

Genel Oturum 1 sunuları

BİLGİSAYARDAN RAFLARA ANTİBİYOTİK

Yöneten: Sercan ULUSOY

- Antibiyotik gelişiminde araştırma aşamaları
Dilek ARMAN
- Beşeri tıbbi ürünlerin dünyada ve Türkiye’de ruhsatlandırma süreçleri
Halil KURT
- Biyoyararlanım, biyoeşdeğerlik ve biyobenzerlik
M.Oğuz GÜÇ

ANTİBİYOTİK GELİŞİMİNDE ARAŞTIRMA AŞAMALARI

Dilek ARMAN

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı, ANKARA
darman@gazi.edu.tr

ÖZET

Yeni ilaçların sağlanabilmesi için belirgin olarak birbirinden ayrılabilir iki aşama söz konusudur: ilacın keşfi ve geliştirilmesi. Keşif aşaması kendi içinde hedef saptanması, ön ilaç keşfi ve bunun optimizasyonu aşamalarını içerir. Keşif aşamasının son ürünü klinik öncesi bir ilaç adaydır. Bu klinik öncesi ilaç adayının kullanıma sunulabilir ilaç haline gelmesi için klinik öncesi ve klinik araştırma aşamalarını başarı ile geçmesi gereklidir. Günümüzde keşif aşamasından sonra, klinik aşamalardan önce gerçekleştirilen mikrodóz ya da Faz 0 araştırmaları yapılmakta; daha sonra bunu Faz 1, Faz 2, Faz 3 olarak aşamalandırılan klinik araştırmalar izlemektedir. Bu süreç kimi zaman 10-15 yılı bulabilmektedir.

Anahtar sözcükler: antibiyotik keşfi, klinik fazlar, klinik öncesi fazlar

SUMMARY

Research Steps in Antimicrobial Drug Development

Desired process to get a new drug is often viewed as composed of two clearly distinct sequential stages: the discovery and development stages. The discovery stage is dominated by research that includes a target discovery phase and subsequent lead discovery and lead optimization phases. The desired end product of the discovery stage is a preclinical drug candidate. The preclinical drug candidate must then successfully pass preclinical and clinical phases before becoming a drug suitable for commercialization. Microdose or Phase 0 research is done after the discovery of a drug candidate before the clinical phases, followed by the clinical stages Phase 1, Phase 2 and Phase 3. This entire process may take as long as 10 or 15 years.

Keywords: clinical phases, discovery of antibiotics, preclinical phases

İlaç bulma ve geliştirme yeni ilaç ve tedavilerin keşfedilmesi demektir. Araştırma-geliştirme (AR-GE) çalışmaları sonrasında hizmete sunulan yeni tedaviler sayesinde, insanların ömürleri uzamakta, yaşam kaliteleri artmakta ve ölümcül hastalıklarla savaşında önemli yollar katedilmektedir. Geliştirilen her ilaç veya aşının kullanımı ile koruyucu, tedavi edici veya hastalığın belirti ve bulgularını azaltıcı bir etkinin elde edilmesi gerekmektedir^(9,14). AR-GE, tedavide kullanılacak endikasyon alanı ya da alanları hedeflenmiş yeni moleküllerin keşfinden, bunların etkin ve ruhsatlı bir ilaç formu olarak sağlık otoritesince tanınması ve denetlenmesini içeren her türlü yöntem ve uygulamayı içinde barındıran bir süreçtir. Bu nedenle yeni ilaç bulma ve geliştirme süreci çok pahalı,

uzun, karmaşık ve çok riskli bir süreçtir. Genel olarak kabul edilen 10,000 kimyasal bileşikten ancak birinin hastaya ulaşabileceğidir. Bir ilacın düşünce aşamasından piyasaya çıkma aşamasına kadar geçen süre ortalama 10-15 yıldır ve yaklaşık 1 milyar dolara mal olmaktadır^(4,13). Örneğin daptomisin 1980'lerde keşfedilmiş, 1990'ların başlarında geliştirilmiş; 1997'de lisans almıştır⁽³⁾.

Bakteriyel direnç gelişimi günümüzde yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini gerekli hale getirmektedir. Ne yazık ki, yaklaşık elli yıllık bu anlamdaki parlak dönemden sonra, bugün çok az firma antibiyotik geliştirme çalışmalarını sürdürmektedir⁽⁴⁾. FDA tarafından onaylanan ilaçların değerlendirildiği araştırmada 1998-2002 döneminde 1983-1987 dönemine göre % 56

oranda daha az antibakteriyel ilacın onaylandığı; onaylanan toplam 506 ilacın sadece 6'sını antibakteriyel ajanların oluşturduğu belirlenmiştir⁽¹³⁾. Bunda hem bir ilaç eldesi için gereken sürecin uzunluğu, güçlüğü ve maliyeti, hem de kısıtlı sürelerle kullanılan antibiyotiklerden beklenen kârlılığın düşük olması etkili gibi görünmektedir⁽⁵⁾.

