



Katı, Sıvı ve Yarı Katı Dozaj Formlarında Farmasötik Gelişim

Uygun Hammadde Seçimi

Etken Madde ve yardımcı madde;

1. Geçimsiz olmamalı (*etken madde-yardımcı madde, yardımcı madde-yardımcı madde*)
2. İstenilen dozaj formunun gerekliliklerini karşılayacak özelliklere sahip olmalı. (*Örneğin; enjektabl bir dozaj formu için pyrogen free olmalı*)

Özetle gerek etken gerekse yardımcı maddenin özelliklerinin çok iyi bilinmesi gerekir.

Uygun Hammadde Seçiminde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Fiziko-kimyasal Özellikler

Suda çözünürlük
Kimyasal stabilite
Fiziksel stabilite
Partisyon katsayısı
Potansiyel H bağları
Moleküler ağırlık (boyut)
pKa değeri

Biyolojik Özellikler

Nüfuz etme yeteneği
(Caco-2/ PAMPA)
Karaciğer ve Böbrek klirensi
(atılım)
Metabolizma
Proteinlere bağlanma
İn-vitro/İn-vivo toksisite (hERG)
Enzimatik stabilite
Zaman bağımlı inhibisyon

Katı Dozaj Formları

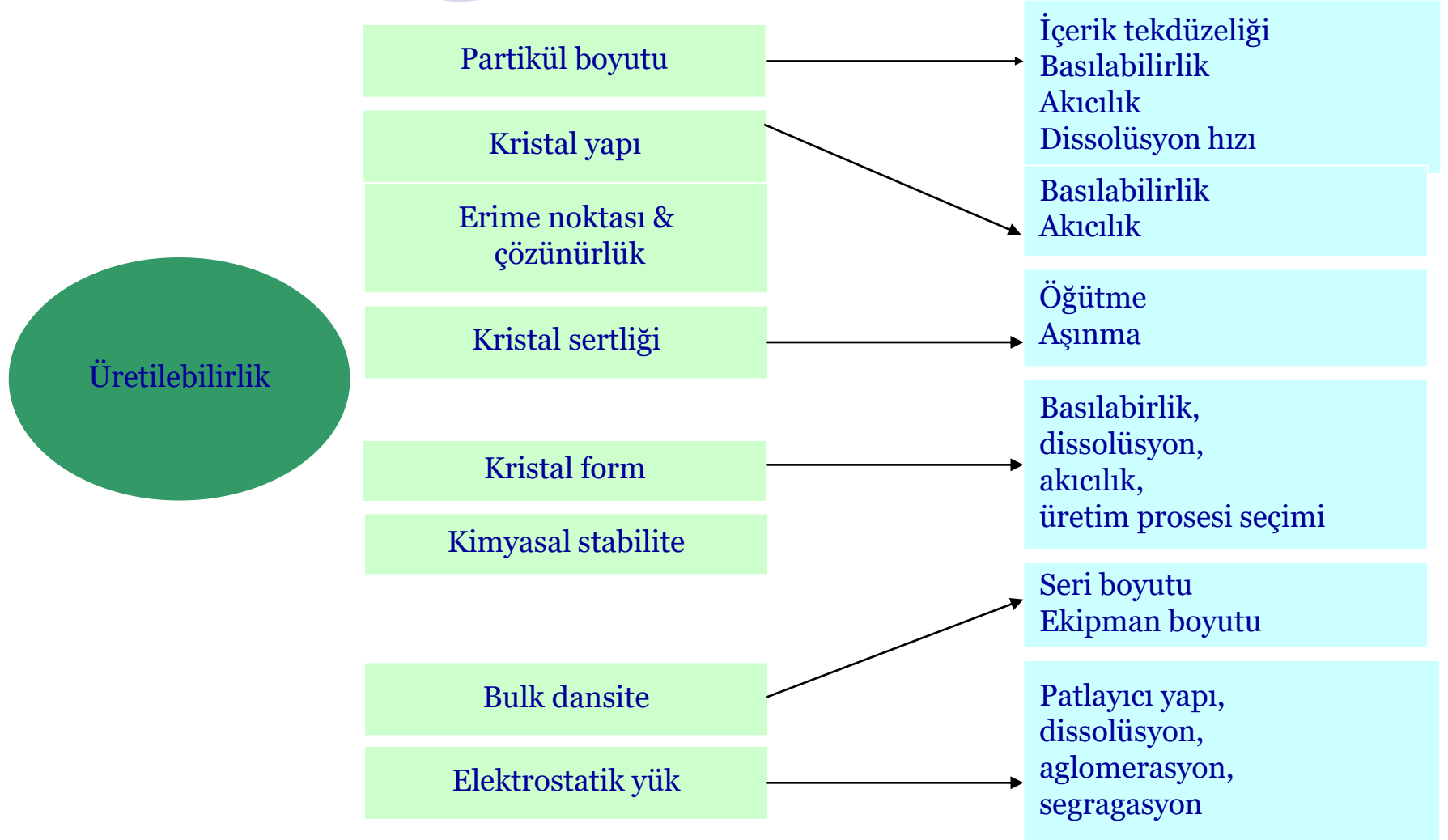
Öyle bir birim formül tasarlanmalıdır ki bu birim formül lab-size çalışmadan scale-up çalışmaya geçişte beklenmeyen bir özellik göstermemelidir. (*Örn. Akış problemi, zımbaya yapışma problemi v.s.*)

