

İLACI YAPIMI VE GELİŐİM AŐAMALARI

HAZIRLAYANLAR

ORHAN HAVABİLEN (20533843)

CANSU DEMİRBAĞ (20636746)

OZAN ONUR DALTABAN (20533799)



İlaç nedir ?

İnsanlara yada hayvanlara bir hastalığın tedavisi, önlenmesi yada teşhisi amacıyla verilen maddeleri belirten genel terimdir. İlaçlar, ağrıları yada başka rahatsız edici durumları dindirmek, zihin ve bedenin normal dışı durumlarını düzeltmek ve denetim altında tutmak için kullanılırlar.

İLACIN GELİŞİMİ: Ön Formülasyon ve Ürün Geliştirme

Ana dozaj şekillerinin geliştirilmesinden önce yeni bir ilaç adayı için molekülün bazı fiziksel ve kimyasal özelliklerinin ve elde edilen tozun diğer özelliklerinin araştırılması gerekmektedir. Bu bilgiler daha sonra araştırmacıya formülasyon geliştirme sırasında ortaya çıkabilecek olaylar ve olası yaklaşımlar hakkında fikir verir. Bu ilk bilgileri toplama fazına “ön formülasyon fazı” denir.

Ön formülasyon çalışmalarının amacı güvenli ve etkin dozaj şekilleri geliştirilmesine olanak verecek olan bulguların toplanmasıdır. İlacın kimyasal olarak stabil olması önemlidir, çünkü tedavi sırasında bozunma(degradasyon) ürünlerinin dolaşıma girmiş olması terapötik kan düzeyinin altına düşmesine veya bu ürünlerin farmakolojik etkilerine bağlı olarak toksik reaksiyonlara yol açar.

ÖN FORMÜLASYON ÇALIŞMALARINI SIRASIYLA KABACA ŞU ŞEKİLDE ÖZETLEYEBİLİRİZ:

Çözünürlük:

- Oral olarak uygulanan dozaj şekilleri ilacın absorpsiyonunun başlayabilmesi için önce gastrointestinal(ağızda) sistem sıvılarında çözünmelidir. Yani oral olarak uygulanan ilaçların yeterli derecede absorbe edilmelerine izin verecek kadar suda çözünürlük değerine sahip olmalıdır. Suda çözünürlüğü az olan ilaçların zayıf veya değişken bir absorpsiyon gösterdiği bilinmektedir. Suda az çözünen ilaçların oral yolla uygulanması sonrasında denek içi ve denekler arası büyük farklılıklar gözlenebilir.

- Bir ilacın çözünürlüğü tuz, hidrat ve kristal formlarına bağlı olarak farklılıklar gösterir. Özellikle çözünürlüğü az olan ilaçlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu parametrelerin çözünürlük üzerindeki etkilerinin araştırılması çok iyi bir formülasyon elde edebilmek açısından önemlidir.

➤ *Erime Derecesi:*

Bir etkin maddenin erime derecesi ilaç olarak etkisinin ortaya çıkmasında önem taşır. Bir etkin maddenin formülasyonunda birlikte kullanılacağı maddelerden, teknolojik ve farmasotik şeklin uygulanacağı ortam faktörlerine kadar birçok faktör, ilacın erime derecesini etkileyebilir. Bu nedenle formülasyon çalışmaları sırasında formülde, başta etkin madde olmak üzere, kullanılan maddelerin erime derecesinin bir değişikliğe uğrayıp uğramadığının takip edilmesi gerekir

- **Polimorfizm:** Bir polimorf her biri belirgin olarak farklı bir kristal yapı gösteren en az iki farklı moleküler düzenlemeye sahip katı maddelerdir. Bu farklılıklar sıvı veya gaz halde yok olurlar. Genellikle polimorfların en düşük erime dereceli şekli stabildir, diğer polimorflar ise metastabil olup bu şekle dönüşürler. Polimorfların stabilite ve çözünürlükleri yanı sıra erime derecesi, yoğunluk, kristal şekli, optik ve elektrik özellikleri ve buhar basınçları farklı olabilir. Pek çok ilacın polimorf veya amorf halde buldukları bilinmektedir. Kimyasal olarak aynı olsalar da farklı polimorfların yapılarında gözlenen farklı kristal yapılar çözünürlük ve çözünme hızı profillerinde farklılıklara yol açar.

