

BİYOFARMASÖTİK

■ İLBİYİ AĞABEYOĞLU

Biyofarmasötik konusuna girmeden önce, temel birkaç tanımın iyi-ce anlaşılması gerekir. Bunlar:

Etkin madde: Tedavide kullanılan ve herhangi bir şekilde biyolojik etkinliği olan molekül veya madde. Bugün kullanılan dozaj şekilleri içindeki etkili madde (ler). Sözelimi, asetilsalisilik asit, ampisilin ve büyüme hormonu faktörü birer etkin maddedir. Genellikle hasta bunları doğrudan kullanmaz; bunlar bir kimyasal madde şeklindedir ("Etkin madde" olarak söylenmesi dilbilgisi açısından da yanlıştır).

Etkin maddeler çeşitli şekillerde isimlendirilebilirler:

- 1- Kimyasal isim:* Moleküllerin organik veya inorganik isimleridir. Sözelimi, 6-[D(-)- α -amino- α -fenilasetamido]penisillanik asit, (3-p-klorofenil-3-pirit-2'-yl propil) dimetilamin hidrojen maleat, 1-[1-[4,4-di (p-florofenil) butil] piperit-4-yl] benzimidazolin-2-on, kalsiyum karbonat, sodyum klorür. Bunlar bilimsel olarak tam olmakla birlikte, özellikle organik moleküllerin isimleri günlük kullanımda genellikle fazla uzun kalır ve kullanılımları pratik değildir.
- 2- Jenerik isim:* Etkin maddelerin farmakope, formüler veya ilaç kitaplarında kullanılan kısa ve pratik isimleridir. Bunlar evrenseldir ve herkes kullanabilir ve kimsenin üzerinde özellikli kullanma hakkı yoktur. Sözelimi, klorpromazin HCl, ergotamin tartarat, fluvastatin, difenilhidantoin, diazepam, sildenafil sitrat, v.b.

3- *Ticari isim*: Bir firmanın veya şahsın kendi adına kaydettirdiği patentli isimler. Aspirin, Novalgin, Diazem, Viagra, v.b.

Dozaj şekli: Etkin maddelerin uygun formülasyonlarla hastaların kullanacağı hale gelmiş şekilleridir. Sözelimi, tablet, kapsül, şurup, merhem, transdermal yama, v.b.

Preparat, müstahzar, ilaç: Hastanın eczaneden alıp kullandığı üründür. Yani hekim veya hasta tedavide etkin madde kullanmaz, müstahzar (veya preparat) kullanır. Bu preparatlar da, dozaj şekilleri tarzındadırlar. Sözelimi Aspirin, tablet; Alfasilin, kapsül; Perebron şurup; Thiocillin, merhem; Nitroderm TTS, transdermal şeklinde preparatlardır. Halkın günlük ağızla söylediği ilaçlar bunlardır. Bunlar genellikle ticari ürünlerdir. İsimleri, kayıtlı, ticari markalardır, başkaları kullanamaz.

Jenerik preparatlar: Piyasaya çıkarılan, fakat ticari bir isim konmayıp, farmakopedeki veya genel jenerik isimleriyle kullanılan preparatlardır. Sözelimi, asetilsalisilik asit tableti, metamizol tableti, çinko oksit merhemi, ampisilin kapsülü gibi. Bu tarz preparatlar Türk ilaç piyasasında çok azdır. Ayrıca, patent süresi dolduktan sonra piyasaya diğer firmalar tarafından çıkarılan preparatlara da denir.

İnnovator firma, bir etkin maddeyi bulan, araştırıp geliştirerek piyasaya ilk müstahzarını süren firmadır. Belli bir süre etkin maddenin patent hakkına sahiptir. Dolayısıyla belli bir süre piyasada tek ürün olacaktır. Patent süresi boyunca firma, o ilaç için yaptığı harcamaları çıkarmak zorundadır. Bu rakam, 2004 yılı itibarıyla 800 milyon ABD Dolarıdır. Diğer taraftan, elbette ki ilacın fiyatı, Sağlık Otoritesinin onayından geçmek durumundadır.

Jenerik firma, bir etkin maddenin patent süresi bittikten sonra, piyasaya o ilaçla ürün çıkartan diğer firmalara denir. Ayrıca, kendilerinde herhangi bir ruhsat olmayıp, ruhsatlı başka firmalara fason olarak üretim yapan firmalar da bu gruba girer.

Biyofarmasötik: Laboratuvarında veya endüstride hazırlanan dozaj şekilleri, en iyi teknolojiyle hazırlandıktan sonra farmasötik kalite denetimlerinden geçerler.

Bunlar, fiziksel boyutlarının ölçülmesinden, içerdiği etkin madde miktarı ve de dozaj şeklinin türüne göre çeşitli denetimlere kadar gider. Her imalat *boyunca* ve *sonrasında* yapılan bu denetimler, daha önceden belirlenmiş sonuç değerlere göre kıyaslanır ve standardı tutturamayan ürünler başarısız kabul edilerek terk edilir. Hazırlanmış olan ürünlerin bu standartları tutturması şarttır, fakat yeterli değildir. Atmışlı yıllara kadar bu denetimlerin yeterli olduğuna inanılıyordu. Ancak piyasada bulunan ve o zamanki in vitro standartları karşılayan birçok ürünün biyolojik etkinlik bozukluğu gösterdiği görülünce, konuya daha geniş kapsamlı yaklaşılması gereği ortaya çıktı (sözelimi, kalp ilacı digoksin). Yani hazırlanmış ürünlerin hem farmasötik kalite denetimlerinde başarılı olmaları, hem de in vivo koşullarda denetlenerek etkinliklerinin kanıtlanması gerekmektedir. Böylece, hazırlanan ürünlerin in vivo davranışlarının da incelenmesi sözkonusudur. Hatta, formülasyon çalışmaları sırasında in vivo koşulların da göz önüne alınarak araştırma ve geliştirmelerin yapılması gerekmektedir. İşte bu inceleme, **biyofarmasötik** diye isimlendirilen bilim dalının ana konusudur. "Biyofarmasötik" teriminin isim babası olan Wagner, bu terimi ilk defa kullandığı 1961 tarihli makalesinde şöyle tanımlamıştır^{1,2}:

Biyofarmasötik, hayvanlarda ve insanda izlenen biyolojik etkilerin özellikleri ve yoğunlukları arasındaki ilişkileri ve aşağıdaki hususları kapsar:

1. *Etkin maddenin yapısının özellikleri (ester, tuz, kompleks, v.b.),*
2. *Fiziksel durumu, partikül büyüklüğü ve yüzeysel alanı,*
3. *Etkin maddeyle beraber bulunan yardımcı maddelerin varlığı veya yokluğu,*
4. *Etkin maddenin verildiği dozaj şeklinin türü,*
5. *Dozaj şeklinin imalatında kullanılan farmasötik yöntemler.*

Dolayısıyla biyofarmasötik, dozaj şekillerinin biyolojik yanıt üstündeki bütün etkileri ile, dozaj şekli içindeki etkin madde ve dozaj şeklinin kendisinin üzerindeki tüm olası fizyolojik etkileri kapsar.

Burada vurgulanan husus, *dozaj şeklidir*. Yani, imal edilmiş dozaj şekli ürünlerin in vivo ortamda izlenerek, amacına uygun biyolojik etki gösterdiklerinin kanıtlanması gerekmektedir. Esasen hasta, hiçbir zaman kimyasal madde kullanmaz, mutlaka bir dozaj şekli kullanacaktır. Dolayısıyla, *etkin maddelerin biyoyararlanımlarından bahis edilemez*; ancak dozaj şekillerinin biyoyararlanımlarından söz edilebilir.

Uygun biyolojik etki aşağıdaki konularda çalışmalar yapılarak elde edilebilir³:

- 1- *Etkin maddeyi tuz, ester veya kompleks şeklinde vermek.*
- 2- *Etkin maddenin fiziksel özelliklerini değiştirerek optimum biyolojik etki elde edilebilir. Sözelimi, kristal şekilleri veya partikül büyüklüğünün küçültülmesi. Bu sonuncusu, partikülün yüzey alanını artırarak daha hızlı ve kolay emilmesini sağlar.*
- 3- *Dozaj şeklini değiştirerek.*
- 4- *Formülasyon içindeki yardımcı maddeleri ve oranlarını değiştirerek. Sözelimi, dolgu maddeleri, bağlayıcı, dağıtıcı veya kaydırıcıların oranlarının değiştirilmesi, biyolojik etkide değişiklik oluşturabilir.*
- 5- *İmalat ve depolama koşullarında değişiklikler yaparak. Bunlar, granülasyon türü, tablet basma basıncı ve basım hızıyla, imalat ve depolama ortamının sıcaklık ve nemini optimum hale getirmek olabilir.*

Bugün, sadece iyi imalat koşullarında bir ürün hazırlanması da yeterli değildir. Hazırlanmış ürünün kullanılması önerilen koşullarda, sağlıklı gönüllüler veya hastalarda in vivo denenerek etkinliğinin kanıtlanması şart olmuştur. Yukarıda bahsedildiği üzere, sadece ürünün davranışı değil, ayrıca ürünün bulunduğu fizyolojik ortamın da ürün üzerinde ne gibi etkiler yaptığının bilinmesi gerekmektedir.

Biyoyararlanım

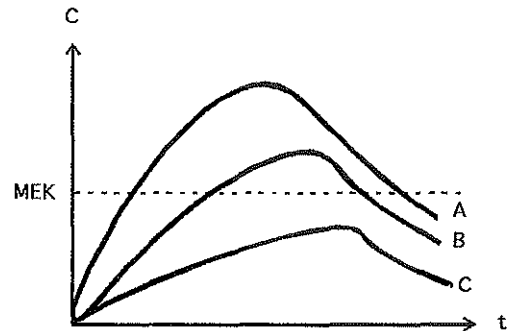
Şimdiye kadar anlatılan bütün bu gelişmeler ortaya yepyeni bir kavram getirmiştir:

Biyoyararlanım (Bioavailability, Bioverfügbarkeit, Biodisponibilité veya kısaca BY veya BA): Tanım olarak biyoyararlanım, emilmeli bir yoldan verilmiş olan bir müstahzardan etkin maddenin kan dolaşımına geçiş oranı ve hızıdır. Bundan şunlar kastedilmektedir:

- 1- *Emilmeli yoldan verilmiş olan preparatın içerdiği etkin maddenin tümü kana geçmelidir; yani emilim % 100 olmalıdır. Buna, geçiş oranı (extent of absorption) denmektedir.*
- 2- *Emilen etkin madde, hızlı bir şekilde kana geçmelidir. Etkin maddelerin biyolojik etki gösterebilmeleri için plazmada minimum bir derişimde bulunmaları gerekir. Buna minimum etkili derişim denmektedir (MEK). Kana çok yavaş geçen bir etkin maddenin, hepsi emilse bile, bu seviyeye ulaşacağı şüphelidir. Şekil 22.1'deki A profili yüksek ve iyi bir kan düzeyi sergilerken, B profili daha düşük bir kan düzeyi göstermiştir ve plazma düzeyinin MEK üzerinde kalış süresi azdır. C profilinin ise, MEK üstüne çıkamadığı için, hiç etkisi yoktur (Ayrıca her üç profilde C_{max} ve t_{max} 'ların nasıl değiştiği, okuyucunun gözünden kaçmamalıdır). Dolayısıyla hız kavramı da, biyoyararlanımın tanımına böylece girmektedir.*
- 3- *Biyoyararlanım denildiği zaman kastedilen diğer bir husus, o dozaj şeklinden elde edilen plazma profilinin kendisidir. Dolayısıyla Şekil 22.1' de, aynı etken maddeyi içeren üç ayrı müstahzarın biyoyararlanımları verilmiştir. Esasen bu şekildeki profiller, 1. ve 2. maddelerde ileri sürülen hususların sonucunda ortaya çıkmışlardır. Yani profiller, biyoyararlanımın sonucudurlar.*

Ancak burada bir hususu da belirtmek gerekir:

Akut tedavide, hastanın kan ilaç seviyesinin en kısa zamanda tedavi edici seviyeye gelmesi önemlidir. Sözelimi dışı ağrıyan bir hasta, aldığı analjezik ilacın hemen etki etmesini beklemektedir.



Şekil 22.1 Biyoyararlanımı değişik ilaçlara ait kan profilleri

Keza astım krizi geçiren veya hiperglisemi şokunda olan bir hasta rahatsızlığının geçmesi için acil bir beklenti içindedir. Buna karşılık, bazı antihipertansif ilaçlarda olduğu gibi, yan etkilerin önlenmesi için, ilk aşamada yüksek kan düzeyi istenmeyebilir. Dolayısıyla, etkin maddenin ve tedavinin özellikleri önemli olmaktadır.

Bugün imal edilen bir müstahzar, farmasötik kalite denetimlerinden geçtikten sonra da ilaveten, biyoyararlı olmak zorundadır. Bunun kanıtı, formülasyon geliştirme aşamasında yapılması zorunlu olan biyoyararlanım ve biyoeşdeğerlik çalışmalarını ortaya konur. Ancak bu verilerden sonra Sağlık Otoriteleri, o müstahzara ruhsat verebilir.

Bu arada, bir başka noktaya da değinmek gereklidir: Tedavide kullanılan etkin maddelerin hepsinde biyoeşdeğerlik çalışması gerekmemektedir. Sudaki çözünürlüğü ve de emilimi yüksek bazı etkin maddeler, mide-barsak kanalında da hemen çözünüp emilirler; bu açıdan bir sorun yaratmazlar. Buna karşılık bu tarz etkin maddelerin sayısı azdır.

Biyoyararlanım kavramının evrimi

Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (Food and Drug Administration, FDA) 1977 yılında biyoyararlanımı şöyle tanımlamıştır⁴:

Bir dozaj şekliinden emilen etkin madde veya terapötik kısmın etki yerine taşınma hız ve oranı.

Burada etkin maddenin etkili olduğu dokuya gitmesinden bahsedilmektedir. Biyoyararlanım konusundaki bilgilerin henüz tam oturmadığı bir zamanda yapılmış bir tanımdır bu.

Avrupa Birliğinin en tepedeki ilaç kuruluşu EMEA, (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) biyoyararlanım konusunda 2001 yılında aşağıdaki tanımlı yapmıştır⁶:

Biyoyararlanımdan kastedilen, bir farmasötik şekilden bir etkin maddenin veya onun terapötik kısmının, genel dolaşıma taşınan oranı ve hızıdır.

Burada vurgulanması gereken husus, etkin maddenin sadece kana geçmesinin amaç olduğudur. Kana geçen etkin maddenin ilgili dokuya gideceği varsayılmaktadır. Aksi takdirde, dokulardaki etkin madde derişimleri-

nin saptanması sözkonusu olacaktır ki, bu hiç de pratik değildir (Sözgelimi beyin dokusu).

Biyoyararlanım/Biyoeşdeğerlikle ilgili önemli bir uluslararası toplantıda (Bio-International, Bad Homburg/Almanya, 1994) biyoeşdeğerlik tanımı şu şekilde yapılmıştır⁵:

Aynı molar dozlarda, zamana karşın derişim profilleri, terapötik ve/veya istenmeyen etkileri yeterince benzer olup, klinik olarak anlamsız farklı olmaları durumunda, iki farmasötik ürün biyoeşdeğer kabul edilir.

İki tür biyoyararlanım vardır⁷:

- 1- **Mutlak Biyoyararlanım (MBY, Absolute BA):** İlacın tamamen kana geçen bir yolla verildiğinde (sözgelimi i.v. yolla), elde edilen kan derişimi-zaman eğrisi ve bu eğrinin altında kalan toplam alan. Bu değer % 100 olarak kabul edilir ve referans olma durumundadır. Deneme ilacından (test preparatından) emilim yoluyla elde edilen alan bu alanla orantılanır.
- 2- **Bağıl Biyoyararlanım (BBY, Relative BA):** Biyoyararlanımın, iyi veya emiliminin tam olduğu kabul edilen bir preparata kıyasla değerlendirilmesi. Kan derişimi-zaman eğrisi ve bu eğrinin altında kalan toplam alan. Bu durumda, elde edilen profilin referans kabul edilen preparatın oluşturduğu aynı eğri altındaki alana bölünüp, 100 ile çarpılması ile elde edilir. Diğer taraftan aynı hesap, C_{max} üzerinden de yapılabilir.

Sonuçta bağıl biyoyararlanım (BBY),

$$BBY(\%) = \frac{AUC_{test} \cdot Doz_{ref}}{AUC_{ref} \cdot Doz_{test}} \cdot 100 \quad (22.1)$$

veya

$$BBY(\%) = \frac{C_{max, test} \cdot Doz_{ref}}{C_{max, ref} \cdot Doz_{test}} \cdot 100 \quad (22.2)$$

olmaktadır. Aynı mantıkla mutlak biyoyararlanım (MBY),

$$MBY(\%) = \frac{AUC_{test} \cdot Doz_{IV}}{AUC_{IV} \cdot Doz_{test}} \cdot 100 \quad (22.3)$$

veya

$$MBY(\%) = \frac{C_{\max \text{ test}} \cdot \text{Doz}_{\text{IV}}}{C_{\max \text{ IV}} \cdot \text{Doz}_{\text{test}}} \cdot 100 \quad (22.4)$$

olmaktadır. Yukarıdaki denklemler, onu öneren ilk bilim adamı olması sıfatıyla, *Dost denklemi* olarak bilinmektedir^{8,9}.

Aşağıda anlatılacak olan biyoeşdeğerlik kavramı da, bir bağıl biyoyararlanımdır.

Biyoeşdeğerlik (Bioequivalence veya kısaca BE)

Piyasada aynı etkin maddeyi içeren birçok preparat bulunmaktadır. Hastaya, doktorun yazdığı marka değil de, aynı etkin maddeyi içeren başka bir firmanın preparatı sık sık verilmektedir. Buna, yerine verme (veya süstitüsyon) denmektedir. Bu olay eczane eczacılığı alanında çok önemlidir. Bu olgu, preparatlar arasında eşdeğerlik kavramını doğurmaktadır. Piyasa preparatları açısından, preparatlar arasında eşdeğerliğin varlığından veya yokluğundan söz edilebilir (*Eşdeğerlilik veya eşdeğersizlik*). Önce, eşdeğeriikten nelerin kastedildiğine bir bakalım:

Kimyasal Eşdeğerlik: Aynı etkin maddeyi aynı miktarlarda içeren, fakat değişik imalatçılar tarafından farklı yardımcı madde ve farklı teknolojilerle hazırlanmış ve ticari isimleri de farklı olan müstahzarlardır. Bu preparatların, geçerli ve yasal olan farmakopenin öngördüğü koşulları yerine getirmesi yeterlidir. Bazı ülke farmakopelerinde herhangi bir in vivo denetim söz konusu değildir. Sözelimi piyasada bulunan ve alfabetik sırayla, Algo, Asabrin, ASP, Aspinal, Aspirin, Asporan, Ataspin, Ecopirin, İşaspin, ve Opon ticari isimli tabletlerin hepsinde aynı dozda asetilsalisilik asit vardır ve kimyasal eşdeğerdirler. Bu kavram bizim yönetmeliğimizde yoktur.

Farmasötik Eşdeğerlik: Bizim yönetmeliğimizde olan bu kavram, kimyasal eşdeğerliğin, dozaj şekli de aynı olanıdır (Amerikan Eczacılar Birliği, bu kavrama ilaveten farmasötik eşdeğerlerin biyoeşdeğer olma koşulunu getirmiştir).

Biyoeşdeğerlik (BE): Yeterince yakın biyoyararlanım gösteren farmasötik eşdeğerlere denir. Yönetmelikte yer almaktadır. "Yeterince yakın"dan ne kastedildiği önemlidir. Kasıt, *benzer biyoyararlanımdır*. Aksi bir öneri yoksa bu, referansa göre % 80-125 arasındadır. İleride ayrıntılı olarak gösterilecek olan BA/BE ölçütlerinin % 90 olasılıklı güven aralıkları bu sınırlar içinde olmalıdır. Biyoeşdeğerlik, bilimsel ve istatistiksel yönden kesin ve denetimli olarak, sağlıklı gönüllü insanlarda yapılan in vivo biyoyararlanım çalışmalarıyla saptanabilir.

Biyoeşdeğerlikte altın kural

Herhangi bir biyoyararlanım çalışması yapmadan, hiçbir ilacın biyoeşdeğerliği konusunda konuşmamaktır. Yani, marka, firma, fiyat, ruhsat yeniliği, v.b. hususları ileri sürerek, açık veya kapalı bir şekilde bir müstahzarın eşdeğerliği veya eşdeğersizliği üzerinde yorum yapmamaktır.

Terapötik Eşdeğerlik: Aynı tedavi edici etkiyi ve güvenliği gösteren farmasötik eşdeğerler. Sınırları kesin bilinmeyen bir türdür. Yönetmelikte yer almaktadır.

Buna karşılık bazı çevreler bu tanıma, biyoeşdeğer preparatları sokmaktadır. O zaman bu eşdeğerliğin önemi çok artmaktadır.

Klinik Eşdeğerlik: Benzer klinik yanıtı gösteren farmasötik eşdeğerlerdir. Kapsamı oldukça geniştir. Kesinlik yoktur. Belki ferdi olarak, hekimler veya eczane eczacıları açısından, *sadece yol gösterici ve kişisel fikir olarak* bir anlam ifade edebilir (Hekim, uzun süredir kullandığı bir markanın etkili olduğunu görmüş olabilir veya bir eczacı, izlediği hastalarının kullandığı markalar sonucunda, olumlu veya olumsuz bir sonuç aldığını bilebilir).

Farmasötik Seçenek (Farmasötik Alternatif): Müstahzardaki etkin maddenin kimyasal olarak aynı çekirdek olmakla beraber, *değişik türevler, değişik tuzlar, değişik dozaj şekilleri veya değişik dozlarda* olması. Sözelimi,

1- *Eritromisin etilsüksinat ile eritromisin stearat (değişik türev).*

- 2- Tetrasiklin HCl ile tetrasiklin fosfat (değişik tuz).
- 3- Parasetamol tablet ile parasetamol kapsül (değişik dozaj şekli).
- 4- Aspirin tablet 500 mg ile Aspirin Bebek çiğneme tableti 100 mg (değişik dozaj şekli, değişik doz).

Doğal olarak yukarıdaki kıyaslamalar (farmasötik seçenekler), kandaki etkin madde çekirdeği derişimlerinin biyoeşdeğer olması kaydıyladır.

Biyoeşdeğer olan piyasa müstahzarları tedavide birbirleri yerine kullanılabilirler (süstitüsyon).

Biyoyararlanım Ölçütleri

Bir preparatın verilmesiyle oluşan biyoyararlanım, aşağıdaki ölçütlerle değerlendirilir:

- 1- Eğri Altında Kalan Alan (EAA, Area Under The Curve, AUC).
- 2- Plazma Doruk Derişimi (C_{max}).
- 3- Plazma Doruk Derişimine Erişme Süresi (t_{max}).
- 4- İdrarla Atılan Toplam Etkin Madde Miktarı (A_u^∞).
- 5- İdrarla Atılma Hızları ($\Delta A_u / \Delta t$).

1- Eğri altında kalan alan (AUC)

Kan derişimi-zaman eğrisinin altında kalan alandır. Standardize edilmiş, kuralları bilimsel olarak belli in

vivo çalışmalarla yapılan ve yeterli sayıda sağlıklı gönüllülerle yapılmış deneyler sonunda elde edilen plazma profilinin altında kalan alan. Deneyin başladığı ana 0 dersek, sözgelimi 0.25, 0.5, 0.75, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96, 120, 144, 160, v.b. saatlerde kan örnekleri alınıp, plazma derişiminin saptanmasıyla bu eğri ortaya çıkar (Şekil 22.2).

Bu eğri için iki tane alan sözkonusudur:

- a- Sıfırdan son noktaya (AUC_{last} , $AUC_{0 \rightarrow n}$).
- b- Sıfırdan sonsuza ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$).

Esas önemli olan, sıfırdan sonsuza olan alandır.

AUC'nin hesaplanması

Bu amaçla, başlıca iki yöntem kullanılmaktadır:

- a- *İntegral yöntemi.*
- b- *Trapez Yöntemi (Yamuk Yöntemi).* Bu yöntem de, iki türdür:
 - I- *Doğrusal AUC*
 - II- *Logaritmik AUC*

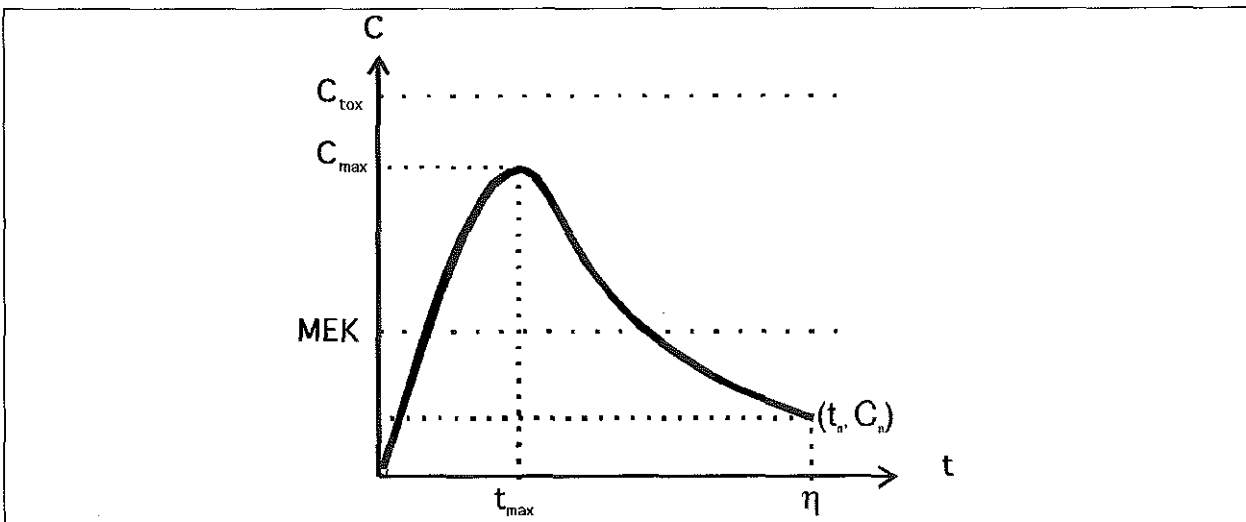
Şimdi bu yöntemlerin uygulanışını görelim:

İntegral Yöntemi

Bilindiği üzere, doğrusal farmakokinetiğe uyan ilaçları tanımlayan genel denklem

$$C = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t} \quad (22.5)$$

şeklinde dir. Böyle bir denklemin sıfırdan sonsuza integrali alınınca, eğri altındaki alan bulunur. Yani,



Şekil 22.2 Plazma derişimi-zaman eğrisi

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \int_0^{\infty} C dt = \int_0^{\infty} \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t} dt = \sum \frac{C_i}{\lambda_i} \quad (22.6)$$

olmaktadır. Bunu bir örnekle gösterirsek:

Örnek 22.1 Bir ilacın deneklere verilip oluşturduğu kan profili çıkarılmıştır. Bu profil şu denklemle tanımlanmıştır:

$$C(\mu\text{g/mL}) = 45e^{-0.1t} - 50e^{-1.2t}$$

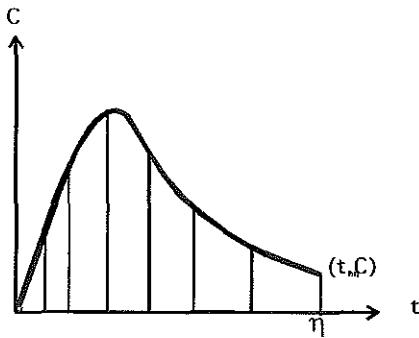
Bu eğrinin altında kalan alan

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \sum \frac{C_i}{\lambda_i} = \frac{45}{0.1} - \frac{50}{1.2} = 408 \mu\text{g saat} / \text{mL'dir}$$

Bu toplamın cebirsel olduğuna dikkat edilmelidir. Doğal olarak, bu yöntemin uygulanabilmesi için, kan profilini tanımlayan denklemin saptanmış olması gerekmektedir.

Trapez yöntemi (Doğrusal AUC)

Plazma profilini oluşturan noktalar, koordinatları ile beraber grafiğe geçirilir ve her noktadan $[P_n(t_n, C_n)]$ x eksenine birer izdüşüm çizilir (Şekil 22.3).



Şekil 22.3 Plazma profilinin dilimlenmesi

Böylece eğri altında kalan alan, bir dizi yamuğa (trapeze) dönüşür.

Şekil 22.3'deki trapezlerin alanları ayrı ayrı hesaplanıp toplandığında ortaya $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ çıkacaktır. Trapezlerin her birinin alanı, denklem olarak gösterilir ve toplanırsa,

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = \sum_{i=1}^n 0.5 (t_n - t_{n-1}) (C_n + C_{n-1}) \quad (22.7)$$

ilişkisi ortaya çıkar. İlk nokta orijin (0,0) olarak alındığında, bir üçgen olan ilk alanın da, yine trapez denklemiyle hesaplanabileceği açıktır.

Trapez yönteminin, İ.V. verilerde sürekli içbükeylik olduğundan dolayı biraz fazlalık göstermekle beraber, oral ve İ.M. verilerde genellikle tutarlı sonuçlar verdiği kabul edilmektedir.

Bu trapezlerin alanları teker teker hesaplanıp toplandığında, son deneysel noktaya kadar olan toplam alan ($AUC_{0 \rightarrow n}$) hesaplanmış olur. Halbuki biyoyararlanım saptanmasında sıfırdan sonsuza olan alan gereklidir ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$). Bunu bulabilmek için, plazma profilini tanımlayan denklemin n'den sonsuza integrali alınır:

$$AUC_{n \rightarrow \infty} = \int_n^{\infty} C dt = \frac{C_n}{\lambda_1} = \frac{C_n}{k_d} \quad (22.8)$$

Diğer bir deyişle, en son deneysel noktanın derişimi uzaklaşma hız değişmezine bölünürse bu alan elde edilir. Bu durumda toplam alan,

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow n} + AUC_{n \rightarrow \infty} \quad (22.9)$$

olmaktadır.

Önemli Not: Burada, bir noktaya değinmekte fayda vardır. Yukarıda sözü edilen bu en son nokta (C_n) aslında büyük bir olasılıkla, düşük bir derişim olup, burada analiz hataları daha yüksek olma eğilimindedir. Bundan dolayı, bağıl olarak daha fazla hata içeren bu noktadan giderek, nisbeten hatalı bir AUC yerine, biraz daha güvenilir bir değer hesaplamak daha doğru olacaktır. Bunun için hesapta, C_n yerine \hat{C}_n (C_n şapka) kullanılmaktadır. Bu son terim, kan derişimini tanımlayan denkleme (çoküslü denkleme) t_n değeri konularak hesaplanır. Böylece, hesapla bulunan \hat{C}_n değeri, tek noktalı (ve de hata içermesi olasılıklı) bir değer olmak yerine, kendinden daha önceki (ve de değerleri nisbeten daha büyük olduğu için daha az hata içeren) noktalara dayanarak hesaplanmış olduğundan, daha güvenilir sonuçlar verecektir. Böylece 22.9 denklemi

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = AUC_{0 \rightarrow n} + \frac{\hat{C}_n}{k_d} \quad (22.10)$$

şeklini alacaktır.

Bu hesaplar bir örnekle gösterilebilir:

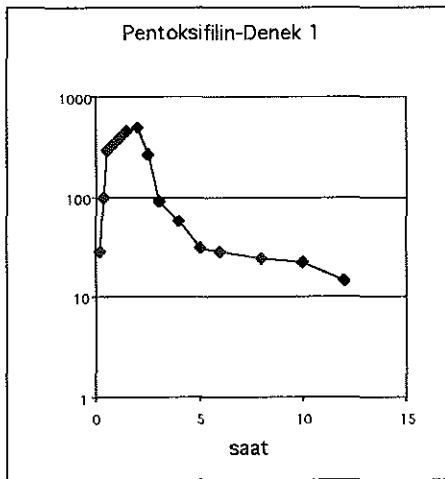
Örnek 22.2 Teksin ve Ağabeyoğlu¹⁰ yaptıkları çalışmada pentoksifilini deneklere oral yoldan vererek Denek 1'den Tablo 1'deki kan düzeylerini elde etmişlerdir. Bu kan profilinin altında kalan alanı bulunuz.

Tablo 22.1 Doğrusal alan hesabı

t(saat)	C(µg/mL)	Alan	Yığ.Alan
0	0		
0.167	28.5	2.38	2.38
0.333	99.9	10.66	13.0
0.5	285	32.14	45.2
0.75	321	75.75	121
1.1	380	122.7	244
1.5	455	167	411
2	487	235.5	646
2.52	262	194.7	841
3.02	90.7	88.18	929
4	56.8	72.28	1001
5	30.8	43.8	1045
6	28.3	29.55	1075
8	24	52.3	1127
10	22.2	46.2	1173
12	14.8	37	1210

Yanıt:

Veriler yarılogaritmik grafiğe geçirilince Şekil 22.4 elde edilmektedir:



Şekil 22.4 Pentoksifilin yarılogaritmik plazma profili

Bu grafikte son beş noktanın bir doğru davranışı gös-

terdiği görülmektedir. Bu noktalardan geçen doğru denklemi aşağıdadır:

$$\ln \hat{C} = 3.93 - 0.0957t \quad (22.11)$$

$$\lambda_1 = 0.0957 \text{ saat}^{-1}$$

Son noktanın t değeri denkleme konursa,

$$\ln \hat{C}_{12} = 3.93 - 0.0957 \cdot 12 \quad (22.12)$$

$$\hat{C}_{12} = 16.2 \text{ µg/mL}$$

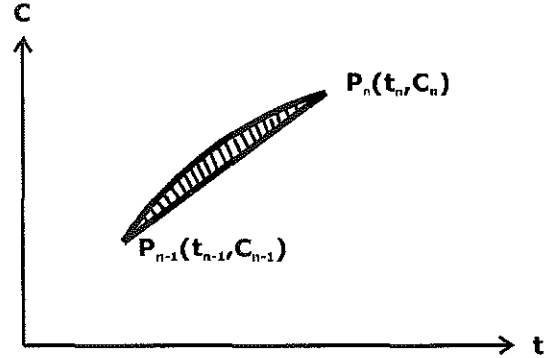
Böylece toplam alan,

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = 1210 + \frac{16.2}{0.0957} = 1380 \text{ µg saat/mL}$$

olarak bulunur.

Trapez yöntemi (Logaritmik AUC)

Doğrusal AUC hesabında, iki nokta arasında kalan eğri parçasının doğru varsayıldığı belirtilmişti. Bu varsayım Şekil 22.5'te görülmektedir:



Şekil 22.5 İki nokta arasındaki durum

Şekildeki iki nokta arasında kalan alan ihmal edilebilir diye kabul edilmektedir. Oral bir verilişte bu fark alan, eğrinin bazı bölgelerinde dışbükey ve bazı bölgelerinde de içbükey oluşundan dolayı, artıların eksileri götürüleceği varsayılmaktadır (Pratikte de böyle olduğu görülmektedir). Ancak İ.V. verilerde, hep aynı yönde hata olacağı için, bunların birikmesi sözkonusudur.

Chiou¹¹, konuya bilimsel yönden yaklaşarak, iki nokta arasındaki alanın integral yoluyla bulunmasının daha doğru olacağı fikrinden giderek, pratik kullanım için aşağıdaki yöntemi önermiştir:

iki nokta (n-1 ve n) arasındaki logaritmik alan (AUC_{log})¹²:

$$AUC_{log} = \frac{(C_{n-1} - C_n) (t_n - t_{n-1})}{\ln \frac{C_{n-1}}{C_n}} \quad (22.13)$$

Yazar, eğri yükselirken veya değişmez kalırken *doğrusal*, azalırken de *logaritmik* alan kullanılmasını önermiştir.

denklemleriyle bulunmaktadır. Değerlendirme üç şekilde yapılabilir¹³:

- Bulunan her iki değer de pozitifse, profil söz konusu aralıkta içbükey olacak, dolayısıyla burada *logaritmik* alan uygulanmalıdır (eğer n, birinci veya sonuncu nokta ise de aynı şey söz konusudur).
- Eğer bu iki değerden birisi negatif veya sıfırsa, eğri dışbükey veya doğru veya hafif içbükeydir ve *doğrusal* alan daha iyi sonuç verecektir.

Tablo22.2 Logaritmik alan hesabı

t(saatt)	C(µg/mL)	SSD _{n-1}	SSD _n	Yorum	Alan	Yığ. Alan
0	0					
0.167	28.5		259	Doğrusal	2.38	2.38
0.333	99.9	259	678	Logaritmik	9.45	11.8
0.5	285	678	-964	Doğrusal	32.1	44.0
0.75	321	-964	24.6	Doğrusal	75.8	120
1.1	380	24.6	18.9	Logaritmik	122	242
1.5	455	18.9	-124	Doğrusal	167	409
2	487	-124	497	Doğrusal	236	645
2.52	262	-497	90.1	Doğrusal	195	839
3.02	90.7	90.1	308	Logaritmik	80.7	920
4	56.8	308	8.59	Logaritmik	71.0	991
5	30.8	8.59	23.5	Logaritmik	42.5	1034
6	28.3	23.5	0.350	Logaritmik	29.5	1063
8	24	0.350	1.25	Logaritmik	52.2	1115
10	22.2	1.25	-2.80	Doğrusal	46.2	1161
12	14.8	-2.80		Logaritmik	36.5	1198

Ancak Proost¹³, Chiou'nun önerisi üzerinde matematiksel bir irdeleme yapmış ve logaritmik alanın kullanılması için fonksiyonun ikinci türevinin işaretinden faydalanılmasının daha doğru olacağını belirtmiştir. *İkinci türevin işareti* (SSD):

$$SSD_{n-1} = \frac{C_n - C_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} - \frac{C_{n-1} - C_{n-2}}{t_{n-1} - t_{n-2}} \quad (22.14)$$

$$SSD_n = \frac{C_{n+1} - C_n}{t_{n+1} - t_n} - \frac{C_n - C_{n-1}}{t_n - t_{n-1}} \quad (22.15)$$

- C_{n-1} veya C_n sıfır veya C_{n-1} C_n 'e eşitse, sadece *doğrusal* alan uygulanabilir.

Bu ayrıntılı hesapları bir örnekle görelim:

Örnek 22.3

Örnek 22.2'de verilmiş olan verileri yeniden ele alalım ve logaritmik alan uygulamasını bunun üzerinde yapalım (Tablo 22.2):

Tabloda görüldüğü üzere, veri noktalarına çiftler çiftler 22.14 ve 22.15 denklemleri uygulanmaktadır (3. ve 4. kolonlar). 5. kolonda, yukarıdaki a, b ve c çıkışlarına göre

yorum yapılmaktadır. 6. kolonda ise, alanın doğrusal veya logaritmik yorumuna göre 22.7 veya 22.13 denklemleri kullanılmaktadır. 7. kolon ise, yığılmalı alanı vermektedir. Sonuçta toplam alan,

$$AUC_{0 \rightarrow \infty} = 1198 + \frac{16.2}{0.0957} = 1370 \mu\text{g saat/mL}$$

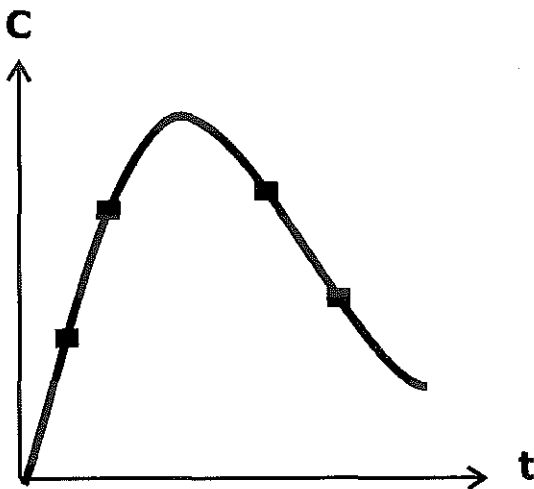
olarak bulunur. Bu değer doğrusal bulunan alana oldukça yakın olduğu görülmektedir. Dikkat edilirse alanda, az da olsa, bir küçülme söz konusudur.

2-Plazma doruk derişimi (C_{max})

Kan derişimi-zaman profilinin en yüksek değeridir. Etkin maddenin *emilim hızıyla ve miktarıyla* doğru orantılıdır. AUC'den sonra en önemli biyoyararlanım ölçütüdür. Değeri, iki yöntemle saptanabilir:

- 1- Doğrudan deneysel verilerden.
- 2- Eğrinin denkleminin türevini sifıra eşitleyip çözürek.

Birinci yöntem hemen hemen her zaman uygulananıdır. İyi tasarım yapılmış bir çalışmada tutarlı sonuçlar verebilir. Ancak tasarım iyi değilse, gerçek C_{max} kaçırılabilir (Şekil 22.6).



Şekil 22.6 İyi tasarlanmamış bir çalışma profili

Resmi otoriteler C_{max} 'i bu yöntemle isterler.

İkinci yöntemde, kan düzeyini tanımlayan denklem elde vardır. Bu denklemin tepe noktası, $P_{max}(t_{max}, C_{max})$ olacaktır. Bu noktada denklemin türevi sifıra eşittir. Buradan giderek önce t_{max} bulunur. Daha sonra bulunan

bu değer denklemde yerine konarak C_{max} hesaplanır. Birinciden daha tutarlı bir sonuç verir (neden bu yöntemin birinciden daha tutarlı sonuç verdiğini düşününüz).

3-Plazma doruğa erişme süresi (t_{max})

Kan derişimi-zaman profilinin tepe noktasının apsis değeridir. Bir önceki paragrafta anlatıldığı gibi t_{max} 'da, aynı şekilde, iki yöntemle bulunabilir. Resmi otoriteler, deneysel bulgulardan elde edilen t_{max} 'ı kabul ederken, bilimsel çalışmalarda kan-plazma profil denkleminde elde edilen değerler tercih edilmektedir. (Daha fazla bilgi için Bkz: Bölüm 11 ve Şekil 11.6).

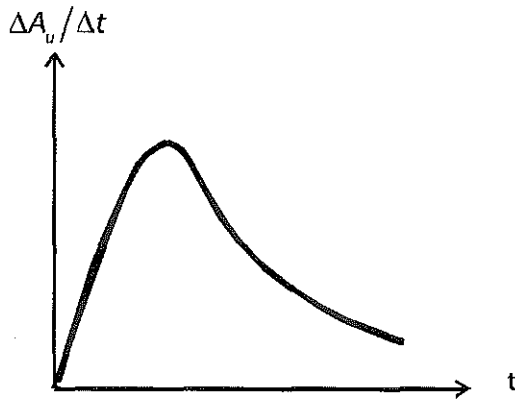
4- İdrarla toplam atılan etkin madde miktarı (A_u^{∞})

Biyoyararlanım çalışmalarında idrar verileri de *destekleyici* olarak kullanılabilir (Alendronat etkin maddesi gibi bazı çok özel durumlarda idrar verileri de kullanılabilir). İyi tasarlanmış bir çalışma sonunda, yeterli sayıda nokta elde edilmiş olmakla beraber, idrarla hala madde atılmaktadır. Bunun saptanması için, Hız ve Sigma-Minus yöntemleriyle, idrarla toplam atılan miktar hesaplanarak bulunur.

5- İdrarla atılma hızları ($\Delta A_u / \Delta t$)

İdrar deneyleri, belli periyotlarda idrar toplayarak gerçekleştirilir. Sözelimi ikişer saatlik aralarla. Zorunlu olmamakla birlikte, bu aralıkların hepsinin aynı olması arzu edilir, fakat gece saatlerinde bunun yapılması zordur.

Herhangibir zaman aralığında atılan etkin madde miktarı analizle bulunacaktır. Bulunan bu miktar zaman aralığına bölününce, o zaman aralığındaki *ortalama atılım hızı* ($\Delta A_u / \Delta t$) bulunur. Bu değerler zamana karşın grafiğe geçirilince, *kuramsal olarak* plazma profiline eşdeğer bir grafik elde edilir. Bu grafik aynen plazma profili gibi farmakokinetik işlemlere sokulabilir. Ancak pratikte idrar örnekleri kan örnekleri gibi sık alınmadığından, bu uygulama yapılmamaktadır.



Şekil 22.7 $\Delta A_u/\Delta t$ profili

Biyoyararlanım Deneylerinin Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi

Biyoyararlanım çalışmalarının yapılmasında, yıllardır yapılan araştırmaların ışığında çalışılır. Yöntemler, yetkili otoritelerin önerileriyle standart hale getirilmiştir. Ayrıca, Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO, World Health Organization), Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA, Food and Drug Administration), Avrupa Tıbbi Ürünler Değerlendirme Ajansı (EMA, European Agency For The Evaluation of Medicinal Products) ve BioInternational gibi uluslararası toplantılar, bu konuda en yeni gelişmeleri önerir ve tartışılır. Son olarak 1994 yılında, Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, bir Biyoyararlanım Yönetmeliği yayınlamıştır¹⁴. Bu yönetmelikte de, yukarıda sayılan kuruluşların önerilerinden faydalanılmıştır.

Bu deneylerin fiilen yapılması, ancak bir hekimin yönetiminde olabilir. Dolayısıyla *in vivo* aşamada, deneklerle doğrudan temas ve işlemlerden sorumlu kişi, çalışmaya alınacak olan hekim olacaktır.

Çalışmanın tasarımı

Biyoesdeğerlik çalışmalarının büyük çoğunluğu, oral verilen tablet ve kapsüller üzerinde olmaktadır. Tek dozluk veya çok dozluk olabilir. Genellikle uygulama, tek dozluk çalışmalardır. Konunun ana hatları aşağıdaki şekilde açıklanabilir^{4,14-16}:

- 1- Test ve referans preparatların kıyaslanması, sağlıklı ve yetişkin insan gönüllülerde yapılmalıdır.
- 2- Test ve referans ürünler deneklere bir gecelik açlıktan sonra verilmelidir (en az 10 saatlik bir gece açlı-

ğından sonra ve ilaç verildikten sonra en az 2 saat, tercihan 4 saat).