Bu nedenle ürün geliştirme sırasında in-proses parametreleri titizlikle yapılarak değerlendirilmelidir. (*Örn. Nem tayini, bulk/tapped dansitesi, granül partikül boyutu, akış açısı tayini...*)

Katı Dozaj Formları

- Proses özellikleriniz, granülasyon hızı, kutuma hızı, ilave edilen bağlayıcı çözelti konsantrasyonu, kullanılan elek boyutu parametreleri gibi her üretim basamağının ayrı ayrı incelenmesi gerekir. (*Örn. Bağlayıcı çözelti besleme hızı 9 mL/dk yerine 6 mL/dk olması granül bağlarının farklı oluşmasına sebebiyet verecektir.*)

Formülasyon Geliştirme Proses Basamakları



Etken Maddenin Üretilebilirliği Etkileyen Fiziko-Kimyasal Özellikleri

Örnek Çalışma

Birim Formül	Tek Tablet (mg)	Birim Formül	Tek Tablet (mg)	Birim Formül	Tek Tablet (mg)	Birim Formül	Tek Tablet (mg)
	Örnek 1		Örnek 2		Örnek 3		Örnek 4
Spray Dried Laktoz	57.05	Laktoz Monohidrat	56.1	Spray Dried Laktoz	30.49	Laktoz Monohidrat	39.49
Prejelatinize Nişasta	10.0	Sodyum Nişasta Glikolat	10.0	Prejelatinize Nişasta	16.0	Sodyum Nişasta Glikolat	16.0
Mikrokristalin Selüloz PH 102	10.0	Mikrokristalin Selüloz PH 101	10.0	Mikrokristalin Selüloz PH 102	30.0	Mikrokristalin Selüloz PH 102	20.0
HPC 100 cp	2.0	HPMC 100 cp	3.0	HPC 100 cp LH 11	2.0	HPMC 3 cp E3LV	3.0
Magnezyum stearat	0.95	Magnezyum stearat	0.9	Magnezyum stearat	0.9	Magnezyum stearat	0.9
Tablet Ağırlığı	100.0	Tablet Ağırlığı	100.0	Tablet Ağırlığı	100.0	Tablet Ağırlığı	100.0

