

ENDÜSTRİYEL ECZACILIKTA İLAÇ FORMULASYONLARININ TASARIMI VE GELİŞİMİ



Preformulasyon

- Bir etkin maddenin ilaç şekli halinde sunulabilmesi için gerekli formülasyon çalışmalarına geçilmeden önce, ilaç şekline sokulacak etkin madde ya da yardımcı maddelerin tüm fizikokimyasal özelliklerinin saptanması ve incelenme aşaması preformülasyon aşamasıdır.

Preformulasyon

- Kısaca etkin maddenin katı ve çözelti özelliklerinin fizikokimyasal karakterizasyonu olarak tanımlanabilir.

Preformulasyon

- Amaç: güvenli, etkin dozaj şekilleri geliştirilmesine olanak verecek olan bulguların toplanmasıdır.
- İlacın kimyasal olarak stabil olması önemlidir.
- İlacın kimyasal şeklinin modifikasyonu veya uygun seyrelticilerin seçimi bu ön formülasyon çalışmalarına bağlıdır.
- İlaç absorpsiyonunun optimizasyon yöntemleri de araştırılır.

Preformulasyon

- Yeni keşif bir etkin madde ise özellikle;
- İntrinsik çözünürlük,
- İyonizasyon derecesi (pKa) hesaplanmalıdır.
- Bu iki parametre özellikle katı ilaç şekillerinde zayıf çözünürlük gösteren etkin maddelerle formülasyon geliştirmede çok önemlidir.

Preformulasyon

Bu çalışmalar başlıca üç temel alana yönelik olarak yapılır.

**Kütle niteliği (Küme niteliği)

**Çözünürlük analizi

**Stabilite analizi

Kütle niteliği

- Kristalleşmesi-Polimorfizm
- Higroskopisitesi
- Partikül niteliği
- Kütle yoğunluđu
- Tozun akış özelliği

Çözünürlük analizi

- İyonizasyon stabilitesi
- pH-çözünürlük profili
- İyon etkisi
- Termal etki
- Çözünürlük
- Partisyon katsayısı
- Çözünme hızı

Stabilite analizi

- Formülasyonların toksikoloji açısından stabilitesi
- Çözelti stabilitesi
- pH-hız profili
- Katının stabilitesi
- Geçimlilik

Zayıf çözünlüğe bağlı olarak düşük biyoyararlanım gösteren ilaçların çözünlüğünü artırmak için;
İlacın kimyasal şeklinin modifikasyonu gerekebilir;

- Etkin maddelerin denenen kimyasal şekli yeterince etkin değilse formülünde değişiklik yapılabilir.
- Moleküler modifikasyon sonucu;
 - **tuzları
 - **prodrugları (ön-ilaç)
 - **solvatları
 - **polimorfları
 - **analogları , ortaya çıkarılabilir.

İlacın kimyasal şeklinin modifikasyonu

Tuzları;

Organik bileşiklere bir proton (bir hidrojen) eklenerek ya da uzaklaştırılarak iyonize molekül şekli ve sonra da zıt bir iyonla nötralize edilerek tuzu elde edilir.

İlacın kimyasal şeklinin modifikasyonu

- Prodrug:
Etkin madde moleküllerinin sentetik türevleridir (örneğin esterleri, amidleri gibi).

Etkin maddenin vücutta uğrayacağı reaksiyonlar ile etkin hale dönüşmesi, prodrug'ının oluşması beklenir.

Herpes Simpleks virüsü

- Asiklovir timidin kinaz enzimi



- Asiklovir monofosfat



hücresel trifosfat

- Asiklovir trifosfat (Viral DNA sentezini inhibe eder)