- 3- İlaçla ilgili olmayan değişkenliği önlemek amacıyla, iki yollu çapraz çalışma tasarımı uygulanmalıdır. Deneklere birinci aşamada bir preparat, sonraki ikinci aşamada da diğer preparat verilir. Ürünlerin verilme sırası önceden saptanmış olmalı ve denekler bu sıraya rastgele atanmalıdırlar. Her aşamada, değişik deneklere değişik preparat verilir.
- 4- Çapraz çalışmadaki aşamaların yürütülme süresi, etkin maddenin en az beş ila yedi yarı ömrü kadar olmalıdır.
- 5- Kan örneklerinin alınma sıklığı,
 - a- Etkin madde derişimi - zaman profilinin yükselen ve inen bölgelerini yeterince tanımlayacak şekilde olmalı.
 - b- Etkin madde veya metabolitlerinin kandaki doruk derişimlerini (C_{max}) yakalayabilmeli.
 - c- Etkin madde (veya metaboliti) derişimi zaman profilinin altında kalan alan (AUC) en az üç yarı ömür süresiyle saptanabilmeli. Saptanmış bu alan, AUC'nin en az % 80'i olmalı.
- 6- Eğer etkin madde veya metabolitlerin biyoesdeğerliği, idrar verileriyle saptanıyorsa, örnek alma sıklığı, idrarla atılım hızı ve oranını belirleyecek şekilde olmalıdır. İdrar örnekleri, en az bir yarı ömür aralıklarda alınmalıdır.
- 7- Çapraz deneyde, iki deney arasındaki temizleme (veya yıkanma, washout) süresi, etkin maddenin veya metabolitlerinin en az beş yarı ömrü kadar olmalıdır (Yedi yarı ömür olması daha güvenlidir).

Bu hususlar, tek dozluk çalışmalara aittir. Bazı etkin maddeler veya ilaçlar için çok dozluk çalışmalar gereklidir. Aşağıdaki hallerde bu, gerekli olmaktadır^{4,15,16}:

- 1- Emilim oranı değil, fakat emilim hızında farklılıklar olduğu zaman.
- 2- Deneklerarası değişkenliğin aşırı yüksek olduğu zaman.
- 3- Etkin madde veya metabolitinin, tek dozdan sonra plazmada oluşan derişimi, analitik yöntemi zorlayacak kadar düşük olduğu zaman.

4- Dozaj şekli, bir *denetimli salım* (controlled release, sustained release, modified release) preparatı olduğu zaman (Her zaman değil, bazı hallerde).

5- Etkin madde nonlinear farmakokinetik davranış gösterdiği zaman (Her zaman değil, bazı hallerde).

Yapılan bir biyoeşdeğerlik çalışmasında aşağıdaki hususlar da yeralmalıdır:

- 1- Çalışma, çift kör yöntemiyle yürütülmelidir. Yani çalışmanın değişik aşamalarında deneklere verilen ilacın test veya referans olduğunu ne denekler, ne de deneklerle temasta bulunan hekim bilmelidir. Aynı uygulama, deneklerden alınmış olan kan örneklerini analiz eden kişiye de uygulanmalıdır. Yani analizci, hangi örneği analiz ettiğini bilmemelidir.
- 2- Deney boyunca, gıda ve sıvı alımları yine standardize edilmelidir. İlk dört saat boyunca sigara içilmesinin engellenmesi iyi bir önlemdir. Ayrıca, deneyden en az 24 saat önceden ve deney boyunca alkol alınmamalıdır.
- 3- Çalışma boyunca denekler normal fiziksel etkinliklerini sürdürmelidirler. Yatar durumda değil, gezer olmalıdırlar. Buna karşılık, ağır fiziksel hareketlerden de kaçınmalıdırlar.
- 4- Böyle bir çalışmada % 20'lik bir BY farkı görülmek istenir^{4,17}. Yapılan istatistik ve matematik hesaplar, bunun için *en az 12 denekle* çalışılmasını öngörmektedir^{17,18}. *Dolayısıyla 12'den az denekle yapılan bir çalışma, yasal otoriteler açısından yetersiz olup, ele bile alınmamaktadır.* Yüksek değişkenlik gösteren ilaçlar için bu sayı da yeterli olmayıp, 16, 24 veya 36 denekle çalışılır. Yüksek sayıda denekle çalışmak hem pahalı, hem zor, hem de etik açıdan sakıncalıdır. Etik kurallar insan deneylerinin, *gereken en az sayıda* denekle yapılmasını öngörürler. Ama bunun dışında bir araştırmacı, daha az denekle (hatta tek denekle bile) çalışabilir ve bunu bilimsel bir yayın olarak yayınlatabilir. Bu husus, kendi çerçevesiyle sınırlıdır (Yani sınırlı bir bilgi halindedir). Herhangibir preparatın veya formülasyonun bir başkasına üstünlüğü veya başarısızlığı için kullanılamaz.
- 5- Biyoeşdeğerlik çalışmalarında temel ele alınan parametreler, AUC ve C_{max} 'tir. AUC, daha çok emilme oranının bir göstergesiyken, C_{max} 'da emilim hızının göstergesi olmaktadır. Beraberce yorumlanmaları, sonucu güçlendirir. Buna karşılık t_{max} ayrıntılı he-

saplara sokulmaz. Bunun sebebi, t_{max} 'ın saptanmasının daha çok hata içerdiği ve güvenilirliğinin az olmasındandır^{15,17} (Bknz 11. Bölüm ve Şekil 11.6).

Denekler

Bir biyoeşdeğerlik çalışmasına alınan deneklerin standardize edilmesi gereğinden yukarıda bahsedilmişti. Deneklerin sağlıklı olmaları gerekmektedir. Bu açıdan deneyden önce, hem kan analizleri yapılarak biyokimyasal incelenmeli, hem de çalışmadaki hekim tarafından fiziksel muayene edilmelidir. Deneğin geçirmiş olduğu hastalıklar öğrenilmelidir. Tercihan sigara içmeyen kişiler denek olarak kullanılmalıdırlar. Zihinsel yönden, ancak normal olan kişiler denekliğe kabul edilebilir. Deneğin ırkı da önemlidir. Siyahlar beyazlara göre, bazı maddeleri değişik metabolize edebilir. Kadın deneklerin deney başında ve süresince hamile olup olmadıklarının izlenmesi faydalı olacaktır. Hiç beklenmedik bir şekilde bir etkin madde, embriyo üzerinde olumsuz etkiler yapabilir ve bu husus çok ciddi boyutlarda sorunlara sebebiyet verebilir (talidomit örneği).

Yaşları, ağırlıkları, boyları, sağlık durumları, ırkları ve cinsiyetleri açısından denekler standardize edilmelidir. Aşırı kilolu veya aşırı zayıf olmamalıdırlar. Vücut ağırlıkları, ideal kilodan % 10'dan fazla olmamalıdır. Yaşları 18-55 arasında olmalıdır. Deneyden önce kan biyokimyasal saptanıp, normal oldukları görülmelidir. Böbrek ve karaciğer rahatsızlıkları olmamalıdır.

Bazı etkin maddeler için sağlıklı gönüllü bulunamayabilir (Sözgelimi, metotretksat gibi antikanser ilaçlar yüksek oranda toksiktirler). Bu durumda hasta gönüllülerle çalışmak gerekebilir.

Yaşlıların kullanacağı ilaçlar için yaşlı, fakat sağlıklı gönüllülerle de çalışılabilir.

Deneklere, yapılacak deneyle ilgili bütün bilgiler açıkça verilmelidir. Ayrıca, olası sorunlar da anlatılmalıdır. Bunlardan sonra deneylerden, bu hususları kapsayan imzalı bir rıza belgesi alınmalıdır. Bu belge, deney yürütücüleri tarafından da imzalanmalıdır.

Bundan sonra Yerel Etik Kurula başvurularak izin alınmalıdır. Yerel Etik Kurul, gerekli görürse, bu başvuruyu Sağlık Bakanlığındaki Ana Etik Komisyonuna göndererek oradan da onay isteyebilir.

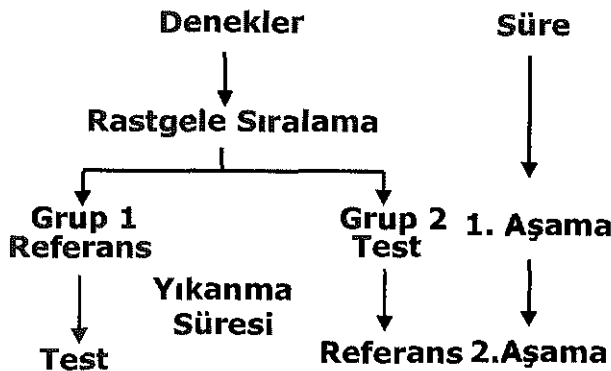
Denekler, istedikleri zaman çalışmadan ayrılabilirler. Bu husus gözönüne alınarak, gereğinden biraz daha fazla denekle çalışmalara başlanmalıdır. Ayrılan deneklerin ayrılma gerekçeleri, hazırlanacak raporda bildirilmelidir. Ayrılan deneklerin analiz bulguları da bu rapora eklenmek zorundadır. Deneklere, hizmetleri karşılığı uygun bir ücret verilir.

Test ve referans preparatları, iki ayrı denek grubuna verilerek denetlenebilir. Sözgelimi 24 kişilik bir denek grubu 12'şer kişilik iki gruba ayrılarak bir gruba test, diğer gruba da referans verilerek deney sürdürülebilir. Ancak bu şekilde çalışma, deneklerarası değişimden dolayı çok sayıda deneye gereksinme gösterir. Daha tutarlı bir uygulama, *çapraz çalışma* uygulamasıdır.

Çapraz çalışma

Biyolojik olarak, bireyler arasında % 25'e varabilen değişim (varyasyon) olmaktadır. Bu değişimi en aza indirmek için, deneklerin kendi kendilerinin kontrolleri olmaları sağlanır^{16,17,19}. Yani denekler, önce bir ilacı alacaklar, yeterli bir *yıkama süresi* (*washout period*) geçtikten sonra yeniden deneye alınarak öbür ilaç verilir. Yani denek, değişik zamanlarda her iki ilacı da almış durumdadır. Böylece değişim en aza indirilmiş olur ve daha az sayıda denekle çalışmak olası olur. Yıkama süresi, 5-7 yarı ömür sürmelidir.

Deneklerle yapılan çalışma akışı, Şekil 22.8'de gösterilmiştir¹⁸.



Şekil 22.8 İki yönlü çapraz biyoeşdeğerlik çalışması¹⁸

Şekil 22.8, iki yönlü bir çapraz çalışmaya aittir. Eğer üç veya daha çok piyasa preparatı eşdeğerlik açısından denetlenecek ise, üçlü veya dörtlü çapraz çalışmalar

yapılır. Bunlar oldukça uzun sürer, analiz yapılacak örnek sayısı çok artar ve de pahalıdır.

Örnek alma süreleri

Biyoeşdeğerlik çalışmaları için en çok kullanılan biyolojik sıvı, kandır. Genellikle plazma veya serum bu amaçla kullanılır. Eritrositlere aşırı bağlanan etkin maddeler için tüm kan kullanılmalıdır. Plazma seviyeleri çok düşük olduğu için, kanın kullanılmaması halinde (sözgelimi alendronat) idrar verileri kullanılabilir.

Alınan kan örnekleri, plazma profilinin yükselen, doğruğa ulaşan ve aşağı inen bölgelerini iyi tanımlayacak şekilde olmalıdır. Bu amaçla, 10-15 kan örneği alınması gerekir. Bir denekten alınan toplam kan hacmi, 475 mL'yi geçmemelidir. Tüm deney, en az üç, tercihan beş yarı ömür sürmelidir.

Referans ürün

Referans ürün, o ülkede satılan ve patent sahibi olan firmanın (yani inovatör firmanın) ürettiği ürün olmalıdır. Bazı hallerde (sözgelimi yıllardır kullanılan etkin maddeler veya inovatör firması olmayan etkin maddeler) ile çalışılacağı zaman, yetkili Otoritelerin (Sağlık Otoriteleri) önereceği müstahzar referans olarak kabul edilebilir. İnnovatör firma, ilacını ilk defa geliştirirken, kapsamlı klinik çalışmalar yapmıştır. Sonradan piyasaya çıkacak jenerik ürünler, bu preparata biyoeşdeğer olma zorundadırlar. Başka bir ülkeye dışsatım yapılması düşünülüyorsa (sözgelimi ABD'ye), biyoeşdeğerlik çalışmaları o ülkedeki inovatör firmanın ürünü olmalıdır. Deneye sokulacak ürünler, doğrudan doğruya piyasadan satın alınarak kullanılmalıdır. Bu ürünler, aynı seriden olmalıdırlar. Hem test, hem de referans üründe kalite kontrolü yapılmalıdır. Farmakopeler genellikle, miktar tayininde \pm % 5 farklı olmaya izin verirler. Bu durumda bu hususu göz önüne alabilmek için, referans ve test ürünlerinin analiz sonuçları ele alınarak bir katsayı oluşturulur. Elde edilen bu katsayı ile kan düzeyleri çarpılarak *normalize edilmiş* olur.

Analiz Yöntemi

Kullanılan analiz yöntemi, biyoeşdeğerlik çalışmalarının en önemli aşamalarından birini oluşturur. Kul-

lanılacak yöntem, iyice araştırılmış ve doğrulanması (validasyonu) yapılmış olmalıdır. Analiz yönteminin validasyonu kastedilenler şunlardır:

- 1- Kan örneklerinin stabilitesi
- 2- Analiz derişim sahası (Range)
- 3- Doğrusallık (Linearity)
- 4- Doğruluk (Accuracy)
- 5- İncelik (Precision)
- 6- Duyarlık (Sensitivity, Limit of quantification, LOQ)
- 7- Öznellik veya seçicilik (Specificity)

Geliştirilmiş yöntem, etkin maddenin plazmada vermesi beklenen derişimleri kolaylıkla ve doğrulukla analiz edebilmelidir. Bir yöntemin saptayabildiği en düşük derişime *saptama derişimi* (Limit of detection, LOD) denmektedir. Bu derişim, çok güvenli olmayıp, *gürültü* (noise) içerir. Gürültünün daha üzerinde olup da, güvenilebilecek durumda olan derişime de *duyarlık* veya *analiz sınırı* (Limit of quantification, LOQ veya *lower limit of quantification, LLOQ*) denir.

Bu değerler, analitik yöntemin geliştirilmesi sırasında belirlenir. LOD ile LOQ arasında kesin bir oran olmakla beraber, pratikte LOQ'un, LOD'un 3, 5, 10 veya 20 katı olması gerektiği çeşitli çevrelerce ileri sürülmüştür. Önemli olan, gürültüden kaçarak, sağlam bir analiz yapmaktır.

Yöntem oturtulduktan sonra, çok noktalı bir *kalibrasyon* yapılır. Bu, genel olarak kalibrasyonun karakteri üzerinde belirleme yapmayı sağlar. Bunun dışında, her analiz gününde, en az altı noktalı bir kalibrasyon, analize başlamadan önce yapılır. Ayrıca, gün boyunca özel hazırlanmış ve derişimi kesin bilinen *kalite kontrol örnekleri* de analizler arasına serpiştirilerek analize sokulur. Böylece, analiz yönteminin, çalışma ve gün boyunca özelliklerini değiştirip değiştirmediği denetlenir. Kalite kontrol örnekleri, kalibrasyon örneklerinden farklı olup, özellikle farklı derişimlerde ve ayrı bir çalışmayla hazırlanır.

Deneklerden 3-10 mL kadar kan örneği alınır. Bu kan örnekleri, alındıktan sonra ya santrifüj edilerek plazma veya bekletilerek serum elde edilir. Bunlar eğer hemen analiz edilmeyeceklerse (genellikle daha sonra analiz

edilirler), -20 - -80°C' da derin dondurucuda bekletilir. Plazma örneklerinin bu koşullarda ne kadar süreyle dayanıklı oldukları daha önceden yapılan stabilite deneyleri ile bulunmuş olmalıdır.

Bilinen örneklerle yapılan denetimlerde, analiz yöntemi en fazla % 15 bağıl sapma gösterebilir. Ayrıca, etkin maddenin dışında başka maddelere duyar olmamalı ve etkin maddenin metabolitlerini birbirlerinden ayırabilecek güçte olmalıdır (Seçicilik).

En başta ve hergün yapılan kalibrasyon denklemi, normalde ışık dedektörü kullanan cihazlar da Lambert-Beer yasasına uyar ve bir doğru denklemi şeklindedir. Özellikle düşük derişimlerde doğrusallık yerine eğrisel bir grafik görülebilir. Bu halde, görülen eğrinin denklemi bulunmalıdır. Bu genellikle, bir parabol, logaritmik parabol, ters parabol veya bir polinom şeklinde olabilir. Bu hesaplar dikkatle yapılmalı ve eğrisel denklemin daha geçerli olduğu, kanıtlarıyla birlikte ilgili rapora yazılmalıdır.

İncelik: Analiz cihazları genellikle üç anlamlı hane şeklinde sonuç verirler. Bundan dolayı, arkadan gelen hesapları bilgisayar veya hesap makinesiyle yaparken şu hususlara çok dikkat edilmelidir:

- 1- Bütün hesaplar, *olabildiğince* çok haneli ve tüm ayrıntılarıyla yapılmalıdır. Zincirleme hesaplarda, asla ara kademelerde yuvarlatma yapılmamalıdır. Aksi takdirde oluşan hatalar geometrik olarak büyür ve beklenmedik sonuçlar çıkar (kaosa giriş).
- 2- En son elde edilen sonuç, *anlamlı üç hane* olmalıdır. Yani, anlamlı üç haneye yuvarlatılmalıdır. Daha fazla hane vermek, istatistiksel yönden geçerli olmayıp, iddia havasına girmektedir. Üç haneden daha az hane vermek ise, yapılmış olan çalışmayı kabalaştırır.

Biyoeşdeğerlik Hesapları

İki piyasa preparatının biyoeşdeğer olarak kanıtlanması en önemli hesapları gözönüne getirmektedir.

Önce, aşağıda anlatılacak olan, basit orantılarla hesaplar yapılmıştır. Daha sonra daha kapsamlı hesaplara geçilmiştir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında kronolojik olarak ilk önce, iki preparatın tam olarak biyoeşdeğer olup olmadıkları aranmıştır. Zamanla, böyle bir eşdeğerliğin olamayacağı istatistikçiler tarafından ileri sürüldüğü için²⁰, daha kapsamlı hesaplara geçilmiştir. İki preparatın tam olarak eşdeğer olması gerçekçi bir kavram değildir. Ne kadar yakınlık olursa olsun, bir fark yine de olacaktır. Dolayısıyla *tam eşdeğerlik yerine, yeterince yakın eşdeğerliğin saptanmasına* geçilmiştir. Bu bağlamda olmak üzere, *varyans analizi* (Analysis of Variance, ANOVA) kullanılmıştır. Daha sonra, varyans analizinden daha tutarlı ve onu da kapsayan, *Güven Aralığı Denetimi* (Confidence Interval Test) yapılmaya başlanmıştır²⁰. Bu hesaplar sırayla ele alınırsa:

Basit kıyaslama. Test ve referans preparatlarının AUC ve C_{max} gibi biyoyararlanım parametreleri bulunduğundan sonra, birbirlerine orantılanarak bağıl biyoyararlanım bulunur (22.1-22.4 denklemleri). Bir örnekle bunu açıklayalım:

Örnek 22.4 Üç değişik piyasa müstahzarı, kıyaslamalı bir biyoeşdeğerlik çalışması yapılarak denetlenmiştir. Etkin maddenin biyolojik yarı ömrü 8.66 saattir. Veriliş yolu oraldir. Tablo 22.3'de bu müstahzarlardan elde edilen ortalama kan seviyeleri verilmiştir ($\mu\text{g/mL}$) (1-4. kolonlar). Bu müstahzarların biyoeşdeğerliklerini *basit olarak* yorumlayınız (Hem AUC, hem de C_{max} üzerinden). Referans preparat A'dır.

Yanıt: İlk önce uzaklaşma hız değişmezi bulunur:

$$k_d = \frac{\ln 2}{t_{1/2}} = \frac{0.693}{8.66} = 0.0800 \text{ saat}^{-1}$$

Bundan sonra, Örnek 22.2'deki gibi (Tablo 22.1) ve 22.7

Tablo 22.3 Üç piyasa preparatının plazma değerleri

t(saatt)	A	B	C	AUC _A	AUC _B	AUC _C
0.25	5.3	6.3	3.3	0.663	0.788	0.413
0.5	9.2	7.1	7.1	1.81	1.68	1.30
1	14.0	22.6	10.6	5.80	7.43	4.43
2	18.7	20.4	13.8	16.4	21.5	12.2
4	17.6	18.9	14.4	36.3	39.3	28.2
6	15.2	17.9	11.6	32.8	36.8	26.0
8	13.5	15.1	8.9	28.7	33.0	20.5
12	9.8	10.6	7.2	46.6	51.4	32.2
24	3.5	5.4	2.1	79.8	96.0	55.8

denklemleriyle, teker teker her iki nokta arasındaki alan bulunarak, tablonun 5., 6. ve 7. kolonları oluşturulur.

Oluşturulan bu son üç kolonun toplamları alınır:

$$\text{Yığılmalı AUC}_A: 248.8 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{Yığılmalı AUC}_B: 287.9 \mu\text{g/mL}$$

$$\text{Yığılmalı AUC}_C: 181.0 \mu\text{g/mL}$$

Bu bulunan alanlar, son noktaya kadar olan alanlardır. Bundan sonra, son noktadan sonsuza kadar olan alanlar hesaplanır (Denklem 22.8 ve 22.10):

$$\text{Toplam AUC}_A = 248.8 + 3.5/0.08 = 293 \mu\text{g saat/mL}$$

$$\text{Toplam AUC}_B = 288.3 + 5.4/0.08 = 356 \mu\text{g saat/mL}$$

$$\text{Toplam AUC}_C = 181.0 + 2.1/0.08 = 207 \mu\text{g saat/mL}$$

Şimdi C_{max} 'ların saptanmasına geçilir:

$$C_{maxA} = 18.7 \mu\text{g/mL}$$

$$C_{maxB} = 22.6 \mu\text{g/mL}$$

$$C_{maxC} = 14.4 \mu\text{g/mL}$$

Bu son değerler, doğrudan tablodan okunmuştur.

Buradan *basit biyoeşdeğerlik* hesabına geçilebilir. A müstahzarı referans olduğuna göre, 22.1 denklemi doğrudan uygulanabilir (AUC için, dozlar da aynı):

$$BBY_B = \frac{356}{293} 100 = \% 122$$

$$BBY_C = \frac{207}{293} 100 = \% 70.8$$

Doruk derişimleri için 22.2 denklemi uygulanır (C_{max}):

$$BBY_B = \frac{22.6}{18.7} 100 = \% 121$$

$$BBY_C = \frac{14.4}{18.7} 100 = \% 77.0$$

Yorum:

AUC ve C_{max} üzerinden *basit hesap* yapılıncaya, B müstahzarının referansa göre % 122 gibi bir bağıl biyoyararlanım gösterdiği görülmektedir. FDA açısından, arada biyoeşdeğerliğin olmadığı, B'nin daha etkin olduğu görülmektedir (Burada hemen belirtelim ki, bulunan % 122 ve 121 değerleri, tamamen tesadüfi olarak AUC'de ve C_{max} 'ta benzer çıkmıştır. Bu, çok nadir görülen bir durumdur).

C'nin sonuçlarına bakınca, hem AUC üzerinden, hem de C_{max} üzerinden biyoeşdeğer olmadığı görülmektedir.

Biyoeşdeğerlik için aralıklar % 80-125 arasında olmalıdır (FDA¹⁶, % 120 isterken, EMEA⁶ ve Türkiye¹⁴, % 125 istemektedir. Bu, matematik olarak daha doğrudur).

Burada yine belirtelim ki, yukarıdaki hesap basit bir hesap olup, yetkili otoritelerin istediği hesap yöntemi değildir.

Burada başka bir hususa daha dikkatinizi çekmek isteriz: Biyoyararlanım ölçütlerinin sadece ortalamaları üzerinden gidilmiştir. Her bir ilacın deneklerarası dağılımı göz önüne alınmamıştır. Bu da, basit hesabın yetersiz olan kısmıdır. Biyolojik deneylerde % 25-30 gibi bağıl sapmaların olduğu göz önüne alınırsa, iki preparatın eşdeğerliğinin oldukça karmaşık olduğu ortaya çıkacaktır.

Güven aralığı yöntemi. Bugün için resmi otoritelerin biyoeşdeğerlikte istedikleri kıyaslama yöntemi budur. Bunu, FDA, EMEA ve birçok ülke otoritesi gibi, Türkiye Sağlık Bakanlığı, İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü de istemektedir^{14,20}.

Ana fikir, test ve referans müstahzarları arasında sıfır olmayan, fakat sıfıra yakın olduğu takdirde biyoeşdeğerliğin kabul edilebileceği fark değerinin var olup olmadığını bulmaktır. Bunun için, *güven aralığı yöntemi* hesabı yapılır:

n sayıda denekle yapılan *test* preparatının BY ölçüt değerlerinin ortalamasına \bar{X}_T ve bu değerlerin standart sapmasına SS_T diyelim.

n sayıda denekle yapılan *referans* preparatının BY ölçüt değerlerinin ortalamasına \bar{X}_R ve bu değerlerin standart sapmasına da SS_R diyelim.

$$\text{Testin varyansı} = SS_T^2 \quad (22.16)$$

$$\text{Referansın varyansı} = SS_R^2 \quad (22.17)$$

olmaktadır. İki preparat ortalamaları arasındaki farka d denirse,

$$\text{Ortalamalar farkı} = d = \bar{X}_T - \bar{X}_R \quad (22.18)$$

olur. İdeal eşdeğerlik durumunda d, sıfır olacaktır. Gerçekte sıfırdan farklı çıkması normaldir. Biyoeşdeğerlik için bu farkın 'yeterince küçük' olması gereklidir. Bu fark d'nin varyansı, test ve referans preparatlarının varyanslarından hesaplanır. Bu varyansa S_p^2 denirse,

$$S_p^2 = \frac{SS_T^2(n-1) + SS_R^2(n-1)}{n+n-2} \quad (22.19)$$

Buna, *harmanlanmış varyans (pooled variance)* da denmektedir. Bunun kare kökü S_p , *harmanlanmış standart sapma (pooled standard deviation)* olmaktadır. Burada, Serbestlik derecesi (df) = n + n - 2

$$(22.20)$$

şeklinde dir. BE hesaplarında $\alpha = 0.05$ kabul edilir. Yani % 5'lik bir değer öngörülür. Bilindiği üzere çan eğrisi simetrik olup, her iki etekte de % 5'lik pay olacaktır. Dolayısıyla sonuç % 10 anlamında oluşacaktır.

Sıfıra yakın çıkması umulan (ama henüz bilinmeyen) d'nin % 90 olasılıklı güven aralığı GA,

$$\text{Güven aralığı (GA)} = t_{0.05,df} \sqrt{\frac{2S_p^2}{n}} \quad (22.21)$$

olmaktadır. Sonuçta iki preparat arasındaki farkın güven aralığı,

$$\text{Farkın güven aralığı (fga)} = d \pm GA \quad (22.22)$$

olacaktır. Bu denklem daha açık olarak yazılırsa, yani 22.18 ve 22.21 denklemleri 22.22'ye konursa,

$$\text{fga} = (\bar{X}_T - \bar{X}_R) \pm t_{0.05,df} \sqrt{\frac{2S_p^2}{n}} \quad (22.23)$$

denklemleri ortaya çıkar. Yinelemek gerekirse, 22.22 ve 22.23 denklemleri, iki preparatın ortalama BY parametrelerinin farkının (fga, sıfır veya farklı) güven aralığı olmaktadır.

Son olarak bu güven aralıklarının ($\pm fga$) referans preparatın ortalamasını nerelere çekebileceğini bulmamız gereklidir:

$$\text{Üst yüzde} = \frac{\bar{X}_R + (+fga)}{X_R} 100 \quad (22.24)$$

ve

$$\text{Alt yüzde} = \frac{\bar{X}_R + (-fga)}{X_R} 100 \quad (22.25)$$

olmaktadır.

Test preparatının referansa % 90 olasılıkla BE olabilmesi için denklem 22.24 ve 22.25 sonuçlarının % 80-125 arasında olması gerekmektedir. Sonuçların yorumu:

- Her iki değer bu aralıktaysa test, referansa % 90 olasılıkla *biyoeşdeğerdir*.
- Her iki değer bu aralığın dışındaysa test, referansa % 90 olasılıkla *biyoeşdeğer değildir*.
- Bu değerlerin birisi bu aralığın dışındaysa, biyoeşdeğerliğin *kantılanamadığı söylenir*.

BE çalışmasında test ve referans preparatları değişik sayıda deneklerle yapılmışsa, yukarıdaki denklemler biraz değişir:

n_R referansın denek sayısı, n_T de, testin denek sayısı olarak gösterilirse 22.20 denklemi,

$$df = n_R + n_T - 2 \quad (22.26)$$

olacaktır. 22.19 denklemi de,

$$S_p^2 = \frac{SS_T^2(n_T - 1) + SS_R^2(n_R - 1)}{n_T + n_R - 2} \quad (22.27)$$

şeklini alacaktır. 22.21 denklemi ise,

$$\text{Güven aralığı (GA)} = t_{0.05, df} S_p \sqrt{\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_R}} \quad (22.28)$$

şeklini alacaktır. 22.23 denklemi de

$$fga = (\bar{X}_T - \bar{X}_R) \pm t_{0.05, df} S_p \sqrt{\frac{1}{n_T} + \frac{1}{n_R}} \quad (22.29)$$

şekline dönüşür. Geriye kalan hesaplar aynı şekildedir. Hesaplarda kullanılan Student t değeri ($t_{0.05, df}$),

$$(1 - \alpha) = (1 - 0.05) = 0.95 \quad (22.30)$$

olasılıklı ve df serbestlik derecesi olan tablo Student t değeridir (Bakınız: Ek C).

Örnek 22.5 Kıyaslamalı bir biyoyararlanım çalışması yapılmış ve aşağıdaki AUC değerleri elde edilmiştir. Test müstahzarının referansa göre biyoeşdeğerliğini farklar üzerinden giderek değerlendiriniz ($\alpha = 0.05$).

Tablo 22.4 Biyoyararlanım Değerleri

Denek	Referans AUC	Test AUC
1	130	111
2	99	54
3	65	58
4	73	30
5	81	50
6	115	97
7	61	37
8	36	28
9	54	66
10	75	50
11	70	99
12	56	54
13	83	101
14	122	95
15	42	41
16	76	63

Yanıt: İlk adımda, test ve referansın ortalamaları, standart sapmaları ve varyansları bulunur:

$$\bar{X}_T = 64.6 \text{ } \mu\text{g saat/mL}$$

$$\bar{X}_R = 77.4 \text{ } \mu\text{g saat/mL}$$

$$SS_T = 27.3 \text{ } \mu\text{g saat/mL}$$

$$SS_R = 27.3 \text{ } \mu\text{g saat/mL}$$

$$SS_T^2 = 746$$

$$SS_R^2 = 744$$

$$\text{Denek sayısı} = n = 16$$

$$\text{Serbestlik derecesi} = df = 16+16-2 = 30$$

Ortalamaların farkı,

$$d = \bar{X}_T - \bar{X}_R = 64.6 - 77.4 = -12.8 \text{ } \mu\text{g saat/mL}$$

olmaktadır. Harmanlanmış varyans,

$$S_p^2 = \frac{746(16-1) + 744(16-1)}{16+16-2} = 745$$

Harmanlanmış standart sapma,

$$S_p = 27.3 \mu\text{g saat/mL}$$

olarak bulunur.

0.05 α ve 30 serbestlik derecesine göre

$$\text{Student } t = 1.6973$$

22.21 denkleminde % 90 olasılıklı güven aralığı,

$$GA = 1.6973 \sqrt{\frac{2 \cdot 745}{16}} = 16.4 \mu\text{g saat/mL}$$

bulunur. 22.23 denkleminde giderek,

$$fga = -12.8 \pm 16.4$$

bulunur. Buradan,

$$\text{Üst sınır} = -12.8 + 16.4 = 3.60$$

$$\text{Alt sınır} = -12.8 - 16.4 = -29.2$$

değerleri hesaplanır. Bunlar, ideal biyoeşdeğerlik durumunda sıfır olması beklenen farkın alt ve üst değerleridir. Şimdi bu değerlerin referansın ortalamasını nereleceğine bakalım:

22.24 ve 22.25 denklemlerinden giderek,

$$\text{Üst yüzde} = \frac{77.4 + 3.60}{77.4} \cdot 100 = \% 105$$

$$\text{Alt yüzde} = \frac{77.4 + (-29.2)}{77.4} \cdot 100 = \% 62.3$$

değerleri bulunur.

Sonuç: Üst yüzde uygun sınırlar içinde olmakla beraber, alt yüzde sınırın dışındadır. Dolayısıyla bu durumda % 90 olasılıkla biyoeşdeğerliğin var olduğu söylenemez.

Örnek 22.6 Bir bağıl biyoeşdeğerlik çalışmasında, bir tablet ile çözelti preparatı arasında kıyaslamalı bir biyoyararlanım çalışması yapılmış ve aşağıdaki C_{max} değerleri elde edilmiştir. Tablet müstahzarının çözeltiye göre bağıl biyoyararlanımını farklar ve güven aralıkları üzerinden giderek değerlendiriniz ($\alpha = 0.05$).

Tablo 22.5 C_{max} Biyoyararlanım Değerleri

Denek	Çözelti	Tablet
1	3.29	2.93
2	4.47	2.61
3	5.11	3.43
4	3.99	3.33
5	4.51	2.85
6	5.17	2.99
7	6.23	4.32

8	5.09	3.01
8	5.09	3.01
9	3.03	3.11
10	5.67	3.98
11	4.35	5.35
12	2.28	2.12

Yanıt:

Bu çalışmada referans, çözelti ve test de tablet olmaktadır.

İlk adımda, test ve referansın ortalamaları, standart sapmaları ve varyansları bulunur:

$$\bar{X}_T = 3.34 \mu\text{g/mL}$$

$$\bar{X}_R = 4.43 \mu\text{g/mL}$$

$$SS_T = 0.86 \mu\text{g/mL}$$

$$SS_R = 1.14 \mu\text{g/mL}$$

$$SS_T^2 = 0.739$$

$$SS_R^2 = 1.30$$

Denek sayısı = $n = 12$

Serbestlik derecesi = $df = 12 + 12 - 2 = 22$

Ortalamaların farkı,

$$d = \bar{X}_T - \bar{X}_R = 3.34 - 4.43 = -1.10 \mu\text{g/mL}$$

olmaktadır. Harmanlanmış varyans,

$$S_p^2 = \frac{0.739(12-1) + 1.30(12-1)}{12+12-2} = 1.02$$

Harmanlanmış standart sapma,

$$S_p = 1.01 \mu\text{g/mL}$$

olarak bulunur.

0.05 α ve 22 serbestlik derecesine göre

$$\text{Student } t = 1.7070$$

22.21 denkleminde güven aralığı,

$$GA = 1.7070 \sqrt{\frac{2 \cdot 1.02}{12}} = 0.704 \mu\text{g/mL}$$

bulunur. 22.23 denkleminde giderek,

$$fga = -1.10 \pm 0.704$$

bulunur. Buradan,

$$\text{Üst sınır} = -1.10 + 0.704 = -0.393$$

$$\text{Alt sınır} = -1.10 - 0.704 = -1.801$$

değerleri hesaplanır. Bunlar, ideal biyoeşdeğerlik duru-

munda sıfır olması beklenen farkın alt ve üst değerleridir. Şimdi bu değerlerin referansın ortalamasını nerele-re çekeceğine bakalım:

22.24 ve 22.25 denklemlerinden giderek,

$$\text{Üst yüzde} = \frac{4.43 + (-0.393)}{4.43} 100 = \% 91.1$$

$$\text{Alt yüzde} = \frac{4.43 + (-1.801)}{4.43} 100 = \% 59.4$$

değerleri bulunur.

Sonuç: Üst yüzde uygun sınırlar içinde olmakla beraber, alt yüzde sınır dışındadır. Dolayısıyla bu durumda % 90 olasılıkla biyoeşdeğerliğin var olduğu söylene-mez.

Örnek 22.7 İki yollu bir biyoyararlanım çalışması yapılmış ve aşağıdaki C_{\max} değerleri elde edilmiştir. Test preparatının referansa göre biyoeşdeğerliğini farklar ve güven aralıkları üzerinden giderek değerlendiriniz ($\alpha = 0.05$).

Tablo 22.6 C_{\max} değerleri

Denek	Referans	Test
No.	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{\max} ($\mu\text{g/mL}$)
1	6.25	6.27
2	5.01	5.55
3	7.77	5.79
4	9.34	7.22
5	3.39	7.53
6	4.82	6.32
7	9.06	7.07
8	4.05	4.65
9	5.33	3.88
10	7.14	7.01
11	4.63	6.05
12	5.71	5.93
13	5.11	5.44
14	8.63	8.60
15	8.81	8.33
16	4.54	4.33
17	6.71	6.66

Önce, test ve referansın ortalamaları, standart sapmaları ve varyansları bulunur:

$$\bar{X}_T = 6.27 \mu\text{g/mL}$$

$$\bar{X}_R = 6.25 \mu\text{g/mL}$$

$$SS_T = 1.30 \mu\text{g/mL}$$

$$SS_R = 1.90 \mu\text{g/mL}$$

$$SS_T^2 = 1.70$$

$$SS_R^2 = 3.60$$

$$\text{Denek sayısı} = n = 17$$

$$\text{Serbestlik derecesi} = df = 17 + 17 - 2 = 32$$

Ortalamaların farkı,

$$d = \bar{X}_T - \bar{X}_R = 6.27 - 6.25 = 0.0194 \mu\text{g/mL}$$

olmaktadır. Harmanlanmış varyans,

$$S_p^2 = \frac{1.70(17-1) + 3.60(17-1)}{17+17-2} = 2.65$$

Harmanlanmış standart sapma,

$$S_p = 1.63 \mu\text{g/mL}$$

olarak bulunur.

0.05 α ve 32 serbestlik derecesine göre

$$\text{Student } t = 1.6939$$

22.21 denkleminde güven aralığı,

$$GA = 1.6939 \sqrt{\frac{2 \cdot 2.65}{17}} = 0.946 \mu\text{g/mL}$$

olarak bulunur. 22.23 denkleminde giderek,

$$fga = 0.0194 \pm 0.946$$

bulunur. Buradan,

$$\text{Üst sınır} = 0.0194 + 0.946 = 0.965$$

$$\text{Alt sınır} = 0.0194 - 0.946 = -0.926$$

değerleri hesaplanır. Bunlar, ideal biyoeşdeğerlik durumunda sıfır olması beklenen farkın alt ve üst değerleridir. Şimdi bu değerlerin referansın ortalamasını nerele-re çekeceğine bakalım:

22.24 ve 22.25 denklemlerinden giderek,

$$\text{Üst yüzde} = \frac{6.25 + (0.965)}{6.25} 100 = \% 115$$

$$\text{Alt yüzde} = \frac{6.25 + (-0.926)}{6.25} 100 = \% 85.2$$

değerleri bulunur.

Sonuç: Alt ve üst sınırlar, % 80-125 sınırları içinde bulunduğundan, % 90 olasılıkla test preparatı referans preparatına biyoeşdeğerdir.

Logaritmik Dönüştürme

(Logarithmic Transformation)

Bir biyoeşdeğerlik çalışmasında deneklerin BY ölçütleri her zaman normal dağılım göstermeyebilir. Bu gibi hallerde istatistikçiler, verileri olduğu gibi kullanmak yerine, logaritmaların alınarak kullanılmasını önermektedirler. Yani bütün hesapların aynı yapılması, ancak deneysel değerler yerine logaritmalarının (doğal veya adi) kullanılması ve sonuçların en sonunda antilogaritmalarının alınması şeklinde işlem yapılması kastedil-

mektedir. Bu durumda, önceden aritmetik ortalama alınırken, bu sefer geometrik ortalama alınmış olmaktadır. Keza önceden ortalamaların farkları alınırken, bu kez logaritmaların farkları alınmakta ve bu da ortalamaların oranına karşılık gelmektedir. Bu oran da % 80-125 ile doğrudan ilişkilidir.

Biyoeşdeğerlik çalışmalarında bu konuda henüz son söz söylenmemiştir. Dönüştürmesiz ve dönüştürmeli hesapların her ikisini de savunan tezler vardır. Sözgelimi biyoeşdeğerlik çalışmalarında kullanılan denek sayılarıyla popülasyonun normalitesini saptamak olası değildir. Sonuç olarak, her iki yöntem de kullanılabilir, ancak araştırmayı yapanın seçimi konusunda, yetkili otoriteler bu seçimin gerekçelerini isteyeceklerdir.

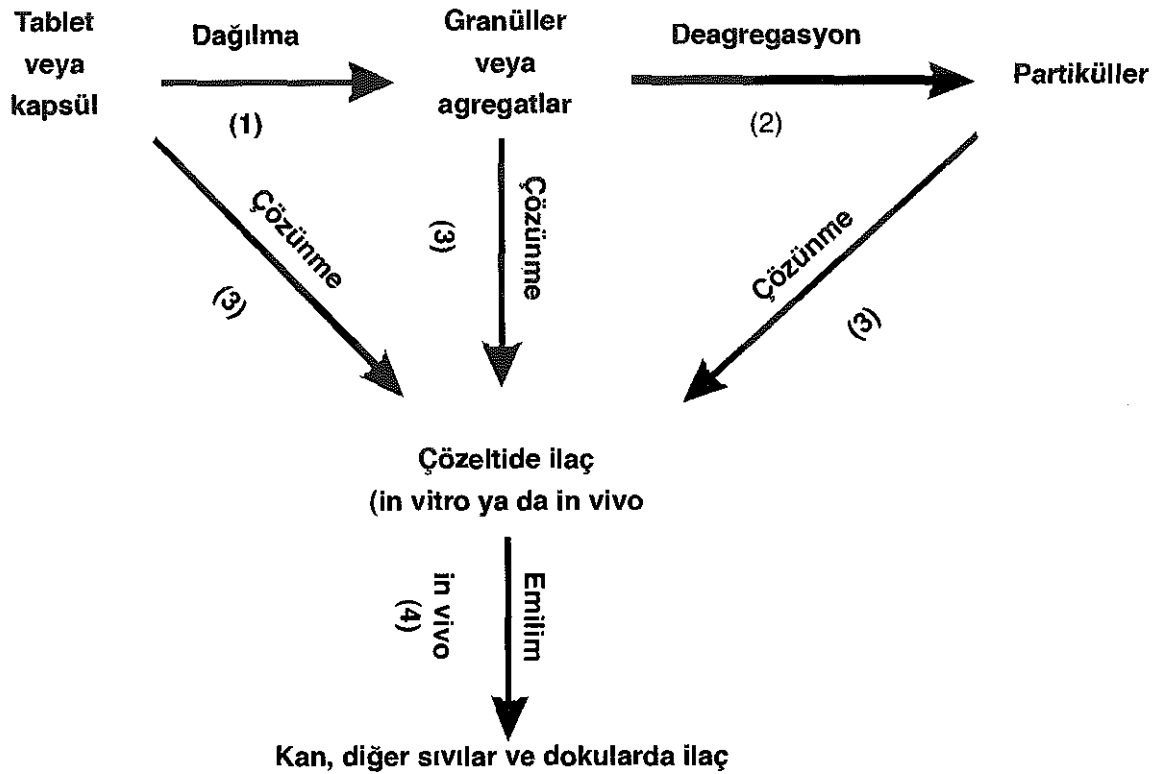
Çözünme Hızı

Yapılan birçok araştırma, dozaj şekillerinden etkin maddenin salımının preparatın biyoyararlanımında çok önemli rol oynadığını göstermiştir. Bu bakımdan, farmasötik imalat sonrası elde edilmiş üründen oluşacak çözünme olayının önceden bilinmesi ve bunun da amaca uygun bir yönde olumlu olması gerekmektedir.

Bu konuda yüzlerce araştırma yapılmış ve geliştirilen yöntemler, zamanla farmakopelerde yerini bulmuştur. Oral yoldan verilen tablet, kapsül, granül gibi dozaj şekilleri mideye ulaştıktan sonra önce ıslanırlar, sonra da dağılırlar. Oluşan topak veya granüllerden etkin madde ortam sıvısında çözünmeye başlar. Bu başlama, hemen salan preparatlardan nisbeten hızlı, fakat denetimli salan preparatlardan daha yavaş olarak oluşur. Buraya kadar anlatılan olayların akış şeması, Şekil 22.9'da görülmektedir²:

Şekildeki dağılma işlemi (1), topakların açılma, çözünme ve emilim işlemlerinden (2,3 ve 4) daha yavaşsa (sözgelimi 1/20 oranında), in vitro dağılma olayı ile fizyolojik bir parametre (sözgelimi biyoyararlanım) arasında makul bir korelasyon olabilir. Bu durumda dağılmanın hızı saptayan adım olduğu söylenebilir. Enterik kaplı tabletler veya drajeler için bu husus geçerli olabilir².

Buna karşılık, çözünme işlemi (3), dağılma (1), topakların açılması (2) ve emilim (4) işlemlerinden daha yavaşsa (1/20 oranında), çözünmenin hızı saptayan adım olduğu söylenebilir.



Şekil 22.9 Oral alınmış kapsül veya tabletin in vivo veya in vitro ortamlarda geçirdiği aşamalar²

1, 2 ve 3 işlemleri dozaj şeklinin formülasyonuna bağlıdır; yani farmasötik etkenlerdir. Dördüncü işlem ise, etkin maddenin bir farmakokinetik parametresi olup, formülasyondan bağımsızdır. Literatürdeki bazı yayınlarda, formülasyonun emilim hız değişimini değiştirdiği söylenmektedir. Bu yanlıştır. Değişen emilim değil, dağılma veya çözünme aşamalarının birinin veya hepsinin yavaş oluşup, hız saptayan adım haline gelmeleridir. Bu duruma, *çözünme hızıyla sınırlı emilim* denmektedir.

