

24076

ANKARA ÜNİVERSİTESİ ECZACILIK FAKÜLTESİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

OTOKLAVLANARAK STERİLİZE EDİLEN BAZI PARENTERAL
PREPERATLARIN STERİLİZASYON SICAKLIĞINA BAĞLI
OLARAK STABİLİTELERİNİN İNCELENMESİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Kandemir CANEFE

HAZIRLAYAN

Tangül KILINÇ

Ankara - 1992

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İÇİNDEKİLER

1. İÇİNDEKİLER.....	I
2. ÖNSÖZ.....	1
3. GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	1
3.1. Giriş ve Amaç.....	2
3.2. Parenteral Preparatlarla İlgili Genel Bilgiler.....	3
3.2.1.Genel özellikleri.....	5
3.2.2.Uygulama şekilleri.....	6
3.2.3.Parenteral formülasyonların yapıları.....	8
3.2.3.1. Parenteral amaçlı çözeltiler.....	9
3.2.3.2. Parenteral amaçlı süspansiyonlar.....	10
3.2.3.3. Parenteral amaçlı emülsiyonlar.....	12
3.1.3.4. Katı formlar.....	13
3.3. Parenteral Çözeltilerin Hazırlanması.....	14
3.3.1.Parenteral çözeltilerde yer alan yardımcı maddeler.....	13
3.3.1.1Çözücüler.....	14
3.3.1.2. Tamponlama ajanları.....	15
3.3.1.3.Antioksidanlar.....	16
3.3.1.4. Antimikrobik maddeler.....	18
3.3.1.5. Tonisiteyi ayarlayıcılar.....	19
3.3.2.Formülasyonların oluşturulması.....	20
3.4. Parenteral Preparatların Sterilizasyonu.....	21

III

3.5.3.1.3.1. İkinci derece reaksiyonlar.....	46
3.5.3.1.3.2. Pseudo birinci derece kinetik reaksiyonlar.....	47
3.5.3.2. Bozunma üzerine sıcaklığın etkisi.....	47
3.6. Kullanılan Etken Maddeler Hakkında Ön Bilgiler.....	49
3.6.1. Aminofilin.....	49
3.6.2. Furosemid.....	51
3.6.3. Prokain.....	53
3.6.4. Promazin.....	56
3.6.5. Verapamil.....	58
4. MATERYAL VE METOD.....	62
4.1. Materyal.....	62
4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	62
4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler.....	63
4.1.3. Kullanılan çözünme ortamları.....	63
4.1.3.1. Tampon çözeltiler.....	63
4.1.3.1.1. Aminofilin çözeltilerinde kullanılan tampon sistemleri.....	64
4.1.3.1.2. Furosemid çözeltilerinde kullanılan tampon sistemleri.....	64
4.1.3.1.3. Prokain çözeltilerinde kullanılan tampon sistemleri.....	65
4.1.3.1.4. Promazin çözeltilerinde kullanılan tampon sistemleri.....	66

IV

4.1.3.1.5. Verapamil çözeltilerinde kullanılan tampon sistemleri.....	66
4.2. Yöntemler ve Deneyler.....	68
4.2.1.Etken maddeler üzerinde yapılan tayinler.....	68
4.2.1.1. Etken madde miktarlarının saptanması.....	68
4.2.1.1.1. Aminofilin.....	68
4.2.1.1.1.1. Aminofilin formülasyonlarında miktar tayini yöntemi.....	69
4.2.1.1.2. Furosemid.....	69
4.2.1.1.2.1. Furosemid formülasyonlarında miktar tayini yöntemi.....	70
4.2.1.1.3. Prokain.....	70
4.2.1.1.3.1. Prokain formülasyonlarında miktar tayini yöntemi.....	71
4.2.1.1.4. Promazin.....	71
4.2.1.1.4.1. Promazin formülasyonlarında miktar tayini yöntemi.....	72
4.2.1.1.5. Verapamil.....	72
4.2.1.1.5.1. Verapamil formülasyonlarında miktar tayini yöntemi.....	73
4.2.2. Parenteral çözeltilerin hazırlanması ve sterilizasyonu.....	73
4.2.2.1. Çözelti formülasyonlarının yapıları ve hazırlanması.....	73
4.2.2.2. Çözeltilerin sterilizasyonu.....	77
4.2.2.2.1. Otoklav içinde farklı yerleşimin bozunma üzerine etkisinin incelenmesi.....	78
4.2.2.2.2. Farklı otoklavların bozunma üzerine etkisinin incelenmesi.....	79

4.2.2.3.	Çözeltilerde sterilizasyondan sonra yapılan kontroller.....	79
4.2.2.3.1.	Organoleptik kontroller.....	79
4.2.2.3.2.	pH değişimi.....	80
4.2.2.3.3.	Etken madde miktar tayini.....	80
4.2.2.4.	Stabilitenin incelenmesi.....	81
4.2.2.4.1.	Stabilite ortamlarının seçimi ve deneylerin yürütülmesi.....	81
4.2.2.4.2.	Kinetik hesaplamalar ve sonuçların değerlendirilmesi.....	81
4.2.2.5.	İstatistiksel analiz yöntemleri.....	83
5.	BULGULAR.....	85
5.1.	Etken maddeler üzerinde yapılan tayinlere ilişkin bulgular.....	85
5.1.1.	Etken madde miktarının saptanması.....	85
5.1.2.	Aminofilin, Prokain ve Promazine ait IR spektrumları.....	90
5.2.	Çözeltilerin Otoklavlanmasından Sonra Yapılan İncelemelere İlişkin Bulgular.....	91
5.2.1.	Organoleptik kontrollere ilişkin bulgular.....	91
5.2.2.	pH değişimine ilişkin bulgular.....	93
5.2.3.	Etken maddelerin sterilizasyon süresine bağlı olarak bozunmasının incelenmesine ilişkin bulgular.....	94
5.2.3.1.	Otoklav içi dağılımın bozunma üzerine etkisinin incelenmesi	94
5.2.3.2.	Farklı otoklav kullanılmasının bozunma üzerine etkisinin incelenmesi.....	103

VI

5.3. Maddelerin Raf Ömrü Üzerine Otoklavlanmanın Etkisinin İncelenmesi.....	107
5.3.1. Hızlandırılmış stabilite testlerine ilişkin bulgular.....	107
6.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	137
6.1. Organoleptik Değişimlerin İncelenmesi.....	138
6.2. pH Etkisinin İncelenmesi.....	139
6.3. Sterilizasyon Süresine Bağlı Değişimlerin İncelenmesi.....	143
6.3.1. Otoklav içi yerleşime dayalı değişimlerin incelenmesi.....	145
6.3.2. Farklı otoklav kullanılmasına dayalı değişimlerin incelenmesi.....	146
6.4. Hızlandırılmış Stabilite Test Sonuçlarının İncelenmesi.....	147
6.5. Sonuç.....	148
7. ÖZET.....	150
8. SUMMARY.....	152
9. KAYNAKLAR.....	154

2. ÖNSÖZ

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

Çalışmalarım sırasında büyük ilgi ve desteğini gördüğüm bilgi ve tecrübeleriyle bana yardımcı olan, tez yöneticim, Sayın Prof. Dr. Kandemir CANEFE'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında zaman zaman bilgilerine başvurduğum ve her konuda ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Prof. Dr. Necati DİKMEN'e özellikle teşekkür etmek isterim.

Çalışmada yer alan büyük kapasiteli otoklav ve IR spektralfotometresinin kullanımına olanak sağlayan ve bu konuda yardımlarını esirgemeyen başta Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eczacılık Bölümü Başkanı Sayın Prof. Dr. Aşkın İŞİMER olmak üzere tüm bölüm elemanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmadaki grafiklerin çizimi sırasında bilgisayar kullanımı için yardımlarını gördüğüm Uzm. Ecz. Altan YÜKSEL'e, beni destekleyen ve yardımcı olan başta Ecz. Demet BAYEL olmak üzere tüm arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bu çalışmada kullanılan etken madde ve preparatları temin eden Türk Hoechst, Wyeth, Sandoz ve Knoll Firmalarına teşekkürlerimi sunarım.

3. GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

3.1. Giriş ve Amaç

Çoğunlukla yataklı tedavi kurumlarında acil ve ağır durumlarda hastaya damar içi, adale içi v.b. yollarla enjekte edilerek kullanılan ve eczacılık teknolojisinde imâlatları çok özel ortam, uygulama ve aşırı titizlik gerektiren parenteral preparatların ısı ile yapılan sterilizasyon işlemleri birçok stabilite sorununu da beraberinde getirmektedir. Otoklavda tatbik edilen sıcaklıklara ve işlem süresine duyarlı olan bazı etken maddelerin parenteral çözeltileri böylece daha imâlat prosedürü sırasında yüksek orranda aktivite kaybına uğrayabilmekte, ilacın tedavi değeri yokolduğu gibi, sıcaklık ve sterilizasyon süresinin etkisiyle oluşabilen zararlı parçalanma ürünleri ilaçtan yarar beklerken zarar verebilmektedir.

Bu konuda yapılan araştırmaların sınırlı ve yetersiz olduğu, çoğunlukla parenteral amaçla kullanılan klasik birkaç etken madde (Örneğin: Dekstroz gibi) üzerinde yoğunlaştığı anlaşıldığından

Çalışmamızda özellikle Türkiye'de kullanılan ve farmakope ve diğer referans kitaplarda (103, 126) ısı ile sterilize edildiği belirtilen parenteral preparatların seçilen örnekleri üzerinde sterilizasyon sıcaklığının ve süresinin etken madde stabilitesine etkisinin araştırılması ve laboratuvarımızda imal edilen benzer yapıya sahip formülasyonlarla karşılıklı olarak stabilite parametrelerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Bunun yanısıra ısı ile sterilize edilebildiği belirtilen etken maddelerin parenteral çözeltilerinin kaynaklarda yer alan pH aralığının alt ve üst sınırına doğru kaydığı durumlarda stabilitelerinin ne yönde etkileneceği konusunda yeterli çalışma olmamasından hareketle, çalışmamızda pH'sı belirtilen pH aralığının sınır bölgelerine kaydırılmış olarak stabilitelerinin incelenmesi öngörülmüştür.

Son olarak ısı ile sterilizasyon işleminin (otoklavlamanın) parenteral amaçlı preparatın içerdiği etken maddenin raf ömrü üzerine etkisinin hızlandırılmış stabilite incelemeleri ile de incelenmesi ele alınmıştır.