İlaç formülasyonunda polimorfizmin önemi nedeni ile ön formülasyon sırasında aşağıdaki soruların cevapları mutlaka aranıp incelenmelidir;

- İlacın kaç adet polimorfu vardır?
- İlacın metastabil formları ne kadar stabildir?
- Amorf camsı bir yapıya sahip midir?
- Metastabil formlar stabilize edilebilirler mi?
- Her bir formun çözünürlüğü nedir?
- İlacın daha çözünür bir formu farmasötik işlemlere ve saklamaya dayanıklı olabilir mi?

Miktar Tayini Yöntemi Geliştirme

Formülasyon geliştirmede en önemli hususlardan biri in vitro ve in vivo deneysel çalışmalar sırasında etkin maddeye ve yardımcı maddelere ait miktarları ve değişimleri tayin etmektir. In vitro deneylerde kullanılan miktar tayini yöntemlerinin basitliğine karşın vücut sıvılarında ilaçların ve metabolitlerinin tayini çok daha karmaşıktır. In vitro deneyler ilacın nispeten yüksek konsantrasyonları ile ve saf çözücüler kullanılarak yapılır. In vivo çalışmalar da kullanılan analitik tayin yöntemlerinin ise en azından hem çok daha hassas olması, hem ilaç ve metabolitlerin ayırması ve hem de girişim yapan maddeleri uzaklaştıran yöntemler olması gerekmektedir.

➤ *İlaç Stabilitesi*

Mümkün olan durumlarda ticari bir farmasötik ürünün raf ömrünün 5 yıl olması istenir. Tavsiye edilen saklama süresi sonuna kadar ilacın kuvveti %90'ın altına düşmemeli, görünümü imal edildiği günkü gibi olmalı ve terapötik yönden görevini yerine getirmelidir.

İlaç stabilitesini artırmada kullanılan stratejiler:

➤ Degradasyon Nedeni

➤ 1.Hidroliz

Koruma Yöntemi

Su veya nem giderilmelidir,
pH-su etkinliği azaltılmalıdır
Higroskopiklik giderilmelidir
Yardımcı madde değiştirilmelidir
Katı dozaj şekilleri kullanılmalıdır
pHmin tanımı
40C'de saklanmalıdır
serin yerde (150C ve altı)

➤ 2.pH

➤ 3.Sıcaklık

saklanmalıdır

➤ 4.Oksidasyon

O₂ uzaklaştırılmalıdır

pH 3-4'e tamponlanmalıdır

Antioksidan eklenmelidir

Şelat yapıcı ajanlar eklenmelidir

Işıktan korunmalıdır; uygun

➤ 5.Fotoliz ambalajlama seçilmelidir

➤ *Toz Akış Özellikleri*

Formülasyon geliştirme çalışmaları sırasında endüstriyel/teknolojik uygulamada karşılaşılan problemler yönünden dikkate alınması gereken en önemli özelliklerinden biri tozun akış özelliğidir. Toz akış özelliklerini tespit etmek için çeşitli yöntemler mevcuttur. Ancak ön formülasyon çalışmalarında üzerinde çalışılan toz miktarı az veya sınırlı olduğunda basitçe yığın açısı ve vuruş dansitesi ölçülerek belirlenebilir. Bu parametreler yeni üretilen serilerde ilacın toz özelliklerindeki değişimlere dikkat çeken en iyi göstergeler durumundadır. Partikül büyüklüğü ve şeklindeki değişiklikler genellikle çok belirgindir.

