

# Toksikolojik Açından İlaç Safsızlıkları

## Pharmaceutical Impurities from Toxicological Perspective: Review

Pınar ERKEKOĞLU,<sup>a</sup>  
Terken BAYDAR,<sup>a</sup>  
Gönül ŞAHİN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Farmasötik Toksikoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Ankara

<sup>b</sup>Farmasötik Toksikoloji AD,  
Doğu Akdeniz Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi, Lefkoşa, KKTC

Geliş Tarihi/Received: 11.07.2014  
Kabul Tarihi/Accepted: 08.12.2014

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Terken BAYDAR  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
tbaydar@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** "Safsızlıklar", genelde doğal olarak oluşan veya bir kimyasal maddenin veya ticari bir ürünün sentezi sırasında ortaya çıkan maddelerdir. "İlaç safsızlığı" ise formülasyon içinde normalde bulunmayan ve istenmeyen bileşenlerdir. Genelde üretimin son aşamalarında ortaya çıkar. İlaç safsızlıkları "organik safsızlıklar", "inorganik safsızlıklar", "çözücü kaynaklı veya rezidüel (artık) safsızlıklar" ve "üretim süreci veya ileri aşamalarda ortaya çıkan safsızlıklar" olarak sınıflandırılabilir. Organik safsızlıklar, kimyasal maddelerin üretimi veya depolanmaları sırasında yıkılan bileşiklerden veya farmasötik ürünün kendisinden de kaynaklanabilir. İnorganik safsızlıklar, kimyasal maddelerin ya da üretime yardımcı maddelerin üretimi esnasında veya üretime yardımcı maddeler nedeni ile ortaya çıkabilir. Çözücü kaynaklı veya artık safsızlıklar, reaksiyon çözücülerinin, aprotik izole çözücülerin veya kromatografide kullanılan çözücülerin üretim esnasında ilacın yapısına girmesinden kaynaklanan safsızlıklardır. "Sınıf I çözücüler" in ilaç üretimi esnasında kullanımları önerilmez. Bu çözücülerden birçoğu karsinogeniktir veya karsinojen etkilerinin olduğundan şüphelenilmektedir. "Sınıf II çözücüler" ise genotoksik, karsinogenik, teratojenik veya kalıcı nörotoksik etkileri olduğundan şüphelenilen veya öyle olduğu bilinen çözücülerdir ve ilaç üretiminde kullanımlarının sınırlı tutulması istenir. Üretim süreci ve ileri aşamalarda ortaya çıkan safsızlıklar ise ilacın polimorfik formları ve enantiyomerik safsızlıklar da "ilaç safsızlıkları" olarak sınıflandırılabilir. Üretimin başlangıcından ilaçların raf ömrü süresince ortaya çıkabilecek ilaç safsızlıklarının iyi değerlendirilmesi ve olası ters etkilerinin iyi belirlenmesi gerekir. Bu çalışma kapsamında, ilaç safsızlıkları toksikolojik potansiyel açısından değerlendirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç kontaminasyonu; toksikoloji

**ABSTRACT** Impurities are substances, either occurring naturally or during the synthesis of a chemical or commercial product. "Pharmaceutical impurity" is any ingredient within a drug that is not indicated independently as a chemical but rather an unwanted component. It usually emerges in the last steps of production. Pharmaceutical impurities can be classified as organic impurities, inorganic impurities, solvent-based or residual impurities and impurities that occur in production or in the further steps. Organic impurities can arise from chemical substance production, degradation of substances during storage or from the pharmaceutical product itself. Inorganic impurities can originate from the production of chemicals or excipients. Solvent-based or residual impurities can arise from the introduction of the reaction solvents, aprotic isolated solvents or chromatographic solvents used during drug synthesis to the structure of the drug. The usage of "type I solvents" are not suggested during drug production. Most of these solvents are carcinogenic or are suspected to have carcinogenic effects. "Type I solvents" are known or are suspected to have genotoxic, carcinogenic, teratogenic or persistent neurotoxic effects and their usage during drug production should be restricted. The impurities that arise from the production time lining or further steps and polymorphic drug forms or enantiomeric impurities can be also be classified under "drug impurities". From the beginning of production to shelf waiting, pharmaceutical impurities must be well-assessed and possible adverse effects must be determined clearly. In this review, pharmaceutical impurities will be evaluated from toxicological perspective.

**Key Words:** Drug contamination; toxicology

## İLAÇ SAFSIZLIĞI NEDİR?

“Safsızlık”, bir maddenin veya karışımın içine karışan veya bu madde veya karışımdaki maddelerden birinin sentezi esnasında ortaya çıkan maddedir. Yeni ilaç ham maddesi gibi kimyasal olarak bağımsız bir şekilde belirtilemeyen, bu yeni ilacın herhangi bir bileşenine “ilaç safsızlığı” denir.<sup>1</sup> İlaç safsızlıkları genelde üretimin son aşamalarında ortaya çıkar. Ürün verimi, fiziksel karakteristikleri ve kimyasal saflığı bakımından aktif bileşenin üretimi, dozaj şeklinin formülasyonu ve son ürün olan ilacın üretimi esnasında önemle dikkate alınmalıdır. Amerika Birleşik Devletleri’nde ilacın hazırlanmasının ve ürün olarak üretiminin kontrolü Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration, (FDA)] tarafından belirlenen “yeni ilaç başvurusu” süreçlerine uygun olarak yapılmaktadır. Üretim serileri (lotları), istenen saflık ve safsızlık spesifikasyonlarına uygun değilse, maliyeti ne olursa olsun üretici üretim süreçlerini geliştirmek zorundadır. Dolayısıyla bütün bu prosedürler üreticiyi hatalı üretim yapmaktan ve hem üretici, hem de tüketiciyi ileride doğabilecek olumsuzluklardan koruyabilir.<sup>1</sup> Yasal denetleyici otoriteler tarafından, safsızlıklar için de çeşitli “eşik limit değerleri” belirlenmektedir. Eşik limit belirlenmesinde elde edilen toksisite verisi, bu verilerin dinamikliği ve güvenilirliği, oluşan ters etkilerin şiddeti, alınan günlük doz ve ilaçla tedavi süresi gibi pek çok etmen değerlendirilerek ilaç safsızlıkları için yapılan sınırlamaların üzerindeki değerlerin toksisite oluşturma potansiyelinin olabileceği unutulmamalıdır.