3.2. Parenteral Preparatlarla İlgili Genel Bilgiler

Parenteral preparatların tanımları çeşitlilik göstermektedir. Bir yazar; "Parenteral terimi, deri dokusunun bir veya çok katlı tabakaları arasına enjekte edilerek verilen steril dozaj şekilleri için kullanılır. Yunan'ca 'para' ve 'enteron' kelimelerinden türetilmiştir. Bağırsaklar dışı anlamına gelir, oral yol dışındaki diğer yollarla verilen dozaj formları için kullanılır." diye tanımlanmaktadır (130).

Son yıllarda yazılmış olan kaynaklarda ise; "İnjesiyonlar, deri, mukoz veya seröz membranlar içine veya arasına uygulanan ve enjesiyon yolu ile vücuda verilen sıvı preparasyonlardır." şeklinde tanımlanır (7,8,9,11,35,46,57).

Parenteral preparatlar, deri ve mukoza membranları gibi bir ilk geçiş etkisine uğramadan doğrudan kana verildikleri için mikrobiyolojik bulaşma ve toksik komponentlerden uzak olmalı ve son derece saf olmalıdır(9,21). Bu ürünlerin formülasyonlarında kullanılan bütün komponentler ve yöntemler fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik orijinli her türlü kontaminasyonu mümkün olduğunca elimine edecek şekilde tasarlanmalı ve buna uygun olarak seçilmelidir (9,34,35).

Kan damarlarına enjesiyon yolu ile verilen 50 ml'den büyük hacimli çözeltiler, "serum veya infüzyon" olarak adlandırılırlar. Bunlar beslemek ve kalori vermek, elektrolit dengesini ayarlamak, plazma hacmini çoğaltmak ve organizmadan zararlı maddeleri uzaklaştırmak amacı ile kullanılırlar(11,57,126).

3.2.1. Genel özellikleri

Parenteral preparatlar doğrudan vücut dokuları veya kan dolaşımı içine dahil oldukları için pek çok koruyucu mekanizmayı harekete geçirirler. Bu yüzden parenteral çözeltiler;

- Berrak,
- Kan plazması ile izotonik,
- Steril,
- Projensiz,
- Dayanıklı,
- Uygun pH değerine sahip olmalı (21,108) ve
- Yabancı muallak madde içermemelidir(21,57).

Parenteral preparatların kullanımı, üstünlüklerinin sayısı ile orantılı olarak artar.

1.İlaçlar oral yolla verildiklerinde birtakım bariyerleri geçip absorbe olmaları gerektiği için, etki yerine ulaşip etkilerini göstermeleri uzun zaman alır. Fakat kardiyak arrest, astım ve şok gibi klinik yönden çok fazla önem taşıyan durumlarda derhal bir fizyolojik cevap alınabilmesi için, özellikle intravenöz yolla verildiğinde, parenteral preparat doğrudan kana uygulandığından kısa sürede etki yerine ulaşip, etkisini gösterdiği için, tercih edilir (11,130).

2.Oral yolla verildiğinde düzensiz ve güvenilir bir absorpsiyon gösteren ilaçların gastrointestinal sistemde görülebilecek zararlı etkilerini ortadan kaldırmak amacıyla parenteral olarak verilmeleri tercih edilir(11).

3.İnsülin, bazı hormon preparatları ve antibiyotikler gibi oral yolla alındığında mide salgısı ve bağırsak hareketleri ile bozunan ilaçlar için parenteral yolla verilmiş bir avantajdır(35,130).

4. Hastanın baygın veya yutkunma güçlüğü göstermesi gibi nedenlerle oral yolla tedavinin yapılamadığı durumlarda; diş hekimliği ve anestezi gibi alanlarda lokal etki oluşturulması amaçlandığında enjeksiyon yolu kullanılabilir(35,130).

5. Parenteral formlar uzatılmış veya sürekli etki istenilen durumlarda da kullanılabilir. Örneğin: Uzun etkili steroidler, intra-artikular yolla; uzatılmış etkili penisilinler ise intramüsküler yolla enjekte edilebilir(131).

6. Hastaya göre dozaj şekli önceden hesaplanabildiği için güvenilir bir doz-cevap ilişkisi elde edilebilir. Bu yüzden vücutta ilaç seviyesinin kontrolünde bu yolla uygulama tercih edilir(11,130).

7. Ayrıca elektrolit dengesinin sağlanmasını ve ciddi sıvı kaybının giderilmesini de sağlar(11,35,130).

Parenteral preparatlarla tedavinin bu üstünlüklerinin yanısıra bazı sakıncaları da vardır:

1. İlacın uygulanabilmesi için tecrübeli personel, özel araçlar ve daha uzun zaman gerektirmesi, uygulama sırasında tam bir asepsinin sağlanması ve diğer dozaj formlarından daha sık olarak hassasiyet reaksiyonları göstermeleri gibi nedenlerden dolayı kullanımları sınırlanmaktadır (7,11,35,130).

2. Deri ve sindirim yolu gibi bir koruyucu sınırdan geçmeden kan dolaşımına katıldıkları için bazı riskler taşırlar (57).

3. Enjeksiyonla birlikte fizyolojik olarak veya iğnenin batması sırasında ağrıya neden olmasından dolayı hasta için rahatsız edicidirler (7,11,130).

4. Parenteral preparatlar çoğunlukla çözelti formunda hazırlanırlar, pek çok etken madde ise çözelti halinde daha kolay bozunduğu için, daha az stabildirler(57).

5. Üretim ve ambalaj açısından diğer dozaj formlarına göre daha fazla harcamaya gereksinim göstermeleri nedeni ile daha pahalıdırlar(11,130).

3.2.2. Uygulama şekilleri

Parenteral preparatlar intravenöz, intraspinal, intramüsküler, subkutan ve intradermal gibi çeşitli yollarla hastaya verilebilmektedir (7,8,11,19,35,46,57,108,130).

Intradermal uygulamada ilaç, derinin iç (dermis) ve dış (epidermis) tabakaları arasına enjekte edilir. Enjeksiyon bölgesinde küçük bir kabarcık oluşturur ve bu yol diagnostik amaç için kullanılır(7).

Subkutan olarak ise ilaç, deri altına- subkutan doku - içerisine enjekte edilir. Süspansiyonlar ve emülsiyonlar enjeksiyon bölgesinde irritasyon ve ağrıya neden oldukları için bu yolla verilemezler(7).

Intramüsküler enjeksiyonlar, subkutan doku ve kası çevreleyen membran iğne yardımı ile aşıldıktan sonra kas içerisine yapılır. Enjeksiyon hacim 2 ml'den fazla olmamalı ve 4 ml'yi kesinlikle aşmamalıdır. Sulu ve yağlı süspansiyonlar ve yağlı çözeltiler bu yolla verilebilir. Çünkü bunlar intravenöz olarak verilirse küçük kapillerlerin blokajına neden olabilir. Az damarlı bir bölgedeki kan damarlarında blokaj meydana gelmesi ise gangrene neden olabilir(7).

Intravasküler yol ile enjeksiyon yapıldığında ilaç absorpsiyona uğramadan doğrudan kana verildiği için etkisini derhal gösterir. Bütün diğer parenteral veriliş yollarında ise kan dolaşımına katılmadan önce ilacın bir

veya daha çok doku hücre duvarını ve son olarak da kan damarı duvarını aşması gerekir. Bu olay çoğunlukla pasif diffüzyonla gerçekleşir(8).

Non-vasküler enjeksiyonda ise ilacın absorpsiyonu; uygulandığı dokunun kan damarları yönünden zenginliğine, enjeksiyondan sonra dokunun hareket ettirilmesine, etken maddenin fiziksel ve kimyasal özelliklerine ve çözelti, süspansiyon veya emülsiyon şeklinde olan dozaj formunun çözücüsü ve pH'sı gibi özelliklerine bağlı olarak gelişir(8).

Öncelikle etken maddenin kan dolaşımındaki fizyolojik etkisi: vücutta dağılım miktarı, plazma proteinlerine bağlanma derecesi, metabolizma ve renal ekskresyon ile eliminasyon hızından etkilenir(8).

Intravenöz ve intraspinal preparatlar, sulu çözeltileri dışında bir başka farmasötik formda çok ender olarak kullanılırlar. Örneğin; emülsiyonlarda, dispers fazın damlacık büyüklüğü dikkatle kontrol edilmiş olmasına rağmen özellikle beyindeki ince kapillerde blokaj oluşturma tehlikesini taşırlar. Bu yüzden intravenöz verilişte bir dezavantaj oluştururlar. Sinir dokularının çok hassas olması ise intraspinal tedavide son derece saf çözeltiler dışında bir formun kullanılmasını engeller (8).

Çözelti, süspansiyon veya emülsiyon formundaki preparatlar intramüsküler, subkutan veya intradermal olarak verilebilir. Hatta katı pelletler subkutan ve intradermal olarak implante edilebilir. Örneğin: estradiol ve deoksikortikosteron asetat gibi bazı hormonlar subkutan olarak pellet şeklinde implante edilirler ve etkilerini haftalarca hatta aylarca gösterebilirler(8,89).

3.2.3. Parenteral preparatların yapıları

Parenteral peraparatlar fiziksel olarak;

-Çözelti,

-Süspansiyon,

-Emülsiyon,

-Uygulamadan hemen önce uygun steril çözücüsü ile karıştırılarak çözelti veya süspansiyon haline getirilen kuru formlar olarak sınıflandırılabilir(8,9,11,34,89).

Lee ve Robinson (104), parenteral preparatlarda kontrollü salımı gerçekleştiren fiziksel metodları şu şekilde sıralamışlardır.

1.Çözelti halinde etken madde molekülleriyle kompleks oluşturan ve/veya ortamın viskozluğunu azaltan polimerlerin kullanılması,

2. Etken maddenin süspansiyonu,

a-Sudaki süspansiyonu,

b-İçerisinde etken maddenin disperse halde olduğu polimer partiküllerinin süspansiyonu.

c-Etken madde mikrokapsüllerinin süspansiyonu,

3.Yağlı çözeltiler,

4.Yağlı süspansiyonlar,

5.Emülsiyonlar,

6.İmplantlar ve pelletler

Çok daha iyi bir etki elde edebilmek için bu yöntemlerin bir veya birkaçının kombine halde kullanılması önerilmektedir(19).

3.2.3.1. Parenteral amaçlı çözeltiler

Parenteral preparatların çözelti formunda hazırlanması her zaman tercih edilen bir yoldur. Çünkü fizyolojik sıvılarla olan geçimliliği ve beklenen biyolojik cevabın çok daha kolay alınmasına imkan veren su, çözeltilerde en çok tercih edilen çözücüdür(8).

