

ÖNFORMÜLASYON

SEVGİ TAKKA, FÜSUN ACARTÜRK, İLBEYİ AĞABEYOĞLU,
NEVİN ÇELEBİ, TUNCER DEĞİM, ZELİHAGÜL DEĞİM

Önformülasyon çalışmaları yeni bir etkin maddenin sentezlenip ilaç şeklinin tasarımı için gerekli fizikokimyasal özelliklerinin karakterize edilmesini kapsamaktadır. Önformülasyon çalışmaları sırasında elde edilen önemli bilgiler hızlı ve başarılı ilaç geliştirilmesine yardımcı olmaktadır¹.

Yapılan istatistiklere göre ilaç endüstrisinde keşfedilen ilacın ürün haline dönüştürülme oranı çok düşüktür. Bugün 5000 – 10000 ilaç molekülünden sadece bir tanesi ruhsatlandırma aşamasına gelerek pazara çıkmaktadır. Bununla birlikte pazardaki her 10 ilahtan sadece 3 tanesinin başarıya ulaşip, yatırımın kara dönüşmesi ihtimali bulunmaktadır. Başarısızlığın nedenlerinden biri aday ilaç seçiminin yanlış olması, diğer bir neden ise, ürün geliştirmedeki başarısızlıktır^{2,3}.

Bugün oral olarak kullanılacak yeni etkin maddelerin büyük çoğunluğu tablet veya kapsül şeklindedir. Dolayısıyla önformülasyon çalışmaları da genellikle katı ilaç şekli hazırlamak için tasarlanmaktadır³.

İlaç şekillerinin geliştirilmesinden önce ilaç moleküllerinin fiziksel, kimyasal özellikleri ve toz özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. İlaç molekülü ve toz özelliklerine ait bu bilgiler formülasyon geliştirilmesinde oldukça önemli olmaktadır. Formülasyon geliştirilmesinde bu aşamaya **önformülasyon** ismi verilmektedir. Önformülasyon, diğer bir tanımla, bir bileşiğin katı ve çözünmüş halindeki özelliklerinin fizikokimyasal karakterizasyonu

hücresi küp şeklinde olan kübik kristal yapıdaki bir kristalin dış görünüşü kübik olmayabilir.

Kristalin büyümesi sırasında solvanlar kristalin yüzeyine adsorbe olur. Farklı kristalizasyon koşullarında oluşan bir bileşiğin kristali tamamen farklı fiziksel özellikler gösterir.

Bir katı etkin maddenin kristal morfolojisi ve iç moleküler düzeni hem kütle (bulk) hem de fizikokimyasal özelliklerini etkiler. Bu fizikokimyasal özellikler akış özelliklerinden kimyasal stabiliteye kadar geniş bir aralığı kapsar⁵.

Farmasötik amaçla kullanılan organik ve inorganik bileşiklerin bir veya birden fazla kristalen şekli bulunur. Bir bileşiğin en iyi bilinen kristalen şekilleri polimorflar ve solvatlardır. Farklı polimorflar ve solvatlar, kristal yığılması, moleküler diziliş, örgü enerjisi ve entropi açısından farklılık gösterirler. Bundan dolayı, dansite, sertlik, tablet haline gelebilme, kırma indisi, erime noktası, entalpi ve füzyon, buhar basıncı, çözünürlük, çözünme hızı gibi fiziksel özellikler, termodinamik ve kinetik özellikler bakımından farklılıklar da görülür⁷.

Polimorfizm

Kristalen polimorflar, aynı kimyasal yapıya, ancak farklı iç kristal örgüsüne sahip olan katı bileşiklerdir^{1,5,7-9}.

Genel olarak gerçek polimorflar iki gruba ayrılır¹:

- 1) **Enantiyotropik polimorflar:** Sıcaklık veya basınç değişikliği durumlarında bir polimorf diğer bir polimorfa geri dönüşlü olarak değişir.
- 2) **Monotropik polimorflar:** İki polimorf arasındaki değişim geri dönüşsüzdür.

Polimorfizmin ortaya çıkması için aşağıdaki koşullardan en az birinin olması gerekir:

- a) Farklı hız ve sıcaklıklarda farklı solvanlardan kristalizasyon
- b) Çöktürme
- c) Uçurma
- d) Erimiş kütleden kristalizasyon
- e) Öğütme ve baskı
- f) Liyofilizasyon
- g) Püskürterek kurutma

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 dayanıksızdır; diğer polimorflar ise metastabl olup, stabl şekle dönüşme eğilimindedir. Farmasötik açıdan metastabl formlar daha çok tercih edilir.

Önformülasyon çalışmaları boyunca 25°C'de dayanıklı olan formun belirlenmesi çok önemlidir. Stabilite çalışmaları boyunca kullanılan ve imalat işlemlerinde (kurutma, toz etme) uygulanan sıcaklıklarda polimorfik dönüşümlerin olup olmadığının saptanması da önem taşır. Polimorfların raf ömrü süresince dayanıklı olmaları gerekir. Farklı polimorfların yapılarında gözlenen farklı kristal yapılar, çözünürlük ve çözünme profillerinde farklılığa yol açabilir⁵. Bu durum özellikle katı ilaç şekillerinde ve süspansiyonlarda problem yaratabilir.

Polimorfizm çalışmalarında en önemli noktalardan biri metastabl polimorfların bağlı stabilitelelerinin saptanması ve ilaç şekli içinde polimorfik dönüşüm hızının tahmin edilmesidir⁵. Süspansiyonlarda bu dönüşüm hızı, etkin maddenin taşıyıcı içindeki çözünürlüğü, stabl formun çekirdeğinin bulunup bulunmadığı, sıcaklık, karıştırma ve partikül büyüklüğü gibi çeşitli değişkenlere bağlıdır.

Polimorfik dönüşümün gerçekleştiği *geçiş sıcaklığının* saptanmasında Van't Hoff eşitliğinden faydalanılır. Geçiş sıcaklığı, çözünürlüğe karşı mutlak sıcaklığın tersinin grafiğe geçirilmesiyle elde edilen doğrunun uzatılması (ekstrapole edilmesi) ile tahmin edilir.

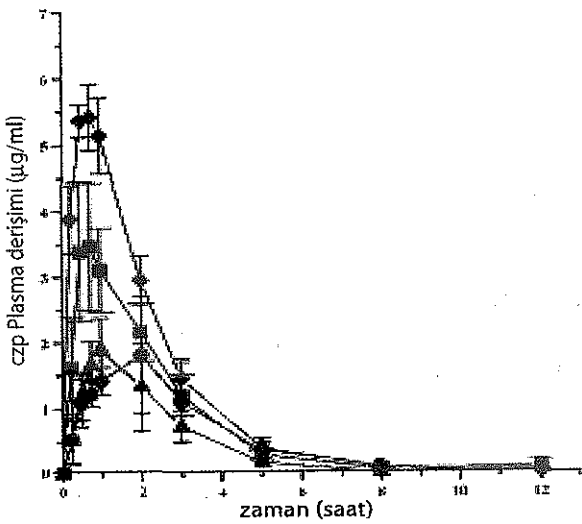
Tablet ve kapsül gibi katı ilaç şekilleri için de partikül büyüklüğü, nem ve yardımcı maddelerin etkisine bağlı olarak benzer problemler ortaya çıkabilir.

Metastabl polimorfların dozaj şekli içindeki stabilitesini incelemek için, içinde stabl polimorfun çekirdeğini içeren ve içermeyen ilk prototip formülasyonda çeşitli faktörlerin etkisi tek tek gözden geçirilmelidir.

Bir bileşiğin polimorfları, erime noktası, çözünürlük, dansite, optik ve elektriksel özellikler, buhar basıncı ve katı hal stabilitelelerinden farklı özelliklere sahiptir. Bir bileşiğin polimorfik özellik göstermesi formülas-

yon, biyofarmasötik ve kimyasal işlemler bakımından önemlidir⁷.

Etkin maddenin polimorfik özellik göstermesinin biyoyararlanım üzerine olan etkisine örnek olarak karbamazepin polimorfları verilebilir. Karbamazepinin üç tane polimorfu (α , β , γ) ve bir dihidrat şekli vardır. Dihidrat şekli en düşük çözünürlüğe sahiptir¹⁰. Karbamazepinin çözünürlüğünün çok düşük olması nedeniyle çözünme hızı, absorpsiyonda hız belirleyici adımdır. Polimorfların biyoyararlanımlarının farklı olduğu köpeklerde yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Şekil 9.2).



Şekil 9.2 Karbamazepin (czp) polimorfları, köpeklere oral verildikten sonra elde edilen plazma derişim profilleri¹⁰ (◆: çözültü; ■: α -formu; ●: β -formu, ▲: dihidrat)

Karbamazepinle hazırlanan ilaç şekillerinde çözünürlük ve işlenebilme özelliklerinin tek olması nedeniyle sadece β -formunun kullanılması gerekmektedir.

Polimorfların biyoyararlanımları arasında farklılık görülmediği durumlar da söz konusudur. Örneğin enalapril maleat ve ranitidin hidroklorür etkin maddelerinin Form 1 ve Form 2 olmak üzere iki farklı polimorfu vardır. Ancak polimorfların biyoyararlanımları arasında fark bulunmamıştır. Bundan dolayı ilaç şekilleri hazırlanırken her iki etkin madde için de iki polimorfтан bir tanesi kullanılabilir¹⁰.

Solvatlar

Solvatlar yalancı polimorflar (pseudopolimorf) olarak da bilinirler ve stokiyo-metrik veya non-stokiyo-metrik

oranda solvan moleküllerinin kristal örgü içine veya moleküller arası boşluklara yerleşmesi sonucu oluşurlar^{1,5,11}. Solvanlar kristal örgü içine yerleştiğinde genellikle boşlukları doldurucu görev yaparlar ve solvan molekülleri kuvvetli bir etkileşme göstermez.

İçerikli bileşik (inclusion compound) ve klatrat olarak adlandırılan non-stokiyo-metrik bileşikler, kristal örgüsü içinde hapsedilmiş solvan molekülleri içerir. Genelde bu bileşikler tekrarlanabilirliklerinin olmaması nedeniyle ürün geliştirme çalışmalarında tercih edilmez.

Solvatlar, non-solvat olan tiplerine göre daha yüksek çözünürlük ve çözünme hızı göstermekle birlikte farmasötik alanda çok fazla kullanılmazlar.

Uluslararası Harmonizasyon Komitesi (ICH) kılavuzlarına göre kalıntı solvanlar üç guruba ayrılır¹².

- 1) **Birinci sınıf solvanlar:** İnsanlarda karsinojen ve çevresel zararlı olanlar. Örneğin: benzen, karbon-tetraklorür ve 1,2 diklorometan
- 2) **İkinci sınıf solvanlar:** Kullanımı sınırlı solvanlardır. Hayvanlarda non-genotoksik hayvan karsinojenleri veya nörotoksisite, teratojenite gibi geri dönüşümsüz toksisiteye sebep olan solvanlardır. Örneğin: asetonitril, sikloheksan, toluen, metanol, N,N dime-tilasetamid.
- 3) **Üçüncü sınıf solvanlar:** İnsanlarda toksisite olasılığı düşük olan solvanlardır. Örneğin asetik asit, aseton, etanol, etil asetat ve etil eter.

Hidratlar

Eğer kristal örgü içine, hidrojen bağları yaparak ilave olan solvan su ise hidrat olarak tanımlanırlar. Yapı içindeki bu hidrojen bağları kristalin yapışmasına ve bunun sonucunda anhidrat (susuz) şekle göre daha yavaş çözünme hızı göstermesine ve emiliminin azalmasına neden olur. Bağlanan suyun yarım, bir ve iki mol oluşuna göre, molar ekivalansına bağlı olarak, hemihidrat, monohidrat ve dihidrat olarak adlandırılırlar⁸. Üç tip hidrat tanımlanmıştır^{1,11}:

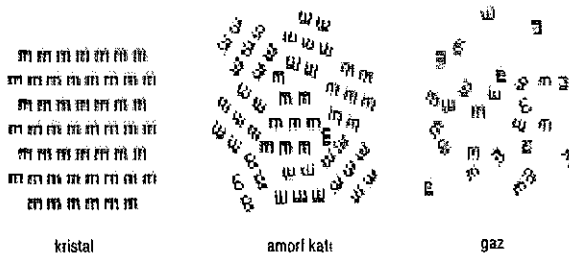
- 1) Suyun kristal örgüden ayrılmış olması durumu (Isolated lattice site water): Bu durumda su molekülleri birbiriyle temas etmez, ilaç molekülleri ile birbirinden ayrılmıştır.

- 2) Suyun kristal örgü kanallarının içinde olması durumu (Lattice channel water): Su molekülleri kanalların içindedir; hidrojen bağı oluşturmuştur ve boşluk doldurucu görevi vardır.
- 3) Suyun metal iyonlarıyla birlikte olma durumu (Metal ion co-ordinated water): Zayıf asit tuzlarında görülür. Örneğin kalsiyum tuzlarında metal iyonu su ile birlikte düzenlenir ve büyüyen kristal örgü içine yerleşir.