İlaç geliştirme süreci

Yeni ilaç geliştirmek için etkin maddenin bulunması, bulunan etkin maddenin klinik öncesi ve klinik aşamalarını geçmesi gerekir. İlaç geliştirme süreci birkaç ana aşamadan oluşur^(9,14):

1. Etkin maddenin bulunması (keşif)
2. Klinik öncesi çalışmalar
3. Klinik çalışmalar
4. Onay.

Etkin maddenin bulunması

Rasyonel ilaç geliştirme; hastalık veya biyolojik prosesin temel mekanizmalarının anlaşılması, bilinen tedavi araçlarının farmakolojik etkilerinin anlaşılması ve rastgele tarama ve geniş biyolojik tarama işlemlerinin yapılması ile olur⁽⁹⁾.

İlacın keşfinde ilk aşama istenen biyolojik özellikleri gösteren bileşenlerin bulunması için birçok maddenin taranarak sonuçta yeni aktif bileşenlerin teşhisidir. Bu aktif bileşenlerin kaynağı bitkiler, hayvanlar veya mantarlar gibi doğal veya sentetik olabilir. İlacın keşfinin ikinci aşamasında, bileşiğin biyolojik özelliklerini geliştirmek için, sentetik olarak değiştirilmesi gerekmektedir. En güçlü, en seçici, en iyi farmakokinetik özelliklere sahip ve en az toksik "başlangıç bileşikleri"nin bulunmasında bu aşama önemlidir ve optimizasyon olarak tanımlanır. Bundan sonra uygun ilaç formülasyonunun geliştirilmesi aşaması gelecektir.

Günümüzde mevcut antibiyotikler genel olarak logaritmik olarak çoğalan mikroorganizmalar üzerine etkin olan moleküllerdir. Doğal bileşik olan penisilin bilimsel gözlemlene yolu ile keşfedilmiştir. Bu temel bileşikten yola çıkılarak kimyacılar tarafından amoksisilin geliştirilmiştir. Prontosil, metronidazol, izoniyazid,

oksazolidinon gibi doğal olmayan, kimyasal yolla elde edilen antibiyotikler de söz konusudur⁽⁴⁾. Bugün eldeki antimikrobiyalardan modifikasyon yaparak yenilerini elde etmenin neredeyse olanağı kalmamış ve son 40 yılda sadece siklik lipopeptid ve oksazolidinon olmak üzere iki yeni molekül pazara sunulabilmiştir⁽⁷⁾. Günümüzde genom teknolojisi üzerinde çalışılmaktaysa da henüz bu yolla geliştirilip kullanıma sunulmuş bir ajan söz konusu değildir. Bu şekilde kültürde üretilemeyen bakterilerden elde edilen genom parçalarının rekombinan DNA teknolojileri kullanılarak klonlanması üzerinde çalışılmaktadır. Durağan fazda bakteriye etkili antibiyotik arayışı, hayvanlarda kullanım alanı bulan bakteriyofajlar ve sidorofer biyosentez inhibitörlerinin geliştirilmesi de farklı araştırma alanlarını oluşturmaktadır^(4,10-12).

Preklinik (klinik öncesi) faz

Keşif döneminde seçilen kimyasal bileşikler "klinik öncesi faz"a alınırlar. Sentez veya doğal kaynaklar ile elde edilen herhangi bir ilacın (kimyasal maddenin), insanlarda ilk kez denemesinden önce ilaç deney hayvanları üzerinde kullanılır. Klinik öncesi fazlardan tarama testleri (madde belirleme) izole organlar, reseptör ve enzim preparatlarında yapılan in-vitro deneylerle, farmakolojik, farmakokinetik ve farmasötik incelemeler canlı hayvanlarda (in-vivo) yapılan deneylerle ve toksisite genellikle sıçan, fare ve köpeklerde yapılan deneylerle araştırılır. Amaç, laboratuvarında yapılan deneylerle kimyasal maddenin insana uygulanmak için uygun olup olmadığının belirlenmesidir⁽¹⁴⁾.