Çözeltilerin hazırlanmasında bunun yanı sıra glikoller, alkol veya diğer susuz çözücüler ile bunların sulu karışımları kullanılabilir(19,89). Groves (46), lipide çözünen etken maddelerin parenteral çözeltilerinin hazırlanmasında pek çok güçlüğün bulunduğunu ve çözücü olarak örneğin; alkol veya propilen glikol kullanılmasının daha iyi sonuç vereceğini belirtmiştir.

Parenteral amaçlı çözeltilere genel olarak 'İnjesiyon' adı verilir (129). ve kısaca şöyle hazırlanırlar: Etken madde ve koruyucu gibi bazı yardımcı maddeler uygun çözücüde çözüldükten sonra, gerekli ise tamponlar ile pH'sı ayarlanır. Oluşan bu çözelti küçük gözenekli [0,22 μm -(19) -] membran filitreden süzülür. Sterilizasyonu ise ısıya hassas etken maddeler için genellikle aseptik şartlar altında çalışma ve steril filtrasyon ile sağlanır. Isıya dayanıklı etken madde ile çalışıldığında ise çözelti uygun kaplarına transfer edildikten sonra, ya da edilmeden önce nemli ısı ile (otoklav) sterilize edilir. Otoklav sterilizasyonunun diğer yöntemlere göre daha fazla tercih edilmesinin nedeni otoklav sterilizasyonu ile elde edilen sterilitenin daha güvenilir olmasıdır(89).

Ayrıca injeksiyonların ve infüzyon çözeltilerinin bulanıklığını ve herhangi bir renklenmeyi elimine edecek bir yöntemle üretilmesi gerekir. Bu çözeltiler genellikle üretim sırasında bir yerden başka bir yere transferleri sırasında yeterli akma hızına sahip olmalarının sağlanması ve steril filtrasyon veya çok küçük gözenekli filtrelerden süzülmeleri sırasında filtrenin gözeneklerinin tıkanmasına engel olmak için bir önfiltrasyona tabi tutulurlar (19).

Protein çözeltilerinin süzülmesi sırasında bunların membran filtreler tarafından adsorblanma kuvvetinin çok fazla olduğu bilinmeli ve bu çözeltilerin ne kadar zor elde edildiği, bunun yanı sıra maliyeti gözönüne alınarak, membran yüzeyi ile etkileşmelerini en aza indirecek filtreler kullanılmalıdır. Bu amaçla hidrofilik poliviniliden diflorür ve hidroksil-modifiye edilmiş hidrofilik poliamid içeren membran kullanılabileceği ileri sürülmüştür(2).

Bazı araştırmacılar ise morfin injeksiyonluk çözeltisinin değişik saklama şartları altındaki stabilitesini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre intratekal olarak kullanılan injeksiyonluk morfin çözeltisinin raf ömrünün 1 yıl olduğunu belirtmişlerdir(33).

3.2.3.2. Parenteral amaçlı süspansiyonlar

Parenteral süspansiyonlar, çözünmeyen katı partiküller nedeni ile disperse olmuş, çok fazlı heterojen sistemlerdir.

Etken maddenin parenteral amaçlara uygun sulu çözücülerde çözünmediği, çözeltisinin stabil olmadığı durumlarda, sürekli etki elde edilmesi istendiğinde parenteral süspansiyonlar hazırlanabilir.

Özellikle, intramüsküler ve subkutan olarak kullanılırlar. Çünkü süspansiyonlar oluşturulması en zor parenteral formlardan olduğundan uygun ürünü oluşturabilmek için değişkenlerin çok dikkatle dengelenmesi gerekir(35). Fakat yine de parenteral süspansiyonların kullanımı pek çok problemi beraberinde getirir. Çünkü kullanılacağı zamana kadar kolaylıkla süspande olabilme ve 18-21 çaplı iğneden geçebilme yeteneğini korumasından önce, daha hazırlanma aşamasında, final kaplarına aktarımı ve bir yerden bir başka yere transferi sırasında kekleşme göstermemelidir. Özellikle çok dozlu kaplara ambalajlandığında hastaya tam dozda ilaç verilebilmesi için kolaylıkla süspande olmalı ve bunu raf ömrü boyunca korumalıdır.

Bu amaçları gerçekleştirebilmek için etken maddenin kristal şekli, partikül büyüklüğü ve şekli, ıslanabilirliği, çökme hızı ve reolojik özellikleri incelenmelidir (7).

Süspansiyonların reolojik özellikleri,

1. Kolay dolum,
2. Saklama ve transfer (yükleme) sırasında ayrışmasının önlenmesi,
3. İnjekte edilebilme niteliklerini belirler (35).

Boylan, bir çalışmasında prokain penisillin G süspansiyon formülünün reolojik özelliklerinin değişik şartlar altında incelendiğini ve yüksek sıcaklık şartlarının süspansiyonun reolojik özelliklerinin saptanmasında kullanılamayacağını belirtmiştir (20).

3.2.3.3. Parenteral amaçlı emülsiyonlar

Emülsiyonlar, çok küçük damla şeklindeki partiküllerin disperse edildiği ve bunların koalesansının önlenmesi için emülgatör olarak yüzey aktif maddelerin ortama ilave edildiği, termodinamik olarak stabil olmayan sistemlerdir (7,19,35).

Parenteral emülsiyonlar çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır.

1. S/Y allergen maddelerin emülsiyonu (Subkutan)
2. Y/S uzatılmış etkili depo emülsiyonu (İntramüsküler),
3. Y/S besleme emülsiyonu (İntravenöz).

Parenteral emülsiyonlarda en büyük problem, iç fazı oluşturan dam-

lacıkların partikül büyüklüğünün 1-5 μm arasında olması ve uniformluğunu raf ömrü boyunca korumasının zorluğudur. Ayrıca kullanılan emülgatör ve stabilizörlerin nontoksik özellik taşımasının getirdiği kullanım sınırlamaları ve kullanılan yağ fazının ransitleşmesi nedeni ile emülsiyonların üretimi zordur (7,8,34).

İntravenöz olarak kullanılan emülsiyonların, partikül büyüklüğü çok önemli olduğu için bunların yapımları ve kontrolleri sırasında bu özelliklerinin önemle incelenmesi gerekir. İntravenöz uygulamadan sonra katı partiküllerin sistemik dolaşıma geçebilmeleri için öncelikle pulmonar sistemden geçmeleri gerekir. Sato (59) 4 μm den büyük çaplı katı partiküllerin akciğer dokusunda tutulduğunu bulmuştur. Daha sonraki yıllarda ise Fujita ve arkadaşları (59) partikül büyüklüğü ile toksisite arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Emülsiyondaki partiküllerin 6 μm 'den büyük olması durumunda kan damarlarını tıkayarak emboliye neden olduklarını bulmuşlardır. Avrupa Farmakopesi (12) infüzyonluk parenteral preparatların partikül büyüklüğünün 5 μm 'den büyük olmaması gerektiğini bildirmiştir. Fakat küçük hacimli olanlar için bir limit verilmemiştir. Ama yine de 5 μm 'den büyük partiküllerin tolere edilebileceğinin düşünülmesi akılcı bir yaklaşım değildir (59).

Modern emülsiyonlarda partikül büyüklüğünün 1 μm veya daha az olması istenmektedir. Wretlind kanda bulunan ve "chylomicra" adı verilen katı partiküllerin çapına (0,5-1 μm) yakın olduğu için 1 μm 'lik partikül büyüklüğünü önermiştir(59).

Jeppson ve arkadaşları (59) İntravenözlük, diazepam içeren emülsiyonların partikül büyüklüğü dağılımı üzerine bir çalışma yapmışlar ve deneyler sonunda bu tipte hazırlanmış olan formülasyonlarının klinik uygulama için uygun olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca özellikle in vivo hayvan deneyleri ile, emülsiyon şeklinde kullanıldığında toksisitenin, propilen glikol ile hazırlanmış parenteral çözeltilerinden daha az olduğunu göstermişlerdir.

Von Dardel ve arkadaşları (59) yaptıkları küçük çaplı bir araştırmada klinik olarak emülsiyon taşıyıcı içersinde kullanılan diazepamın, Valium® injeksiyonluk çözeltisi ile karşılaştırıldığında önemli bir fark saptanamadığını , fakat enjeksiyon bölgesinde oluşan ağrının belirgin bir şekilde azaldığını belirtmişlerdir.

Ayrıca katı (fat) emülsiyonlar üzerinde yapılan pek çok çalışmada bunların taşınması gereken özellikler ve etkileri incelenmiştir (32,38,55,63,69,84,90,98,122,134-137,143).

Parenteral amaçla kullanıldığı için bunların da diğer parenteral preparatlar gibi otoklavlanmaları gerekir. Fakat yüksek sıcaklıklar dispers fazın koalesans göstermesine; aşırı titreşme de kremalaşma hızının artmasına neden olabilir. Az miktarda ilave edilen jelatin, dekstran ve metilselülozun emülsiyonların stabilitesine yardımcı olduğu belirtilmiştir(8).

Johnson ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda ısının etkisini incelemişlerdir(61,62). Perflorodekalin emülsiyonunda otoklav sıcaklığı ile yüzey aktif maddenin bulut noktası arasında kuvvetli bir paralellik olduğunu bulmuşlardır.

3.2.3.4. Katı formlar

Çözelti halinde stabil olmayan etken maddenin ürünlerinin hazırlanmasında kuru formu tercih edilir (19). Bu formda hazırlanan parenteral preparatların dezavantajı, kullanılmadan hemen önce uygun çözücüsü ile süspande edilmesi veya yeniden oluşturulmasıdır.

Hazırlanmış kuru form ampul, injeksiyon şisesi veya infüzyon şişelerine steril halde doldurulur ve ayrı bir ampul veya şişede bulunan yine steril olan çözücüsü ile birlikte ambalajlanır (7). Kullanılmadan hemen önce

veya kısa bir süre önce her iki ambalaj içeriği karıştırılarak amaçlanan form (süspansiyon veya çözelti) elde edilir. Eczacı, hemşire ve doktorun bu oluşacak final formu bilmesi çok önemlidir. Çünkü eğer çözelti oluşturulması gerekiyorsa tozun tamamen çözünmesinin sağlanması gerekmektedir. Ve bu gerçekleşmeden de uygulama yapılmamalıdır (19,35).

Ayrıca bunlar da diğer sıvı dozaj formların taşıdığı bütün özellikleri taşımaktadır (7).

Bu kuru katı formlar, steril kristalizasyon, liyofilizasyon veya püskürterek kurutma yöntemleri ile hazırlanırlar.

