

## 24. KATI İLAÇ ŞEKİLLERİNDEN ETKİN MADDE ÇÖZÜNME HIZI DENEYİ

Oral yolla verilen katı bir dozaj formundan etkin maddenin absorpsiyonu, bu etkin maddenin dozaj formundan açığa çıkması, çözünmesi veya fizyolojik koşullar altında çözünür hale gelmesi ve gastrointestinal sistemden permeabilitesine bağlıdır. Bu adımlardan ilk ikisi olan etkin maddenin salımı ve çözünmesi kritik faktörlerdir ve bu nedenle in vitro çözünme hızı tayini, in vivo performansın önceden tahmini için uygun bir gösterge olabilmektedir. İn vitro çözünme hızı testleri;

- Yeni formülasyonların geliştirilmesi
- Bir ilacın seriden seriye kalite güvenliğinin kontrolü
- Stabilite değerlendirmesi,
- Formülasyon, imalat işlemi, imalat yeri ve imalat işleminin seri hacmindeki bazı değişiklikler sonrasında ürün kalitesi ve performansının devamlılığının belirlenmesi.

için uygulanmaktadır. Bunların ötesinde yasal bir zorunluluktur. Kullanım ruhsatı alan bir ilacın farmakopelerde yer alan çözünme testi ile ilgili gereksinimleri karşılaması gerekmektedir.

Değişik dozaj formlarından etkin madde açığa çıkış hızı tayinleri için geliştirilmiş farklı yöntemler bulunmaktadır. Sepet (basket, *Apparatus 1*) yöntemi, palet (paddle, *Apparatus 2*) yöntemi, aşağı yukarı hareket eden silindir (reciprocating cylinder, *Apparatus 3*) yöntemi, sürekli akış hücresi (flow-through cell, *Apparatus 4*) yöntemi, disk üzerinde palet (paddle over disk, *Apparatus 5*) yöntemi, döner silindir (cylinder, *Apparatus 6*) yöntemi ve aşağı yukarı hareket eden örnek tutucu (reciprocating holder, *Apparatus 7*) yöntemi USP 27'de yer alan yöntemlerdir. Farmakope monograflarında belirtilmemiş bir preparatın çözünme testi yöntemi ve koşullarının (çözünme ortamı bileşimi, pH'sı, iyonik direnci, ortamın karıştırılma hızı, ortam havasının alınması vb. gibi) belirlenmesi için etkin maddenin çözünürlüğü, stabilitesi, preparatın vücuda tatbik edileceği bölge ve özellikleri, permeabilitesi gibi bilgilerin değerlendirilmesi gerekmektedir.

İn vitro çözünme deneyinde önemli bir faktör sink koşulunun sağlanmasıdır. İn vivo ortamda çözünen etkin madde gastrointestinal kanaldan hemen absorbe edilir. Böylece etkin maddenin gastrointestinal kanalda konsantrasyonu yükselmez. İn vitro deneyde ise çözünen etkin madde yine ortamda kalır. Bunun sonucunda ortamdaki konsantrasyon yükseleceğinden etkin maddenin çözünmesi yavaşlayabilir. Bu durum

çözünürlüğü düşük etkin maddeler için önemlidir. İn vivo koşullara uygunluk açısından sink koşulun olup olmadığı incelenmelidir. Sink koşula göre çözünme deneyinde herhangi bir t zamanında çözünmüş etkin madde konsantrasyonu ( $C_t$ ), bu etkin maddenin ortamdaki çözünürlüğünün ( $C_s$ ) %20'sini geçmemelidir, ( $C_t < 0.2 C_s$ ).

Örn:  $C_s=10$  mg/ml olduğunda, ortamda herhangi bir t anında bulunan konsantrasyon, 2 mg/ml'den fazla olmamalıdır.