➤ *Yardımcı Madde Geçimliliği*

Stabil ve etkin dozaj şeklinin başarılı bir şekilde formüle edilmesi ilacın verilmesini uygulamayı kolaylaştırmak, tutarlı bir ilaç salımı sağlamak, ilacın biyoyararlanımını iyileştirmek ve ilacı degradasyondan korumak için eklenen yardımcı maddelerin seçimi ile yakından ilişkilidir.

Ön formülasyon fazında ilaç-yardımcı madde etkileşmelerinin araştırılması/taranması için 5 mg ilaç yeterli olur. Çalışılan ilacın yardımcı madde ile %50'lik karışımı hazırlanarak bir etkileşme gösterip göstermediği hakkında bir fikir edinilebilir. Bu çalışmalar sırasında karışımlar azot altında incelenerek oksidatif etkiler bertaraf edilir.

➤ ***Denek olarak Hayvan modeli seçimi:***

İlaç araştırmalarında, bilindiği gibi, insanlar üzerinde çalışmalara başlamadan hayvan deneylerinin yapılması gerekir. Hayvanlarda deney yapılmasının sebebi bir ilacın davranışı ile ilgili bulgular elde ederek insanlardaki farmakokinetik ve biyofarmasötik özelliklerinin tahmin edilebilmesidir. Buna göre, bir in vivo ön formülasyon çalışmasının başarısı için hayvan modeli seçimi kritik önem taşımaktadır. Seçilen hayvan modeli ile insan arasında metabolizasyon , proteine bağlanma, dağılım, eliminasyon farklılıkları bulguların kullanılabilirliğini azaltır ve ilacın insanlardaki davranışını öngörebilmeyi zorlaştırır hatta imkansız kılar.

Sıkça kullanılan hayvanlar arasında köpek, tavşan, sıçan ve fare vardır. İnsana biyolojik olarak en benzer olsa da maymunla çalışılması zordur ve genellikle bundan kaçınılır. Oral veya parenteral dozaj şekillerinin uygulanmasında kullanım ve uygulama kolaylığında dolayı köpekle çalışılır. Tavşan, sıçan ve farenin oral yolla ilaç uygulamada kullanımları daha nadirdir. Zira sıçan veya fareye tablet uygulamak zordur. Diğer taraftan tavşan ve insan gastrointestinal kanalları arasındaki belirgin farklar da tavşanların oral çalışmalarda kullanımını sınırlamaktadır.

İLAÇLAR PİYASAYA ÇIKARILMADAN ÖNCE İNSAN UZERİNDE KLİNİK ARAŞTIRMALAR

- *Birinci evre: Sağlıklı gönüllülerde ilacın zehirlilik derecesinin ve vücuttaki akıbetinin araştırılması
- *İkinci evre: Aranılan etkinin birkaç hastada denetlenmesi
- *Üçüncü evre: Etkinin başka bir ilaç veya bir plaseboyla karşılaştırılarak daha çok hastada(genellikle 1000)incelenmesi.Bu incelemenin daha nesnel olabilmesi için hasta ve hekim uygulanan tedaviden(yani kime hangi maddenin verildiğinden) habersizdir.Ayrıca şunlara dikkat edilir:
 - 1-aynı anda başka bir hastalık görülürse veya birine uygulanan bir tedavi varsa,söz konusu denekler deneyden çıkarılır.
 - 2-kesin teşhis konmuş olması,sadece aynı hastalığı olan ve dolayısıyla karşılaştırabilecek hastaların seçimini sağlar
 - 3-inceleme konusu hakkında iyice bilgilendirilmiş olan hastanın onayı gereklidir.
 - 4-yararlı etkisi bilinen ilaç kullanılır.
 - 5-etkisi olmayan nötr bir madde kullanılır.

➤ Denekler Türkiye'de çok daha ucuz

1999 yılında Sağlık Bakanlığı'nın izniyle Kayseri Erciyes Üniversitesi bünyesinde kurulan Deneysel Araştırma Merkezi (DEKAM) yedi yıldır faaliyette. DEKAM Sağlık Bakanlığı'nın onayıyla eşdeğer ilaçları denekler üzerinde deneyerek etkilerini gözlemliyor. Orijinal ve eşdeğer ilaç birbirine yakın ise onay veriliyor. Onay verildiğinde eşdeğer ilaç Brezilya'dan Çin'e kadar her ülkede satılabiliyor.