Çözünme hızının evrimi

Çözünme hızıyla ilgili ilk araştırma, 1897 yılında Noyes ve Whitney tarafından gerçekleştirilmiştir^{21, 22}. Bu araştırmacılar, benzoik asit ve kurşun klorür katı silindirel disklerini su içinde döndürerek ve sudan değişik zamanlarda örnekler alıp analiz ederek çalışmışlardır. Çıkarıtları denkleme, Noyes-Whitney modeli denilmektedir ve 22.31 denkleminde gösterilmiştir:

$$\text{Çözünme hızı} = \frac{dC}{dt} = k(C_s - C) \quad (22.31)$$

Burada C, ortamdaki derişimi; C_s, ortamdaki çözünürlüğü; dC/dt, ortamdaki derişimin zamana karşın değişim hızını, yani çözünme hızını ve k de, birimi zaman⁻¹ olan hız değişimini göstermektedir (22.31 denkleminde Noyes-Whitney'in orijinal denklemdir. Literatürde birçok yazar, yanlış olarak 22.36 denkleminin Noyes-Whitney'e ait olduğunu yazmışlardır).

Bu araştırmacılar, *çözünen bir katının yüzeyinde, ince bir doymuş film tabakasının varlığını ilk kez düşünen kişiler* olmuştur. Yazarlar ayrıca, çözünme hızının, C_s-C (derişim gradyanı) ile doğrudan ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. 22.31 denkleminin integrali alındığında,

$$k = \frac{1}{t} \ln \frac{C_s}{C_s - C} \quad (22.32)$$

çıkılmaktadır. Bu k terimi, görüldüğü üzere, birinci dereceden olup, daha sonra yapılan çalışmalarla ayrıntılandırılmıştır.

Bruner ve Tolloczko, yaptıkları araştırmalarda, yukarıdaki k değişiminin çözünen katının yüzeyine, sıvının karıştırılma hızına, sıcaklığa, yüzeyin yapısına ve

deneysel koşullara bağlı olduğunu bildirmişlerdir²³⁻²⁶. Ayrıca denklem şu şekli almıştır:

$$\frac{dC}{dt} = k_1 S (C_s - C) \quad (22.33)$$

Burada S, çözünmenin olduğu yüzeysel alan olup, değerinin çözünme boyunca değişmediği kabul edilmektedir. k₁'de, çözünmeyle ilişkili hız değişimidir. Değeri,

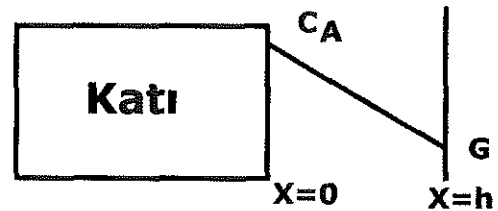
$$k_1 = \frac{1}{tS} \ln \frac{C_s}{C_s - C} \quad (22.34)$$

çıkılmaktadır. 22.32 denklemindeki k ile k₁ arasındaki ilişki,

$$k = k_1 S \quad (22.35)$$

olmaktadır.

Bu konudaki en önemli çalışma Nernst ve Brunner tarafından ortaya konulmuştur²⁷⁻²⁸. Bu araştırmacılar da, ilk defa Noyes-Whitney'in ortaya koyduğu ve çözünmenin olduğu katı yüzeyinde bir film tabakası oluştuğunu düşünmüşlerdir²⁹. Bu tabaka, çok ince olup (5-15 µm), tüm katı yüzeyini kaplamakta ve çözünen maddenin bu tabakadan difüzyonu, çözünmede hız saptayan adım olmaktadır. Bu kavram, "*difüzyon film tabakası modeli*" olarak bilinmektedir². Bu, şematik olarak Şekil 22.10'da gösterilmiştir:



Şekil 22.10 Difüzyon film tabakası modeli

Bu modele göre, katı sıvıya girer girmez, derhal etrafında doymuş çözeltiden oluşan, çok ince bir film tabakası oluşmakta ve çözünme hızı, çözünen moleküllerin bu tabakadan difüze olabilme yetenekleriyle oluşmaktadır. Bu halde Noyes-Whitney denklemi aşağıdaki şekli almaktadır:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} (C_s - C) \quad (22.36)$$

Bu denklem, 22.31 ile kıyaslanınca,

$$k = \frac{DS}{Vh} \quad (22.37)$$

olmaktadır. D, çözünen maddenin çözünme ortamındaki difüzyon katsayısı (alan/zaman); S, çözünen katının yüzey alanı (alan); V, çözünme ortamının hacmi (hacim); h de, oluşan film tabakasının kalınlığıdır (uzunluk). Tabii k'nin birimi de zaman⁻¹ olmaktadır (Bu tarz denklemlerle hesap yapılırken birimlerin birbirini tutması çok önemlidir).

Görüldüğü üzere Nernst-Brunner denklemi, çözünme hızını etkileyen etkenlere önemli bir açıklama getirmiştir. Yazarlar bu difüzyon tabakasının kalınlığını hesaplayarak bulmuşlardır.

Sink koşul: Çözünme ortamında oluşan derişim, doygunluğun çok altındaysa, *sink koşul* sağlandığından bahsedilir. Çok altında denilirken, ortamdaki derişimin, *doygunluğun en fazla % 5 kadarı olduğu kastedilmektedir*. Bu durumda $C \ll C_s$ olacağından,

$$C_s - C \approx C_s \quad (22.38)$$

olacak ve 22.36 denklemi

$$\text{Çözünme hızı} = \frac{dC}{dt} = \frac{DS}{Vh} C_s = \text{Değişmez} \quad (22.39)$$

çıkacaktır. Hızın değişmez olması demek, sıfır dereceden reaksiyon demektir. Bunun anlamı çok önemlidir: *In vivo ortamı taklit etmek isteyen aletler, sink koşul sağlamalıdır.*

Yeri gelmişken, in vivo ortamdaki emilim düşünülürse, sink koşul olduğu açıktır. Sözelimi barsaktan oluşan emilim sırasında barsak içeriğinde etkin madde miktarı yüksek iken, barsağın öbür tarafında emilmiş olan etkin maddenin derişimi çok düşüktür (Anlamı: Barsağın iki tarafı arasında yüksek bir derişim gradyanı vardır); çünkü, barsak bölgesinde 2 L/dak. gibi hızlı bir kan akış debisi söz konusudur.

Buraya kadar olan araştırmalar, çözünme hızının kuramsal bazdaki ilk incelenmelerine yönelik olmuştur. Bu amaçla kullanılmış olan düzenekler, geniş bir yel-

pazede bulunmaktadır. Bu çözünme düzeneklerinde ortamdaki sıvının karışma veya karıştırılma hızı da değişkenlik göstermektedir. Bu değişkenliği standarde etmek ve ortamın karıştırılma durumunun (agitation) çözünmedeki etkisini incelemek için Hixson ve Crowell^{30,31} aşağıya aktarılabacak olan ve "*küp kök yasası*" diye adlandırılmış olan çok önemli araştırmayı yapmışlardır.

Küp kök yasası

Bu araştırmacılar çalışmalarında, Noyes-Whitney denklemlerinden hareket etmişlerdir. Buraya kadar olan denklemlerde, çözünen katının yüzeyi değişmez olarak (S) varsayılmıştı. Halbuki çözünme sırasında katı giderek küçülür. Bu da, yüzeyin zamanla birlikte değişmesi demektir.

Temelde, tek bir kristalin çözünme ortamındaki çözünmesi ele alınmıştır. Buna göre,

t : Zaman (saat)

W_0 : Kristalin başlangıçtaki ağırlığı (g)

W : Kristalin t anındaki henüz çözünmemiş, kalan miktarı (g)

W_s : Ortamı doygunluğa getirecek kristal miktarı (g)

S : t anında kristalin yüzeysel alanı (cm²) (değişken)

V : Çözünme ortamının hacmi (mL, cm³)

d : Kristalin yoğunluğu (g/cm³)

$\frac{dW}{dt}$: Kristalin birim zamanda çözünen miktarı = Çözünme hızı (g/saat)

Noyes-Whitney denklemi alanı da içererek yeniden yazılırsa (Bruner Tolloczko²³⁻²⁶),

$$\frac{dW}{dt} = -k_2 S(C_s - C) \quad (22.40)$$

Burada k_2 , birimi uzunluk/zaman olan bir değişmez; S, bir değişken (alan, birimi uzunluk uzunluk=uzunluk²) ve C_s ile C, önceden belirtildiği gibidir.

$W_0 - W$, t anına kadar çözünmüş madde miktarı olmaktadır.

t = 0'da C = 0'dır ve t anında C,

$$C = \frac{W_0 - W}{V} \quad (22.41)$$

olacaktır.

Benzer şekilde C_s ,

$$C_s = \frac{W_s}{V} \quad (22.42)$$

olacaktır. Bunlar 22.40 denkleminde konularsa,

$$\frac{dW}{dt} = -k_2 S \left(\frac{W_s}{V} - \frac{W_0 - W}{V} \right) \quad (22.43)$$

bulunur. Buradan da,

$$V \frac{dW}{dt} = -k_2 S (W_s - W_0 + W) \quad (22.44)$$

elde edilecektir.

Şekil katsayısı: Küre, küp, piramit, v.b. geometrik şekillerin ağırlıklarıyla yüzey alanları arasındaki ilişkiler incelenirse:

Örnek olarak **küre** ele alınırsa:

Kürenin hacmi v ,

$$v = \frac{W}{d} \quad (22.45)$$

dir. d , kürenin yoğunluğunu gösterir. Diğer taraftan, yarıçapı r olan bir kürenin hacmi

$$v = \frac{4}{3} \pi r^3 \quad (22.46)$$

olup, yüzeysel alanı da,

$$S = 4\pi r^2 \quad (22.47)$$

dir. 22.46'da r yalnız bırakılırsa

$$r = \sqrt[3]{\frac{3v}{4\pi}} \quad (22.48)$$

bulunur. 22.45 denkleminde bu denkleme konulunca

$$r = \sqrt[3]{\frac{3W}{4\pi d}} = \left(\frac{3}{4\pi d} \right)^{1/3} W^{1/3} \quad (22.49)$$

bulunacaktır. 22.49 denkleminde, 22.47'ye konulunca da,

$$S = 4\pi \left[\left(\frac{3}{4\pi d} \right)^{2/3} W^{2/3} \right]^2 \quad (22.50)$$

denkleminde elde edilir. Bu basitleştirilirse,

$$S = \left[\frac{6\sqrt{\pi}}{d} \right]^{2/3} W^{2/3} \quad (22.51)$$

bulunacaktır. Diğer taraftan,

$$k_s = \left[\frac{6\sqrt{\pi}}{d} \right]^{2/3} = \frac{4.84}{d^{2/3}} \quad (22.52)$$

olsun. Bu k_s terimi, küre geometrik şeklinin yüzey alanı ile, hacmi arasındaki ilişkiyi ve yoğunluğu kapsamaktadır.

Bu durumda 22.51 denkleminde

$$S = k_s W^{2/3} \quad (22.53)$$

şeklini alacaktır. Görüldüğü üzere, bir kürenin alanı, ağırlığının $2/3$ kuvvetiyle orantılıdır (keza hacminin de). Elbetteki, değişik geometrik şekiller için k_s terimi değişik olacaktır.

22.44 denklemindeki $W_s - W_0$ terimine

$$W_s - W_0 = g \quad (22.54)$$

denilirse ve S terimi, 22.53 denkleminde 22.44 denkleminde konursa

$$V \frac{dW}{dt} = -K_2 k_s W^{2/3} (g + W) \quad (22.55)$$

elde edilecektir. Ayrıca,

$$K_1 = K_2 k_s \quad (22.56)$$

denilirse 22.55 denkleminde,

$$V \frac{dW}{dt} = -K_1 W^{2/3} (g+W) \quad (22.57)$$

şeklini alır. Bu denklemde terimlerin yeri değiştirilir ve integrali alınır,

$$V \int \frac{dW}{gW^{2/3} + W^{5/3}} = -K_1 \int dt + C' \quad (22.58)$$

elde edilecektir. C' integrasyon değişmezidir. Şimdi,

$$g^{1/3} = a \quad (22.59)$$

$$W_0^{1/3} = b \quad (22.60)$$

$$W^{1/3} = x \quad (22.61)$$

denilirse ve $t = 0$ 'da, $W = W_0$ ve $C = 0$ olduğu bilinerek 22.58 denkleminin integrali alınır, aşağıdaki denklem elde edilir:

$$K_1 t = \frac{V}{a^2} \left[\sqrt{3} \tan^{-1} \frac{2\sqrt{3}a(b-x)}{3a^2 + (2b-a)(2x-a)} + \frac{1}{2} \ln \frac{(a+b)^2(a^2 - ax + x^2)}{(a+x)^2(a^2 - ab + b^2)} \right] \quad (22.62)$$

Bu denklem, **Hixson-Crowell küp kök yasası** olarak bilinmektedir. Görüldüğü üzere t ile, o andaki kalan kristal ağırlığının küp kökü arasında ilişki vardır (O andaki kalan ağırlık W ve $W^{1/3} = x$ olarak gösterilmiştir). Buradaki bir varsayım, W_0 'ın W_5 'e eşit olmamasıdır².

22.62 denkleminin oldukça karmaşık olduğu ortadadır. Bu denklem, bazı deneysel koşullarda daha basitleştirilebilir:

a- Özel hal 1: Çözünen kristalin ilk ağırlığı, ortamı doygunluğa getirecek değerde olursa, yani,

$W_0 = W_5$ veya $g = a = 0$ olursa 22.57 denklemi,

$$V \frac{dW}{dt} = -K_1 W^{5/3} \quad (22.63)$$

şeklini alır ve integrali alınca

$$K_2 t = V(W^{-2/3} - W_0^{-2/3}) \quad (22.64)$$

elde edilir. Bu denklemde

$$K_2 = \frac{2}{3} K_1 \quad (22.65)$$

olmaktadır. 22.64 denklemi, 22.62'deki simgelerle yazılırsa,

$$K_2 t = V \left(\frac{1}{x^2} - \frac{1}{b^2} \right) \quad (22.66)$$

denklemi elde edilir.

b- Özel hal 2: Çözünme ortamında sink koşul varsa, yani derişim gradyanı olan $C_s - C$ değişmiyorsa, 22.40 denklemi aşağıdaki şekli alır:

$$\frac{dW}{dt} = -K_3 W^{2/3} \quad (22.67)$$

K_3 değişmezi, diğerlerinden farklı olup, k_3 terimini de içermektedir yani,

$$K_3 = K_2 k_3 C_s \quad (22.68)$$

olmaktadır.

22.67 denkleminin integrali

$$K_4 t = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad (22.69)$$

denklemini vermektedir. Burada

$$K_4 = \frac{1}{3} K_3 = \frac{1}{3} K_2 k_3 C_s \quad (22.70)$$

olmaktadır. Bu denklem bugün de birçok araştırmada kullanılmakta olup, yanlışlıkla Hixson-Crowell denklemi denmektedir. *Halbuki, özgün Hixson-Crowell denkleminin (22.62), sink koşullardaki özel halidir.*

Küp kök yasasındaki varsayımlar:

Yukarıda çıkarılmış olan yasa, aşağıdaki varsayımlara dayanmaktadır:

- a- Çözünme olayı, kristalin veya partikülün yüzeyine dik olarak oluşur ve ortamın karıştırılma etkisi bütün yüzeylerinde aynıdır.
- b- Çözünme boyunca kristalin şekli genelde küreseldir. Ayrıca kristalin dağılması sözkonusu değildir.
- c- Çözünme boyunca kristalin geometrik şekliyle ilgili bir varsayım aslında gerekli değildir; deney boyunca ağırlığın saptanmasından başka bir şey gerekli değildir.
- d- Kristalin değişik yüzeylerinden değişik çözünme hızları sözkonusu değildir; bütün yüzeylerden oluşan çözünmenin ortalaması sözkonusudur.
- e- Kristalin yüzeyi yakınlarında ortam sıvısının karıştırılma hızı öyle bir değerdedir ki, hiçbir durgun bölge oluşarak çözünmeyi yavaşlatmaz. Ortamın karıştırılmadığı durumlarda bu yasa geçerli değildir.

Küp kök yasası, tek bir partikül veya kristal için çıkarılmışsa da, çok partiküllü sistemlere de uygulanabilir. 22.61 denkleminde W yerine, tek tek partiküllerin ağırlıklarının alınması, yani,

$$w_1^{1/3} + w_2^{1/3} + w_3^{1/3} + \dots + w_n^{1/3} \quad (22.71)$$

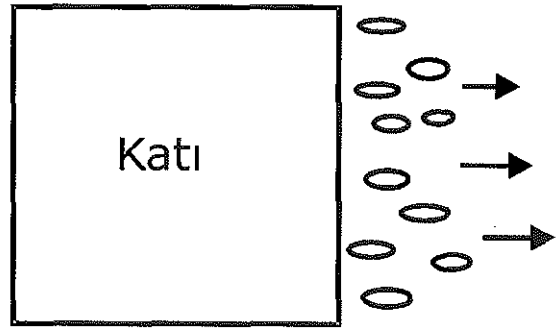
olabilirse de, bunun yerine partiküllerin ağırlıklarının toplamının küp kökünün, partikül sayısı n'nin 2/3 kuvvetiyle çarpılması olabilir. Yani,

$$n^{2/3} (w_1 + w_2 + w_3 + \dots + w_n)^{1/3} \quad (22.72)$$

denklemini kullanılabilir. Bu husus, n'nin sayısı küçük de olsa geçerlidir; yeter ki, partiküllerarası ağırlık varyansı küçük olsun (yani monodispers partiküller). Bu gibi hallerde $n^{1/3}$, hız değişiminin bir parçası olarak yer alır.

Danckwerts modeli

Çözünme olayını açıklamak için Danckwerts yeni bir bakış açısı sunmuştur³². Katı-sıvı arayüzeyde ufak çözücü poşetçiklerinin çözünmede ana rolü oynadığını ileri sürmüştür. Bu poşetçikler sıvının karıştırılmasıyla oluşmakta ve katıdan molekülleri çözmektedir. Bu çözünmede difüzyon rol oynamaktadır. Bundan sonra bu poşetçikler katının yüzeyinden uzaklaşmakta ve yeni sıvı poşetçikleri katı yüzeyine gelmektedir (Şekil 22.11).



Şekil 22.11 Danckwerts poşetçik çözünme modeli

Danckwerts bunu, bir gazın bir sıvıda çözünmesiyle ilgili olarak düşünmüş olup, Johnson ve Huang bu kavramın, düz bir katı yüzeyinden moleküllerin sıvıya çözünerek geçmesine uygulamışlardır³³. 22.36 denklemini Danckwerts modeline dönüştürülürse,

$$G = \sqrt{pD}(C_s - C) \quad (22.73)$$

denklemini elde edilmektedir. Burada G, birim yüzeyden oluşan çözünme hızını; p ise, taze yüzey oluşturma hızını vermektedir. Diğer terimler önceden açıklandığı gibidir. Goyan, Danckwerts denkleminin çok partiküllü sistemlerin çözünmesini açıklamakta kullanmıştır³⁴.

Çözünme Kuramları

Yukarıya özetle çıkarılmış olan ve daha sonra da yapılmış çalışmalardan sonra ortaya çözünme kuramı olarak üç görüş çıkmıştır:

1- Yüzey filmi kuramı^{27,28,35}.

Önce Noyes-Whitney'in düşündüğü, fakat esas Nernst ve Brunner tarafından ayrıntılandırılmış ve vurgulanmış kuramdır. Katı çözünürken yüzeyde nisbeten hızlı bir reaksiyon olduğunu ve katının yüzeyinde çok ince bir film tabakasının oluştuğunu ileri sürer. Bu kurama göre, maddenin çözünme hızını saptayan adım, moleküllerin çözünme yetenekleri değil, çözülmüş moleküllerin bu tabakadan difüze olma yetenekleridir. Zamanla bu kurama bazı itirazlar olmuşsa da, bu kuram tutarlılığını halen sürdürmektedir².

2- Yüzey yenileme kuramı^{32,35,36}.

Bu kuram ilk defa Danckwerts tarafından ileri sürülmüştür³². Bu araştırmacı, yüzey filminin varlığını kabul etmeyerek, yeni bir görüş ortaya atmıştır (yukarıda

bu kuramdan bahsedilmiştir). Çözünmeyi belirleyen, katının sıvıyla temas yüzünde oluşan çözünme reaksiyon hızının nisbeten düşük olması ve hız saptayan adımı oluşturmasıdır.

3- Sınırlı çözünme hızı kuramı³⁷⁻³⁹.

Bu kuram da, diğer iki kuramın ortak uygulanması şeklindedir. Yani çözünmede hız saptayan adım, hem katı yüzeyindeki nisbeten düşük hızlı çözünme ve hem de oluşan difüzyon film tabakasından moleküllerin difüzyonudur.

Salım Hızı

Buraya kadar söz konusu edilmiş olan kinetik değerlendirmeler daha çok tek bir kristalin veya monodispers tozların çözünmesiyle ilişkilidir. Yani, nisbeten basit sistemler sözkonusudur. Halbuki Farmasötik Teknoloji, etkin maddeleri hastaların kullanabileceği uygun dozaj şekilleri haline getirir. Dolayısıyla basit tozlardan değil, daha karmaşık birer sistem olan dozaj şekillerinden etkin maddenin çıkışını incelemek gerekmektedir. Yukarıda, nisbeten basit sistemler için kuramsal prensipler verilmiştir. Aşağıda, dozaj şekillerinden oluşan çözünmeye (veya salıma) bunların pratik olarak uygulanması ele alınacaktır. Bu konuda literatürde yüzlerce (belki de binlerce) araştırma yer almaktadır.

İlk önce belirtilmesi gereken ana husus, etkin maddenin dozaj şekli çözünmesinden değil, artık *salımından* bahsedilmesidir. Aslında bu iki mekanizmanın peşpeşe olması sözkonusudur. Ancak dozaj şekilleri o kadar çeşitli ve etkin maddelerin hidrofilitik veya lipofilitik ortamlardaki çözünürlükleri o kadar geniş bir yelpazededir ki, ekseriya bu iki mekanizma içiçer ve birbirlerinden ayırt edilemezler.

Ancak bir hususa en baştan dikkat edilmesi gerekmektedir: Ele alınmış olan dozaj şekli, *hemen salan* mı (*immediate release*), yoksa salımı bir şekilde değiştirilmiş bir dozaj şekli midir? Bilindiği gibi, bu ikinci gruba *denetimli salım* (*controlled release, sustained release*) veya *değiştirilmiş salım* (*modified release*) denmektedir. Birinci grupta etkin maddenin hemen dışarı çıkması amaçlanmakta iken, ikinci grupta bu iş için nisbeten daha uzun bir süreç düşünülmektedir.

Dozaj Şekillerinden Salımın Evrimine Kısa Bir Bakış

Bir tableten oluşan salım, ilk defa 1932 yılında Klein⁴⁰ tarafından incelenmiştir. Bir yıl sonra Elliot⁴¹, Klein'in a-pareyini kullanarak başka tabletleri incelemiştir.

Edwards⁴² 1951 de, aspirin tabletlerinin etkili olmalarındaki en önemli etkenin çözünme hızı olduğunu bildirmiştir. Sonra yapılan çalışmalarda Levy⁴³, bu hususu doğrulamıştır.

Nelson⁴⁴, teofilinle yapılan araştırmalarda değişik sonuçlar alınmasının sebebini, bu çalışmalarda değişik tuzların kullanılmasına, dolayısıyla değişik çözünme hızlarına bağlamıştır.

Hamlin⁴⁵ ve ark. çözünme ortamındaki mekanik hareketin fazlalığının, iki metilprednisolon polimorfunun çözünme hızlarındaki farklılığı maskeleyebileceğini göstermiştir. Dolayısıyla in vitro çözünme hızı a-pareylerinde, düşük karıştırma hızları kullanılması gerektiğini savunmuşlardır. Levy ve Procknall⁴⁶, aynı polimorfları başka bir çözünme a-pareyinde inceleyerek, Hamlin ve ark.'nın bulgularını doğrulamışlardır.

Shenoy ve ark.⁴⁷, sürekli etkili sekiz amfetamin preparatını in vitro ve in vivo olarak incelemişlerdir. In vivo olarak, idrarla atılma hızları ile biyoyararlanımlarını, in vitro olarak da, çözünme hızlarını ele almışlardır. Bunlardan sadece iki tanesinin uygun bir seviye ve değişmeyen bir atılım gösterdiklerini saptamışlardır.

Wiegand ve Taylor^{48,49} ve ayrıca Wagner^{50,51}, in vitro deneylere dayanan ve önceden yayınlanmış olan verileri inceleyerek, denetimli salım preparatlarının, birinci dereceden kinetikle incelenebileceği sonucuna varmışlardır. Daha sonra Schroeter ve ark.⁵² birinci mertebeden kinetiğin normal tabletler (konvansiyonel veya hemen salan) ve kapsüllerin salımında da geçerli olduğunu bildirmişlerdir.

Tablet ve kapsül çözünme profillerinin yorumunda Wagner kuramı

Wagner 1969'da⁵³, tablet ve kapsüllerin çözünme profillerinin yorumuna yeni ve önemli bir bakış açısı getirmiştir. Bir önceki paragrafta sözkonusu edilen ve gerek

kendi ve gerekse başka araştırmacıların yaptığı çalışmalarda, çözünme profillerinin birinci dereceden kinetikle açıklanması sık uygulanan bir yöntem haline gelmekteydi. Bu konuyu irdelleyerek, hem yapılan yorumlara açıklama, hem de yeni bir bakış açısı getirmiştir:

Yayınlanan verilerde birinci derece kinetiğe benzer durum görülmesi: Noyes-Whitney denkleminin (22.33 eşitliği) her iki tarafı V ile çarpılırsa,

$$\frac{dW}{dt} = k(W_s - W) \quad (22.74)$$

elde edilir. Bu denklemin integrali alınınca,

$$W = W_s(1 - e^{-kt}) \quad (22.75)$$

denklemini elde edilmektedir⁵³. W_s , daha önce de belirtildiği gibi, ortam sıvısını doyuracak etkin madde miktarıdır. Bu denklem, belli bir asimptota (W_s) giden bir birinci derece kinetik denklemdir. Denklemin her iki tarafının doğal logaritması alınıp, terimler yer değiştirilirse,

$$\ln(W_s - W) = \ln W_s - kt \quad (22.76)$$

şeklini alır. Görüldüğü üzere, bu bir doğru denklemdir ve eğimi de $-k$ 'dir. Asimptot değeri, W_0 (dozaj şeklindeki doz miktarı) veya W^∞ (sonsuzda çözünen etkin madde miktarı) olmayıp, W_s 'tir. *Değişmeyen yüzeysel alan, nonsink ortam derişimi ve reaktif olmayan (nonreactive) koşullar* bu denklemin varsayımlarıdır. Bu, doğrudan doğruya Noyes-Whitney denkleminin integralidir (22.32 denkleminin ile kıyaslayınız). Literatürde görülen yarı logaritmik grafiklerin doğrusal sonuç veriyor gibi görünmesinin sebebi budur. Bu görülen sonuçlar, gerçek birinci dereceden olmayıp, *yalancı doğrusal (pseudo-linear)* sonuçlardır.

Sink koşullarda $C \ll C_s$ veya genellikle $C < 0.05C_s$ olduğundan, 22.31 ve 22.74 denklemleri sadeleşir ve

$$\frac{dW}{dt} = kC_s \quad (22.77)$$

şeklini alır. Bu denklemin integrasyonu da,

$$W = kC_s t \quad (22.78)$$

denklemini verecektir. Bu denklem, orijinden geçen bir doğru olup, sıfırdan bir oluşumu göstermektedir. Bu yaklaşımdaki *pürüzlü husus*, çözünmenin olduğu yüzeyin değişmez olmayıp, çözünme süresince giderek küçülmesidir.

Birinci derece reaksiyon denkleminin yeni yaklaşım: Wagner⁵³, çözünme boyunca yüzey alanının küçülmesi olayının sink koşullarda *üssel olarak* yürüyebileceğini varsaymıştır. Bu husus, bir denklem olarak gösterilirse,

$$S = S_0 e^{-k_s(t-t_0)} \quad (22.79)$$

elde edilir. S , t anındaki yüzeyi; S_0 , t_0 anında, yani görünür birinci derece çözünme kinetiğinin başladığı andaki yüzey alanıdır. t_0 bir gecikme süresidir. Katının veya tabletin ıslanıp (veya kapsül çeperinin eriyip) çözünme başlayıncaya kadar geçen süredir. Yani süre t_0 'a gelmeden çözünme başlamamaktadır. *Ayrıca bu denklemindeki önemli varsayım, çözünme için yeni yüzey oluşturma olayının birinci dereceden kinetikle olmasıdır.*

Sink koşullar düşünülerek 22.77 denkleminin 22.35 denkleminin konarak yazılırsa,

$$\text{Çözünme hızı} = \frac{dW}{dt} = k_1 C_s S_0 \quad (22.80)$$

elde edilir (k_1 'in tanımı 22.33'de yapılmıştı). Bu denkleminde S , parametre değil, bir değişkendir.

Eğer çözünme için yeni yüzey oluşturma olayı *birinci dereceden ise*, 22.79 denkleminin 22.80'e konabilir ve

$$\frac{dW}{dt} = k_1 C_s S_0 e^{-k_s(t-t_0)} \quad t > t_0 \quad (22.81)$$

elde edilir. Bu denklemin integrali alınır,

$$W = W_{t_0} + \frac{k_1}{k_s} C_s S_0 [1 - e^{-k_s(t-t_0)}] \quad (22.82)$$

elde edilir. W_{t_0} , t_0 anında çözünmüş bulunan miktarı göstermektedir. Şimdi,

$$M = \frac{k_1}{k_s} C_s S_0 \quad (22.83)$$

diye tanımlanırsa, 22.82 denklemi,

$$W = W_{t_0} + M \left[1 - e^{-k_s(t-t_0)} \right] \quad t > t_0 \quad (22.84)$$

şeklini alır. Burada M'nin birimi miktar olmaktadır. $t = \infty$ 'da 22.84 denkleminin artıdan sonraki terimi M'ye eşit olmaktadır. Yani,

$$W^\infty = W_{t_0} + M \quad (22.85)$$

dir. W^∞ , sonsuzda çözünecek madde miktarıdır.

Şimdi, 22.84 denkleminin terimlerinin yerleri değiştirilir ve $W_{t_0} + M$ yerine W^∞ konursa,

$$W^\infty - W = M \left[e^{-k_s(t-t_0)} \right] \quad (22.86)$$

denklemini elde edilir. Her iki tarafın doğal logaritması alınır,

$$\ln(W^\infty - W) = \ln M - k_s(t-t_0) \quad t > t_0 \quad (22.87)$$

elde edilir. $W^\infty - W$ terimi, henüz preparattan çözünmemiş, fakat çözünecek olan etkin maddeyi temsil eder. Bu eşitlik, eğimi $-k_s$ ve kesişimi de $\ln M$ olan bir doğruyu gösterir.

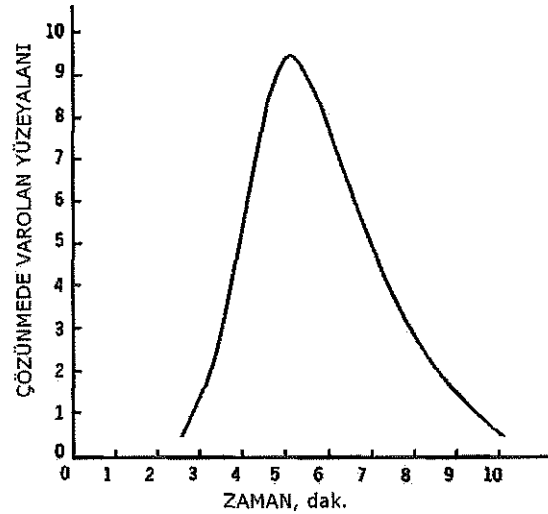
Literatürdeki yalancı birinci dereceden görünen grafiklerin açıklaması budur. *Yeniden söylemek gerekirse, bu denklemin temelinde yatan, yeni yüzey oluşturma kinetiğinin birinci dereceden olduğu varsayımdır (22.79 denklemi).*

Tablet Ve Kapsül Çözünme Profillerinin Yorumlanmasına Yeni Yaklaşım:

Şekil 22.9'da mideye ulaşan bir katı dozaj şekline oluşması olası çözünme olayları şematize edilmiştir. Klasik görüşün aksine, gerçek çözünme olayı, sadece dağılmış partiküllerden değil, granüllerden, hatta henüz dağılmamış olan tabletin yüzeyinden de olmaktadır. Doğal olarak bu son iki yolun katkısı daha azdır (Kapsüller ise, ilk anda çözünme için hiç yüzey vermemektedirler)

Tabletin önce granüllere, sonra da ince partiküllere dönüşmesi, çözünme yüzeyinde çok büyük bir artış

oluşturmaktadır. Bu büyük artıştan dolayı, pratikte, ilk andaki çözünme yüzeyine çok az, hatta sıfır olarak bakılabilir (esas çözünmenin çok ince partiküllerden olduğu göz önüne alınır). Dolayısıyla bu çözünme yüzeyi, pratik olarak sıfırdan başlayacak, dağılma ve topakların açılmasıyla (deaggregasyon) giderek artacak, bir doruğa ulaşacak, fakat zaman ilerledikçe de, çözünmeden dolayı giderek azalacak ve sıfıra inecek şekilde bakılabilir. Bu oluşum, Şekil 22.12'de benzeştirilerek gösterilmiştir:



Şekil 22.12 Bir tabletten etkin madde çıkışında yeni yüzey oluşma benzeşimli profili⁵³.

Sink ve reaksiyonsuz koşullarda, 22.80 denkleminin bütün çözünme boyunca geçerli olduğu düşünülebilir. Dolayısıyla bu denklemin, 0'dan T'ye kadar integrali alınır,

$$W = k_1 C_s \int_0^T S(t) dt \quad (22.88)$$

denklemini ortaya çıkar. W, T süresine kadar çözünmüş olan etkin madde miktarıdır. Diğer taraftan S(t), çözünme yüzeyinin oluşumunu gösteren fonksiyondur ve *genel tanımlama* olarak yazılmıştır. Bu denklemin gerçek (mahiyeti) şu aşamada bilinmemektedir, ortam ve dozaj şekline bağlı olarak geniş bir yelpazede olabilir. Daha önceki çıkarımlarda bu denklemin üssel olduğu (=birinci derece kinetik) varsayılmıştı.

Denklemdaki integral, T süresine kadar oluşturulmuş yığılmalı (kümülatif) yüzey alanını göstermektedir.

Eğer çözünme olayı sonsuza kadar sürdürülürse denklem,

$$W = k_1 C_s \int_0^{\infty} S(t) dt \quad (22.89)$$

şeklini alacaktır. Bu da, sonsuza kadar oluşturulmuş çözünme alanını verecektir.

Buradan şu denklem yazılabilir:

T süresine kadar toplam çözünmüş madde yüzdesi =

$$\frac{W}{W^{\infty}} 100 = \frac{\int_0^T S(t) dt}{\int_0^{\infty} S(t) dt} 100 \quad (22.90)$$

= Toplam oluşturulacak yüzeye göre T anına kadar oluşturulmuş yüzeyin yüzdesi

Bu denklem, genel bir denklem olup, sadece yüzey oluşturulması ile olayı açıklamaktadır. S(t) fonksiyonu, olayı tanımlayan herhangi bir denklem olabilir.

Özel hal: S(t) fonksiyonunun birinci derece kinetik olduğu varsayılırsa (buraya kadar yapılan varsayımlar hep böyleydi), 22.79 denkleminde yararlanarak,

$$\begin{aligned} \int_0^T S(t) dt &= \int_0^T S_0 e^{-k_s(t-t_0)} dt \\ &= \frac{S_0}{k_s} \left[1 - e^{-k_s(t-t_0)} \right] \end{aligned} \quad (22.91)$$

elde edilir. Bu elde edilen denklem sadece S(t)'nin birinci dereceden olduğunu varsaymaktadır. Bu varsayımın dışında 22.91 denklemini geçerli değildir. O zaman literatürdeki birinci dereceden grafikler nasıl açıklanabilir? Artık açıktır ki, bu tarz grafikler yapay bir profil göstermektedir. Diğer bir husus, 22.79 denkleminin sadece yaklaşık bir tanım olduğu gerçeğidir. Yani sistemin birinci derece kinetikle davrandığı varsayılırken, aslında böyle olup olmadığı, tam olarak bilinmemektedir. Aynı şey, 22.87 denklemini için de söylenebilir. Dolayısıyla, çözünme olayını gerçek olarak tanımlayan denklem, 22.90 eşitliğidir. İn vitro % çözünme grafikleri bu denklem yardımıyla değerlendirilebilir.

İn vitro çözünme hızı denetimlerinde, çözünme için oluşan yüzey bir dağılım fonksiyonu ile tanımlanabilmektedir. Bu amaçla, normal-logaritmik dağılım veya logaritmik-lojistik dağılım fonksiyonları geçerli olabilir. Dolayısıyla bu amaç için logaritmik-normal veya logaritmik-lojistik grafik kağıtları kullanılabilir. Logaritmik-normal grafik kağıdında ordinat skalası olasılığı gösterirken, apsis de log zamanı göstermektedir. Yığılmalı % çözünen ordinata ve zaman da apsiye geçirilir. Bir doğru elde edilecektir. % 50 çözünmeden giderek buna ait zaman apsisten okunur. Standart sapma da, % 16, % 50 ve % 84 noktalarından okunarak hesapla bulunur. Bulunan apsis değerleri okunduktan sonra logaritmaları alınarak büyükten küçük çıkarılarak bulunur

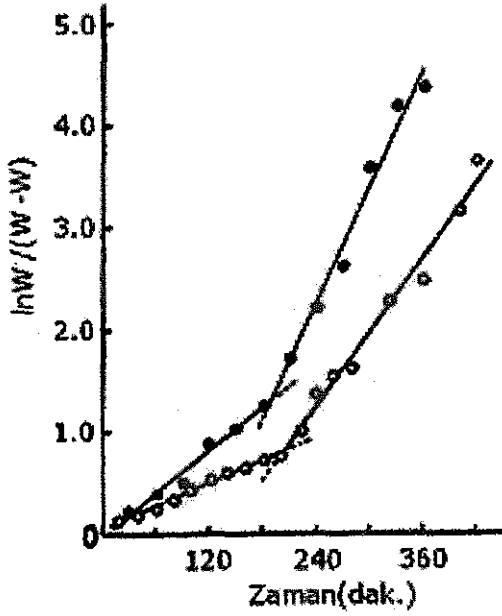
$$(84 \rightarrow 50 \text{ veya } 50 \rightarrow 16).$$

Wagnerin bu çalışması başka yazarlar tarafından da desteklenmiştir^{54,55}.

Daha ayrıntılı bir değerlendirme için okuyucuların Wagner'in orijinal makalesine⁵³ başvurmalarını öneririz.

Tabletlerden oluşan salım üzerine Kitazawa ve ark.'nın kuramı

Kitazawa ve ark.⁵⁶⁻⁵⁸ tabletlerden oluşan çözünme üzerine başka bir bakış açısı getirmişlerdir. Kaplanmamış kafein tabletleri kullanarak, çözünme hızında, Noyes-Whitney denkleminin yeni bir integrasyonunu yapmışlardır. Bu amaçla, Şekil 22.13'de görülen grafiği, yani, t'ye karşın $\ln \frac{W^{\infty}}{W^{\infty} - W}$ terimini grafiğe geçirerek oluşturmuşlardır.



Şekil 22.13 Kitazawa kinetiği profili⁵⁶⁻⁵⁸

Şekilden görüldüğü üzere, iki aşamalı bir doğru elde edilmiştir. Doğrunun ilk aşaması, henüz tablet veya granüller dağılmadan, sonraki aşaması ise, topraklar açılıp, ince partiküller ortaya çıktıktan sonra oluşmaktadır. İki doğru parçasının kesişme noktası ise, dağılımın (disintegrasyonun) olduğu andır. Araştırmacılar, sink koşullarda, çözünme boyunca yüzeyin çözünmede fazla rolü olmadığını varsayımlardır⁵⁷. Bu kabule tek istisna, tabletin dağılma anıdır. Diğer taraftan, sink koşullarda, % 100 çözünme olduğunda, C^∞ 'un C_s 'e eşit olmadığını varsayımlardır. Noyes-Whitney denklemi biraz değişiklikle yeniden yazılırsa,

$$\frac{dC}{dt} = K'(C^\infty - C) \quad (22.92)$$

elde edilir. Bu denklemin integrali alındığında,

$$\ln \frac{C^\infty}{(C^\infty - C)} = K't \quad (22.93)$$

ortaya çıkmaktadır. Eşitliğin sol tarafındaki logaritmik terimin argümanı V/V ile çarpılırsa,

$$\ln \frac{W^\infty}{W^\infty - W} = K't \quad (22.94)$$

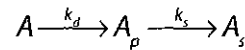
elde edilir. Burada W^∞ ve W , sonsuzda ve t anında çözülmüş etkin madde miktarlarını göstermektedir. Bu denklem, birinci dereceden bir oluşumu göstermektedir (Şekil 22.13); eşitliğin sol tarafı t 'ye karşın çizildiğinin

de, eğimi K' olan ve orijinden geçen bir doğru verecektir. Bu parametre çözünme hız değişmezliktir. Araştırmacılar⁵⁸, bu hız değişmezliğin, Wagner'in, çözünme boyunca değişmez kalan çözünme yüzeyine dayanan denklemine (denklem 22.87) eşit olduğunu matematiksel olarak kanıtlamışlardır.

Kitazawa'nın kuramı bazı eleştirilere hedef olmuştur. Daha önceden Wagner'in önerisi olan ve sürekli değişen yüzey yerine, aniden artan, fakat sonra yine değişmez olan yüzey alanı kavramı getirilmesi eleştirilmiştir. Ayrıca çözünme olayındaki ilk noktaların hesaba katılması başka bir eleştiridir. Bu noktalar, henüz çözünme olayının oturmadığı, erken noktalardır. Buna karşılık, o noktalar, yarı-logaritmik grafiklerde, henüz doğrusallık göstermedikleri için hesaba zaten katılmamaktadırlar^{59,60}. Buna karşılık, Kitazawa grafikleri ilk aşamada yine bir doğrusallık göstermektedirler.

Dağılma ve çözünme üzerine El-Yazıcı'nın önerisi

Kitazawa'nın önerisinin biraz daha değişikliği El-Yazıcı⁶⁰ tarafından önerilmiştir: Bu araştırmacı, dağılma ve çözünmenin, peşpeşe olaylar zinciri olduğunu düşünerek aşağıdaki şemayı çıkarmıştır:



Burada A , dozu; k_d , dağılma hız değişmezini; A_p , dağılma sonrası ufak partiküllerdeki etkin madde miktarını; k_s , çözünme hız değişmezini; ve A_s 'de, çözülmüş miktarı göstermektedir. Bütün olayların birinci dereceden olduğu varsayılırsa, dozaj şeklinden etkin madde azalması,

$$\frac{dA}{dt} = -k_d A \quad (22.95)$$

olmaktadır. Keza,

$$\frac{dA_p}{dt} = k_d A - k_s A_p \quad (22.96)$$

olur. Ayrıca,

$$\frac{dA_s}{dt} = k_s A_p \quad (22.97)$$

olmaktadır. 22.95'in integrali alınır,

$$A = A_0 e^{-k_d t} \quad (22.98)$$

denklemini çıkar. A_0 , preparattaki dozdur. 22.98 denklemini 22.96'ya konur ve o denklem de, 22.97 ile beraber işleme sokulabilir. Bu denklemlerin integralleri ancak Laplace dönüştürmeleri ile çözülebilir ve sonuçta aşağıdaki denklem elde edilir:

$$A_0 - A = \frac{k_d A_0}{k_d - k_s} e^{-k_s t} - \frac{k_s A_0}{k_d - k_s} e^{-k_d t} \quad (22.99)$$

Bu denklemin her iki tarafı $\frac{100}{A_0}$ ile çarpılır ve

$$f_s = \frac{100 A_s}{A_0} \quad (22.100)$$

denilerek denklemde yerine konulursa,

$$100 - f_s = \frac{100}{k_d - k_s} [k_d e^{-k_s t} - k_s e^{-k_d t}] \quad (22.101)$$

denklemini elde edilir. Bu denklemde f_s çözüldükten sonra yüzde ve $100 - f_s$ 'de henüz çözünmemiş, fakat çözünecek yüzde etkin madde miktarıdır. 22.101 denkleminde, dağılım olayı, çözünmeden çok daha hızlıdır.

22.96 denkleminin integrali alınınca,

$$A_p = \frac{A_0 k_d}{k_d - k_s} (e^{-k_s t} - e^{-k_d t}) \quad (22.102)$$

denklemini ortaya çıkar.

Diğer taraftan dikkat edilirse, 22.97 eşitliği etkin maddenin çözünme hızını göstermektedir. Bu denklemin sağ tarafına 22.102 denklemini konursa,

$$\frac{dA_s}{dt} = \frac{A_0 k_d k_s}{k_d - k_s} (e^{-k_s t} - e^{-k_d t}) \quad (22.103)$$

denklemini ortaya çıkar. Yani çözünme hızının doğal logaritması zamana karşın grafiğe geçirilirse, soyuma yöntemi uygulanarak 22.103 denklemini çözülebilir ve k_d ve k_s hız değişmezleri bulunabilir (Bakınız Ek: B).

El-Yazıcı denkleminin Kitazawa'dan farkı, dağılımın ve çözünmenin aynı anda oluştuğunu varsaymasıdır. Bu da, Şekil 22.9'daki şemaya daha çok uymakta ve gerçeğe daha yakın olmaktadır.

Karekök Kinetiği

Matris tabletlerden etkin maddenin çıkışını kuramsal olarak ilk ele alan ve kendi adıyla anılan denklemleri geliştiren Takeru Higuchi'dir^{61,62}. Bundan sonra William I.Higuchi (T.Higuchi'nin kardeşi) ve ark.⁶³⁻⁶⁶, hem bu denklemlerin pratiğe uygulanabilirliklerini, hem de ilgili diğer etmenleri derinlemesine incelemişlerdir.