Belirli koşullar altında yapılan bir çözünme testi sonucunda etkin maddenin dozaj formundan çözünme profili, zamana karşı çözünen kümülatif (yığılmalı) etkin madde miktarının ölçülmesiyle oluşturulmaktadır. Çözünme profilleri ve çözünme verileri (zaman-çözünen etkin madde miktarları) değerlendirilerek, etkin maddenin dozaj formundan çözünme mekanizması belirlenmekte ve sayısal parametreler elde edilmektedir; böylece aynı etkin maddenin farklı durumlar için (örn: formülasyon gelişimi / değişimi, imalat yöntemi veya yerinin değişmesi, seri içi ve seriler arası çözünme değişiminin veya stabilitenin incelenmesi gibi) elde edilen çözünme profilleri karşılaştırılabilmektedir.

Çözünme verilerinin değerlendirilmesi için farklı matematiksel modeller bulunmaktadır. Farklı teorilere dayanan bu modeller genellikle doğrusal bir eşitlik şeklindedir ve etkin maddenin dozaj formundan çıkış mekanizmasını tanımlamaktadır. Çözünme verileri bu eşitliklere uygulanarak lineer regresyon yapılmakta ve doğrusal denklemin m (eğim), n (kesişim) değerleri ve doğrusallık derecesini gösteren  $r^2$  (determinasyon katsayısı) değerleri hesaplanmakta ve istatistiksel olarak değerlendirilmektedir. Etkin maddenin çözünmesinin hangi modele uyum gösterdiği, bu parametrelerden belirlenmektedir. Ayrıca bu parametreler çözünme profillerinin karşılaştırılması için kullanılmaktadır.

#### 24.1. Sıfır Derece Kinetik

Sıfır derece hız ifadesi aşağıdaki eşitlikle verilmektedir:

$$C = C_0 - k_0 t$$

C : t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı  
C<sub>0</sub>: Başlangıçtaki etkin madde miktarı  
k<sub>0</sub>: Sıfır derece çözünme hız sabitesi  
t : Zaman

Sıfır derece kinetikte t'ye karşı C değerleri grafiğe geçirildiğinde eğimi k<sub>o</sub> olan bir doğru elde edilmektedir. Bu kinetiğe göre dozaj formundan herbir zaman aralığında çözeltiye geçen etkin madde miktarı sabit olmaktadır. Salım hızının değiştirildiği pek çok dozaj formunda, özellikle kontrollü salım / uzatılmış salım yapan formlarda asıl olarak bu tip çözünme kinetiğine uyum sağlanması hedeflenmektedir.

### 24.2. Birinci Derece Kinetik

Bu kinetiğe göre hız ifadesi şu eşitlikle verilmektedir:

$$\ln C = \ln C_0 - kt$$

C :t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı  
C<sub>o</sub> :Başlangıçtaki etkin madde miktarı  
k :Birinci derece çözünme hız sabitesi<sup>1</sup>  
t :Zaman

lnC değerleri t'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi k olan bir doğru elde edilmektedir. Birinci derece kinetikte, zamana bağlı olarak çözünen etkin madde miktarı üssel şekilde azalmaktadır. Klasik dozaj formlarının çoğu bu çözünme mekanizmasını göstermekte ve uzatılmış salım yapan formülasyonlar da bu tip çözünme işlemine uyum sağlamaktadır.

### 24.3. Hixson-Crowell Küpkök Kanunu

Hixson ve Crowell aşağıdaki varsayımlara bağlı olarak 'küpkök kanunu' nu geliştirmişlerdir:

- Çözünme işlemi partikülün yüzeyine dik olarak gerçekleşir ve katının yüzey alanının tamamına karşı, karıştırılma etkisi esas olarak aynı derecededir.
- Çoğunlukla küresel şekilde olan katı partikül çözünme işlemi süresince şeklini korur.
- Çözünen partikülün belirli bir geometrik şekilde olması gerekmez ve dolayısıyla ağırlık dışında diğer ölçümlerin yapılması gerekmez.
- Bu koşullar altında, farklı yüzeylerden çözünme hızlarındaki farklılıklar önemsizdir; çünkü tümü, ortalama bir hız oluşturmak üzere birleştirilmiş bir işleme katkıda bulunmaktadır.
- Partikülün etrafında yoğun bir karıştırma söz konusudur; böylece bu bölgede difüzyonun yavaşlamasına neden olacak şekilde durağan bir sıvı tabakası oluşmamaktadır.