## İLAÇ SAFSIZLIKLARININ SINIFLANDIRILMASI

### A. ORGANİK SAFSIZLIKLAR

Kimyasal maddelerin üretimi esnasında ortaya çıkabilecekleri gibi, depolama esnasında yıkılan bileşiklerden veya farmasötik ürünün kendisinden de kaynaklanabilen safsızlıklardır. Sentez başlangıç maddeleri, ana ilacın sentezi sırasında ortaya çıkan ara ürünler, yıkım ürünleri, reaktifler, katalizörler ve ligandlar örnek olarak verilebilir.<sup>2</sup> Sentezin son aşamalarında çeşitli nedenlerle reaksiyona girmeye başlangıç maddeleri veya ara ürünler saflaş-

tırma sürecinde de ilacın yapısında kalırsa, toksikolojik açıdan önemli safsızlıklara neden olabilirler.<sup>3,4</sup> Örneğin; nonpeptidik proteaz inhibitörü tipranavirinin sentezinde ara ürün olan “anilin”in, son ürüne yapısal benzerliği nedeni ile ilacın yapısında %0,1 oranında kalabileceği bildirilmektedir. Diğer taraftan, reaktifler, katalizörler ve ligandlar son üründe eser düzeylerde bulunabilir.<sup>5</sup> Kullanılan karbonik asit “tetrahidro-piran-4-il ester (CCMTHP)” safsızlık olarak son ürünün yapısında belirlenebilmektedir.<sup>6</sup> İnorganik ve rezidüel safsızlıkların kontrolü organik safsızlıklara göre daha kolaydır.<sup>2</sup>

### B. İNORGANİK SAFSIZLIKLAR

Kimyasal maddelerin üretimi esnasında ortaya çıkabilecekleri gibi, üretim donanım(lar)ından veya üretime yardımcı maddelerden kaynaklanabilen safsızlıklardır. Bu tip safsızlıklara örnek olarak çeşitli reaktifler, ligandlar, metaller, katalizörler ve inorganik tuzlar verilebilir. Birçok reaksiyonda metaller katalizör olarak kullanılmaktadır: Ziegler-Natta katalizörü titanyum, Grubb’s katalizörü rutenyum ve Adam’s katalizörü platin içermektedir.<sup>6</sup> Ayrıca, filtrasyon aşamalarından kaynaklanan safsızlıklar ile karbon gibi maddeler de bu grubun içerisinde yer almaktadır. Diğer taraftan, Avrupa İlaç Ajansı [The European Medicines Agency (EMA)] önemli farmasötik ürün safsızlıkları içerisinde demir ve çinko gibi esansiyel mineralleri de metal katalizörler arasında sınıflandırmıştır.<sup>7</sup>

Cıva, kurşun, kadmiyum ve arsenik gibi toksik olduğu bilinen ağır metaller de farmasötik ürünlerin içinde en yaygın bulunabilen inorganik bileşiklerdir.<sup>8</sup> Örneğin; *in utero* cıva maruziyetinin bebeklerde nöro-psikolojik etkilerinin olduğu, çok düşük düzeylerde bile olsa kronik kurşun maruziyetinin çocuklarda zekâ düzeyini azalttığı, tüm yaş gruplarında nörotoksik olduğu, hematolojik sistem ve kas-iskelet sistemi üzerinde toksik etkiler oluşturduğu bilinmektedir.<sup>9-11</sup> Metil cıva maruziyetinin parestezi, koordinasyon bozukluğu, konuşmada güçlük, sensör defektler, mental bozukluklar ve nöro-gelişimsel bozukluklara neden olduğu bilinmektedir.<sup>11</sup> Metil cıva bir ilaç kontaminantı değildir. Ancak, cıva özellikle balık yağı gibi farmasötik

preparatlarda safsızlık olarak bulunabilir. Bu durumun toksik etkilere neden olabileceği belirtilmektedir.<sup>12</sup> Diğer taraftan, farmasötik preparatlardan kombine kurşun ve cıvaya maruziyetin söz konusu olması durumunda birbiriyle etkileşim gösterip göstermeyeceği, etkileşirse etkilerin aditif mi yoksa sinerjik mi olacağı veya birbiriyle hiçbir etkileşim gösterip göstermeyeceği henüz tam olarak bilinmemektedir.<sup>12</sup>

### C. ÇÖZÜCÜ KAYNAKLI VEYA REZİDÜEL SAFSIZLIKLAR

Reaksiyon çözücülerinin, apirolitik izole çözücülerin veya ilaç sentezi esnasında kromatografide kullanılan çözücülerin üretim esnasında ilacın yapısına girmesinden kaynaklanan safsızlıklardır. Bu grubun içerisinde çözücü kullanılarak oluşturulan kristallendirme, çöktürme, ekstraksiyon, ayırma, kromatografik saflaştırma gibi işlemler sonucunda çözücüden ilaç yapısına geçen safsızlıklar yer almaktadır. Hastaya ve çevreye kabul edilemez toksik etkileri olan **“Sınıf I çözücüler”** olarak nitelendirilen bazı çözücülerin, ilaç üretimi esnasında kullanımından mutlak kaçınmak gerekmektedir. Bu çözücülerden birçoğu karsinojeniktir veya karsinojen etkilerinin olduğundan şüphelenilmektedir veya kanserojenik etkileri bilinmektedir. Bu tip çözücülere örnek olarak karbon tetraklorür, benzen, 1,2-dikloroetan ve 1,1,1-trikloroetan verilebilir.<sup>13</sup>

