

İlaçta Formülasyon ve Üretim

Prof. Dr. Levent Öner

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Biyolojik ürünler dışındaki klasik ilaç şekillerinde ilaç geliştirme ve ruhsat süreçleri üç farklı başlıkta incelenebilir; yeni molekül içeren ilaçlar (yeni, yenilikçi ilaç), bilinen molekülleri içeren yeni ilaçlar ve jenerik ilaçlar. Bunlar arasında özellikle bilinen ilaçların yeni dozaj şekli, uygulama yolu, yitiliklerinin ya da endikasyonlarının geliştirilmesi sürecinde uygun formülasyon seçimi oldukça önemlidir. İlaç moleküllerinin keşfinden başlayarak kullanıma sunulmasına kadar, formülasyondaki en önemli aşamalardan birisi de ilaç formülasyonunu patentle koruma aşamasıdır. Yeni etkin maddeleri içeren ilaçlar; uzun araştırmalar ve klinik çalışmalar sonucu belirli bir hastalık üzerinde olumlu etki yaptığı kanıtlanmış, temeli genellikle patentli bir moleküle dayanan ilaçlardır. Jenerik ilaç geliştirilirken referans ilacın sahip olduğu patent ve ayrıcalıklar da göz önünde bulundurulmalıdır. FDA jenerik ilaç başvurularında; etkin madde patenti, formülasyon ve bileşim patenti ve kullanım yöntemi patentlerinin durumunun değerlendirilmesini istemektedir. Patent hakkı, buluş sahibine Devlet tarafından verilen bir haktır. Karşılığında ise buluş kamuya açıklanmaktadır.

Jenerik ilacın referans ilaca karşı terapötik eşdeğer olmasının sağlanması formülasyon geliştirme sürecinin en önemli aşamalarından biridir. Jenerik ilaçların referans ilaçlara terapötik eşdeğerliklerinin gösterilmesinin temelini, yeni ilaç geliştirme sürecinde de çok önemli bir yere sahip olan biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmaları oluşturmaktadır.

Gerek yenilikçi gerekse jenerik ilaç geliştirilirken formülasyon aşamasından önce önformülasyon çalışmaları yapılmalıdır, önformülasyon ilaç molekülünü öğrenme aşamasıdır, etkin madde(ler)in tek başına ve yardımcı maddelerle birlikte katı ve çözelti özelliklerinin fiziksel ve kimyasal karakterizasyonudur.

Son yıllarda ilaç endüstrisinde gerek formülasyon gerekse üretim aşamalarında sistematik bir yaklaşım olan tasarımla kalite anlayışının dışındaki uygulamalar ampirik yöntemler olarak nitelenmektedir. Tasarımla kalite yaklaşımı hasta açısından kritik olan özellikleri tanımlar ve bu özellikleri ilaç ürününün sahip olması gereken özelliklere dönüştürür. Ayrıca, sürekli olarak istenilen özelliklerde ürün elde edilebilmesi için kritik işlem parametrelerinin ve diğer etkenlerin değişkenliklerini de belirler. Bunun yapılabilmesi için, formülasyon ve üretim işlemi değişkenleri (etkin madde ve yardımcı maddelerin özellikleri ve işlem parametreleri gibi) ile ürünün özellikleri arasındaki ilişkiler belirlenmeli ve değişkenliklerin kaynakları tanımlanmalıdır. Bu şekilde elde edilen bilgiler sürekli olarak tutarlı bir şekilde kaliteli ürün elde edilebilecek esnek ve dayanıklı bir üretim işleminin oluşturulmasında kullanılabilir.