

## İLAÇ ÜRETİMİ VE TASARIMINDA MATEMATİKSEL OPTİMİZASYON YÖNTEMLERİ

Nevin ÇELEBİ(\*)

Neslihan SATIROĞLU(\*\*)

### ÖZET:

Bu derlemede, ilaç üretim tasarım ve işlem analizlerinde matematiksel optimizasyon yöntemleri anlatılmıştır. Bu problemler, Lagrangian yöntemi ve bir kompüter optimizasyon tekniği ile çözülmüştür.

### MATHEMATICAL OPTIMIZATION METHODS IN DRUG PRODUCT DESIGN

#### SUMMARY:

In this review article, mathematical optimization methods in drug product design and process analysis were explained. These problem was solved by the Lagrangian method and computer optimization technique.

### GİRİŞ:

Matematiksel optimizasyon teknikleri, tablet, kapsül, süspansiyon ve katı disper-siyon dozaj formlarının, istatistiksel tasarıma göre hazırlanmasını ve bu dozaj formlarından alınan değişken cevaplara göre en uygun formulasyonun bulunmasını sağlayan yöntemleri içermektedir. Dozaj formlarının tasarımında; etken maddenin farmakolojik özelliği, fiziksel stabilitesi, kimyasal stabilitesi ve biyoyararlılığı önemli faktörler sayılmaktadır. Bu faktörleri tanımlayan parametreler, dozaj formundan beklenen karakteristik cevaba ve

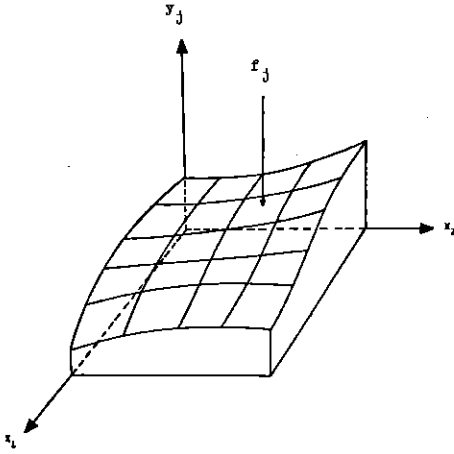
değişken parametrelere bağlı olduğu gibi dozaj formlarının hazırlanması sırasındaki şartlara da bağlıdır. Bütün bu parametreler değişken kabul edilip, her bir değişken kontrol edilebilmektedir(1).

Matematiksel olarak;  $y_j = f_j(x_1)$  eşitliği yazılabilir. Burada  $x_i$ ; kontrol edilebilen değişkenleri ( $i = 1, 2, \dots, n$ ),  $f_j$ ;  $x_i$  ile  $y_j$  arasındaki bağıntıyı,  $y_j$ ; kontrol edilebilen değişkenlerden bir  $f_j$  fonksiyonuna bağlı olarak elde edilen cevabı göstermektedir ( $j = 1, 2, \dots, r$ ).

Şekil 1 de görülen geometrik şekil,  $x_1$  ve  $x_2$  gibi iki kontrol edilebilen cevabı ve  $y_j$  gibi bir değişken cevabı göstermektedir.

(\*) Gazi Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dah, Etiler-ANKARA

(\*\*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dah, Tandoğan-ANKARA



Şekil 1.  $y_j = f_j(x_i)$  eşitliğini gösteren geometrik şekil.

$x_1, x_2$ : kontrol edilebilir değişken cevap;  $f_j$ :  $x_1$  ile  $y_j$  arasındaki fonksiyonel bağıntı.  
(Fonner, D.E., et a., 1970)

Bu konularla çalışan bilim adamları  $x_i$  değişkenleri ile  $y_j$  değişkenleri arasında uygun bir bağıntıyı bulmak için çeşitli yöntemler geliştirmişlerdir. Bu yöntemlerden biri LAGRANGIAN yöntemidir(2). Bu yöntemde dozaj tasarımındaki problemlerin çözümü, en uygun ve sistemik yaklaşımla yararlı bir şekilde araştırılmaktadır. Preformülasyon yolu ile elde edilen veriler, dozaj tasarımında ortaya çıkan problemlerin en uygun şekilde çözümlenmesini sağlamaktadır.