Genellikle etkin maddelerin hidrat formlarının çözünürlüğü, çözünme hızı ve biyoyararlanımı susuz şekle göre daha düşüktür. Örneğin ampisilin kristalleri, ampisilin anhidrat veya trihidrat şeklinde bulunur. Yapılan in vivo çalışmalar, ampisilin anhidratın kan konsantrasyonunun ve biyoyararlanımının, trihidrat şekle göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bundan dolayı ampisilin anhidrat ve trihidrat karışımlarının mutlaka analizi yapılmalıdır¹³.

Amorf Şekiller

Kristal olmayan şekillerdir. Komşu moleküller arasında kısa mesafeli moleküller dizilişi, yani kısa mesafeli bir düzen söz konusudur¹⁴. Diğer bir deyişle kristalen şekle göre moleküller rastgele yer almaktadır. Halbuki kristalen yapıdaki bileşiklerde atom veya moleküller üç boyutlu düzlemde (array) tekrarlanan bir şekilde dizilmişlerdir ve uzun mesafeli moleküller dizilişi görülmektedir (Şekil 9.3).



Şekil 9.3 Kristal, amorf katılar ve gazların moleküler dizilişi¹⁴

Kristalinite derecesi karışım içinde bulunan kristalen materyalin kesrine bağlıdır. Bu durumu yüzde olarak ifade etmek gerekirse, mükemmel bir kristal için bu sayı % 100 (sıfır entropi) iken amorf şekil için % 0'dır.

Amorf şekiller genel olarak kristalen şekle göre daha yüksek termodinamik enerjiye sahiptirler, fiziksel ve kimyasal açıdan daha az dayanıklıdır. Bu nedenle de çözünürlükleri ve çözünme hızları daha yüksektir¹¹. Amorf şekillerin hazırlanması için çöktürme, liyofilizasyon, püskürtme kurutma, katı dispersiyon hazırlama veya hızlı soğutma gibi yöntemler kullanılabilir. Ayrıca öğütme, toz etme ve yaş granülasyon gibi kimyasal veya fiziksel zorlama gibi işlemler de amorf katının oluşumuna yol açar. İşlem koşulları sonuç üründe oluşan amorf materyalin miktarını belirler^{1,14}.

İlk yapılması gereken işlem, katı bileşiğin kristalen ya da amorf yapıda olup olmadığını belirlenmesidir. Saklama sırasında amorf şekiller daha dayanıklı şekillere dönüşmek eğilimindedir. Termodinamik açıdan bu instabilite probleminin, işlem sırasında veya dozaj şeklinin içinde oluşması amorf şekillerle çalışmanın en büyük sakıncasıdır.

Faz Dönüşümleri

Katı ilaç şekli içindeki etkin madde ve yardımcı maddeler farklı kristalen şekillerde veya amorf formda bulunurlar

İlaç geliştirmenin farklı aşamalarında etkin maddenin kristal şeklinin kontrol altına alınması önemlidir. Çünkü polimorfların birbirine dönüşümü, solvatların çözünmesi, hidrat oluşumu ve kristalinite derecesinde görülen değişikliklere bağlı olarak faz dönüşümleri oluşabilir. Faz değişikliği oluştuğunda katı ilacın termodinamik özellikleri, ve bunun sonucunda çözünme hızı, transport özellikleri ve ilacın biyoyararlanımı değişebilir¹⁵.

Kristal formların farklılığı katı maddenin fiziksel, kimyasal ve mekanik özelliklerini etkiler. Etkin ve yardımcı maddelerin katı-faz özelliklerinin bilinmesi tekrarlanabilir bir ürün eldesi açısından önemlidir.

Geliştirme aşamasında etkin maddenin uygun kristal formu seçilmiş ve özellikleri çok iyi tanımlanmış olsa bile sonuç üründe kristal formun değişmediğinden emin olunmalıdır.

İlaç geliştirme aşamasında uygulanan çeşitli farmasötik işlemler, ilaç şekli içindeki etkin maddenin sonuç

kristal şeklini etkiler. Örneğin liyofilizasyon ve püskürterek kurutma işlemleri etkin maddenin kristalen şekle göre daha az dayanıklı ve daha higroskopik olan amorf şeklinin oluşumuna sebep olur. Bunun yanısıra kurutma, öğütme, yaş granülasyon, fırında kurutma ve baskı işlemleri de farmasötik katılarda faz dönüşümlerini hızlandırır. Polimorfik değişimin derecesi, fazların stabilitelerine ve uygulanan mekanik işlemlerin tipine ve derecesine bağlıdır.

Tüm ilaç geliştirme işlemleri boyunca başlangıçta etkin maddenin en dayanıklı şeklinin seçilmesi ve kristal şeklinin, büyüklüğünün ve dağılımının kontrol altında tutulması çok önem taşımaktadır. Bu kontrolde kristalizasyon işlemi kritik bir rol oynar.

İşlemler sırasında veya sonuç üründe metastabl şeklin bulunması faz dönüşümüne bağlı olarak ilaç salımında değişkenliğe yol açar.

Faz dönüşümlerine ait tanımlanmış başlıca dört mekanizma Tablo 9.2'de gösterilmiştir.

Tablo 9.2 Faz dönüşümleri¹⁵

Mekanizma	Faz Dönüşümü
Katı hal	Polimorfik geçiş Hidrasyon/Dehidrasyon Amorf kristalizasyon/ Camı hale gelme
Erimiş hal	Polimorfik geçiş Camı hale gelme
Çözelti	Polimorfik geçiş Hidrasyon/Dehidrasyon Amorf kristalizasyon/ Camı hale gelme
Çözelti-aracılı	Polimorfik geçiş Hidrasyon/Dehidrasyon Amorf kristalizasyon/ Metastabl fazdan stabl fazlara dönüşüm

Bazı faz geçişleri *katı halde* görülür. Bu dönüşümleri tanımlamak amacıyla her biri spesifik reaksiyon mekanizmasına ait olan pek çok kinetik eşitlik kullanılır.

Bir etkin madde erime noktasının üzerindeki bir sıcaklıkta ısıtılıp daha sonra çevresel koşullarda soğutulduğunda, katı faz eski haline dönemez. Isıtma/soğutma döngüsü sonunda faz geçişleri ortaya çıkar. Buna *erimiş hal mekanizması* adı verilir.

Bir etkin madde, işlemler sırasında, kısmen veya tamamen bir çözücü (çoğunlukla su) içinde çözülüp daha

sonra çözücü uzaklaştırıldığında faz dönüşümü ortaya çıkar. Bu dönüşüm mekanizması *çözelti mekanizması* olarak tanımlanır. Faz geçişleri metastabl fazdan stabl faza veya stabl fazdan bir veya birden fazla metastabl faza olabilir.

Örneğin yaş granülasyon uygulanan bir işlemde etkin madde suda kısmen çözünebilir. Dondurarak kurutma veya püskürterek kurutma işlemlerinde ise, etkin maddenin tamamı suda çözünebilir. Su uzaklaştırıldıktan sonra oluşan yeni katı hal, eski orjinal katı halle aynı kristal formuna sahip değildir, fazlar bir karışım halindedir¹⁵.

Çözelti-aracılı mekanizma ise sadece metastabl fazdan stabl faza geçişe izin verir. Bu tip dönüşümde iki faz arasında çözünürlük farkı bulunmaktadır. Bu mekanizmada dönüşüm, kurutma aşamasında görülür ve arka arkaya üç basamakta gerçekleşir:

- 1- Metasabl fazın çözünmesi ve stabl fazın çözünürlüğün üzerine çıkması
- 2- Stabl fazın çekirdeğinin oluşması
- 3- Metasabl fazın sürekli çözünmesi ile birlikte stabl fazın kristal büyümesi

Faz değişikliklerinin ürün kalitesine etkisi

Katı bir ilaç şeklinin stabilite, çözünme, biyoyararlanım, görünüş, dansite, sertlik gibi pek çok özelliği faz dönüşümünden etkilenir. Özellikle sudaki çözünürlüğü çok düşük olan etkin maddeler için faz dönüşümleri, çözünürlükte değişikliğe yol açması nedeniyle çözünme/biyoyararlanımı etkiler.

Raf ömrü boyunca ürünün kalitesinden ve etkisinden emin olabilmek için başlangıç maddesi olarak termodinamik açıdan dayanıklı olan kristal şeklin seçilmesi gerekir. Eğer metastabl veya amorf formlar, saklama koşullarında yeterli kimyasal ve fiziksel stabiliteye sahipse, çözünme ve işlenme özelliklerinin artırılabilmesi için bu formların kullanılması tercih edilir¹⁵.

İmalat işlemleri boyunca katı maddeler, sıcaklık, basınç ve nem değişikliklerine maruz kalırlar ve bunun sonucunda da faz dönüşümleri ortaya çıkabilir.

İşlemlere bağlı olarak en çok karşılaşılan faz dönüşümleri, kısmen veya tamamen metastabl, amorf ve hidrat/solvat formların oluşmasıdır.

Farklı çözünme ve stabilite özelliğine sahip olan metastabl formlar zaman içinde yavaş yavaş diğer metastabl formlara veya termodinamik açıdan stabl formlara dönüşebilirler. Bu dönüşüm de ürünün stabilitesinde ve çözünme hızında değişkenliğe yol açar.

Amorf şekillerin fiziksel stabilitesi daha düşük, çözünürlüğü ve kimyasal reaktivitesi yüksektir. Tablet şeklindeki bir katı ilaç içinde bulunan amorf etkin veya yardımcı maddenin, zaman içinde tekrar kristallenmesi tabletin sertlik, dağılma ve çözünme gibi özelliklerini etkiler.

Katı etkin maddelerin hidrasyon/dehidrasyon döngüsüne girmeleri, metasabl/stabl, amorf veya hidratları içeren çeşitli kristalen karışımların oluşumuna yol açar. Katı fazda görülen tüm bu değişiklikler ürün kalitesinde istenmeyen sonuçları beraberinde getirir.

Katı ilaç şekillerinin hazırlanması amacıyla kullanılan ve faz değişikliği ile ilişkili olan işlemler

Katı ilaç şekillerinin imalat aşamasında pek çok işlem basamağı uygulanmaktadır. Bu işlemlerin faz değişikliğine olan etkisi aşağıda kısaca anlatılmıştır:

Partikül büyüklüğünün küçültülmesi: Katı ilaç şekillerinin hazırlanmasında ilk basamaktır. Partikül büyüklüğünü küçültmek için çeşitli değirmenler kullanılabilir (Bkz. Bölüm 2). Bu küçültme işlemi sırasında toz kütle üzerinde mekanik zorlama ve bunun sonucunda ısı oluşumu meydana gelebilir. Bu durum polimorfik geçişe, hidrasyona, camsı hale geçiş veya erimeye neden olabilir. Digoksin, spironolakton ve estradiolün partikül büyüklüğünün küçültülmesi sırasında polimorfik dönüşüme uğraması söz konusudur¹⁵.

Yaş granülasyon: Granülasyon amacıyla yüksek hızlı akışkan yatak granülasyon veya pelletizasyon yöntemleri kullanılabilir. Hazırlanan granüller tepside, akışkan yatakta veya vakumda kurutulabilir.

Olası faz geçişleri granülasyon ve kurutma amacıyla kullanılan yöntem ve koşullara bağlıdır. Granülasyon

ve kurutma metodlarına bağlı olarak kullanılan sıvı miktarı, sıvı-katı temas süresi, hava akımı ve kurutma sıcaklığı değişebilir. Çözelti ve çözelti-aracılı faz dönüşüm mekanizmaları sonucunda polimorfik dönüşümler, hidrasyon/dehidrasyon veya camsı hale geçiş/kristalizasyon olayları görülebilir.

Eğer suda az çözünen bir ilaç granülasyon sıvısında süspande edilirse, çözelti-aracılı mekanizma ile hidrata dönüşüm söz konusu olabilir¹⁵.

Kuru granülasyon: Bu yöntemle tablet hazırlanması sırasında toz kütleyle bir basınç uygulanır. Uygulanan mekanik zorlama katı fazda, faz dönüşümlerine neden olabilir.

Granüller hazırlandıktan sonra kaydırıcı, kaypaklaştırıcı veya dağıtıcılarla karıştırma işlemi, faz geçişleri açısından çok az risk taşır.

Püskürterek ve dondurarak kurutma: Püskürterek kurutma işleminde kullanılan sıvıda etkin maddenin kısmen veya tamamen çözünmesi söz konusu olabilir. Bu durumda çözme mekanizmasına bağlı olarak faz dönüşümleri görülebilir. Damlacıklardan çözücünün uzaklaşması metastabl fazların hızlı kristalizasyonuna veya amorf faz oluşumuna sebep olabilir.