T.Higuchi'nin kuramsal incelemesinde iki sistem ele alınmıştır:

1-Düz yüzeyden tek yönlü çıkış: Burada *ilk önce ele alınan, homojen sistem olup, etkin madde matris içinde çözünmüş durumdadır. Buradan, sıvı çözünme ortamına geçmektedir*⁶¹. Bu geçiş, aşağıdaki denklemle tanımlanmaktadır:

$$Q = \sqrt{D(2A - C_s)} C_s t \quad (22.104)$$

Burada Q, birim yüzeyden t zamanında difüze olan yığılmalı madde miktarı; D, etkin maddenin homojen matris ortamındaki difüzyon katsayısı; A, etkin maddenin matrisin birim hacmindeki miktarı (yani derişimi); C_s de, etkin maddenin matristeki çözünürlüğü olmaktadır.

Bu denklem şu şekilde daha derli toplu olarak gösterilirse,

$$Q = k\sqrt{t} \quad (22.105)$$

denklemini ortaya çıkar. Yani,

$$k = \sqrt{D(2A - C_s) C_s} \quad (22.106)$$

olmaktadır. 22.105'e göre, Q ile t arasında *karekök ilişkisi* vardır.

İkinci olarak, heterojen veya granüler matris ele alınmıştır. Etkin madde matris materyalinde çözünmeyip, matris materyali partiküllerarası boşluklardan difüzyonla geçmektedir. Bu durumda difüze olan etkin

madde molekülü, önceki sistemde olduğu gibi bir gidış izlemek yerine, matris materyalinin parçacıklarının etrafından dolanmaktadır. Bu ise, difüzyon yolunu uzatmaktadır. Bu durum hesaba katılınca, 22.104 denklemi şu şekli almaktadır:

$$Q = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2A - \varepsilon C_s)C_s t} \quad (22.107)$$

Buradaki yeni terimlerden ε , matrisin gözenekliliğini (porozitesini) ve τ da, matrisin içindeki ve etkin maddenin izlediği kılcak yolların eğri-büğürlük (tortuosity) katsayısını göstermektedir (Bu sonucunun değeri yaklaşık olarak 3'tür). Diğer terimlerden D ve C_s de değişmiştir: D, etkin maddenin çözücü sıvıdaki difüzyon katsayısını ve C_s de, sıvıdaki çözünürlüğü göstermektedir.

22.105 ve 22.106'daki bakış açısı burada da uygulanabilir:

$$k' = \sqrt{\frac{D\varepsilon}{\tau}(2A - \varepsilon C_s)C_s} \quad (22.108)$$

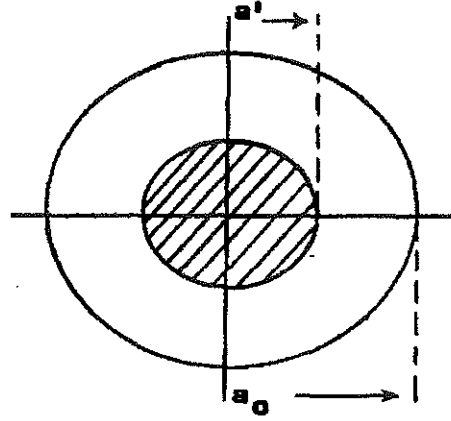
diye tanımlanırsa, 22.107 denklemi

$$Q = k'\sqrt{t} \quad (22.109)$$

şeklini alır. Görülüyor ki, matris homojen de olsa, heterojen de olsa, karekök kinetiği geçerli olmaktadır.

22.104 - 22.109 denklemlerinden görüldüğü üzere, birim yüzeyden zamana bağlı olarak salınan madde miktarı zamanın kare köküyle doğru orantılıdır. Bu yeni yasaya, **karekök kuramı** denmektedir.

2-Küresel pellet matristen üç boyutlu çıkış: Buraya kadar olan inceleme, düz yüzeyden salım idi. Gerçek partiküller, değişik geometrik şekillerde olmaktadır. Bunların şekilleri de çok çeşitli olmakla beraber, ilk adımda, küresel kabul edilebilirler. Bu çerçevede olmak üzere T. Higuchi, küresel pelletten oluşan salımı ele almıştır. Şekil 22.14'te böyle bir küresel pellet ve kısmi salım sonucu, şematik olarak gösterilmiştir:



Şekil 22.14 Kısmen boşalmış küresel pellet. a_0 , başlangıç yarıçapı; a' , t anında kalan etkin madde yarıçapı⁶¹

Şekilde a_0 , pelletin yarıçapıdır (difüzyonun başladığı andaki yarıçap). a' de, herhangi bir t anında henüz pelletten salınmamış olan etkin maddenin bulunduğu bölgenin yarıçapı olmaktadır. Bu değer, zamanla küçülmektedir⁶¹. İlgili makalede araştırmacı, uzun matematiksel işlemlerden sonra, homojen matrisli pellet için aşağıdaki denklemi çıkarmıştır:

$$1 - 3\left(\frac{a'}{a_0}\right)^2 + 2\left(\frac{a'}{a_0}\right)^3 = \frac{6DC_s}{Aa_0^2}t = Bt \quad (22.110)$$

Bu denklemdeki D, C_s ve A terimleri, 22.104 denklemde belirtildiği gibidir. Denklem sol tarafı boyutsuzdur. B terimi ise, zaman⁻¹ birimli olup, sistemin verilerinden hesaplanabilir:

$$B = \frac{6DC_s}{Aa_0^2} \quad (22.111)$$

A'nın C_s 'ten çok büyük olduğu hallerde, (ki pratikte bu genellikle böyledir):

$$\text{Pellette kalan madde kesri} = \left(\frac{a'}{a_0}\right)^3 \quad (22.112)$$

olmaktadır. 22.110 denklemi, yarilogaritmik olarak grafiğe geçirildiğinde, birinci derece kinetik doğrusuna benzeyen, fakat aslında farklı olan, az kıvrımlı bir S eğrisi elde edilmektedir⁶¹. Literatürde rastlanan sanal birinci derece sonuçların bir sebebi de bu olmaktadır.

Aynı denklem, heterojen ve granüler matrisler için şu şekli almaktadır:

$$1 - 3\left(\frac{a'}{a_0}\right)^2 + 2\left(\frac{a'}{a_0}\right)^3 = \frac{6DKC_s}{\tau a_0^2} t \quad (22.113)$$

Buradaki D, Cs, ve τ terimleri 22.107 denklemindeki-nin aynıları olup, K ise etkin maddenin yoğunluğunun tersidir ($K = 1/d$). 22.112 denklemi bu koşullarda da geçerlidir.

Pratikte, yukarıdaki denklemlerden sapmalar görülebilir. Pelletin veya tabletin ıslanması belli bir gecikme süresi oluşturacaktır. Yüksek dozda etkin madde içeren matrislerde zamanla aşınma oluşması olasıdır. Ayrıca, çözünme ortamındaki sıvının karıştırılması matris içindeki sıvıda, az da olsa bir hareket oluşturabilir.

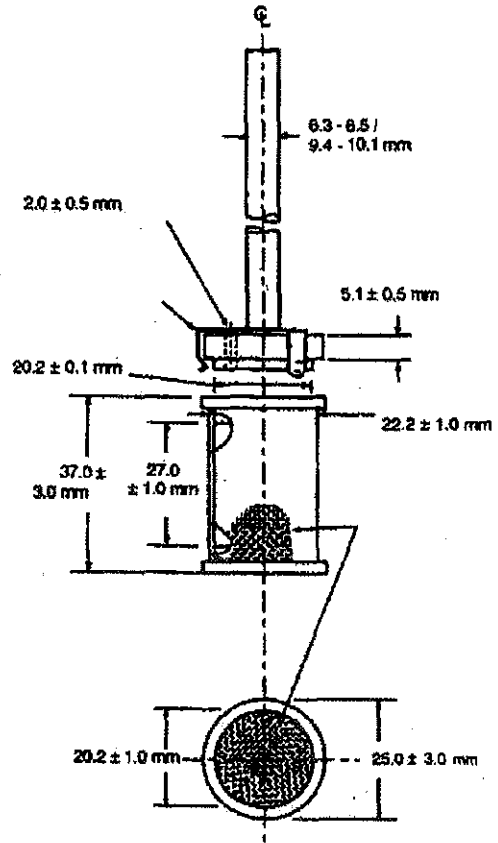
Desai ve ark., polietilen⁶³⁻⁶⁵ ve polivinil klorür⁶⁶ matris materyali kullanarak, 22.105 denkleminin pratiğe uygulanabilirliğini kanıtlamışlardır. Bu denklemdeki değişik terimlerin etkin maddenin matristen salınmasındaki etkisini ayrı ayrı inceleyip, kuram ve pratik arasındaki iyi uyumu göstermişlerdir. Ayrıca çözücü ortamda bulunan yüzey etkin maddelerin, polietilen matrisindeki difüzyonu artırmada rolü olduğunu da saptamışlardır.

Roseman ve Higuchi^{67,68}, yaptıkları çalışmalarda, medroksiprogesteron asetatı silikondan oluşan lastik bir matrise koyarak, silindirik şekilden oluşan difüzyonu incelemişlerdir. Bu sistemle ilgili olarak çıkardıkları denklemler, Higuchi denklemlerinin bir uzantısı olup, konuyu daha da derinlemesine açıklamaktadırlar. Bu arada, dağılma katsayısının önemli derecede rol oynadığı da saptanmıştır⁶⁷.

A- Çözünme Saptayan Gereçler Döner sepet (Rotating basket) yöntemi

İlk defa Amerikan Ulusal Formüllerinde (NF XIII) yer almış cihazdır⁶⁹. İleri gelen farmakopelerin en son basımlarının spesifikasyonları doğal olarak geçerlidir (Amerikan Farmakopesi 29, 2005⁷⁰, Avrupa Farmakopesi 2005⁷¹, İngiliz Farmakopesi 1999⁷² ve Uluslararası Farmakope⁷³). Bu farmakopelerin bu konudaki standartları birbirlerine çok benzerdir. Amerikan Farmakope-

sinde Cihaz 1 (Apparatus 1) olarak tanımlanmıştır. Normalde 1 L'lik bir pyrex (borosilikat) cam kapta yapılır. Bu cam kabın boyutları olarak yüksekliği 160-210 ve çapı da 98-106 mm'dir (Şekil 22.16) (ayrıca 2 ve 4 L'lik kap boyutları da tanımlanmıştır). Silindirik olup, altı yarı küreseldir. Üzerinde cam kapağı bulunur. Sıcaklığı termostatla ayarlanan ya bir su banyosunda tutulur veya elektrikli bir ceketle ısıtılır. Kullanılan sıcaklık, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'tır. Üst ortasından (cam kapaktaki delikten) sıvı içine paslanmaz çelikten (316 veya benzeri) bir şaft dalar. Şaft, kabın tam ortasına (± 2 mm) yerleştirilir. Şaftın ucunda, fiziksel boyutları farmakopede tam olarak verilen bir sepet bulunur (Şekil 22.15).



Şekil 22.15 Döner sepet (USP 29⁷⁰, European Pharmacopoeia⁷¹)

Paslanmaz çelikten yapılmış sepetin örgüleri 40 mesh'tir. Tablet veya kapsül bu çelik sepet kuruyken içine konur ve sıvıya daldırılır. Her monografda belirtilen belli sayıdaki devir/dak. hızda döndürülür. Sepetin altıyla, kabın iç alt yüzeyi arasında 25 (± 2) mm bulunur. İstenirse sepetin tüm yüzeyi 2.5 μm 'lik kalınlıkta altınla kaplanabilir. Kullanılan sıvılar Yapay Mide Sıvısı için pH 1.2'de HCl asit (0.1 N) ve Yapay Barsak Sıvısı için

Tablo 22.7 Kabul Tablosu

Aşama	Birim sayısı	Kabul Ölçütleri
S ₁	6	Her birim Q+% 5'ten az değil
S ₂	6	12 birimin ortalaması(S ₁ +S ₂) Q'ya eşit veya daha büyük ve hiçbir birim Q-% 15'ten az değil.
S ₃	12	24 birimin ortalaması(S ₁ +S ₂ +S ₃)Q'ya eşit veya daha büyük ve 2'den fazla olmayan birim Q-% 15'ten az değil ve hiçbir birim Q-% 25'ten küçük değil.

pH 6.8'de fosfat tamponudur. İstendiği takdirde yapay mide sıvısına pepsin ve yapay barsak sıvısına pankreatin eklenebilir. Kullanılan sıvı hacmi genellikle 900 mL olmakla beraber, 500 veya 1000 mL de olabilir.

Her tablet veya kapsülün içindeki etkin maddeyi kaç dakikada, ne yüzde ile açığa çıkarması gerektiği monografında verilmiştir. Bu miktara Q denir. Bundan sonra, yukarıdaki kabul tablosuna göre karar verilir (Tablo 22.7).

S₁ aşamasında sonuç alınmazsa S₂'ye, o da geçeri olamazsa, S₃'e devam edilir. S₃'ün de ölçütleri karşılanmazsa, preparat başarısız kabul edilir.

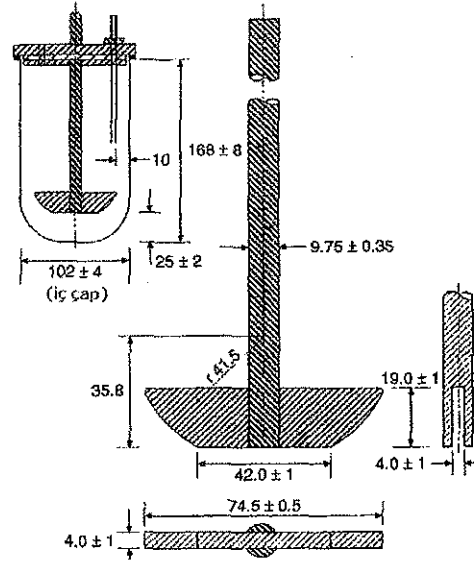
Bu cihaz, hem hemen salan, hem de denetimli salan dozaj şekillerinin denetiminde kullanılır.

Döner palet (Rotating paddle) yöntemi

Bu aygıt da, farmakopelerde belirtilmiştir (Apparatus 2, USP 29⁷⁰). Kullanılan kap ve sıvılar döner sepet yöntemindeki gibidir. Ancak şaftın ucunda sepet yerine bir palet vardır (Şekil 22.16). Palet ve şaft istenirse, inert bir materyalle kaplanabilir (sözgelimi teflon). Denetlenecek birim sıvının içine ve kabın dibine konur (palet kabın iç alt yüzeyinden 25 ± 2 mm yukarıdadır). Şaft, amaca uygun bir motorla döndürülmeye başlanır. Döndürme hızı, monografda bildirilmiştir. Eğer dozaj şekli yüzüyorsa, ince ve inert bir tel (bakırdan olabilir), birkaç turluk bir sarmal şeklinde etrafına sarılabilir.

Sonuçların değerlendirilmesi aynen Tablo 22.7'de olduğu gibidir.

Bu cihaz, hem hemen salan, hem de denetimli salan dozaj şekillerinin denetiminde kullanılır.



Şekil 22.16 Döner palet, Avrupa Farmakopesi⁷¹, Uluslararası Farmakope⁷³

B- Denetimli Salım Saptayan Gereçler

Döner sepet ve döner palet yöntemleri

Yukarıda sözkonusu edilmiş olan her iki cihaz da salım denetimi için bu amaçla aynen kullanılır. Ancak süreler daha uzundur ve genellikle sözkonusu sürede üç nokta alınarak gerçekleştirilir. Daha ayrıntılı olan kabul tablosu için farmakopeye bakılmalıdır (USP 29⁷⁰).

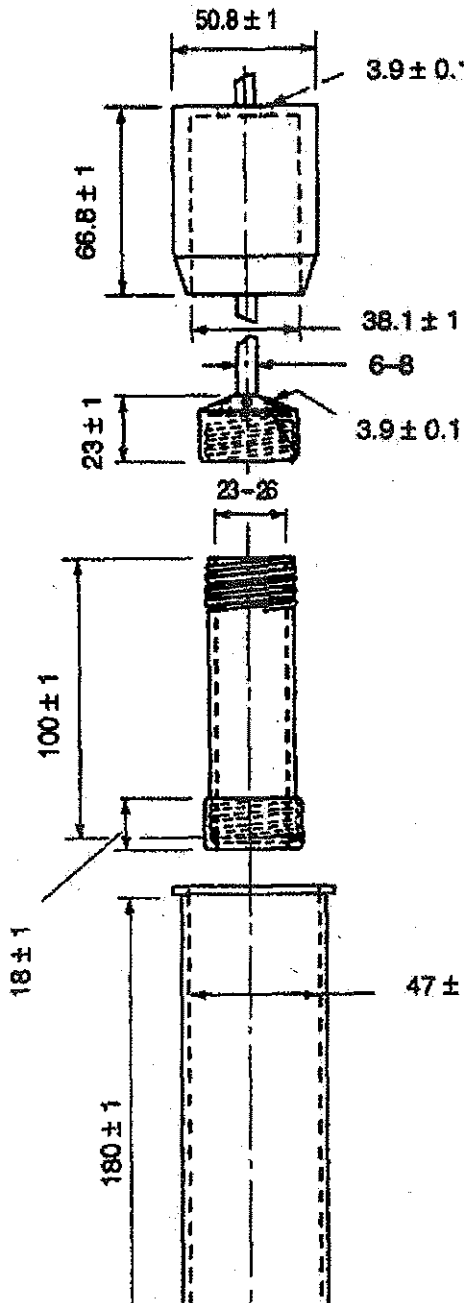
İner çıkar silindir (Reciprocating cylinder) yöntemi

Amerikan Farmakopesinde "Apparatus 3" olarak adı geçer. Alet bir dizi, altı düz silindirik cam kaplardan oluşur. Bu kapların içine, yine bir dizi ve kapların çapından daha küçük silindirik cam tüpler, dikey yönde ve yukarı-aşağı hareket yapmak üzere üstten sallandırılır. Sözkonusu iniş-çıkış, uygun bir motor yardımıyla toplu halde oluşturulur. Bu tüpler camdan olup, bağlantı eklentileri tip 316 veya benzeri paslanmaz çelikten yapılmıştır. Aynı materyalden bu tüplerin altına ve üstüne tel elek konur. Motor ve indirip çıkarma düzeneği o şekilde ayarlanabilir olmalıdır ki, gerektiğinde tüpler değişik kaplara daldırılabilir.

Kaplar, hepsini rahatlıkla içine alabilecek uygun bir su banyosuna kısmen daldırılır. Bu daldırma sonunda, kapların içindeki sıvı, deney boyunca $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'de tutulabilmelidir.

Alet çalışırken, inip çıkmanın dışında hiçbir hareket veya titreşime maruz kalmamalıdır. İnış çıkış hızı ve sayısı, uygun bir düzenekle, monografında verilen değerlerin $\pm \% 5$ 'ini geçmeyecek şekilde ayarlanabilmelidir.

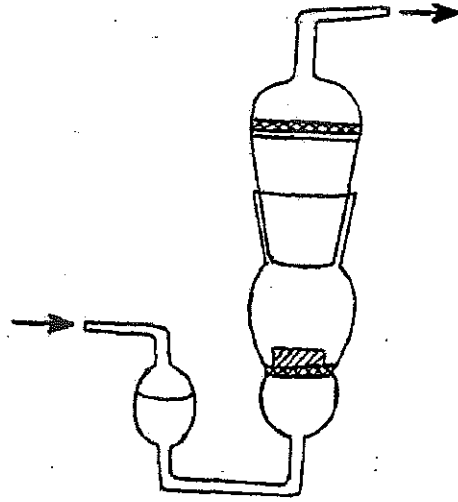
Bu cihaz henüz az kullanılmaktadır. İndometasin tabletleri bu cihazla çalışılmıştır. Bu cihazın ayrıntıları USP 29'da verilmiş olup, Şekil 22.17'de gösterilmiştir:



Şekil 22.17 İner-Çıkar Düzenek (USP 29⁷⁰)

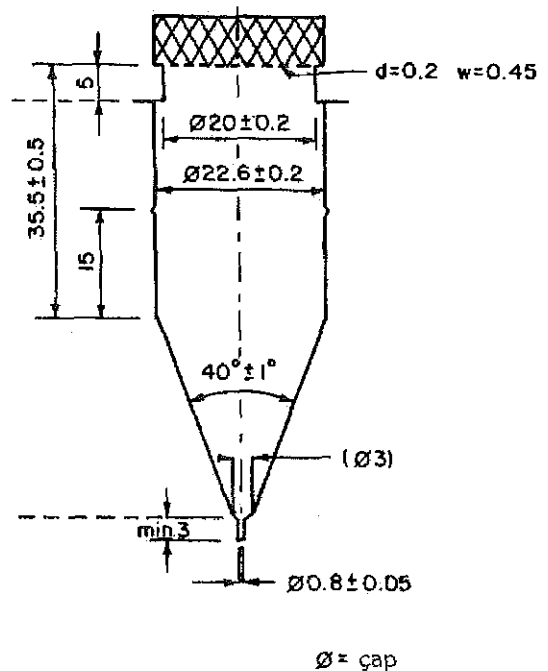
Sürekli Akış Hücresi Yöntemi (Kolon Yöntemi)

Diğerlerinden yapı olarak çok farklı olan bu cihaz, üzerinde yıllar boyu yapılan araştırmalar sonunda modern farmakopelere girmiştir^{69-71, 74-79}. Bu aletin in vivo koşulları daha iyi temsil ettiği bu araştırmalarda belirtilmiştir. Şematik olarak Şekil. 22.18'de gösterilmiştir.



Şekil 22.18 Sürekli Akış Hücresi⁶²

Amerikan Farmakopesi (USP 29), bu cihazı "Apparatus 4" olarak tanımlar. Farmakope, iki değişik boy hücre (12 ve 22.6 mm iç çaplı) önermiştir; tüm ayrıntıları ile büyük hücre Şekil 22.19'da görülmektedir:

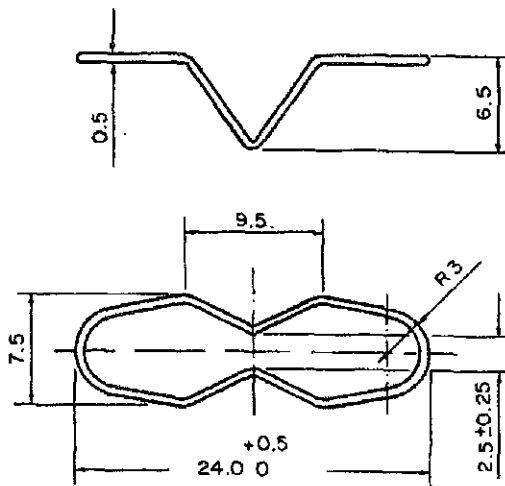


Şekil 22.19 Sürekli Akış Hücresi Ayrıntısı^{70,71}

Denetlenecek kapsül veya tabletin boyuna göre farmakope, bu iki boydan birinin kullanılmasını önermektedir. Çözünme sıvısı olarak önceki cihazlarda söz konusu edilen sıvılar kullanılır ve deney yine $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'da yapılır. Çözünme sıvısı, uygun bir pompa ile ve saydam ve inert borularla hücrenin altından yukarı doğru verilir. Bu pompa, 240-960 mL/saat debide çalışabilecek yetenekte bir pompadır, 4, 8 veya 16 mL/dak. debi ile çalıştırılır. Hücre içindeki ve çözünmekte olan materyalin oluşturabileceği akış direncine rağmen, bu debileri hacimsel olarak tutturabilmelidir. Akış, sinüsoidal olup, 120 ± 10 darbe/dak. frekansında olmalıdır. Yani, peristaltik bir pompa kullanılmaktadır⁷⁹ (Aslında santrifüj bir pompa darbesiz çalışabilirse de, farmakopeler henüz böyle bir öneride bulunmamıştır).

Şekil 22.18 ve 19'da görülen hücre, saydam bir materyalden yapılmış olup, dikey olarak su banyosu içine yerleştirilir. Hücrenin üst tarafında, içerik materyalinden yukarıya geçişi önlemek için, kağıt+cam filtreler bulunur. Hücrenin en altına, sıvı girişinin hemen üstüne, yaklaşık 5 mm'lik bir cam bilya konur. Bunun üzerine, hücrenin konik kısmını dolduracak şekilde ve yaklaşık 1 mm çapındaki cam boncuklar doldurulur. İlk konan cam bilya, küçük cam boncukların sıvı geliş yolunu tıkamasını engellemek içindir. Küçük cam boncuklar ise, gelen sıvının anaforlu (kaotik) değil de, tabakasal akması (laminar flow) içindir.

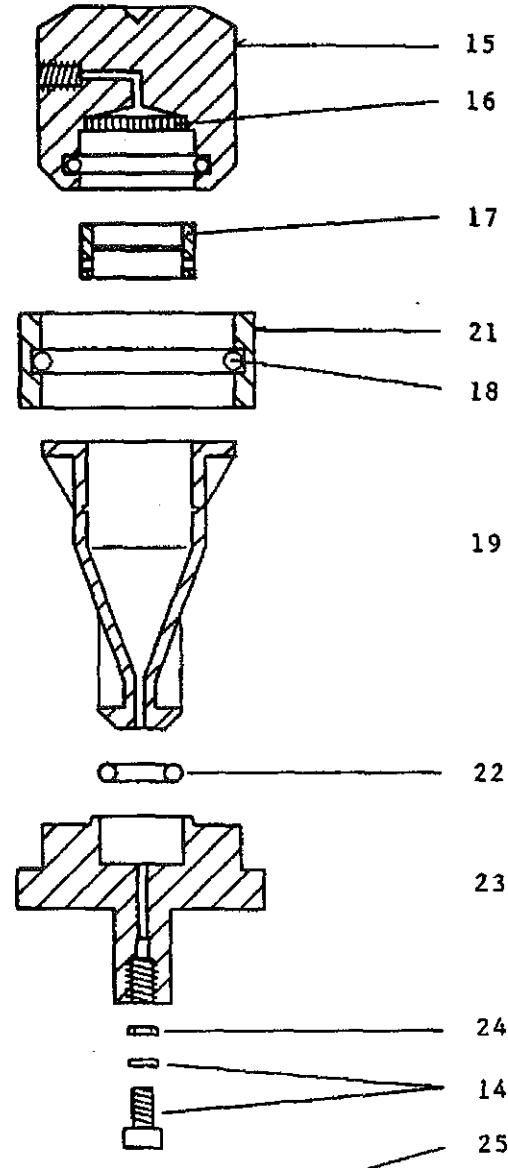
Hücrenin ortasında, ince telden yapılmış bir tablet tutucu da kullanılabilir. Şekil 22.20'de büyük boylu hücre için tasarlanmış tel tutucu görülmektedir:



Şekil 22.20 Tablet tutucu tel^{70,71}

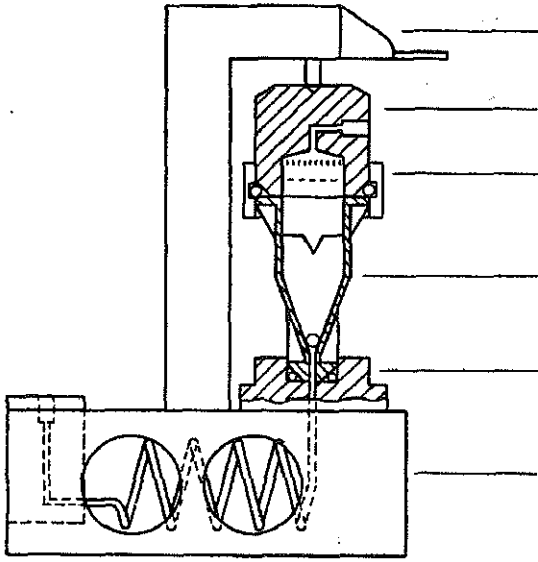
Her ne kadar farmakope, bunun özel tablet türleri (içiçe tabletler, inlay tablets) için kullanılabileceğini yazmaktaysa da, isteğe bağlı olarak her zaman kullanılabilir.

Hücrenin ticari bir alet olarak yapılmış şekli Şekil 22.21'de ayrıntılı olarak görülmektedir⁸⁰



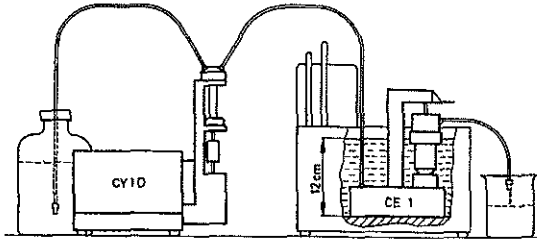
Şekil 22.21 Sürekli Akış Hücresi Ayrıntıları, Ticari Yapım (SOTAX Dissotest CE 1⁸⁰)

Bu hücre, kendi özel kıskaçlı düzeneğine oturtulur. Bu, Şekil 22.22'de görülmektedir⁷⁹:



Şekil 22.22 Sürekli Akış Hücresi ve kısıkaç, Ticari Yapım (SOTAX Dissotest CE 1⁸⁰)

Hücre, iki tane plastik O halkasıyla kısıkaça tutturulur ve düzenek olduğu gibi su banyosuna oturtulur. Şekil 22.23'de tüm cihaz görülmektedir:



Şekil 22.23 Sürekli Akış Cihazı, Ticari Yapım (SOTAX Dissotest CE 1⁸⁰)

Eldeki tabletin monografında belirtilen debi ile ve gerekiyorsa tel tutucu kullanılarak, tablet veya kapsül alete yerleştirilip çalıştırılır. Pompa, belirtilen debinin \pm % 5 sınırları içinde çalışmak durumundadır. Üstten çıkan sıvı, ya sürekli olarak, ya da belirli zaman aralıklarında toplanarak analiz edilebilir.

Amerikan Farmakopesi, bu aletin sonuçlarını, yukarıda daha önce belirtilmiş olan Cihaz 1 ve 2 koşullarında aynı şekilde yorumlanabileceğini söylemiştir.

Sürekli akış hücresinde oluşan çözünme hızına etkileyen etkenler şunlardır⁶¹:

- a- Sıvının akış debisi Q ($\text{cm}^3/\text{dak.}$)
- b- Kolonun kesit alanı A (cm^2)
- c- Kolona konan etkin madde miktarı m_o (mg)

Böyle bir sistemde, etkin madde miktarı, içeri konan preparatla belirlendiği için, geriye sistemi tanımlayacak iki parametre kalmaktadır:

- a- Sıvının akış hızı ($\text{cm}/\text{dak.}$), Q_A ,

$$Q_A = \frac{Q}{A} \quad (22.114)$$

- b- Hücre yükü (mg/cm^2), $m_{A,O}$

$$m_{A,O} = \frac{m_o}{A} \quad (22.115)$$

Bu iki parametreyle sistem kolaylıkla tanımlanabilmektedir. Langenbücher⁷⁴, bu yöntemle dağılmayan granüllerden etkin madde salımını incelemiş ve aşağıdaki ilişkiyi bulmuştur:

$$\left[\frac{m_t}{m_o} \right]^{1/3} = 1 - \frac{t}{T} \quad (22.116)$$

Burada m_t , t anında çözünmeden kalmış etkin madde miktarını, T ise, çözünmenin tamamlanacağı süreyi göstermektedir. Yani, çözünmemiş etkin madde yüzdesinin küp kökü zamana karşın grafiğe geçirilirse, eğimi $-1/T$ olan bir doğru elde edilir. Dolayısıyla, bütün çözünme işlemi tek bir parametreyle (T) tanımlanmış olmaktadır.

Kolondan çıkan elüatın derişimi, şu denklemle verilmektedir:

$$C_t = \frac{3m_o}{TQ} \left[1 - \frac{t}{T} \right]^2 \quad (22.117)$$

C_t , t anında kolondaki derişimi göstermektedir. En yüksek derişim deney başında olup (C_o),

$$C_o = \frac{3m_o}{TQ} \quad (22.118)$$

denklemlerle belirlenmektedir.

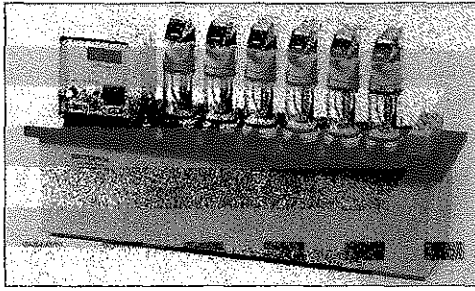
Çözünme süresi T , sıvı akış hızı ve etkin maddenin partikül büyüklüğüyle aşağıdaki şekilde ilişkili bulunmuştur:

$$T\alpha[Q_A]^{-0.2-0.5} * [D_{p,0}]^{1.5-1.8} \quad (22.119)$$

Burada $D_{p,0}$ etkin maddenin deney başındaki partikül büyüklüğünü göstermektedir.

Tingstad ve ark.⁷⁵⁻⁷⁸ tarafından bu yöntem üzerinde yapılan çalışmalarda da, diğer apeareylere göre daha tutarlı ve çalışma parametrelerinin çok daha kolayca denetlenebilir olduğu ortaya çıkmıştır. Yine bu araştırmalara göre, in vivoya paralel olma açısından en uygun sistem, bu sistemdir.

Şekil 22.24'de, altılı bir ticari sürekli akış cihazı görülmektedir:



Şekil 22.24 Altılı Bir Sürekli Akış Cihazı, Ticari Yapım (SOTAX Dissotest⁸⁰)

Yeni bir kinetik

Sürekli akış hücresi ile kendi yaptığımız çalışmalarda, Langenbücher'in çıkardığı⁷⁴, 22.76 denklemine göre grafikler çizilince,

$$\left(\frac{m_t}{m_0}\right)^{\frac{1}{3}} \rightarrow t$$

bir doğru yerine, parabolik bir eğri elde edildiği görüldü⁶². Anlaşıyordu ki, deney sonuçlarımız, 22.116 denkleminle tanımlanamıyordu. Bunun üzerine, t'nin üssünün birden farklı olabileceği kanısı bizde uyandırdığından, bu grafiği doğrusallaştırabilmek için, aşağıdaki yürütmeleri yapılmıştır:

22.116 denkleminde değiştirilerek yazılırsa,

$$\left[\frac{m_t}{m_0}\right]^{\frac{1}{3}} = 1 - bt \quad (22.120)$$

denkleminde elde edilir. Burada

$$b = \frac{1}{T} \quad (22.121)$$

olmaktadır. Eğer t'nin üssü 1'den farklıysa 22.120 denkleminde,

$$\left[\frac{m_t}{m_0}\right]^{\frac{1}{3}} = 1 - (bt)^a \quad (22.122)$$

şeklini alacaktır (denklemindeki birimlerin dengelenmesi için, b katsayısının da, t ile beraber a üssüne yükseltilmesi gerekmektedir). 22.122'de, terimlerin yerlerinin değiştirilip, her iki tarafın doğal logaritması alınacak olursa,

$$\ln \left[1 - \left(\frac{m_t}{m_0}\right)^{\frac{1}{3}} \right] = a \ln t + a \ln b \quad (22.123)$$

elde edilir. Buradan,

$$y = \ln \left[1 - \left(\frac{m_t}{m_0}\right)^{\frac{1}{3}} \right] \quad (22.124)$$

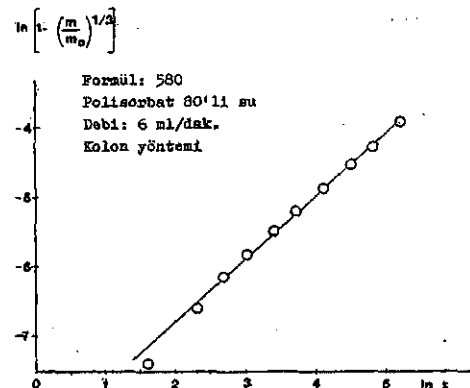
ve

$$x = \ln t \quad (22.125)$$

denilirse 22.123 denkleminde,

$$y = a x + a \ln b \quad (22.126)$$

şeklini alır ki, bu bir doğrudur. Bu doğrunun eğimi a'yı doğrudan verirken, ordinatı kesme değerinden de, b hesaplanabilir. Nitekim deneysel sonuçlar bu şekilde grafiğe geçirilince, bir doğru elde edilmiştir⁶². Şekil 22.25'de bu grafik görülmektedir:



Şekil 22.25 $(bt)^a$ grafiği⁶²

Tablo 22.8 Kabul Tablosu

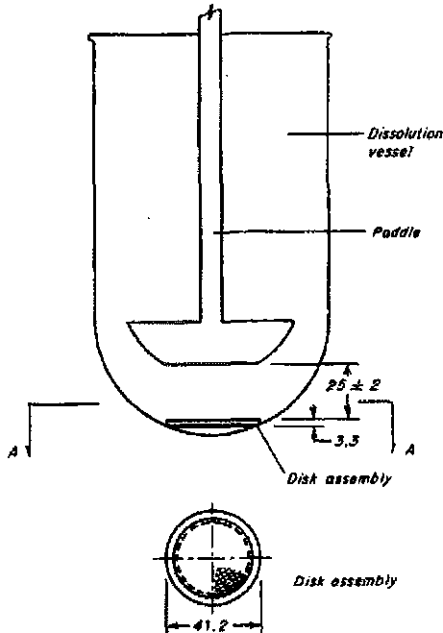
Aşama	Birim sayısı	Kabul Ölçütleri
L ₁	6	Hiç bir birim bildirilen sınırın dışında değil.
L ₂	6	12 birimin ortalaması (L ₁ +L ₂) bildirilen sınır dahilinde. Hiçbir birim bildirilen sınırın % 10'undan farklı değil.
L ₃	12	24 birimin ortalaması (L ₁ +L ₂ +L ₃) bildirilen sınır içinde. 24 birimde, ikiden fazlası bildirilen sınırın % 10'undan farklı değil. Ayrıca, hiçbir birim, bildirilen ortalamanın % 20'sinden farklı değil.

Bu yeni kinetiğe göre, sistemi belirleyen parametreler b ve a olmaktadır. Burada a, bir şekil parametresi durumunda görünmektedir. b ise, kinetik bir hız değişmezi durumundadır. Bunun tersi, çözünme zamanıyla ilişkilidir. Yapılmış birçok çalışmada, bu kinetiğin geçerli olduğu, hem bizim tarafımızdan, hem de başka araştırmacılar tarafından gösterilmiştir.

Transdermal sistemlerden salım saptayan gereçler

Disk üzerinde palet

Bu gereci Amerikan Farmakopesi "Apparatus 5" olarak tanımlamıştır⁷⁰, Avrupa Farmakopesi de kabul etmiştir⁷¹. Temelde, palet yöntemidir (Apparatus 2). İlaveten kabın dibine, çapı 41.2 mm olan paslanmaz çelikten bir disk konur. Bu diskin üzerine transdermal preparat yapıştırılır. Kabın içine konulduğunda, preparatın üst yüzeyi, paletin alt yüzeyinden 25 ± 2 mm uzaklıktadır ve tam olarak yatay durumda tutulur (Şekil 22.26).

**Şekil 22.26** Disk üzerinde palet cihazı (USP 29⁷⁰, EP⁷¹)

Ortam sıvısının sıcaklığı $32 \pm 2^\circ\text{C}$ 'dir. Döner palet cihazı gibi uygulanır. Genellikle üç zaman süresinde ortam sıvısından örnek alınır. Bu süreler, ilgili monograflarda bildirilmiştir. Bildirilen süreler ± 15 dakika veya ± 2 oranında (hangisi daha küçükse), uyulmalıdır. Transdermal şeklin içindeki etkin maddeyi kaç saatte, ne yüzde ile açığa çıkarması gerektiği yine monografında verilmiştir. Bu miktara L denir. Bundan sonra, yukarıdaki Kabul Tablosuna göre karar verilir (Tablo 22.8):

L1 aşamasında sonuç alınamazsa L2'ye, o da geçerli olamazsa, L3'e devam edilir. L3'ün de ölçütleri karşılanamazsa, preparat başarısız kabul edilir.

Silindir (Apparatus 6) ve iner-çıkarcı tutucu (Apparatus 7)

Amerikan Farmakopesindeki bu cihazlar da transdermal preparatların denetlenmesinde kullanılır⁷⁰. Ayrıca, Avrupa Farmakopesinde de benzer cihazlar vardır⁷¹. Ancak oldukça karmaşık oldukları ve henüz çok kullanılmadıkları için bunları buraya almakta fayda görmüyoruz. İlgilenen okuyucuların farmakopelere bakmalarını öneririz.

Dozaj Şekillerinden Oluşan Salımın Resmi Otoritelerce Değerlendirilmesi

Endüstriyel imalatta daima aynı sonucun alınması esastır. Bir firma, bir formülasyon geliştirirken, o formülasyonun kalite kontrol spesifikasyonlarını da beraber geliştirir. Ruhsat alındıktan sonra yapılan her imalatta bu spesifikasyonların tutturulması şarttır. Müstahzarın ömrü boyunca bu spesifikasyonlar geçerli olacaktır. Firma arzu ederse bu spesifikasyonları değiştirebilir. Ancak bu durumda, yeni spesifikasyonlarla imal edilmiş preparatın eski spesifikasyondaki preparatla aynı biyolojik yanıtı verdiğini kanıtlamak zorundadır. Bu da, gerektiğinde belki de yeniden biyoeşdeğerlik çalışma yapılması anlamına gelecektir.

Farmasötik kalite denetimlerinde, hazırlanmış olan preparatta miktar tayini, sertlik (tabletlerde), dağılım, v.b. denetimler yapılır. Oral verilen preparatlarda, en önemli tayin, çözünme hızıdır. Bu, biyoyararlanım öncesi son kalite denetimidir. Bu amaçla farmakopelerin öngördüğü alet ve yöntemler uygulanır. Bunlar, önceki sayfalarda ayrıntılarıyla anlatılmıştır. Aşağıda, bu amaçla yapılan önemli bir uygulama anlatılacaktır⁸¹⁻⁸²:

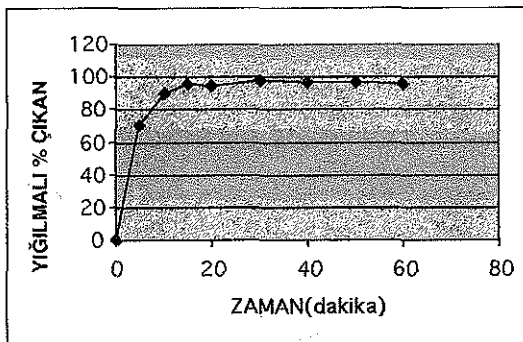
Çözünme hızı deney sonuçları, etkin maddenin preparattan yığılmış çözünmüş/salınmış grafikleridir.

Çözünme hızı deney sonuçları üç şekilde değerlendirilebilir:

1- Tek noktalı yorumlama: Bu yöntemde etkin maddenin çözünme deneyi sonucunda belli bir sürede belli bir yüzdeyle çıkmış olması belirtilir. Sözelimi 15 dakikada % 85 salım gibi. En basit yorumdur. Daha çok, çok çözünen ilaçlar için kullanılır.

2- İki noktalı yorumlama: Bu yöntemde iki ayrı noktadaki % çözünme sözkonusudur. Sözelimi 15. ve 45. dakikalarda çözünen yüzde. Bu yöntem, preparatın kalitesini daha iyi belirleyecektir. Bazı ilaçlar için sürekli denetim yöntemi budur (Sözelimi karbamazepin gibi zor çözünen etkin madde içeren dozaj şekilleri).

3- Çok noktalı yorumlama: Çok nokta kullanarak çözünme profilinin çıkarılmasıdır. Bu profil, kıyaslama için kullanılır. Doğal olarak daha çok bilgi içerir. Şekil 22.27 böyle tipik bir grafiği göstermektedir.



Şekil 22.27 Bir lamotrijin tabletinin yapay mide ortamındaki çözünme profili⁸³

Kıyaslama amacıyla,

a- Formülasyon değişikliklerinde benzerliğin kanıtlanması,

- b- Dozu daha düşük bir preparat başvurusunda biyo-eşdeğerlikten muaf olmak için,
c- Biyo-eşdeğerlikte istenecek başka özelliklerin muafiyetinde bu yöntem kullanılabilir.

Farmasötik imalatta, her seri için böyle bir grafik oluşturulur. Bu profillerin, spesifikasyonlardaki profillere benzer olması gereklidir. Hiçbir deney bir başka deneyi tam tutamayacağı için, bu amaçla, istatistiksel açıdan "yeterince yakın" bir profil elde edilmesi yeterli olacaktır.

Alışılmış imalatın dışında, imalat aletlerinin değişmesi, imalat yerinin değişmesi, ham maddelerde değişiklik, formülasyon değişiklikleri ve imalat yönteminin değişmesi gibi durumlarda, yeni profillerin eski profillere benzemesi şarttır.

Bu amaçla, modellerden bağımsız iki yöntem geliştirilmiştir^{81,82}:

1- Fark Etkeni (Difference Factor): Bu yöntemle hesap edilen parametre f_1 ile gösterilmektedir:

$$f_1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \cdot 100 \quad (22.127)$$

Burada R_t referansın çözünen yüzdesini ve T_t de, testin çözünen yüzdesini göstermektedir. Yani hesaplar, referansın ve testin her bir çözünme noktası üzerinden giderek yapılmaktadır.

2- Benzerlik Etkeni (Similarity factor): Bu yöntemle hesap edilen parametre f_2 ile gösterilmektedir:

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2}} \quad (22.128)$$

Buradaki "log" terimi, 10 tabanlı adi logaritmayı göstermektedir. Denklemden görüldüğü üzere, her iki preparat arasındaki farkların karesi üzerinden hesap yapılmaktadır.