**“Sınıf II çözücüler”** ise genotoksik, karsinojenik, teratojenik veya kalıcı nörotoksik etkileri olduğundan şüphelenilen veya bilinen çözücülerdir. İlaç üretiminde bunların kullanımının sınırlı tutulması önerilmektedir. Bu tip çözücülere örnek olarak asetonitril, kloroform, sikloheksan, heksan, metanol, metoksietanol, piridin, toluen, trikloroeten ve ksilen verilebilir. Örneğin; antiinflamatuvar etkili bir glukokortikoid olan mazipredon sentezinde piridin kullanılmaktadır; bu çözücü ara ürün ile reaksiyona girerek piridinyum safsızlığı oluşumuna neden olmaktadır.<sup>6</sup> **“Sınıf III çözücüler”** ise ilaç üretiminde kullanılmaları önerilebilecek, daha az toksik özellikleri olan çözücülerdir. Örnek olarak aseton, asetik asit, butanol, formik asit, etil asetat, propanol ve metil asetat verilebilir.<sup>6</sup> **“Sınıf IV çözücüler”** için ise yeteri kadar toksikolojik veri yoktur. Bu tip çözücülere örnek olarak 1,1-dime-

toksümetan, izopropil eter ve trikloroasetik asit verilebilir. Eğer üreticiler bu tip çözücülerini farmasötik ürünlerin üretiminde kullanacaklarsa, bu solvanlardan gelen rezidüel düzeylerin gerekçelerini sunmaları gerekmektedir.<sup>6</sup>

### D. ÜRETİM SÜRECİ VE İLERİ AŞAMALARDA ORTAYA ÇIKAN SAFSIZLIKLAR

Ekzogen kontaminantlar, ilacın polimorfik formları ve enantiyomerik safsızlıklar da ilaç safsızlıklarının altında sınıflandırılabilir.<sup>6</sup> Tüm bu ilaç safsızlıklarına genel olarak bakıldığında üretim sürecinin hangi aşamalarında safsızlıkların görülebileceği şu şekilde sıralanabilir:<sup>14</sup> Başlangıç maddelerindeki safsızlıklar, üretim aşamasında ortaya çıkan safsızlıklar, ilacın dayanıksızlığı nedeni ile ortaya çıkan safsızlıklar, üretim ve depolama çevresinden kaynaklanan safsızlıklar (atmosferik kontaminantlar).

#### Başlangıç Maddelerindeki Safsızlıklar

Aktif farmasötik bileşenlerin (AFB) üretiminde kullanılan başlangıç maddelerinin safsızlık kontrollerinin düzenleyici kuruluşlarca yapılması gerekmektedir.<sup>15</sup> AFB'nin başlangıç maddeleri ham madde, ara madde, aktif farmasötik maddeye belirli bir yapı eklenmiş bir madde veya aktif farmasötik madde olabilir.<sup>16</sup> AFB'nin başlangıç maddelerinin belirli kimyasal özellikleri ve yapıları vardır. FDA'nın yayımladığı **“İlaç Maddesi: Kimyası ve Üretim Kontrol Bilgisi (Drug Substance: Chemistry and Manufacturing Controls Information)”** adlı taslak kılavuzda, başlangıç maddelerinin seçiminin ve kontrollerinin çok iyi bir şekilde yapılması gerektiği ve gelecekte başlangıç materyali değiştiğinde bunun ilacın güvenliliği, yapısı, saflığı ve kalitesi üzerine belirgin olmayan bir etki yapması gerektiği vurgulanmıştır.<sup>17</sup> Bu taslak kılavuza ve Uluslararası Uyum Konferansı [International Conference on Harmonisation, (ICH)] kılavuzuna göre, başlangıç maddelerinin seçimi için önerilen şema şu şekildedir:<sup>18</sup>

■ Başlangıç maddesinin kalitesini belirlemek için uygun ve ayırıcı bir metodoloji izlemek,

■ AFB'nin kalitesini sağlamak için uygun spesifikasyonları belirlemek,

■ Başlangıç materyalinin ticari olarak varlığı ve yeni ilaç maddesine önemli bir bileşen olarak tam karışması,

■ Başlangıç maddesinin karakterizasyonunun iyi yapılması ve stabilitesinin iyi belirlenmesi,

■ Başlangıç maddesinin adının, kimyasal yapısının, kimyasal ve fiziksel özelliklerinin ve safsızlık profilinin literatürde yer alması.

Başlangıç maddesinin AFB'nin kalitesi üzerine potansiyel etkisi düşünüldüğünde, başlangıçtan AFB üretiminin en son aşamasına kadar başlangıç maddesi üzerinde çok sıkı kontrollerin yapılması gerekmektedir. Örneğin; bir atipik antipsikotik olan olanzepinin anahtar başlangıç maddesi floronitrobenzendir; eğer bu başlangıç maddesinde 2,4-difloronitrobenzen gibi belirgin bir safsızlık varsa, oluşacak AFB'de 8-floroolanzapin gibi bir nonfarmakolojik safsızlık bulunur.<sup>19</sup> Bir diğer örnek olarak 2-adrenoreseptör agonisti olan ve astım ve kronik bronşitin tedavisinde inhale bronkodilatör olarak kullanılan salmeterolün başlangıç maddesi *N*-[6-(4-fenilbutoksi)hekzil]benzenmetanamin verilebilir.<sup>20,21</sup> Salmeterol üretiminde 4-fenilbutanol-1,6-dibromohekzan ile "araürün 1"i verir. Bu araürün ise benzilamin ile dimetilsülfoksit ve trietilamin varlığında *N*-[6-(4-fenilbutoksi)hekzil]benzenmetanamin oluşturur. 4-fenilbutanol ticari olarak bulunmaktadır ve süksinik anhidrit ve benzenen hazırlanır.<sup>22-26</sup> Eğer kullanılan benzenin içinde eser miktarda bile toluen varsa, toluen 4-(4-metilfenil)-1-butanole dönüşür. 4-(4-metilfenil)-1-butanol 4-fenil-1butanol içerisinde başlangıç madde safsızlığı olarak bulunur ve bu safsızlığın bulunuşu AFB'de metil salmeterolün safsızlık olarak bulunmasına yol açar. Benzer şekilde 4-fenilbutanolün içinde 2-feniletanol, 3-fenil-1-hidroksiopropan ve 4-fenil-2hisroksibutan salmeterol için "Safsızlık B, C ve E" olarak adlandırılan safsızlıkların oluşmasına neden olur. Diğer bir örnek olarak, siprofloksasinin üretiminde kullanılan DMF başlangıç maddesinin içinde 6-hidroksi ve dikloro safsızlıkları varsa, Avrupa Farmakopesi [European Pharmacopia (EP)]'nde de belirtilen "Safsızlık F" ve nonfarmakolojik safsızlık olan klorosiprofloksasin oluşur.<sup>27</sup>