Günümüzde "klinik öncesi ve klinik fazlar"da yapılması gereken çalışmalar yasa koyucular tarafından düzenlenmektedir. "International Conference on Harmonization (ICH)" (Uluslararası Uyumlandırma Konferansı) olarak bilinen kılavuz, bu alandaki tüm çalışmalarını standardize etmek amacı ile geliştirilmiştir.

Klinik fazlar

Klinik çalışmalar esas olarak dört fazda yapılır⁽¹⁴⁾. Tüm klinik çalışmalarda "Good Clinical Practice-İyi Klinik Uygulamalar (GCP)" kurallarına uyulması zorunludur. Ancak kulla-

nılabılme potansiyeli gösteren, preklinik çalışmaları başarı ile tamamlayan ilaçlar (kimyasal maddeler) insanlar üzerinde kullanılabilir.

Faz 0 (mikrodoz çalışmaları)

İlaç olması amacı ile geliştirilen her 10 molekülden dokuzu insan çalışmalarında başarısız olmaktadır. Bu dönemin kısaltılması ve belki de preklinik döneme yansıtılması amacı ile son yıllarda mikrodoz çalışmaları gerçekleştirilmektedir. Faz 0 ya da mikrodoz çalışmalarında amaç ilacı etkisini gösterdiği ya da metabolize edildiği moleküler düzeyde izleyebilmektir⁽¹⁾. Tanım olarak ilacın farmakolojik etki gösterdiği dozun 1/100'ünün altındaki dozlar (maks <100 µg) kullanılarak ve genellikle 6 sağlıklı gönüllüde gerçekleştirilmektedir. Karbon 14 işaretli ilaç adayı moleküllerin kitle spektrofotometre akseleratörü veya pozitron emisyon tomografisi gibi ileri görüntüleme yöntemleri kullanılarak, insan vücudunda nasıl metabolize olduğu gösterilebilmektedir. İngiltere, ABD ve İsviçre'de bu şekilde çalışmalar henüz başlamıştır. Erken Faz 1 çalışmalar da denebilmektedir.

Faz 1 (klinik farmakolojik çalışmalar)

Faz 1 çalışmalar genellikle sağlıklı 20-80 gönüllüde, 9-18 ay sürede özel hastane birimlerinde yapılır. Güvenlilik ve toksisite yönünden uygun doz aralığının saptanması amaçlanır. Bu fazın ana amacı "güvenlilik ve toksisite yönünden" uygun doz aralığının saptanmasıdır.

Faz 2 (erken terapötik çalışmalar)

Faz 2 çalışmalar genellikle 100-300 arası hasta gönüllüde, 1-3 yıl (ortalama 2 yıl) devam eden nispeten kısa süreli çalışmalardır⁽²⁾. Bu fazda esas olarak "etkililik ve güvenlilik" araştırılmaktadır. Çalışmanın kontrollü olması şart değildir. Faz 2a için "konseptin kanıtlanması" da denilmektedir⁽¹⁴⁾. 25-75 hastada gerçekleştirilir. Amaç doz-yanıt ilişkisinin araştırılması, doz aralığının ve sıklığının saptanmasıdır. Faz 2b'de ise 50-200 hasta gönüllüde yapılan kontrollü çalışmalar ile ilacın etkililiğinin mutlaka gösterilmesi hedeflenir. "Pivotal" çalışmalar da denir. Faz 3 çalışmaların fizibilitesini ortaya koymayı da sağlar⁽²⁾.

Faz 3 (yaygın terapötik çalışmalar)

Faz 3 çalışmalar, 1000-3000 hasta gönüllüde 3-4 yıl süren, genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift kör nitelikli çalışmalardır. Bu fazın ana amacı "etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin izlenmesi"dir. Yeni ilacın standart tedavi ya da plaseboya karşı etkililiğinin araştırıldığı çalışmalardır.

Faz 4 (pazarlama sonrası çalışmalar)

Ruhsat almış bir ilaç ile yapılan geniş amaçlı pazarlama sonrası izlem çalışmalarıdır. Klinik çalışmalar sırasında ortaya çıkmayan yan etkiler bu araştırmalar sırasında rapor edilebilir. Bu çalışmaların ana amacı "uzun süreli güvenlilik" verilerinin toplanmasıdır.

İlaç geliştirme süreci ilacın patent ömrü boyunca sürer. İlaç kullanıma girdikten sonra yeni endikasyonlarda kullanılması için yapılacak çalışmalar da aynı kurallara uyularak yapılır. Yeni doz ve formülasyon geliştirilmesi de onaydan sonra araştırılabilir.