Türkiye'de 1999 yılından önce insanların kobay olarak kendilerini kullandırmaları yasaktı. Fakat bu merkezin kurulması ile birlikte yasada bir takım değişiklikler yapılarak 18 yaşından büyüklerin gönüllü olarak deneylerde kullanılmasının yolu açıldı. Türkiye ile diğer kuruluşlar arasında tek fark para. Diğer ülkelerde gönüllü kobaylara çalışma başına 15 bin dolar gibi büyük rakamlar verilirken, Türkiye'de bu rakam çalışma başına 400 ila 500 YTL arasında değişiyor.

➤ *Ürün Geliştirme*

Formülasyon geliştirmede küçük ölçekli çalışmalara dayalı olarak geliştirilen ürün yararlı, güvenilir ve etkin bir farmasötik ürün olmalı ve büyük ölçeklerde üretildiğinde de özelliklerini korumalıdır. Yeni farmasötik ürünlerin geliştirilmesi uzun, zor karmaşık araştırma-geliştirme çalışmalarını gerektirir. Bu durum farklı bilim alanlarından araştırmacıların ortak çalışmalarıyla ortaya konabilir. Aşağıdaki tabloda verilen ürün geliştirme fazları başarı ile gerçekleştirilerek bir ürünün pazarlanması üreticinin imkanlarına ve bulunduğu ülkenin farmasötik ürünlere ilişkin yasal uygulamalar göz önüne alınarak 10 ile 12 yıl sürmekte ve son senelerde bunun bazı ürünlerde 15 seneye kadar uzamış olduğu görülmektedir.

SANAYİDE İLAÇ ÜRETİMİ

Bir ilaç üretilirken üç ayrı bölüm vardır :

- 1)Kalite Emniyeti
- 2)GMP
- 3)Kalite Kontrol

➤ 1)Kalite Emniyeti:

Preparatın istenilen kalitede olup olmadığını saptamada yapılan tüm düzenlemelerdir.

Amaç ; Belirli işlemlerin yapılması , izlenmesi , ürünlerin spesifikasyonlara uygunluğunu ve tam mamülde bazı özelliklerin aranmasıdır.

- -Preparat doğru maddeleri doğru oranda içermelidir.
- -İstenilen saflıkta olmalıdır.
- -Belirli işlemlere göre doğru bir şekilde üretilmelidir.
- -Uygun kap , kapak kullanılmalıdır.
- -Etiketi uygun olmalıdır.
- -Dağıtımına kadar doğru bir şekilde depoda bekletilmelidir.

2) GMP (İyi İmalat Yöntemleri)

İlaçların kullanım amaçlarına uygun kalitede üretilmesini sağlayan prensiplerdir. Kalite emniyeti kapsamına girer. hem üretimi , hem de kalite kontrolünü kapsar. Preparatlar , üretim yöntemleri , binalar ,

araç , personel , maddeler , master ve seri kartlar , üretim ve kontrol yöntemleri , ambalajlama , etiketleme , laboratuvar yöntemleri , dağıtım kartları , stabilite son kullanma tarihleri , dosyalama şikayet , ilaç toplatma kuralları , geri çekme kuralları , atıkları işletme kuralları , tanımlar GMP kapsamını oluşturur.

➤ GMP Kuralları :

-Preparat araştırıp geliştirilirken kalitesi belirtilmelidir.

-Üretimde her serinin , preparatın istenilen standartlara uyması gerekir.

-**Seri (Şarj=Lot=Batch):**Belirli bir üretim devresinde üretilen , aynı karakter ve özelliklere sahip aynı kalitedeki ham maddeye , yarı mamül yada tam mamül seri denir.