3.3. Parenteral Çözeltilerin Hazırlanması

3.3.1. Parenteral çözeltilerde yer alan yardımcı maddeler

Parenteral preparatların üretimi sırasında çözülmesi gereken pek çok teknik problem vardır. Bu preparatların kaliteli, etkin ve güvenli olmasını sağlamak için bir takım yardımcı maddelerin ilave edilmesi gerekir (19,34).

Parenteral formülasyonlarda kullanılan bütün maddelerin, gerek etken madde, gerekse yardımcı maddelerin çok iyi kalitede olması gerekir. Kalıntılar açık, kesin ve tam olarak bilinmeli, kaba kirliliklerden, mikrobik ve pirojenik bulaşmadan uzak tutulmuş olmalıdır (11).

3.3.1.1.Çözücüler

Parenteral çözeltilerin hazırlanması için seçilen çözücünün, etken maddenin çözünürlüğünü, stabilitesini ve emniyetini sağlaması gerekir(34). Seçilen bu çözücü toksisite, irritasyon ve hassasiyet oluşturmamalı ve özellikle de farmakolojik olarak bir etkiye sahip olmamalıdır. Ayrıca etken madde ile olumsuz yönde etkileşmemeli, kırmızı kan hücrelerinin hemolizine neden olmamalı ve de fiziksel ve kimyasal olarak stabil olmalı, pH değişikliklerinden etkilenmemelidir (7,19).

Vücudun doğal taşıma sistemi su ile olduğu için, iyi tolere edildiği ve güvenli ve kolay bir uygulama sağladığı için en ideal çözücü, sudur(7,11). Parenteraller için kullanılan su "injeksiyonluk su" olarak adlandırılır ve taşınması gereken özellikler çeşitli kaynaklarda monoğraflar halinde verilmiştir(21,93,126).

Pek çok etken madde, su ile hazırlanan preparasyonlarında çözünme ve instabilite gösterebilir. Etken maddenin çözünürlüğünü arttırmak için veya hidrolitik bozunmayı azaltmak için su ile karışabilen bir yardımcı çözücü kullanılabilir. En çok kullanılan su ile karışabilen çözücüler etil alkol, gliserin, dimetilasetamid, propilen glikol ve polietilen glikol'dür. Fakat Carleton (59), yaptığı bir çalışmada alkol ve propilen glikolün farmakodinamik olarak inert olmadığını ve intravenöz uygulamadan sonra ağrı ve trombofilebite neden olacağını belirtmiştir.

Ayrıca 2 ayrı etken madde ile yapılan çalışmalarda çözeltinin stabilizasyonuna yardımcı çözücü olarak propilen glikol 400'ün daha kullanılabilir olduğu bildirilmiştir(16,116).

Parenteral prepatlarda kullanılmak üzere seçilen susuz çözücülerin bir takım kriterlere uyması gerekir (133). Örneğin; renksiz, kokusuz ve tatsız olması gibi organoleptik özelliklerinin yanı sıra, kolayca enjekte edilebilmesine izin verecek viskozlukta olmalı, pH'sı ve iyonik kuvvetleri vücut sıvıları

ile uyumlu olmalı, ısı ile sterilizasyonu sırasında problem çıkartmamalı, v.b.dir. Susuz çözücülerde kendi aralarında su ile karışabilen ve su ile karışmayan çözücüler olmak üzere ikiye ayrılır. Su ile karışanlardan daha önce söz edilmişti. Su ile karışmayanlar ise; sabit yağlar, etil oleat, izopropil miristat ve benzil benzoat şeklinde sıralanabilir.

Propilen glikol suda stabil olmayan bazı etken maddeler için çözücü olarak kullanılabilir. Spiegel ve Noseworth (34), % 60'lık propilen glikolün barbitüratların stabilitesini arttırdığını bildirmişlerdir.

Susuz çözücülerden, sabit yağlar içinde en çok kullanılanları; susam yağı, pamuk tohumu yağı, mısır tohumu yağı, fındık yağıdır (133). Bu yağlarla çalışıldığında, bazı hastalarda allerjik reaksiyonlara neden olabilecekleri düşünülerek, etiket üzerinde mutlaka adlarının belirtilmesi gerekir. Ayrıca sabit yağlar vücut sıvıları ile karışmadığı için (7,8,19,34,35) suda çözünen etken maddenin yağlı süspansiyonları ile uzatılmış etkili ilaçlar yapılabilir. Örneğin: Flufenazin esterlerinin yavaş salınmasını sağlamak için susam yağı kullanılabileceği ve bu preparatın İntramüsküler olarak enjekte edilebileceği bildirilmiştir (19).

3.2.1.2. Tamponlama ajanları

Etken maddelerin çözünürlüğünü ve stabilitesini etkileyen faktörlerden birisi de ortamın pH'sıdır (35) . Saklama sırasında preparatta bozunma ürünlerinin oluşması, ürünün temas halinde olduğu plastik veya cam ambalaj materyalleri ile etkileşmesi ve ambalaj içindeki plastik veya kauçuk komponentlerden difüze olan havadan gaz ve buharların sızması gibi nedenlerden dolayı ortamın pH'sı değişebilir. bu durumu önlemek için tamponlar kullanılır (8,19,34,35). Flynn (42) farmasötik sistemlerin pH kontrolü hakkında kapsamlı bilgiler vermiştir.

Parenteral prepatlarda kullanılan tampon sistemi, ilacın raf ömrü sırasında stabilitesini koruyacak ve vücuda enjekte edildiğinde vücut sıvıları tarafından kolaylıkla uygun pH'ye getirilebilecek tampon kapasitesine sahip olmalıdır (8,19,35). İkinci nedenden dolayı maksimum biyolojik etkinlik elde etmek için kanın pH'sına yakın pH'lar tercih edilmelidir (8,35).

Parenteral amaçla en çok kullanılan tampon sistemleri; asetat, sitrat ve fosfat tampon sistemleridir (7,8,19,34,35). Bunların seçiminde gözönünde tutulması gerekenler şöyle sıralanabilir (8):

-Etkinlik aralığı,

-Konsantrasyon,

-İlaç üzerindeki kimyasal etkisi.

Pek çok araştırmacı, parenteral preparatlar üzerine tamponların etkisini incelemiş ve bunların tampon kapasiteleri ile ürünün stabilitesi ve aktivitesine etkisini bildirmişlerdir (41,49,82,138,148).

3.2.1.3. Antioksidanlar

Oksijene hassas pek çok etken madde, ampul/şişe içerisinde bulunabilen çok az miktardaki hava ile, özellikle de ısı ile sterilizasyon sırasında, oksidatif bozunmaya uğrarlar (35,37). Maddeleri ve çözeltilerini oksidasyondan korunmak için antioksidan maddeler ilave edilir.

Antioksidanlar etkilerini iki yolla gösterirler (19,34,35):

1. İlk uyarma etkisiyle kendileri oksitlenirler(İndirgen ajan gibi davranırlar).

2. Oksidatif reaksiyon zincirini bloke ederler.

Morfin çözeltileri pH'ya bağımlı olarak oksidatif bozunmaya uğrarlar. pH 2-5 arasında oksidasyon hızı yavaşken, pH arttıkça oksidasyon da artar. Morfin çözeltilerinin stabilizasyonu için pH'nın düşürülmesi veya askorbik asit gibi bir antioksidanın ilave edilmesi önerilmiştir (148).

Smith ve Stevens (117) parenteral preparatlar için en çok kullanılan antioksidanın sülfüröz asit tuzları olan sodyum sülfid, sodyum metabisülfid ve sodyum bisülfat olduğunu bildirmişlerdir. Epinefrin (37), apomorfin, fizostigmin, salisilatlar gibi etken maddeler için antioksidan olarak bi sülfid önerilmektedir (35). Bu antioksidanların seçiminde ürünün final pH'sına uygunluğuna ve sülfüröz asit tuzunun SO₂'e eşdeğer miktarına dikkat edilmelidir (111).

İndirgen ajan olarak etki gösteren antioksidan olarak sülfüröz asit tuzları yanında askorbik asit ve tiyoüre de kullanılır (34).

Higuchi ve Schroeter (8) etken madde molekülleri ile bisülfidler arasındaki etkileşmeye , Halaby ve Mattocks (50) da peritoneal dializ çözeltilerince absorblanmış olan sodyumbisülfidin toksisite gücü konusuna dikkat çekmişlerdir. Ayrıca pek çok araştırmacı da sülfüröz asit tuzları ve oksidatif reaksiyonları katalizleyen metal iyonları ile kompleks oluşturarak etki gösteren askorbik asit, sitrik asit, tartarik asit ve etilen diamintetraasetat tuzları ile ilgili pek çok araştırma yapmışlardır (1,111,149).

İntretekal formülasyonlara asla antioksidan ilave edilmemelidir. Bu yüzden de formülasyonları son derece dikkatle gerçekleştirilmelidir. Deeks (33), intratekal morfin injeksiyonunun formülasyonunda antitoksidan kullanılmadığı zaman, morfinin psödomorfin ve morfin IV'e parçalandığını göstermiştir.

3.3.1.4. Antimikrobik maddeler

Antibakteriyel maddeler, çok dozluk ve çözücü olarak su kullanılan parenteral preparatlara, sterilizasyon metoduna bakılmaksızın, etken maddenin monografında yasaklanmadıkça ve etken maddenin kendisi bakteriostatik etkiye sahip olmadıkça, mutlaka ilave edilmelidir (34,35).

Sykes 1958 de parenteral kullanım için seçilecek koruyucunun özelliklerini şöyle özetlemiştir (120).

-Bulaşan mikroorganizmaları öldürmeli veya gelişimini önlemeli,

- Uzun süre etken madde ile geçimli olmalı ve ürünün etkisini değiştirmemeli,

-Kauçuk tıplar tarafından çok yavaş absorblanmalı ve

-Düşük toksisiteye sahip olmalıdır.

Allwood ise (46) bunlara ek olarak;

-Vejetatif bakterilerin yanı sıra mantarları da içeren geniş bir spektruma sahip olması,

-Geniş bir pH aralığında aktif olması,

-Kap ile etkileşmemesi,

-Otoklav ile sterilizasyon gibi yüksek sıcaklıklarda stabil olması gibi özelliklerinin de bulunması gerektiğini belirtmiştir.

Antimikrobiyal maddelerin, etken madde ve diğer yardımcı maddeler ile kombine halde bulunduğu etkinliği ve stabilitesi dikkatle incelenmelidir (132). Pek çok yayında koruyucunun etken madde, yüzey aktif maddeler ve kauçuk tıplar ile bağlandığı ve etkileştiği bildirilmiştir (14,35,67,150).