### Üretim Aşamasında Ortaya Çıkan Safsızlıklar

AFB'lerin sentezi sırasında ortaya çıkan organik bileşenlere "araürün" denir. "Reaktif araürünler" ve "reaktif olmayan araürünler", "yan ürünler", "transformasyon ürünleri", "etkileşim ürünleri" ve "tautomer safsızlıkları" olarak sınıflandırılabilirler. Reaktif araürünler EP ve Amerikan Farmakopesi [United States Pharmacopia (USP)]'nde sıklıkla belirtilmektedir.<sup>28,29</sup> Son ürünün üretiminden hemen önce sentetik zincirde oluşan bileşiklere ise "sondan bir önceki araürün (yanürün)" denir.<sup>30</sup> Diğer taraftan, son ürünün sentezlenmesi esnasında "yeniden düzenlenmiş araürünler" de oluşabilir. Örneğin; bir dopamin agonisti olan ropinirolün sentezinde bromonitrostirenin siklizasyonu esnasında indol halkasının oluşumu için, araürün siklik iyonun yeniden düzenlenmesi esnasında hidroksamik ester ve klorooksimasetat safsızlık olarak oluşabilir. Diğer taraftan, *in situ* reaksiyonlar sonucu da safsızlıklar oluşabilir. Bu reaksiyonların ortaya çıkmasının tahmin edilmesi genelde güçtür.<sup>31</sup> Örneğin; epileptik hastalarda parsiyel tutarıkların monoterapisinde önerilen levetirasetam sentezinde kullanılan ana başlangıç maddesi olan (*S*)-2-amino butiramidin klorürün, tetra-*n*-butilamoniyum bromür varlığında potasyum hidroksit kullanarak klorobutiril ile alkilasyonu bir araürün oluşturur ve bu araürün sonuç olarak levetirasetama siklize olur. Ancak bu ara ürün USP'de "Safsızlık A" olarak belirtilen ve son üründe de bulunan bir yapıdır.<sup>32</sup>

Reaktif araürünler, aslında ileri basamaklarda reaktif veya katalizörler ile reaksiyona girme potansiyeli olan ara basamaklarda oluşan yan ürün veya safsızlıklardır. Her basamakta bir ileri basamağa taşınarak AFB ile birlikte son üründe bulunurlar. Salmeterolün üretim sürecinde %0,11 oranında bilinmeyen bir safsızlık belirlenmiş ve daha sonra "Bileşik 3" olarak belirlenmiştir. Son AFB'de *N*-benzil-6-(4-siklohekzilbutoksi)hekzan-1-amin varlığı nedeni ile oluşan "araürün 2", salmeterol siklohekzil safsızlığına neden olur. Araürün 2 ise reaktif bir araürün olan *N*-benzil-4-fenilbutan-1-amin içerir. Bu bileşik 4-fenilbutanol ile benzil aminin reaksiyonu sonucu oluşur ve tüm reaksiyon basamaklarında "araürün 2" ile yarışarak "Bileşik 4"ü oluşturur.<sup>33</sup>

Reaktif olmayan araürünler ise ara basamaklardan aktarma sonucu ileri basamakta kullanılan reaktiflerin reaksiyonu sonucu oluşan ve ileri basamaklarda reaktif olmayan-kalan ara ürünlerdir.<sup>34</sup> Örneğin; 4-fenil butanol, salmeterolün “araürün 1” ve “araürün 2”nin sentezinde anahtar ham madde olarak kullanılır. “Araürün 1” 4-fenil butanol ile reaksiyona girerek sodyum hidrit ve toluen varlığında “Bileşik 1”i oluşturur. “Araürün 2” ise eser miktardaki “araürün 1” ile reaksiyona girer ve aynı koşullarda “Bileşik 2”yi oluşturur.<sup>35</sup>

Üretim sürecinde yeni ve bilinmeyen safsızlıklar oluşabilir. Genelde bu bileşikler reaksiyon sonunda oluşması beklenen ürünün iki katı molekül ağırlığına sahip dimerik yapıdadır ve bunlara “bis-bileşik safsızlıkları” denir. Örneğin; linezolidin sentezi esnasında ara ve son basamaklar iki bis-bileşik safsızlığı oluşturması.<sup>36</sup>

Bilindiği gibi sentetik organik kimyada, %100 saf son ürün elde edilmesi çok seyrek gözlenir. Bunun nedeni başlangıç maddeleri, araürünler, kimyasal ajanlar ve katalizörler arasında görülen tam gerçekleşmeyen reaksiyonlar, aşırı reaksiyonlar, izomerizasyon ve istenmeyen reaksiyonlardır. Parasetamolün bulk üretiminde yan ürün olarak diasetile parasetamol oluşması örnek olarak verilebilir.<sup>37</sup> Bir diğer örnek, yüksek sıcaklıklarda aril propargil eterin dietilaniline Claisen ile dönüşümünde, istenen kroman ürününün oluşumu esnasında furan yan ürününün de oluşmasıdır.<sup>38</sup> Parkinson hastalığının ve huysuz bacak sendromunun tedavisinde kullanılan dopamin agonisti ropinirolün sentezinin son aşamasında da benzer bir durum söz konusudur. Ropinirol prekürsörü olan 4-(2-bromoetil)-13-dihidro-2H-indol-2-on ve di-*n*-propilamin sulu ortamda %57 oranında ropinirol ve %38 oranında majör yan ürün oluşturur.<sup>39</sup> Bu örneklerin dışında, pestisit ve beşeri ilaçlar dâhil farmasötiklerin üretiminde önemli heterosiklik aromatik aminler olan tiyofenler de örnek gösterilebilir.<sup>40</sup> 2-amino-5-metiltiyopen-3-karbonitrilin sentezi trietilamin kullanarak kükürt, propiyonaldehit, malononitril ve dimetilformamid karışımının reaksiyonu ile gerçekleştirilir. Bu reaksiyon, nükleer manyetik rezonans (NMR) dâhil farklı spektroskopik yöntemlerle de doğrulanabilen %7 oranında trikarbonitril bisik-

