

ENDÜSTRİYEL ECZACILIKTA İLAÇ FORMULASYONLARININ TASARIMI VE GELİŞİMİ



ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ: ÇÖZÜNÜRLÜK

Herhangi bir ilacın absorbe olabilmesi için öncelikle çözünmesi gerekmektedir.

Tamamen çözünmeyen bir ilaç mide-barsak kanalından tam olarak emilemez. Bu nedenle herhangi bir etkin maddenin sudaki ve vücut sıvılarındaki çözünürlüğünün bilinmesi ve belirlenmesi formülasyon geliştirme çalışmalarında çok önemlidir.

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ: ÇÖZÜNÜRLÜK

Bir etkin maddenin çözünürlüğü değişik şekillerde ifade edilir.

USP: 1 g katı maddenin içinde çözünebildiği çözücünün ml miktarına o katı maddenin çözünürlüğü denir.

Bir etkin maddenin verilen bir sıcaklıkta ve verilen bir çözücü içindeki doymuş çözeltisinin konsantrasyonu o etkin maddenin o sıcaklıktaki ve o çözücü içindeki çözünürlüğüdür.

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ:

ÇÖZÜNÜRLÜK

Yaklaşık çözünürlük terimleri:

Terimler	1 kısım katının çözünmesi için gereken çözücü miktarı (kısım)
Çok çözünür	<1
Serbest çözünür	1-10
Çözünür	10-30
Az çözünür	30-100
Daha az çözünür	100-1000
Çok az çözünür	1000-10000
Pratik olarak çözünmez	>10.000

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ:

ÇÖZÜNÜRLÜK

**Suda çözünürlüğü az olan ilaçlar zayıf veya değişken bir absorpsiyon gösterir.

**Suda çözünürlüğü az olan ilaçlar oral yolla uygulandığında denek içi ve denekler arası büyük farklılıklar gözlenebilir.

**Bir ilacın suda çözünürlüğü 10 mg/ml den düşükse sıklıkla potensiyel absorpsiyon ve biyoyararlanım problemine rastlanır.

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ: ÇÖZÜNÜRLÜK

FDA TARAFINDAN GELİŞTİRİLEN ; Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (BCS) VARDIR.

	Yüksek çözünürlük	Düşük çözünürlük
Yüksek Permeabilite	SINIF 1	SINIF 2
Düşük Permeabilite	SINIF 3	SINIF 4

- Çözünme aşamasında herhangi bir değişiklik absorpsiyonu etkiler. Dolayısıyla düşük çözünürlüğe sahip bir maddenin çözünme hızı deneyleri önemlidir.
- **Çözünme hızı**; birim zamanda birim yüzeyden çözünen madde miktarı olarak tanımlanır.
- pH 1-7 aralığında çözünme hızı $> 1 \text{ mg /dak/cm}^2$ olduğunda formülasyon tasarımı kolay olur.

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ: ÇÖZÜNÜRLÜK

Bir maddenin asidik ortamdaki çözünürlüğü sudaki çözünürlüğüne göre daha fazla ise, maddenin zayıf asit özellikte olduğunu söyleyebiliriz.

Bir maddenin alkali ortamdaki çözünürlüğü sudaki çözünürlüğüne göre daha fazla ise, maddenin zayıf bazik özellikte olduğunu söyleyebiliriz.

Hem asit hem de alkali çözeltilerdeki çözünürlükte artış var ise madde amfoterik özellik gösterir.

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ: ÇÖZÜNÜRLÜK

- Bir ilaç molekülünün pKa değerinin bilinmesi absorpsiyon bölgesinin belirlenmesine yardımcı olur.
- $pK_a < 3$Küvvetli asidik
- $pK_a > 10$Küvvetli bazik

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ: ÇÖZÜNÜRLÜK

Zayıf asit özellikteki etkin maddelerin asit ortamda, zayıf bazik etkin maddelerin ise alkali ortamda elde edilen çözünürlük değeri **İntrinsik çözünürlük** (Co) olarak isimlendirilir.

İntrinsik çözünürlük maddenin non-iyonize haldeki çözünürlüğüdür. İyonize olmayan ilaç moleküllerinin GI mukozadan difüze olan ve kan akımına giren ağırlıklı kısım olduğu belirlenmiştir.

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ: ÇÖZÜNÜRLÜK

Henderson- Hasselbach denklemi :

Asidler için :

$$pK_a - pH = \text{Log} [\text{noniyonize ilaç kons.}] / [\text{iyonize ilaç kons.}]$$

Bazlar için :

$$pH - pK_a = \text{Log} [(\text{noniyonize ilaç kons.}) / (\text{iyonize ilaç kons.})]$$

ÇÖZÜNÜRLÜK ANALİZLERİ: ÇÖZÜNÜRLÜK

Ortamın asiditesi artarsa (= pH'sı düşerse) asetilsalisilik asid gibi zayıf asidlerin non-iyonize kısımlarının oranı artar, bu nedenle absorpsiyonları kolaylaşır. pH'nın yükselmesi ise ters yönde etki yapar.

PARTİSYON KATSAYISI

Partisyon katsayısı değeri, 1-3 arasındaysa, iyi emilim gösterdiği, 6'dan büyük ise, zayıf geçiş özellikleri gösterdiği bilinmektedir. Etkin maddenin değişik membranlardan geçebilmesi ve vücutta dağılabilmesi için belirli oranda yağ/su dağılma katsayısı yani partisyon katsayısı göstermesi gerekmektedir.

Yağ fazı: Bitkisel yağlar
Organik çözeltiler (Oktanol)

Su fazı: Su
Tampon

** ($10^{-4}/10^{-5}$ mol/L konst stok hazırlanır)