



I. HAFTA

ÇÖZÜNÜRLÜK

ÇÖZÜNÜRLÜK NEDİR?

Bir etkin maddenin bir çözücünün birim hacminde normal şartlar altında ve belirli bir sıcaklık değerinde çözünebildiği maksimum miktarına “Çözünürlük” veya “Doygunluk Konsantrasyonu” denir.

Birimi gram / ml'dir.

İNTRİNSİK ÇÖZÜNÜRLÜK NEDİR?

- Zayıf asit maddenin kuvvetli asidik veya zayıf bazik maddenin kuvvetli bazik ortamdaki çözünürlüğüne “İntrinsik Çözünürlük” veya “Gerçek Çözünürlük” denir.
- Yani maddenin NONİYONİZE haldeki çözünürlüğüdür. Çünkü madde tuz teşkil etmemiştir. Sadece maddenin kendisinden bahsedilebilir.

❖ Bir etkin maddenin sudaki çözünürlüğü 10 mg/ml değerinden düşükse pH 1-7 aralığında sıklıkla potansiyel absorpsiyon ve biyoyararlanım problemlerine rastlanır.

ÇÖZÜNÜRLÜĞÜ ETKİLEYEN TEMEL FAKTÖRLER NELERDİR?

1. Molekül büyüklüğü
2. Ortam pH'ı ve pKa değeri
3. Polimorfizm
4. Yüzey etkin madde etkisi
5. Sıcaklık
6. Yardımcı çözücü varlığı
7. Partisyon katsayısı
8. Dielektrik sabiti

❖ Maddenin asidik ortamdaki çözünürlüğü, sudaki çözünürlüğüne göre daha fazla ise, madde zayıf baz özelliktedir. Çünkü zayıf bazlar asidik ortamda tuz teşkil eder ve çözünürlükleri artar.

- ❖ Madde hem asidik hem de bazik ortamda sudakine göre daha yüksek oranda çözünüyor ise madde “amfoterik / zwitteriyonik” yapıdadır.
- ❖ Bu durumda madde iki adet pKa değerine sahiptir ki bunlardan biri asit diğeri baz pKa değerleridir.

❖ Çözünürlükte hiçbir değişikliğin olmaması molekülün iyonize olmayan nötral bir molekül olduğunu düşündürür ki bunun da ölçülebilir bir pKa değeri bulunmamaktadır.

❖ Çözünürlük ideal olarak 2 sıcaklık değerinde ölçülmelidir.

- a) 4-5⁰C'de ölçülmelidir. Çünkü bu sıcaklık değerinde stabilite problemi gözlenmez.
- b) 37⁰C'de ölçülmelidir. Bu sıcaklık değeri biyofarmasötik değerlendirmeler için önemlidir. 37⁰C yerine 25⁰C veya 32⁰C'lerde kullanılabilir.

Çözünürlükle pKa değeri arasındaki ilişki,
Handerson-Hasselbalch Eşitliği ile ifade
edilmektedir.

Zayıf Bazlar için:

$$pH = pK_a + \log \frac{C_{nonyonize}}{C_{iyonize}}$$

Eşitlikte :

$C_{iyonize}$: İyonize haldeki ilaç konsantrasyonu

$C_{nonyonize}$: İyonize halde olmayan ilaç konsantrasyonu

Zayıf Asitler için:

$$pH = pK_a + \log \frac{C_{iyonize}}{C_{noniyonize}}$$

Eşitlikte :

$C_{iyonize}$: İyonize haldeki ilaç konsantrasyonu

$C_{noniyonize}$: İyonize halde olmayan ilaç konsantrasyonu

- ❖ Bu eşitlik kullanılarak çözünürlük değerindeki değişmelerden pKa değeri hesaplanabilir veya etkin maddenin herhangi bir pH'daki çözünürlük değeri hesaplanabilir.