lik bir bileşik olan “Safsızlık 1”in oluşmasına neden olur. Oluşan bu safsızlıklar 2-floronitrobenzen ile daha sonraki basamaklarda reaksiyona girebilir; ancak ileri basamaklarda pürifikasyon ile kontrol edilebilir.<sup>40-43</sup> Dönüşüm sırasında oluşan safsızlıklar, bir reaksiyon sonucu oluşan kuramsal ve kuramsal olmayan ürünler olabilir. Bunlar yan ürünlerin sentetik türevleri olabilirler veya bu ürünlerle yakından ilişkili olabilirler. Örneğin; metilendiklorür ve alüminyum klorür kullanarak bromo asetil bromür ile salisilaldehitin asetilasyonu reaksiyonunda, salisilaldehitin kloroasetil türevi transformasyon ürünleri oluşabilir. Mekanistik olarak, bromo asetil bromür kullanarak kloroasetil türevinin oluşması beklenmez; ancak hipotetik olarak halojen değişimine bağlı olarak bir transformasyon reaksiyonu ile oluşabilir. Lewis asit alüminyum klorürün metilen diklorürde Friedel-Craft asetilasyonu sonucu, bir iyonizasyon kompleksi ( $[Cl-AlCl_2-Br]^-$ ) oluşturur. Bu kompleks sonuç olarak bromo açilyum iyonu ile halojen değişimi reaksiyonu verir ve kloro açil türevi oluşturur. Oluşan bu safsızlığın %7-20 arasında olabileceği ve kontrol edilemeyeceği belirtilmiştir.<sup>14</sup>

Etkileşim ürünleri, iki veya fazla ara ürünün istemli veya istemsiz olarak etkileşime girmesiyle oluşur. Etkileşim ürünü yan ürünler ve transformasyon ürünlerinden biraz daha kapsamlıdır. Oluşan etkileşim ürünleri iki sınıfta toplanabilir: İlaç maddesi-ekspiyen etkileşim ürünleri ve ilaç maddesi-saklama kutusu etkileşim ürünleri.<sup>44</sup>

İlişkili ürünler, ilaç maddesine yapısal benzerliği olan ve benzer biyolojik aktivitelerinin görülmesi olası olan safsızlıklardır. Ancak, her zaman yapısal benzerliğin benzer aktiviteyi oluşturması garanti değildir; buna örnek olarak 8-florolanzapin verilebilir.<sup>45</sup>

Tautomer safsızlıklar ise dengede bulunan ve birbirine dönüşebilen yapısal izomerlerdir. Tautomerizm gösteren AFB’ler ve ilaç molekülleri için iki tautomerik formu belirlemede karışıklıklar yaşanabilir. Eğer bir tautomer termodinamik olarak stabil ise ve bu yapı majör formrsa, diğer tautomer bir safsızlık olarak nitelendirilebilir veya AFB’nin veya ilaç molekülünün tautomeri olarak adlandırılabilir.<sup>45</sup> Tautomerik safsızlıkların

AFB'den izolasyonu, sentezi ve karakterizasyonunu içeren bilgiler henüz literatürde mevcut değildir. Tautomerlerin kinetik ve termodinamik stabiliteleri farklı olabilir; bu durum ayrılmaları, izolasyonları ve analizleri açısından önemli bir konudur ve tautomerler için safsızlık terimi gelecekte önemli bir tartışma konusu yaratacak gibi durmaktadır. Tautomer safsızlıklarına örnek olarak linezolid verilebilir. Bilindiği gibi oksazolidinonlar bakteriyel protein sentezinin inhibisyonunu sağlayan bileşenlerdir. Bu antibiyotiklerden biri olan linezolid, gram-pozitif bakterilerce oluşturulan nozokomiyal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Linezolid laktam-laktim tautomerizmi nedeni ile bir *N*-asetil grubuna (-NH-CO-CH<sub>3</sub>) sahiptir; bu, sentez esnasında oluşabilir ve çok dayanıklı da olabilir. İki tautomeri belirlemek için etkin bir analitik metodun geliştirilmesi gerekmektedir.<sup>46</sup>

#### İlacın Dayanıklılığı Nedeni ile Ortaya Çıkan Safsızlıklar

“Degredasyon safsızlıkları” denebilecek ürünler, bulk ilacın üretimi esnasında son üründe oluşan bozulma veya yıkım ürünleridir. Bu tanımın içinde aynı zamanda ilacın saklanması, formülasyonu ve eskimesi esnasında oluşan degredasyon ürünleri de yer alır. Degredasyon ürünleri, zaman içinde ve/veya ışık, sıcaklık, pH veya su veya bir ekspiyon ile reaksiyon sonucu oluşabilir.<sup>47,48</sup>

## İLAÇ HAM MADDELERİ, İLAÇ ÜRÜNLERİ VE ARTIK ÇÖZÜCÜLERE AİT ICH KILAVUZLARI

Uluslararası Uyum Konferansı [International Conference on Harmonization (ICH)]'na göre safsızlıkların güvenliğinin belirlenmesi için aşağıda belirtilen üç kalite kılavuzu yayımlanmıştır:<sup>49</sup>

**Q3A(R2)-Yeni İlaç Ham Maddelerindeki Safsızlıklar** (Step 4 sürümü, 25 Ekim 2006). Tablo 1'de görülmektedir.

**Q3B(R2)-Yeni İlaç Ürünlerindeki Safsızlıklar** (Step 4 sürümü, 2 Haziran 2006). Tablo 2'de görülmektedir.

**Q3C (R3)-Safsızlıklar: Rezidüel Çözücüler** (Step 4 sürümü, ana kılavuz 17/7/97; Kasım 2006). Tablo 3'te görülmektedir.