Küme özellikleri

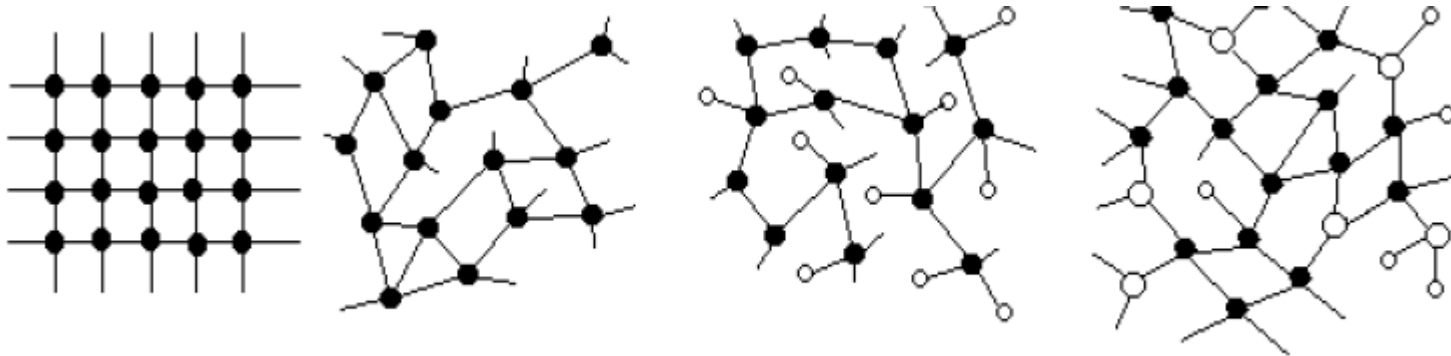
Kristalleşme / Polimorfizm

- İlaç sanayinde kullanılan etkin maddelerin hemen hemen tümü katı halde dir.
- Katı maddeler, iç yapı yönünden **amorf** yada **kristal** halde yada her iki halde birden bulunurlar.

Küme özellikleri

Kristalleşme / Polimorfizim

- Kristal şekilli katılar; atom, iyon ya da molekülleri belli bir düzene göre sıralanmış maddelerdir ve bunlara saydam buz anlamına gelen kristal adı verilir.



Küme özellikleri

Kristalleşme / Polimorfizm

- Amorf katılar, düzgün olmayan yerleşim gösteren maddelerdir.
- Termodinamik yönden dayanıksızdırlar. Bazı etkin maddelerin amorf şekli, kristal şekline kıyasla daha fazla çözünmektedir.
- Bundan dolayı daha iyi absorbe olurlar.

Küme özellikleri

Kristalleşme / Polimorfizm

- Kristal şekil ve boyutlarına bağlı olarak tozların akıcılığı ve dansitesi değişebilir.
- Şekil verilecek maddelerin akıcılığına, dağılabilme yeteneğine, basılabılme durumuna süspansiyonlarda ise sedimentasyon hızına etki eder.

Örneğin: insülin

- Amorf insülin: hızlı absorbe olur. Kısa sürede etki gösterir.
- Kristal insülin: yavaş absorbe olur. Uzun süreli etki gösterir.

Küme özellikleri

Kristalleşme / Polimorfizm

- Kristal yapıların dış görünüşlerine habit denir. Dış görünüşleri ile iç kristal örgü yapı farklı olabilir.

Polimorfizm

- Aynı kimyasal yapıya sahip ancak farklı iç kristal örgüsüne sahip katı bileşiklerdir.
- Farklı kristal yapının oluşması etkin maddenin kristallenmesi sırasında en az iki farklı iç moleküler düzenleme olasılığı sonucunda ortaya çıkar.
- Genellikle polimorfların erime noktası en düşük olan şekli dayanıklıdır.
- Diğer polimorflar metastabil olup stabil forma dönüşme eğilimindedirler.

Polimorflar farklı termodinamik özellikler ve farklı termodinamik aktivite göstermeleri nedeniyle çözünlükleri ve çözüme hızları değişebilir.

Buna bağı olarak absorpsiyonları ve biyoyararlanımları değişmektedir.

Polimorfizim oluşmasına sebep olan prosesler:

- Farklı hız ve sıcaklıklarda farklı solvanlardan kristalizasyon
- Çöktürme
- Uçurma
- Erimiş kütleden kristalizasyon
- Öğütme ve baskı
- Liyofilizasyon
- Püskürterek kurutma

Örneğin: Karbamazepin

Alfa Karbamazepin

Beta Karbamazepin

Gama Karbamazepin

Dihidrat Karbamazepin

Endüşük çözünlük: Dihidrat Karbamazepin

Çözünlük ve işlenebilirlik: Beta Karbamazepin

Örneğin: Ritonovir/ABBOT

1996'da yarı katı prep. FDA'den onaylanmış.
1998'de etkin maddenin formülasyonda çöktüğü
belirlenmiş.

Form I  Form II

Pazara Form II (stabil form) ile yeniden çıkmış

Solvatlar:

- Yalancı polimorflar olarakta bilinir.
- Solvan moleküllerinin kristal örgü içine veya moleküller arası boşluklara yerleşmesi sonucu oluşurlar.
- Solvatlar, non-solvatlara göre daha yüksek çözünürlük ve çözünme hızı gösterirler.
- Farmasötik alanda tercih edilmezler.