Lagrangian yönteminin özellikleri:

a) Uygun olmayan noktaları ve durumları araştırmaz, direkt olarak optimizasyonu verir.

b) Sadece uygun olan çözümleri ortaya koyar.

c) Bağımlı fonksiyon, bağımlı olan durumları nonlineer olarak izah edebilir.

Optimizasyon problemleri bağımlı veya bağımsız değişkenlere bağlı olarak iki şekilde incelenebilmektedir.

Bağımlı optimizasyon,  $y = f(x_i)$  eşitliğinde gösterildiği gibi  $x_i$  kontrol edilebi-

len değişkenlerden, (f) fonksiyonuna bağlı olarak alınan  $y$  cevabını göstermektedir. Bu denklem genel olarak değişkenlerin bir fonksiyonu olarak optimizasyonu göstermektedir.

Lagrangian eşitliği aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$F = f(x_i) + \sum_{j=1}^p \lambda_j [g_j(x_i) - a_j] + \sum_{j=p+1}^m \lambda_j [g_j(x_i) - g_j^2 - a_j]$$

Bu eşitlikteki  $\lambda_j$  lagrangian çarpanıdır.

Eğer, değişken fonksiyon ve bağımlılık arasında lineer bir durum varsa, optimizasyon problemi lineer problem tekniklerine göre çözümlenebilir. Eğer değişken fonksiyon bir veya daha fazla değişkenlere bağlı ise, nonlineer programlarla çözümlenebilir.

Lagrangian yöntemi, çoklu regresyon analizlerini kapsayan fazla terimli modellere uygulanabilir.

Üç bağımsız değişkeni olan sistemi çoklu regresyon analizi ile çözmek mümkündür. Bunun için aşağıdaki eşitlik kullanılabilir(3-6).

$$Y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_1^2 + b_5x_2^2 + b_6x_3^2 + b_7x_1x_2 + b_8x_1x_3 + b_9x_2x_3$$

Bu eşitlikte;  $Y$ ; bağımlı değişkenleri (ölçülen cevapları),  $b_0, b_1 \dots b_9$ ; hesaplanmış olan regresyon katsayılarını,  $x_1, x_2$  ve  $x_3$ ; bağımsız değişkenleri göstermektedir.

Yukarıdaki eşitlik  $AX^2 + BX + C$  ikinci derece denklemine dönüştürülebilir ve çözüm kolaylaşır.

Daha önce de belirttiği gibi, kontrol edilebilir değişkenlerin, alınan değişken cevapla bağlantısını kuran mevcut matematiksel bağıntılarla optimizasyon problemleri çözümlenebilir.

Farmasötik teknolojide optimizasyon problemlerinin matematiksel olarak çözümlenmesini sağlayan çok sayıda araştırma yapılmıştır. Çalışmaların çoğu katı ilaç şekillerinden olan tabletlerin formülasyonu ile ilgilidir.

Bir tablet formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerin, tabletin fiziko-farmasötik özellikleri ve biyoyararlılığına etkisi, ilave edilen yardımcı maddelerin miktarlarına bağlıdır. Optimizasyon teknikleri kullanılarak en uygun miktarlar bulunabilir.

Yapılan bir çalışmada(2); düşük dozda (50 mg) fenilpropanolamin HCl tablet formülasyonu geliştirilmeye çalışılmıştır. Bu formülasyonda bağlayıcı olarak dikalsiyum fosfat  $2H_2O$ , dağıtıcı olarak mısır nişastası ve lubrikant olarak da stearik asit ilave edilmiştir. Tabletler direkt basım yöntemi ile basılmıştır. Etken madde miktarı sabit tutulup, bağlayıcı, dağıtıcı ve lubrikant miktarları değiştirilerek dokuz ayrı formülasyon hazırlanmıştır. Tabletler sertlik, kırılabilirlik, t%50 (etken maddenin %50'sinin çözünmesi için geçen süre) testleri uygulanmıştır. Stearik asit ve nişastanın değişik miktarlarının, tabletin sertlik, kırılabilirlik, t%50 ve tablet hacmi üzerine etkisi incelenmiştir.

Kontrol edilebilen değişkenler stearik asit için  $X_1$ , nişasta için  $X_2$  değişkenleridir. Alınan değişken cevaplar ise, sertlik için  $y_1$ , invitro t%50 için  $y_2$ , kırılabilirlik için  $y_3$  ve tablet hacmi için  $y_4$  olarak değerlendirilmiştir. Lagrangian ve çoklu regresyon analizi uygulanarak en uygun formülasyon saptanmaya çalışılmıştır. Ayrıca %99 güvenilirlik testi uygulandığında değerlerin aritmetik ortalaması ve standart sapması bulunmuştur.