Kostenbauder (14) antimikrobik aktivitenin makromoleküllü maddelerle bağlanma nedeniyle oldukça azaldığını göstermiştir. Ayrıca antimikrobiyal etkinin koruyucunun serbest formunun konsantrasyonuna bağlı olduğunu ve serbest antimikrobiyal madde konsantrasyonunun polisorbit- 80 gibi bir non-iyonik yüzey aktif maddeyle birlikte olduğunda azalacağını göstermiştir.

Kauçuk tıplar ve bunlardan salınan kalıntıların çözeltideki antimikrobik madde konsantrasyonunu ve aktivitesini azalttığını Lachman ve arkadaşları (14,67) değişik kauçuk tipleriyle koruyucuların etkileşmesini inceleyerek bulmuşlardır. Doğal ve neopren kauçuk ile önemli derecede azalma olduğunu, diğer taraftan butil kauçuk ile azalma olmadığını bildirmişlerdir.

Antimikrobik maddenin etkinliği USP (126) de belirtilmiş olan belirleyici (Challenge) test ile saptanmalıdır.

3.3.1.5. Tonisiteyi ayarlayıcılar

Parenteral preparatlar, enjeksiyon bölgesindeki ağrıyı azaltmak ve kan ile aynı tonüste olmalarını sağlamak için izotonik olarak hazırlanmalıdır. İzotonik çözeltiler biyolojik çepere, fizyolojik konsantrasyondaki çözeltilerin yaptığı osmatik basınca eşit basınç yapabilen çözeltilerdir (57).

Çözeltiler fizyolojik konsantrasyonda veya fizyolojik direnç verecek dengede değilse deindikleri hücre çepelerinden suyun içeri veya dışarı akması gibi değişikliklere dayanarak, ağrıdan başlayarak hücreyi öldürebilecek kadar kötü durumlara neden olabilir (108). İngiliz farmakopesi, İntramüsküler, İntadermal ve Subkutan olarak verilecek parenteral preparatların mümkün olduğunca izotonik hazırlanma gerekliliğini belirtmiştir (21).

Bir çözeltinin izotonik olup olmadığının hesaplanması için pek çok metod kullanılmaktadır (76). Fakat izotoniklik bu yöntemlerle hesaplandıktan çok biyolojik hücre sisteminden çözeltiyi ayıran yarıgeçirgen bir canlı membran olan, kırmızı kan hücrelerini kuşatan membranın geçirgenliğine bağlıdır. Bu yüzden hazırlanan formülasyonlar biyolojik sistemde test edilmedikçe izotonik oldukları iddia edilemez (8).

Husa (1944), Hartman (1957) ve Thomasson adlı araştırmacılar, kırmızı kan hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen bir hemolitik metod geliştirmişlerdir (8,35) Son yıllarda ise Reed ve Yalkowsky adlı araştırmacılar İntramüsküler olarak kullanılan NaCl çözeltileri ile karışım halindeki bazı yardımcı çözücülerin hemolitik gücünü saptamak için yeni bir hemolitik metod geliştirmişlerdir (101,102).

3.2.2. Formülasyonların oluşturulması

Parenteral preparatların büyük çoğunluğu çözelti formunda hazırlanmaktadır. Bir çözeltinin hazırlanması basit olarak şöyle özetlenebilir (108):

- Etken madde ve yardımcı maddelerin uygun bir çözücü veya çözücü karışımında çözülmesi,
- Uygun gözenek büyüklüğüne sahip filtrelerden süzülmesi,
- Ampul, İnjektör ve infüzyon şişesi gibi final kaplarına doldurulması,
- Sterilizasyon (çoğunlukla otoklavlama)
- Ambalajlama.

Olabildiğince az miktarda kalıntı veren etken madde veya yardımcı maddeler injeksiyonluk su veya uygun bir çözücüde çözüldükten sonra, bozunma ve yabancı bulaşıklıkların varlığını gösteren partiküllerden arındırılması amacıyla süzülür. Bunun için cam, porselen veya membran filtreler kullanılır. Membran filtreler, tek biçimli gözeneklere sahip olmaları, çok hızlı süzme yapmaları asidik ve bazik pek çok çözeltiye dayanıklı olmaları, hafif olmaları ve nem çekmemeleri gibi üstünlüklerinden dolayı daha çok tercih edilir. Fakat bunların da çabuk tıkanmaları ve tekrar kullanılamamaları gibi sakıncaları vardır.

Parenteral preparatlar için kullanılan kaplar, ürünün etkinliğini, stabilitesini, toksisitesini ve emniyetini etkilediği için ürünün tamamlayıcı bir parçası olarak düşünölmeli ve dikkatle incelenerek seçilmelidir (35). Parenteral çözeltilerin konulduğu şişeler, ampuller, kartuşlar ve otomatik injektörlerin hepsi ya cam, yada plastik materyalden yapılmışlardır (57).

Etken maddenin ısıya hassas olup olmamasına göre bütün parenteral preparatlar başta veya final kaplarına doldurulduktan sonra uygun bir sterilizasyon yöntemi ile sterilize edilirler.

Tüm bu işlemler ortamdan ürünün herhangi bir bulaşmaya maruz kalmasının önlenmesi için özel giysiler giymiş personel tarafından; ısı, nem ve toz bulaşmasının kontrol altında olduğu özel, izole edilmiş bölümlerde gerçekleştirilir (57).

3.4. Parenteral Preparatların Sterilizasyonu

Steril deyimi ile bir madde veya çözeltideki tüm canlı mikroorganizmaların hemen hemen tamamının yok edilmiş olduğu anlaşılır (57).

Sterilizasyon özellikle mikroorganizmalar gibi canlı formların hep-

sinin öldürülmesi veya inaktif hale getirilmesi yöntemidir (14). İlaç sanayiinde parenteral preparatların sterilitesini saptamak için kısa ofisinal sterilite testlerinden yararlanılmaktadır (126). Sterilitenin güvenilirliği, pek çok ürün, madde ve materyal için seçilen sterilizasyon metoduna bağlıdır. Bütün ürün ve malzemeye uygulanabilecek bir sterilizasyon yöntemi olmadığı için sterilize edilecek materyalin özellikleri gözönüne alınarak uygun yöntem seçilmelidir (73).

Sterilizasyon yönteminin seçilmesini etkileyen faktörler şöyle sıralanabilir (73).

-Sterilize edilecek ürün, madde ve malzeme ile uyumu,

-Ambalajlanmış materyale uygunluğu,

-Uzak mesafelerdeki canlı mikroorganizmalara da etkime,

-Az miktarda yüksek öldürücülük aktivitesi göstermesi,

-Yüksek emniyet ve düşük toksisiteye sahip olması,

-Basitliği, kolay uygulanabilirliği,

-Çalışma için gereken zaman

-Fiyatı.

Sterilizasyon, çözeltiler veya maddeler üzerinde yapılan ve amacı sadece mikroorganizmaları öldürmek olan bir yöntemdir. Bu yüzden hazır ilaç, onuniçindeki yardımcı maddeler ve uygulandığı materyal üzerinde herhangi bir etkiye neden olmamalıdır (57).

3.4.1. Sterilizasyon yöntemleri.

Parenteral preparatların sterilizasyonu için kullanılan yöntemler:

A- Isı uygulanan sterilizasyon yöntemleri;

1- Basınç altında nemli hava ile,

2.Kuru sıcak hava ile'dir.

B- Isı kullanılmayan sterilizasyon yöntemleri;

1-Radyasyon ile,

2-Etilen oksit ile,

3-Filtrasyon ile ve

4-Aseptik teknik olarak sınıflandırılabilir (10,34).

3.4.1.1.Nemli Isı (Otoklavlama)

Isı, mikroorganizmaları öldürmek için kullanılan en eski ajandır (14). Nemli hava veya buhar ile sterilizasyon da en çok kullanılan yöntemdir. Bu yöntemle sağlanan öldürücülüğün mikroorganizma hücrelerinde, bunların yaşaması için son derece gerekli olan proteinlerin ve nükleer materyalin denaturasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (86).

Otoklavlama ile sterilizasyon denilince basınç altında doymuş su buharı ile 116 °C de 30 dakika (57) veya 121 °C de 20 dakika sterilizasyon anlaşılmaktadır (10,19,57,73,86).

Doygun buhar ile sterilizasyonun etkinliği; ısıtmanın derecesine, ısının devam süresine, ortamdaki neme, ortamın cinsine, pH'sına ve mikrop konsantrasyonu ile cinsine bağlıdır (57, 73). Sterilizasyon sırasında içeride kalan havanın buharın sterilize edilecek maddeye vereceği/ geçireceği ısı enerjisini çok azaltacağı ve dolayısıyla malzeme daha uzun süre sterilizasyona maruz kalacağı için, ortamdan tamamen uzaklaştırılması büyük önem taşımaktadır (73,86).

Klasik olarak otoklav sterilizasyonunun 121°C de 20 dakika olduğu bildirilmesine rağmen, mikrop yükü sterilize edilecek malzemenin cinsi, otoklav ızgarası üzerinde yerleşimi ve delikli ızgara kullanımı gibi değişik şartlara bağlı olarak sterilizasyon süresi değişebilir (10,57).

Son yıllarda bazı araştırmacılar, yeterli sterilitiyi sağlamanın yanı sıra ürünün bozunmasını en aza indirecek sterilizasyon işletim süresini bazı matematik hesaplamalarla optimum hale getirmeğe çalışmışlardır (139-141). Butler ve arkadaşları da kauçuk tıpa ile dolu naylon torbaların otoklavlama ile sterilizasyonu için yeni bir yöntem geliştirmişlerdir (24).

3.4.1.2. Kuru Isı

Kuru ısı ile sterilizasyon, genellikle metal, cam, vazelin ve sıvı yağ gibi ısıdan çok fazla etkilenmeyen materyal için kullanılmaktadır (19,74,86).

Buhar kadar tahriş edici olmayan kuru ısı, materyaller arasına penetrasyon yeteneğinin iyi olmasına rağmen, sterilizasyon için buhardan daha az etkili olduğundan dolayı, yüksek sıcaklıkta ve uzun süre sterilizasyon gerektirir (19,34,73). En çok kullanılan kuru ısı sıcaklığı 160 °C dir(19,30,86).

Kuru ısının etki şeklini belirleyen üç ana faktör;bakteri sporlarının su içeriği, ortamın sıcaklığı ve zamandır (35). Son yıllarda pek çok araştırmacı,

kuru ısı ile sterilizasyonda nemin önemine dikkat çekmişlerdir (5,54,74,83). Bu yöntemin mikroorganizmaları öldürme mekanizmasının, öncelikle oksidasyona dayandığı, son yıllarda ise proteinleri denature edici etkiye sahip olan nemin ortamda azalmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (83).