İki formülasyon arasında benzerlikten bahsedebilmek için f_1 değerinin 0'a; f_2 değerinin de 100'e yakın olması gerekmektedir. Genellikle f_1 'in 15'e kadar (0-15) ve f_2 'nin de 50'den büyük (50-100) olması yeterli gö-

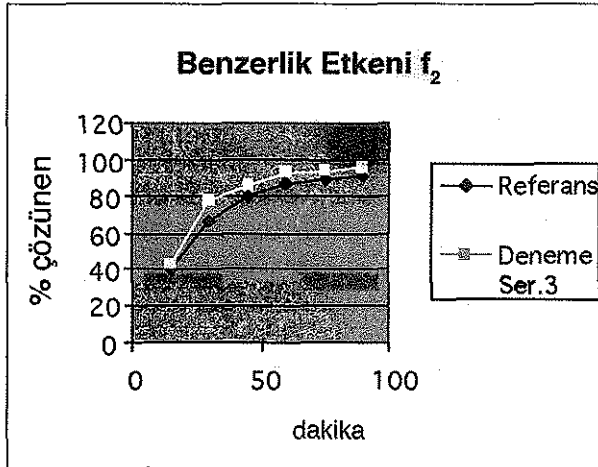
rılmaktadır⁸¹. Pratikte, f_1 değerinden ziyade f_2 değeri kullanılmaktadır.

Konunun daha iyi anlaşılması için literatürden alacağımız bir sözgelimi çözülmesinde fayda vardır:

Örnek 22.8

Shah ve ark.⁸⁴, yaptıkları bir yayında, benzerlik etkenine örnek olmak üzere bir dizi çözünme deneysel verileri vermişlerdir. Onların verilerine göre Tablo 2'de yer alan Referans ve Deneme Serisi 3'ü ele alarak, bu iki çözünme profilinde benzerlik etkeni hesabı yapalım:

Tablo 22.9'da ilk üç sütunda deneysel veriler yer almaktadır. Bu veriler, bir çözünme profili şeklinde grafiğe alınınca Şekil 22.28 ortaya çıkmaktadır.



Şekil 22.28 İki preparatın çözünme profili

Tablo 22.9 % Çözünen Etkin Madde

Dakika	Referans	Den.3	Fark	Fark ²
15	40	43	-3	9
30	67	78	-11	121
45	80	86	-6	36
60	87	93	-6	36
75	89	94	-5	25
90	91	96	-5	25

n = 6

TOPLAM = 252

Tablonun 4. ve 5. sütunları hesabın ayrıntılarını göstermektedir. 5. sütunun toplamı 252 olarak bulunmuştur. Bu değer 22.128 denklemine konulursa

$$f_2 = 50 \log \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{6} \cdot 252}} = 59$$

sonucu çıkar. Görüldüğü üzere her iki profil benzerdir.

Dozaj Şekillerinde Biyoyararlanıma Etkiyen Etmenler

1950'li yılların başlarında analitik cihazlardaki büyük gelişmelerden dolayı, etkin maddelerin insan organizması içinde izlenebilmeleri olası oldu. Böylece, o günkü koşullarda, çok kaliteli imal edildiğine inanılan ilaçlardan etkin maddelerin kana ne oranda geçebildikleri araştırılabildi. Elde edilen sonuçlar, hiç de beklendiği gibi çıkmadı. Sözgelimi, A.B.D. piyasasında bulunan beş digoksin preparatının üçünün tamamen etkisiz olduğu kanıtlandı. 1955-1970 yılları arasında, özellikle Kanada ve A.B.D'de yapılan bu tarz çalışmalar bu çarpıcı tabloları ortaya koydu. Böylece *biyoyararlanım* kavramı doğdu ve gerek imalat ve gerekse farmasötik kalite denetim yöntemlerinde bir yenilenmeye ve yeni bir bakış açısına geçildi. Artık hazırlanan bir preparatın, sadece farmasötik kalite denetimlerini başarması değil, aynı zamanda biyoyararlı olması da gerekiyordu. Aşağıda, bu yapılan çalışmalardan bir kısmı yol gösterici örnekler olarak aktarılacaktır.

Etkin madde olarak kullanılan moleküllerin genellikle sudaki çözünürlükleri düşüktür. Bu da, emilmeli bir yoldan (sözgelimi oral) verildiklerinde emilim ve biyoyararlanım sorunları oluşturur. Dolayısıyla bir ilacın biyoyararlı olabilmesi için önce etkin maddenin biyolojik sıvılarda çözünmesi ve sonra da emilmesi gerekmektedir. Çok çeşitli yöntemlerle bu gerçekleştirilebilir. Burada ana amaç, çözünme hızının artırılabilmesinde yatmaktadır.

İş, bu kadarla bitmemektedir. Etkin maddenin çözüldükten sonra da emilebilmesi gerekmektedir. Emilmenin oluşacağı membranlar genellikle lipoidal karakterdedir. Bu da, molekülün bu karaktere yakın olmasını gerektirmektedir. Dolayısıyla, çözünme için kullanılan yöntemler, molekülün emilmesini de engellemelidirler. Bu iki husus, bazen çatışabilir. Bu da, biyoyararlanım gerçekleştirilmesinin her zaman kolay olmadığını göstermektedir.

Müstahzarlar Arasında Biyoeşdeğerliği Önleyebilecek Fizikokimyasal Ve Farmasötik Etkenler

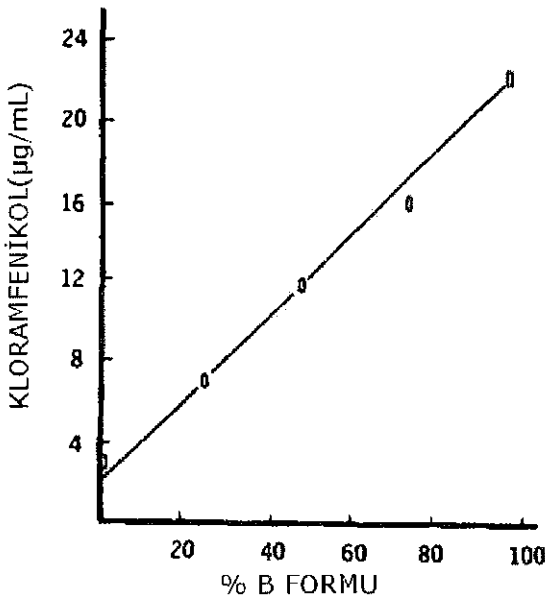
Bu etkenlere bir göz atılması yararlı olacaktır:

Etkin maddenin kristal şekli: İlaç yapımında kullanılan kimyasal maddelerin çoğunun değişik kristal yapıları vardır. Buna *polimorfi* denmektedir (Bknz. Bölüm

9). Aynı maddenin değişik polimorflarının sudaki çözünürlükleri farklı olduğundan, mide veya barsak sıvılarındaki çözünürlükleri ve dolayısıyla emilimleri farklı olacaktır. Bu da biyoyararlanımlarını farklı kılacaktır. Buna karşılık, değişik polimorflar, kimyasal açıdan eşdeğerdirler⁷.

Yapılan bir araştırmada⁸⁵, novobiosinin amorf şeklinin etkisiz olduğu bulunmuştur. Yine, ampisilin susuz şeklinin % 20 daha yüksek kan düzeyi verdiği saptanmıştır⁸⁶.

Diğer taraftan kloramfenikolün, A, B, ve C şeklinde üç polimorfu bulunmaktadır⁸⁷. Aguiar ve ark.⁸⁸ yaptıkları bir çalışmada, A ve B polimorflarının oral süspansiyondan emilimini incelemişlerdir. Şekil 22.29'da da görüldüğü üzere, formülasyondaki B polimorfu arttıkça, doktor serum derişimleri de yükselmiştir.



Şekil 22.29 Kloramfenikol süspansiyonunda B polimorfunun artmasıyla artan C_{max} ⁸⁸

Etkin maddenin partikül büyüklüğü: Katı maddeler yüzeyden çözünmektedirler. Dolayısıyla ilaç olarak kullanılan etkin maddelerin yüzeyleri arttıkça çözünme yetenekleri de artmaktadır. Demek ki bir müstahzarın içine konulan etkin maddenin partikül büyüklüğü küçüldükçe, artan yüzeyden dolayı çözünen miktarı ve çözünme hızı artacaktır. Bu husus ise, biyoyararlanımını doğrudan etkileyecektir. Sözelimi griseofulvin sadece mikronize şekilde iken etkili olup, makrokristal şekliyle emilmemektedir⁸⁹⁻⁹⁰. Halbuki yapılan bir kimya-

sal analizde, her iki şekilde de aynı miktarda etkin madde bulunacaktır. Bu şekilde, biyoyararlanımı üzerinde partikül büyüklüğünün etkili olduğu etkin maddelere aspirin, tetrasiklin, sülfadiazin ve sülfatidolü verebiliriz⁷.

Etkin maddenin asit, baz veya tuz olması: Etkin madde olarak kullanılan maddeler genellikle zayıf asit veya zayıf baz şeklinde olmaktadır. Bu şekillerin sudaki çözünürlükleri genelde düşük olup, ayrıca pH'ya da bağımlıdır. Bu türde maddelerin çözünmesini, dolayısıyla emilimlerini artırabilmek amacıyla bunların kuvvetli asit veya bazlarla tuzları oluşturularak müstahzar formülasyonları hazırlanmaktadır. Sözelimi sülfonamid ve barbitüratların tuzları, asit şekillerine göre yaklaşık 500 kat fazla çözünmektedir. Yani bu ilaçlar için, bu tarz farmasötik alternatifler daha yararlı olmaktadır.

Penisilinlerin sodyum veya potasyum tuzları emilim açısından daha olumlu in vivo tablolar sergilerken, bu durum tolbutamitte tam tersidir. Bu ilacın asit şekli daha yavaş emildiğinden, daha uzun etki göstermesine karşılık, sodyum tuzu çabuk, fakat kısa süren bir etki yapmaktadır. Dolayısıyla asit şekli tedaviye daha yatkın olmaktadır⁷. Nitrofurantoin için de benzer şeyler söylenebilir.

Mide-barsak kanalının pH'sı, 1-8 arasında değişir. Bu değer midede 1-3.5; oniki parmak barsağında 4.5-6 ve barsaklarda 6.5-8 arasındadır. pK_a 'sı 2.5-7.5 arasında olan asidik maddelerin ve pK_a 'sı 5-11 arasında olan bazik maddelerin bu ortamdaki iyonize olmamış şekillerinin kesri, çok değişir. Dolayısıyla bu değişim, emilmede de değişiklikler yapacaktır. Asidik maddeler için artan pH ve bazik maddeler için azalan pH, kesri artan iyonik şekil demektir. pK_a 'sı 7.5'tan yukarı olan zayıf asitler ve pK_a 'sı 5'in altında olan zayıf bazlar, pH'dan bağımsız emilim gösterirler. Keza nötr maddelerin emilimi de, pH'dan bağımsızdır^{12,91}.

Formülasyon Etkenleri: Bir dozaj şekli formülasyonunda etkin maddenin yanına dolgu maddeleri, stabilite artırıcılar, tampon maddeleri, bağlayıcılar, kaydırıcılar, v.b. maddeler konmaktadır. Bu katkılar, ilgi ve dikkat ile yapılmadıkları zaman, etkin maddenin çözünmesini veya emilmesini olumsuz etkileyebilirler. Yani, biyoyararlanım sorunu yaratabilirler. Buna karşılık

bazı maddeler de, çözünmeyi artırarak toksik belirtilere sebep olmuşlardır⁷.

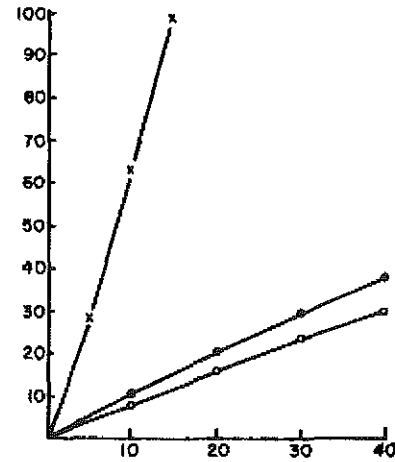
Değim ve Acartürk⁹², laktasyon inhibisyonu, menstrüel bozukluklar ve Parkinson tedavisinde kullanılan bromokriptinin, *transdermal* yoldan geçişini artırmak için kitosan kullanmışlardır. Bu amaçla, bromokriptinin kitosan içinde jelleri hazırlanmış ve tavşanlara uygulanmıştır. Oral yolla karşılaştırılabilir düzeyde plazma bromokriptin düzeyine ulaşılmıştır. Böylece kitosanın, bromokriptinin transdermal geçişini artırdığı sonucuna varılmıştır.

Yetkin ve Çelebi⁹³, yaptıkları çalışmada, mikroemülsiyon ve lipozom formülasyonları içinde oral yoldan uygulanan TGF- α 'nın gastrointestinal sistemin fizyolojik koşulları üzerine etkisini incelediklerinde, mikroemülsiyon formülasyonunun daha olumlu sonuç verdiğini göstermişlerdir. Asetilsalisilik asit ile oluşturulan mide ülser yaraları üzerinde oral yoldan uygulanan TGF- α mikroemülsiyonunun, çözelti formülasyonundan daha etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca mikroemülsiyon formülasyonuna ilave edilen proteaz enzim inhibitörünün (aprotinin) TGF- α 'nın etkinliğini artırdığı saptanmıştır.

Nelson ve Schaldemose⁹⁴, Levy ve ark.⁹⁵⁻⁹⁶, Varley⁹⁷, Yen⁹⁸, Marlowe ve Shangraw⁹⁹, Underwood ve Cadwalader¹⁰⁰ gibi birçok araştırmacı, tablet ve kapsül gibi katı dozaj şekillerinde formülasyonun, etkin maddenin çözünmesini ve biyoyararlanımını azaltabileceğini deneysel olarak göstermişlerdir.

Çarpıcı bir örnek olarak, değişik spironolakton formülasyonlarından oluşan emilimin 60 misli fark ettiği görülmüştür¹⁰¹⁻¹⁰².

Dolgu maddeleri: Dozu düşük olan etkin maddeleri makul büyüklükte verebilmek için dolgu maddeleri kullanılır. Bunlar, çözünme hızını artırabilir. Levy ve ark.⁹⁶, kuru granülasyonla hazırladıkları salisilik asit tabletlerine % 5-20 oranlarında nişasta koymuşlar ve Şekil 22.30'daki salım profillerini elde etmişlerdir. Sonuçlar, çok dramatik boyutlardadır. Nişasta aynı zamanda çok etkili bir dağıtıcıdır.



Şekil 22.30 Salisilik asit salımında nişasta miktarının rolü⁹⁶

Yen⁹⁸ bir çalışmada, az çözünen triamterenle yaş granülasyon yöntemi ile tabletler hazırlamıştır. Dolgu maddesi olarak dört madde kullanmıştır: Nişasta, laktoz, glisin ve beyaz kil. Hidrofilik olan ilk üç madde ile daha iyi çözünme elde ederken, daha az çözünen kille, iyi sonuç alınmamıştır.

Mikronize griseofulvinin emilimini formülasyonla daha da fazla artırmak olasıdır. Yamamoto ve ark¹⁰³, mikronize griseofulvini mikrokristal selülozla öğütterek hazırladıkları karışımı ve sadece mikronize griseofulvini beş deneğe oral yoldan vererek kıyaslamalı biyoyararlanımını incelemişlerdir¹⁰³. İdrarla atılan metabolitin izlenmesi sonucunda, mikrokristal selülozla öğütülen etkin maddenin % 95 oranında daha iyi emildiği ortaya konulmuştur. İn vitro çözünme hızı sonuçları da bu bulguyu desteklemiştir.

Bağlayıcılar: Tablet hazırlarken, doğrudan basıma uygun olmayan etkin maddelerin, uygun bağlayıcı maddelerle granül haline getirilerek basılması adeta standart yöntemdir. Nişasta pastası, jelatin çözeltisi, sakaroz çözeltisi ve benzeri birçok maddelerle bu işlemler yapılmaktadır. Kullanılan bağlayıcıların etkin maddenin çözünme hızını ve biyoyararlanımını etkilemesi kaçınılmazdır. Bu konuda bir örnek verilmesi gerekirse: Ritschel ve Scheffler^{104,105}, sülfadiazini model madde olarak ele almışlar ve bağlayıcı olarak, nişasta pastası (% 20), Na CMC çözeltisi (% 10), jelatin (% 20), PVP (% 20), PEG ve distile su kullanarak önce granül hazırlamışlar ve sonra da tablet basmışlardır. Elde ettikleri in vitro

çözünme sonuçlarına göre, nişasta pastası, Na CMC, jellatin ve PEG kullanıldığında, artan bağlayıcı miktarıyla çözünmenin azaldığı, buna karşılık artan PVP oranının çözünmeyi artırdığı görülmüştür. İn vivo çalışmalar için % 1 ve % 6 Na CMC içeren bağlayıcı kullanmışlardır. Bu şekilde hazırlanan tabletleri beş tavşana vererek plazma seviyelerini saptamışlardır. Bağlayıcı seviyesinin % 1'den 6'ya çıkarılması, bağıl biyoyararlanımı % 72'ye düşürmüştür. Bu, oldukça önemli bir düşüştür^{104,105}.

Dağıtıcılar: Yukarıda, hem dolgu, hem de dağıtıcı olarak nişastanın tablet formülasyonundaki büyük etkisi gösterilmiştir.

Varley yaptığı çalışmada⁹⁷, dağıtıcı olarak Veegum (bir cins doğal hidrokolloit) kullandığında tolbutamit tabletlerinden oluşan kan düzeylerinin % 50 azaldığını görmüştür. Keza Yen de, Veegum'ın triamtereni adsorpladığını saptamıştır⁹⁸.

Kaydırıcılar (lubrikanlar): Magnezyum stearat, talk, koloidal silika, v.b. maddeler tablet ve kapsül formülasyonlarına kaydırıcı olarak başarıyla konmaktadır. Ancak bunlar bazen de umulmadık sorunlara sebep olmaktadır. Sözelimi bir kapsül imalatında, toz kütlenin kapsül makinesinde kolay akmasını temin etmek için magnezyum stearat ilave edilmektedir. Bunun eklenecek miktarı kritik olup, fazla kaçırıldığında (> % 1), etkin madde partiküllerinin etrafını hidrofob bir tabaka şeklinde sarar ve çözünmeyi azaltır. Bu da düşük biyoyararlanım demektir. Bu sorunla sık sık karşılaşılmalıdır. Bütün bunlara karşın, bazı maddeler de, çözünmeyi artırarak toksik belirtilere sebep olmuşlardır.

Kompleks oluşması: Bazı etkin maddeler, başka birtakım maddelerle etkileşerek kompleks oluştururlar. Bu etkileşim, biyoyararlanımı büyük ölçüde değiştirebilir. Sözelimi tetrasiklinler, alüminyum, kalsiyum, demir ve çinko tuzlarıyla çözünmeyen kompleksler oluşturarak emilimlerini azaltırlar¹⁰⁶. Bu durum, ilaçla beraber süt ve türevleri alındığında da oluşabilir⁷. Aynı olumsuz kompleksleşme, fenobarbital ve PEG 4000 arasında da izlenmiştir¹⁰⁷.

Bazı hallerde, kompleks oluşmasıyla emilim artmaktadır. Bu durum bilhassa etkin maddelerin çok az çözünüp, kompleksin çözünebilir olduğu hallerde

görülmektedir. Sözelimi digoksin, hidrokinonla etkileştiğinde, emilim hızı iki katına çıkmakta ve biyoyararlanımı artmaktadır¹⁰⁸.

Yüzeysel etkinlik: Çözünme ortamındaki yüzeysel etkinlik, çözünme ve emilim olayını önemli ölçüde değiştirebilir. Ortamdaki yüzeysel etkin maddeler, kritik misel derişiminin üzerindeyse, çözünürlük artabilir. Potasyum benzil penisilin, amfetamin sülfat ve katerner amonyum tuzları kendiliklerinden yüzeysel etkinlik göstererek misel oluştururlar. Ayrıca mide barsak kanalında bulunan safra tuzları da iyi birer emülgatördür⁷.

Önay-Başaran, yaptığı bir çalışmada parasetamolün, yüzeysel etkin maddelerin ortamdaki varlığında daha fazla emildiğini göstermiştir¹⁰⁹.

Sodyum lauril sülfatin, çözünmeyi artırıp, dolayısıyla biyoyararlanımı olumlu yönden etkilemesi sözkonusudur¹¹⁰⁻¹¹¹.

A vitamini, B₁₂ vitamini, spironolakton, salisilamid ve sefaloridin gibi ilaçlar, yüzeysel etkin maddelerin varlığında daha yüksek biyoyararlanım göstermişlerdir¹¹².

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi (Biopharmaceutics Classification System, BCS)

Biyofarmasötik Sınıflandırma Sistemi Amidon ve ark.¹¹³⁻¹¹⁴ tarafından önerilmiş ve FDA tarafından uygulamaya konulmuş bir sistemdir. Bu kavram, tedavide kullanılan etkin maddelerin sudaki çözünürlükleri ile, barsaktan geçebilme yetenekleri (permeabiliteleri) üzerine kurulmuştur. Bu etkin maddeleri kullanarak, oral katı ilaç şekilleri (tablet, kapsül, v.b.) ile formülasyonları yapıldıktan sonra, bu şekillerden oluşan çözünme hızları ile beraber değerlendirilmesine dayanır. Özetlenirse BCS, oral katı ilaç şekillerinden oluşan biyoyararlanımı, şu üç etken ile değerlendirir, yani:

- 1- Sudaki çözünürlük
- 2- Barsak permeabilitesi
- 3- Dozaj şeklinden oluşan çözünme

BCS, etkin maddeleri aşağıdaki şekilde sınıflar:

Sınıf 1 (Class 1): Yüksek çözünürlük – yüksek permeabilite

Sınıf 2 (Class 2): Düşük çözünürlük – yüksek permeabilite

Sınıf 3 (Class 3): Yüksek çözünürlük – düşük permeabilite

Sınıf 4 (Class 4): Düşük çözünürlük – düşük permeabilite

Bu sınıflandırmaya ilaveten, dozaj şekilleri *yavaş* veya *hızlı çözünme* oluşturmalarına göre de ayrılırlar. Bütün bu değerlendirmelerden giderek yeni geliştirilen bir formülasyon BY/BE çalışmalarından muaf tutulabilir.

Sınıf 1'e ait bir etkin madde ile hazırlanan bir oral dozaj şeklinin BY/BE çalışmalarından muaf tutulabilmesi için formülasyonun emilmeyi geciktirmeyeceğinin kanıtlanması gereklidir. Bu da, çözünme hızı denetimleriyle gerçekleştirilir. Bu amaçla genellikle USP sepet (100 d/d) ve palet (50 d/d) yöntemleri kullanılır.

Bu denetimler kısaca şöyle yapılmaktadır:

Çözünürlük:

İlacı piyasaya çıkartacak firmanın hazırladığı, en yüksek dozlu dozaj şeklindeki bir birim (sözgelimi 100, 200 ve 400 mg'lık tabletlerinden 400 mg olanı), 250 mL veya üç farklı ortamda çözünmelidir. Bu ortamların pH'sı genellikle 1.2, 4.5 ve 7.5'tir. Bu ortamlarda tamamen eriyebiliyorsa, o etkin maddenin yüksek çözünürlük gösterdiği kabul edilir.

Bu amaçla, **doz sayısı (dose number)** denen bir sayı hesaplanır¹¹⁵, şöyle ki:

$$DN = \frac{D/250 \text{ mL}}{C_s} \quad (22.129)$$

Burada D_o , çözünme sayısını (birimsiz); D, firmanın en yüksek dozlu preparatının dozu (mg); 250 mL, yaklaşık bir bardak su veya tamponu; ve C_s 'de, etkin maddenin o ortamdaki çözünürlüğünü (mg/mL) göstermektedir¹¹⁵. Eşitlik irdelenirse, payın ortamdaki derişimi verdiği görülecektir. Bu değer çözünürlüğe bölünmesi de, ortamdaki derişimin çözünürlüğe oranla kaç misli olduğunu ortaya çıkaracaktır. Doz sayısının en fazla 1 olması istenir; aksi takdirde etkin maddenin hepsi çözünmemiş demektir.

Permeabilite:

Bir etkin maddenin permeabilitesi, dolaylı olarak insanlarda emilme oranına bağlıdır. Bu, farmakokinetik çalışmalarla saptanır. Diğer bir yol da, in vitro hücre kültürü (sözgelimi Caco-2) çalışmalarıdır. Böyle yöntemlerle % 90 emilme saptanırsa, o etkin maddeye, yüksek oranda permeabl madde denir.

Tablo 22.10 Permeabilite Tablosu

Etkin madde	Permeabilite sınıfı
Antipirin	Yüksek
Kafein	Yüksek
Karbamazepin	Yüksek
Fluvastatin	Yüksek
Ketoprofen	Yüksek
Metoprolol	Yüksek
Naproxen	Yüksek
Propranolol	Yüksek
Teofilin	Yüksek
Verapamil	Yüksek
Amoksisilin	Düşük
Atenolol	Düşük
Furosemit	Düşük
Hidroklortiyazit	Düşük
Mannitol	Düşük
-Metildopa	Düşük
PEG 400	Düşük
PEG 1000	Düşük
PEG 4000	Düşük (sıfır geçirgenlik)
Ranitidin	Düşük

Bir maddenin barsaklardan emilebilmesi için önce barsak sıvısında çözünmüş olması gerekir. Bu amaca yönelik olarak **çözünme sayısı (dissolution number)** tanımlanmıştır¹¹⁵:

$$D_o = \left(\frac{3D}{r^2} \right) \left(\frac{C_s}{\rho} \right) (T_{GI}) = \left(\frac{T_{GI}}{T_{DISS}} \right) \quad (22.130)$$

D_o , çözünme sayısını (birimsiz); D, diffüzyon katsayısını (cm^2/s); C_s , çözünürlüğü (mg/mL); r, partikül yarıçapını (cm); ρ , yoğunluğu (mg/mL); T_{GI} , gastrointestinal geçiş süresini (s) ve T_{DISS} de, gastrointestinal çözünme süresini (s) vermektedir.

Denklemden görüldüğü üzere D_o , etkin maddenin barsaktan geçiş süresinin, çözünme süresine oranıdır. Değerinin 1'den büyük olması, emilmesinin iyi olacağına işarettir.

Yukarıdaki tabloda (Tablo 22.10) bazı etkin maddelerin permeabilite verileri verilmiştir:

Permeabiliteyi tanımlayan diğer önemli bir parametre **Emilme Sayısı (Absorption Number)** olmaktadır¹¹⁶:

$$A_n = \left(\frac{P_{eff}}{R} \right) (T_{GI}) = \frac{T_{GI}}{T_{ABS}} \quad (22.131)$$

A_n , emilme sayısını (birimsiz); P_{eff} efektif permeabiliteyi (cm/s); R, gastrointestinal kanal yarıçapını (cm); T_{GI} gastrointestinal geçiş süresini (s) ve T_{ABS} da, gastrointestinal toplam emilme süresini (s) vermektedir.

A_n , emilme kestiriminde temel parametredir. Değeri 1'in üzerine çıktıkça, emilim artar.

Çözünme:

Bir ilacın *hızlı çözünüyor* olabilmesi için, etikette yazılı olan dozun en az % 85'i 30 dakika içinde çözünmesi gereklidir. Bu amaçla USP sepet (100 d/d) veya palet (50 d/d) yöntemleri devreye sokulur. Çözünme ortamı 900 mL veya daha az olup, aşağıdaki sıvılar kullanılır:

- 1- 0.1 N HCl veya enzimsiz Yapay Mide Sıvısı USP.
- 2- pH 4.5 tampon.
- 3- pH 6.8 tampon veya enzimsiz Yapay Barsak Sıvısı USP.

BE çalışmalarında f_2 benzerlik etkeninden yararlanılmaktadır.

Değerlendirmeye Dayanan Biyoeşdeğerlik

Tanımları

Buraya kadar anlatılan BY/BE çalışmaları, sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalara aitti. Bu çalışmalarda deneklerden elde edilen değerlerin (AUC, C_{max} v.b.) ortalamaları alınarak sonuca gidiliyordu. Bu sonuçlardan, ortalama ve fark hakkında bilgi edinilmektedir. Bundan dolayı bu yaklaşım, *ortalama biyoeşdeğerlik (average bioequivalence)* olmaktadır. Bunun dışında da, *popülasyon biyoeşdeğerlik (population bioequivalence)* ve *bireysel biyoeşdeğerlik (individual bioequivalence)* değerlendirmeleri de vardır¹¹⁶.

Ortalama biyoeşdeğerlik:

Ortalama BE, biyoyararlanım ölçütlerinin ortalamalarının kıyaslanmasına dayanır ve denek-müstahzar etki-

leşmesini araştırır. Deneklerarası test-referans farkı varyansını da incelemeyiz.

Popülasyon biyoeşdeğerlik:

Popülasyon BE, BY ölçütlerinin hem ortalamalarını, hem de varyanslarını kıyaslar. Popülasyondaki toplam varyans değerlendirilir.

Bireysel biyoeşdeğerlik:

Bireysel BE de, popülasyon BE gibi, BY ölçütlerinin hem ortalamalarını, hem de varyanslarını kıyaslar. İlaveten, test ve referans için denekiçi varyansı ve denek-müstahzar etkileşmesini de inceler.

Bireysel BE, FDA tarafından önerilmiş, fakat ilgili kamuoyu tarafından tutulmadığı için geri çekilmiştir. Oldukça karmaşık hesaplar gerektirmektedir.

Popülasyon ve bireysel BE yaklaşımları iki temel hususun sağlanabilmesini amaçlamaktadır¹¹⁶:

- 1- *Reçetelendirilebilme (prescribability)*: Bir hekimin bir müstahzarı (veya jeneriğini) ilk defa reçetelendirmesi sırasında, firma tarafından yapılmış klinik araştırmaların ve etkinliğin var olduğu varsayımına dayanmaktadır. Yani, "ilaç faydalıdır" varsayımı.
- 2- *Yerine konabilme (switchability)*: Bir hekimin hastasında kullandığı ilacı değiştirmesi. Bu genellikle bir jeneriğe, başka bir markaya veya inovatör ilaca geçmek şeklinde olacaktır.

Her iki durumda da amaç, hastanın tedavisinin uygun şekilde ve aksamadan yürütülmesidir.

Önemli Not: Amerikan Farmakopesindeki Döner Sepet, Döner Palet ve Sürekli Akış Hücresi çözünme aletlerini Japon Farmakopesi de kabul etmiştir¹¹⁷. Böylece, Amerika, Avrupa ve Japon farmakopeleri aynı çözünme hızı saptama aparatlarını kullanmaktadırlar.

Sorular

- 1- Etkin madde nedir?
- 2- Jenerik isim ne anlama gelmektedir?
- 3- Dozaj şekli ile preparat arasındaki fark nedir?
- 4- Jenerik preparatın ticari preparata bir üstünlüğü veya zayıflığı var mıdır?
- 5- Biyofarmasötiğin ana konusu nedir ve ne ile uğraşır?
- 6- Biyofarmasötik kavramı neden ortaya çıkmıştır?
- 7- Biyoyararlanım gerekli midir?
- 8- Etkin maddelerin biyoyararlanımı var mıdır?
- 9- Biyoyararlanım ile farmakokinetik arasında ne gibi bir ilişki vardır?
- 10- Biyoeşdeğerlik ile biyoyararlanım arasında ne fark vardır?
- 11- Bir piyasa ilacının bir başka piyasa ilacı yerine verilebilmesi için (yerine koyma, substitüsyon) neler gereklidir?
- 12- Farmasötik seçeneklerde ana koşul nedir?
- 13- Normalizasyon nedir?
- 14- Bir kan profilinin 24 saat izlenmesi yeterli midir?
- 15- Biyoeşdeğerlikte idrar verilerinin yeri nedir?
- 16- Son noktaya kadar bulunmuş AUC ne zaman geçerli olabilir?
- 17- Trapez yöntemindeki varsayım nedir? Hangi hallerde geçersiz olabilir?
- 18- Logaritmik alan hesabının gerekçesi nedir?
- 19- t_{max} diğer biyoyararlanım ölçütlerine göre nasıl bir kritertir?
- 20- İdrarla atılma hız profilinin avantajları nedir?
- 21- İdrarla atılma hız profilinin dezavantajları nedir?
- 22- Sağlık Bakanlığının çıkardığı Biyoyararlanım Yönetmeliğinin çıkış tarihi nedir?
- 23- BY/BE çalışmaları yapılırken, sağlıklı gönüllü yerine, hastaların kullanılması daha gerçekçi değil midir? Neden?
- 24- Etkin maddelerin biyoeşdeğerlilikleri olabilir mi? Neden?
- 25- Hangi hallerde çok dozluk çalışma gerekebilir?
- 26- Çift kör çalışma yöntemi nasıl yürütülür?
- 27- Dişi deneklerde hamilelik denetimi niçin yapılmalıdır?
- 28- Çapraz çalışma ne demektir?
- 29- Dört yönlü çapraz çalışma ne zaman yapılır?
- 30- Referans ürün ne olmalıdır?
- 31- Analiz yönteminde doğrusallık ne anlama gelmektedir?

- 32- Analiz yönteminde duyarlık ile seçicilik arasındaki fark nedir?
- 33- Analiz yönteminde incelik ne demektir?
- 34- Analiz yönteminde validasyon nasıl yapılır?
- 35- Varyans Analizi (ANOVA) nedir?
- 36- Güven aralığı denetimi nedir?
- 37- BE'de basit kıyaslama yeterli midir? Neden?
- 38- Oral preparatlarda yapılan çözünme hızı denetimi niçin önemlidir?
- 39- Çözünme hızı ile çözünürlük arasındaki fark veya ilişki nedir?
- 40- Noyes-Whitney denkleminin getirdiği ana kavram nedir?
- 41- Hixson-Crowell denkleminin temel felsefesi neye dayanır?
- 42- Kitazawa denkleminin ana prensibi nedir?
- 43- USP Döner Sepet gerecinin sorunları nelerdir?
- 44- Sürekli akış hücresi gerecinin avantajları nelerdir?
- 45- Biyoeşdeğerlikte in vitro çözünme hızının hemen salınan preparatlar için ölçütü ne olmaktadır?
- 46- Tek bir ilaçla bir biyoyararlanım çalışması yapılmış ve aşağıdaki plazma düzeyleri elde edilmiştir. Bu ilaç ve verilere ait biyoyararlanım parametrelerini bulunuz.

t	C	AUC
saat	µg/mL	µg saat/mL
0.25	10.1	
0.5	15.4	
0.75	21.8	
1	27.9	
2	35.1	
3	34.6	
4	32.6	
6	27.3	
8	22.4	
12	15.1	
24	4.5	
36	1.4	

- 47- Kıyaslamalı bir biyoyararlanım çalışması yapılmış ve aşağıdaki AUC değerleri elde edilmiştir. Test müstahzarının referansa göre biyoeşdeğerliğini değerlendiriniz ($\alpha = 0.05$).

Denek No.	Test AUC	Referans AUC
1	125	149
2	160	118
3	143	201
4	137	119
5	153	180
6	155	135
7	158	150

8	126	125
9	156	163
10	133	139
11	191	215
12	223	220
13	166	204

48- Kıyaslamalı bir biyoyararlanım çalışması yapılmış ve aşağıdaki AUC değerleri elde edilmiştir. Test müstahzarının referansa göre biyoeşdeğerliğini değerlendiriniz ($\alpha = 0.05$).

Denek	AUC	
	Referans	Test
1	44	54
2	116	59
3	45	55
4	51	66
5	20	28
6	41	37
7	41	98
8	109	53
9	54	30
10	72	58
11	61	58
12	53	125

49- Kıyaslamalı bir biyoyararlanım çalışması yapılmış ve aşağıdaki AUC değerleri elde edilmiştir. Test müstahzarının referansa göre biyoeşdeğerliğini değerlendiriniz ($\alpha = 0.05$).

Denek	Referans AUC	Test AUC
1	50.1	55.5
2	77.7	57.9
3	93.4	72.2
4	33.9	75.3
5	48.2	63.2
6	90.6	70.7
7	40.5	46.5
8	53.3	38.8
9	71.4	70.1
10	46.3	60.5
11	57.1	59.3
12	51.1	54.4
13	86.3	86.0
14	88.1	83.3
15	45.4	43.3223
16	67.1	66.6

50- Kıyaslamalı bir biyoyararlanım çalışması yapılmış ve aşağıdaki AUC değerleri elde edilmiştir. Test müstahzarının referansa göre biyoeşdeğerliğini değerlendiriniz ($\alpha = 0.05$).

Denek	Referans	Test
1	118	126
2	49	58
3	45	58
4	20	30
5	52	53
6	108	97
7	41	37
8	26	28

Kaynaklar

- 1- Wagner JG, "Biopharmaceutics: Absorption aspects", J.Pharm. Sci., 50, 359-387, 1961.
- 2- Wagner JG, Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, Drug Intel.Pub., Hamilton, s.2,66,105,134, 1971.
- 3- Abdou HM, Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence, Mack Pub.Co., Easton, s. 9,52,72, 1989.
- 4- Anon., Bioavailability and Bioequivalence Requirements, FDA-CDER, Federal Register, 42, 1624-1653, 7-Ocak-1977.
- 5- BIO-International, Bad Homburg/Almanya 1994.
- 6- cPMP Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, London, 26-Temmuz-2001.
- 7- Ağabeyoğlu I, Değim Z, "İlaçlarda biyoeşdeğerlilik sorununa bir bakış", Türk İlaç Tedavi Derg., 3, 305-313, 1990.
- 8- Dost FH, Der Blutspiegel: Kinetik der Konzentrationsabläufe in der Krieslaufflüssigkeit, Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1953.
- 9- Dost FH, Grundlagen der Pharmakokinetik, Georg Thieme Verlag, Leipzig 1968.
- 10- Teksin ZŞ, Pentoksifilin Tablet Formülasyonlarının Biyoyararlanımı ve Farmakokinetik Model Değerlendirmesi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enst., Ankara 1999.
- 11- Chiou WL, "Critical evaluation of the potential error in pharmacokinetic studies of using the linear trapezoidal rule method for the calculation of the area under the plasma level-time curve", J.Pharmacokinet.Biopharm., 6, 539-546, 1978.
- 12- Rowland M, Tozer TN, Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications, Lea & Febiger, Media, PA, s.20,469-472, 1980.
- 13- Proost JH, "Wagner's exact Loo-Riegelman equation: The need for a criterion to choose between the linear and logarithmic trapezoidal rule", J.Pharm.Sci., 74, 793-794, 1985.
- 14- Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliğinin Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müd., Resmi Gazete, 21942, 27-Mayıs 1994.
- 15- Dighe SV, Adams WP, "Bioequivalence: A United States Regulatory Perspective", Pharmaceutical Bioequivalence, Eds. PG Welling, FLS Tse, SV Dighe, Marcel Dekker, Inc., New York 1991.

- 16- Guidelines on the design of a single-dose in vivo bioavailability study, FDA-CDER, 21 CFR 320.26(b) 1977.
- 17- Metzler CM, "Statistical Criteria"; Pharmaceutical Bioequivalence, Eds.: PG Welling, FLS Tse, SV Dighe, Marcel Dekker, Inc., New York, 1991.
- 18- De Muth JE, Basic Statistics and Pharmaceutical Statistical Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999.
- 19- Guidelines on the design of a multiple-dose in vivo bioavailability study, FDA-CDER, 21 CFR 320.27(b), 1977.
- 20- Hauck WW, Anderson S., "A new statistical procedure for testing equivalence in two-group comparative bioavailability trials"; J.Pharmacok.Biopharm., 12, 83-91, 1984.
- 21- Noyes AA, Whitney ER, "The rate of solution of solid substances in their own solutions"; J.Amer.Chem.Soc., 19, 930-934, 1897.
- 22- Noyes AA, Whitney ER, "Über die Auflösungs-geschwindigkeit von festen Stoffen in ihren eigenen Lösungen"; Z.Phys. Chem., 23, 689-692, 1897.
- 23- Bruner L, Tolloczko St, "Über die Auflösungs-geschwindigkeit fester Körper"; Zeit. Phys.Chem., 35, 283-290, 1900.
- 24- Bruner L, Tolloczko St, "Über die Auflösungs-geschwindigkeit fester Körper II"; Zeit. Anorg.Chem., 28, 314-330, 1901.
- 25- Bruner L, Tolloczko St, "Über die Auflösungs-geschwindigkeit fester Körper III"; Zeit. Anorg.Chem., 35, 23-40, 1903.
- 26- Bruner ML, Tolloczko St, "Über die Auflösungs-geschwindigkeit fester Körper IV"; Zeit.Anorg.Chem., 56, 58-71, 1907.
- 27- Nernst W, "Theorie der Reaktions-geschwindigkeit in heterogenen Systemen"; Zeit.Phys.Chem., 47, 52-55, 1904.
- 28- Brünner E, "Reaktions-geschwindigkeit in heterogenen Systemen"; Zeit.Phys.Chem., 47, 56-102, 1904.
- 29- Wurster DE, Taylor PW, "Dissolution Ra-tes"; J.Pharm.Sci., 54, 169-175, 1965.
- 30- Hixson AW, Crowell JH, "Dependence of reaction velocity upon surface and agitation, I-Theoretical consideration"; Ind. Eng. Chem., 23, 923-931, 1931.
- 31- Hixson AW, Crowell JH, "Dependence of reaction velocity upon surface and agitation, II-Experimental procedure in study of surface"; Ind.Eng.Chem., 23, 1002-1009, 1931.
- 32- Danckwerts PV, "Significance of liquid-film coefficients in gas absorption"; Ind.Eng. Chem., 43, 1460-1467, 1951.
- 33- Johnson AI, Huang CJ, "Mass transfer studies in an agitated vessel"; A.I.Ch.E. J., 2, 412-419, 1956.
- 34- Goyan JE, "Dissolution rate studies III. Penetration model for describing dissolution of a multicompart-ment system"; J.Pharm. Sci., 54, 645-647, 1965.
- 35- Carstensen JT, "Theories of dissolution-Single particulate systems"; Dissolution Technology, Eds.: LJ Leeson, JT Carstensen, The Industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy of Phar-maceutical Science, Washington, DC 1974.
- 36- Higbie R, "The rate of absorption of a pure gas into a still liquid during short periods of exposure"; Trans.Am.Inst. Chem.Eng., 31, 365-389, 1935.
- 37- Brünner E, "Zur Kenntnis der Auflösungs-geschwindigkeit des Zinks"; Zeit.Phys. Chem., 51, 95-105, 1905.
- 38- Berthoud A, J.Phys.Chem., 10, 624-633 1912, Alınmıştır: Ref. 3, s.9.
- 39- Nedich RL, Kildsig DO, "Mechanism of dissolution: Mathematical interpretation of concentration gradients developed during dissolution of a solid"; J.Pharm.Sci., 61, 214-218, 1972.
- 40- Klein I, Bulletin Biologietes Pharmaciens, s.732, 1932.
- 41- Elliot GH, "The rate of solution of tablets. A method for its determination"; Pharm. J., 131, 514, 1933, Alınmıştır Ref.3, s.9.
- 42- Edwards LJ, "The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media"; Trans. Faraday Soc., 47, 1191-1210, 1951.
- 43- Levy G, "Comparison of dissolution and absorption rates of different commercial aspirin tablets"; J.Pharm.Sci., 50, 388-392, 1961.
- 44- Nelson E, "Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration"; J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed., 46, 607-614, 1957.
- 45- Hamlin WE, Nelson E, Ballard BE, Wagner JG, "Loss of sensitivity in distinguishing real differences in dissolution rates due to increasing intensity of agitation"; J.Pharm. Sci., 51, 432-435, 1962.
- 46- Levy G, Procknall JA, "Dissolution rate studies on methylpred-nisolone polymorphs"; J.Pharm.Sci., 53, 656-658, 1964.
- 47- Shenoy KG, Chapman DG, Campbell JA, "Sustained release in pelleted preparations as judged by urinary excretion and in vitro methods"; Drug Std., 27, 77-84, 1959.
- 48- Wiegand RG, Taylor JD, "An exponential expression for in vitro release of drug from sustained release preparations"; Drug Std., 27, 161-171, 1959.
- 49- Wiegand RG, Taylor JD, "An exponential expression for in vitro release of drug from sustained release preparations"; Drug Std., 28, 31-32, 1960.
- 50- Wagner JG, "Sustained action oral medication II. The kinetics of release of drugs to fluids in vitro"; Drug Std., 27, 178-186, 1959.
- 51- Wagner JG, "Sustained action oral medication I. The kinetics of release of drugs to fluids in vitro"; Drug Std., 28, 30, 1960. Alınmıştır: Ref. 2, s.2.