## GENOTOKSİK SAFSIZLIKLAR

EMA'ya bağlı “İnsan Kullanımına Yönelik Tıbbi Ürünler Komitesi”nin yayımladığı genotoksik safsızlıklar kılavuzunda, genotoksik safsızlıklar ikiye ayrılmıştır: “hakkında eşik-ilişkili yeterli (deneysel) veri olanlar” ve “hakkında eşik-ilişkili yeterli (deneysel) veri olmayanlar”.<sup>50</sup> Hakkında eşik-ilişkili yeterli (deneysel) veri olan bileşikler için “ICH Q3C(R3)’a göre Rezidüel Çözücülerin Limitleri”nin uygulanması uygun görülmüştür. Bu yaklaşımda, en uygun hayvan deneyi kullanılarak

**TABLO 1:** ICH Q3A(R2)'e göre yeni ilaç ham maddelerindeki safsızlık limitleri.<sup>49</sup>

En yüksek günlük doz	Nitel eşik değeri	Belirleme eşik değeri	Raporlanan eşik değeri
≤ 2 g/gün	%0,15	%0,10 veya 1,0 mg/gün (en düşük hangi değere tekbül ederse)	%0,05
>2 g/gün	%0,05	%0,05	%0,03

**TABLO 2:** ICH Q3B(R2)'e göre yeni ilaç ürünlerindeki safsızlık limitleri.<sup>49</sup>

Maksimum günlük doz	Nicel eşik değeri	Belirleme eşik değeri	Raporlanan eşik değeri
<1 mg	%1,0 veya 50 µg/TDI	%1,0 veya 5 µg/TDI	%0,1
1 mg-10 mg	%1,0 veya 50 µg/TDI	%0,5 veya 20 µg/TDI	%0,1
>10 mg-100 mg	%0,5 veya 200 µg/TDI	%0,2 veya 2 mg/TDI	%0,1
>100 mg-1 g	%0,2 veya 3 mg/TDI	%0,2veya 2 mg/TDI	%0,1
>1 g-2 g	%0,2 veya 3 mg/TDI	%0,2veya 2 mg/TDI	%0,05
>2 g	%0,15	%0,10	%0,05

TDI: Toplam günlük alım düzeyi (total daily intake).

**TABLO 3:** ICH Q3C(R3)'a göre artık çözücü limitleri.<sup>49</sup>

Sınıf	Özellik	Örnek	Limiti
I	Kullanılmaması gereken çözücüler	Benzen 1,1-dikloroeten	2 ppm 8 ppm
II	Sınırlı kullanılması gereken çözücüler	Asetonitril Sikloheksan Etilen glikol Metanol	410 ppm 3880 ppm 160 ppm 3000 ppm
III	Düşük toksisite potansiyeli olan çözücüler	Aseton Etanol Dimetilsülfoksit	PDE ≤ 0mg/gün
IV	Hakkında yeterli veri olmayan solvanlar	----	-----

PDE: İzin verilen günlük maruziyet.

elde edilen etki görülmeyen düzey [no observed effect level (NOEL)] veya etki görülen en düşük düzey [lowest observed effect level (LOEL)] değerleri ile güvenlik faktörleri kullanılarak izin verilen günlük doz [permitted daily exposure (PDE)] değerlerinin hesap edilmesi öngörülmüştür. Bu sınıfta yer alan genotoksik maddelere örnek olarak mitotik iğ iplikçikleri ile etkileşerek veya topozomeraz aktivitesiyle etkileşerek anöploidiyeye neden olan veya DNA sentezini inhibe eden maddeler verilebilir. Hakkında eşik-ilişkili yeterli (deneysel) veri olmayan genotoksik bileşiklere ise “makul olarak uygulanabilir en düşük miktar [as low as reasonably practicable (ALARP)]” prensibi uygulanır: ilaç maddelerinin sentezinde bu gibi maddelerin oluşmaması için her türlü özenin gösterilmesi istenir. Ancak, bu olası değilse bu gibi safsızlıklar pürifikasyon süreçleri gibi teknik önlemlerle ortadan kaldırılmaya çalışılır. Bu sınıfa giren genotoksik maddeler genelde DNA ile doğrudan veya dolaylı olarak etkileşen alkilleyici ajanlar, interkalasyon ajanları veya serbest radikal oluşturulabilen kimyasal maddelerdir. Tüm bu maddelere maruziyet teorik olarak kanser riskine neden olabileceğinden, benzer maruziyetler için hayat boyunca 1/105 veya 1/106 artmış kanser riski getirebilecekleri düzenleyici kuruluşlar tarafından belirtilmektedir. Ayrıca, benzer genotoksik maddeler için “toksikolojik değerlendirme için eşik değer [threshold for toxicological concern (TTC)]” kavramını kullanmak uygundur.<sup>51</sup>

FDA'nın taslak kılavuzunda bu maddeler için TTC değeri 1,5 µg/gün olarak belirtilmiştir. Bu maruziyet ile 10<sup>-5</sup> kat kanser riskinin artabileceği belirtilmektedir. Ancak taslak kılavuzda sadece son ürünlerdeki genotoksik safsızlıklardan söz edilmekte, ilaç geliştirme sürecinde ortaya çıkabilecek safsızlıklar yer almamaktadır.<sup>51,52</sup> Genotoksik safsızlıkların belirlenmesinde *in vivo* ve *in vitro* çalışmalardan yararlanılmaktadır. Son yıllarda gerek tekrarlanabilirliğinin fazla olması gerek güvenilirliklerinin *in vivo* deneylere benzer şekilde olması nedeni ile *in vitro* deneyler de sıklıkla tercih edilmektedir.<sup>5</sup>

## SAFSIZLIKLARIN BELİRLENMESİNDE KULLANILAN ANALİZ METOTLARI

Farklı matrislerde safsızlıkların ve degradasyon ürünlerinin miktarlarının belirlenmesinde ileri teknikler kullanılmaktadır. Bu teknikler ayrı ayrı veya bir arada kullanılabilir. Kullanılan teknikler şöyle özetlenebilir:<sup>53</sup>

1. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR)
2. Kütle Spektrometrisi (MS)
3. Birleştirilmiş Teknikler

4. Tireli Metotlar (Hyphenated Methods): Sıvı kromatografisi (LC)-MS, LC-MS-MS, Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)-DAD-MS, HPLC-Diodid Array Detektörü (DAD)-NMR-MS, Gaz Kromatografisi (GC)-MS.