Bu yöntem ile sterilizasyonda madde ve malzemeler ısı ile uzun süre temasta oldukları için, sterilizasyon süreci kullanılan materyalin ısıdan etkilenmesine bağlı olarak seçilmelidir (57).

3.4.1.3. Radyasyon

Isıya duyarlı ve etilen oksit ile geçimsiz parenteral preparatlar için kullanılan maddelerin radyasyon (Yüksek enerjili ışınlar ve gama ışınları) ile sterilizasyonu son yıllarda geliştirilmiş bir yöntemdir (73,147).

Radyasyon ile sterilizasyon, çok miktarda üretim işlemi sırasında üretimin, ambalajlamanın ve sterilizasyonun sürekliliğini sağlamaktadır. Diğer sterilizasyon yöntemlerine oranla, fazla sayıda değişken gerektirmediğinden -yalnızca radyasyon dozu- kullanılması kolaydır. Sterilizasyon için kullanılan (genelde) doz 2.5 Mrad olmasına karşın daha düşük dozlarında etkin olabileceği akılda tutulmalı, her madde için özel olarak saptanmalıdır (147).

Katı maddeler, çözeltilere oranla; dondurulmuş çözeltiler de sıvı hallerine oranla radyasyona daha dayanıklıdırlar. Fiziko-kimyasal, farmakolojik, biyolojik ve toksikolojik testler ile bu sterilizasyon yönteminin güvenilirlikle kullanılabilmesi saptanmalıdır.

Sterilizasyon sırasında ürünün kimyasal bağlarının kopması gibi bir zarar görmesi, büyük parasal harcamalar gerektirmesi ve yöntem emniyetinin olmaması gibi nedenlerden dolayı radyasyon ile sterilizasyon yaygın olarak kullanılmamaktadır (73).

3.4.1.4. Etilen oksit

Etilen oksit gazı ile sterilizasyon, ısıya hassas ilaçlar, etken maddeler ve kozmetikler yanında disposable plastik aletler ve plastik şişeler gibi disposable malzemenin sterilizasyonu için ilaç sanayiinde geniş bir alanda kullanılmaktadır (73,86). Diğer sterilizasyon yöntemlerine göre daha kompleks olduğu, bazı sınırlamaları olduğu (106) için ancak diğer yöntemler kullanılmadığında tercih edilmektedir (86).

Etilen oksitin mikroorganizmaları öldürme mekanizmasının spor ve vejetatif hücrelerdeki aktif grupları alkillenmesine bağlı olduğu belirtilmektedir (14,65).

Mikroorganizmaları yoketmek için kullanılan bu yöntemin etkinliği;

-Bağıl nem (19,40,44,65)

-Gaz konsantrasyonu (40,93)

-Sıcaklık (14,39,40)

-Maruz kalma zamanı (74) ve

-Sporların su içerikleri (19)'ne bağlıdır.

3.4.1.5.Filtrasyon

Filtrasyon, son yıllarda ısı ile sterilizasyona kimyasal ve fiziksel olarak uygun olmayan çözeltilerin sterilizasyonu için sıklıkla kullanılmaktadır (19,34). Kimyasal olarak bozunmaya neden olmadan ve süzüntüyü değiştirmeden yüksek derecede sterilite emniyeti sağladığı için ideale en yakın sterilizasyon yöntemidir.

İlaç sanayiinde çözeltilerin final ürünlerinin ve süspansiyonların çözücülerinin, aseptik dolumdan önce sterilizasyonu için kullanılmakta olan filtrasyonda, diatome toprağı, inorganik ve doğal süzücüler ile porselen gibi çeşitleri olan derin (depth) filtreler filtrasyon ile sterilizasyon da çok kullanılmaktadır (10). Bu konuda yapılmış olan bir çalışmaya göre selüloz asetat poliolefin ve polisülfan otoklavlama ile sterilize edilebilirken selüloz triasetat ultrafiltreleri ancak 50 °C lik bir sıcaklığa dayanabilirler (31,109).

1984 yılında "Parenteral İlaç Birliği'nin Araştırma Komitesi", steril filtrasyon yöntemi ile çalışan kişilerin dikkatle göz önünde tutması gereken, sıvıların sterilizasyonu için kullanılan filtrasyon yönteminin validasyonuna ilişkin bilgileri biraraya getirmiş ve yayınlamıştır (31).

3.5.4. Formülasyonların Stabilitesi

Stabilite, ilacın etkin, güvenilir, kaliteli ve kullanışlı olması için piyasaya çıkabilecek ürünlerin geliştirilmesi sırasında gözönünde tutulması gereken başlıca etkidir. Bu yüzden değişik dozaj formlarında hazırlanan ilacın stabilitesi, en az etken maddenin etkinliği kadar önem taşımakta ve ilaç şeklinin oluşturulması sırasında o ilacın ve içerisinde bulunan etken maddenin hasta tarafından kullanılıncaya veya öngörülen kullanma süresi sonuna kadar dayanıklı kalmasının sağlanması için en önde gelen amaç olmaktadır.

Etkinliği tam olarak saptanmış etken maddenin, ilaç formuna getirilmesi aşamasında, kullanılan maddenin istenilen yerde en iyi etkiyi oluşturabileceği ilaç şeklinin çok iyi saptanması ve geliştirilmesi gerekir. Seçilen bu ilaç şekli etken maddeyi hava, ışık, sıcaklık ve nem gibi dış etkenlerden koruyarak stabilitesini artırmalıdır. Bunun yanı sıra diğer etken ve yardımcı maddelerle olan etkileşmeleri de en aza indirilmiş olmalıdır (45,81).

Sonuç olarak ilaçların bozunmalarının hangi şartlar altında ve ne şekilde ortaya çıktığının bilinmesi, kullanılabilir ilaç üretilmesi açısından çok önemlidir. İlaçların stabilitesinin incelenmesi sırasında gözönünde bulundurulması gerekenler çeşitli kaynaklarda yer almaktadır (8,49,56,75,89).

3.5.1. Stabilite üzerine etkili faktörler

Stabilite özet olarak 3 ana başlık altında incelenebilir (47,56,75,89).

1. Kimyasal stabilite: Bu başlık altında ilaçların hidrolitik bozunması, başlıca inceleme konusudur. Bu olay ester hidrolizi, amid hidrolizi hidrolitik halka parçalanması olarak alt gruplara ayrılabilir. İlaçların rasemize olması diğer bir inceleme konusunu oluştururken, oksidatif parçalanma ise redoks reaksiyonları ve radikal zincir reaksiyonları olmak üzere 2 grupta incelenebilir. Bu şekilde pH'nin; oksidasyonun , ortamdaki iyonların, formüldeki maddelerin birbirleri ile ve ambalaj materyali ile ilacın stabilitesine olan etkileri kimyasal açıdan incelenebilmektedir.

2. Fiziksel Stabilite: Burada başlıca faz ayrışması, çökme, partikül büyüklüğü değişimi, polimorfizm ve kimyasal yapının değişmesi, viskozluğun değişmesi, nem oranının değişmesi, buharlaşma ile kayıp v.b. konular incelenebilmektedir.

3. Mikrobiyolojik stabilite: Kullanılan etken ve yardımcı maddelerin işlenmeden önceki mikrobiyolojik saflıkları, imalat teknikleri, üretim hijyeni, ilaç şekillerinde mikrobiyolojik saflığın temin edilmesi için koruyucu maddelerin ilave edilmesi gibi etkiler incelenebilmektedir.

3.5.2. Parenteral preparatların stabilitesi ve etki eden faktörler

3.5.2.1. Işığın etkisi

İlaçların stabilitesini fiziksel olarak etkileyen en önemli etmenlerden birisi ışıktır. Işık elektromanyetik titreşimlerden ibaret olup, ışınlar bir madde üzerine çarpınca kütlesi dolayısı ile bir etki oluştururlar ve taşıdıkları enerjiyi bu maddeye bırakırlar. Işık etkisi ile meydana gelen bozunma olaylarında ışık, katalizör olarak değil, reaksiyonu sağlayan enerji olarak görev yapar.

İlaçların yapıları karmaşık olduğu için ışık enerjisinin sebep olduğu bozunmalar oldukça önem taşımaktadır. Oksidasyon-redüksiyon zincirinin yeniden oluşumu, polimerizasyonu, belirli dalga boyuna sahip ışınlarla olmaktadır. Işık spektrumundaki ultraviyole ve mor ötesi ışınlar, radyasyon ve diğer ışıklardan çok daha fazla oranda kimyasal olayların başlamasına etki ederler. Işığın şiddeti, dalga boyu, ilaç kabının yapısı, rengi fotokimyasal reaksiyonun hızını etkileyen faktörlerdir (75,89).

Morfin, fenotiazin deriveleri, antibiyotikler, lokal anestezipler gibi ışığa maruz kaldıklarında bozdukları bilinen etken maddelerin imalatları sırasında ve sonrasında bunları ışığın zararlı etkisinden korumak için özel önlemler alınmalıdır. Bu amaca uygun olarak imalat sırasında ışığı önleyici önlemlerin yanısıra imalattan sonra da mukavva kutular gibi ışığı geçirmeyen ambalaj, ultraviyole ışınlarını absorblayan maddeler ile ışığa dirençli renkli ampul ve şişeler kullanılmalıdır.

Amfoterisin B çözeltisi üzerinde yapılan bir çalışmada (114) 4 farklı ışık-ısı ortamındaki stabilitesinin incelenmesi sonucunda amfoterisin B'nin infüzyon ve çözelti formunda iken ışıktan uzak tutulması gerektiği belirtilmiştir.

Amitriptilin çözeltilerinin ise ışıktan uzak tutulmak şartı ile 8 haftaya kadar stabil kaldığı bulunmuştur (22). Işığa maruz kalması sonucunda ise keton oluşumuna bağlı bozunma görülmüştür. Bu bozunma kendisini fiziksel olarak çökme ile gösterdiği ve üretiminden 3-4 gün sonra kabul edilemez seviyeye ulaştığı gösterilmiştir. Sonuç olarak amitriptilin HCl çözeltilerinin amber cam kaplar içerisinde, ışıktan uzak tutularak ve buzdolabında saklanması önerilmektedir.

3.5.2.2. Oksijenin etkisi

Parenteral preparatların üretimi sırasında ve ambalajlarına doldurulup kapatılmasından sonra ambalaj içerisinde kalan havanın içindeki oksijen, hassas etken maddeler ile etkileşip ootoksidasyona neden olabilir. Oksidasyonun etkisi, renk değişimi, çökme gibi fiziksel instabilite göstergelerinin yanısıra etkinlik azalması ile de görülebilir.