Sertlik Ort.: 70-85 N
Dağılıma :2' 38"
Nem : % 1.59

F2 : 14

Sertlik Ort.: 60-70 N
Dağılıma :4' 26"
Nem : % 3.49

F2 : 20

Sertlik Ort.: 40 N
Dağılıma : 9"
Nem : %3.27

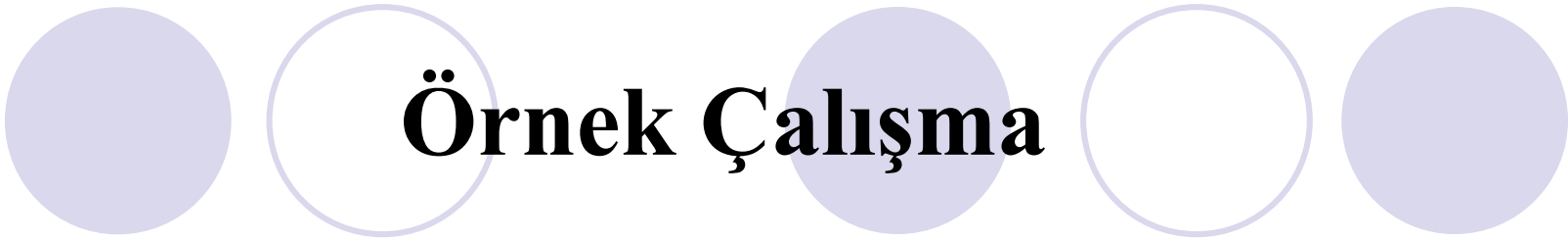
F2 : 31

Sertlik Ort.: 40 N
Dağılıma :1' 30"
Nem : % 2.96

F2 : 50

Katı dozaj formlarında; çözünme hızı profili pH:1.2, 4.5 ve 6.8 için bakılarak orijinalin sonuçlarına göre f2 hesabı yapılır.

Burada ki çalışma pH :1.2 için. Bu çalışma Biyoeşdeğerlik hakkında fikir verir.



Örnek Çalışma

Örnekten de görüldüğü gibi kullanılan dolgu maddesi seçimi, dağıtıcı seçimi, bağlayıcı seçimi, bunların konsantrasyonları ve hatta iç yada dış faza ilave edilmeleri gibi etkenler sizin çözünme hızı profilinizi dolayısıyla ilaç etkinliğinizi değiştirir.

Likit Steril/Non Steril Dozaj Formları

Likit dozaj formlarında ister steril ister non-steril olsun öncelikli olarak hangi dozaj formu için hangi noktalara dikkat edilmesi gerektiği bilinmelidir. *(Örn. Gargara ve göz damlası için kullanılacak etken ve yardımcı maddeler birbirinden farklıdır, göz damlası için kullanılacak maddelerin steril olması yada sterilizasyon metotları uygulanabilir olması gerekir.)*

Likit Steril/Non Steril Dozaj Formları

Likit formlarda gerek kimyasal gerekse mikrobiyal stabilite amaçlı seçilen koruyucu maddelerin konsantrasyonları ve geçimsizlikleri dikkatle incelenmelidir. Farklı dozaj formları için kullanılması gereken konsantrasyonlarıda farklıdır.

Özellikle steril olması gereken ürünler için kullanılacak filtre tipinin seçimi oldukça kritiktir.

(Henüz Türkiye de uygulanmamakla beraber Amerika ve Avrupa ülkelerinde bu amaçla validasyon test nanopları istenmektedir.)

Likit Steril/Non Steril Dozaj Formları

- Likit formlarda kullanılan etken maddenin çözünürlüğü.
- Etken maddenin pKa değeri (genelde stabilite açısından ± 2 limitinin dışında, etken madde asidite yada bazlılığına uygun olan, bir değer pH değeri olarak seçilmelidir)
- Aynı zamanda uygulanacağı vücut dokusuna da uygun pH değerine ayarlanmalıdırlar
- Seçilecek olan viskozite ajanı konsantrasyonu kullanılacağı dozaj formuna göre kararlaştırılmalıdır.
- Üretim prosesinde etken ve yardımcı maddelerin ilave edilme sırası, sıcaklığı ve karıştırma süresi proses üzerine önemli derecede etki eder.