- 52- Schroeter LC, Tingstad JE, Knoechel EL, Wagner JG, *J.Pharm. Sci.*, 51, 865-874, 1962.
- 53- Wagner JG, "Interpretation of percent dissolved-time plots derived from *in vitro* testing of conventional tablets and capsules", *J.Pharm.Sci.*, 58, 1253-1257, 1969.
- 54- Katchen B, Symchowicz S, "Correlation of dissolution rate and griseofulvin absorption in man", *J.Pharm.Sci.*, 56, 1108-1111, 1967.
- 55- Castello RA, Jellinek G, Konieczny JM, Kwan KC, Toberman RO, "Dissolution apparatus with multiple testing stations", *J. Pharm.Sci.*, 57, 485-488, 1968.
- 56- Kitazawa S, Sakai K, Murosaki H., *Yakugaku Zasshi*, 94, 1353 1974. Alınmıştır: Ref. 3, s.52.
- 57- Kitazawa S, Johno I, Ito Y, Teramura S, Okada J, *J.Pharm.Pharmacol.*, 27, 765 1975. Alınmıştır: Ref. 3,s.66.
- 58- Kitazawa S, Johno I, Minouchi T, Okada J, "Interpretation of dissolution rate data from *in vitro* testing of compressed tablets", *J.Pharm.Pharmacol.*, 29, 453-459, 1977.
- 59- Langenbücher F, "Linearization of dissolution rate curves by the Weibull distribution", *J.Pharm.Pharmacol.*, 24, 979-981, 1972.
- 60- El-Yazigi A, "Disintegration-dissolution analysis of percent dissolved-time data", *J. Pharm.Sci.*, 70, 535-537, 1981.
- 61- Higuchi T, "Mechanism of sustained action medication", *J.Pharm.Sci.*, 52, 1145-1149, 1963.
- 62- Ağabeyoğlu İ, Sürekli Etkili Sülfametizol Preparatının Biyofarmasötik Açidan Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi. Doçentlik Tezi, Farmasötik Teknoloji Kürsüsü., Ankara Üniv.Ecz.Fak., Eylül 1978.
- 63- Desai SJ, Simonelli AP, Higuchi WI, "Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices", *J. Pharm.Sci.*, 54, 1459-1464, 1965.
- 64- Desai SJ, Simonelli AP, Higuchi WI, "Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices II", *J.Pharm.Sci.*, 55, 1224-1229, 1966.
- 65- Desai SJ, Simonelli AP, Higuchi WI, "Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices III", *J.Pharm.Sci.*, 55, 1230-1234, 1966.
- 66- Desai SJ, Singh P, Simonelli AP, Higuchi WI, "Investigation of factors influencing release of solid drug dispersed in inert matrices IV", *J.Pharm.Sci.*, 55, 1235-1239, 1966.
- 67- Roseman TJ, Higuchi WI, "Release of medroprogesterone acetate from a silicone polymer", *J.Pharm.Sci.*, 59, 353-357 1970.
- 68- Roseman TJ, "Release of steroids from a silicone polymer", *J.Pharm.Sci.*, 61, 46-50, 1972.
- 69- National Formulary NF XIII, 1970.
- 70- United States Pharmacopeia U.S.P. 29, s.2155-2165, 2005.
- 71- European Pharmacopoeia, 5.0, s.228-233, 01/2005.
- 72- British Pharmacopoeia 1999, Controller of Her Majesty's Stationery Office, London 1999.
- 73- The International Pharmacopoeia, Annex 1, 3rd.Ed., Vol. 5, 2003.
- 74- Langenbücher F, "In vitro assessment of dissolution kinetics: Description and evaluation of a column type method", *J. Pharm.Sci.*, 58, 1265-1272, 1969.
- 75- Tingstad JE, Riegelman S, "Dissolution rate studies I: Design and evaluation of a continuous flow apparatus", *J.Pharm. Sci.*, 59, 692-696, 1970.
- 76- Tingstad JE, Gropper E, Lachman L, Shami E, "Dissolution rate studies II", *J. Pharm.Sci.*, 61, 1985-1991, 1972.
- 77- Tingstad JE, Gropper E, Lachman L, Shami E, "Dissolution rate studies III", *J. Pharm.Sci.*, 62, 293-297, 1973.
- 78- Tingstad JE, Dudzinski J, Lachman L, Shami E, "Dissolution rate studies IV: Solvent flow patterns in a columntype apparatus", *J.Pharm.Sci.*, 62, 1527-1530, 1973.
- 79- Needham TE, Luzzi LA, Mason WD, "Sodium ion electrode: Continuous monitoring of tablet dissolution via flowing streams", *J.Pharm.Sci.*, 62, 1860-1863, 1973.
- 80- SOTAX AG, Basel, İsviçre. 2002.
- 81- FDA Guidance For Industry: Dissolution Testing Of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1987.
- 82- Moore JW, Flanner HH, "Mathematical comparison of dissolution profiles", *Pharm. Technol.*, 20, 64-74, 2003.
- 83- İnceçayır T, Lamotrijinin Sağlıklı Gönüllülerde Tükrük ve Plazma Profili ve Farmakokinetik Modellemesi, Y.L. Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2004.
- 84- Shah VP, Tsong Y, Sahte P, Liu JP, "In vitro dissolution profile comparison statistics and analysis of the similarity factor, f_2 ", *Pharm.Res.*, 15, 889-896, 1998.
- 85- Haleblan J, McCrone W, "Pharmaceutical applications of polymorphism", *J.Pharm. Sci.*, 58, 911-929, 1969.
- 86- Poole JW, Owen G, Silverio J, Freyhof NJ, Rosenman BS, "Physicochemical factors influencing the absorption of the anhydrous and trihydrate forms of ampicillin", *Curr.Ther.Res.*, 10, 292-303, 1968.
- 87- Aguiar AJ, KRC Jr J, Kinkel AW, Samyn JC "Effect of polymorphism on the absorption of chloramphenicol from chloramphenicol palmitate" *J.Pharm.Sci.*, 56, 847-853, 1967.
- 88- Aguiar AJ, Zelmer JE, "Dissolution behaviour of polymorphs of chloramphenicol palmitate and mefenamic acid", *J.Pharm. Sci.*, 58, 983-987, 1969.

- 89- Marvel JR, Schlichting DA, Denton C, Levy EJ, Chan MM, "The effect of a surfactant and of particle size on griseofulvin plasma levels", *J.Invest.Dermatol.*, 42, 197-203, 1963.
- 90- Kraml M, Dubuc J, Duornik D, "Gastrointestinal absorption of griseofulvin", *Arch. Dermat.*, 87, 179-182, 1963.
- 91- Kwan KC, Dobrinska MR, Rogers JD, Till AE, "Biopharmaceutics", *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd.Ed., Eds. L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig, Lea and Febiger, PA, s.197-242, 1986.
- 92- Değim İT, Acartürk F, Erdoğan D, Lortlar ND, "Transdermal administration of bromocriptine", *Biol.Pharm.Bull.*, 26, 501-505, 2003.
- 93- Yetkin G, Transforme Edici Büyüme Faktörü Alfa TGF- α 'nin Değişik Formülasyonlarının Geliştirilmesi, İn Vitro ve İn Vivo Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara 2002.
- 94- Nelson E, Schaldemose I, "Urinary excretion kinetics for evaluation of drug absorption I. Solution rate limited and non-solution rate limited absorption of aspirin and benzylpenicillin: Absorption rate of sulfaethylthiadiazole *J.Am.Pharm.Assoc. Sci.Ed.*, 48, 489-495, 1959.
- 95- Levy G, Hayes B, *New Eng.J.Med.*, 1053 1959. Alınmıştır: Ref. 3, s.105.
- 96- Levy G, Antkowiak J, Procknal J, White D, "Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient II", *J.Pharm.Sci.*, 52, 1047-1051, 1963.
- 97- Varley A, "Generic inequivalence of drugs", *JAMA*, 206, 1745-1748, 1968.
- 98- Yen JKC, "The dissolution rate principle in practical tablet formulation", *Can.Pharm.J. Sci.Sect.*, 97, 25-31, 1964.
- 99- Marlowe E, Shangraw RF, "Dissolution of sodium salicylate from tablet matrices prepared by wet granulation and direct compression", *J.Pharm.Sci.*, 56, 498-504, 1967.
- 100- Underwood TW, Cadwallader DE, "Influence of various starches on dissolution rate of salicylic acid from tablets", *J. Pharm. Sci.*, 61, 239-243, 1972.
- 101- Gantt CL, Gochman N, Dyniewicz JM, "Gastrointestinal absorption of spironolactone", *Lancet*, 1, 1130-1131, 1962.
- 102- Bauer G, Rieckmann P, Schaumann W, "Einfluss von Teilchengröße und Lösungsvermittlern auf die Resorption von Spiro-nolakton aus dem Magen-Darmtrakt", *Arzneim.Forsch.*, 12, 487-489, 1962.
- 103- Yamamoto K, Nakano M, Arita T, Nakai Y, "Dissolution rate and bioavailability of griseofulvin from a ground mixture with microcrystalline cellulose", *J.Pharmacok.Bio-pharm.*, 2, 487-493, 1974.
- 104- Ritschel WA, Scheffler MR, "Effect of binding agents on dissolution of sulfadiazine experimental tablets and bioavailability in rabbits", *Pharm.Ind.*, 37, 571-580, 1975.
- 105- Erni W, Ritschel WA, Scheffler MR, Schickling DG, Nadler WA, "Formulation factors influencing bioavailability of peroral tablets", *Zbl.Pharm.*, 117, 795-806, 1978.
- 106- Sweeney WM, Hardy SM, Dornbush AC, Ruegsegger JM, "Absorption of tetracyclines in human beings as affected by certain excipients", *Antibiot.Med.Clin.Ther.*, 4, 642-656, 1957.
- 107- Singh P, Guillory JK, Sokoloski TD, Benet LZ, Hatta VN, "Effect of inert tablet ingredients on drug absorption I: Effect of PEG 4000 on intestinal absorption of four barbiturates", *J.Pharm. Sci.*, 55, 63-68, 1966.
- 108- Higuchi T, Ikeda M, "Rapidly dissolving forms of digoxin: Hydroquinone complex", *J.Pharm.Sci.*, 63, 809-811, 1974.
- 109- Önay-Başaran S, "Parasetamolün absorpsiyonu üzerine bazı yüzey aktif maddelerin etkisi", *Hacettepe Üniv.Ecz. Fak. Derg.*, 2, 65-79, 1982.
- 110- Levy G, Gumtow RH, "Effect of certain formulation factors on dissolution rate of active ingredient III: Tablet lubricants", *J.Pharm.Sci.*, 52, 1139-1144, 1963.
- 111- Gibaldi M, Feldman S, *J.Pharm.Sci.*, 59, 579-589, 1970. Alınmıştır: Ref. 3, s.134.
- 112- Niazi S, *Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, Appleton-Century-Crofts, New York 1979.
- 113- Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR, "A theoretical basis for a bio-pharmaceutics drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability", *Pharm. Res.*, 12, 413-420, 1995.
- 114- FDA Guidance for Industry: Waiver of in vivo bioavailability and bioequivalence studies for IR solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System, FDA-CDER, August 2000.
- 115- Oh DM, Curl RL, Amidon GL, "Estimating the fraction dose absorbed from suspensions of poorly soluble compounds in humans: A mathematical model", *Pharm. Res.*, 10, 264-270, 1993.
- 116- FDA Guidance For Industry: Average, Population and Individual Approaches to Establishing Bioequivalence, FDA-CDER, August 1999.
- 117- Dissolution Test, Japon Farmakopesi, JP XIV, s.33-36, 2001.

Ek A:

Farmakokinetik Parametreler

Bazı etkin maddelerin farmakokinetik parametreleri¹⁻²³

Etkin Madde	$t_{1/2}$	V_d	Cl	FF*	t_{max}	Terapötik Derişim
	saat	Litre	mL/dak.	%	saat	$\mu\text{g/mL}$
Albuterol	2-2.85	124-140	455-721	25-47	1.5-2	
Alendronat Na	12 yıl	24-39	70-200	0.59-0.7	2	<0.005
Allopurinol	0.5-2	42-61	693-800	53-90	1-2	1.4-2.6
Alprazolam	6-20	50-70	52-70	80-88	1-2	0.01-0.032
Alprenolol	2-3	70-210	117-450	9	1	0.05-0.1
Amantadin	10-30	462	275-336	50-95	1-4	0.1-1
Amfoterisin B (i.v. inf.)	360	53	28-32	5	-	0.2-2
Amikasin (i.v.,i.m.)	2-3	14-19	75-91			15-25
Amilobarbital	8-40	35-78	35	95	1-3	2-12
Amilorit HCl	6-21	350-1190	500-679	50	3-4	0.017
Amitriptilin	8-51	1050	805-850	48-50	2-4	0.05-0.2
Amobarbital	14-42	77	32	100		1-8
Amoksisilin	1-1.7	14-28	182-400	93-100	1-2	2-15
Ampisilin	1-2	14-35	200-280	62	2	7-14
Asetaminofen	1-3	70	350	80-88	1-3	10-20
Asetazolamit	2-13	14	22	85		10-20
Asetilsalisilik asit	0.25	11	651	68	0.25-0.39	20-100
Asiklovir Na	2.4-3	48	200	15-30	1.5-2	10
Astemazol	20	17500	10100			
Atenolol	5-9	77	100-180	50	2-3	0.2-0.6
Atorvastatin	19.5	378	2030	12	2.3	0.015
Atropin sülfat	2.5-38	140-210	560-1000	50-75	0.15-0.5	0.0026-0.003
Azidosilin	0.8	20	289	30		0.01-0.8
Azitromisin	40	2170	630	34	2-3	0.4
Aztreonam (i.v.,i.m.)	1.5-2	13-14	100	0		0.01-20
Barbital	60-78					10
Benzilpenisilin	0.5-1	28	500		1	12
Bisoprolol fumarat						
Bleomisin	3.1-4	25	90	-		0.15-0.3
Bromokriptin	3-7	140-210	350-930	3-6	1-2	0.0007-0.004
Budesonit (inhalasyon)	2-7	308	180-1400		0.17-0.5	
Büyüme hormonu	5-6.5					
Dapson	10-50	70-133	42	93-95	2-8	1-7
Deksametason	2-5	73	245	81		0.005-0.01
Dekstroamfetamin sülfat	4-12	210-280	354	100	3	0.01-0.03
Dekstrometorfan	2-4	77-140	273	75	2-2.5	0.2-0.35
Dekstropropoksifen	3-24	210-1120	1000	40	2	0.05-0.75
Diazepam	27-55	35-175	21-35	75-100	1-1.5	0.1-2.5
Digoksin	12-132	350-700	70-240	62-70	1-3	0.0006-0.002
Dihidroergotamin	2-4	420-1610	500-1500	<5	0.5	0.0002-0.001
Dijitoksin	118-216	28-56	3	>90	2-3	0.01-0.035
Diklofenak Na	1-2	11-12	240-294	54-55	2-5	0.8-2

Dikloksasilin	0.5-1.6	6-20	112-130	50-85	0.5-1.6	10-18
Dikumarol	8-74	9	2.5	80		5-10
Diltiazem	2.5-5	231-315	826-1000	38-50	3-4	0.03-0.2
Disulfiram	5-7	161	310	90	6-9	0.4
Doksisiklin	14-22	49-105	28-37	80-93	1-2	1.5-3
Doksorubisin HCl (i.V.)	20-48	1240-3010	560-1400	5	-	0.01
Dopamin (i.V. İnfüz.)	0.05-0.2	65	4000-6000	0	-	0.01-0.1
Efedrin	3-11					0.04-0.14
Enalapril	11-35	49-119	343-600	41-60	1-3	0.04
Eritromisin stearat	1-3	42-55	400-637	35-40	2-3	0.5-6
Etambutol	2.5-15	112-175	50-602	77-80	2-4	1.5-6
Etanol	0,24	35-38	Nonlineer	80	0.5-1.6	1000
Etinilestradiol	13	203	380	38-48	1.3-1.5	10.5-77 pg/mL
Etodolak	7				1-2	
Etosüksimit	20-60	42-63	12-13.3	90-95	1-7	25-100
Famotidin	2-7	70	240-1000	43	1-4	0.01-0.1
Felodipin	14-25	280-700	800-840	15	0.5-2	0.002-0.01
Fenetisilin	0,84	21	295	86	2	
Fenilbutazon	84	12	2			40-150
Fenilefrin HCl	2-3	340-350	2090-2100	38	0.75-2	0.15-0.3
Fenitoin Na	6-60	45-56	Doza bağlı	90	2-12	5-22
Fenobarbital Na	15-120	35-49	4.5-5	100	0.5-4	2-40
Fenoksimetilpenisilin	0.5	35	480	50	2	3-6
Fentanil	3.7	280	91	50	0.4	0.001-0.003
Fludrokortizon asetat	18-36				1-2	
Flufenazin enantat	12-33	770	700	2.7	2-3	0.0002-0.004
Flukonazol	32	42	19	>90	1.7-4.3	10
Fluoksetin	53	2450-2500	670-672	>80	6-8	0.2-0.5
Fluorourasil	0.18-0.25	18	1000-1120	0-80	-	11 µM
Flurazepam	19-36	259	260	80-90	1-2	0.01
Flurbiprofen	2-6	7-11	20-25	92	1-2.8	9-17
Fluvastatin	0.7	29	1130	29	1.2	0.2
Fluvoksamin maleat	8-28	1750	1500	53	1-10	0.093
Furosemit	0.5-3	7-14	70-210	60-71	1-1.4	1.7-5
Gabapentin	5-9	59.5	98	35-60	2-3	4-16
Gentamisin (i.M.)	2-4	14-22	75	100	0.3-0.75	0.5-10
Glibenklamit	1-2	11	91		3	0.17-0.36
Griseofuivin	9-24	105	74	50	4	0.3-2
Haloperidol	10-40	700-2100	560-1300	60-65	1.7-6	0.0008-0.04
Heparin Na(Deriyaltı)	0.7-2.5	3.9-4.1	29	-	2-4	0.07
Hidralazin HCl	0.96-8	105-560	3000-3920	10-38	0.5-0.96	0.1-1.5
Hidroklorotiazit	2.5-15	58-210	343	67-71	1.9-4	0.05-0.15
Hidrokortizon	1.5-3	21-49	350-400	100		0.05-0.25
Hidroksiklorokin sülfat		3500		100		0.01-0.02
İbuprofen	1.8-2	7-11	52-60	80-100	1-2	5-60
İmipenem (i.M.)	0.9	16	2.9	~75	1-2	8.2-12
İmipramin	7-20	700-1600	910-1000	50-100	2-6	0.033-0.2
İndometasin	2.4-15	14-70	70-140	98-100	1-4	0.3-3
İnsulin	1.5-6	42	129	0	-	10-20 µU/mL

İnterferon alfa (İ.M.)	0.67	28	196	80-83	3.8	0.0015-0.0026
İnterferon beta (S.C.)	4.3	203	910	51	1-8	40 İ.U./mL
İzozorbit dinitrat	0.3-1	105-217	2500-4000	22-25	0.3	59-166 nM
İzozorbit mononitrat	4.9	51	126	93	1-1.5	314-2090 nM
İtrakonazol	21	980	1610	55-90	3-5	0.65
İzoniazit	1-5	42-56	200-500	80	1-4	3-10
Kanamisin sülfat (İ.M.)	2-4	18-21	100	0		4-25
Kaptopril	1-2	49	900	65	0.5-1	0.15
Karbamazepin	15-65	56-140	16-91	75-85	4-12	2-12
Karbenisilin	0.8-1.2	14	130	50	1	10-125
Ketokonazol	3.3-10	168	588	76	1-3	3.2 µM
Ketoprofen	1-4	7-14	70-140	90	1-3	6-14
Ketorolak	4-6	7-21	26-46	90-100	0.3-1	0.8-0.9
Kinidin sülfat	4-12	189-210	300-329	75-80	1-3	1-8
Kinin	4-16.4	84-140	90-133	76-100	3.5-8.4	3-17
Klavulanik asit	0.9-1	14-15	220-252	75	1-1.3	2-3
Klindamisin HCl	2-3	56-77	200-329	87-90	1	0.002-0.5
Klofibrat	6.4-25	7-14	7-20	95-100	2-8	80-150
Kloksasilin	0.3-2	7-25	200	50		7-14
Klonazepam	10-45	175-420	70-100	80-98	1-4	0.01-0.075
Klonidin HCl	6-25	140-280	217	80-100	1.5-2	0.001-0.002
Kloramfenikol	1.7-5	35-70	200-300	85	1-2	5-40
Klordiazepoksit	5-30	21-42	15-35	100	2-6	0.4-4
Klorfeniramin maleat	18-40	210-301	100-119	35-41	2-3	0.005-0.04
Klorokin fosfat	10-41 gün	6550-57400	259-1080	80-100	1-6	0.02-0.2
Klorpromazin HCl	7-120	1470	602-630	25-32	1-4	0.002-0.5
Klorpropamit	20-45	6.8-21	2.1	90-100	1-7	30-250
Klortalidon	25-60	9.8	2.8	64	13.8	0.02-7.7
Klortetrasiklin	5.5-6	84-122	207	70		0.5-6
Kodein fosfat	2-4	182-350	700-1600	50	1-2	0.025-0.2
Kokain HCl	0.8-1	140	2000-2240	57-80	0.5-2	0.18-0.22
Kromoglikat Na (inhal.)	1-2	73	560		0.25	0.006-0.012
Lamotrijin	24-37	61-91	27-43	98	2-4.8	1-20
Lanatosit C	41	308	87	60		0.5-1.5
Lansoprazol	0.9	25	436	81	1.3	0.248
Lidokain HCl	1-4	77-210	350-1400	35	-	1-7
Linkomisin HCl	2.5-11.5	28-35	52	40	2-4	0.09-3
Lityum karbonat	14-27	46	25	25-100	0.5-3	0.5-2 mM
Liyotironin Na	48-60	35	17	95		0.001-0.002
Loperamid HCl	7-15			Düşük	4-5	0.002
Lorazepam	8-25	70-140	70-77	85-95	1-2.6	0.02-0.24
Losartan	2.5	32	567	36	1	0.3
Lovastatin	1-4	171	301-1280	≤5	2-3.1	41-50 nEq/mL
Maprotilin	20-70	1610-4900	400-1400	70-80	3-8	0.05-0.3
Medazepam	1-2				1	0.14-0.26
Medroksiprogesteron asetat (İ.M.)	50 gün				~21 gün	1-7 ng/mL
Mefenamik Asit	2	74	354	?	2-4	0.3-20
Mepakrin	120					
Meperidin HCl	3.2	308	1190	52	<1 İ.M.	0.7

Meprobamat	12	49		90		5-30
Metadon HCl	10-47	252-350	140-161	80-92	3-4	0.05-1.1
Metilprednisolon	2.3-3	49-84	250-434	82	1.64	0.178-0.225
Metisilin (i.V.)	0.6-1	21-28	500	0		1-10
Metoprolol	2-5	294-420	1000-1050	38-50	1-2	0.025-1
Metotreksat	4-10	28-56	147-200	65-70	0,9-2	1.1 µM (S.C.)
Metronidazol	8-14	52	91	80-99	2.8	20
Mezlosilin (i.V.)	0.6-1.6	18-25	200	0		5-500
Mianserin	6-39	420-3150	320	30	3	0.02-0.09
Minoksidil	3.4	210	600			
Mirtazapin	16-30	315	638	50	1.5	0.04
Moklobemid	1-2			60		1
Morfin sülfat	1.5-4	70-245	1200-1680	24-67	0.5	0.05-0.2
Nafsilin Na	0.5-1	21	323	40	-	0.025-0.275
Nalidiksik asit	1-9	18-70	160		1-2	5-50
Naproxen Na	10-20	6-11	5-9	99-100	1-2	25-50
Neomisin sülfat	2-3	14	65	3		4-10
Netilmisin (i.M.)	2.2-3	18	67	0		1-8
Nifedipin	1.5-4	55-105	100-700	50-56	0.5-2	0.015-0.08
Nikardipin HCl (i.V.infüz.)	1.3	77	467-728	18	1	0.09
Nikotin (transdermal)	2.0-2.5	182	1300	80-90	6-24	0.007-0.018
Nitrazepam	21-30	147-175	60	80	1-2	0.03-0.1
Nitrendipin	5-7	350-420	1300	düşük	1-2	
Nitrofurantoin	0.33-1	41-147	680-693	97	2.3	0.4-1.8
Nitrogliserin (Dilaltı)	2.3	210-231	13700-30000	38	0.09	0.001-0.002
Nizatidin	1.3	84	840	95	1-2	0.7-3
Nortriptilin	14-90	1260-3980	500-504	51-60	7-10	138 nM
Ofloksasin	4-7	84-126	245-560	90-100	0.5-3	1.6-6
Oksasilin Na	0.4-1	23	380	70		5-6
Oksazepam	4-25	84	70-140	100	1-4	0.5-2
Oksitetrasiklin HCl	6-10	105-133	153	77	2-3	0.05-3.4
Oksitosin	0.33	11	1060	-	-	8 pg/mL
Oksprenolol	1.9-3	84	200	45-50	1-2	0.04-0.1
Omeprazol	0.5-1	12-24	525-560	53-70	1-4	0.68-3.5 µM
Ondansetron	3.5	133	413	62	1	0.03-0.05
Ornidazol	14	56	46			
Ouabain	18-25	1100	591	100		0.0002
Paklitaksel (i.V. inf.)	3	140	385	Düşük	-	0.85 µM
Papaverin	1-2	14	108	53-54	1-2	0.1-1
Paroksetin	17	1190	602	50	1-11	0.008-0.05
Paraamino salisilik asit	1	12-16	162	90	1.5-24	0.6-9
Penisilin G benzatin	0.7					
Pentobarbital Na	15-50	69.9	36.7		1-2	1-4
Pentoksifilin	0.4-1.6	154-168	2540-4330	19-31	0.78-2	1
Perfenazin	8-21	700-2450	840-2660	Düşük	2.6	0.0003-0.025
Pimozit	18-111	1960	287	<50	4-8	0.010
Pindolol	3-4	70	530	90	1-3	0.05-0.15
Piroksikam	30-60	7-14	2		3-5	3-8
Pivampisilin	0.1				1	

Polimiksin B sülfat	6			0	2	
Praktolol	10	121	140	95	1-3	1.5-5
Pravastatin Na	1.8	32	945	17-18	1-1.5	
Prednisolon	2.2-4	29-91	70-200	80-82	1-2	0.65
Prednison	3.6	68	252	80	2.1-3.1	0.06-0.08
Primakin	4-10	3-4	6		2-3	0.13-0.18
Primidon	3-19	28-70	53	90-100	2-4	6-12
Probenesit	4-12	11	16	100		100-200
Progesteron (i.M.)	0.05			düşük	1-3	
Prokainamid	2.5-4.5	133-140	330-1000	83-85	1-3.8	2-12
Prometazin	12	910	1100	25	4	0.01
Propiltiourasil	1-2	25-28	120-280	80	1	1.6-7.5
Propoksifen napsilat	6-12	378	485	20	2-2.5	0.05-0.8
Propranolol HCl	3-8	210-385	1000-1120	26-35	1-4	0.02-1
Psödoefedrin	4.3-8	184-246	513	100	1.4-2	0.18-0.36
Ranitidin HCl	2-3	70-140	700-728	52-60	1-4	0.1-0.82
Reserpin	200	4330	250			0.0004-0.0006
Rifampin	2-3.6	44-46	163-222			4-32
Ritonavir	3-5	29	84	?	2-4	11
Rofekoksip	17	86	119	93	2-3	0.2-0.3
Salbutamol	2-7				1-3	0.1
Salisilat	2-30	10-12	10-60	100		20-300
Sefadroksil monohidrat	1.3	11	98	100		15-30
Sefaklor	0.6	21-35	500	90	1-2	10-15
Sefaleksim monohidrat	0.8-1	14-21	250-380	90	1-2	6-50
Sefaloridin (i.V.,i.M.)	1.2	16	154	5		0.1-16
Sefalotin (i.V.)	0.5	14-21	330-470	-	-	0.1-6.3
Sefamandol nafat (i.V.)	0.5	14	220-260	70	0.5-2	0.5-5
Sefazolin Na (i.V.,i.M.)	1.8-2.2	9-13	50-67	-	1.7(i.M.)	0.1-50
Sefoksitin Na (i.V.)	0.68-2	14	250-330	-	-	30
Sefoperazon Na (i.M.)	2	13	80	5	1-2	65-97
Sefotaksim Na (i.M.)	1-1.5	15-28	250-259	-	0.5	12-25
Sefradin	0.8	18-22	280-580	100		0.5-12
Seftazidim Na (i.M.,i.V.)	1.6-2	14-21	110-115	91 i.M.	0.7-1.3	4-29
Seftizoksim Na (i.V.,i.M.)	1.2-1.7	18	143	-	1	2-64
Seftriakson Na (i.V.,i.M.)	5.8-8.7	5.8-17	9.67-24.2	100	2-3	0.2-8
Sefuroksim aksetil	1.2-3	14-21	130	21-67.9	1.2-3	1-50
Selekoksip	11.2	429	462	?	2.8-3	0.7
Sertralin HCl	23	?	2660	?	6.7-6.9	0.025-0.2
Setirizin HCl				~100	1	0.3
Siklofosfamid	2-16	49-56	70-91	74-100	1	1-6
Sikloserin	3-30				2-4	22-34
Siklosporin	5-27	245-315	280-490	28-40	1.5-4	1.3
Sildenafil	2.4	84	420	38	0.58-1.2	0.2-0.25
Simetidin HCl	2	70-126	540-581	60-80	0.5-1.5	0.25-1
Simvastatin	2-3	?	532	≤5	1.4	0.4-0.6
Siprofloksazin HCl	3-6	154-210	500-532	60-70	0.6-1	2-3
Sisplatin (i.V.)	0.53	20	441	-	-	1-3
Sitalopram HBr	33-35	301-861	330	80	4	

Skopolamin (Transdermal)	9.5			<10	24	87 pg/mL
Sotalol	14-15	70-130	0.5-4	100	2-3	0.5-4
Streptokinaz (i.V.)	0.61	0.08	1.7	-	0.9	200 i.Ü./mL
Streptomisin sülfat (i.M.)	2-3	18-21	90	0	1-2	20-50
Sulindak	3-13	?	?	90	2-4	5-11
Sumatriptan	1-2	2	1540	14	1.5	0.05-0.075
Sülfadiazin	6-24	21-63	25	90	4	100-150
Sülfadimetoksin	69	46	7,7	100		1-50
Sülfadimidin	1-11	14-42	30		3-4	50-100
Sülfacetidol	7.7	13	20	90		0.5-1
Sülfamerazin	15-30	25	13	90		50-200
Sülfametazin	8-10	35	45	90		50-200
Sülfametizol	1-2	25	192	98		6-200
Sülfametoksazol	8-12	14-21	15-25	90-100	2-4	28-45
Sülfisoksazol	2-8	11	23	86-96	1.5-3	90-140
Tamoksifen sitrat	96-264	3500-4200	98	100	3-7	60-183
Tenoksikam	37-70	105	1.67-4.17	100	0.5-2	2
Teofilin	3-15	23-52	35-140	96-100	0.5-2	10-20
Testosteron (Transdermal)	1.2	94	906	?	7-9	2.5-7.5 ng/mL
Tetrahidrokannabinol (inhalasyon)	>20	700	760-1190	10-20		0.05
Tetrasiklin	6-11	81-140	117-250	77-80	4	0.5-5
Tikarsilin (i.V.)	1.2	14	140	-	-	20-30
Timolol maleat	3-6	140-220	500	60-75	1-2	0.005-0.01
Tiroksin	96-168	11-14	2	70		0.04-0.13
Tobramisin sülfat (i.V.)	2-3	18-23	60-100	-	0.3-0.75 i.M.	2-10
Tolbutamit	4-12	7-14	15-20	80-100	3.1-4	50-250
Tolmetin Na	5			100	0.5-1	40
Topiramat	12-30	42-56	22-36	>80	1-4.33	2-25
Traneksamik asit	10	120	139	40		Eki.50
Trazodon	4-7	70	147-160	81	2	1.5
Triamsinolon asetonit fosfat esteri (i.V.)	1.47	98-147	750-1100	-	-	
Triasetiloleandomisin	4.5	161	413			1.25
Triazolam	2.9-3	70-77	330-392	44	1-1.3	0.0017-0.0094
Trifluoperazin HCl	7-18				3-6	0.001-0.004
Trimetoprim	8-17	98-140	75-150	63-100	1-4	0.5-12
Tubokürarin (i.V.)	2	21-28	140	-	-	0.6-1.2
Valproat Na	6-20	7-15	7-21	90-100	1-5	5-100
Vankomisin (i.V.)	4-10	27-70	75	-	-	5-40
Varfarin	15-85	10	1.5-6	90-93	3	0.1-1.0
Venlafaksin	4.9	525	1540	10-45	2	0.15-0.4
Verapamil	2-7	280-371	700-1400	20-22	1.1-3	0.1-0.7
Vigabatrin	5-7	56	108	80	0.5-2	
Vinkristin (i.V.)	23-85	174-588	128-620	-	-	250-425 nM
Zidovudin	1-2	98	1600-1820	60-63	0.5-2	1.5-3
Zimeldin	4.3-6	210	471	30		?
Zomepirak Na	4.3	69	185	95		0.1-10

Kaynaklar

- 1- Niazi S, Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics, Appleton-Century-Crofts, New York, 1979.
- 2- Jack DB, Handbook of Clinical Pharmacokinetic Data, MacMillan Pub.Ltd., Hants, 1994.
- 3- Ritschel WA, Handbook of Basic Pharmacokinetics, Drug Intelligence Pub. Inc., Hamilton, 1986.
- 4- Shargel L, Yu ABC, Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, 3.Baskı, Appleton & Lange, Norwalk, 1993.
- 5- Thummel KE, Shen D, "Appendix II: Design and optimization of dosage regimens: Pharmacokinetic Data", Eds: JG Hardman, Limbird LE, Gilma AG, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., Mc Graw-Hill Med.Pub.Div., New York s.1917-2023, 2001.
- 6- Physicians' Desk Reference, PDR 59th Ed., Medical Economics Co., Inc. Montvale, 2005.
- 7- Ansel HC, Allen Jr. LV, Popovich N.G., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 1999, s.137.
- 8- Teksin ZŞ, Pentoksifilin Tablet Formülasyonlarının Biyoyararlanımı ve Farmakokinetik Model Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniv., Ankara, 1999.
- 9- Smith RV, Waller ES, Doluisio JT, Bauza MT, Puri SK, Ho I, Lassman HB, "Pharmacokinetics of orally administered pentoxifylline in humans", J.Pharm.Sci., 75, 47-52, 1986.
- 10- Jackson G, Benjamin N, Jackson N, Allen J, "Effects of sildenafil citrate on human hemodynamics", Amer. J.Cardiol., 88, 13C-20C, 1999.
- 11- Teksin ZŞ, Tenoksikamın Plazma Proteinlerine Bağlanma Kinetiği, YL Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniv., Ankara, 1994.
- 12- Baldessarini RJ, "Drugs and the treatment of psychiatric disorders", Eds: JG Hardman, Limbird LE, Gilman AG, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed., Mc Graw-Hill Med.Pub.Div., New York s.447-520, 2001.
- 13- İlaç prospektüsleri, 2002.
- 14- Bourgeois BFD, "Pharmacokinetics And pharmacodynamics in clinical practice", Eds: E Wyllie, The Treatment Of Epilepsy: Principles And Practice, 2nd. Ed. Williams and Wilkins, Baltimore, 1997, s.728-736.
- 15- Blaise FD, Bourgeois BFD, "Pharmacokinetic properties of current antiepileptic drugs: What improvements are needed?", Neurol., 55, Suppl. 3, S11-S16, 2000.
- 16- Thomson A H, Brodie MJ, Pharmacokinetic optimization of anticonvulsant therapy, Clin.Pharmacokinetics, 23, 216-230, 1992.
- 17- Perucca E, Pharmacokinetic profile of topiramate in comparison with other new antiepileptic drugs, Epilepsia, 37(Suppl.2), S8-S13, 1996.
- 18- Peck AW, "Clinical pharmacology of lamotrigine", Epilepsia, 32(Suppl.2), S9-S12, 1991.
- 19- Yuen WC, "Lamotrigine", Eds: Pisani et al. New Antiepileptic Drugs (Epilepsy Research Suppl. 3), Elsevier, Amsterdam, s.115-121, 1991.
- 20- Easterling DE, Zakszevski T, Moyer MD, Margul BL, Marriott TB et al., "Plasma pharmacokinetics of topiramate, a new anticonvulsant, in humans", Epilepsia, 29, 662, 1988.
- 21- Bialer M, "Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs", Clin.Pharmacokinetics, 24, 441-452, 1993.
- 22- Finn A, Straughn A, Meyer M et al., "Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil", Biopharm. Drug Dispos., 8, 519-526, 1987.
- 23- Lang C, Moreland TA, Davey PG, "Bioavailability of cefuroxime axetil: Comparison of standard and abbreviated methods", J.Antimic.Chemother., 25, 645-650, 1990.

Ek B:**Soyma Yöntemi****Kuramsal**

Doğrusal farmakokinetiğe uyan etkin maddelerle hazırlanmış ilaçların oluşturdukları plazma profilleri, aşağıdaki çoküslü (poliekspansiyel) denklemle tanımlanır:

$$C = \sum_{i=1}^n C_i e^{-\lambda_i t} \quad (B.1)$$

Burada i , üslü terim sayısını göstermektedir. C_i 'ler katsayıları ve λ_i 'ler de hız değişmezlerine karşılıktır. Tanım olarak,

$$\lambda_1 < \lambda_2 < \lambda_3 < \dots < \lambda_n \quad (B.2)$$

kabul edilmiştir. İstisnaların dışında λ_1 , uzaklaşma hız değişmezi olmaktadır.

Bir örnek vermek gerekirse, çift kompartımanlı modele uyan bir etkin madde (sözgelimi ampisilin), oral bir preparat şeklinde verildiğinde, aşağıdaki çoküslü denklem elde edilir ($i=3$):

$$C = C_1 e^{-\lambda_1 t} + C_2 e^{-\lambda_2 t} + C_3 e^{-\lambda_3 t} \quad (B.3)$$

Buna karşılık, tek kompartımanlı modele uyan bir etkin madde, i.V. verildiğinde ($i=1$),

$$C = C_1 e^{-\lambda_1 t} \quad (B.4)$$

denklemi ortaya çıkacaktır (Denklem 11.35).

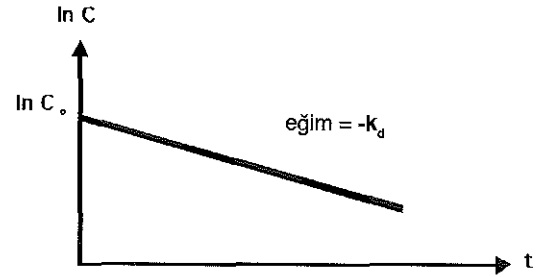
Matematiksel yönden bakıldığında, B.4 denkleminin çözümü nisbeten kolaydır: Denklem doğal logaritması alındığında,

$$\ln C = \ln C_1 - \lambda_1 t \quad (B.5)$$

ortaya çıkar. Burada $\ln C$ 'ye bağlı değişken (y) ve t 'ye serbest değişken denirse (x), bu denklem aşağıdaki genel bir doğru denklemine dönüşür:

$$y = mx + n \quad (B.6)$$

Burada $m = -\lambda_1$ ve $n = \ln C_1$ olmaktadır. B.6 denklemini grafik olarak, eğimi m ve kesişim değeri n olan bir doğru davranışı gösterir (Şekil B.1).



Şekil B.1 B.6 denkleminin yarı-logaritmik profili

Sonuç olarak tek üslü denklemin çözümü yukarıdaki gibidir. Üs sayısı iki veya daha fazla olduğunda, çoküslü denklemlerin analitik bir çözümü yoktur. Ancak bu soruna, kesin olmamakla birlikte, yaklaşık olan bir yöntemle gidilebilir. Bu yöntemin adı *soyma yöntemi*dir (*stripping method, peeling method, method of residuals, feathering method*). Bu yöntem, çok temel ve önemli bir varsayıma dayanır:

$$\lambda_1 \ll \lambda_2 \ll \lambda_3 \ll \dots \ll \lambda_n \quad (B.7)$$

Yani hız değişmezleri birbirlerinden *yeterince farklı* değerlere sahip olmalıdırlar. Yeterince farklı olmaktan kasıt, birbirlerinden en az iki^{1,2} veya beş³ misli büyük olmalarıdır. Kişisel deneyimimiz bize bu oranın 10 olması gerektiğini göstermiştir. Eğer hız değişmezleri arasında bu şekilde farklı bir büyüklük yoksa, elde edilen sonuçlar ciddi oranda hatalar içerecektir.

Tek kompartımanlı model, emilimli yoldan verilmiş bir ilacın kan profili aşağıdaki iki üslü denklemle tanımlanır (denklem 11.138):

$$C = C_1 e^{-k_d t} - C_2 e^{-k_e t} \quad (B.8)$$

Ayrıca,

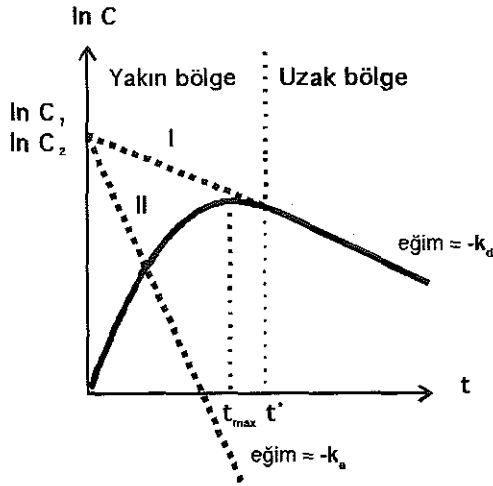
$$|C_1| = |C_2| = C_0 \quad (B.9)$$

olduğundan, B.8 denklemini,

$$C = C_0 e^{-k_d t} - C_0 e^{-k_e t} \quad (B.10)$$

şeklini almaktadır.

Parametrelerin hesabında ilk adım, plazma profilinin önce normal (Şekil B.5), sonra da yarılogaritmik grafiğinin çizilmesidir (Şekil B.2 ve Şekil B.6).



Şekil B.2 Oral veriliş, yarı-logaritmik

Yarı-logaritmik grafiğe dikkatle bakarak, doğrusallığın başladığı bölge saptanır (Bu bölge iki deneysel nokta arasında olacaktır). Burası t^* olarak tanımlanır. t^* 'in sağında kalan bölgeye *uzak bölge* ve solunda kalan bölgeye de *yakın bölge* denmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta, t_{max} ile t^* 'in birbirleriyle karıştırılmamasıdır (Şekil B.2).

Buradan sonra hesaplar uzak ve yakın bölgede olmak üzere iki aşamada yapılır:

Uzak bölgede işlemler: İlaç verildikten sonra nisbeten uzun bir zaman geçtiğinde ve emilim olayı % 99'un üzerinde gerçekleştiğinde (t^*), B.10 denkleminin $e^{-k_s t}$ terimi sifıra doğru gider ve bu denklem basitleşerek B.4 denklemine benzer bir hal alır:

$$C = C_o e^{-k_s t} \quad (B.11)$$

Bu denklemin çözümü ise, B.5 ve B.6 denklemleri yoluyla yapılabilir. Çizilen yarı-logaritmik doğrunun eğimi (Şekil B.2'deki I doğrusu) $-k_s$ 'yi ve kesişim değeri de $\ln C_o$ (veya $\ln C_1$)'yi verecektir (Şekil B.2). B.11 denklemini şu şekilde de yazılabilir:

$$\hat{C} = C_o e^{-k_s t} \quad (B.12)$$

Böylece, B.10 denkleminin iki parametresi bulunmuş olur.

Yakın bölgede işlemler: Uzak bölgede elde edilen B.11 denklemine (I doğrusu), yakın bölgedeki t değerleri konarak, bu noktalardaki \hat{C} değerleri bulunur (Şekil B.2'deki uzatılmış doğru I, Şekil B.7).

Uzak bölgedeki doğrunun yakın bölgedeki noktalara karşılık olan kestirim değerleri (\hat{C}) ile, yakın bölgedeki deneysel derişim değerleri farklı olacaktır. Bu fark R ile gösterilirse,

$$Fark = C - \hat{C} = R \quad (B.13)$$

bulunur. Diğer taraftan, B.10 denklemindeki terimlerin yerleri değiştirilirse,

$$C - C_o e^{-k_d t} = -C_o e^{-k_s t} \quad (B.14)$$

elde edilir. B.12 denklemini B.14'e konursa,

$$C - \hat{C} = -C_o e^{-k_s t} \quad (B.15)$$

denklemini elde edilir. B.13 denklemini B.15'e konunca,

$$R = -C_o e^{-k_s t} \quad (B.16)$$

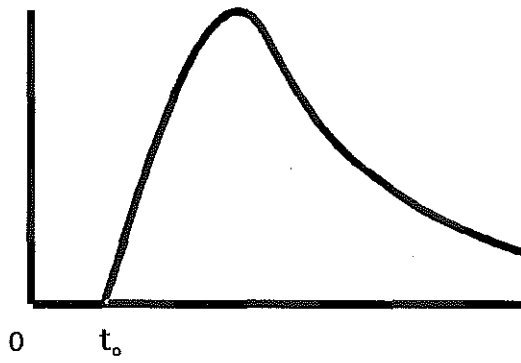
denklemini elde edilir. Bu, tek üslü bir denklemdir ve yarı-logaritmik dönüştürmeyle bir doğru olur ve parametreleri doğrusal regresyonla bulunabilir (Şekil B.2 II doğrusu ve Şekil B.6):

$$\ln R = \ln C_o - k_s t \quad (B.17)$$

Yani bu farkların doğal logaritmaları alınıp ($\ln R$), t 'ye karşın B.2 (B.6) grafiğine konunca, bir doğru elde edildiği görülecektir. Bu doğrunun eğimi $-k_s$ 'yi ve kesişim değeri de $\ln C_o$ ($= \ln C_o$)'yi verecektir.

Böylece, B.10 denkleminin üç (aslında dört) parametresi de bulunmuş olur.

Gecikme süresi varlığı: Oral verilmiş olan dozaj şekli, içerdiği etkin maddeyi hemen mide-barsak kanalına salmayabilir. Bu durumda emilim gecikerek başlayacak ve plazma derişimi-zaman eğrisi sağa doğru kayacaktır (Şekil B.3). Bu kayma miktarı, *gecikme süresi* (t_o) olarak tanımlanır.



Şekil B.3 Plazma profilinin kayması

Bu durumda B.10 denklemi,

$$C = C_0 e^{-k_d(t-t_0)} - C_0 e^{-k_s(t-t_0)} \quad (\text{B.18})$$

şeklini alır. Üslü terimler açılırsa,

$$C = C_0 e^{-k_d t} e^{+k_d t_0} - C_0 e^{-k_s t} e^{+k_s t_0} \quad (\text{B.19})$$

elde edilir. İki yeni terim tanımlayalım:

$$C'_1 = C_0 e^{k_d t_0} \quad (\text{B.20})$$

$$C'_2 = C_0 e^{k_s t_0} \quad (\text{B.21})$$

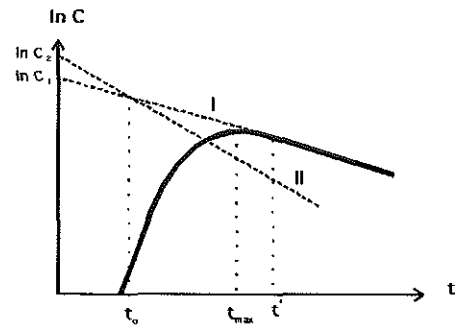
Bunlar B.19 denkleminde konularlarsa,

$$C = C'_1 e^{-k_d t} - C'_2 e^{-k_s t} \quad (\text{B.22})$$

denklemi ortaya çıkar. Bu denklem B.8 denkleminde benzetmekle beraber, en önemli özelliği,

$$C'_1 \neq C'_2 \quad (\text{B.23})$$

olmasıdır. Yani, sistemde bir gecikme süresi söz konusuysa, C_1 ve C_2 katsayıları birbirlerine eşit değildir. Bu durumda I ve II doğruları ordinat üzerinde kesişmezler. Bu oluşum Şekil B.4'de görülmektedir. Bu doğruların kesiştiği noktanın apsis değeri t_0 'dır.