Lagrangian yöntemi şekilsel olarak grafiklerle de izah edilebilir. Bu grafikler, aynı cevabı veren kontrol edilebilen değişkenlere, alınan değişken cevapların, aynı ayrı uygulanması ile bulunur ve bu şekillerden değişken cevapların uygun değerleri saptanabilir. Örneğin; nişasta, stearik asit oranı 1:2 civarında olduğu zaman tablet sertliğinin 12 kg, oran 2:1 ol-

duğu zaman tablet sertliğinin 6 kg olduğu gözlenmiştir.

Katı ilaç şekilleri tasarımında diğer önemli parametrelerden biri t%50 dir. Bağımlı optimizasyon uygulaması ile en uygun t%50 bulunabilmektedir. Çoklu regresyon analizinden ve lagrangian eşitliğinden stearik asit ( $x_1$ ) = % 22.5, nişasta ( $x_2$ ) = % 26.8 en uygun miktarlar olarak saptanmıştır.

Bu değerler çoklu regresyon denkleminde yerine konarak, en uygun t%50 değeri 17.9 dakika olarak bulunmuştur.

Buna benzer bir çalışmada, furosemid'in siklodekstrin polimeri (CDP) ile en uygun tablet formülasyonu, lagrangian ve çoklu regresyon analiz yöntemleri kullanılarak saptanmıştır(7).

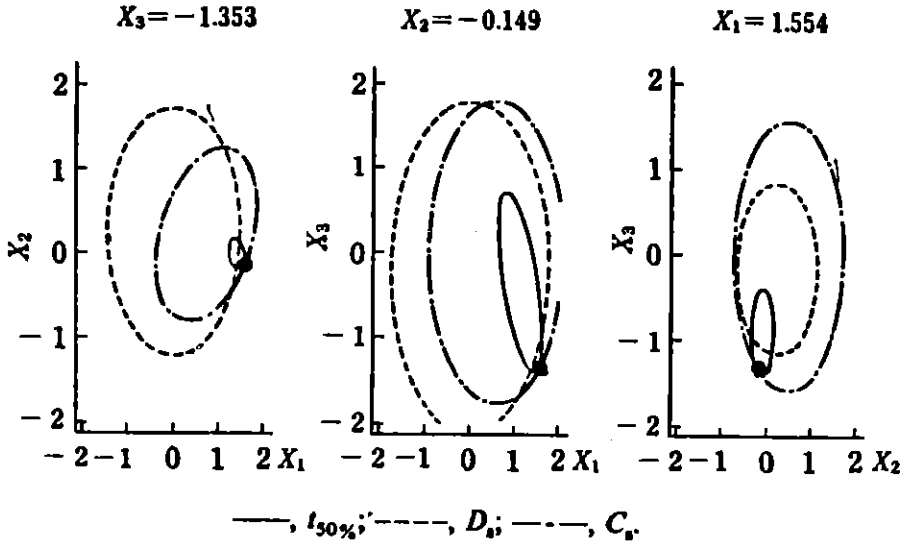
Diğer bir çalışmada ise; indometazin (IMC)'in, polivinilpoliprolidon (PVPP), metil selüloz (MC) ile katı dispersiyonunun matematiksel optimizasyon yöntemi ile katı dispersiyonun hazırlanmasıdır(8). PVPP, dispersiyonda taşıyıcı olarak, MC stabilize edici ajan olarak kullanılmıştır. On bir formülasyon hazırlanarak, çoklu regresyon ve nonlineer (SUMT bilgisayar program) analiz yöntemleri ile en uygun formülasyon sağlanmaya çalışılmıştır.

Sistemdeki değişkenler, PVPP ( $x_1$ ), MC ( $x_2$ ) ve çözücü olarak kullanılan etanol ( $x_3$ ) olarak kodlanmıştır.

Bu çalışmada ayrıca, on bir formülasyondan alınan örneklere Wagner'in çözünme modeli uygulanarak, log-olasılık grafiğinden t%16, t%50 ve t%84 değerleri hesaplanmıştır.

t%50: % Cs (% çözünürlük konsantrasyonu) ve Ds (çözünme profili stabilitesi) değerleri ikinci dereceden polinomial denkleme yerleştirilmiş ve  $x_1$ ,  $x_2$  ve  $x_3$ 'ün miktarları saptanmıştır(8). Her bir regresyon denkleminin önemi şekil grafiklerinin çizimi ile de gösterilebilmektedir.