-**Ara mamül:** Yarı yada tam mamül haline gelebilmesi için bir takım işlemler geçirmesi gereken , üretime tabi tutulmuş maddedir.

-**Yarı mamül:**Ambalajlama hariç üretimin tüm evrelerini tamamlamış mamüldür.

-**Tam mamül:**Ambalajlanma dahil üretimin tüm üretim aşamalarını tamamlamış mamüldür.

-**Başlangıç maddesi:**Ambalaj maddesi dışında kalan ve bir mamülün üretimde kullanılan her bir maddedir.

-**Karantina:**Satışı , dağıtımı ve üretimi konusunda devam kararı bekleyen red edildiği sırada ayrı yerde saklanan sarı etiketli , deponun dışında başka bir yerdir.Kullanılabilir maddeler yeşil etiketlidir.Ham maddenin analizi uygun değilse kırmızı etiket taşır.

-**Spesifikasyon:**Ham madde , ambalaj materyali , ara mamül yarı mamül , tam mamül için olabilir.Kimyasal , fiziksel ve biyolojik özellikleri tarif eden özelliklerdir.Belli sayısal değerleri , limitleri , özellikleri kapsar.

➤ 3)Kalite Kontrol:

GMP'yi örnek almak , spesifikasyon geliştirmek , testlerin organizasyonu , doküman saklamak , ilacın piyasaya çıkarılması , satışı kalite kontrolce belirlenir.Preparat onay almadan piyasaya çıkamaz.

2 bölümden oluşur :

A)Kimyasal-fiziksel analiz laboratuvarı = Günlük rutin analiz

B)Mikrobiyoloji laboratuvarı = Test geliřtirilir. (Ar-Ge için)

Kalite kontrolün bir elemanı numune almalı , ham maddeyi , ara , yarı ve tam mamülü kontrol etmeli , test sonuçları spesifikasyonlarla karşılaştırılmalı ve buna göre devam yada hayır vizesi vermelidir.Her seriden belli sayıda referans numunesi saklanmalıdır.

➤ Kalite Kontrolün Görevi:

1)Ham madde , ambalaj materyali , tam , yarı , ara mamülün üretebilmesi , üretime davem edebilmesi için gerekli testlerin yapılması , test sonuçlarının standartlarla karşılaştırılması , sonuçların kartlara işlenmesi , bu kartların 5 yıl saklanması.

2)Numune almanın kalite kontrol elemanlarınca yürütülmesi.

3)Gerekli sayıda eleman bulundurulması.

4)Referans numune ayrılması.

İL AÇIN TARİHİ



- **ilacın ve eczacılığın tarihi ilk insanlarla başlamış ve uygarlığın gelişmesine paralel olarak ilaç ve eczacılıkta da gelişmeler olmuştur. 100 yıllar boyunca tıp ve eczacılık bilimleri birlikte gelişmiş ve usta - çırak yöntemi ile doktor ve eczacı yetişmiştir. Bu süreç içinde eczacılık tıp bilimi içinde kalmış ve hastalarını muayene eden doktorlar tedavi için gerekli gördükleri ilaçları da bazen basit araç ve gereçlerle kendileri hazırlamışlardır. Daha sonraları Avrupa'da XVIII. y.y.'da "Eczacılık Mesleğinin" tıp mesleğinden tamamen ayrılması ile ilgili bazı gelişmeler olmuştur. Fakat eczacılık okullarının açılması XVIII.y.y.'ın ikinci yarısında gerçekleşebilmiştir.**

- Çok eski yıllardan günümüze kadar belli hastalıklara karşı tedavi edici özellikleri bilinen bitkisel, hayvansal ve anorganik maddeler karışımı olan formüller kullanılmıştır. Bu formüller eski tıp kitaplarında sık rastlanılan ilaç terkipleridir. İşte bunları hazırlayanlar eczacılık mesleğinin öncüleri olan ilk eczacılardır. Türkiye'de bugünkü anlamda eczacı yetiştiren ilk öğretim kurumunun Sultan II. Mahmut devrinde 1839 yılında bugünkü Galatasaray'da öğrenime başlayan Askeri Tıp Okulu içinde "Eczacı Sınıfı" olduğu bilinmektedir.