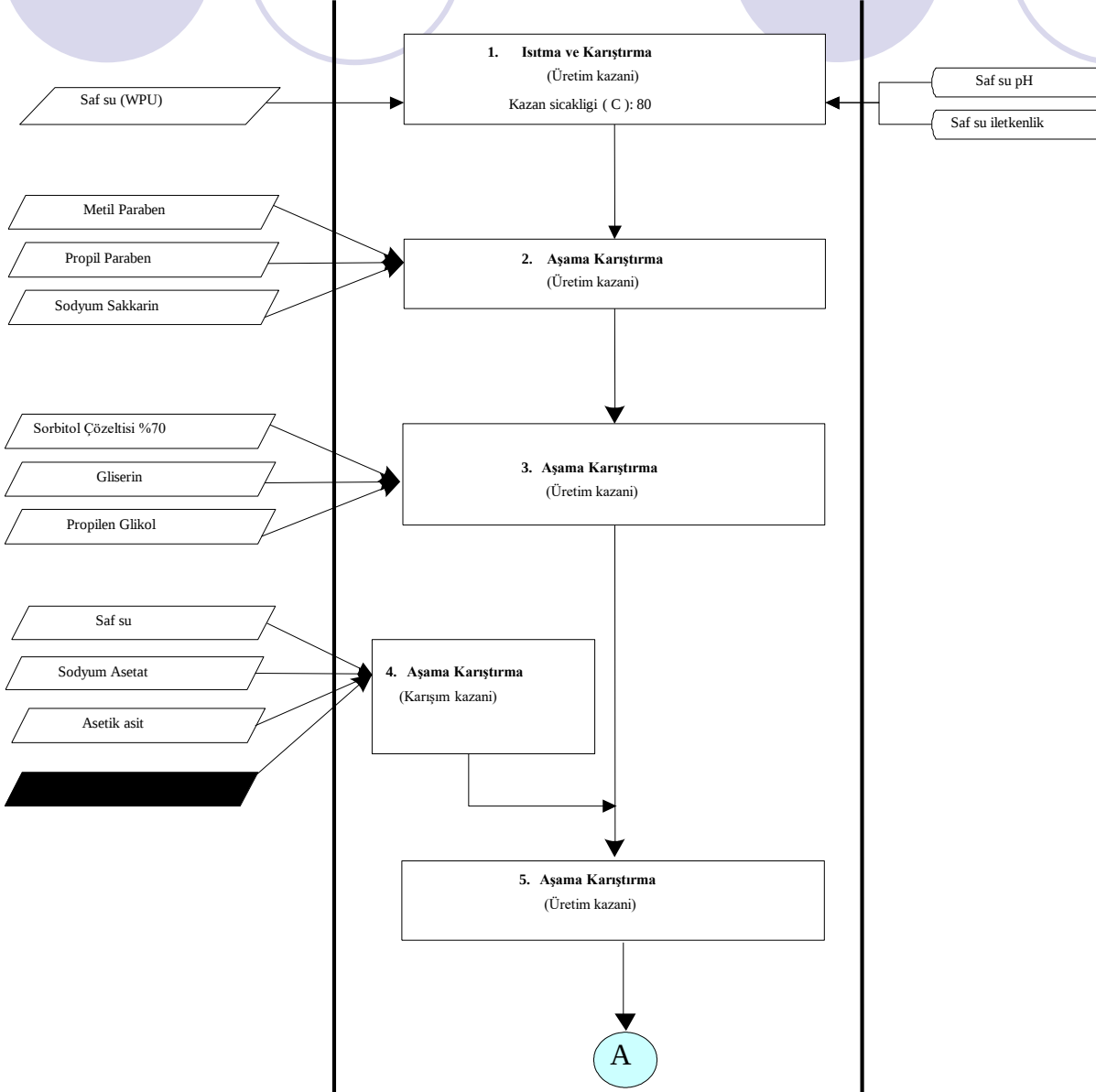
Likit Steril/Non Steril Dozaj Formları

BA ŞLANGIÇ MADDELERİ

BİRİM OPERASYON
PROSES PARAMETRELERİ

IPC TESTLERİ

KALİTE KONTROL
TESTLERİ



Likit Steril/Non Steril Dozaj Formları

BA ŞLANGIÇ MADDELERİ

BİRİM OPERASYON
PROSES PARAMETRELERİ

IPC TESTLERİ

KALİTE KONTROL
TESTLERİ

A

6. Soğutma ve karıştırma
(Üretim kazanı)
Hedef sıcaklık (C): 30

7. Aşama Karıştırma
(Üretim kazanı)

8. Aşama Karıştırma
(Üretim kazanı)

9. Filtrasyon
(Dinlendirme tankı)

10. Dinlendirme
(Dinlendirme Kazanı)

Muz esansı

Saf su

pH, yoğunluk,
görünüm

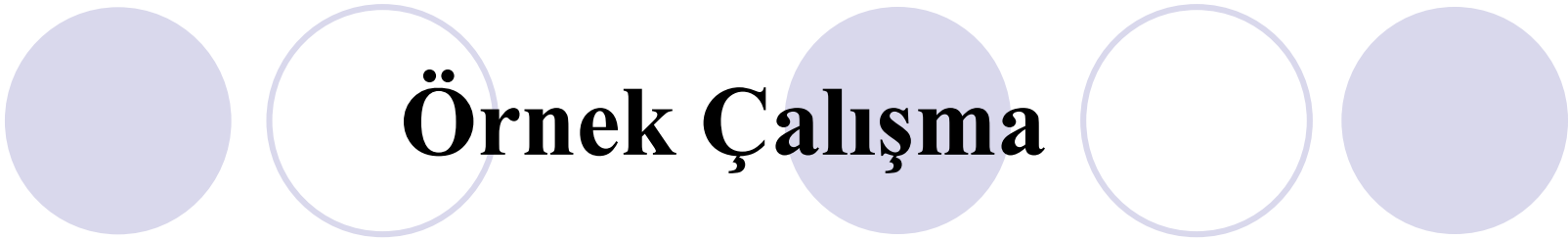