Şekil 2 de görüldüğü gibi şekil grafiklerinin çizimiyle  $x_1$ ,  $x_2$  ve  $x_3$ 'ün bir fonksiyonu olarak t%50 = 1.02, Ds = 1 ve Cs = %90 değerleri bulunmuştur.



Şekil 2.  $X_1$ ,  $X_2$  ve  $X_3$ 'ün bir fonksiyonu olarak  $t_{50\%} = 1.02$  dak.  $D_s = 1$  ve  $C_s = \% 90$  olan şekil grafiklerindeki (●) optimum noktalar. (Takayama, K., et al., 1985).

Bu çalışmada aynı zamanda nonlinear analiz yöntemi (SUMT programı) uygulanmış olup  $x_1 = 1.55$ ,  $x_2 = 0.149$  ve  $x_3 = -1.35$  olarak saptanmıştır. Yapılan hesaplar sonucunda, indometazin aşağıda belirtilen en uygun katı dispersiyon formülü saptanmıştır.

IMC (g)	1
PVP (g)	4.55
MC (g)	0.185
Etanol (ml)	46

Takayama ve ark.(9,10), tarafından yapılan araştırmalarda, griseofulvinin hidrokspipol selüloz ile flufenamik asidin polivinil polipyrrolidon ve metil selüloz ile bir kompüter programı ve çoklu regresyon analizi kullanarak en iyi katı dispersiyon formülasyonları hazırlanmıştır.

#### SONUÇ:

Sonuç olarak gerek Lagrangian ve gerekse nonlinear regresyon analizleri, dozaj

formlarının istatistiksel tasarıma göre en uygun formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılacak matematiksel optimizasyon yöntemleridir. Bu yaklaşımla farmasötik alandaki formülasyonlar da pratik olarak optimizasyon problemleri çözülebilmektedir.

#### KAYNAKLAR:

1. Schwartz, J.B., Flamholz, J.R., Press, R.H., Computer Optimization of Pharmaceutical Formulations I: General procedure. J. Pharm. Sci., 62(7), 1165-1170 (1973).
2. Fonner, D.E., Buck, J.R., Banker, G.S., Mathematical Optimization Techniques in Drug Product Design and Process Analysis. J.Pharm.Sci. 59(11), 1587-1596 (1970).
3. Down, G.R.B., Miller, R.A., Chopra, S.K., Millar, J.F., Use of a Desk-top Computer in a Search-type Optimization of Tablet Formulations. Drug Dev. Ind. Pharm., 6(4), 311-330 (1980).
4. Jeng, Y.J., Martin, A., Residuals in Multiple Regression Analysis. J.

- Pharm. Sci., 74(10), 1053-1057 (1985).
5. Öztürk, A., Uygulamalı İstatistik, İzmir Ege Üniversitesi Matbaası, S: 213-228 (1978).
  6. Sümbüloğlu, K., Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Ankara, Çağ Matbaası, S: 187-196 (1978).
  7. Feyvesi, E., Takayama, K., Szejtli, J., Nagai, T., Evaluation of Cyclodextrin Polymer as an Additive for Furasemide Tablet. Chem. Pharm. Bull., 32(2), 670-677 (1984).
  8. Takayama, K., Imazumi, H., Nambu, N., Nagai, T., Mathematical Optimization of Formulation of Indomethacin / Polyvinylpyrrolidone / Methyl cellulose Solid Dispersions by the Sequential Unconstrained Minimization Technique. Chem Pharm. Bull., 33(1), 292-300 (1985)
  9. Takayama, K., Nambu, N., Nagai, T., Computer Optimizasyon of Formulation of Flufenamic acid/Polyvinylpyrrolidone/Methylcellulose Solid Dispersions. Chem. Pharm. Bull., 31(12), 4496-4507 (1983).
  10. Takai, T., Takayama, K., Nambu, N., Nagai, T., Optimum Formulation of Griseofulvin / Hydroxypropyl Cellulose Solid Dispersions With Desirable Dissolution Properties. Chem. Pharm. Bull., 32(5), 1942-1947 (1984).