Oksijene hassas bir madde olan adrenalin ve tuzlarının oksitlenme sonucunda kırmızı renklenme gösterdikleri, antioksidan olarak % 0,005 sodyummetabisülfid ilavesinin ootoksidasyon mekanizmasını önlediği bildirilmiştir (123).

Oksidasyonun önlenmesi veya en aza indirilmesi için kullanılan yöntemler şöyle sıralanabilir (10).

-Çözelti kabının başboşluğunun azot veya argon gibi inert bir gaz ile temizlenmesi.

-Sodyum sülfid, sodyumbisülfid ve sodyum formaldehit sülfoksilat gibi antioksidanların kullanımı.

-Disodyum edetat gibi hızlandırılmış oksidatif reaksiyona neden olan ağır metal iyonları ile kompleks yapan maddelerin kullanımı.

-Ampul gibi iyi kapatılmış kapların kullanılması,

3.5.2.3. pH'nın etkisi

Bozunma olaylarında maddenin çözelti halinde olduğu durumlarda bozunma mekanizmasına ve hızına; ortamın pH'sı, iyonların cinsi ve iyon kuvvetinin etkisi önemli rol oynamaktadır. Hidrolitik bozunmalarda, reaksiyon hızı genellikle hidrojen ve hidroksil iyonları aracılığı ile katalizlenir. Hidrojen iyonu ile katalizasyonda düşük pH'larda bozunma, hidroksil ile katalizlendiğinde ise bozunma yüksek pH'larda olmaktadır. Bu yüzden reaksiyon hızı üzerine pH'nın incelenmesinde bozunma hız sabitelerinin pH'ya karşı grafiğe geçirilmesi ile pH-profilisi elde edilir. Bu grafikten yararlanılarak sabit sıcaklık, iyon kuvveti ve konsantrasyondaki çözelti halindeki maddenin maksimum stabilite göstereceği pH noktası bulunabilir.

Asetazolamid ile preformülasyon çalışmaları sırasında pH'nın , değişik tampon türlerinin, iyonik kuvvetin ve ısının etkisi incelenmiştir (87). Optimum pH'nın 4 olduğu tampon türünün ve iyon kuvvetinin bozunma sabiteleri üzerine etkisinin olmadığı ve pH derecesi ile aktivasyon enerjisi arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur.

Zeiske ve arkadaşları da sisplatinin bozunma özellikleri üzerine pH ve ışığın etkisini inceledikleri çalışmalarında, bozunma hızının pH'ya bağlı olarak değiştiğini, sisplatinin haftada pH 4,3 da % 0.04, pH 6,3 de % 0,21 oranında trikloroaminopenitat'a dönüştüğünü belirtmişlerdir (151).

Heparin çözeltisi üzerindeki bir çalışmada ise, pH'sı 7,0-8,0 arasına ayarlanmış, % 0,15 oranında kloroklezol içeren B.P. injeksiyonluk heparin çözeltilerinin 4°C de saklandığında 15 yıla kadar, oda sıcaklığında 7 yıla kadar 37°C ise 6-8 yıl arasında stabil ve etkin olarak kaldığını saptamışlardır. pH'nın 6,0 nın altına düşmesi durumunda ise stabilitenin çarpıcı şekilde azaldığı bildirilmiştir (99).

3.5.2.4. Isının etkisi

Herhangi bir kayıttın bulunmadığı durumlarda ilaçları saklamak için kabul edilen sıcaklık oda sıcaklığıdır. Düşük sıcaklık ortamlarının iyi bir saklama ortamı olduğu düşünülebilir. Fakat kolloidal çözeltiler, dispers sistemler, insülin gibi protein yapısındaki preparatlarda çökme ve viskozluk değişimi görülebilir.

Yüksek sıcaklıklarda ise rasemizasyon sis-trans izomerizasyonu gibi kimyasal değişiklikler yanısıra partikül büyüklüğü dağılımının değişmesi, buna bağlı olarak maddenin çözünme hızı, absorpsiyon özellikleri değişebilir.

Çözeltilerde uygun olmayan plastik kap ve kapakların kullanımına bağlı olarak çözücünün uçması veya dışarıdan su buharının içeri geçmesi gibi nedenlerle konsantrasyonun değişmesi, süspansiyon ve emülsiyonlarda faz ayrışması, karışmama durumlarının ortaya çıkması gibi durumlara neden olur.

Ayrıca renklenme, çökme, kokunun değişmesi gibi fiziksel değişikliklere de neden olabilir (56,89).

3.5.2.4.1. Otoklavlamanın etkisi ile görülen stabilite problemleri

3.5.2.4.1.1. Hidroliz

En çok görülen parçalanma nedenlerinden biri olan hidrolizin etkilediği gruplar, başlıca; ester, lakton halkalı ester, asetamid, glikoz ve eterdir.

Parenterallerin raf ömrünü ve stabilitesini etkileyen başlıca faktör olan hidroliz, pH ve ısıya bağlıdır, bu yüzden pH'nın belirli bir seviyede tutulması ve düşük sıcaklıkta saklama önerilir.

Hidroliz, anlaşılması zor bir bozunma şekli olduğundan dolayı yüksek sıcaklıklarda yapılan hızlandırılmış stabilite testleri ile stabilitenin belirlenmesi zor olabilir. Genellikle stabilite testleri 120°C de uzun periyodlar da yapılır. Fakat oda sıcaklığından hesaplanan hidroliz hızı ile karşılaştırıldığında 120°C de gerçekleştirilen stabilite testlerden elde edilen hidroliz hızının birbirinden oldukça farklı olacağı bilinmelidir. Oda sıcaklığındaki pH ile yüksek sıcaklıklardaki pH etkisi aynı değildir. Bu yüzden, eğer hızlandırılmış testler ile stabilitenin önceden tam olarak belirlenmesi isteniyorsa, etken madde ve tamponların pH'ların sıcaklığa bağımlılığı bilinmelidir. Bundan dolayı hidroliz için aktivasyon enerjisi hesaplanmalıdır. Birçok nedenden dolayı daha kolay olan normal saklama sıcaklığında yapılan alışılmış stabilite testlerinin sonucu olan bu detayı saptamak oldukça zordur. Uzun süreli stabilite testlerinin kullanılmasındaki sorun ise cevabın çok uzun zamanda alınabilmesidir.

Isı ile sterilizasyon yöntemi otoklavlamada kullanılan 121°C de 20 dakika ısıya maruz bırakma, oda sıcaklığında 3-6 ay saklamaya eşdeğer olan basit bir yöntemdir (95). Ve oluşan bozunmanın miktarı kolaylıkla belirlenebilir. Fakat bazı etken maddelerin sterilizasyon sıcaklığındaki aktivasyon enerjisi oldukça düşüktür. Böyle bir durumda ısı ile sterilizasyon yerine uygun stabilizörlerle aseptik teknikle hazırlanması veya yeniden yapılanan kuru formlar halinde kullanılması önerilmektedir (95).

Wang ve arkadaşları (139) otoklavlamamanın radyoopak bir madde olan diatrizoik asitin stabilitesi üzerine etkisini incelediklerinde asidin nötralizasyonu için kullanılan Na veya Mg ikiz iyonuna bağlı olarak hidrolitik bozunmasında önemli bir fark olduğunu ve magnezyum içeren formüllerin daha stabil ve daha uzun raf ömrüne sahip olduklarını saptamışlardır.

3.4.2.4.1.2. Oksidasyon

Parenteral preparatlarda görülen diğer bir problem de dolun sırasında kap içerisinde kalan hava nedeni ile maddenin kendi kendini oksitlemesi sonucu görülen oksidasyon olayıdır.

Oksidasyon atmosferik veya moleküler oksijen ile ilaçda alışılmışın dışındaki durumlarda kendi kendine oluşan bir reaksiyondur (89). Morfin, adrenalin, sabit yağlar, katı yağlar, suda veya yağda çözünen vitaminler, fenoller en çok oksidasyona uğrayan maddelerdir (100).

Oksidasyon olaylarının bir çoğunun serbest radikal yardımı ile ve zincirleme reaksiyonlardan oluştuğu düşünülmektedir. Diğer bileşiklerden elektron almaya meyilli olan serbest radikal, bir veya daha çok sayıda bağlanmamış elektron içeren atom veya moleküldür.

Oksidasyon reaksiyonu, serbest radikalın oluşuna neden olan zincir reaksiyonu ile başlar ve başlangıç, yayılma ve sonuç gibi 3 farklı aşamadan oluşur (138).

Başlangıç aşamasında ; organik bileşik ısı, ışık, metallerin etkisi ve başka serbest radikallerin bulunması gibi faktörlerden etkilenerek aktif serbest radikale (R^\bullet) dönüşür.



Organik bileşik Serbest radikal

Yayılma aşaması, aktif serbest radikalın moleküler oksijeni absorblayarak peroksi radikal (ROO^\bullet), oluşan bu peroksi radikalın yeniden madde ile etkileşmesi sonucunda hidroperoksit ve yeni bir serbest radikal oluşturması şeklinde sürüp giden bir zincirleme reaksiyonlardan meydana gelir.



Peroksiradikal



Hidroperoksit

Oksidasyonun sonuç ürünü, renksiz ve kokusuz bir madde olan hidroperoksitlerdir. Daha sonra bu da aldehitlere, ketonlara ve sıvı veya katı yağın ransitlemesine neden olan kısa zincirli yağ asitlerine parçalanır.

Teorik olarak yayılma aşaması organik bileşik ya da oksijen bitinceye kadar devam eder. Pratikte sonuç aşaması olarak adlandırılan serbest radikallerin birleştiği bölüm araya girer. Sonuç olarak da inaktif ürünler oluşur.



Oksidasyonu etkileyen faktörlerden biri olan sıcaklık arttıkça reaksiyonda da bir artma görülür. Bu yüzden parenterallerin ısı ile sterilizasyonu (çoğunlukla otoklav sterilizasyonu) sırasında oksidasyon oldukça dikkat çekici bir problemdir.

Oksidasyonun en büyük göstergesi çözeltide meydana gelen renklenmedir. Parenteral çözeltilerin görünüşündeki bir değişme bunun kullanılamiyacağını belirtir. Aminoasit içeren sıvı ilaçlardan oksijene hassas triptofan çözeltisi incelenmiş ve otoklav sterilizasyonu sırasında oksitlenerek renginin sarardığı belirlenmiştir. Bu, okside olan ürünün çözünmemesi nedeniyle parçacıklar halinde çökmesine neden olduğu için önemlidir (138).

