

# ÖNFORMÜLASYON

4. hafta

# Etken madde ile neden dozaj formu hazırlanır

- Etken maddenin tekrarlanabilir ürün kalitesi ile büyük çapta üretime geçirilebilen bir formülasyon yani dozaj formu içine yüklenmesiyle kesinleştirilmiş bir terapötik cevap almak mümkündür.

# Ürünün kalitesini sağlamak için gerekli özellikler

- Fiziksel ve kimyasal stabilitesi sağlanmalı
- Mikrobiyal stabilitesi sağlanmalı (uygun koruyucu kullanarak)
- Etken madde dozu tekbiçim olmalı
- Uygun ambalaj kullanılmalı (stabilite için önemli)

## Başarılı bir formülasyon için etkili faktörler

- **\*Biyofarmasötik faktörler:** Farklı yollardan verilen etken maddenin absorpsiyonunu etkileyen faktörlerdir.
- **\*Etkin maddeye ait faktörler:** Fiziksel ve kimyasal özelliklerine ait faktörlerdir
- **\*Terapötik faktörler:** Tedavi edilen hastalığa ve hastaya ait faktörlerdir.

# Biyofarmasötik

- Hayvanlarda ve insanda izlenen biyolojik etkilerin özellikleri ve yoğunlukları arasındaki ilişkileri ve aşağıdaki özellikleri kapsayan bilim dalı.
- Etkin maddenin yapısının özellikleri (ester, tuz, kompleks vb)
- Fiziksel durumu, partikül büyüklüğü ve yüzeysel alanı
- Etkin madde ile beraber bulunan yardımcı maddelerin varlığı veya yokluğu
- Etkin maddenin verildiği dozaj şeklinin türü
- Dozaj şekli imalatında kullanılan farmasötik yöntemler

# İlaç Formülasyon Aşamaları

- Önformülasyon: Etkin madde hakkında bilgi edinme fazıdır. Optimum bir ilaç taşıyıcı sistemin tasarımı amacıyla, ilacın fizikokimyasal özelliklerinin ve biyofarmasötik prensiplere uygunluğunun tayin edilmesi aşamasıdır
- Formülasyon ve İmalat Gelişimi (Pilot imalat): Preformülasyon verilerinden ve klinik araştırmalardan yararlanılarak etkin maddenin ilaç şekline sokulması aşamasıdır.
- Scaling-up ve GMP işlemleri: Hazırlanan formülasyonun küçük çaptaki imalattan büyük çaptaki imalata adapte edilmesi ve ürünün GMP koşullerında üretilmesi aşamasıdır.

## Önformülasyon çalışmalarının amacı

- Güvenli ve etkin dozaj şekilleri geliştirilmesine olanak verecek olan bulguların toplanması aşamasıdır.

\*Etkin maddenin çözünürlüğü, partiyon katsayısı gibi parametreler tayin edilerek ilacın biyoyararlanımı, absorpsiyon hızı ve absorpsiyon bölgeleri tespit ediliyor

- \*ilacın stabilitesinin incelenerek, sıcaklık, nem, pH ve diğer faktörlerin ilaç ve yardımcı maddeler üzerine etkilerinin bulunuyor.
- \*Gerekirse in vivo hayvan çalışmaları yapılarak, ilaç absorpsiyonu, metabolizması, proteinlere bağlanma, dağılma ve eliminasyon bilgileri için da fikir ediniliyor.
- Bu bilgiler araştırmacıya daha sonra formülasyon geliştirme sırasında ortaya çıkabilecek problemleri minimuma indirmek için yardımcı olur.
- İlacın geliştirilmesindeki maliyeti azaltıyor.
- İlacın geliştirilmesi için geçen süreyi azaltıyor.

# Önformülasyonda ilaç karakterizasyonu

<u>Test</u>	<u>Yöntem/fonksiyon/Karakterizasyon</u>
<i>Temel</i>	
• 1) Spektroskopik analiz	Basit UV analiz
• 2) Çözünürlük tayini	Faz çözünürlük / safsızlık
• a) Sudaki çöz.	Esas (intrinsik) çözünürlük ve pH etkisi
• b) $p_{Ka}$ tayini	Çözünürlük kontrolü, tuz oluşumu
• c) Tuz etkisi	Çözünürlük, nem çekicilik, stabilite
• d) çözücüler (solvents)	Taşıyıcı ve Ekstraksiyon
• e) $P_{y/s}$ tayini	Yağda çözünürlük, yapı-aktivite
• f) Çözünme hızı	Biyofarmasi
• 3) Erime noktası	DSC-polimorfizm, hidratlar, çözücü
• 4) Miktar tayini geliştirme	UV, HPLC, TLC
• 5) Stabilite	
• Çözelti içinde	Termal, hidroliz, pH, fotoliz
• Katı form içinde	Oksidasyon, metal iyonları ile parçalanma
<i>Türetilmiş</i>	
• 6) Mikroskop	Partikül büyüklüğü ve morfoloji
• 7) Küme dansitesi	Tablet and kapsül formülasyonu
• 8) Akış özellikleri	Tablet and kapsül formülasyonu
• 9) Basılabilirlik özellikleri	Yardımcı madde seçimi için
• 10) Yardımcı madde geçimliliği	DSC ile ön tarama ITK ile onaylama



Etkin maddeye ait iki parametre

- 1) Çözünürlük ( $C_s$ ) ve İntrinsik (Esas) çözünürlük ( $C_o$ )
- 2) İyonizasyon katsayısı ( $PK_a$ )

-Çözünürlük tayini

\*Formülasyon tasarımı için önemli

-  $PK_a$  tayini

\*Katı dozaj formunda biyoyararlanımı,

\*stabilitesi

\*Tuz formlarının seçimi

\*Çözelti içinde hangi pH nın kullanılacağına karar vermek için

.

## Intrinsik (esas) çözünlük ( $C_o$ )

Zayıf bir asit için asit içinde elde edilen, zayıf bir baz için ise alkali içinde tayin edilen çözünlüktür.

**Noniyonize forma ait çözünlüktür.**

Intrinsik çözünlük tayini iki sıcaklık a yapılır

- 1) 4 veya 5 °C: İyi bir fiziksel stabilite sağlamak ve daha kesin bir bulgu elde edilinceye kadar kimyasal stabilitesini ve kısa olan saklama süresini uzatmak için
- 2) 37 °C : Vücut sıcaklığı olduğundan biyofarmasötik değerlendirmeyi desteklemek için

# Çözücüler

- Su; ilaçlar suda serbestçe çözünse de, bazı ilaçlar sulu ortamda stabil değildir.
- Suyla karışabilen çözücüler:
  - \* Çözünürlük ve stabiliteyi artırmak için
  - \* Analizde ekstraksiyon ve ayırmayı kolaylaştırmak için yardımcı çözücü olarak kullanılırlar.

Çözücünün dielektrik sabiti ( $\epsilon$ ) ne kadar büyük ise, yüklü partikülleri birbirinden okadar kolay ayırır.

$$\epsilon_{\text{karışım}} = f(\epsilon_{\text{çözücü}}) + 1 - f(\epsilon_{\text{su}}) \quad f = \text{Kosolvent fraksiyonu}$$