-Etkin madde ve
koruyucu madde
miktar tayini
- pH, yoğunluk,
görünüm
(ilk 10 seri için)

MLT

pH, yoğunluk,
görünüm

MLT

-Etkin madde ve
koruyucu madde
miktar tayini
- pH, yoğunluk,
görünüm

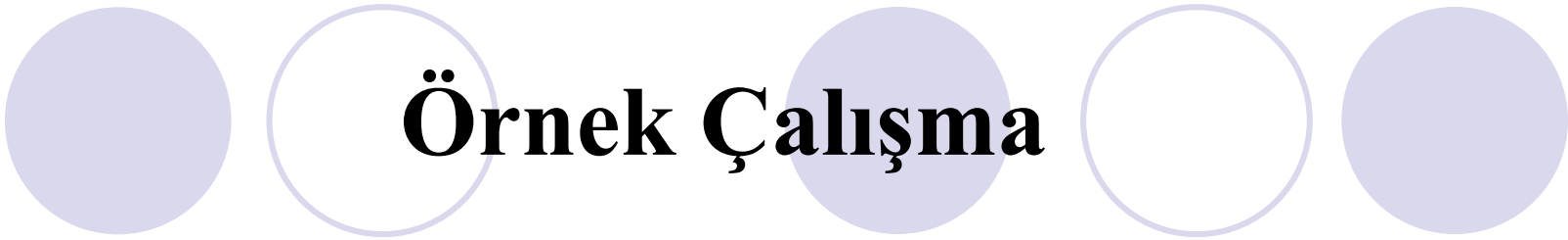


Örnek Çalışma

Çalışma 1: Proseste yapılan ilk çalışmalarda görülmüş ki etken madde ve koruyucu çözünürlükleri limitli.

Çalışma 2: Isıtma prosesi uygulanmış ancak görsel sonuç yinede istenilen parametrelere ulaşmamış (Görsel uygun olmadığıın Kimyasal çalışmaya gerek yok)

Çalışma 3: Etken maddenin çözünürlüğünü arttırmak amacıyla pH tamponu yapılarak ilave edilmiştir. (Görsel olarak uygun!)