## SONUÇ

Bu çalışma kapsamında ilaç safsızlıklarından ayrıntılı olarak bahsedilmiş, bu safsızlıkların belirlenmelerinde kullanılan ileri teknikler ise özetlenmiştir. Ayrıca, ICH kılavuzlarına göre ilaç ham maddelerindeki safsızlık limitleri, yeni ilaç ürünlerindeki safsızlık limitleri ve rezidüel çözücülerin limitlerine ilişkin bilgiler aktarılmıştır. Bilim çevreleri tarafından yakın gelecekte safsızlıklar ile ilgili daha çok sayıda araştırmanın yapılacağı ve safsızlıkların azaltılması için daha ileri tekniklerin kullanılacağı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, üretimin başlangıcından ilaçların rafta bekleme aşamasına dek ortaya çıkabilecek ilaç safsızlıklarının iyi değerlendirilmesi ve olası ters etkilerinin iyi belirlenmesi gerekir. Diğer taraftan, safsızlıkların toksik etkilerinin belirlenmesi için *in vivo* çalışmalar yerine *in vitro* deneylerin yapılması daha tercih edilen bir yöntem hâline gelmektedir. Çünkü *in vitro* deneyler ile daha hızlı sonuç elde edilebilmekte ve daha çok deney tekrarı yapılabilmektedir. Özellikle genotoksik safsızlıklar için *in vitro* deneylerin yapılması önerilmektedir.

## KAYNAKLAR

- Orr JD, Krull IS, Swartz ME. Validation of Impurity Methods. Part I. LGCG America 2003;21(7):629-33.
- Görög S. Drug safety, drug quality, drug analysis. J Pharm Biomed Anal 2008;48(2):247-53.
- British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia. Her Majesty's Stationery Office; 2001.
- Gavin PF, Olsen BA. Pharmacopoeial norms for enantiomeric impurities; A quality evaluation strategy for multi-sourced active pharmaceutical ingredient (API) starting materials. J Pharm Biomed Anal 2006;41(4):1251-9.
- Muehlen E. Impurities in starting materials and drugs. Pharmazie 1992;54(10):837-41.
- Qiu F, Norwood DL. Identification of pharmaceutical impurities. J Liq Chromatog Relat Technol 2007;30(5-7):877-935.
- European Medicines Evaluation Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP). Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts. London, 21 February 2008.
- United States Pharmacopoeia. (USP). Heavy Metals Testing Methodologies Workshop Book. August 26-27, 2008. Summary.
- Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA, Lanphear BP. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microg per deciliter. N Engl J Med 2003;348(16):1517-26.
- Canfield RL, Kreher DA, Cornwell C, Henderson CR Jr. Low-level lead exposure, executive functioning, and learning in early childhood. Child Neuropsychol 2003;9(1):35-53.
- Environmental Protection Agency (EPA). Integrated Risk Protection System. Methyl Mercury (CASRN 22967-92-6). 2001.
- Abernethy DR, Destefano AJ, Cecil TL, Zaidi K, Williams RL; USP Metal Impurities Advisory Panel. Metal impurities in food and drugs. Pharm Res 2010;27(5):750-5.
- European Medicines Agency (EMA). CPMP/QWP/450/03-Rev.1, EMEA/CVMP/511/03-Rev.1; Committee for medicinal products for human use (CHMP). Committee for medicinal products for veterinary use (CVMP). Annexes to: CPMP/ ICH/283/95 Impurities: Guideline for residual solvents & CVMP/ VICH/502/99 Guideline on impurities: residual solvents. Annex I: specifications for class 1 and class 2 residual solvents in active substances. Annex II: residues of solvents used in the manufacture of finished products. 2013. p.1-6.
- Wadekar KR, Bhalme M, Srinivasa Rao S, Vigneshwar RE. Evaluating impurities in drugs (Part I of III). Pharm Tech 2011;36(2):46-51.
- Food and Drug Administration (FDA). Guideline for Submitting Supportive Documentation in Drug Applications for the Manufacture of Drug Substances. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration (FDA); 1987.
- International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [ICHQA (R)]. Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients. Step 5. Kasim 2000.
- Food and Drug Administration (FDA). Draft Guidance for Industry: Drug Substance: Chemistry Manufacturing and Controls Information. Rockville: 2004.
- European Medicines Agency (EMA). ICH guideline Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities). Step 5. EMA/CHMP/ICH/425213/2011. 2012.
- 6-Fluoro-10-[3-(2-methoxy-ethyl)-4-methylpiperazin-1-yl]-2-methyl-4H-3-thia-4,9-diazabenzof[f]azulene; dopamine D2 and serotonin receptor antagonist; neuroleptic agent, antidepressant; psychological, bipolar disorders, psychosis, schizophrenia, acute mania. Patent. US 7384934 B2. US 10/523,147. 28 Temmuz 2003.
- Johnson M. Salmeterol. Med Res Rev 1995; 15(3):225-57.
- Nials AT, Coleman RA, Johnson M, Vardey CJ. The b-adrenoceptor pharmacology of the enantiomers of salmeterol. Am Rev Resp Dis 1994;149:A481.
- Kawakami Y, Kitani H, Yuasa S, Abe M, Moriwaki M, Kagoshima M, et al. Structural optimization of 4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f]-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4] diazepines as antagonists for platelet activating factor: pharmacological contribution of substituents at the 2- and 6-positions of a condensed ring system. Eur J Med Chem 1996;31:683-92.
- Mahmoodi NO, Zajayri M. Direct synthesis of gamma-butyrolactones via gamma-phenyl substituted butyric acids mediated benzyl radical cyclization. Syn Comm 2001;31(10):1467-76.
- Islam M, Siddiqui A, Rajesh R, Bakht A, Goyal S. Synthesis and antimicrobial activity of some novel oxadiazole derivatives. Acta Pol Pharm 2008;65(4):441-7.
- Chapman KT, Durette PL, Caldwell CG, Sperow KM, Niedzwiecki JM, Harrison RK, et al. Orally active inhibitors of stromelysin-1 (MMP-3). Bioorg Med Chem Lett 1996.6(7): 8036.
- Siddiqui AA, Mishra R, Shaharyar M, Husain A, Rashid M, Pal P. Triazole incorporated pyridazinones as a new class of antihypertensive agents: Design, synthesis and in vivo screening. Bioorg Med Chem Lett 2011;21(3):1023-6.



