

ÖNFORMÜLASYON

5. hafta

- **Partisyon katsayısı ($P_{y/s}$):** Bir etkin maddenin yağ/su bölümlerindeki dağılımıdır.
- Lipofilik/hidrofilik özelliklerinin tayin edilmesidir.
- Oktanol içinde tayin edilir

Partisyon katsayısının tayin edilme amacı

- 1) Çözünürlük: Etkin maddenin hem suda, yağda hem de karışık çözücüler içindeki çözünürlüğünün tayini için
- 2) *In vivo* etkin madde absorpsiyonu hakkında bilgi edinmek: biyolojik membranlardan geçiş için
- 3) Partisyon kromatografisi: HPLC ve İTK için kolon plak ve mobil fazın seçimi için

Çözünme Hızı

- *Birim zamanda oral katı dozaj şeklinden çözünerek çözünme ortamına geçen etken madde miktarıdır.*
- 1) Ağızdan alınan katı ya da sıvı-katı ilaç şekillerinde etken maddelerin sistemik dolaşıma geçip etkili oldukları dokularda istenen farmakolojik etkiyi göstermeleri için çözünüp absorplanmaları gerekir. Bir ilaçtan beklenen farmakolojik etkinin alınması ancak o ilacın kandaki konsantrasyonunun belirli bir düzeye çıkmasıyla mümkündür. Alınan biyolojik cevapların şiddeti kan-ilaç konsantrasyonunun bir fonksiyonudur. Bu ise çözünme hızı ile kontrol edilmektedir.

- **Polimorfizm:** Bir maddenin farklı kristal yapı göstermesidir. Kimyasal yapıları aynıdır.
- Polimorfların,
 - *Çözünürlükleri
 - *Erime dereceleri
 - *Çözünme hızları
 - *Buhar basınçları
 - *Optik ve elektriksel özellikleri farklıdır.
- Polimorflar I,II,III,IV ...şeklinde ifade edilirler.
- Sadece bir polimorf herhangi bir sıcaklık ve basınçta stabildir.
- Tüm amorf ve stabil olmayanlar formlar sonuçta stabil olan forma dönüşürler.
- Metastabil form: Stabil şekline çok yavaş dönüşebilen form

İlaç stabilitesi

- Ticari bir preparatın raf ömrü 5 yıldır.
- Tavsiye edilen saklama süresi sonuna kadar ilacın aktivitesi (potens) % 90'ın altına düşmemeli
- Görünümü imal edildiği günkü gibi olmalı ve terapötik yönden görevini yerine getirmelidir.

Etkin maddenin intrinsik stabilitesinin incelenmesiyle

- Formülasyonun nasıl yapılacağı
- Kullanılacak yardımcı maddelerinin tipinin belirlenmesi
- Koruyucu maddelerin konulup konulmayacağı
- Ambalajın tipinin belirlenmesi mümkün olmaktadır.

Etkin maddenin parçalanma mekanizmaları

- 1) Hidroliz : H_2O , H_3O^+ , OH^- , pH
- 2) Oksidasyon : O_2
- 3) Fotoliz : UV ve görünür ışık
- 4) Metal iyon kalıntısı katalizi : Fe^{2+} , Fe^{3+} ,
 Cu^{2+} , Co^{2+} v.b
nedeniyle oluşmaktadır.

Hidrolizi kataliz eden şartlar

- 1) OH^- varlığı
- 2) H_3O^+ varlığı
- 3) Divalan metal iyonları
- 4) İyonik hidroliz (protoliz) moleküler hidrolizden daha hızlıdır.
- 5) Isı
- 6) Işık
- 7) Çözelti polaritesi (ϵ veya δ) ve iyonik gerilim (μ)
- 8) Yüksek etkin madde konsantrasyonu

Oksidasyon

- Oksidasyon; ışık, metal iyonları O_2 gibi çevre ile kontrol edilmektedir. Oksidasyon elektron kaybıdır.
- Oksidasyon moleküler seviyedeki O_2 den meydana geliyorsa oda sıcaklığında kendiliğinden gözlenir buna otooksidasyon adı verilir. (yağların ransitleşmesi)
- Askorbik asit, Cu^{++} ve Fe^{++} varlığında okside olur.
- Oksidasyon ürünleri renkli (pembe, siyah, kahverengi) ve terapötik olarak inaktiftir. Toksik te olabilir
- Okidasyonu önlemek için antioksidan maddeler formüle ilave edilir.
- Sıcaklık ta önemlidir. O_2 'e duyarlı maddeler buzdolabında saklanırsa reaksiyon hızı azalacaktır.

Fotoliz

- Oksidasyon ışıkla kataliz edilmektedir. Işığın dalga boyu arttıkça fotoparçalanma azalır.
- Güneş ışığı dalga boyu 290-780 nm arasındadır. Sadece UV bölge (290-320) yüksek enerjilidir.
- ***Molekül tarafından absorbe edilen foton enerjisi nelere sebep olabilir***
 - 1) Molekölü Parçalar
 - 2) Molekül tarafından tutulabilir yada transfer edilebilir.
 - 3) Isıya dönüşebilir.
 - 4) Floresans ya da fosforesans şeklinde yeni bir dalga boyunda ışık yansıtır.

Fotoliz nasıl önlenbilir

- Uygun ambalaj kullanılarak (Renkli cam, (amber), blister ambalaj ve Al folyo gibi)
- UV ışık absorbe eden maddeler kullanılarak (PABA, fenil salisilat, 2-4 dihidroksibenzofen gibi)