Şekil B.4 Gecikme süreli I ve II doğrularının kesişmesi

Tüm eğri, t_{max} , t' , hepsi sağa doğru t_0 kadar kaymışlardır.

Pratik

B.10 denkleminin üç parametresi (C_0 , k_d , k_s) (veya B.8 denkleminin dört parametresi) doğrudan analitik yöntemlerle bulunamaz. Ancak, k_d ile k_s yeterince birbirlerinden farklılarsa ($k_s \gg k_d$ ise, ki, çoğunlukla böyledir), soyuma yöntemiyle aşağıdaki örneğe göre hesaplanabilir:

Örnek B.1

Oral verilen ve tek kompartımanlı modele uyduğu bilinen bir ilacın farmakokinetik parametrelerini bulmak üzere bir çalışma yapılmış ve aşağıdaki plazma düzeyleri elde edilmiştir (Tablo B.1, birinci ve ikinci sütunlar). Doz 500 mg'dır ve bir biyoyararlanım sorunu yoktur. Gerekli işlemleri yapınız.

Çözüm:

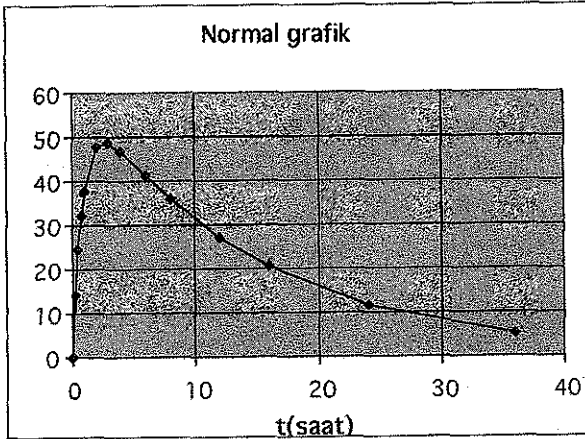
Önce bu veriler normal bir grafiğe geçirilerek profile genel olarak bakılır (Şekil B.5). Grafikte, profil normal olarak görünmektedir, herhangi bir aşırı sapan nokta yoktur.

Bundan sonra verilerin yarı-logaritmik grafiği çizilir (Esas matematik işlemler bu grafik üzerinde yapılacaktır). Bunun için, derişim değerlerinin doğal logaritmaları alınır. Bu grafiğe bakarak yakın bölge-uzak bölge ayırımı yapılmalıdır. Uzak bölgenin tanımı, profile doğrusallığın olduğu bölgedir. Ayrıca bu bölgede, emilim olayının pratik olarak bittiği varsayılır.

Şekil B.6'da uzak bölgenin 4. saatten itibaren başladığı görülmektedir. Yani grafikte, sondan yedi nokta uzak bölgeyi oluşturmaktadır (altı veya sekiz nokta şeklinde de karar verilebilir; sonuç fazla değişmez). Bu noktalar birleştirilerek bir doğru çizilir (Şekil B.2, 1 doğrusunda olduğu gibi) ve *ordinatı kesene kadar uzatılır*.

Tablo B.1 Örnek B.1'in veriler ve hesap tablosu

t(saat)	C(µg/mL)	ln C	\hat{C}	R	ln R
0	0		62.5	62.5	4.135
0.25	14.1	2.646	61.4	47.3	3.857
0.5	24.5	3.199	60.4	35.9	3.580
0.75	32.2	3.472	59.3	27.1	3.300
1	37.8	3.632	58.3	20.5	3.020
2	47.8	3.867	54.4	6.6	1.883
3	48.7	3.886	50.7	2.0	0.703
4	46.8	3.846			
6	41.3	3.721			
8	36.0	3.584			
12	27.2	3.303			
16	20.6	3.025			
24	11.7	2.460			
36	5.10	1.629			



Şekil B.5 Verilerin normal grafiği

Uzak bölgedeki bu noktaların oluşturduğu doğrunun denklemi en küçük kareler yöntemi (veya daha az güvenilir olarak grafiksel yöntemle) bulunur. Bu hesap yapılırken sonuçlar,

eğim = -0.0696, keşişim = 4.14 ve $r^2 = 1.00$ (B.24) şeklinde çıkmaktadır. Elde edilen eşitlikler:

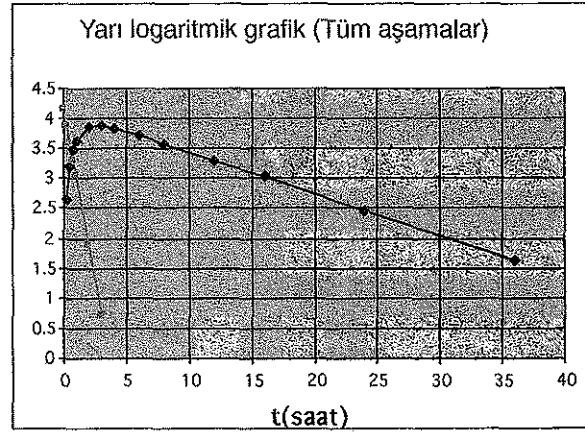
$$\ln \hat{C} = 4.14 - 0.0696t \quad (\text{B.25})$$

ve bu denklemin antilogaritması alınınca,

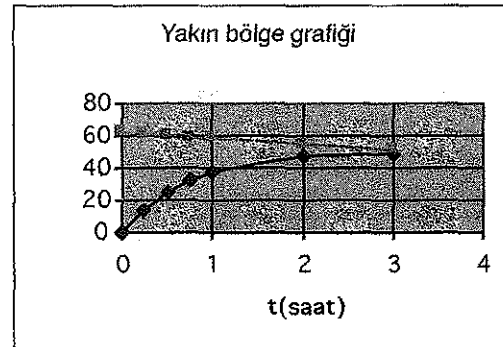
$$\hat{C} = 62.5e^{-0.0696t} \quad (\text{B.26})$$

denklemini çıkar. Buradan, $k_d = 0.0696$ saat⁻¹ ($\lambda_1 = k_d$) ve $C_1 = 62.5$ µg/mL (anti ln 4.14) olarak hesaplanır. Son iki denklemdeki \hat{C} değişkeni, uzak bölgedeki denklemden kestirim değerlerini vermektedir.

Yukarıdaki hesaplarla uzak bölge işlemleri bitmiştir ve B.8 denkleminin dört parametresinden ikisi bulunmuş olmaktadır. Hesaplara yakın bölgede devam edilir. Bunun için, B.26 denklemine (veya B.25 denklemine) yakın bölgedeki apsis değerleri (süreler) konarak yakın bölgedeki kestirim değerleri bulunur (\hat{C} , tabloda dördüncü kolon). Bu noktalar, uzak bölgede elde edilmiş doğrunun uzantısı üzerindedirler (Şekil B.7).



Şekil B.6 Verilerin yarı-logaritmik grafiği



Şekil B.7 Yakın bölge kestirim ve deneysel grafiği

Elde edilmiş kestirim değerleri, aynı apsisdeki ordinat deneysel değerlerden çıkarılır ($R = C - \hat{C}$, tabloda beşinci kolon). Eğer bu farklar negatifse, logaritması alınabilmesi için mutlak değerleri alınır ve sonradan hesaplanan C_2 katsayısının önüne eksi konur. Tablodaki

altıncı kolon bu fark değerlerin doğal logaritmalarıdır.

Elde edilmiş fark değer logaritmaları Şekil B.6'ya yerleştirilir. Buradan bir doğru elde edilir (Şekil B.2, II doğru). Bu doğrunun denklemi hesaplanınca, eğim = -1.14, kesişim = 4.12 ve $r^2 = 1.00$ şeklinde çıkmaktadır. Elde edilen eşitlikler,

$$\ln R = 4.12 - 1.14t \quad (B.27)$$

ve bu denklemin antilogaritması alınınca,

$$R = 61.6 e^{-1.14t} \quad (B.28)$$

denklemi çıkar. Buradan, $k_a = 1.14$ ($\lambda_2 = k_a$) saat⁻¹ ve $C_2 = 61.6$ µg/mL (anti ln 1.14) hesaplanır. Böylece B.8 denkleminin dört parametresi de ortaya çıkmış bulunmaktadır. Denklem yazılırsa,

$$C = 62.5 e^{-0.0696t} - 61.6 e^{-1.14t} \quad (B.29)$$

şeklinde belirlenmiş olur.

Model denkleme göre C_1 ve C_2 katsayıları aynı veya çok yakın çıkmak durumundadır (B.9 denklemi). Aksi takdirde bir gecikme süresi sözkonusu olacaktır. Bunu denetlemek için gecikme süresi hesabı yapılır:

$$t_0 = \frac{\ln C_2 - \ln C_1}{k_a - k_d} = \frac{4.12 - 4.14}{1.14 - 0.0696}$$

$$= -0.0138 \text{ saat} = -0.83 \text{ dakika}$$

Belirli bir gecikme süresine anlamlılık sınırı olarak 10 dakika denilebilir. Bulunmuş olan yukarıdaki değer, anlamsız derecede küçük olduğu için, bir gecikme süresi varlığından bahsedilemez (ayrıca negatif çıkmıştır). Bu durumda $C_2 = C_1$ yorumu yapılarak B.29 denklemi yeniden yazılır:

$$C = 62.5(e^{-0.0696t} - e^{-1.14t}) \quad (B.30)$$

$C_2 = C_1$ yapmanın nedeni, C_1 'in C_2 'ye göre istatistiksel yönden daha az hata içermesidir. Diğer taraftan, R değerlerinin negatif çıkmasından dolayı mutlak değerlerinin logaritması alındığı için, C_2 'nin işareti eklenmiştir.

B.30 denklemindeki 62.5 değeri C_0 olarak gösterilmek-

te ve C_0 ,

$$C_0 = \frac{FF^* D}{V_d} \frac{k_a}{k_a - k_d} \quad (B.31)$$

olmaktadır. Bu denklemde F, emilim yüzdesini; F^* , karaciğerden ilk geçiş yüzdesini ve V_d 'de sanal dağılım hacmini göstermektedir.

FF^* = Biyoyararlanım katsayısı olarak tanımlanmıştır.

Bulunan değerler yerine konularak V_d hesaplanabilir:

$$\frac{V_d}{FF^*} = \frac{500.000 \cdot 1.14}{62.5(1.14 - 0.0696)} = 8520 \text{ mL}$$

Örnekte biyoyararlanım üzerine herhangi bir bilgi verilmediği için, gerçek V_d yerine V_d/FF^* bulunmuştur. Eğer verilmiş bir emilim ve karaciğerden ilk geçiş sorunu yoksa, $FF^* = 1$ olacak ve $V_d = 8520$ mL olarak bulunacaktır.

Diğer farmakokinetik parametrelerin hesabı:

Toplam Plazma Klirensi (Cl):

$$Cl = k_d V_d \quad (B.32)$$

$$Cl = 0.0696 \cdot 8520 = 593 \text{ mL/saat} = 9.88 \text{ mL/dakika}$$

Plazma doruk süresi (t_{max}):

$$t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{k_a}{k_d}\right)}{k_a - k_d} \quad (B.33)$$

$$t_{max} = \frac{\ln\left(\frac{1.14}{0.0696}\right)}{1.14 - 0.0696} = 2.61 \text{ saat}$$

(Eğer sistemde bir gecikme süresi olsaydı, bu değere, gecikme süresinin de eklenmesi gerekirdi).

Plazma doruk derişimi (C_{max}):

$$C_{max} = C_0 (e^{-k_d t_{max}} - e^{-k_a t_{max}}) \quad (B.34)$$

$$C_{max} = 62.5(e^{-0.0696 \cdot 2.61} - e^{-1.14 \cdot 2.61}) = 48.9 \text{ µg/mL}$$

Plazma eğrisi altında kalan toplam alan (AUC):

$$AUC = C_0 \left(\frac{1}{k_d} - \frac{1}{k_a} \right) \quad (B.35)$$

$$AUC = 62.5 \left(\frac{1}{0.0696} - \frac{1}{1.14} \right) = 843 \text{ } \mu\text{g saat/mL}$$

Biyolojik yarı-ömür ($t_{1/2}$):

$$t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_d} \quad (B.36)$$

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{0.0696} = 9.96 \text{ saat}$$

Ortalama Yaşam Süresi ($MRT_{i.v.}$):

$$MRT_{i.v.} = \frac{1}{k_d} \text{ saat} \quad (B.37)$$

$$MRT_{i.v.} = \frac{1}{0.0696} = 14.4 \text{ saat}$$

olarak bulunur.

Kaynaklar

- 1- Gibaldi M, Perrier D, Pharmacokinetics, 2nd.Ed., Marcel Dekker, Inc., s.322, 1982.
- 2- Wagner JG, Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Drug Intelligence Pub., Hamilton, s.83-84, 1979.
- 3- Bourne DWA, Pharmacokinetics, Ed: GS Banker, CT Rhodes, Modern Pharmaceutics, 4.Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, s.67-91 y, 2002.

Ek C:

Student t Tablosu

$\cdot f$	0,75	0,90	0,95	0,975	0,99	0,995
1	1.0000	3.0777	6.3138	12.7062	31.8207	63.6574
2	0.8165	1.8856	2.9200	4.3027	6.9646	9.9248
3	0.7649	1.6377	2.3534	3.1824	4.5407	5.8409
4	0.7407	1.5332	2.1318	2.7764	3.7469	4.6041
5	0.7267	1.4759	2.0150	2.5706	3.3649	4.0322
6	0.7176	1.4398	1.9432	2.4469	3.1427	3.7074
7	0.7111	1.4149	1.8946	2.3646	2.9980	3.4995
8	0.7064	1.3968	1.8595	2.3060	2.8965	3.3554
9	0.7027	1.3830	1.8331	2.2622	2.8214	3.2498
10	0.6998	1.3722	1.8125	2.2281	2.7638	3.1693
11	0.6974	1.3634	1.7959	2.2010	2.7181	3.1058
12	0.6955	1.3562	1.7823	2.1788	2.6810	3.0545
13	0.6938	1.3502	1.7709	2.1604	2.6503	3.0123
14	0.6924	1.3450	1.7613	2.1448	2.6245	2.9768
15	0.6912	1.3406	1.7531	2.1315	2.6025	2.9467
16	0.6901	1.3368	1.7459	2.1199	2.5835	2.9208
17	0.6892	1.3334	1.7396	2.1098	2.5669	2.8982
18	0.6884	1.3304	1.7341	2.1009	2.5524	2.8784
19	0.6876	1.3277	1.7291	2.0930	2.5395	2.8609
20	0.6870	1.3253	1.7247	2.0860	2.5280	2.8453
21	0.6864	1.3232	1.7207	2.0796	2.5177	2.8314
22	0.6858	1.3212	1.7171	2.0739	2.5083	2.8188
23	0.6853	1.3195	1.7139	2.0687	2.4999	2.8073
24	0.6848	1.3178	1.7109	2.0639	2.4922	2.7969
25	0.6844	1.3163	1.7081	2.0595	2.4851	2.7874
26	0.6840	1.3150	1.7056	2.0555	2.4786	2.7787
27	0.6837	1.3137	1.7033	2.0518	2.4727	2.7707
28	0.6834	1.3125	1.7011	2.0484	2.4671	2.7633
29	0.6830	1.3114	1.6991	2.0452	2.4620	2.7564
30	0.6828	1.3104	1.6973	2.0423	2.4573	2.7500
31	0.6825	1.3095	1.6955	2.0395	2.4528	2.7440
32	0.6822	1.3086	1.6939	2.0369	2.4487	2.7385
33	0.6820	1.3077	1.6924	2.0345	2.4448	2.7333
34	0.6818	1.3070	1.6909	2.0322	2.4411	2.7284
35	0.6816	1.3062	1.6896	2.0301	2.4377	2.7238
36	0.6814	1.3055	1.6883	2.0281	2.4345	2.7195
37	0.6812	1.3049	1.6871	2.0262	2.4314	2.7154
38	0.6810	1.3042	1.6860	2.0244	2.4286	2.7116
39	0.6808	1.3036	1.6849	2.0227	2.4258	2.7079
40	0.6807	1.3031	1.6839	2.0211	2.4233	2.7045
41	0.6805	1.3025	1.6829	2.0195	2.4208	2.7012
42	0.6804	1.3020	1.6820	2.0181	2.4185	2.6981
43	0.6802	1.3016	1.6811	2.0167	2.4163	2.6951
44	0.6801	1.3011	1.6802	2.0154	2.4141	2.6923
45	0.6800	1.3006	1.6794	2.0141	2.4121	2.6896

f	0.75	0.90	0.95	0.975	0.99	0.995
46	0.6799	1.3002	1.6787	2.0129	2.4102	2.6870
47	0.6797	1.2998	1.6779	2.0117	2.4083	2.6846
48	0.6796	1.2994	1.6772	2.0106	2.4066	2.6822
49	0.6795	1.2991	1.6766	2.0096	2.4049	2.6800
50	0.6794	1.2987	1.6759	2.0086	2.4033	2.6778
51	0.6793	1.2984	1.6753	2.0076	2.4017	2.6757
52	0.6792	1.2980	1.6747	2.0066	2.4002	2.6737
53	0.6791	1.2977	1.6741	2.0057	2.3988	2.6718
54	0.6791	1.2974	1.6736	2.0049	2.3974	2.6700
55	0.6790	1.2971	1.6730	2.0040	2.3961	2.6682
56	0.6789	1.2969	1.6725	2.0032	2.3948	2.6665
57	0.6788	1.2966	1.6720	2.0025	2.3936	2.6649
58	0.6787	1.2963	1.6716	2.0017	2.3924	2.6633
59	0.6787	1.2961	1.6711	2.0010	2.3912	2.6618
60	0.6786	1.2958	1.6706	2.0003	2.3901	2.6603
61	0.6785	1.2956	1.6702	1.9996	2.3890	2.6589
62	0.6785	1.2954	1.6698	1.9990	2.3880	2.6575
63	0.6784	1.2951	1.6694	1.9983	2.3870	2.6561
64	0.6783	1.2949	1.6690	1.9977	2.3860	2.6549
65	0.6783	1.2947	1.6686	1.9971	2.3851	2.6536
66	0.6782	1.2945	1.6683	1.9966	2.3842	2.6524
67	0.6782	1.2943	1.6679	1.9960	2.3833	2.6512
68	0.6781	1.2941	1.6676	1.9955	2.3824	2.6501
69	0.6781	1.2939	1.6672	1.9949	2.3816	2.6490
70	0.6780	1.2938	1.6669	1.9944	2.3808	2.6479
71	0.6780	1.2936	1.6666	1.9939	2.3800	2.6469
72	0.6779	1.2934	1.6663	1.9935	2.3793	2.6459
73	0.6779	1.2933	1.6660	1.9930	2.3785	2.6449
74	0.6778	1.2931	1.6657	1.9925	2.3778	2.6439
75	0.6778	1.2929	1.6654	1.9921	2.3771	2.6430
76	0.6777	1.2928	1.6652	1.9917	2.3764	2.6421
77	0.6777	1.2926	1.6649	1.9913	2.3758	2.6412
78	0.6776	1.2925	1.6646	1.9908	2.3751	2.6403
79	0.6776	1.2924	1.6644	1.9905	2.3745	2.6395
80	0.6776	1.2922	1.6641	1.9901	2.3739	2.6387
81	0.6775	1.2921	1.6639	1.9897	2.3733	2.6379
82	0.6775	1.2920	1.6636	1.9893	2.3727	2.6371
83	0.6775	1.2918	1.6634	1.9890	2.3721	2.6364
84	0.6774	1.2917	1.6632	1.9886	2.3716	2.6356
85	0.6774	1.2916	1.6630	1.9883	2.3710	2.6349
86	0.6774	1.2915	1.6628	1.9879	2.3705	2.6342
87	0.6773	1.2914	1.6626	1.9876	2.3700	2.6335
88	0.6773	1.2912	1.6624	1.9873	2.3695	2.6329
89	0.6773	1.2911	1.6622	1.9870	2.3690	2.6322
90	0.6772	1.2910	1.6620	1.9867	2.3685	2.6316

İNDEKS

A

Absorpsiyon sivağları 355, 356
 Absorption number 452
 Accuracy 420
 Acidform 384, 389
 Açıl transferi 165
 Acinebacter anitratus 360
 Adeps solidus 369
 Adsorban 303
 Adsorpsiyon 251, 252, 253, 254
 Adsorpsiyon izotermi 251
 Aerosol 317
 Aerosol süspansiyon 303, 307
 Afyon 235
 Agar 305, 358, 360
 Agar jeli deneyleri 360
 Agregasyon 308, 313
 Akasya (arap zamkı) 236, 305
 Aktivasyon enerjisi 153, 154, 160
 Aktüatör 325
 Akı 114, 115, 117
 Akış debisi 443
 Akışkan yatak yöntemi 37
 Alansal sanal dağılım hacmi 186
 Aljinatlar 356, 358
 Alkil halojenürlerin hidrolizi 165
 Alternatif itici gazlar 321, 322
 Altın kural 411
 Altın sayısı 274
 Alüminyum subasetat 229
 Ambalaj 317, 330, 332
 Ambalajın stabiliteye etkisi 171
 Amfifil 249
 Aminofilin 374
 Aminopirin 374
 Amonyum tiyoglikolat 344
 Amorf kristalizasyon 124
 Amorf maddeler 28
 Amorf şekiller 123
 Analiz derişim sahası 420
 Anderson cascade impactor 333
 Ani (flash) kurutucular 40
 Anizotropik 128
 Anksiyolitik 303
 Anorektal fizyoloji 366, 367
 Antasit 302, 303, 306
 Antianemik 303
 Antibakteriyel 231, 381, 382, 387
 Antimikrobiyal 280, 286
 Antioksidan 164, 231, 286
 Anyonik emülgatörler 283, 284
 Aplikatör 318
 Apokrin bezler 339, 341
 Ara yüzey 243, 255
 Arabalı (truck) kurutucular 34
 Arap zamkı (akasya) 305, 206

Arayüzey filmi 281, 287
 Ardışık reaksiyonlar 151
 Aromatik su 232
 Arrhenius eşitliği 153, 397
 Arınma (klirens) 187
 Aseptik yöntem 69, 83
 Asit değeri 372
 Askaridol 350
 Askorbik asidin oksidasyonu 164
 Asosiasyon sabiti 266
 Aspartam 305
 Aspirin 371, 374
 Aspirinin pH-hız profili 159
 Aşırı doymuş çözelti 228
 Aşırı ısıtılmış su 74
 ATR-FTIR spektroskopisi 352
 Atrofik vajina 387
 Attapulgit 305, 306
 Atılım hız değışmezi 184
 Atılım hızı 187, 199, 201
 AUC 186, 187, 189, 193, 197, 202, 206
 AUC'nin hesaplanması 412
 Aynışma (segregasyon) 15
 Azon 350, 353

B

Bağlayıcılar 448, 449
 Bağlı su 28
 Bağlı biyoyararlanım (relative BY) 410, 411, 421, 422, 424, 450
 Bağlı buhar basıncı 29
 Bağlı nem 22
 Bağlı zaman 194, 197, 223
 Bakteriyel vajinosis 381, 386
 Balık nefsi 374
 Barbital 368, 371, 374
 Barsak permeabilitesi 450
 Bartel yöntemi 257
 Basit reaksiyonlar 143
 Basit şurup 234, 235
 Basılabilirlik 135
 Basınç ile şekil verme yöntemi 374
 Bazal tabaka 340
 BCS sınıfları 450
 Beckman yöntemi 97
 Belladon ekstresi 374
 Bentonit 304, 305, 306
 Benzaldehidin oksidasyonu 164
 Benzalkonyum 306
 Benzalkonyum klorür 231
 Benzerlik etkeni 446, 447, 452
 Benzilpenisilin 165
 Benzoatlar 306
 Benzoik asit 231, 367, 374
 BET 252, 253
 BET adsorpsiyon 133

- Beta-propiyolaktan 80
 Beyaz balmumu 374
 Bilgisayarda moleküler modelleme 354
 Bilyalı değirmen 4, 5, 6, 8
 Bioequivalence 411, 452
 Biopharmaceutics classification system (BCS) 450
 Bireysel biyodeşdeğerlik 452
 Birinci derece reaksiyon 145, 433
 Birinci mertebeden reaksiyonlar 210
 Birinci sınıf solvanlar 122
 Biyoadesif jel 383, 384, 385
 Biyoadesif tablet 385, 386
 Biyodeşdeğerlik 410, 411, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 424, 425, 426, 445, 446, 452
 Biyodeşdeğerlik hesapları 420
 Biyodeşdeğerlikte altın kural 411
 Biyofarmasötik 407, 408, 450
 Biyofarmasötik sınıflandırma sistemi 450
 Biyolojik indikatör 85
 Biyolojik yarı ömür 184, 185, 421, 470
 Biyoyararlanım 409, 410, 411, 412, 413, 416, 417, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 446, 447, 448, 450, 452, 467, 469
 Biyoyararlanım deneylerinin tasarımı 417
 Biyoyararlanım katsayısı (FF²) 189
 Biyoyararlanım kavramının evrimi 410
 Biyoyararlanıma etkileyen etmenler 447
 Bizmut karbonat 374
 Bizmut salisilat 374
 Bizmut subgallat 374
 Bizmut subnitrat 374
 Bond hipotezi 3
 Bonded filtreler 53
 Borik asit 374
 Boşluk aerosoller 325
 Boynuzsu tabaka (stratum korneum) 340
 Bozunma mekanizmaları 162
 Bracket tasarımı 173
 Bromokriptin mesilat 386, 388
 Brookfield viskometresi 401
 Brown hareketi 267
 Bruner Tolloczko eşitliği 428
 Buhar basıncı 91
 Buharlaşma latent ısısı 18
 Buharlaşma ısısı 320
 Bulk transport 10
 Bütilhidroksianisol 164
 Bütilhidroksitoluol 164
- C-C**
- Camsı hale gelme 124
 Carbomer 384
 Carbopol 384, 385, 386
 Carr indeksi 135
 CFC 319
 Cinsel yolla bulaşan hastalıklar 381
 Clapeyron ve Clasius-Clapeyron eşitlikleri 46
 Class 1, 83
 Class 100, 83
 Clebsiella 360
 CMC (kritik misel konsantrasyonu) 257, 258, 259, 261
 Coulter Counter 133
 Creep eğrisi 397
 Crinone jel 384
 Çalışma indisi 3
 Çan eğrisi tipindeki pH-hız profilleri 159
 Çapraz akış 59
 Çapraz çalışma 417, 419
 Çapraz deney 417
 Çekiçli değirmenler 4, 5
 Çekiçli eziciler 4
 Çift eksenli viskometre 399, 401
 Çift kompartımanlı model 215
 Çift kör yöntemi 418
 Çinko oksit 374
 Çinko sülfat 374
 Çok noktalı yorumlama 446
 Çoklu dozlamalar 196
 Çoklu emülsiyonlar 278, 280, 296, 297
 Çökme 328, 330
 Çökme hacmi 310, 312, 313
 Çöktürme 123
 Çözelti 227, 228, 229, 230, 231, 232, 240, 241, 317, 318, 324, 325, 326, 327, 328, 331, 332
 Çözelti kalorimetresi 126
 Çözücü 228, 230, 232, 240
 Çözücü etkisi 155
 Çözücü gaz 317
 Çözünen 228, 240
 Çözünme 426, 427, 428, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 439, 443, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452
 Çözünme hızı 120, 121, 122, 123, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 426, 427, 428, 431, 432, 433, 435, 437, 446, 447, 448, 449, 451, 452
 Çözünme hızı tayini 131
 Çözünme hızının evrimi 427
 Çözünme kuramları 431
 Çözünme saptayan gereçler 439
 Çözünürlüğün artırılması 132
 Çözünürlük 120, 121, 122, 124, 129, 130, 131, 132, 450, 451
- D**
- D değeri 64
 Dağılıma 184, 216, 219, 426, 427, 434, 436, 437, 439, 446
 Dağıtıcılar 450
 Dalgalanma 196, 197, 198
 Dalma tüpü 319, 323, 326
 Damariçi 192, 219
 Damla 227
 Damla ağırlığı 246
 Damla metodu 247
 Damlacık büyüklüğü 287, 290, 291, 292, 293, 295, 296
 Damıtma 232
 Danazol 388, 390
 Danckwerts modeli 431
 Dansite 134
 Darcy eşitliği 50
 Dayanıklılık 240
 Deflokülasyon 309, 310, 314

- Defloküle süspansiyon 309, 313
 Değirmen türleri 4, 7
 Değirmenler 4, 5, 6, 7
 Değişim hızı 190, 193, 204, 211, 212, 216
 Dehidrasyon 124
 Dehidrasyon reaksiyonları 167
 Dekarboksilasyon reaksiyonları 166
 Dekonjestan 303
 Denetimli salım saptayan gereçler 440
 Denetimli salımlı 209
 Deneysel C_{max} 188, 222
 Denge bağılı nemi 29
 Denge durumu sanal dağılım hacmi 186, 218
 Denge yöntemi 97
 Deri hidrasyonu 345
 Deri metabolizması 341
 Deri yapısı ve görevleri 338
 Derialtı (hipodermis) doku, 338
 Deriden geçişin artırılması 347, 349, 361
 Derinin elektriksel özellikleri 344
 Derinin mekanik özellikleri 343
 Derinin termal özellikleri 344
 Derinlemesine süzme 53
 Derişim profili 184
 Dermis 338, 339, 350
 Desikan 18, 30, 31
 Desilmetil sülfoksit 350
 Devamlı faz 301
 Dezenfeksiyon 238, 239
 Dielektrik değişmezi 130, 132, 155, 156
 Diferansiyel tarama kalorimetresi (diferential scanning calorimetry, DSC) 126, 127, 353
 Diferensiyel yöntem 152
 Difloroetan 321
 Difüsif karıştırılma 12
 Difüzyon 113, 115, 267, 268, 269, 273, 274
 Difüzyon hücresi 115, 116
 Difüzyon hücresi deneyleri 351
 Difüzyon katsayısı 114
 Difüzyon testi 58
 Dijital yapırağı 374
 Diklorodiflorometan 319, 325
 Diklorotetrafloroetan 319, 325
 Dilatant akış 393, 394, 396, 402
 Dimerizasyon reaksiyonları 167
 Dimerkaptopropanol 164
 Dimetil isosorbit 350
 Dimetileter 320, 322
 Disk üzerinde palet yöntemi 445
 Dispers sistem 264
 Dispersiyon 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 273, 274, 318, 324, 328
 Dispersiyon ortamı 304, 305, 307, 310, 311, 314
 Diyaliz 274
 DLVO teorisi 272, 273, 275, 288, 308
 Doğal antioksidanlar 164
 Doğal kaynaklı emülgatörler 284
 Doğrusal alan 414, 415
 Doğrusal AUC 412, 413, 414
 Doğrusal farmakokinetik 189
 Doğrusal olmayan farmakokinetik 189, 190
 Dokunarak hazırlanmış filtreler 53
 Dolgu maddeleri 409, 448, 449
 Dondurarak kurutma 124, 125
 Dondurup/çözme 171
 Dönen değirmenler 4
 Dönen difüzyon hücresi 352
 Dönen eziciler 4
 Dönen mil viskometre 399, 401
 Döner (rotary) kurutucular 37
 Döner palet 440, 445, 452
 Döner sepet 439, 440, 452
 Donma noktası 94
 Doruk noktası (C_{max}) 211
 Doygun su buharı 72
 Doygunluk 23, 24
 Doymuş çözelti 228
 Doz sayısı (dose number) 451
 Dozaj şekillerinden salım 432
 Dozaj şekli 408, 409, 410, 411, 412, 418, 427, 432, 433, 434, 436, 440, 448, 451, 456, 466
 Dozlama 195, 196, 197, 198, 223
 DSC (differential scanning calorimetry) 120, 126, 127, 138, 139, 140
 DTA (differential termal analysis) 126, 127
 Düşen bilya viskometresi 399
- ## E
- Ebülyoskopi değişmezi 95
 EDTA 165
 Eğik tabla 257
 Eğri altında kalan alan (EAA) 189, 193, 194, 206, 218
 Ektrin ter bezleri 339, 341
 Ekstraksiyon 229
 El aletleri 12
 Elastik deformasyon 2
 Elastomer 387, 390
 Elek yöntemi 133
 Elektriksel çift tabaka 261, 281, 282
 Elektriksel direnç 46
 Elektriksel iletkenlik 42, 46
 Elektriksel kapasite 344
 Elektrodializ 275
 Elektrofilik katalizörler 160
 Elektroforez 271
 Elektrolitler 305
 Elektromanyetik radyasyon 77
 Elektron mikroskobu 353
 Elektron spin rezonans (ESR) 353
 Elektroosmotik akı 348
 Elektroosmoz 271
 Eliksir 234
 El-Yazıcı eşitliği 436, 437
 Emilim 184, 185, 188, 189, 208, 209, 210, 211, 212, 221
 Emilim hız değişmezi 188
 Emilim hızı 210, 211, 450
 Emilim oranı 417
 Emilim sonrası süreci 211

Emilim süreci 211
 Emilme sayısı 452
 Emilmeli veriliş 188, 208, 209
 Emilmeli yol 192, 209
 Emülgatör 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 287, 288, 289, 290, 292, 296, 297
 Emülsifiyan 284, 287, 288
 Emülsiyon 278, 280, 281, 285, 286, 287, 288, 289, 291, 292, 299, 317, 318, 322, 324, 326
 Emülsiyon hazırlanması 296
 Emülsiyon stabilitesi 289
 Emülsiyon teorileri 281
 Emülsiyon tip tayini 292
 Enantiyo seçicilik 350
 Enantiyotropik polimorflar 121
 Enema 237
 Enjektabl süspansiyon 307
 Enolizasyon reaksiyonları 167
 Entalpi doğrusu 23
 Entalpi eşeli 25
 Entropi 93
 Enzim kinetiği 183
 Epidermis 338, 339, 340, 341, 350, 353, 362, 363
 Epimerizasyon reaksiyonları 167
 Erime aralığı 371
 Erime derecesi 120
 Erime derecesinin tayini 375
 Erime noktası 94
 Erime süresi 375
 Eritme yöntemi 359
 Eritromisin etilsüksinat 411
 Eşdeğersizlik 411
 Eşik değeri 2
 Estring 388
 Etik kurallar 418
 Etil gallat 164
 Etilen oksit 80
 Etilendiamintetraasetik 165
 Etilmetilselüloz 305
 Etilselüloz 305
 Etkin madde 407
 Etkin maddenin veriliş hızı 206
 Evans mavisı 185
 Ezici değirmenler 4

F

F değeri 67
 Faraday Tyndall 266, 267
 Fark etkeni (difference factor) 446
 Farmakokinetik 183, 184, 188, 189, 191, 199, 202, 207, 212, 217, 221, 223, 224
 Farmakokinetik modelleme 191
 Farmakokinetik parametreler 184, 217, 221, 458, 467, 469
 Farmakokinetik parametrelerin saptanması 207, 212
 Farmakokinetikte bağılı zaman 194, 197, 223
 Farmasötik aerosol 317, 319, 321, 322, 332
 Farmasötik alternatif 411, 448
 Farmasötik etkenler 427
 Farmasötik seçenek 411, 412

Faz ayrışması 286, 287, 289, 295
 Faz diyagramı 105
 Faz dönüşümleri 123, 286, 287, 288, 295
 Faz kuralı 105
 FDA 319, 332, 334, 335, 410, 417, 422, 450, 452,
 Fenobarbital 234, 368, 374
 Fenol 344, 355, 357, 368, 371, 374, 377
 Fenol bileşikleri 164
 Ferro sülfat 235
 FF* (biyoyararlanım katsayısı) 186, 187, 189, 212
 Fick kanunları 114, 115
 Film tabakası 427, 428, 431
 Film terazileri 250
 Filmin buharlaşma hızı 25
 Filtre 49
 Filtre kağıdı 53
 Filtre keki 49
 Filtre yardımcıları 53
 Fizikokimyasal etkenler 447
 Fiziksel stabilite 141, 142
 Fiziksel sterilizasyon 68
 Flokülasyon 266, 273, 286, 287, 288, 289, 290, 304, 305, 306, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314
 Flokülasyon ajanı 304, 305, 306, 309, 314
 Flokülasyon derecesi 312, 313
 Floküle süspansiyon 309
 Florokarbon emülsiyonlar 278
 Flotasyon 314
 Fonksiyonel gruplar 137
 Fonofrez (sonophoresis-phonophoresis) 347
 Formaldehit 80, 344
 Formülasyon etkenleri 448
 Formülde yerine koyma yöntemi 152
 Fotostabilite testleri 162
 Franz hücresi 351
 Frekans faktörü 153
 Freundlich izotermi 252
 FT-IR 126

G

Gallik asit 374
 Gallik asit ve esterleri 164
 Gama ışınları 77
 Gargara 236
 Gauge 319, 321
 Gayak reçinesi 164
 Gaz geçirgenliği 133
 Gaz sabiti 31, 153, 320
 Gaz sterilizasyonu 80
 Gecikme süresi 117, 433, 439, 466, 467, 469
 Geçimsizlik 377
 Geçimsizlik çalışmaları 138
 Genel asit katalizörleri 160
 Genel baz katalizörleri 160
 Geometrik standart sapma (GSS) 333
 Gerçek dansite 136
 Geri-dönüşümlü reaksiyonlar 150
 Gezegenel karıştırıcılar 14
 Gibb's eşitliği 105

Girdi olayı 210
 Gliseril trinitrat 337
 Gliserin 368, 369, 371, 372
 Glisirizin 305, 359
 Globül 382, 383
 Görünür dansite 135
 Göz merhemleri 355, 360
 Grafik yöntemi 152
 Grafıksel irdeleme 211
 Granülatör - kurutucu akışkan yatak 39
 Granüler tabaka (stratum granulosum) 340
 Griffith eşitliği 2
 Griseofulvin 448, 449,
 Guar zımkı 305
 Güven aralığı yöntemi 422
 Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) 410, 417

H

Haake Rotovisko viskometre 400
 Halka kapanması 167
 Halka-koparma yöntemi 247, 248
 Hamaker sabiti 136
 Handerson-Hasselbach 130
 Hareketli yataklı kurutucular 36
 Hareketsiz (durağan) yataklı kurutucular 33
 Hava akımı ile karıştırıcılar 13
 Hava jetleri 10
 Havan 3, 4
 Hectorit 305
 Hekzagonal 258, 260
 Hemen salın preparatlar 209
 HEPA filtre 83
 Heptafloropropan 321
 Heterojen kataliz 160
 Hiac Royco 133
 Hidrasyon 124
 Hidrasyon reaksiyonları 165
 Hidratlar 122
 Hidrofilik polimerler 304, 305
 Hidrofilik-lipofilik denge (HLB) 284
 Hidrofloroalkan (HFA) 322, 328
 Hidroflorokarbonlar 319
 Hidrojen peroksit sterilizasyonu 82
 Hidrojenlenmiş yağlar 368
 Hidrokarbon sıvağları 355
 Hidrokarbonlar 319, 321
 Hidroklorik asit limonatası 233
 Hidrokloroflorokarbonlar 319
 Hidroklorotiazitin pH-hız profili 159
 Hidroksietil selüloz 305
 Hidroksil değeri 371
 Hidroksipropil metilselüloz 383, 386
 Hidroksipropil selüloz 385, 386
 Hidroliz 153, 162, 165
 Hidrosol 274
 Higrometre 22
 Higroskopik 18, 22, 29
 Higroskopisite 128

Hint yağı 374
 Hipertonik 101
 Hipotonik 101
 Homojen kataliz 160
 Homojenite 360
 Homojenizatör 291
 Hücre yükü 443
 Hücreiçi yol 381
 Hücrelerarası yol 381
 Hidrokote 25, 369, 711
 Hız değışmezi 210
 Hız saptayan adım 426, 427, 432
 Hız yöntemi 199
 Hızlandırılmış stabilite testleri 170
 Hızlı (high shear) granülatörler 36

I

ICH 122, 139
 İç faz 301
 İçerikli bileşik 122
 İdrar verileri 199, 215
 İdrarla atılma hızı 432
 İdropostal 369
 İhtiyol 374
 İki bileşenli sistemler 108
 İki fazlı sistemler 324
 İki noktalı yorumlama 446
 İki tabakalı aerosoller 325
 İkinci sınıf solvanlar 122
 İkinci-derece reaksiyonlar 147, 148, 149
 İklim kuşakları 169, 179
 İletimle ısı aktarılması 18
 İletkenlik (kondüktans) 344
 İmbibisyon suyu 28
 İmhausen 370
 İmmediate release 209
 İmpingement mekanizması 51
 İn vivo yöntemler 360
 İnaktivasyon faktörü değeri (İF) 68
 İnce öğütücüler 3
 İner çıkar silindir 440
 İner-çıkarcı tutucu 445
 İner çözücü 228
 İnhalasyon 237, 317, 318, 322, 327, 330
 İnhalasyon aerosolleri 177
 İnhibitör 160, 164
 İnnovatör firma 408, 419
 İnorganik kükürtlü bileşikler 164
 İnsert 387, 390
 İntegral yöntemi 412
 İnterselüler yol 343, 381
 İntravajinal halkalar 387
 İntravajinal kullanılan ilaç şekilleri 382
 İodoform 374
 İpeka 234, 235
 İR ışınlı kurutma dolapları 35
 İrigasyon 237
 İslanma 310

Islatma 238
 Islatma ajanı 304, 310, 314
 İsoosmotik 100
 İsoplastik yöntem 93
 İstotonik 100
 İstatiksel tasarım 138
 İstatistiksel değerlendirme 174
 İsi iletim katsayısı 20
 Işık etkisi 161
 Işık kaynağı 162
 Işık saçılımı yöntemi 133, 267
 İtici gaz 318, 319, 320, 321, 322, 324, 325, 326, 327, 328, 332
 İV bolus 192
 İV enjeksiyonla verilmiş 192, 216
 İV infüzyonla verilmiş 204
 İyon adsorpsiyonu 261
 İyon çözünmesi 261
 İyonik özellikler 349
 İyonik şiddet 155
 İyonize radyasyon 77
 İyontoforez (lontophoresis) 347
 İyot değeri 371
 İyot ve asitlik indisi 360
 İyotlu kolutuvar 237
 İzole organ modelleri 354
 İzopropil miristat 350, 354
 İzotermal kalorimetri 126
 İzotermal stabilite testleri 170
 İzotropik 128

J

Jelatin 305, 314, 355, 358
 Jeller 356, 358, 359, 364
 Jenerik firma 408
 Jenerik isim 407,
 Jenerik preparat 408,
 Jenike Shear Hücresi 137
 Jet nebülizör 331

K

Kaba dispersiyonlar 264
 Kaba öğütücüler 3
 Kabarcık noktası basıncı 58
 Kabarcık noktası testi 57
 Kakao yağı 366, 368, 371, 374, 375, 376, 377
 Kalaylanmış çelik 323
 Kalite kontrol 328, 333, 334
 Kan profilli 183
 Kaomel 369
 Kapiler alan elektroforezi 130
 Kapsül çözünme profilleri 432, 434
 Karragen 304, 305, 358
 Karbamazepin 122
 Karboksi metilselüloz 385, 386
 Karboksilik asit hidrolizi 165
 Karekök kinetiği 437, 438
 Karl Fischer yöntemi 31
 Karmaşık reaksiyonlar 150
 Kartuş filtreler 51, 56, 58

Karveol 350
 Karvon 350
 Karıştırma 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 330
 Karıştırma indisi 11
 Karıştırmadaki sorunlar 15
 Kasiçi 192
 Katalizör etkisi 159
 Katyonik emülgatörler 284
 Katı hal stabilitesi 121
 Katı ilaç şekilleri 177, 178
 Katı maddelerin nem içerikleri 28
 Katı partikül 317
 Katı partikül film 283
 Katı/yağ indeksi (Solid-fat index, SFI) 371
 Kayarak karıştırılma 12
 Kaydırıcılar 409, 448, 450
 Kayma gerilimi 137, 392, 393, 394, 396, 397, 401, 403
 Kayma hızı 392, 393, 394, 395, 397, 401, 402, 403
 Kaynama noktası 97, 319, 322
 Kazan taşı 20
 Keçe filtreler 53
 Kek süzme 49
 Kekleşme 307, 309, 310, 313
 Kenardan süzme 60
 Keratolitik etkili merhemler 356
 Keratoplastik etkili merhemler 356
 Kesici değirmen 6
 Kestirim C_{max} 188
 Kırılma yükselme yöntemi 246
 Kırılma dayanıklılığı 2
 Kırılma mekanizması 2
 Kick hipotezi 2
 Kimyasal eşdeğerlik 411
 Kimyasal indikatör 84
 Kimyasal stabilite 141, 142
 Kimyasal sterilizasyon 80
 Kinematik sıcaklık 169
 Kinematik viskozite 392, 398
 Kinetik davranışlar 191
 Kinetik sıcaklık 169, 170
 Kinin hidroklorür 368, 374
 Kitazawa kuramı 435, 436
 Kitosan 358
 Kitle zıncığı 305, 314
 Klinik eşdeğerlik 411
 Klirens (arınma) 187
 Klonidin 337, 351
 Klor dioksit sterilizasyonu 83
 Kloral hidrat 368, 370, 374
 Klorbutanol 231
 Kloroflorokarbonlar 319, 320, 321
 Koagülasyon 266, 273
 Koalesans 278, 279, 281, 282, 283, 286, 287, 289, 290
 Kodein 234, 236
 Kokain hidroklorür 374
 Koku vericiler 305
 Kollajen 358
 Kolligatif özellikler 91
 Kolloidal dispersiyonlar 264