Hidratlar:

- Kristal örgü içine hidrojen bağları yaparak ilave olan solvan su ise hidrat olarak tanımlanır.
- Daha yavaş çözünme hızı gösterir.

Küme özellikleri

Tozun akış özellikleri

Preformülasyon çalışmalarında etkin madde miktarı limitli ise toz kütlesinin akış özellikleri,

Küme dansitesi,
Yığın açısı, ile belirlenir.

Doz homojenliği açısından zımba boşluğuna dolacak veya bir kapsülü dolduracak toz miktarı sabit olmalıdır.

Küme özellikleri

Tozun akış özellikleri

Küme dansitesi:

Carr ve Neumann adlı araştırmacılar, tozların küme dansitesi ile sıkıştırılmış dansitesini mukayese ederek toz kümesinin akış özelliğini belirlemek için basit metodlar geliştirdiler.

Küme özellikleri

Tozun akış özellikleri

Carr indeksi(%):

Sıkıştırılmış dansite-küme dansitesi x100
Sıkıştırılmış dansite

Carr indeksi (%)	Akış tipi
5-15	Mükemmel
12-16	İyi
18-21	Orta derece**
23-35	Zayıf**
33-38	Çok zayıf
>40	Aşırı zayıf

Küme özellikleri

Tozun akış özellikleri

Hausner indeksi (%):

Sıkıştırılmış dansite x100

Küme dansitesi

1.5'den büyük düşük akış özelliği

1.25'den iyi akış özelliği

1.25-1.50 arasında glidant ilavesi ile akış düzeltilebilir.

Küme özellikleri

Tozun akış özellikleri

Yığın açısı:

Toz partiküllerinin arasındaki sürtünme kuvvetinin ölçülmesinde yığın açısı kullanılır.

Bir toz yığının oturduğu yığının düzlemi ile oluşturduğu açıdır.

Yığın açısı	Akış hızı
<20	Mükemmel
20-30	İyi
30-34	Orta dereceli**
>40	Çok zayıf

Küme özellikleri Partikül Büyüklüğü

Etkin maddenin ve yardımcı maddelerin partikül büyüklüğü ve dağılımı formülasyonların özelliğini, bitmiş ürün spesifikasyonlarını ve ürünün biyoyararlılığını etkiler.

Küme özellikleri

Partikül Büyüklüğü

**Süspansiyonlar:

Sedimentasyon ve flokülasyon hızı partikül büyüklüğüne bağlıdır.

**Inhalasyon yolu ile tedavide, ideal partikül büyüklüğü 2-5 mikrometre arasındadır.

**Nazal yolla ilaç tedavisinde 10-50 mikrometre

**Yarı-katı ilaç şekillerinde etkin madde yağ/su fazında çözünmüyorsa 60 mikrometre den küçük partikül boyutu tahriş riski ve allerjik reaksiyon riskini azaltır.

**Süspande göz preparatlarında; PB'nun %90'nının 20 mikrometreden küçük olması istenir.

Küme özellikleri

Partikül Büyüklüğü

Partikül Boyutu Tayin Yöntemleri:

1-Geometrik esasa dayalı yöntemler:

**Elek analizi: 44-4700 μm

**Mikroskop analizi:

*Optik Mikroskop: 0.8-150 μm

*SEM: 0.8 μm

*TEM: 0.001-0.1 μm

2-Hidrodinamik esasa dayalı yöntemler:

**Sedimentasyon yöntemi:

*Santrifüz yönt.

*Andreasan pipeti 2-200 μm

Küme özellikleri

Partikül Büyüklüğü

3-Yüzeysel özelliklere dayalı yöntemler:

**Gaz permeabilitesi ve adsorbsiyon ölçme yöntemi (1 μm 'den küçük)

4-Hacim ölçümüne dayalı yöntemler:

**Coulter-Counter yöntemi: 0.2-300 μm

**Hiac Royco

5-Dar açılı lazer ışığı kırınımı yöntemi: 0.05-3500 μm

Küme özellikleri

HİGROSKOPİSİTESİ

Etkin/yardımcı maddelerin nem çekme özelliğinin olup olmadığını belirlemek zorundasınız.

- 25^oC'de %80 bağıl nemde 24 saat süre ile test edildiğinde (EP) :
- **Çok az higroskopik : % 0,2-2 (kütle/kütle)**
- **Higroskopik : % 2-15**
- **Çok Higroskopik : >% 15**
- **Delikasen : sıvı oluşumu**