Dondurarak kurutma işlemi sonunda amorf madde eldesi mümkün olmaktadır¹⁵.

Baskı ve kapsülleme: Tabletlerin basılması sırasında uygulanan enerji, katı faz değişikliklerine sebep olabilir. Örneğin kafein, sulfabenzamit ve maprotilin hidroklorür, tablet basımı sırasında polimorfik dönüşüme uğrayabilir¹⁵.

Kapsüllerin doldurulması sırasında, faz dönüşümlerine daha az rastlanır.

Kaplama: Film kaplama sırasında çekirdek ile kaplama sıvısının teması sonucunda çözme mekanizmasına bağlı olarak faz dönüşümleri olabilir, ancak bu çok sık karşılaşılan bir durum değildir.

İmalat işlemleri sırasında faz geçişlerinin engellenebilmesi için etkin ve yardımcı maddelerin kristal ve amorf fazlarının özelliklerinin, geçiş mekanizmalarının ve işlem seçeneklerinin çok iyi bilinmesi ve değerlendirilmesi gerekir¹⁶.

Katı halin karakterizasyonu

Katı haldeki dönüşümlerin karakterizasyonu amacıyla çeşitli analitik yöntemler kullanılmaktadır. Bu teknikler kristalografi, termal analizler, spektroskopi ve mikroskop analizleri olmak üzere dört ana gruba ayrılabilir. Kullanılan yöntemler Tablo 9.3'de gösterilmiştir^{1,5,15,17}:

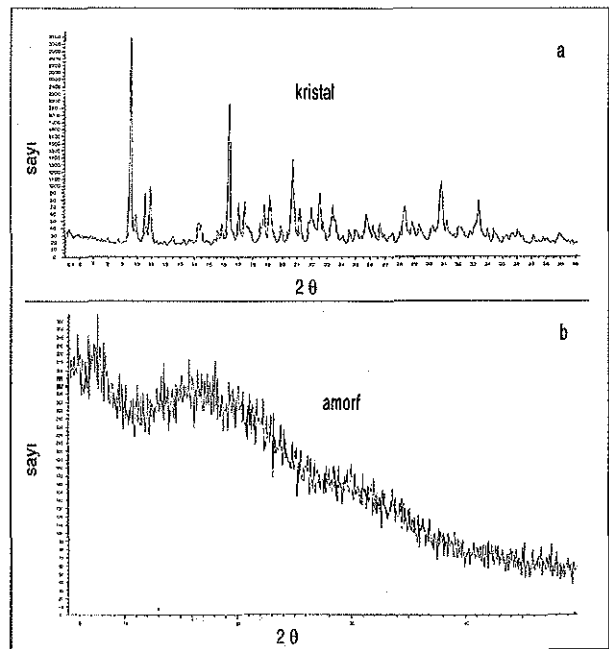
Tablo 9.3 Katı hal karakterizasyonu amacıyla kullanılan analiz yöntemleri

Kristalografik yöntemler
Tek-kristal X-ışını difraktometresi
Toz X-ışını difraktometresi
Termal analiz yöntemleri
Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC/DTA)
Termogravimetrik analiz (TGA)
Çözeltili kalorimetresi
İzotermal kalorimetri
Spektroskopik yöntemler
Infrared (IR)/Fourier transform-infrared spektroskopisi (FT-IR)
Yakın infrared spektroskopisi (NIR)
Raman spektroskopisi
Katı hal nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
Mikroskopik yöntemleri
Polarize mikroskop
Sıcak tablalı mikroskop (füzyon)
Taramalı elektron mikroskopu

Kristalografi: X-ışınları elektromanyetik spektrumda ultraviyole ve gama ışınları arasında yer alır. Kristale, X-ışını yollandığında her yönde saçılma görülür. Saçılma, kristal yapı içinde, moleküller arası uzaklıkla aynı büyüklükteki ışığın dalga boyuna bağlı olarak görülür ve belirli bir açıda (θ) tekrarlanabilir bir pik deseni (pattern) verir. Her saçılma örneği, herhangi bir madde-

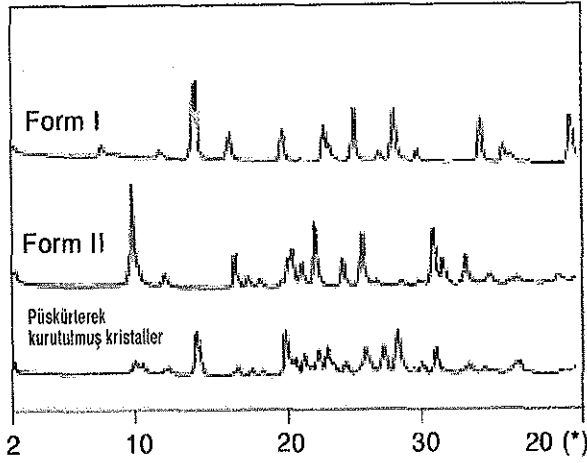
nin kristal örgüsü için spesifikdir. Amorf maddeler ise herhangi bir saçılma örneği göstermezler. Kristalen ve amorf bir maddeye ait X-ışını difraktometre örnekleri Şekil 9.4'de gösterilmiştir.

Tek-kristal X-ışını difraktometresi, kristalin yapısal özelliklerinin aydınlatılması açısından en doğru bilgiyi veren yöntemdir. Bu yöntemle, kristale ait birim hücre parametreleri, dansite, düzensizlik, moleküler yerleşim, moleküler yığılma ve hidrojen bağları gibi özellikler ortaya çıkar. Ancak, saf tek kristalin eldesi her zaman mümkün olmayabilir.



Şekil 9.4 Kristalen (a) ve amorf (b) bir maddenin X-ışını difraktometre örnekleri¹

Toz X-ışını difraktometresi ise üç boyutlu saçılmanın iki boyutlu olarak düzlemsel gösterimine olanak verir. Toz X-ışını difraktometresi verilerinin analizi oldukça karmaşıktır. Özellikle kristalen formlarda seriler arasındaki tekrarlanabilirliğin gösterilmesi ve polimorfik karışımların içindeki farklı polimorfların belirlenmesi açısından önemlidir. Asetazolamitin iki polimorfunun ve püskürterek kurutulmuş formunun X-ışını difraktometre örnekleri Şekil 9.5'de görülmektedir.



Şekil 9.5 Asetazolamitin iki polimorfunun ve püskürtürek kurutulmuş formunun X-ışını difraktometre örnekleri¹⁸

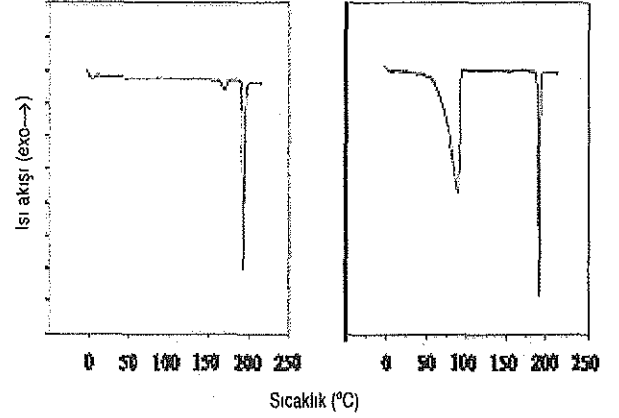
Termal Analiz Yöntemleri: Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) ve diferansiyel termal analiz (DTA), bir madde örneğinin fiziksel ve kimyasal değişimi sonucunda, sıcaklığın fonksiyonu olarak yapının kaybettiği veya kazandığı ısıyı gösterir. DTA sabit hızda ısıtma sırasında örnek ile referans arasındaki sıcaklık farkını, sıcaklık ve zamanın fonksiyonu olarak ölçer. DSC ise test örneği ile referansı aynı sıcaklıkta tutmak için gerekli enerjinin ölçülmesi esasına dayanır.

Isının kazanılması endotermik, kaybedilmesi yani ısının açığa çıkması ise ekzotermik işlem olarak tanımlanır. Endotermik işlemlere örnek olarak, erime, kaynatma, sublimasyon, uçurma, dehidrasyon veya desolvasyon, katı-katı hal geçişleri ve camsı geçiş verilebilir. Bozunma ise ekzotermik bir işlemdir¹.

Önformülasyon çalışmalarında, saflık, polimorfizm, çözme, bozunma ve yardımcı maddelerle yapılan geçimlilik çalışmalarında termal analiz yöntemleri yaygın bir şekilde kullanılır.

Kristal formların karakterizasyonu amacıyla, erime ısı (ΔH_f), erime endotermi için DSC eğrilerinin altında kalan alandan hesaplanabilir.

Keskin simetrik erime endotermi maddenin saflığını gösterirken, geniş asimetric eğriler impürite(safsızlık) varlığını veya birden fazla termal işlemin meydana geldiğini gösterir⁵. Şekil 9.6'da karbamazepinin anhidr ve dihidrat şeklinin DSC termogramları görülmektedir¹⁹.



Şekil 9.6 Karbamazepinin anhidr ve dihidrat şeklinin DSC termogramları¹⁹

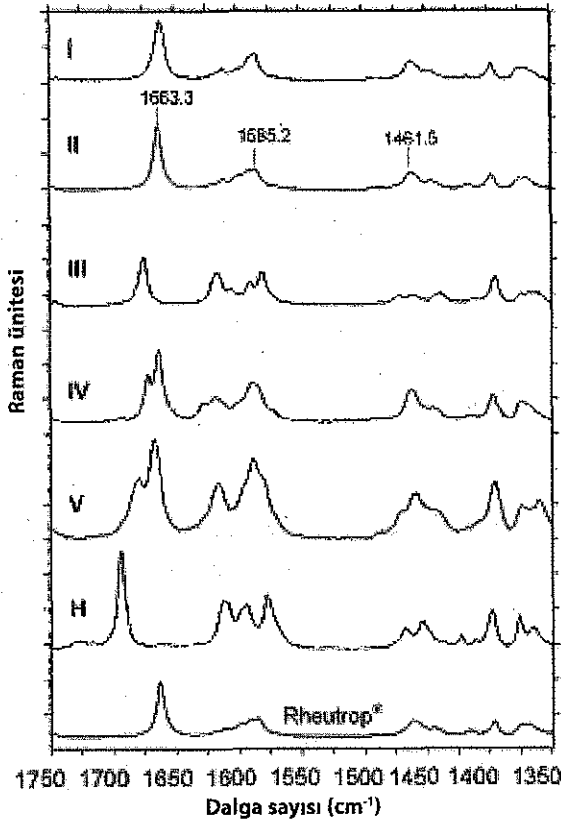
DSC sonuçlarını etkileyen pek çok değişken vardır. Bunlar arasında, kullanılan tablanın tipi, ısıtma hızı, maddenin yapısı ve kütlesi, partikül büyüklüğü dağılımı, yığılma, porozite, numunenin önceden işlem görmüş olması ve seyreltilmesi sayılabilir. İşlemler normal olarak azot atmosferinde gerçekleştirir.

Termogravimetrik analiz (TGA), sıcaklığın veya zamanın fonksiyonu olarak numune ağırlığındaki değişimin ölçülmesi esasına dayanır. Numune ısıtıldıkça ağırlık kaybını ölçen duyarlı bir terazi sistemi vardır. Desolvasyon, bozunma ve sublimasyon işlemleri TGA ile izlenebilir.

Spektroskopik yöntemler: Bu yöntemler katı maddelerin parmak izlerinin (fingerprint) elde edilmesine yarar. Kristalin-amorf bileşiklerin analizinde kullanılır. Böylece kristalizasyon ve kristalizasyon öncesi görülen kümelenelemeye bağlı yapısal değişiklikler izlenebilir¹⁷.

Katı hal spektroskopisi ayrıca benzer yapıdaki solvatların ve isomorfik desolvatların karakterizasyonuna da olanak verir.

Katı hal spektroskopisi, polimorfik karışımların karakterizasyonunda difraksiyon tekniklerini tamamlayıcı rol oynar. Ticari ürünlerin içinden de analiz yapılabilir. Şekil 9.7'de asetazepinin farklı polimorfları, hidrat şekli ve ticari kapsül içindeki FT-Raman spektrumları görülmektedir.



Şekil 9.7 Asemotazin'in farklı polimorfları (Form I-V), hidrat şekli (H) ve ticari kapsül ürün içindeki FT-Raman spektrumları²⁰.

Mikroskop Yöntemleri: Işık mikroskobu partiküllerin optik ve morfolojik özelliklerinin saptanmasına olanak verir.

Maddeler mikroskopta polarizan filtreler altında incelendiğinde izotropik veya anizotropik özellik gösterirler. Amorf maddeler veya sodyum klorür gibi kristal örgüsü kübik olan maddeler *izotropiktir* yani kırınım indisleri tektir. Bu tip maddeler polarize mikroskopta incelendiğinde ışığı geçirmezler ve siyah görülürler. Birden fazla refraktif indeksi olan maddeler ise *anizotropiktir* ve polarize mikroskopta parlak renkte görülürler. Renkler kristalin kalınlığına ve refraktif indeks farklığına bağlıdır⁵.