Kolloit 263
 Kolloit değirmeni 7, 291
 Kolon yöntemi 441
 Kolutuvar 237
 Kompleks oluşması 450
 Kondansatör 35, 41, 42, 46
 Kondensasyon 266
 Kondensasyon reaksiyonları 165
 Kondüksiyon 18
 Koni ve tabla viskometresi 401
 Koniferil benzoat 164, 165
 Konsantrat 318, 324, 332
 Kontrasepsiyon 381, 382, 387, 388
 Kontrollü flokülasyon 311, 313, 314
 Kontrollü kristalizasyon 330
 Kontrollü oda sıcaklığı 170
 Konveksiyon 18
 Konvektif karıştırılma 12
 Konveyör kurutucular 36
 Köpük aerosol 322, 326
 Köpük valfler 323
 Kordiyal pozisyon 233
 Koruyucu kolloit 230, 272, 274
 Koruyucu merhemler 355, 357
 Koruyucular 306
 Kosolvan 328
 Kozeny-Carman eşitliği 50
 Kozmetik krem 322
 Kraft kağıdı 72
 Krem 356, 357
 Kremalaşma 286, 287, 289
 Kristal büyümesi 313, 314
 Kristal örgü 122, 123
 Kristal şekli 447
 Kristal suyu 28, 29
 Kristalinite 120, 123
 Kristalografi: 126
 Kristalografik yöntemler 126
 Kritik misel konsantrasyonu (CMC) 257
 Kriyoskopi değişmezi 94
 Ksantan zıncı 305, 306, 307, 314
 Kükürt dioksit 80
 Küme dansitesi 134
 Küp kök yasası 428, 430, 431
 Küresel pellet 438
 Kuru emülsiyonlar 278, 279
 Kuru granülasyon 125
 Kuru hazne - yaş (ıslak) hazne 22
 Kuru süspansiyon 301
 Kuru toz inhaler (KTİ) 327, 329, 330, 333, 334
 Kuru ısı sterilizasyonu 69
 Kurutma 17, 18, 22, 23, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 39,
 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46
 Kütle aktarım katsayısı 25
 Kütle halinde geçiş 10
 Kütle ortalama aerodinamik çapı (KOAÇ) 333

L

Laktik asit limonatası 232
 Lakton 138
 Laminar akış 10

Laminar flow 442
 Langmuir ve Langmuir izotermi 250, 252, 253, 257, 262
 Langmuir cihazı (langmuir yalağı) 352
 Laser dopler akış ölçer (Laser Doppler Flowmeter) 354
 Latent buharlaşma ısısı 25, 26, 27
 Latent süblimasyon ısısı 41
 Lavman 237
 Lazer difraksiyon 133
 Lens 238, 239, 242
 Levigasyon 3, 4
 Limonata 232
 Linearity 420
 Lineer farmakokinetik 189
 Liniment 237
 Lipozom formülasyonları 350
 Liyofilik kolloidler 265
 Liyofilizasyon 17, 22, 41, 43, 121
 Liyofobik kolloidler 265, 272
 Logaritmik dönüştürme 425
 Logaritmik alan 412, 414, 415,
 Logaritmik AUC 412, 414
 Lokal analjezik etkili merhemler 357
 Losyon 355
 Lubrikanlar 450
 Lubrin 383

M

Magnezyum alüminyum silikat 303, 304, 306
 Magnezyum sitrat limonatası 232
 Massa Estarinum 369
 Massuppol 369
 Matris tasarımı 173
 Maxwell modeli 396
 Mekanik karıştırıcılar 291
 Membran filtreler 53, 78
 Menoring 388
 Mentol 374
 Menton 350
 Merhemler 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361
 Merhem hazırlama yöntemleri 359
 Merhem sıvağlarının sınıflandırılması 355
 Merhemlerde yapılan kontroller 360
 Merhemlerin saklanması 361
 Merkezi kompartıman 215
 Merkezi kompartıman hacmi 186, 216, 218
 Mesh 3, 5, 6, 7
 Metabolik klirens 188
 Metabolizma hız değişmezi 184
 Metafiltre 60
 Metastabil faz 124, 125
 Metastabil formlar 125
 Metil gallat 164
 Metilen mavisi 237
 Metilselüloz 305, 306
 Mezofaz 260
 Mg-Al silikat (magnezyum alüminyum silikat) 305, 314
 Michaelis değişmezi 189, 190
 Microneedles 349
 Migrasyon 34

Mikrobiyolojik bulaşma seviyesi 86
 Mikrobiyolojik kontrol 360
 Mikrobiyolojik stabilite 141, 142
 Mikrobiyolojik yöntem 360
 Mikrobiyolojik yük (bioburden) 63
 Mikrodalga fırınları 40
 Mikroemülsiyonlar 278, 280, 292, 293, 294, 295, 298
 Mikrokristalin selüloz 304, 305
 Mikroorganizmaların ölüm kinetiği 64
 Mikroskopik yöntemleri 126
 Miselizasyon 258
 Miseller agregasyon 258
 Miseller solubilizasyon 260
 Model membranlar 354
 Modified release 209
 Mol fraksiyonu 320
 Molar erime ısısı 94
 Molar kristalizasyon ısısı 94
 Molekül ağırlığı 319, 322
 Molekül formülü 319, 322
 Moleküler difüzyon 10
 Moleküler dispersiyonlar 264
 Molekülerite 143
 Monomoleküler film 281, 282
 Monotropik polimorflar 121
 Montreal protokolü 322
 Morfin hidroklorür 374
 MRT (ortalama yaşam süresi) 185, 222
 Mukoadesif hidrojeller 383
 Multimoleküler film 282, 283
 Mutlak biyoyararlanım 410
 Mutlak nem 22
 Mutlak sıcaklık 320
 Müller karıştırıcı 13
 Müstahzar 408, 410, 411, 412, 419, 421, 422, 423, 424, 445, 447, 448, 452,

N

Nanosüspansiyonlar 315
 Nautamixer 14
 Nazal 188, 192
 Nazal aerosoller 177
 Nazal yol 317, 318
 Nebulizörler 327
 Negatif karıştırma 9
 Negatif katalizör 160
 Negatif tiksotropi 395
 Nem 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 35, 36, 39, 43, 45, 46
 Nem çekicilik 377
 Nem grafiği 23, 25
 Nem içeriği 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 39, 43, 45
 Neosuppostal-N 369
 Nernst-Brunner denklemi 428
 Newtonian akış 392, 393, 397, 403, 404
 Nikotin 337, 351
 N-metil-2-prolidon 350
 NNdimetil toluamit 350
 Noniyonik emülgatörler 284, 285

Nonizotermal stabilite testleri 173
 Nonlineer farmakokinetik 183, 189, 190
 Nonoksinol-9 382, 383, 384, 387, 388
 Nonpolar çözücüler 230
 Nonrenal klirens 188
 Non-solvan aracılığıyla öğütme 4
 Nordihidroguayeretik asit 164
 Novata supozituar sıvağı 370
 Noyes-Whitney 427, 428, 431, 433, 435, 436, 457
 Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR) 353
 Nükleer tip membran filtreler 56
 Nükleofilik katalizörler 160
 NuvaRing® 388, 390

O

Objektif zaman 195
 Oda sıcaklığı 170
 Oda sıcaklığında stabilite test koşulları 171
 Oftalmik süspansiyon 302, 315
 Oksibütinin 388
 Oksidasyon 153, 162, 163, 377
 Oktanol/su partiyon katsayısı 343, 345, 354
 Opium 374
 Optik (lazer) yöntem 333
 Oral emülsiyonlar 279
 Oral klirens 187, 222
 Oral süspansiyon 302, 305
 Oral verilmiş 213, 221
 Organik kükürtlü bileşikler 164
 Ortalama biyoeşdeğerlik 452
 Ortalama plazma düzeyi 197
 Ortalama yaşam süresi 185, 222
 Osmotik basınç 265, 267, 268, 99
 Otoklav 70
 Otomatik makinalarla hazırlama 375
 Oto-oksidasyon 164
 Ovül 382, 383, 387
 Öğütme 1, 2, 3, 4, 6, 7, 329, 330
 Öğütme ve baskı 121
 Ölçekli valf 323
 Ölçümlü doz inhaler (ÖDi) 318, 319, 323, 327, 328, 329, 331, 332, 333
 Önformülasyon 119, 120, 131, 133, 139
 Örnek alma süreleri 419
 Örnek hazırlanması 138
 Östradiol 337
 Ötektik nokta 109
 Özel hal 430, 435

P

Pseudomonas diminuta testi 79
 Palet karıştırıcılar 10
 Parabenler 306
 Parafin 372, 374
 Paralel reaksiyonlar 151, 184
 Paramount 369
 Parenteral emülsiyonlar 280
 Parenteral süspansiyon 302

Partikül büyüklüğü 133, 134, 136, 302, 304, 307, 309, 313, 314, 315, 408, 409, 443, 444, 448

Partisyon 116

Partisyon katsayısı 120, 130, 131

Pasif karıştırma 9

Peeling method 465

Pektin 305

Penetrasyon artırıcılar 345, 350, 353, 354, 358

Penisilin G hidrolizi 165

Peptizasyon 266

Periferik kompartıman 215, 216, 223

Perkolasyon 234

Perkütan emilime etki eden faktörler 357

Permeabilite 450, 451, 452

Permeabilite bariyeri 342

Peru balsamı 374

Pervaneli karıştırıcılar 10

Pesari 382, 387

Peşpeşe reaksiyonlar 151

Pilosebase bezler 339

Pinen oksit 350

Pirogallinler 164, 165

Piston sistemler 326

pKa 120, 129, 130

Plaka yöntemi 247

Plaklar arası süzme 61

Plastik akış 393, 395, 401, 403

Plastik deformasyon 2

Plastik torba sistemler 326

Plazma doruğa erişme süresi (t_{max}) 416

Plazma doruk derişimi 188, 412, 416, 469

Plazma hacmi 186

Plazma profili 193, 195

Plazma profili-çok dozlu 195

Plazma profili-tek dozlu 193

Plazma verileri 204, 209

Poiseuille eşitliği 50

Polar çözücüler 230

Polarize mikroskop 126, 128

Poliakrilamidler 359

Poliakrilik asit 383, 385, 386

Poliakrilik asit kopolimerleri (Carbopol, Karbomer) 359

Polikarbofil 383, 384

Polimorfik geçiş 124

Polimorfizm 120, 121

Polisakkaritler 358

Polisorbat 304, 305, 306, 307

Polivinil alkol (PVA) 359

Poloksamerler (Pluronic) 359

Poliyeten glikoller 370

Pomat 355

Popülasyon biyoedeğerlik 452

Porozite 127, 134

Posyon 233

Potansiyel enerji diyagramı 308

Potansiyometrik titrasyon 130

Potasyum bisülfid 164

Potasyum bromür 374

Potasyum iyodür 374

Potasyum sülfid 164

Povidon 305

Powderject 348

Precision 420

Progesteron 384, 385, 386, 387, 389, 390

Prokain 374

Prolonged release 209

Propeller mixer 10

Propil gallat 164, 165, 231

Propilen glikol 350, 358

Proteinler 340, 343, 344, 345, 350, 353, 358

Proteus mirabilis 360

Pseudo birinci derece reaksiyonlar 149

Pseudomonas 360

Pseudoplastik akış 393, 394, 403, 404

Psia 319, 321, 322

Psig 319, 321, 322, 325, 326

Pulegon 350

Püskürterek kurutma 44, 121, 125, 329, 330

Q

Q_{10} değeri 66

R

Radyasyon 18

Raf ömrü 169

Raman spektroskopisi 126

Random karışım 11

Raoult yasası 92, 98, 320

Rasemizasyon reaksiyonları 166

Rastgele karışım 11

Reaksiyon derecesi 143, 152

Reaksiyon derecesinin belirlenmesi 152

Reaksiyon hız değışmezi 143, 144, 145, 147

Reaksiyon hızı 142, 153, 155, 210

Reaksiyon kinetiği 142

Reaksiyon tipi 138

Reciprocating cylinder 440

Redüksiyon 163

Referans ürün 417, 419

Rekonstitüye süspansiyon 302, 306

Rektal 188, 189, 191, 192, 209, 237

Rektal supozituarlar 366

Renal klirens 187

Renk vericiler 306

Reoloji 391, 393, 397, 401, 402, 403, 404

Reolojik kontroller 360

Reolojik özellikler 289

Reopeksi 396

Replens® jel 383, 384

Reversibl reaksiyonlar 150

Ribbon (şerit) karıştırıcılar 14

Rittinger hipotezi 2

Rotating basket (dönen sepet yöntemi) 439

Rotating paddle (dönen palet yöntemi) 440

S-Ş

- Sabunlaşma değeri 371
Sabunlaşma indisi 360
Sakarın 305
Saklama koşulları 138
Saklama sıcaklıkları 170
Salisilik asit 367, 371, 374, 377
Salım hızı 432
Sanal dağılım hacmi 185, 186, 207
Santrifüj kuvveti 59
Şap 374
Sayısal numara 319
Schaffler yöntemi 257
Schulze-Hardy 272
Sedimentasyon 267, 269, 271, 273
Sedimentasyon yöntemi 133
Segregasyon 39
Şekil katsayısı 429
Sentetik antioksidanlar 164
Sentetik emülgatörler 283
Sentetik polimerler 359
Sentetik veya yarı sentetik yağlar 371
Sera 355
Seramit 341, 342, 353
Serbest su 28
Serbest yüzey enerjisi 244
Serbestlik derecesi 106
Seri karıştırma 10
Seri reaksiyonlar 151
Serretia marcescens 360
Setilpiridinyum klorür 306
Sıkıştırılmış dansite 134, 135
Sigma karıştırıcılar 14
Sigma-minus yöntemi 199, 204
Sigmoid şeklindeki pH-hız profilleri 158
Siklizasyon reaksiyonları 162, 167
Siklodekstrin 160
Sikloheksen oksit 350
Siklopenten oksit 350
Silikon 387
Silikon dioksit 138
Silindir 440, 445
Silindir karıştırıcı 13
Silindirli (döner) değirmenler 6
Similarity factor 446,
Sinerjik etki 165
Sink koşul 116, 428, 430, 433, 436
Sistein 164, 344
Sistemik etkili merhemler 357
Sistemik klirens 187
Sodyum aljinat 305, 306
Sodyum askorbat 164
Sodyum bisülfid 164, 231
Sodyum bromür 374
Sodyum doküsat 304, 306
Sodyum karboksimetilselüloz (Na-CMC) 359, 385
Sodyum lauril sulfat 304, 306, 350
Sodyum metabisülfid 164, 231
Sodyum nişasta glikolat 305
Sodyum sülfid 164
Solubilizasyon 260, 261
Solvatlar 122
Son kullanma tarihi 169
Sorbitlar 306
Sorbitan monolaurat 304, 306
Sotax 442, 443, 444,
Soyma yöntemi 437, 465, 467
Spektroskopik yöntemler 126, 127
Spermisit 381, 382, 383, 384, 385
Spesifik asit katalizörü 156
Spesifik baz katalizörü 156
Sprey 318, 322, 323, 324, 325, 326, 332
Stabilite 120, 124, 125, 128, 129, 132
Stabilite çalışmaları 168, 179
Stabilite test protokolü 174
Stabilite test raporu 174
Stabilite testleri 168, 170, 173, 360
Standart sapma 11, 15
Staphylococcus aureus 360
Steril filtrasyon 55
Steril merhem hazırlama 360
Sterilite kontrolü 360
Sterilizasyon 63, 83, 86
Stern tabakası 261, 262
Steroitler 337
Stokes eşitliği 267, 269
Stokes-Einstein eşitliği 115
Sutherland-Einstein eşitliği 115
Stormer viskometresi 399, 400
Stratum germinativum 339, 340
Stratum korneum 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346,
347, 349, 350, 353, 354, 362, 364
Stratum lucidum 340
Stratum spinosum 340
Stres testleri 170
Stripping method 465
Su değeri 371
Su etkinliği 30
Su filmi 19
Su içeriği 343, 345, 360
Submikron emülsiyonlar 278, 279, 280
Suda çözünen sıvağlar 356
Suda çözünen, suyla karışabilen sıvağlar 371
Suda dağılan sıvağlar 368, 371
Supozituar hazırlama yöntemleri 372
Supozituar sıvağları 368, 369, 370, 374, 377
Supozituar sıvağında yapılan denetimler 371
Supozituardaki su miktarı 377
Supozituarlar 365, 366, 370, 372, 373, 374, 375, 376
Supozituarlarda yapılan denetimler 375
Supozituarlardan etkin madde salımı 376
Supozituarların saklanması 376
Suppocire AIML 369, 370
Suppostal-Es 370
Supravail 385, 389
Surfaktan 293
Sustained release 209

Suyla yıkanabilen sıvağlar 356
 Suyun faz diyagramı 42
 Suyun kimyasal aktivitesi 18
 Suyun latent buharlaşma ısısı 25
 Sübjektif zaman 195
 Süblimasyon 107
 Süblimasyon eğrisi 41, 42, 46
 Sülfatiazol 374
 Süpersatürasyon 266
 Sürekli akış hücresi 441, 442, 443, 444, 452,
 Sürekli karıştırma 10
 Süspansiyon 304, 306, 307, 309, 310, 311, 312, 314, 317, 324,
 327, 328, 331, 332
 Süspansiyon ajanı 304, 305, 310, 311, 312, 314
 Süspansiyon formülasyonları 304, 306, 307, 310, 311
 Süspansiyonlarda istenen özellikler 303
 Süspansiyonların ambalajlanması 312
 Süspansiyonların biyoyararlanımı 314
 Süspansiyonların stabilitesi 312
 Süzme 49
 Süzme ile yapılan sterilizasyon 78
 Süzüntü 49
 Swing 196, 197, 198
 Sıcak hava tüneli 70
 Sıcak tablalı mikroskop 126
 Sıcaklık etkisi 153
 Sıcaklık programları 173, 174
 Sıcakta hazırlama 372
 Sıfır-derece reaksiyonlar 144
 Sıkıştırılmış gazlar 319, 322
 Sınırlı çözünme hızı kuramı 432
 Sıvağ 304
 Sıvağ özelliklerinin incelenmesi 360
 Sıvağa ait faktörler 357
 Sıvı damlacık 317
 Sıvı enerji değirmeni 7
 Sıvı ilaç şekilleri 176, 177
 Sıvı jetleri 10
 Sıvı kristaller 260
 Sıvıların karıştırılması 10
 Sıvılaştırılmış gazlar 319, 322
 Şurup 234, 235, 236

T

Tablet ve çözünme profilleri 432, 434
 Tambur kurutucular (drum dryer) 43
 Tampon ajanları 306
 Tandberg 183, 222
 Tannik asit 371, 374, 377
 Tape stripping 342
 Taramalı elektron mikroskobu 126
 Tarayıcı confocal lazer mikroskobu 353
 Tatlandırıcılar 230, 305
 Tek kompartımanlı model 192
 Tek noktalı yorumlama 446
 Temas açısı 246, 255
 Temel farmakokinetik 183
 Ter bezleri 341, 344

Terapötik eşdeğerlik 411
 Terapötik pencere 205
 Terapötik stabilite 141, 142
 Termal analiz yöntemleri 126
 Termal direnç 19, 20
 Termal iletkenlik katsayısı 19, 21
 Termoelektrik yöntem 93
 Termogravimetrik analiz (TGA) 31, 126, 127, 128, 138
 Terpinen-4-ol 350
 Ters iyontoforez 348
 Ters miseller 260
 Tersinir reaksiyonlar 150
 Testesteron 337
 Tetrasiklinin epimerizasyon reaksiyonu 167
 Ticari isim 408, 411
 Tikotropi 393, 394, 395, 396, 403, 404
 Tiyoglikolik asit 164
 Tiyomersal 231, 240
 Tiyoüre 164
 t_{max} 409, 412, 416, 418, 458, 466, 467, 469
 Toksikolojik stabilite 141
 Tokoferol 164, 165
 Topaklanma 15, 302, 314
 Topik süspansiyon 302, 307
 Topikal emülsiyonlar 279
 Toplam klirens 187
 Toz dansitesi 120
 Toz karıştırıcılar 12
 Tozlarıdeşerek karıştırıcılar 13, 14
 Tozların karakterizasyonu 132
 Tozların karıştırılması 10, 12
 Transdermal 188, 189, 191, 192, 208, 209
 Transdermal geçiş yolları 343
 Transselüler yol 343, 381
 Transesterifikasyon 165
 Trapez yöntemi 412, 413, 414,
 Trifloromonofloroetan 321
 Trikloroasetik asit 344
 Trikloromonoflorometan 319, 325
 Triturasyon (ezerek öğütme) 3
 Turbula karıştırıcı 13
 Tünel kurutucular 35
 Türbidite 267
 Türbülan karışım 10

U-Ü

Ultrafiltrasyon 274
 Ultrafiltreler 56
 Ultrasonik aletler 292
 Ultrasonik jeneratörler 266
 Ultrasonik nebulizör 331
 Uluslararası Harmonizasyon 122
 USP yöntemi 361
 Uterus ilk geçiş etkisi 384
 UV spektroskopisi 130
 UV ışığı ile sterilizasyon 76
 Uyarıcı düğme (aktuatör) 318, 322, 323
 Uygun karıştırıcı seçimi 15

Uzak bölge 184, 185, 204, 206, 207, 211, 213, 218, 220, 223
 Uzaklaşma hız değişmezi 184
 Uzatılmış sanal dağılım hacmi 186
 Uzun etkili supozitivar 383
 Uzun süreli stabilite testleri: 170
 Üç bileşenli sistemler 109
 Üç fazlı sistemler 325
 Üçgen faz diyagramı 110
 Üçlü nokta (triple point) 96, 106, 107
 Üçüncü sınıf solvanlar 122
 Üretral supozitivarlar 366
 Ürün 318, 321, 322, 323, 325, 326, 329, 330,
 331, 332, 333, 334
 Ürün geliştirme 120
 Ürün kalitesi 124

V

V tipi karıştırıcı 13
 Vajina 379, 380, 381, 383, 385, 386, 387
 Vajinal 188, 192, 209
 Vajinal cisim 383, 387
 Vajinal çözelti 382
 Vajinal emilim 381
 Vajinal enzim 381
 Vajinal epitel 380, 382
 Vajinal ilaç verilmesi 379, 380
 Vajinal kapsül 382
 Vajinal köpük 382
 Vajinal krem 383, 387
 Vajinal membran 381, 384
 Vajinal merhem 387
 Vajinal mukoza 379, 381, 382, 384
 Vajinal preparatlarda yapılan denetimler 388
 Vajinal supozitivar 374, 382, 387
 Vajinal sıvı 381, 382
 Vajinal tablet 382, 385, 386, 387
 Vakumlu dönen filtre 60
 Vakumlu kurutma dolapları (fırınları) 34
 Valf 318, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328,
 329, 331, 332, 333
 Van't Hoff kuralı 99, 153
 Veegum 304, 314
 Vehicle 304
 Veziküler ve reseptör aracılı taşıma 381
 Viskoelastisite 396, 397, 404
 Viskozite 230, 265, 267, 270
 Voigt modeli 396
 V-şeklindeki pH-hız profilleri 156

W

Wagner kuramı 432
 Washburn eşitliği 257
 Widmark 183, 222
 Witepsol 370
 Wurster tipi akışkan yatak 40

Y

Yağ bezleri 338, 339, 341
 Yağlı sıvağlar 368
 Yakın infraret 126
 Yalancı birinci derece 149
 Yan geçiti (shunt) 339, 343
 Yapay gözyaşı 238, 240
 Yardımcı çözücü 320, 328
 Yardımcı madde etkisi 160
 Yarı katı ilaç şekilleri 178
 Yarı katıların karıştırılması 14
 Yarı ömür 143, 146, 152
 Yarı sentetik polimerler 359
 Yarı-katı vajinal preparatlar 382
 Yarılanma süresi yöntemi 152
 Yarısmalı reaksiyonlar 151
 Yaş granülasyon 123, 124
 Yaş hazne sıcaklığı 23, 25, 27, 34, 45
 Yaş sprej 322, 323, 324, 326
 Yayılma katsayısı 248
 Yeniden dağıtılabilmek 314
 Yerel etik kurulu 418
 Yığın açısı 136
 Yığın halinde geçiş 10
 Yoğunlaşmış faz diyagramı 108
 Yoğunluk 319, 321, 322, 326, 327
 Young-Dupre eşitliği 255
 Yüzey etkin maddeler 304, 305, 310
 Yüzey etkinlik 450
 Yüzey filmi kuramı 431
 Yüzey gerilimi 244, 245, 246, 247, 248, 249, 251, 255, 259
 Yüzey kaplayıcı aerosoller 325
 Yüzey şekil faktörü 12
 Yüzey yenileme kuramı 431
 Yüzeylerarası özellikler 307
 Yüzeysel süzme 52, 53, 57

Z

Z değeri 66
 Zeta potansiyel 271
 Zorlayıcı testler 170

X

X ışınları 77
 X-ışını difraktometresi 126

Tablo 16.3 Bazı flokülasyon ajanlarının özellikleri⁷

FLOKÜLASYON AJANI	SINIF	İYONİK YÜK
Sodyum lauril sulfat	Yüzey etkin madde	Anyonik
Sodyum doküsat	Yüzey etkin madde	Anyonik
Benzalkonyum klorür	Yüzey etkin madde	Katyonik
Setilpiridinyum klorür	Yüzey etkin madde	Katyonik
Polisorbat 80	Yüzey etkin madde	Noniyonik
Sorbitan monolaurat	Yüzey etkin madde	Noniyonik
Sodyum karboksimetilselüloz	Hidrofilik polimer	Anyonik
Ksantan gum	Hidrofilik polimer	Anyonik
Tragakanta	Hidrofilik polimer	Anyonik
Metilselüloz	Hidrofilik polimer	Noniyonik
Poliäten glikol	Hidrofilik polimer	Noniyonik
Magnezyum alüminyum silikat	Kil	Anyonik
Attapulgit	Kil	Anyonik
Bentonit	Kil	Anyonik
Potasyum dihidrojen fosfat	Elektrolit	Anyonik
Alüminyum klorür	Elektrolit	Katyonik
Sodyum klorür	Elektrolit	Anyonik/katyonik

H- Renk vericiler: Süspansiyonun görünüşünü daha cazip hale getirmek amacıyla formülasyona ilave edilirler. Bu amaçla ilaç, kozmetik ve gıda endüstrisinde kullanılabilecek özellik taşıyan FD&C ve D&C kodlu boyalar, örneğin; D&C Red No. 33, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 40, D&C Yellow No.6 kullanılabilir.

I- Tampon ajanları: İdeal olarak süspansiyonlar geniş bir pH aralığında dayanıklı olmalıdır. Ancak bazı durumlarda süspansiyonun fiziksel ve kimyasal stabilitesi açısından optimum bir pH değerinde olması gerekebilir. Sitrik asit, fumarik asit, sodyum sitrat ve amonyak çözeltisi gibi tampon maddeler bu amaçla kullanılabilirler.

K- Koruyucular: Süspansiyon formülasyonlarında yer alan yardımcı maddeler mikrobiyolojik üremeye karşı hassastır. Mikrobiyolojik üremeyi engellemek amacıyla, butil paraben, metil paraben ve propil paraben gibi parabenler, benzoatlar ve sorbatlar koruyucu ajan olarak kullanılmaktadır. Genel kullanım oranları % 0.1-5 arasındadır.

Formülasyon Örnekleri

Tedavide kullanılmakta olan bazı süspansiyon formülasyonu örnekleri aşağıda verilmektedir^{4,7}:

Oral Sulu Süspansiyon

Sulfametoksazol	5 g
Avicel RC591	1-2 g
Metil/propil paraben	0.1 g
Polisorbat 80	0.05 g
Kurkumin	0.08 g
Distife Su	ym 100 mL

Antasit Süspansiyonu

Alüminyum hidroksit	% 4.0
Magnezyum trisilikat	% 12.0
Mg alüminyum silikat	% 0.80
Sodyum CMC	% 0.60
Metil paraben	% 0.20
Propil paraben	% 0.04
Nane yağı	% 0.01
Sorbitol çözeltisi (% 70)	% 20.0
Distile su	ym % 100.0

Rekonstitüye Süspansiyon

Ampisilin trihidrat	% 5.77
Sakaroz	% 60.0
Sodyum aljinat	% 1.5
Sodyum benzoat	% 0.2
Sodyum sitrat	% 0.125
Sitrik asit	% 0.051
Polisorbat 80	% 0.08

Tablo 16.2 Sıklıkla kullanılan bazı süspansiyon ajanlarına ait özellikler⁷

SÜSPANSİYON AJANI	VİSKOZİTE (cps)	pH	İYONİK YÜK	DERİŞİM (%)
Mikrokristalin selüloz	<25	5-7	Non-iyonik	1-5
Sodyum karboksimetilselüloz	<6000	3-11.5	Anyonik	1-2
Etilmetilselüloz	<60	7	Non-iyonik	2.5
Hidroksipropil metilselüloz	<5250	6-8	Non-iyonik	0.3-2
Metilselüloz	<8000	2-12	Non-iyonik	1-5
Etilselüloz	<100	7	Non-iyonik	5
Hidroksietilselüloz	<4000	6.5-8.5	Non-iyonik	0.5-2
Hidroksipropilselüloz	<6500	5-8.5	Non-iyonik	1-10
Attapulgit (Mg-Al silikat)	-	6-8.5	Anyonik	10
Bentonit (Al silikat)	<800	3-10	Anyonik	1-6
Hectorit (Mg-Al silikat)	<120	-	Anyonik	3-5.5
Arap zamkı (Acacia)	<10	4-10	Anyonik	2
Agar	-	4.5-9	Anyonik	0.1-2
Karagen	<1000	4-10	Anyonik	1-2
Guar zamkı	<12000	1-10.5	Non-iyonik	0.6-1.5
Pektin	<1000	2-9	Anyonik	1-3
Sodyum aljinat	<10000	4-11.5	Anyonik	0.5-2.5
Kitre zamkı (tragakant)	<9700	2.5-9	Anyonik	0.2-4
Ksantan zamkı	<8000	2-13	Anyonik	0.3-3
Karbomer 934	<40000	5-11	Anyonik	0.1-0.4
Povidon	<95	5.5-11	Non-iyonik	5-10
Glisirizin	<370	3.5-5.5	Anyonik	0.5-2
Jelatin	-	3-8	Amfoterik	<1
Sodyum nişasta glikolat	-	5.5-7.5	Anyonik	1-2

Elektrolitler: Elektrolitler partiküller arasındaki elektriksel engeli azaltıp, zeta potansiyeli düşürürler ve bitişik partiküller arasında birbirine gevşek bağlarla bağlanmış köprüler oluştururlar.

Yüzey etkin maddeler: İyonik ve non-iyonik yüzey etkin maddeler kullanılır. Kullanılan yüzey etkin maddenin derişimi flokülasyon açısından kritik bir parametredir. Yüzey etkin maddeler hem ıslatıcı, hem de flokülasyon ajanı olarak kullanılırlar. Bu etkileri katı-sıvı arayüzünde amfifilik bir film oluşturmalarından kaynaklanır. Böylece süspansiyonun stabilitesini elektrostatik, sterik veya elektrosterik mekanizmalarla değiştirirler. Örneğin polisorbata 80, pirantel pamoat süspansiyonlarını sterik mekanizmayla stabilize etmektedir¹⁰.

Hidrofilik polimerler: Polimerler aktif grup taşıyan, uzun zincirli, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Polimer zincirinin bir kısmı partikül yüzeyine adsorbe olurken, kalan kısım ise dispersiyon ortamında flokülasyonunu sağlar. İki farklı selüloz eterinin (HPMC ve yüksek molekül ağırlıklı Na CMC) pirantel pamoat süspansiyonlarının stabilitesi üzerine etkisi incelenmiş ve bu polimerlerin ilaç partikülleri yüzeyine adsorbe olup,

partiküllerin zeta potansiyelini değiştirerek süspansiyonun stabilitesini sağladığı bulunmuştur¹¹. Benzer şekilde katyonik yapıda bir madde olan kitosanın da, *Escherichia coli* süspansiyonlarında bakteri hücrelerine adsorbe olup, zeta potansiyeli değiştirerek flokülasyonu sağladığı görülmüştür¹².

Flokülasyon ajanı olarak sıklıkla kullanılan maddeler ve bunlara ait özellikler Tablo 16.3'de gösterilmiştir.

F- Tatlandırıcılar: Oral süspansiyonlarda etkin maddenin veya süspansiyon ajanının kötü tadını ortadan kaldırmak amacıyla doğal ve yapay tatlandırıcılar kullanılır. Sorbitol çözeltisi ve basit şurup gibi viskoz tatlandırıcılar aynı zamanda viskoziteyi artırıp, çökmeyi yavaşlatırlar. Ayrıca mannitol, aspartam ve sodyum sakarin de tatlandırıcı olarak kullanılabilir.

G- Koku vericiler (Flavor): Özellikle çocuk hastaların kullandığı oral süspansiyonların hasta tarafından alınmasını kolaylaştırmak amacıyla formülasyona ilave edilirler. Etkin maddenin özelliğine göre çeşitli meyve kokuları (kiraz, üzüm, portakal) veya nane kokusu kullanılabilir.

tör iğnesinden geçme gibi özellikleri engellemeyecek şekilde olmalıdır. Haricen kullanılanlarda ise, deriye uygulanabilecek, ancak kolayca uzaklaşmayacak akıcılıkta olmalıdır.

- Raf ömrü boyunca kimyasal ve fiziksel olarak dayanıklı olmalıdır.
- Herhangi bir mikrobiyolojik üreme olmamalıdır.
- Kolay bulunan maddeler ile bilinen araç ve yöntemler kullanılarak kolayca hazırlanabilmeli; güzel koku ve renge sahip olmalıdır.

Süspansiyon Formülasyonları

Fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklı bir süspansiyon formülasyonu pek çok bileşenden oluşur^{1,6,7}.

A- Etkin Madde: Kaba süspansiyonlarda genel olarak partikül büyüklüğü 1-50 µm arasındadır. Partikül büyüklüğünü küçültmek amacıyla öğütme, püskürtme, kurutma, mikropulverizasyon ve sıvı-enerji değirmenleri ve kontrollü kristalizasyon yöntemlerinden biri kullanılabilir. Etkin maddenin partikül büyüklüğünün yanısıra, polimorfik özellikleri de önem taşır.

B- Dispersiyon Ortamı: Süspansiyonlarda dispersiyon ortamı olarak genellikle su kullanılır. Kullanım amacına göre suyun yanısıra alkoller, glikoller, polioller veya bitkisel yağlar kullanılabilir.

C- Islatma Ajanları: Hidrofobik ilaçların dispersiyon ortamında kolayca dağılmasına yardım etmek amacıyla kullanılırlar. Non-iyonik veya anyonik yüzey aktif maddeler, hidrofilik polimerler ve bazı killer bu amaçla kullanılır. Örnek olarak: sodyum lauril sulfat, sodyum doküsat, polisorbata 20, 40, 60, 65, 80, sorbitan monolaurat, oktoksino-9, nonoksino-10, Poloxamer 188, Poloxamer 235, sodyum karboksimetil selüloz (Na CMC), bentonit, alüminyum magnezyum silikat (Veegum) verilebilir.

D- Süspansiyon Ajanları: Süspansiyon ajanları viskoziteyi artırmak ve çökmeyi yavaşlatmak amacıyla kullanılırlar⁶. Kullanım oranları süspansiyon ajanının türüne bağlı olarak % 0.1-10 arasında değişmektedir. İdeal bir süspansiyon ajanının özellikleri aşağıda verilmiştir:

a) Yapılı (kıvamlı) taşıyıcılar (vehicle, sıvağ) oluşturabilmeli, yani süspansiyonun raf ömrü boyunca floküle

veya defloküle haldeki partikülleri süspandeye (asılı) halde tutabilmelidir. Akış özellikleri plastik, psödoplastik veya tiksotropik olmalıdır.

b) Partikülleri süspandeye edebilecek kadar yüksek viskozitede olmalı, ama süspansiyonun akıcılığını ve çalkalanmasını etkilemeyecek kadar da düşük viskozitede olmalıdır. Selüloz türevleri, killer, doğal zamlar ve çeşitli değişik ajanlar süspansiyon ajanı olarak kullanılabilir. Süspansiyonlarda sıklıkla kullanılmakta olan süspansiyon ajanlarının bazı özellikleri Tablo 16.2'de özetlenmiştir.

Mefenamik asit, flufenamik asit, glafenin, ibuprofen ve azopropazon süspansiyonlarının fiziksel stabilitesi üzerine süspansiyon ajanlarının etkisi incelendiğinde, % 2 Veegum, % 1 Avicel ve % 1 aljinatın olumlu etkileri olduğu görülmüştür⁸. Bir başka çalışmada ise, griseofulvin, ibuprofen ve indometazin süspansiyonlarının fiziksel stabilitesinin sağlanmasında en etkili süspansiyon ajanlarının jota karagen ve mikrokristalin selüloz /karboksimetil selüloz kombinasyonu olduğu saptanmıştır⁹.

E- Flokülasyon ajanları: Flokülasyon ajanları partiküllerin *gevşek agregatlar* (floklar, topaklar) halinde bağlanmasını sağlar. Kullanım oranları % 0.001-1 arasında değişir.

İyi bir süspansiyon formülasyonu hazırlayabilmek için önerilen en iyi yollardan biri, floküle olmuş partikülleri bir yapılı taşıyıcı içinde tutmaktır. Burada önemli olan, flokülasyon ajanı ile yapılı taşıyıcı arasında geçimsizlik görülmemesidir.

Pozitif yüklü partiküllerden bir dispersiyon hazırlanır ve bu KH_2PO_4 (monobazik sodyum fosfat) gibi anyonik bir elektrolit ile floküle edilmek istenirse, sistemin stabilitesini sağlamak için anyonik özellik gösteren bir hidrokolloit kullanılabilir. Çünkü anyonik hidrokolloidler anyonik flokülasyon ajanları ile geçimlidirler. Ancak negatif yüklü partiküllerin bulunduğu bir süspansiyon, $AlCl_3$ gibi katyonik bir elektrolit ile floküle edilir ve buna anyonik hidrokolloit eklenirse geçimsizlik görülebilir. Aşağıda verilen farklı gruptaki maddeler flokülasyon ajanı olarak kullanılabilir:

Aerosol Süspansiyonlar: Aerosol süspansiyonlar çabuk etki göstermesi ve ilk geçiş etkisinin aşılması açısından tedavide avantajlıdır. Bu tip süspansiyonlar etkin madde partiküllerinin sıvılaştırılmış itici gaz içinde süspansiyon haline getirilmesi ile hazırlanırlar. Aerosol süspansiyonlarına örnek olarak epinefrin bitartarat, steroidler ve bronkodilatörler (salbutamol, fenilefrin, disodyum kromoglikat) verilebilir.

Tedavide kullanılmakta olan süspansiyonların bazılarının etkin madde içerikleri ve derişimleri Tablo 16.1'de gösterilmiştir.

Süspansiyonlarda İstenen Özellikler

Uygun özellikte bir süspansiyon aşağıdaki özellikleri taşımalıdır:

- Katı partiküller küçük ve homojen şekilli olmalı ve hızlı çökmemelidir.
- Çöken partiküller katı bir kek oluşturmamalı, çökelti, şişe çalkalandığında kolayca yeniden dağılılabilmeli ve süspansiyon homojen (tektür) hale gelebilmelidir.
- Süspansiyonun viskozitesi, yeniden dağılma, şişeden akma ve parenteral yolla kullanılanlarda enjektör

Tablo 16.1 Farmasötik süspansiyonların tedavideki uygulamaları

Terapötik etki	Etkin Madde	Derişim (mg/mL)
Antifungal	Ketokonazol	20
Antihelmentik	Pirantel pamoat	50
	Tiyabenzol	60
	Pirivinyum pamoat	15
Anksiyolitik	Diazepam	0.5
Kalsiyum antagonisti	Nikardipin	20
Antasit	Aluminyum hidroksit	70
	Magnezyum hidroksit	200
Adsorban-gaz giderici	Simetikon	8
Antispazmodik	Trimebutin maleat	4.8
	Pipenzolat bromür	0.8
Antianemik	Folik asit	10
	Demir gluseptat (glukoheptonat)	30
Antibakteriyel	Nalidiksik asit	125
	Amoksisilin	25-50
	Ampisilin	25-50
	Sefalekssin	50
	Sefadroksil	50
	Kloramfenikol palmitat	25
	Nitrofurantoin	10
	Streptomisin sulfat	15
	Sultamisilin	50
	Trimetoprim+sulfametoksazol	48
Antiepileptik	Difenilhidantoin (fenitoin)	25
Antitüssif	Kodein	6
	Dekstrometorfan	0.5
Anti-inflamatuvar	İbuprofen	20
Antiviral	Asiklovir	40-80
İmmunolojik stimulan	Palmidrol	100
Antihistaminik	Mebhidrolin	10
	Loratadin	1
Antiprotozoal	Metronidazol	25
Antidiyareik	Nifuroksazit	40
Analjezik	Parasetamol (asetaminofen)	25-50
Dekonjestan	Fenilefrin hidroklorür	1.2

mitat suda çözünmez. Bu madde kullanılarak kötü tadı düzeltilmiş süspansiyon şeklinde ilaç şekli hazırlanabilir.

- Dağıtılmış (disperse edilmiş) etkin maddenin yüzey alanının artmasına bağlı olarak, katı ilaç şekillerine göre mideden emilimi daha hızlıdır.
- Hiçbir çözücüde çözünmeyen veya çözünmesi için çok miktarda sıvı gereken toz maddeler uygun miktarda sıvı ilaç şekli halinde verilebilir.
- Çözünmeyen maddeler süspansiyon şeklinde formüle edilerek parenteral yolla verilebilir.

Süspansiyonların *sakıncaları* ise şöyledir:

- Doz homojenliği ve doğruluğu katı ilaç şekillerine göre daha azdır.
- Partiküllerin çökmesi ve topaklanması problem yaratır.
- Etkili, görünüş ve tat olarak uygun bir süspansiyon formülasyonunun hazırlanması katı ilaç şekillerine göre daha güçtür.

Farmasötik açıdan süspansiyonlar aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir⁴:

Oral Süspansiyonlar: Oral süspansiyonların katı madde içeriği değişkenlik gösterir. Örneğin antibiyotik süspansiyonları % 2.5-5 oranında katı madde içerirler. Antasit ve radyopak olarak kullanılan süspansiyonlarda ise, yüksek derişimde katı madde bulunur. Genel olarak çözücü ortamı sudur.

Rekonstitüye (yeniden oluşturulan) süspansiyonlar: Stabilité sorunu olan etkin maddelerin rekonstitüye süspansiyonları hazırlanır. Bu tür süspansiyonlar kullanılacakları zaman sulandırılırlar. Sulandırıldıktan sonra raf ömürleri çok sınırlıdır. Örneğin amoksisilin süspansiyonunun kuru halde iken raf ömrü iki yıldır. Ancak toz sulandırıldıktan sonra, yani süspansiyon hazırlandığında raf ömrü 15 gündür. Bu tip süspansiyonlarda en önemli nokta, süspansiyonun hasta tarafından kullanımı sırasında sulandırıldığında basit çalkalama ile kolayca dağılmasıdır. Bu açıdan formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler önem taşımaktadır.

Topik Süspansiyonlar: Dermatolojik, kozmetik veya koruyucu amaçlarla kullanılırlar. Katı madde oranı %

20'den fazladır. Dermatolojide kullanılan topik süspansiyonlara örnek olarak akne için kullanılan benzoil peroksit süspansiyonları verilebilir. Ayrıca viral ve mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan süspansiyonlar ve lokal anestezi amaçlı topik süspansiyonlar mevcuttur.

Kozmetik amaçlı süspansiyonlara ise güneş preparatları (sinamik asit ve benzoik asit türevleri), bazı anti-perspiran ürünler (alüminyum tuzları), bazı şampuanlar, losyonlar, diş macunları ve renkli makyaj ürünleri örnek olarak verilebilir.

Parenteral Süspansiyonlar: Genel olarak % 0.5-5 oranında katı partikül içerirler. Sadece penisilin grubu etkin madde içeren süspansiyonlarda etkin madde oranı % 20'nin üzerindedir. IM (kas içi), subkütan (derialtı), intralezyonal (lezyon içi) ve intraartiküler (kırık içi) olarak uygulanabilirler. Partikül büyüklüğü ne kadar küçültülürse küçültülsün, süspansiyon şeklindeki preparatlar kesinlikle IV (damar içi) veya intratekal (omurilik içi) olarak uygulanamaz. Dış faz olarak serum fizyolojik veya parenteral olarak kullanılabilen bitkisel yağlar kullanılır. Enjeksiyon bölgesinde emilimleri çözeltilere göre daha yavaş olduğundan, depo etki sağlamak amacıyla da kullanılabilirler. Örneğin kontraseptif hormonların parenteral süspansiyonları ve çinko-insülin süspansiyonları depo etki gösterir. Prokain penisilin G parenteral süspansiyonu, toz derişimi % 40'ın üzerine çıktığında tiksotropik akış gösterir. Enjekte edildiği yerde stres üzerinden kalktığı için, kıvamı artar ve depo etkisi gösterir⁵. Ayrıca süspansiyon şeklindeki aşılarda uzatılmış antijenik etki oluşturabilir⁶.

Parenteral süspansiyonlarda kullanılan yardımcı maddeler güvenli olmalı, toksik olmamalı, pirojenik, anti-jenik, iritan ve hemolitik etki göstermemelidir. Ayrıca düşük derişimlerde bile etkili olmalıdırlar.

Oftalmik Süspansiyonlar: Antienflamatuvar amaçlı ve glakomda kullanılan oftalmik süspansiyonlar bulunmaktadır. Oftalmik süspansiyonlarda en önemli özellik sterilitedir. Ayrıca süspansiyonun partikül büyüklüğü ve dağılımı, partiküllerin çözünme hızı ve kullanılan yardımcı maddeler önem taşır. Çok dozlu olarak hazırlanırlar ve mutlaka antimikrobiyal bir ajan ilavesiyle mikrobiyolojik üreme önlenmiş olmalıdır.