Örnek Çalışma

Çalışma 4: Etken madde ayrı bir kap içerisinde çözülerek karışıma ilave edildiğinde karıştırma süresi ve görsel sonuçları uygun olduğu görülmüş.

MT, İMP, KoruyucuMT, Fiziksel testler (pH, yoğunluk, vs..) kriterleri karşılamıştır.

Yarı Katı Dozaj Formları

Yarı katı dozaj formlarında kritik olan noktalar;

- Kullanılan etken ve yardımcı madde ve bunların özellikleri
- Dozaj formunun tipi (jel, krem veya pomat)
- Kullanıcı hasta kitlesi (deri karakteristiği)

Burada kritik olan kullanılacak cilt tipine ve etken maddenin istenen etki etme mekanizmasına uygun formülasyonu geliştirmek ve ona uygun birim formül tasarlamaktır.

Yarı Katı Dozaj Formları

- Kullanılacak olan etkin ve yardımcı maddelerin partisyon katsayıları
- H bağı kapasiteleri
- Çözünürlük parametreleri
- Ürünün pH değeri
- Ürünün viskozitesi
- Ürün içindeki katı fazın partikül boyutu
- Ürünün imalat prosesi

Ürün kalitesi ve etkinliği açısından dikkat edilmesi gereken parametrelerdir

Y

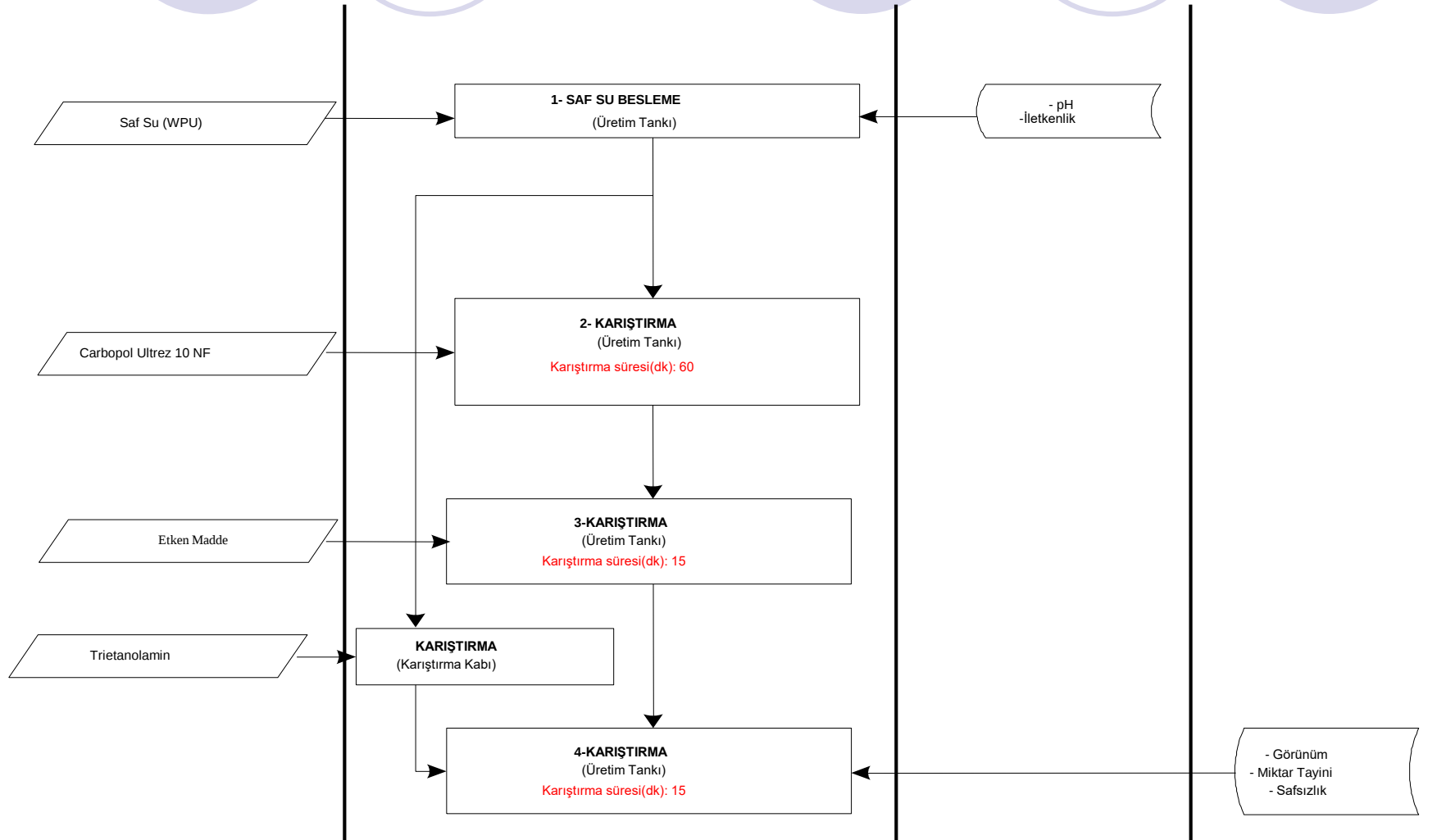
MADELERİ