Polarize mikroskop, füzyon yöntemleri ile birleştirilerek (sıcak tablalı mikroskop) polimorfizmin, erime noktalarının, fazların geçiş sıcaklıklarının ve geçiş hızlarının incelenmesinde kullanılır^{5,17}.

Higroskopisite

Pek çok etkin madde, özellikle suda çözünen tuz şekilleri su buharına veya atmosfer nemine karşı duyarlıdır. Madde nemle etkileştiği zaman, nem yüzeyde adsorpsiyon, kapiller kanallarda yoğunlaşma, kimyasal reaksiyon ve aşırı durumlarda çözelti oluşumu (*delikasen*) gibi değişik mekanizmalarla birikir. Delikasen olayında katı madde çözünür ve yüzeyde ince bir film halinde su tabakası oluşur. Delikasenin tersi *efflorenstir*. Bu durumda kristal, kritik buhar basıncının altında kristalizasyon suyunu kaybeder^{1,5}.

Adsorbe edilen nem miktarı, atmosfer nemine, sıcaklığa, yüzey alanına ve nemin adsorplanma mekanizmasına bağlıdır^{5,21}.

Higroskopik maddeler için, nem seviyesinin değişmesi, kimyasal stabilite, akış ve sıkıştırılabilirlik gibi çeşitli özellikleri etkiler.

Higroskopisitesinin test edilmesi amacıyla, toz madde açık bir kap içine ince bir tabaka halinde yayılarak, doymuş sulu tuz çözeltileri kullanılarak sağlanan, kontrollü bağıl nem koşullarına maruz bırakılır. Maddenin nem çekme özelliği belirli zaman aralıklarında alınan numunelerin analiz edilmesiyle saptanır. Nem seviyesini tespit etmek amacıyla gravimetri, TGA, Karl Fischer titrasyonu veya gaz kromatografisi gibi analitik yöntemler kullanılır.

Higroskopisite, maddenin 25°C'de, % 80 bağıl nemde, 24 saat süreyle saklanması koşuluyla dört sınıfa ayrılır⁴:

- 1- *Çok az higroskopik:* Toz maddenin kütlesindeki artış % 0.2-2 (kütle/kütle)'dir.
- 2- *Higroskopik:* Toz maddenin kütlesindeki artış % 2-15 (kütle/kütle)'dir.
- 3- *Çok higroskopik:* Toz maddenin kütlesindeki artış % 15 (kütle/kütle)'den fazladır.
- 4- *Delikasen:* Sıvı oluşturabilecek miktarda suyun absorbe edilmesidir.

Çözünürlük ve Çözünme Hızı

Herhangi bir ilacın emilmesi için öncelikle çözünmesi gereklidir. Tamamen çözünmemiş olan ilaç mide bar-

sak kanalından tam olarak emilmez. Bu nedenle herhangi bir etkin maddenin sudaki ve vücut sıvılarındaki çözünürlüğünün bilinmesi ve belirlenmesi yeni ilaç keşiflerinde ve formülasyon geliştirme çalışmalarında oldukça önemlidir. Çözünürlük, bir etkin maddenin bir çözücünde normal şartlarda, belli bir sıcaklık derecesinde, çözünebildiği en fazla miktardır. Buna doygunluk konsantrasyonu veya çözünürlüğü (saturation solubility) de denilmektedir²². Eğer bu değer çözelti içine başka maddelerin ilavesi veya başka etmenlerle (sıcaklık gibi) artırılırsa, o zaman aşırı doygun (super-saturated) çözelti hazırlanmış olur. Çözünme hızı ise belli bir zaman diliminde çözünen miktardır ve dinamik bir olaydır, genellikle Noyes-Whitney ve türevi denklemler ile ifade edilir (Bkz. Bölüm 22).

Çözünürlük ve Çözünme Hızını Etkileyen Etmenler

Molekül büyüklüğü

Büyük ve organik moleküllerin küçük moleküllere göre suda daha az çözünürlüğe sahip oldukları ve genel olarak molekül ağırlığı artışı ile çözünürlüğün azaldığı bildirilmektedir²².

Ortam pH'sı ve pK_a

Pek çok çalışmada ilacın, pH 1 ile 7 arasındaki çözünürlüğü 10 mg/mL'den az ise, biyolojik ortamdaki emiliminde de problem olacağı söylenmektedir^{5,23}. Daha önce de belirtildiği gibi çözünürlük, bir maddenin belli bir sıcaklıkta birim çözücünde ne kadarının çözüldüğünü ifade eder. Deneysel olarak bunu belirleyebilmek için çözücü içine aşırı miktarda etkin madde tozundan konular; sabit sıcaklıkta tutularak ve devamlı karıştırarak dengeye gelinceye kadar bekletilir; miktar tayini yapılarak çözünürlük, miktar/çözücü hacmi (mL) olarak belirlenir. Burada etkin maddenin çözücü içinde ve ayarlanan sıcaklıkta bozunmadığından emin olunması gerekmektedir. Eğer maddenin çözünürlüğü 1 mg/mL'den az ve tablet veya kapsül şeklinde formüle edilecek ise, maddenin tuzunun kullanılmasının daha iyi bir yaklaşım olacağı belirtilmektedir⁵. Eğer sabit bir yüzeyden çözünme hızı deneyi yapılırsa, buradan da yüzeyden olan çözünme hızı değeri hesaplanabilir. Burada çözünme yüzeyi sabit tutularak çözünme hızı deneyi yapıldığından, sonuç miktar/alan/zaman şeklinde verilir. Söz konusu olan nötral bir molekül, alkol veya

steroit yapısında ise ve pK_a değeri 3'den az veya 10'dan büyükse, yani kuvvetli asit veya bazik özellikte ise, o zaman sıvı şeklinde, polietilenglikol 400 (PEG 400) içinde veya yağ içinde yumuşak jelatin kapsüle doldurulması, PEG veya gliseril triasetat içinde yarı katı veya pat olarak sert jelatin kapsüle doldurulması düşünülebilir⁵.

Maddenin asidik ortamdaki çözünürlüğü, sudaki çözünürlüğüne göre daha fazla ise, maddenin zayıf bazik özellikte olduğunu düşünebiliriz, çünkü zayıf baz, asidik ortamda tuz teşkil ederek daha fazla çözünür. Bunun tersinde de maddenin zayıf asit olduğunu düşünebiliriz. Her iki durumda da maddenin disosiasyon (ayrılma) katsayısı (dolayısıyla pK_a) ölçülebilir. Eğer hem asidik, hem de bazik ortamlarda sudakine göre daha fazla çözünme söz konusu ise maddenin *amfoterik yapıda* veya *zwitter iyon* davranışı gösterdiğini söyleyebiliriz. Eğer değişik ortam pH'larında herhangi bir çözünürlük artışı yok ise, o zaman söz konusu maddenin nötral bir molekül olduğunu söyleyebiliriz ve bu durumda pK_a ölçülemez.

Tablo 9.4 Bazı tuzların pK_a değerleri²⁴

Bazik ilaçlar Anyon		Asidik ilaçlar Kation	
Hidroklorür	-6.10	Potasyum	16.00
Sülfat	-3.00, +1.96	Sodyum	14.77
Tosilat	-1.34	Lityum	13.82
Mesilat	-1.20	Kalsiyum	12.90
Maleat	1.92, 6.23	Magnezyum	11.42
Fosfat	2.15, 7.20, 12.38	Çinko	8.96
Salisilat	3.00	Aluminyum	5.00
Tartarat	3.00		
Laktat	3.10		
Sitrat	3.13, 4.76, 6.40		
Benzoat	4.20		
Süksinat	4.21, 5.64		
Asetat	4.76		

Zayıf asit maddenin kuvvetli asidik, zayıf bazik maddenin kuvvetli bazik ortamdaki çözünürlüğüne *intrinsik* (gerçek/özgül) çözünürlüğü denir. Yani intrinsik çözünürlük maddenin non iyonize haldeki çözünürlüğüdür, çünkü bu durumlarda madde tuz teşkil etmemiştir ve sadece kendisinden bahsedilebilir^{25,26}. Genellikle 4-5°C'de tayinler yapılır, çünkü maddeler bu sıcaklıklarda genelde stabilite problemi göstermez; ancak biyofar-

masötik yaklaşımlar için 25°C, 32°C veya 37°C'deki çözünürlük değerleri daha fazla anlam taşır. Madde saf ise, çözünürlüğü de belli bir değerdedir. Tek başına kullanılmamakla beraber, saflık tayinlerinde çözünürlük değerlerine de bakılır. Maddenin çözünürlük-pH grafiği çizildiğinde, pH'ya göre çözünürlük özelliklerinin nasıl değiştiği daha iyi anlaşılabilir.

Handerson-Hasselbach denkleminde göre¹:

Zayıf baz, kuvvetli asit tuzu için:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+] - [\text{B}]} \quad (9.1)$$

Zayıf asit, kuvvetli baz tuzu için:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{AH}] - [\text{A}^-]}{[\text{A}^-]} \quad (9.2)$$

olarak verilmiştir. Burada [B], baz kısmın molar konsantrasyonunu, [BH⁺], tuzun molar konsantrasyonu, [A], asit kısmın molar konsantrasyonunu [AH], tuzun molar konsantrasyonunu ifade etmektedir. Burada, çözünürlükteki değişimlerden pK_a bulunabilir veya herhangi bir pH'daki çözünürlük hesaplanabilir. Etkin maddenin çözünürlük değeri uygun bulunmaz ise, etkin maddenin uygun bir tuzu seçilebilir. Eğer bir bileşiğin suda çözünürlüğü zayıfsa, pK_a'sını ölçmek zor olabilir. Bu şekildeki bileşiğin su ve organik çözücüdeki karışımının pK_a'sını ölçmek ve hesapla sudaki pK_a değerini bulmak sorunu çözmede bir yol olabilir. Bunun için sıklıkla kullanılan organik çözücüler: Metanol, etanol, propanol, dimetilsülfoksit (DMSO), dimetil formamit (DMF), aseton ve tetrahidrofurandır (THF). Bunlardan metanol, özellikleri suya en yakın olan ve en çok kullanılanıdır²². pK_a tayinleri için değişik başka metotlar da geliştirilmiştir²⁷. pK_a tayininde kullanılan bazı metodlar şunlardır²²:

- Potansiyometrik titrasyon,
- UV spektroskopisi,
- Çözünürlük ölçümleri,
- HPLC teknikleri,
- Kapiler alan elektroforezi,

Pek çok etkin maddenin çözünme hızı ile emilimleri arasında bir ilişki olduğu söylenebilir. Etkin maddenin

çözünme hızı 1 mg/dak/cm² dan az ise, biyoyararlanım sorunları gösterebilir.

Etkin maddenin dielektrik değişmezi

Dielektrik değişmezi, katı ilaç formları hazırlanırken çözünmeye bağlı nedenlerle oluşabilecek düşük biyoyararlanım sorunlarını çözümlenmek ve etkin maddenin daha fazla çözünürlüğe ve çözünme hızına sahip tuzlarını kullanabilmek için ön bilgiler edinmeyi sağlar. Çözünürlük maddenin pK_a'sına ve ortamın pH'sına da bağlıdır. Bir katı maddenin bir çözücü içinde çözünmesi için, katı kristal yapıyı oluşturmuş ve dengede tutan bağların arasına çözücü moleküllerin girmesi ve bu bağları zayıflatması gerekmektedir. Bu yetenek, çözücünün dielektrik katsayısı ile de ilgilidir. Örneğin suyun dielektrik katsayısı yaklaşık 80'dir. Bunun anlamı, madde su içine konulduğunda molekülleri arasındaki çekim kuvveti, araya su moleküllerinin girmesi sonucu 80 kat azalacaktır²⁸. Bu durumda kristal yapı kendini bir arada tutamaz ise, su içinde çözünecektir.

Etkin maddenin partiyon katsayısı (Dağılım katsayısı)

Partiyon katsayısı etkin maddenin çözücü ve su arasında nasıl bir dağılım gösterdiğinin ifadesidir. En çok oktanol/su partiyon katsayısı kullanılmıştır. Çünkü elimizde en çok bu çözücü sistemleri ile ilgili bilgiler literatür kaynaklarında hazırda vardır²⁹. Oktanol biyolojik membranlara partiyonu en iyi temsil eden bir çözücü olmasa da, elde hazır bilgi en çok bu çözücü ile olduğundan, yaygın olarak kullanılır. Aslında, deriden etkin maddelerin geçişinin tahmin edilmesinde başka çözücü sistemleri ve olan partiyon değerleri de kullanılmıştır³⁰.

$$\log K = \log \left[\frac{C_{\text{oktanol}}}{C_{\text{su}}} \right] \quad (9.3)$$

Partiyon katsayısı yukarıdaki denklem ile hesaplanır. Burada genelde küçük sayılar elde edildiğinden, logaritmik değerler olarak ifade edilirler^{29,30}.

