

ENDÜSTRİYEL ECZACILIKTA İLAÇ FORMULASYONLARININ TASARIMI VE GELİŞİMİ



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 / Polimorfizm

- 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.

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 çözünebilirlikleri ve çözünme hızları değişebilir.

Buna bağlı olarak absorpsiyonları ve biyoyararlanımları değişmektedir.

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.