinde,
  1. tıbbi tedavi şeklinde,
  2. hazırlanma yönteminde,
  3. bitkisel tıbbi ingredientte,
  4. uygulama şekli ya da
  5. dozaj formu değişimi ile elde edilen ürünlerdir.

Bu değişikliklerin yerel regülasyon gerekliliklerini karşılaması beklenir ve etkinlik ve emniyet çalışmaları gerekebilir. Yapılan değişime göre prelinik ve klinik çalışmaların yapılması gerekebilir.

# Bitkisel İlaçlarda Standartlar ve Regülasyon (Düzenleme - yönetmelik)



## 4. Imported products with an herbal medicine base ( Bitkisel hammadde yanı sıra başka hammaddeler de içeren ilaçlar).,

Bu grup ilaçların orjinleri neredeyse orada zaten kayıtlı olmaları ve satışta olmaları gerekir. Daha sonra da yeni giriş yapılan ülkenin ulusal gerekliliklerine göre emniyet ve etkinlikleri incelenir.

Bu son iki kategorideki (3-4) ilaçlar açısından GMP daha kritiktir. Hindistan'dan tüm dünya ülkelerine yayılmaya başlayan bu yeni ilaç gruplarında regülasyon çalışmaları daha önem taşımaktadır, çünkü yaygın kullanımlarında yan etki bulguları da gittikçe artmaktadır. Çünkü tüm ülkelerdeki regülasyonlar aynı değildir.