Oktanol/su partiyon katsayısının bulunması için pek çok değişik metot¹ olmasına karşın, en çok kullanılan çalkalama metodudur (shake flask). Bunun için belli sıcaklıkta belli miktar su ve oktanol bir kaba konular, etkin maddenin fazlası ilave edilir ve belli zaman sonra (genelde dengeye gelmesi için bir gece bekletilir) analizler yapılarak hangi fazda ne kadar madde olduğu

bulunur ve partiyon katsayısı hesaplanır. Burada dikkat edilmesi gereken husus, oktanolün önceden su ile doyurulmasının gerekli olduğudur²⁷. Aksi takdirde oktanol çok az bile olsa bir miktar suyu içine alır ve hatalı sonuç bulmaya neden olabilir. Çünkü genelde önformülasyon çalışmalarında kullanılan madde miktarları çok azdır (<1 mg).

Yapılan yapı aktivite çalışmaları, etkin maddelerin partiyon katsayıları, molekül ağırlıkları, emilimleri ve membranlardan geçişleri arasında ilişkiler olduğunu ortaya koymuştur³⁰⁻³². Genel olarak maddelerin noniyonize hallerinin daha yüksek partiyon katsayısına sahip oldukları ve membranlardan daha fazla ve hızlı geçtikleri kabul edilir^{29,30}. log K'nın oral uygulamadan sonra emilim üzerindeki rolü incelenmiş ve genellikle log K değerleri 1 ile 3 arasındaysa, iyi emilim gösterdiği; 6'dan büyük veya 3'den küçük ise, zayıf geçiş özellikleri gösterdiği bildirilmiştir²².

Etkin maddenin çözünme hızı tayini

Bir etkin maddenin çözünme hızını saptamak için diğer çözünme hızı yöntemleri kullanılabilirse de, (Bkz. Bölüm 22) genel olarak en çok dönen disk metodu (Rotating disk method, İntrinsik çözünme hızı tayini) kullanılır²². Bu yöntemde etkin maddenin saf tozu başka bir yardımcı madde ile karıştırılmadan disk halinde sıkıştırılır ve basılır. Basılan bu tablet, çözünme hızı aletinin çubuğuna sabitlenir ve çözünme ortamına daldırılır. Yüksek dönme hızlarında (300-1000 devir/dakika), diğer yöntemlerde olduğu gibi deney yapılır.

Çözünme hızı, çözünme/zaman eğrisinin doğrusal kısmının regresyona sokulması ile elde edilir (eğim= çözünme hızı). Çözünen etkin madde miktarı sıklıkla birim zamanda birim yüzeyden çözünen miktar olarak ifade edilir (*Intrinsik çözünme hızı*), bunun için belli zamanda çözünen ilaç miktarı diskin yüzey alanına bölünür (mg/cm²/dakika).

Genel olarak, çözünme hızı diskin ortam içinde dönme hızına bağlıdır ve dönme hızının karekökü ile orantılıdır²². Etkin maddenin çözünme hızının, diskin şekline, ortamın hidrodinamik şartlarına ve viskozluğuna bağlı olarak değişebileceği göz önüne alınmalıdır. Ancak bu metodun, yüzey sabit tutulduğu için hata payının az olduğu belirtilmektedir. Genellikle hataların hidrofob

tozlarda, yoğunluğu az olup, çözelti üzerinde yüzen tozlarda ve çözeltide çöken veya yapışan tozlarda görüldüğü bildirilmektedir^{22,33}.

Çözünme doğrudan ilacın çözeltideki doymuş kısmı (çözünürlük) ile ilgili olan difüzyon tabakası tarafından kontrol ediliyorsa⁵:

$$K_1 = 0.62 D^{2/3} \eta^{1/6} \omega^{1/2} \quad (9.4)$$

denklemleri ile verilir. Burada D difüzyon katsayısı, η kinematik viskozluk ve ω açısal dönme hızıdır. Tablet alanı A, çözünme ortamının hacmi V ise ve ortamda sink koşul sağlanmışsa, (ortam doygunluktan çok uzaksa, $C_s \gg C$), çözünme hızı sadece çözünürlüğe bağlı hale gelir^{5,33,34}:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{A}{V} K_1 C_s \quad (9.5)$$

Bu durumda intrinsik çözünme hızı (İÇH)⁵:

$$İÇH = K_1 C_s \quad (9.6)$$

Handerson-Hasselbalch denklemleri ile birleştirilirse⁵:

$$İÇH = k \left[C_0 \left\{ 1 + \text{antilog}(pK_a - pH) \right\} \right] \quad (9.7)$$

Buradan da intrinsik çözünme hızının da pH'ya ve çözünürlüğe bağlı olduğu kolayca anlaşılabilir.

Çözünürlük, çözünme hızı ve partiyon katsayıları için deneyler değişik ortamlarda tekrarlanarak ortamların etkisi daha iyi anlaşılabilir. Dolayısı ile tabletin midede dağılırsa nasıl, barsakta dağılırsa nasıl çözüneceği önceden belirlenebilir. Benzer şekilde ortamda bulunan diğer iyonlar ve tampon maddelerin de etkileri önformülasyon aşamasında detaylı olarak incelenebilir.

Önformülasyon aşamasındaki bir etkin maddenin çözünürlük ve çözünme hızı sonuçlarının biyofarmasötik yorumu

Ön formülasyon aşamasındaki bir etkin maddenin ileride absorpsiyon ve biyoyararlanım problemleri yaratarak sorun çıkarmasını önlemek üzere aday etkin maddeler için bazı çözünürlük ve çözünme hızı limitleri belirlenmiştir (Tablo 9.5). Eğer aday madde bu limitlerin altındaki çözünme ve çözünme hızı değerlerine

sahipse, bunları temin edecek moleküler alternatifleri bulunmaya çalışılır veya çözücü yardımcıları, çözünürlük artırıcı maddelerin aranmasına geçilir.

Tablo 9.5 Biyofarmasötik açıdan aday etkin maddeler için belirlenmiş bazı çözünürlük ve çözünme hızı limitleri³⁵⁻³⁷.

Faktör	Limit
pH 1-7 arasındaki çözünürlük	>10 mg/mL, tüm pH'lar için ³⁵
pH 1-7 arasındaki çözünürlük ve doz	Tüm pH'lar için tüm doz 250 mL'de çözünmelidir ³⁶
Sudaki çözünürlük	>0.1 mg/mL ³⁷
pH 1-7'deki çözünme hızı	>1mg/dak.cm, tüm pH'lar için ³⁵

Çözünürlük ve çözünme hızı limitleri bu şekilde belirlenmiş olmasına rağmen, bazı ender durumlarda formülasyon geliştirme ile bu olumsuzluklar giderilebilir. Örneğin felodipin çözünürlüğü 0.001 mg/mL olmasına rağmen, uygun katı formülasyonlarından etkin maddenin tamamen emildiği belirtilmektedir³⁸. Amerikan Farmakopesi çözünürlük için aşağıdaki tabloda belirtilen tanımları vermiştir³⁹.

Tablo 9.6 Çözünürlük tanımları³⁹

Tanımlama	1 Kısım katının çözüneceği sıvı miktarı
Çok çözünür	1 Kısımdan az
Rahatça çözünür	1 – 10 Kısım
Çözünür	10 – 30 Kısım
Az çözünür	30 – 100 Kısım
Önemsiz miktarda çözünür	100- 1000 Kısım
Çok zor çözünür	1000 – 10000 Kısım
Pratik olarak çözünmez	10000 Kısımdan fazla

Çözünürlüğün artırılması

Eğer aksine bir kayıt veya olumsuz bir durum söz konusu değilse, akla gelen ilk çözücü sudur. Ancak etkin maddenin çözünürlük değerleri uygun değilse ve stabilite problemi varsa, o zaman taşıyıcı olarak su yerine başka bir çözücünün kullanılması söz konusu olabilir. En çok tercih edilmesi gereken suyla karışabilen bir çözücünün kullanılmasıdır. Aksi takdirde vücut sıvılarına karışma ve örneğin emboli oluşturma olasılığı ortaya çıkabilir. Formülasyonda kullanılan yardımcı çözücüye

“kosolvan” da denilir. Emülsiyon, topikal formülasyonlar, İM enjeksiyon çözeltileri, vb. için yağlı çözücülerde kullanılabilir. Farmasötik amaçlarla en çok kullanılan çözünürlük artırıcı maddeler gliserin, propilen glikol ve etanoldür⁵.

Çözücülerin birbirleri ile karışmaları, çözme kabiliyetleri, polar özellikleri, dielektrik değişmezleri, HLB değerleri ve çözünürlük parametresi (δ) gibi bazı değerlerle belirlenir. Daha önce de belirtildiği gibi, çözücünün dielektrik değişmezi ne kadar yüksek ise, o kadar polar demektir. Karışabilirlik yada benzerlik için çözünürlük parametrelerinin ise, birbirine benzer olması gerekmektedir^{5,28}. Örneğin pek çok etkin maddenin çözünürlük parametresi (δ) 8 ile 12 arasındadır. Oktanolün çözünürlük parametresi $\delta=10.24$ 'dür. Polar olmayan maddeler için $\delta<7$, polar etkin maddeler ve solvanlar için $\delta>13$ denilebilir⁵.

Formülasyona PEG, PVP, safra tuzları veya bazı yüzey etkin maddelerin ilavesi de etkin maddenin çözünürlüğünü artırmaktadır^{22,40}. Örneğin griseofulvin ve keto-konazol gibi suda çözünürlüğü az olan maddelerin belli derişimin üzerindeki safra tuzları varlığında, safra tuzu misellerinin arasına girerek suda daha fazla çözünürlük gösterdiği saptanmıştır⁴¹. Benzer şekilde çözünürlüğü düşük bir kalp ilacı olan puerarinin çözünürlüğünün 2-hidroksi-3-butoksil)-propilkarboksimetil-kitosan miselleri arasına sokulduğu zaman çözünürlüğünün artırıldığı belirtilmektedir⁴². Etkin maddenin çözünürlüğünün siklodekstrin türevleri ile artırılacağı de deneysel olarak gösterilmiştir^{43,44}. Bu yöntemlerde siklodekstrin moleküllerinin ortasında bulunan boşluklara etkin maddenin girmesi sağlanmaktadır. Bu şekilde etkin maddenin hem stabilitesinin artırılacağı hem de çözünme hızının artırılacağı belirtilmektedir. Ayrıca etkin maddenin PEG, PVP maddelerle hazırlanan katı dispersiyonların etkin maddenin çözünme hızını artırdığı belirtilmektedir⁴⁵.

Tozların Karakterizasyonu

Önformülasyon çalışmalarında toz teknolojisinin çok önemli bir yeri bulunmaktadır. Toz teknolojisi, tozların temel akış prensipleri, karıştırma, tablet basımı ve kapsül doldurma işlemlerini tanımlamaktadır.

Tozların akış özelliği, partiküllerin boyutları, şekilleri ve yüzey morfolojisi önformülasyon aşamasında çok önemli olup, formülasyonun içerik tekdüzeliğini (content uniformity), homojenitesini ve çözünme hızını etkileyebilir. Bu özellikler işlem geliştirme sırasında değişim gösterebilirler. Üretimde seriden seriye farklılıkları kaldırmak için bu özelliklerin belirlenmesi ve kontrol altına alınması gerekmektedir.

Partikül büyüklüğü ve şekli

Partikül büyüklüğü ve dağılımı formülasyon karakteristiğini, bitmiş ürün spesifikasyonunu ve ürünün biyoyararlanımını etkileyebilir. Örneğin süspansiyonların sedimentasyon ve flokülasyon hızı partikül büyüklüğüne bağlıdır. Ayrıca süspansiyonlarda, kristal büyümesi daha çok partikül büyüklüğü dağılım aralığı geniş olan etkin maddelerde görülür. Pulmoner hastalıkların tedavisinde partiküllerin büyüklüğü çok önemlidir. Genellikle akciğere ilaç verilmesi için partiküllerin boyutunun da 2-5 µm boyutunda olması istenir. Partikül büyüklüğü ve dağılımı özellikle tablet ve kapsül teknolojisinde çok önemlidir. Emilimi çözünme hızı ile sınırlı etkin maddelerin partikül büyüklüğü emilime etki eder. Örneğin, penisilin ve griseofulvinin dozlaması ancak partikül büyüklüğü kontrol altına alındığında standardize edilebilir.

Tozların partikül büyüklüğü değişince spesifik yüzey alanları da değişir. Bunun sonucunda ilacın vücut sıvılarında çözünme hızı değişir.