Bu kanuna göre çözünme hızı eşitliği şu şekildedir:

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = k_4 t$$

$W_0$  :Başlangıçtaki etkin madde miktarı

$W$  :t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

$k_4$  :Spesifik çözünme hızı sabitesi

$t$  :Zaman

$W_0^{1/3} - W^{1/3}$  değerleri  $t$ 'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi  $k_4$  olan bir doğru elde edilmektedir. Bu eşitlik, özellikle partiküler ilaç şekilleri için uygun olmaktadır.

#### 24.4.Weibull Dağılımı

Çözünme verilerinin doğrusallaştırılması ve parametrelerle tanımlanması amacıyla uygulanan diğer bir modeldir.

$$\log[ \ln(1/1-Q)] = \beta \log t - \beta \log \tau_d$$

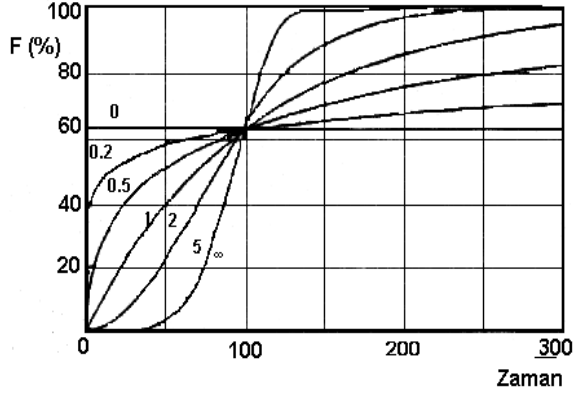
$Q$  :Çözünen etkin madde % 'si

$\beta$  :Şekil faktörü

$\tau$  :Zaman - dak

$\tau_d$  :Etkin maddenin % 63.2'sinin çözünmesi için geçen süre - dak

Bu eşitlikte  $x = \log t$  ve  $y = \log[ \ln(1/1-Q)]$  'dir. Doğrunun eğimi  $\beta$  ve ordinat kesişimi  $-\beta \log \tau_d$  'dir. Sistemi tanımlayan iki önemli parametre,  $\tau_d$  ve  $\beta$  parametreleridir.  $\beta$  parametresi orijinal çözünme profillerinin şekillerini sayısal olarak karakterize etmektedir. Zamana ( $t$ ) karşı çözünen etkin madde yüzdelерinin (%F) grafiğe geçirilmesi ile elde edilen farklı eğrilerin  $\beta$  değerleri vasıtasıyla karşılaştırılması aşağıdaki şekilde gösterilmektedir.



$\beta > 1$  olması başlangıçta yavaş etkin madde salımını takiben hızla bir platoya ulaşılması şeklinde oluşan çan eğrilerini tanımlamaktadır.  $\beta \leq 1$  olduğunda ise başlangıçta hızlı etkin madde salımını takiben basit birinci derece eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşılması söz konusudur.

#### 24.5. Higuchi Eşitliği

Etkin madde salımı değiştirilmiş dozaj formlarının çoğu bir matris sistemi şeklindedir. T.Higuchi, kontrollü salım yapan katı matrisler içinde disperse edilmiş etkin maddelerin salım hızlarını belirleyen matematiksel ilişkileri teorik olarak incelemiştir. Eşitlik aşağıdaki şekilde uygulanmaktadır:

$$Q = k t^{1/2}$$

Q : t zamanında salınan etkin madde miktarı

k : salım hızı sabiti

t : zaman

Bu eşitlik 'karekök kanunu' olarak bilinmektedir. Salınan etkin madde miktarı zamanın kareköküne karşı grafiğe geçirildiğinde, eğer etkin madde salımı difüzyon kontrollü ise eğimi k sabitine eşit olan bir doğru elde edilmektedir.

#### 24.6. İki Çözünme Profilinin Karşılaştırılması İçin $f_1$ – Fark Faktörü ve $f_2$ – Benzerlik Faktörü

Biri test diğeri referans olmak üzere iki formülasyondan birim zamanda çözünen etkin madde %'lerinin arasındaki farkı / benzerliği değerlendirmek için iki eşitlik önerilmiştir.