İlk İlaçlar

- Bildiğimiz anlamıyla ilacın tarihi aslında şifacılığa, en az onun kadar eski olan kocakarı iksirlerine ve Şamanizm'e dayanıyor. Eski çağlarda çeşitli otlar kaynatılarak veya yakılarak elde edilen sıvılar ya da doğrudan otların kendileri hastalara tedavi amacıyla verilirdi.
- Bu otları bilen ve tedavi görevini üstlenen, genellikle kabilenin şamanı ya da yörede yaşayan ve Hıristiyanlıkla beraber cadı olarak adlandırılacak olan kocakarılar olurdu. Bu kişiler aileden gelen -Şamanlıkta seçilmiş kişiye aktarılan- bilgilerle tedaviler uygularlardı.

➤ İlaçlar otlardan yapılıyordu

İlaca dair bilinen ilk kayıt M.Ö. 3000 yılına Sümerlere aittir. Adı bilinmeyen bir hekim tarafından ıslak topraktan 16 santim uzunluğunda, 9.5 santim genişliğinde bir tablete çivi yazısıyla yazılmıştır. İçeriği tam olarak çözülememiş olan bu çivi yazısı tablet, bugün Philadelphia Üniversite Müzesinde sergileniyor.

Eski Mısır ve Çin'de de birçok rahatsızlık için çok erken çağlardan itibaren çeşitli tedaviler uygulandığına kayıtlarda rastlanıyor. Homeros, Mısırlı doktorların ilaçlarını "otlardan elde edilen ve bazen zehirli olabilen maddeler" ifadesiyle tanımlar.

- Mısır'ın bilgisinin Antik Yunan'a geçmesiyle Tıp ile tanışan Batı toplumu, doktorlukla ilgili temel prensiplerini de bu dönemde belirler; çeşitli okullar kurulur. Bu okullardan en önemlisi olan Hipokrat Okulu'nun prensipleri bugün edilen Tıp yeminin ilkel halini oluşturmuştur (M.Ö. 460-375). Hipokrat kadar önemli kabul edilen Galen'in zehirler ve şifalı otlarla ilgili araştırmalar yaptığı bilinmektedir.

➤ “Deneme yanılma” metodundan modern tıbb

Antik Yunan’da şifalı ot bilgisi hastaları tedavi etmenin yanı sıra, savaşçıları boyamak, acılan azaltmak ve zehir üretmek amacıyla kullanılmaktaydı. Bu dönemde yapılan denemeler sonucunda oldukça zayıf verilmiş olması kaçınılmaz. Ve hatta birçok bitkinin o dönemde iddia edilen tipte etkilerinin olmadığı da bugün bilinmekte.

Ama kabul etmeliyiz ki, antik çağlarda (hastalıkların nedenleri çoğunlukla gizemini korumuş da olsa) deneme yanılma metoduyla ilaçların, çeşitli maddelerin etkilerinin ve yarattıkları sonuçların araştırılmaya başlanması, ilerleyen dönemlerde “farmakoloji” biliminin var olabilmesinin en önemli adımı olarak karşımıza çıkıyor.

- Bitkilerin tedavi edici niteliklerinin keşfi görgüye ve tecrübeye dayanan gözlemlerin sonucudur. bu ilaçların bazıları bugün hala kullanılmaktadır. Ancak yeni ilaçların keşfi yüzyıllardan beri esaslı bir araştırma konusu olmuş ve en büyük atılım 19.yy'ın sonunda aspirinin sentez yoluyla elde edilmesi ve 1940'lı yıllardan itibaren antibiyotiklerin bulunarak yaygın şekilde kullanılmasıyla gerçekleşmiştir. Yani son 30 yıl içinde modern tedavi yöntemlerinin temelleri atılmış ve ilaç araştırmaları daha bilimsel hale gelmiştir.