

ENDÜSTRİYEL ECZACILIKTA İLAÇ FORMULASYONLARININ TASARIMI VE GELİŞİMİ



Preformulasyon

Bu çalışmalar başlıca üç temel alana yönelik olarak yapılır.

**Kütle niteliği (Küme niteliği)

**Çözünürlük analizi

**Stabilite analizi

Stabilite analizi

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

Stabilite

Saklama ve kullanma süresi boyunca imal edildiği tarihteki özellikleri ve karakteristiklerinin önceden belirlenmiş limitler içinde kalmasıdır.

Stabilite

- Preformulasyon aşamasında,
 - **Etkin maddenin stabilitesi incelenir,
 - **Kullanılacak yardımcı maddelerin stabilitesi incelenir,
 - **Etkin madde-Yardımcı maddeler arasındaki ilişki incelenir.

Stres (Zorlama) testleri

Özellikle etkin maddenin kendine özgü stabilitesini ortaya çıkarmak üzere, ilaç geliştirme aşamasında yapılan testlerdir. Stres testleri ile yüksek sıcaklık, nem, ışık, oksidan ajanlar ve pH aralığının stabiliteye olan etkisi incelenir. Bu testler, etkin maddenin zorlanmış koşullardaki parçalanma ürünleri ve parçalanma mekanizmaları hakkında bilgi almak üzere yapılır

Preformulasyon Çalışmalarında Stabilité Deęerlendirmelerinde Stress Koşulları

Test	Koşullar
<i>Katılar</i>	
Sıcaklık	4, 20, 30, 37 °C/ %75 nem, 50,75 °C
Nem çekme	Oda sıcak. (15-25 °C), %30, 45, 60, 75, 90 nem
Fiziksel stress	Bilyeli öğütme, (polimorfik değişim olasılığı)
<i>Sulu Çözeltiler</i>	
pH	Oda sıcak. ve 37°C'de pH 1, 3,5, 7, 9, 11
Işık	UV (254 ve 366) ve görünür ışık, bağıl nemde
Oksidasyon	Oda sıcak. oksijenle muamele, UV parçalanmayı hızlandırır.

İlaç ambalajlarında yer alan saklama koşulları

****Oda sıcaklığı:**

20-25°C arasındadır.

İzin verilen sınırlar 15-30°C Türkiye için 25 °C

****Serin yer:** 8-15°C arasındadır. Eğer bu sıcaklık sağlanamıyorsa buzdolabında saklanır.

****Buzdolabı:** 2-8 °C arasındadır.

****Derin dondurucu:** (-25) – (-10)°C arasındadır.

Stabilite Testleri

1-Uzun süreli stabilite testleri

2-Hızlandırılmış stabilite testleri

3-Ara koşul (orta seviyeli) stabilite testleri

Uzun süreli stabilite testleri

Bir etkin maddenin ruhsat alabilmesi için yapılması gereken yasal testlerdir.

Bu testler ilacın etiketinde saklama koşulu olarak verilecek sıcaklık ve nem koşullarında yapılır.

Hızlandırılmış stabilite testleri

- Yasal olarak yapılması gereken stabilite test programının bir parçası olup, yüksek sıcaklık ve yüksek nem gibi hızlandırılmış test koşulları uygulamak suretiyle kimyasal bozunma ve fiziksel değişim hızını artırmaya yönelik olarak yapılan testlerdir.
- Hızlandırılmış stabilite testleri; geçici raf ömrünün tespit edilmesinde veya nakliye sırasında ürünün etiketinde belirtilen saklama koşullarının dışındaki koşullara kısa süre maruz kalması durumundaki sonuçları değerlendirmek üzere kullanılabilir.

Uzun Süreli/Hızlandırılmış Test Koşulları (Oda sıcaklığı)

Test Tipi	Test Koşulları		Test Süresi
	Sıcaklık	Bağıl Nem	
Uzun Süreli	25±2 °C	% 60 ±5	12 ay
Hızlandırılmış	40±2 °C	% 75 ±5	6 ay
Orta Seviyeli	30±2 °C	% 65 ±5	12 ay

Buzdolabında Saklanması Öngörülen İlaç Ürünleri için Saklama Koşulları

Test Tipi	Test Koşulları		Test Süresi
	Sıcaklık	Bağıl Nem	
Uzun Süreli	5±3 °C	Çevresel nem	12 ay
Hızlandırılmış	25±2 °C	% 60 ±5	6 ay

Derin Dondurucuda Saklanması Öngörülen İlaç Ürünleri için Saklama Koşulları

Test Tipi	Test Koşulları		Test Süresi
	Sıcaklık	Bağıl Nem	
Uzun Süreli	-15±3 °C	-	12 ay
Hızlandırılmış	5±3 °C	Çevresel nem	6 ay

ÖNEMLİ DEĞİŞİKLİKLER

- ❑ % 5-10 aktivite kaybı
- ❑ Bozunma ürünlerinin belirlenen limitleri aşması
- ❑ pH sınırlarınının aşılması
- ❑ Çözünme hızı limitlerinin aşılması
- ❑ Fiziksel özelliklerde değişiklik (renk, faz ayrışması, sertlik, kekleşme, vb)

Miktar tayini yöntem geliştirme

Preformulasyon aşamasında en önemli noktalardan biri in vitro ve in vivo deneysel çalışmalar sırasında etkin maddeye ve yardımcı maddelere ait miktarları ve değişimleri tayin etmektir.

İn vitro deneylerde miktar tayini yöntemlerinin basitliğine karşın vücut sıvılarında etkin maddelerin ve metabolitlerinin tayini çok daha karmaşıktır.

Miktar tayini yöntem geliştirme

İn vitro ve in vivo çalışmalarda;

*Doğru ve hassas ölçüm yönteminin seçilmesi (HPLC, Spektrofotometre....)

*Her çalışma için valide edilebilir olması gereklidir.

- Etkin madde- formulasyonda kullanılması planlanan yardımcı maddeler arasında bir geçimsizlik olma olasılığı mutlaka preformulasyon çalışmaları aşamasında değerlendirilmelidir.
- Çalışılan etkin maddenin yardımcı madde ile tercihen %50'lik karışımı hazırlanır;
- DSC (Difransiyel Taramalı Kalorimetre) analizi
- DTA (Diferansiyel Termal Analiz) analizi
- XRD (X-Işını Kırınım metodu) analizi yapılır.