İlacın tadı da partikül büyüklüğü ile ilgilidir. Acı tada sahip bir ilacın oral yolla verilmek üzere çözelti formülasyonunun hazırlanmasında partikül büyüklüğünün fazla küçültülmesi istenmez. Çünkü partiküllerin küçültülmesi ile çözünen molekül sayısı fazla olur.

Partikül büyüklüğü ve dağılımının tayini bir ürünün önformülasyon ve formülasyon aşamalarında çok önemlidir.

Partikül büyüklüğü ve dağılımı çeşitli yöntemlerle tayin edilir. Belli başlı yöntemleri şu şekilde sıralayabiliriz:

- a) Mikroskop yöntemi
- b) Elek yöntemi

- c) Sedimentasyon yöntemi
- d) Coulter Counter ve Hiac Royco yöntemi
- e) Lazer difraksiyon yöntemi
- f) Işık saçılımı yöntemi
- g) Gaz geçirgenliği yöntemi
- h) BET adsorpsiyon yöntemi

Burada bu yöntemlerin ayrıntısına girmeden kısaca bahsedilecektir.

Partikül büyüklüğü tayininde uygun bir yöntemin seçilmesi gerekmektedir. Yöntemin belirlenmesinde toz örneğinin miktarı ve ölçülecek örneğin partikül büyüklüğü aralığı dikkate alınmalıdır. Her yöntemle her toz numunesi ölçülemez. Ayrıca partiküllerin şekillerine göre sonuçlarda farklılıklar görülür. Partiküller küresellikten uzaklaştıkça farklı sonuç alınması söz konusudur.

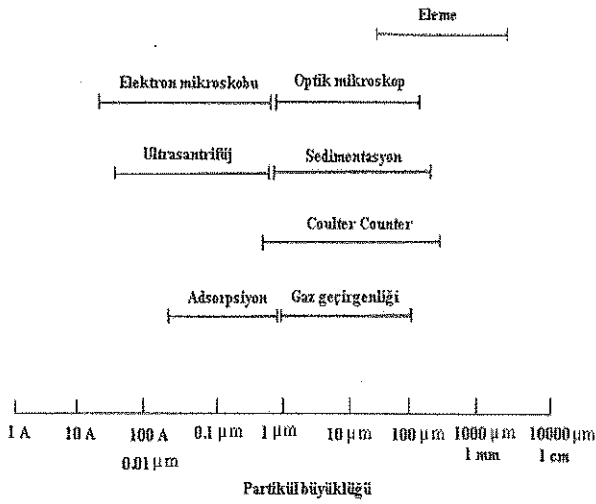
Elek analizi için toz örneğinin fazla olması istenir. Bu nedenle çok elverişli değildir. Çok küçük partiküllerin tayini zordur. Mikroskop yöntemi küçük miktardaki dozların analizi için uygun bir yöntem olmakla birlikte mikroskopta partikül sayımı yorucudur ve hata yapma riski vardır.

Coulter Counter aletinde kapiller bir akış hücresi vardır. Partiküllerin içinde bulunduğu sıvı iki elektrot arasından geçerken devamlı olarak sıvının direnci ölçülür. Elektriksel direnç değişikliğine bağlı olarak partikül hacmi ölçülür.

Son zamanlarda partikül büyüklüğü tayininde hassas ve çok küçük partikülleri de ölçebilen lazer difraksiyon ve ışık saçılımı yöntemleri kullanılmaktadır.

Partiküllerin spesifik yüzey alanları gaz geçirgenliği ve BET gaz adsorpsiyon yöntemlerine göre tayin edilir. Her iki yöntemden hareketle partiküller küresel olduğunda çapları da bulunabilir.

Spesifik yüzey alanı ve partikül büyüklüğü tayininde kullanılan yöntemlerin yaklaşık partikül büyüklüğü aralığı Şekil 9.8'de görülmektedir.



Şekil 9.8 Partikül büyüklüğü ve spesifik yüzey analizleri için kullanılan yöntemlerin partikül büyüklüğü aralıkları⁸

Tozların yüzey morfolojisi taramalı elektron mikroskopu (TEM) ile gözlemlenebilir.

Dansite

Bir toz, bir kap içine konulduğunda işgal ettiği hacim çok sayıda faktöre bağlıdır. Bunların başında partikül büyüklüğü ve yüzey özellikleri gelir. Partiküller kendi etrafında ve partiküller arasında boşluklar içerirler. Bir toz yatağı titreşim ve basınca maruz kalırsa, partiküller birinden diğerine doğru bağlı olarak hareket eder.

Tozların çeşitli şekilde dansiteleri tanımlanmaktadır. Bunlar^{5,8,46}:

- Küme dansitesi
- Gerçek (true) dansite
- Görünür (apparent) dansite
- Yerleşmiş tozun dansitesi-sıkıştırılmış dansite (Tapped density)

a) Küme dansitesi: Bir toz örneğinin dansitesi genellikle küme dansitesi olarak ifade edilir. Partikül hacmi ve por hacmini kapsar. Küme dansitesi bir tozun bir kabda işgal ettiği hacimden hareketle bulunur. Bir tozun bir silindire boşaltılmasından sonra ölçülür ve bağlı olarak gevşek bir yapı oluşur. Küme dansitesi tozun ağırlığının (m) hacmine (v) bölünmesi ile elde edilir.

$$d = \frac{m}{v} \quad (9.8)$$

Birimi g/mL'dir.

Bir tozun küme dansitesi, kristalizasyon, öğütme ve formülasyon ile değişir. Genellikle küme dansitesi, etkin madde ve yardımcı madde dansitesinde büyük farklılıklar olduğu zaman çok önemlidir.

b) Gerçek (true) dansite: Tozların partikülleri arasındaki porları ve kanalları çıktıktan sonra hesaplanır. Bir toz yatağının boş hacmi ve porozitesinin hesaplanması için bir tozun gerçek dansitesi bilinmelidir.

Toz kümesi katı partiküllerin bir araya gelmesi ile oluştuğu için partiküller arasında hava dolu boşluklar mevcuttur. Ayrıca partiküllerin üzerinde de boşluklar vardır. Bütün bu boşlukların büyüklük ve miktarı toz kümesinin porozitesini yani gözeneklilik durumunu karakterize eder.

Porozite aşağıda verilen eşitlikle bulunur^{5,46}:

$$\text{Porozite} = \frac{\text{Partiküllerin gerçek hacmi}}{\text{Tozun kütle hacmi}} \quad (9.9)$$

Küme hacmi, belli ağırlıktaki bir toz kümesinin belli şartlarda işgal ettiği hacimdir.

Ayrıca, porozite (ε), porları bulunan bir toz yatağının ve sıkıştırılmış tozun, küme dansitesinin gerçek dansiteye oranı olarak da ifade edilir. Birimi yoktur, % olarak değerlendirilir⁴⁶.

$$\text{Porozite} = 1 - \frac{[\text{Küme dansitesi}]}{\text{Gerçek dansite}} \quad (9.10)$$

Gerçek dansite tozun çözünmeyen dispersiyon ortamında disperse edilmesi ile tayin edilebilir. Eğer toz topaklanıyorsa ıslatmak için az miktarda yüzey etkin madde ilave edilir. Tozlar iç ve dış porlar içermektedir. Sıvı bu porlara girebiliyorsa, ölçülen dansite gerçek dansitedir. Bu amaç için sıvı piknometresi kullanılmaktadır.

Tozların gerçek dansitesi, konsolidasyon davranışının tayini için kullanılmaktadır.

Tozların bağlı dansitesi de küme (bulk) dansitesinin gerçek dansiteye bölünmesi ile elde edilir.

c) Görünür (apparent) dansite: Görünür dansite (g/mL), elekten geçirilmiş (40-mesh) toz kümesinin büyük bir huni yardımı ile silindire boşaltılması sonucu ölçülen hacimdir.

$$\text{Görünür dansite} = \frac{\text{Bulk dansite}}{\text{Gerçek dansite}} \quad (9.11)$$

d) Yerleşmiş tozun dansitesi-sıkıştırılmış dansite (Tapped density): Bir toz kümesi üzerine vurma (tapping) yapılarak ince partiküllerin büyük partiküllerin arasındaki boşluklara yerleşmesi sağlanır ve tozun hacmi ölçülür. Kümenin hacmi vurma sayısı ile orantılı olarak azalmaktadır. Partiküller arası boşluklar tamamen dolunca hacim azalması belli bir noktaya gelir ve durur. Sıkıştırılmış dansite (ρ_t), tozun ağırlığının (g) sıkıştırılmış hacmine (V_t) bölünmesi ile hesaplanır.

$$\rho_t = \frac{\text{Tozun ağırlığı(g)}}{\text{Sıkıştırılmış hacim(V)}} \quad (9.12)$$

Tozların küme dansitesi ile sıkıştırılmış dansiteleri arasındaki oran *Hausner oranı* olarak tanımlanır. Bu parametre tozun veya basım kütesinin sıkışabilmesi ile ilgilidir ve tablet teknolojisinde önemlidir. Tozların Hausner oranı 1.25'den küçük olduğunda iyi akış, 1.25'den büyük olduğunda ise düşük akış özelliği gösterirler⁴⁶. Kohezif tozlarda bu değer 1.6'dır (Eşitlik 9.13).

$$\text{Hausner oranı} = \frac{\text{Sıkıştırılmış dansite } (\rho_{B_{\max}})}{\text{Küme dansitesi } (\rho_{B_{\min}})} \quad (9.13)$$

Carr basılabilirlik indeksi ile tozların akış özelliği değerlendirilmektedir (Tablo 9.7). Carr indeksi aşağıda verilen eşitlikle hesaplanır.

$$\text{Carr indeksi}(\%) = \frac{\text{Sıkıştırılmış dansite-küme dansitesi}}{\text{Sıkıştırılmış dansite}} \times 100 \quad (9.14)$$

Tablo 9.7 Carr indeksi ve tozların akışı⁴¹

Carr indeksi (%)	Akış Şekli
5-15	Mükemmel
12-16	İyi
18-21	Orta dereceli
23-35	Zayıf
33-38	Çok zayıf
>40	Aşırı zayıf

Tablo 9.8 Bazı yardımcı maddelerin basılabilirlikleri ve akıcılıkları⁵

Örnek	% Basılabilirlik	Akıcılık
Celutab	11	Çok iyi
Emcompress	15	Çok iyi
Sta RX-1500	19	Orta dereceli
Laktoz monohidrat	19	Orta dereceli
Mısır nişastası	26-27	Zayıf
Dikalsiyum fosfatdihidrat (kaba)	27	Zayıf
Magnezyum stearat	31	Zayıf
Titanyum dioksit	34	Çok zayıf
Dikalsiyum fosfat dihidrat (ince)	41	Aşırı zayıf
Talk	49	Aşırı zayıf

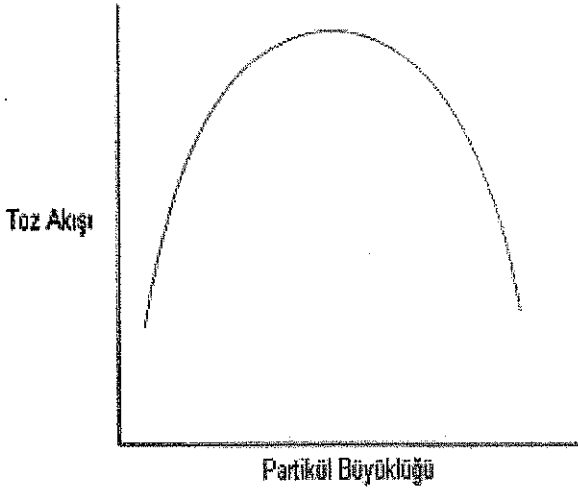
Tozların akış özellikleri

Formülasyon geliştirilmesinde tozların akış özelliklerinin değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Farmasötik tozlar serbest akış gösteren ve serbest akış göstermeyen kohezif tozlar olarak sınıflandırılabilirler. Tozların akış özellikleri, partikül büyüklüğü, dansite, partikül şekli, elektrostatik yük ve adsorbe olan nemden etkilenir.

Bazı yardımcı maddelerin basılabilirlikleri ve akıcılıkları arasındaki ilişki Tablo 9.8'de görülmektedir.

Partikül büyüklüklerine bağlı olarak akış özelliği değişir. Şekil 9.9'da da görüldüğü gibi, partikül büyüklüğüne karşı akış grafiği çizildiğinde bir eğri elde edilmektedir⁴⁶. Küçük partikül büyüklüğüne sahip tozlar

arasındaki koheziv kuvvetlerden dolayı zayıf akış görülebilir. Partikül büyüklüğü arttıkça, akış maksimuma ulaşıncaya kadar artar.



Şekil 9.9 Tozların akışı üzerine partikül büyüklüğünün etkisi⁴⁶

Yukarıda belirtildiği gibi tozların akış özelliği, partiküller arasındaki kuvvetlere bağlıdır. Bunlar elektrostatik ve Van der Waals kuvvetleridir.