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left( 1 + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right\}$$

$f_1$  : fark faktörü

$f_2$  : benzerlik faktörü

$R_t$  : referans formülün t anında çözünme %'si

$T_t$  : test formülün t anında çözünme %'si

n : çözünme sırasında numune alma zamanlarının sayısı

Çözünme profillerinin benzer olarak kabul edilmesi için  $f_1$  değerleri 0 – 15 arasında ve  $f_2$  değerleri 50 –100 arasında olmalıdır.

## 24.7. Deneysel Bölüm

**Yöntem :** Döner Palet Yöntemi

### 24.7.1. Deneyin yapılışı

Çözünme ortamından (0.1 N HCl çözeltisinden) 900 ml alarak küvetin (çözünme kabının) içine koyulur ve sıcaklığı 37°C'ye ulaşınca kadar beklenir. Sonra küvetin içine bir tablet atılarak ve zamanı saptanarak deneye başlanır. Belirli zaman aralıklarında, enjektörle belirli hacimde örnekler alınır (bu çalışmada 5, 10, 15, 20, 25, 30'uncu dakikalarda 5'er ml örnek, önceden numaralandırılmış tüpler içine alınacaktır.) Her örnek alındıktan sonra alınan hacim kadar çözünme ortamı küvete ilave edilir. Örneklerin içerdiği etkin madde, uygun bir miktar tayini yöntemi ile belirlenir..

### 24.7.2. Etkin madde miktar tayini

Tayini yapılacak etkin maddeye bağlı olarak kullanılacak yöntem saptanır.

### 24.7.3. Kalibrasyon eğrisi

Etkin maddenin çözünme ortamı içindeki konsantrasyonları bilinen çözeltileri kullanılarak uygun şekilde çizilir.

#### 24.7.4. VERİLERİN TABLO HALİNE GETİRİLMESİ

n	T (dak)	A	$C_{mg/ml}^1$	S.F <sup>2</sup>	$C_n \times SF$	$C_i \times SF \times 5^3$	$C_n \times SF \times 900^4$	$\sum_{i=1}^{n-1} C_i \times SF \times 5 + C_n \times SF \times 900^5$	% çıkan	% kalan
1	5									
2	10									
3	15									
4	20									
5	25									
6	30									

<sup>1</sup>: Etkin maddenin kalibrasyon eğrisinin denkleminde A değerleri yerine konarak hesaplanır.

<sup>2</sup>: Seyreltilen çözelti hacmi/örnek hacmi

<sup>3</sup>: 5 ml örnek içindeki etkin madde miktarı ( $\mu g$ )

<sup>4</sup>: Çözünme ortamındaki etkin madde miktarı ( $\mu g$ )

<sup>5</sup>: Çözünme ortamından önceki t zamanlarında 5 ml örnek içinde çekilen etkin madde miktarları bir sonraki t anında çözünme ortamındaki etkin madde miktarına ilave edilir.



#### 24.7.5. Sonuçların değerlendirilmesi

1. t zamanına karşı tabletlerimizden çözünen % etkin madde miktarlarını grafiğe geeriniz.
2. Çözünme verilerini herbir matematiksel modele uygulayarak lineer regresyon yapınız ve grafiklerini çiziniz. Modellerin parametrelerini hesaplayarak  $r^2$  değerleri ile birlikte bir tablo halinde gösteriniz.
3. Çözünme deneyi yapan diğer grup arkadaşlarınızdan çözünme verilerini ve matematiksel modellere ilişkin sonuçları alınız ve kendi sonuçlarınızla birlikte bir tablo halinde gösteriniz.
4. Bu özünme verilerinden kendi grubunuzunki referans, diğer grubunki test olmak üzere  $f_1$  ve  $f_2$  faktörlerini hesaplayınız.

#### Sorular:

1. Tabletinizden etkin maddenin çözünmesi hangi modele uyuyor, neden?
2. Hesapladığınız  $\beta$  değerine göre çözünme profilinizin şeklini tanımlayınız.
3. Diğer grubun matematiksel modellere uygunluk sonuçlarını kendi grubunuzla karşılaştırdığınızda bir fark buluyor musunuz? Buluyorsanız nedenini açıklayınız.
4.  $f_1$  ve  $f_2$  faktörlerine göre ne sonuç buldunuz yazınız.