27. European Pharmacopoeia 5.0 5th ed. Monographs C. Ciprofloxacin (Ciprofloxacinum). 2005. p.1300-1.
28. US Pharmacopoeia and National Formulary (USP 37-NF 32 and Supplements). US Pharmacopoeial Convention. 2013.
29. European Pharmacopoeia 8.0. (8th edition). Council of Europe. European Directorate for Quality of Medicines and Health Care. 2013.
30. Deshpande PB, Shanishchara AP, Shah TR, Acharya HH, Luthra PK. Process for the purification of Ropinirole hydrochloride. Patent number: 7968731.
31. Hayler D, Howie SLB, Giles RG, Negus A, Oxley PW, Walsgrove TC, et al. Some synthetic approaches to ropinirole (SK&F 101468-A): a potent dopamine receptor antagonist. *J Het Chem* 1995;32(3):875-82.
32. Mangelings D, Saevels J, Vander Heyden Y. Enantiomeric impurity determination of levetiracetam using capillary electrochromatography. *J Sep Sci* 2006;29(18):2827-36.
33. Venkatasubbaiah B, Prakash LL, Vasu Dev R, Varaprasad V, Subramanyam Reddy K. Isolation and Characterization of a Trace Level Unknown Impurity of Salmeterol by Chromatographic and Spectroscopic Methods. *Scientia Pharm* 2009;77:579-87.
34. Carey F, Sundberg A, Richard J. Structural Effects on Stability and Reactivity. *Advanced Organic Chemistry Part A Structure and Mechanisms*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Plenum Press; 1984. p.253-388.
35. Kane BE, Grant MK, El-Fakahany EE, Ferguson DM. Synthesis and evaluation of xanoxoline analogs--probing the wash-resistant phenomenon at the M1 muscarinic acetylcholine receptor. *Bioorg Med Chem* 2008; 16(3):1376-92.
36. Alsante KM, Hatajik TD, Lohr LL, Sharp TR. Isolation and identification of process related impurities and degradation products from pharmaceutical drug candidates. Part 1. *American Pharmaceutical Review* 2001;4(1): 70-8.
37. Zsindely J, Schmid H. Sigmatropische Umlagerungen von Aryl propargylathern; Synthese von 1,5 Dimethyl 6 methylen tricyclo 3,2,1,0 2,7 oct 3 en 8 Derivaten, *Helv Chim Acta* 1968;51:1510.
38. Hayler JD, Howie SLB, Giles RG, Negus A, Oxley PW, Walsgrove TC, et al. Development of Large-Scale Syntheses of Ropinirole in the Pursuit of a Manufacturing Process *Org Proc Res Dev* 1998;2(1):3-9.
39. Swanston J. Thiophene. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Weinheim: Wiley-VCH. 2006. DOI: 10.1002/14356007.a26\_793.pub2
40. Cosimelli B, Lanza CZ, Scavetta E, Severi E, Spinelli D, Stenta M, et al. ortho-Substituted (aryl)(3-nitrobenzo[b]thiophen-2-yl)amines: study of the electrochemical behavior. *J Phys Chem A* 2009;113(38):10260-3.
41. Tel-Aviv University. Novel Psychotropic Agents Having Glutamate NMDA Activity. WIPO Patent WO2008/50341. May 2008.
42. Elnagdi MH, Sadek KU, El-maghraby MA, Selim MA, Khalafallah AK, El Monem Reaslan MA. Studies With 2-Benzimidazolylacetone-trile, Synthesis of New Benzimidazo-2-ylthiophenes and benzo[g]imidazo[1,2-A]pyridines. *Phosphorus, Sulfur Silicon Rel Elem* 1995;105(1-4):51-5.
43. Shevchenko VP, Nagaev IY, Kuznetsov YV, Polunin EV, Zozulya AA, Myasoedov NF. A synthesis of tritium-labeled olanzapine. *Russ J Bioorg Chem* 2005;31(4):378-82. translated from *Bioorganicheskaya Khimiya* 2005;31(4): 420-4.
44. Wu Y, Levons J, Narang AS, Raghavan K, Rao VM. Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility. *AAPS Pharm Sci Tech* 2011;12(4):1248-63.
45. Alsante KM, Huynh-Ba K, Baertschi SW, Reed RA, Landis MS, Kleinman MH, et al. Recent trends in product development and regulatory issues on impurities in active pharmaceutical ingredient (API) and drug products. Part 1: Predicting degradation related impurities and impurity considerations for pharmaceutical dosage forms. *AAPS Pharm Sci Tech* 2014; 15(1):198-212.
46. Hoerle SL, Evans KD, Snider BG. HPLC Determination of Impurities in a 3rd Generation Cephalosporin. *Eastern Analytical Symposium*. November 16-20, 1992, Somerset, New Jersey. p.12.
47. Gazdag M, Babjag M, Brlík J, Mahó S, Tuba Z, Görög S. Estimation of profile of drug and related materials Part 18. Impurities and degradation product of mazipredone. *J Pharm Biomed Anal* 1998;17(6-7):1029-36.
48. Maggio RM, Calvo NL, Vignaduzzo SE, Kaufman TS. Pharmaceutical impurities and degradation products: Uses and applications of NMR techniques. *J Pharm Biomed Anal* 2014; pii:S0731-7085(14)00207-6.
49. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use [ICHQA (R)]. Impurities in new drug substances. Geneva, Switzerland, February, 2002.
50. European Medicines Evaluation Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (EMA CHMP). Guideline on the limits of genotoxic impurities. CPMP/SWP/5199/02, June 28, 2006 London.
51. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Food additives: threshold of regulation for substances used in food-contact articles (final rule). *Federal Register* 1995;60(136):36582-96.
52. Jacobson-Kram D, McGovern T. Toxicological overview of impurities in pharmaceutical products. *Adv Drug Deliv Rev* 2007;59(1):38-42.
53. Ingale SJ, Sahu CM, Paliwal RT, Vaidya S, Singhai AK. Advance approaches for the impurity profiling of pharmaceutical drugs: A review. *Intern J Pharm Life Sci* 2011;2(7-Suppl): 955-62.