Elektrostatik kuvvetler partiküllerin iletkenliğinden kaynaklanmaktadır. İletkenliği olmayan partiküller, 10^4 - 10^7 N/m² sınırları içinde yüksek kohezyon kuvveti gösterirler. Van der Waals kuvvetleri, farmasötik tozlar için en önemli kuvvetlerdir. İki küresel partikül arasındaki çekim kuvvetleri aşağıdaki eşitlikle gösterilmiştir⁴⁶:

$$F = Ad \left[\frac{A d}{12x^2} \right] \quad (9.15)$$

A = Hamaker sabiti ($L=10^{-19}$ J)

x = Partiküller arasındaki mesafe

d = Partikül çapı

Çekim kuvvetleri partiküller arasındaki mesafenin karesinin tersi ile orantılıdır. Van der Waals kuvvetlerinden dolayı, partikül büyüklüğü 50 μ m'nin altında olan tozlar genellikle iyi bir akış göstermezler.

Ayrıca partiküller arasındaki nem de tozların akış özelliğini önemli derecede etkiler. Düşük bağıl nemde, bir partikülün yüzeyi üzerinde adsorbe olan nem tabakası oluşur. % 65-80 bağıl nemin üzerinde, partiküller ara-

sında sıvı köprüler oluşacaktır. Bu durumda kapiller kuvvetlerden dolayı iki partikül arasındaki çekim kuvveti artacaktır.

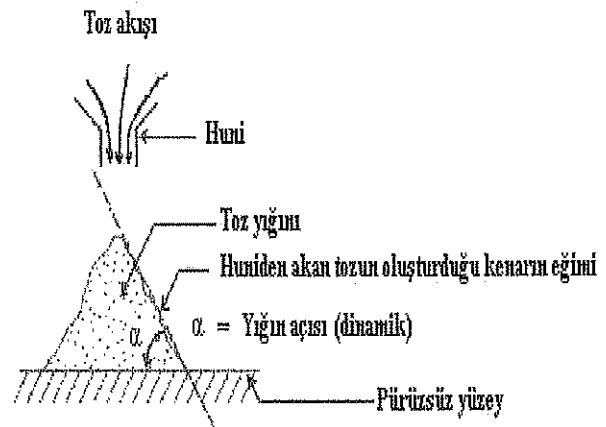
Tozların akış özelliğini tayin için çeşitli yöntemler bulunmaktadır.

Bu yöntemlerden en basiti, tozların akış hızının tayin edilmesidir. Bu yöntemde belli bir ağırlıktaki tozun, delik çapı belli bir huniden akıtılması ile tozun akma hızı saptanır. Bunun için geliştirilmiş aletler mevcuttur.

Jones ve Pilpel tarafından önerilen formül ile akış hızının (W) gerçek dansite (ρ), ağırlık (g) ve delik çapı (D_0) ile ilişkisi açıklanmıştır⁵. A ve n materyal ve partikül boyutuna bağlı değişmezlerdir.

$$D_0 = A \left(\frac{4W}{60\pi \rho \sqrt{g}} \right)^{1/n} \quad (9.16)$$

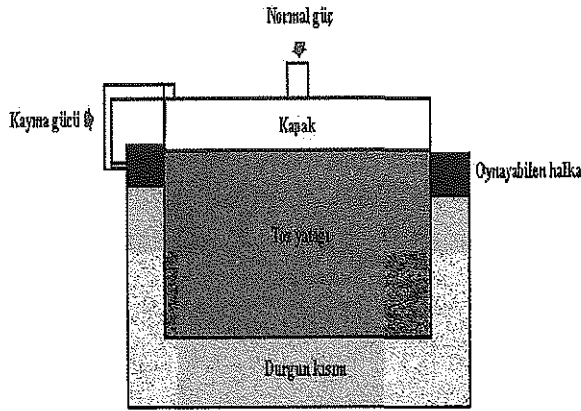
Bir diğer yöntem de, yığın açısının tayinidir. Bu yöntemde de toz bir yatay düzlem üzerine bir huniden boşaltılırsa bir koni şekli meydana gelir. Düz bir zemine oturtulmuş toz yığınının yan yüzeyi ile oturduğu düzlem arasındaki açı tayin edilir. Açının değeri, tozun akış özelliği hakkında bilgi verir. Açısı 30°'den daha küçük olan tozlar iyi akış gösterirler. Açısı 40°'den daha büyük olanlar ise akış problemi gösterirler, zor akarlar⁴⁶.



Şekil 9.10 Yığın açısı şekli⁴⁷

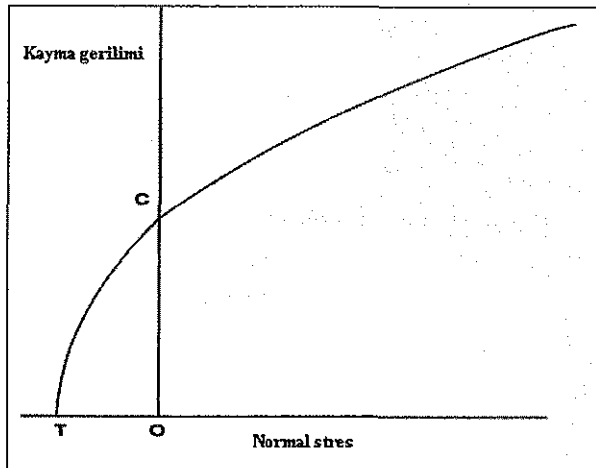
Kohesif tozların akış özelliği bir kayma hücresi (shear cell) içinde ve gerilme testleri ile değerlendirilir. Her iki yöntemde büyük miktarda toz örneğine ihtiyaç vardır.

Kayma hücresi yönteminde konsolidasyon yükü ve zamanın bir fonksiyonu olarak akış özellikleri değerlendirilir. Çok sayıda kayma hücre tipleri bulunmaktadır. En çok bilineni Jenike shear tipidir⁴⁶ (Şekil 9.11).



Şekil 9.11 Tozların akış özelliği ölçümünde kullanılan Jenike Shear Hücresi⁴⁶

Kayma hücresi, sabit küme dansitesine sahip bir toz yatağının oluşması için standart tarzda doldurulur. Dikey kuvvet toz yatağına, hareket edebilen bir halkaya yatay kuvvet uygulanır. Yatay kayma gerilimi nedeni ile toz yatağı hareket ettikçe hacim değişecektir. Bir seri test ile sabit kaymada hacim yatağında dikey yükü tayin edilir. Her kaymada farklı bir dikey yük bulunur. Sonuçlar Jenike grafiği olarak tanımlanan bir grafik kullanılarak değerlendirilir. Başlangıçtaki hareket için istenilen kayma gerilimi normal strese karşı grafiklenir (Şekil 9.12).



Şekil 9.12 Kayma geriliminin normal strese karşı grafiği⁴⁶

Eğer toz kohezif özellikte ise grafik doğrusal değildir ve orijinden geçmez. Şekil 9.12'de görülen OT konsolidasyonun gerilme kuvvetini ve OC kohezyon kısmını tanımlar. Normal kuvvete maruz kalınmadığı zaman başlangıçtaki hareket için bir kayma gerilimine ihtiyaç duyulmaktadır.

İlaç-Yardımcı Madde Etkileşmeleri

Stabil ve etkili bir ilaç şekli hazırlamak, formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin dikkatli seçimine bağlıdır. Yardımcı maddeler formülasyonlara üretim ve uygulama kolaylığı sağlamak, absorpsiyona yardımcı olmak ve etkin maddenin parçalanmasını önlemek için ilave edilmektedirler^{3,48}.

Yardımcı maddelerin farmakolojik olarak aktif olmadığı bilinmesine rağmen etkin maddelerle fiziksel veya kimyasal olarak etkileşime girebilirler. Bu etkileşim de ilacın kalitesini ve etkinliğini değiştirebilir.

Fiziksel etkileşmeler çözünme hızını, içerik tek düzelikliğini ve uygulama yolunu etkileyebilir. Yardımcı maddelerin fiziksel ve kimyasal yapılarının bilinmesi safsızlıklar ve ilgili artıkların birbirleriyle ve diğer maddelerle nasıl etkileşeceğini anlamamıza yardımcı olur.

Kimyasal etkileşme etkin maddenin parçalanmasına yol açar, böylece terapötik olarak etkili kısmın miktarı azalmakta ve parçalanma ürünleri de toksik olabilmektedir⁴⁸⁻⁵⁰.

Yardımcı maddeler etkin maddelerle doğrudan etkileşebilen fonksiyonel gruplara sahip olabilirler. Tablo 9.9'da en çok bilinen geçimsizliklere örnekler verilmiştir.

Yardımcı maddeler inorganik veya organik, sentetik veya yarı-sentetik olabilir, biyolojik veya doğal kaynaklardan sentez edilebilir. Tablo 9.9'da etkin madde - yardımcı madde etkileşmelerine ait bazı örnekler verilmiştir⁴⁸:

İyon yüklerine göre oluşan etkileşmeler

Çözünür ve iyonize olabilen yardımcı maddeler karşı iyon oluşturarak iyonize ilaçlarla etkileşirler. Bu etkileşim sonucunda da çözünmeyen özellikte ilaç-yardımcı madde kompleksi oluşur. Sodyum aljinat, sodyum

Tablo 9.9 Bazı fonksiyonel gruplarla oluşan geçimsizlikler⁴⁸

Fonksiyonel gruplar	Geçimsizlik	Reaksiyon tipi
Primer amin	Mono ve disakkaritler	Amin aldehit ve amin-asetal
Ester, siklik, lakton	Basit bileşenler	Ester-baz hidrolizi
Karbonil, hidroksil	Silanol	Hidrojen bağı
Aldehit	Amin karbohidratlar	Aldehit-amin shif bazı veya glikozamin
Karboksil		Tuz oluşumu
Alkol	Oksijen	Aldehit ve ketonlara oksidasyon
Sülfidril	Oksijen	Dimerizasyon
Fenol	Metaller	Kompleksleşme
Jelatin kapsül kılıfı	Katyonik surfaktan	Denatürasyon

karboksimetil selüloz gibi süspansiyon ajanları suda çözündüğünde negatif yüklü anyonlar oluşur. Bu çözeltiyi yüksek molekül ağırlığına ve pozitif yüke sahip neomisin ve polimiksin gibi maddelerle birlikte formüle ettiğimizde çökme gözlenir. Bu tür etkileşimler sıvı ilaç çözeltilerinde hızla ve hemen görülür⁴⁸.

2. Hidrojen verilmesi ile oluşan etkileşme:

Polivinilpirolidon (PVP veya povidone) hidrojen-veren fonksiyonel grup taşıyan ilaçlarla etkileşirler. Lansoprazol, famotidin ve atenolol PVP ile birlikte formülasyonda kullanıldığında oluşan geçimsizliğin nedeni maddelerin içinde bulunan karbonil gruplarının parçalanmalarıdır.

Suda çözünürlüğü yüksek maddelerle çalışıldığında, doğrudan etkin madde-yardımcı madde etkileşimleri daha çok görülür. Sulu çözeltilerde katı hal sistemlere göre etkileşme daha kolay olmaktadır. Katı halde fonksiyonel grupların birbirleriyle etkileşmesi daha zordur^{48,49}.

3. Laktoz ile oluşan reaksiyonlar:

Laktoz primer veya sekonder amin içeren etkin maddelerle birlikte kullanıldığında kompleks reaksiyonlar oluşturur. Bu reaksiyona "Maillard reaksiyonu" adı verilmektedir. Katı haldeki laktozun kompleks oluşturması yapıda bulunan amorf kısmın oranına bağlıdır. Amorf kısım ne kadar fazla ise, reaksiyon da o kadar fazla olur. Nişasta bazlı formülasyonlarda bu tür reaksiyonlar görülmez⁵¹.

4. Silikon dioksit ile görülen reaksiyonlar:

Silikon dioksit susuz koşullarda Lewis asidi gibi hareket ederek dehidratasyon, hidroliz, epimerizasyon, sikli-

zasyon ve transesterifikasyon reaksiyonları oluşturur. Örneğin silikon dioksit, dietilstilbestrol'un peroksit oksidasyonunu hızlandırır^{52,53}.

Geçimsizlik çalışmaları:

Bir geçimsizlik çalışması dört aşamada incelenir⁴⁸:

1. Örnek hazırlanması
2. İstatiksel tasarım
3. Saklama koşulları
4. Analiz metodu

1. Örnek hazırlanması: Etkin madde ve yardımcı madde 1:1 oranında karıştırılır. Elde edilen toz örnekleri ampullere konularak ağızları kapatılır ve uygun sıcaklıklarda saklanarak daha sonra HPLC, DSC veya TGA kullanılarak analiz yapılır. Örnek hazırlanmasında kullanılan diğer bir teknik süspansiyon tekniğidir. Etkin madde ve yardımcı madde karıştırılarak ampullere konur üzerine distile su eklenerek ampuller kapatılır. 25°C sıcaklıkta 1, 4 ve 12 hafta saklanarak analiz yapılır. Süspansiyon tekniğinin, kısa sürede etkin maddenin kimyasal instabilitesi hakkında bilgi almak için uygun bir yöntem olduğu belirtilmektedir. Katı hal tekniğinin ise katı ilaç şekilleri için daha uygun bir yöntem olduğu bildirilmektedir.