Klinik araştırmaların ülkemiz için önemi

Türkiye klinik araştırmalarda, uluslararası standartları karşılamak bakımından çok uzun bir yol katetmiştir⁽⁶⁾. 1993 klinik araştırmalar yönetmeliği 1995'te İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ile desteklenmiştir. Türkiye için yeni ilaç keşfetmek yakın gelecekte pek olası görülmemektedir. Yeterince devlet desteğinin olmaması, ilaç araştırma onay süresinin uzun olması, keşif ve araştırmaların çok maliyetli olması, endüstrinin araştırma için gerekli meslek ihtisas gruplarına ve teknolojik donanımına sahip olmayışı gibi nedenler bu olumsuz tabloda pay sahibi olabilir.

Ancak gönüllülerin çokluğu, ilaç yatırımlarının artışı, pazar büyüklüğü, uluslararası standartlara uyum, tesis altyapısı, araştırmacı kadrosu yönünden Türkiye klinik araştırmalar yönünden oldukça avantajlı bir ülke konumundadır^(6,8). Türkiye'de yılda ortalama 300 klinik araştırma yürütülmektedir. Türkiye'nin ilaç araştırmaları pazarında yeni bir oyuncu olması ve dünya AR-GE bütçesinden 600 milyon euro'luk pay alması mümkün görünmektedir. Bütün bu olumlu noktalara rağmen klinik araştır-

ma konusunda çıkan “kobay tartışmaları”, çalışmalar olumsuz etkilemektedir. Klinik araştırmalar çoğu kez gönüllü hasta için yararlıdır. Bir klinik araştırmaya gönüllü olarak katılarak piyasaya sunulmamış ilaçlar ile tedavi imkanı, ücretsiz ve kaliteli tıbbi hizmet, ücretsiz ilaç temini ... vb gibi avantajlar elde edilebilir. Ülkemizde klinik araştırmaların artışı ile uluslararası AR-GE fonlarının ülkemize yöneleceği, istihdamın artacağı ve molekül geliştirme çalışmaları için bilginin ve deneyimin artacağı düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Akan H: Faz 0 ya da mikrod doz çalışmaları, İyi Klinik Uygulamalar 2006;15:27-9.
2. Aydınöz SE: Klinik çalışma dönemleri, İyi Klinik Uygulamalar 2006;15:23-6.
3. Baltz RH, Miao V, Wrigley SK: Natural products to drugs: daptomycin and related lipopeptide antibiotics, Nat Prod Rep 2005;22(6):717-41.
4. Coates A, Hu Y: Novel approaches to developing new antibiotics for bacterial infections, Br J Pharmacol 2007;152(8):1147-54.
5. Finch R, Hunter PA: Antibiotic resistance-action to promote new technologies: report of an EU intergovernmental conference held in Birmingham, UK, 12-13 December 2005, J Antimicrob Chemother 2006;58(Suppl 1):i3-22.
6. Kansu E, Akbaş O, Hayran M et al: Clinical scientific research potentials in Turkey, Monitor 2006;October:51-4.
7. Metlay JP, Powers JH, Dudley MN, Christiansen K, Finch RG: Antimicrobial drug resistance, regulation and research, Emerg Infect Dis 2006;12(2): 183-90.
8. Örnek Büken N: Turkey's position regarding clinical drug trials, Clin Res Regulatory Affairs 2003;20(3):349-55.
9. Pehlivan T: Klinik araştırmaların ürüne dönüşmesi ve ilaç sektörünün araştırmalara katkısı. Nabız Derg 19.
(<http://www.nabizdergisi.org/klinik-arastirmalarin-urune-donusmesi-ve-ilac-sektorunun-arastirmalara-katkisi/>)
10. Powledge TM: New antibiotics-resistance is futile, PLoS Biology 2004;2(2):0151-4.
11. Quadri LE: Strategic paradigm shifts in the antimicrobial drug discovery process of the 21st century, Infectious Disorders-Drug Targets 2007;7(3):230-7.
12. Salfeld JG: Use of new biotechnology to design rational drugs against newly defined targets, Best Pract Res Clin Rheumatol 2004;18(1):81-95.
13. Spellberg B, Powers JH, Brass EP, Miller LG, Edwards JE Jr: Trends in antimicrobial drug development: implications for the future, Clin Infect Dis 2004;38(9):1279-86.
14. Üresin Y: İlaç geliştirme aşamaları, “Akan H (ed.): Klinik Araştırmalar” kitabında s.25-32, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (2006).