

ÖNFORMÜLASYON

6. hafta

pH'nin etkisi

- Parçalanma, ekstrem pH'larda (yüksek H^+ ve OH^-) gerçekleşmektedir.
- Asidik pH'lar bazik pH'lara göre daha az etkilidir.
- pH 9 üzerinde parçalanma hızı çok yüksektir.
- Çoğu ilaçlar için en stabil pH 4-8 arasındadır.
- pH 3-4 de oksidasyon minimum düzeydedir.

- **Solviliz** : Parçalanma reaksiyonlarının meydana geldiği ortam su değilse bu adı almaktadır.
- Hem hidroliz hem de solvoliz Çözücünün dielektrik sabitesi (polaritesi) ile direkt ilişkilidir.
- Formülasyonu stabil hale getirmek için; Bileşik kendisinden daha polar bir degradasyon ürünü meydana getiriyor ise daha az polar bir çözücü ilave edilir.
- Degradasyon ürünü daha az polar ise stabiliteyi artırmak için daha polar bir çözücü kullanılır.

Mikroskop farmasötik preformülasyonda başlıca iki uygulama alanında kullanılmaktadır.

- 1) Temel Kristallografi: Kristal morfoloji (yapı ve habit), polimorfizm tayin etmek için
- 2) Partikül büyüklüğü analizi için

Kristal morfolojisi: Kristaller bazı polimer ve camlarda var olan düzenli üç boyutlu yapılar içindeki atom ve molekül oluşumların tekrarlanmasıyla karakterize edilirler.

7 çeşit kristal iç yapı vardır.

Kübik, tetragonal, ortotrombik, monoklinik, trikinik, heksagonal

Bunların içsel yapıları ve uzaydaki dizilişleri farklıdır.

İçsel yapıları değişmeden dış yapılarının farklı olmasına **kristal habit** adı verilir.

5 çeşit kristal habit tanımlanmaktadır

Tabular (küp), Platy (tabak), Prismatic (Çubuk), Acicular (iğne), Bladed (spatül)

Kristal habit ařađıdaki yollarla deđiřebilir.

- Doygun özelti: Prizma řeklinden iğne řeklindeki kristallere dönüşüme yol açar.
- Sođutma hızı ve karıştırma:
- Kristalizasyon özeltisinin tipi:
- Kosolventlerin, iyonların ve diğer katıların ilavesi:

Partikül büyüklüğü analizi

- Farmasötik tozların çoğu 0.5-300 μm aralığındadır.
- Homojen bir karışım ve hızlı çözünme sağlayabilmek için daha küçük bir aralıkta (0.5-50 μm) olmalıdır.
- *Katı dozaj formlarının formülasyonunda partikül büyüklüğü iki nedenle kontrol altına alınır.*
 - 1) Formülasyonda yer alan maddelerin doz tekdüzeliğini sağlamak
 - 2) Formülasyonda yer alan etkin maddenin çözünme hızının belirli sınırlar içinde olmasını sağlamak

Mikroskop dışında Coulter counter, Lazer gibi elektronik yöntemler kullanılmaktadır.

Toz Akış Özellikleri

Endüstriyel/teknolojik uygulamada karşılaşılan problemler yönünden dikkate alınması gereken önemli özelliklerden biridir.

Preformülasyon çalışmalarında toz miktarı az ve sınırlı olduğundan iki özellik incelenmektedir.

1) Küme dansitesi: Tozun akış özellikleri hakkında bilgi verecektir.

$$\text{Carr indeksi (\%)} = (\text{SD}-\text{TD}/\text{SD})\times 100$$

SD= Sıkıştırılmış toz dansitesi

TD= Toz dansitesi

2) Yığın Açısı

In vivo tayinler

- İlacın *in vivo* alışmaları ile absorpsiyon potansiyeli hakkında bilgi elde edilebilir.
- İlacın absorpsiyonu ve dağılımı ile ilgili farmakokinetik ve biyofarmasötik ön bulgular elde edilebilir.
- Bu aşamada ilacın proteine bağlanması, ilk geçiş etkisine uğraması, GI kanalda metabolize olması, parçalanması ve atılım hızına ait bilgiler daha ileri aşamada dozaj formu geliştirme çalışmalarını yönlendirmede faydalı olacaktır.

Protokol tasarımı

- Vücut sıvılarında değişmeden kalan ilaç ve metabolitlerinin tespit ve miktar tayini için uygun analitik yöntemlerin geliştirilmesi
(Seçilen metodlar duyarlı olmalıdır etkin madde ve metabolitlerinin ayırımı için geliştirilmelidir)
- Bu çalışmalara uygun hayvan modelinin seçilmesi

Ürün geliştirme

- Formülasyon geliştirmede küçük ölçekli çalışmalara dayalı olarak geliştirilen ürün yararlı, güvenilir ve etkin bir farmasötik ürün olmalı ve büyük ölçeklerde üretildiğinde de özelliklerini korumalıdır.
- Ürün geliştirme fazları başarıyla gerçekleştirilecek bir ürünün pazarlanması 10-12 yıl sürmektedir.
- Her dozaj formunun ürün geliştirme açısından gereksinimleri de farklıdır