2. İstatiksel tasarım: Formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin sayısına bağlı olarak geçimlilik çalışmaları faktöriyel tasarım kullanılarak çalışma süresi kısaltılabilir.

3. Saklama koşulları: Geçimsizlik çalışmalarında kullanılan saklama koşulları sıcaklık ve neme bağlı olarak

geniş bir aralıkta değişebilmektedir. Ancak genelde geçimlilik çalışmalarında 50°C kullanılmaktadır. Bozunma reaksiyonunu hızlandırmak için bazı maddelerle daha yüksek sıcaklıkta çalışılması gerekmektedir.

4. Analiz metodu: Geçimlilik çalışmalarında kullanılan analiz metodları termal tekniklerden (DSC) kromatografik tekniklere (TLC, HPLC) ve mikrokalorimetri yöntemine kadar geniş bir aralıkta değişmektedir. DSC (diferansiyel taramalı kalorimetri) analizi geçimlilik çalışmalarında oldukça fazla kullanılmaktadır. Çalışmada mg düzeyinde madde kullanmak yeterli olacaktır. Termogramların yorumu zor olabilir ve sadece DSC sonuçlarına bağlı olarak belirtilen sonuçlar doğruyu yansıtmasa da DSC tekniği hala önemlidir ve sık olarak kullanılmaktadır. Dooren⁵⁴ DSC ile yapılan geçimlilik çalışmalarında aşağıdaki çalışma protokolünü önermektedir:

- Etkin madde ve yardımcı maddeler ayrı ayrı analiz edilir.
- Etkin madde ve yardımcı maddeler karıştırılarak analiz edilir.
- Etkin madde ve yardımcı maddeler üç hafta 55°C de bekletildikten sonra ayrı ayrı analiz edilir.
- Etkin madde ve yardımcı maddeler karıştırılır ve üç hafta 55°C de bekletildikten sonra analiz edilir.

Stabilite

İlaç geliştirilme aşamasında etkin maddenin katı ve çözelti halindeki fiziksel ve kimyasal stabilitesi çok önemlidir. Uzun vadede düşünüldüğünde, formülasyonun stabilitesi pazardaki ilacın raf ömrünü belirleyecektir. Dolayısıyla da başarılı bir formülasyon geliştirebilmek için önformülasyon aşamasında, yardımcı madde ve çalışma koşullarının seçiminde çok dikkatli olmak gerekmektedir.

Stabilite deneylerinin ana amacı etkin maddenin hassas olduğu koşulları belirlemek ve bu koşullardaki parçalanma profillerini tayin etmektir. Stabilite deneyleri ile ilgili daha detaylı bilgi Bölüm 10'da bulunmaktadır.

Kaynaklar

- 1- Steele G, "Preformulation predictions from small amounts of compound as an aid to candidate drug selection", *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, (Ed: M Gibson), Interpharm/CRC, Boca Raton, Florida, USA, 2004, s. 21-95.
- 2- Gibson M, "Introduction and perspective", *Pharmaceutical Preformulation and Formulation* (Ed: Mark Gibson) Interpharm/CRC press, Boca Raton, Florida, USA, 2004, s.1-11.
- 3- Wells JI, Aulton ME, "Preformulation" *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, s.223-250.
4. Ando HY, Radebaugh GW, "Preformulation", *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, (Ed: AR Gennaro), 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2002, s. 700-720.
5. Fiese E, Hagen TA, "Preformulation", *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, (Ed: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig) Third Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, s. 171-196.
6. Sankaya Y, *Fizikokimya*, Gazi Kitabevi, Ankara, 2003, s. 681-722.
7. Vipagunta SR, Brittain HG, Grant DJW, *Crystalline solids*, *Adv. Drug Del.Rev.*, 48, 3-26, 2001.
8. Martin A, *Physical Pharmacy*, William & Wilkins, Maryland, 1993, s.30-32, 423-452.
9. Carstensen, JT, "Preformulation", *Modern Pharmaceutics*, (Ed: GS Banker, CT Rhodes) Fourth Ed., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 2002, s. 167-185.
10. Raw AS, Furness MS, Gill DS, Adams RC, Holcombe FO, Yu LX, "Regulatory considerations of pharmaceutical solid polymorphism in abbreviated new drug applications", *Adv.Drug Del.Rev.*, 56, 397-414, 2004.
11. Rodriguez-Spong B, Price CP, Jayasankar A, Matzger AJ, Rodriguez-Hornedo N, "General principles of pharmaceutical solid polymorphism: a supramolecular perspective", *Adv.Drug Del.Rev.*, 56, 241-274, 2004.
12. International Commission for Harmonisation (ICH), *ICH Harmonised Tripartite Guideline Impurities: Guideline for Residual Solvents*, ICH Q3C, 17 July 1997.
13. Liu C, Wu, S, Chang T, Liu M, Chiang H, "Analysis of a mixture containing ampicillin anhydrate and ampicillin trihydrate by thermogravimetry, oven heating, differential scanning calorimetry, and x-ray diffraction techniques", *Anal. Chim. Acta*, 517, 237-243, 2004.
14. Yu L, "Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization", *Adv.Drug Del.Rev.*, 48, 27-42, 2001.
15. Zhang GGZ, Law D, Schmitt EA, Qui Y, "Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms", *Adv.Drug Del.Rev.*, 56, 371-390, 2004.
16. Morris KR, Griesser UJ, Eckhardt CJ, Stowell JG, "Theoretical approaches to physical transformations of active pharmaceutical ingredients during manufacturing processes", *Adv.Drug Del.Rev.*, 48, 91-114, 2001.
17. Yu S, Reutzel SM, Stephenson GA, "Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy", *PSST*, 1, 118-127, 1998.
18. Martino P, Scoppa M, Joiris E, Palmieri GF, Andres C, Pourcelot Y, Martelli S, "The spray drying of acetazolamide as method to mo-

- dify crystal properties and to improve compression behaviour", *Int. J. Pharm.*, 213, 209-221, 2001.
19. Nair R, Gonen S, Hoag SW, "Influence of polyethylene glycol and povidone on the polymorphic transformation and solubility of carbamazepine", *Int. J. Pharm.*, 240, 11-22, 2002.
20. Auer ME, Griesser UJ, Sawatzki J, "Qualitative and quantitative study of polymorphic forms in drug formulations by near infrared FT-Raman spectroscopy", *J. Mol. Struct.*, 661-662, 307-317, 2003.
21. Carstensen JT, *Pharmaceutical Preformulation*, Technomic Publishing Company, Pennsylvania, 1998, s.129-152.
22. Ungell AL, Abrahamsson B, "Biopharmaceutical support in candidate drug selection", *Pharmaceutical Preformulation and Formulation* (Ed: Mark Gibson) Interpharm/CRC press, Boca Raton, Florida, USA, 2004, s. 21-34, 97-143.
23. Hıncal AA, Memişoğlu-Bilensoy E, "Ön-formülasyon ve ürün geliştirme", *Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*, (Ed: A Gürsoy) Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul 2004, s. 435-450.
24. Martindale: The Extra Pharmacopeia, 28th Ed. The Pharmaceutical Pres, London, 1982, s. XXIV.
25. Avdeef A, Berger CM, "pH-metric solubility.3. Dissolution titration template method for solubility determination", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 14, 281-291, 2001.
26. Bergström CAS, Luthman K, Artursson P, "Accuracy of calculated pH-dependent aqueous drug solubility", *Eur. J. Pharm. Sci.*, 22, 387-398, 2004.
27. Değim T, Zaimoğlu V, Akay C, Değim Z, "pH-metric log k calculations of famotidine, naproxen, nizatidine, ranitidine and salicylic acid", *Il Farmaco*, 56, 659-663, 2001.
28. Çapan Y, "Çözünürlük ve çözünme hızına etki eden faktörler", *Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj Şekilleri*, (Ed: A. Gürsoy) Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını, İstanbul 2004, s. 85-96.
29. Flynn GL, "Physicochemical determinants of skin absorption", *Principles of Route-to-Route Extrapolation for Risk Assessment*, (Ed: T R Gerrity, C J Henry), Elsevier Science Publishing Co., Inc., New York, 1990, s.93-127.
30. Pugh WJ, Değim T, Hadgraft J, "Epidermal permeability-penetrant structure relationships: 4. Qsar of permeant diffusion across human stratum corneum in terms of molecular weight, H-Bonding and electronic charge", *Int. J. Pharm.*, 197, 203-211, 2000.
31. Değim T, Değim Z, Ağabeyoğlu I, "Prediction of elimination rate constants and bioavailability coefficients of some chemicals", *Gülhane Tıp Dergisi*, 44, 195-199, 2002.
32. Değim T, Hadgraft J, İlbasmış S, Ozkan Y, "Prediction of skin penetration using artificial neural network (Ann) modelling", *J. Pharm. Sci.*, 92, 656-664, 2003.
33. Niklasson M, Brodin A, Sundelöf LO, "Studies of some characteristics of molecular dissolution kinetics from rotating discs", *Int. J. Pharm.*, 23, 97-108, 1985.
34. Yu XL, Carlin AS, Amidon GL, Hussain AS, "Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs", *Int. J. Pharm.*, 270, 221-227, 2004.
35. Kaplan SA, "Biopharmaceutical consideration in drug formulation design and evaluation", *Drug Metab. Rev.*, 1, 15-34, 1972.
36. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR, "Theoretical considerations in the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability: A basis for biopharmaceutical drug classification", *Pharm. Res.*, 12, 413-420, 1995.
37. Hörter D, Dressman JB, "Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract", *Adv. Drug Delivery Rev.*, 25, 3-14, 1997.
38. Wingstrand KB, Abrahamsson B, Edgar B, "Bioavailability from felodipine extended release tablets with different dissolution properties", *Int. J. Pharm.*, 60, 151-156, 1990.
39. United States Pharmacopeia (USP 26-NF 21), The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD 2003.
40. Wagner J, *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications Inc., Hamilton, Illinois, USA, 1975, s.1-53.
41. Calafato NR, Pico G, "Griseofulvin and ketoconazole solubilization by bile salts studied using fluorescence spectroscopy", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 47, 198-204, 2006.
42. Weiping S, Changqing, Yanjing C, Zhiguo Z, Xiangzheng K, "Self-assembly of an amphiphilic derivative of chitosan and micellar solubilization of puerarin", *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 48, 13-16, 2006.
43. Erden N, Çelebi N, "The effect of β -cyclodextrin on solubility and dissolution rate of naproxen", *J. Fac. Pharm. Gazi*, 5, 91-99, 1988.
44. Çelebi N, "In vitro investigation of the absorption of indomethacin from its β -cyclodextrin complex with competing agents", *Pharmazie*, 44, 133-135, 1989.
45. Ruan LP, Yu BY, Fu GM, Zhu D, "Improving the solubility of amepopsin by solid dispersions and inclusion complexes", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 38, 457-464, 2005.
46. Davies P, "Oral solid dosage forms", *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, (Ed: M Gibson), Interpharm/CRC, Boca Raton, 2004, s. 379-458.
47. Lantz RJ, Schwartz JB, "Mixing", *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, (Ed: HA Lieberman, L Lachman, JB Schwartz), Second Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1990, s.1-70.
48. Crowley P, Martini L, "Drug-exciipient interaction", *Pharm. Tech.*, 13, 26-34, 2001.
49. Steele G, "Preformulation as an aid to product design in early drug development", *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, (Ed: M Gibson), Interpharm/CRC, Boca Raton, 2004, s.175-237.
50. Indrayanto G, Mugihardjo M, Handenyi R, "Compatibility study between famotidine and some excipients using differential scanning calorimetry", *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 20, 911-920, 1994.
51. Wirth DD, Baertschi SW, Johnson RA, Maple SR, Miller MS, Hallenbeck DK, Gregg SM, "Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine", *J. Pharm. Sci.*, 87, 31-39, 1998.
52. Durig T, Fassihi AR, "Identification of stabilizing and destabilizing effect of excipient-drug interactions in solid dosage form design", *Int. J. Pharm.*, 97, 161-170, 1993.
53. Holgoda MA, Fernandez M, Gines JM, Caraballa I, Rabasco AM, "Compatibility study between cartelol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry and hot stage microscopy", *Pharmazie*, 50, 195-198, 1995.
54. Von Dooren AA, Müller BW, "Purity determinations of drugs with differential scanning calorimetry (DSC) a critical review", *Int. J. Pharm.*, 20, 217-233, 1984.