BA ŞLANGIÇ MADDELERİ

BİRİM OPERASYON PROSES PARAMETRELERİ

IPC TESTLERİ

**KALİTE KONTROL
TESTLERİ**



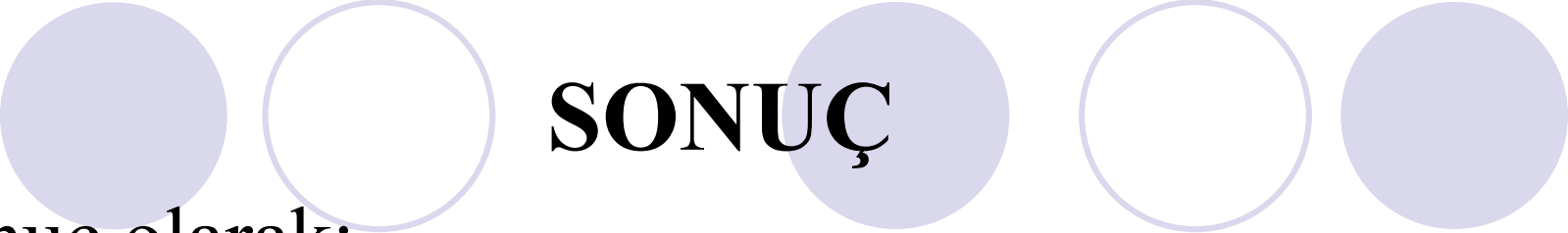
Örnek Çalışma

Çalışma 1: Önce tüm yardımcı maddeler ve etken madde karıştırılmıştır (Trietanolamin hariç, ilk formülasyon çalışmasında yoktu!) (sonuç görsel olarak uygun değil şişme gerçekleşmedi)

Çalışma 2: Trietanolamin prosese ilave edilmiştir (Sonuç şişme görüldü ancak etken madde homojen değil)

Çalışma 3: Etken madde partikül boyutu küçültülmüştür!!! (sonuç görsel olarak daha uygun ancak pH uygun değil, etken madde iyonize, muhtemelen deri absorpsiyonu olmayacak!)

Çalışma 4: Proses şemada ki halini almış bitmiş ürün pH'ı etken madde pKa değeri ve ürün stabilitesi göz önünde bulundurularak yenilenmiştir.



SONUÇ

Sonuç olarak;

- Birim formül geliştirirken hammaddelerin özelliklerini bilmekle beraber, ilacın etki etmesini istediğimiz dokunun özelliklerini, proses değişikliklerinin ürüne etkisini bilmek ve bunların tamamını bir arada değerlendirerek yorumlamak gerekmektedir.