Son derece hızlı oksidasyona neden olan ısı ile sterilizasyon sırasında, çözeltide bulunan oksijen miktarı son derece önem taşımaktadır. Bu yüzden oksijenin, azot veya argon gibi inert bir gaz ile yerinin değiştirilmesi, kompresörler ile havanın boşaltılması gibi yöntemler kullanılarak uzaklaştırılması gerekir.

Otoklavlamanın ilaçların stabilitesi üzerine etkisinden yola çıkılarak bu konuda çalışmalar yapılmıştır.

Smith ve arkadaşları (117) isoprenalin HCl'nin %0,1 askorbik asit, %0,01 sodyum edetat ve %0,1 askorbik asit %0,01 sodyum edetat kombinasyonu-

nunu kullanarak %0,02'lik sulu çözeltilerini hazırlamışlardır. Daha sonra bu çözeltiler azot akımı altında 2 mm'lik nötral cam ampullere doldurulmuş ve 116°C de 30 dakika sterilize edilmiştir. Askorbik asit+Sodyum ededat kombinasyonunun otoklav sterilizasyonununundan sonra daha stabil olduğu bulunmuştur. Ayrıca aynı çözeltilerin pH'sı 2.75'e ayarlanmış ve 116°C de 30 dakika sterilize edildiklerinde bozunmanın daha da azaldığı gösterilmiştir.

Dolby ve arkadaşları (36) klorhekzidin çözeltileri üzerinde yaptıkları çalışmada, otoklavlama sıcaklığının çözeltilerin pH'sı ve etken maddesi üzerine etkilerini incelemişlerdir.

Sonuç olarak, pH 5-6 arasında en az bozunma olduğunu pH'nın azalması ile bozunma ürünü olan p-kloroanilin miktarının arttığını, sterilizasyon sıcaklığının 110°C'nin üstüne çıkması durumunda bozunma hızının süratle arttığını, hazırlanan çözeltilerden diglukonat tuzunun diasetatdan daha çok bozuma eğilimi gösterdiğini ve otoklav sterilizasyonununundan sonra çözeltilerin doğrudan gün ışığına maruz bırakıldığında ve plastik şişelerde bekletildiğinde renklenme meydana geldiğini belirtmişlerdir.

Mair ve Miller (70), pilokarpin HCl ve fizostigmin sülfat göz damlası üzerine otoklav sterilizasyonunun etkisini farklı zaman-sıcaklık kombinasyonları kullanarak incelemişlerdir. Buna göre 115°C de 30 dakika sterilizasyon sonucunda anlamlı bir bozunma bulunamamıştır. Buna karşılık 121°C de 15 dakika sterilize edildiğinde, pilokarpinin yüksek sıcaklıktan çok fazla etkilenmemiş, fizostigminin ise pilokarpine göre biraz daha fazla bozunmuş olduğu görülmüştür. Bu sonuçlara dayanarak araştırmacılar 98-100°C de bakterist ile ısıtma yöntemi yerine 115°C de 30 dakika otoklavlama ile sterilizasyonun kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Cookson ve arkadaşları (29) ise, Cialit [sodyum 2-etilmerkürimerkapto)-benzoksazol-5-karboksilat) çözeltisinde 0,2 µm'lık filtre kullanılarak filtrasyon ve 121°C de 15 dakika otoklavlama ile sterilizasyonun antibakteriyel etkisi ve stabilitesi üzerine etkisini incelemişlerdir. Sonuç olarak filtrasyon ve otoklavlama arasında bir farkın olmadığını belirtmişlerdir.

Yang ve Wilken (146) suda ve değişik pH derecelerindeki tampon çözeltiler içersinde hazırladıkları fizostigmin salisilat üzerine otoklavlama zamanı ve sıcaklığının etkisinin yanı sıra azot gazı ile anaerobik hale getirilip getirilmemesinin de etkisini incelemiştir. pH derecesinin yüksek olduğu azot gazı kullanılmayan çözeltilerin daha fazla bozunduğu tamponlanmamış çözeltilerin ise fizostigminin tamamen parçalanması nedeni ile ölçülemediği bildirilmiştir.

Güvener (48) yaptığı çalışmada ranitidin HCl'nin pH 2.1,5.6 ve 7.0 de otoklav sterilizasyonu sonunda sudaki çözeltilerindeki stabilitesini incelemiştir. Otoklav ile 110°C de 30 dakika sterilizasyonun 121°C de 20 dakika sterilizasyona göre daha fazla bozunmaya neden olduğunu ve bunun pH'ya bağlı olduğunu belirtmiştir.

Menzies ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre (80) heparin çözeltileri bulunan ampuller 115°, 121°, 126° ve 130°C de 10 dakikadan 50 dakikaya kadar değişik sürelerde otoklav ile sterilize edilerek preparatların fizikokimyasal ve biyolojik özellikleri incelenmiştir. Ölçümler APTT (Aktive edilmiş kısmi trombolisin zamanı) ve B.P. yöntemi kullanılarak yapılmıştır. Bu yöntemde APTT ile yapılan ölçümlerde otoklavlanmanın çok fazla bir etkisinin olmadığı, B.P. yöntemi ile yapılan ölçümlerde ise bozunmanın meydana geldiği bulunmuştur. Buna göre otoklav ile sterilizasyon heparinin kimyasal aktivitesini etkilemekte fakat antikoagülan etkinliği azaltmamaktadır.

McDonald ve arkadaşları (76), filtrasyon ile sterilize edilerek kullanılan histamin asit fosfat çözeltilerinin 121°C de 15 dakika süre ile otoklavda güvenle sterilize edilebileceğini belirtmişlerdir.

Bott ve arkadaşları ise bir glikoz polimer karışımı olan Caloreen üzerinde yaptıkları çalışmada 115°–116°C de 4 saat süre ile otoklavdığında bile çok önemli bir bozulma görülmediğini bildirmişlerdir (17). Otoklavda güvenle sterilize edilebileceği ileri sürülmüştür.

Schumtz ve Mühlebach (110), süksinilkolinklorür injeksiyonun bileşimi, imalat yöntemi ve saklama şartlarının validasyonu için yaptıkları çalışmalarında, sterilitenin sağlanması için preparatın 105°C de 30 dakika süre

ile otoklavlanabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca ışıktan korunması şartı ile oda sıcaklığında 5 aya kadar, buz dolabında saklanması durumunda ise 2 yıla kadar stabil kaldığı bildirilmiştir.

Pellerin ve Letavernier (91), dipiron (sodyum noramidopirin metansülfonat) ın sulu çözeltilerinin liyofilize halde 121°C da değişik sürelerde otoklav sterilizasyonu sonucunda optimum sterilizasyon şartları altında (121°C de 30 dakika) stabil kaldığını göstermişlerdir.

Sixsmith ve arkadaşları (118) adrenalinin pH 5,8 ve 7,4'lük oftalmik çözeltilerin stabilitesi üzerine sterilizasyon ve saklama şartlarının etkisini incelemişlerdir. 0,45 µm'lık membran filtreden süzme 98°C de 30 dakika su banyosunda 115°C de 30 dakika ve 121°C de 15 dakika otoklav ile sterilize ettikleri çözeltilerin, filtrasyon ve su banyosunda sterilizasyonda daha stabil kaldıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca sıcaklığın artmasının yanısıra pH'nun artmasının da bozunmayı arttığını belirtmişlerdir.

Bowie ve Haylor 50 ml izotonik sodyum klorür içindeki 50 ünitelik heparin çözeltisinin 115°C de 30 dakika sterilize edildikten sonra normal ışıklandırılmış şartlarda oda sıcaklığında stabil kaldığı ve antikuagulan aktivitesini 12 ay kadar gösterdiğini bildirmişlerdir (18).

Yine 1978 yılında Lee ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile triflorotimidin göz damlasının değişik sterilizasyon şartlarındaki stabilitesi incelenmiştir. Isı ve otoklav ile sterilizasyonun bu preparatın sterilizasyonu için uygun olmadığı görülmüştür. Bunların yerine aseptik filtrasyon ile sterilizasyon önerilmektedir (153).

Organo fosfat antidotu "Cocktail" (Benzatin hidroklorür + Trimedoksim bromür+Atropin sülfat) ın cam ve plastik kaplardaki stabilitesi üzerine yapılan bir çalışma parenteral preparatların sterilizasyonu sırasında absortif ambalaj materyali ile olan ilişkisi hakkında bir fikir vermektedir (152). Yüksek sıcaklıklardan pH'daki azalma için plastik ve cam kaplar karşılaştırıldığında formülasyon komponentlerinin trimedoksim bromürün bozunmasındaki artma ile ilişkili olduğu bulunmuştur. İlacın bozunmasının

artışının pH'daki değişmeye bağlı olduğu veya gerçek bozunmanın katalizlenmesine bağlı olduğu görülmüştür. Sonuçlara göre cam kaplar, plastik kaplardan daha uygundur.

Sewell ve Venables (113) Renacidinin plazma hacmini çoğaltıcı preparatının otoklav sterilizasyonunu inceledikleri çalışmalarında, cam ve polivinilklorür kaplar yerine, bunların otoklavlama ile birleşince görülen problemlerinden kaçınmak için, polietilen kaplar kullandıklarını belirtmişlerdir. Sonuç da polietilen kapların kullanımı ile kolaylaştırılan bir yöntem olan otoklav ile sterilizasyonunu tavsiye etmişlerdir.

Glikoz ve galaktoz üzerinde de birçok araştırma yapılmıştır. Çözeltilerin sterilizasyonu konusunda farmakopeler çeşitli yöntemler önermektedir. İnjektionluk glikoz çözeltilerinin stabilite problemi sterilizasyonları ile başlamakta ve kullanılan yöntemlere göre çeşitlilik göstermektedir.

USP XXI maddelerin sterilizasyonun 121°C de 15 dakika otoklavlanarak gerçekleştirilmesi gerektiğini belirtir. Bir maddenin sterilizasyon biçimi, süresi ve sıcaklığının o maddenin özelliklerine göre seçilmesi gerekmesine rağmen USP XXI glikozun monoğrafında özel bir kayıt koymamıştır. Bu yüzden sterilizasyon başlangıcında sıcaklığın hızla yükseltilmesi ve sonunda da hızla düşürülmesi ile en az parçalanma sağlanabilir.

B.P.1988 sterilizasyonun 115-116°C de 30 dakika yapılmasını veya etkili başka bir sıcaklık-süre kombinasyonunun kullanılmasını ister. N.P. de aynı sıcaklık ve sürenin otoklav sterilizasyonu için fakat 100 ml.lik kaplar için kullanılabileceğini, daha büyük kaplar için sürenin uzatılması gerektiğini bildirir.

Arfat tarafından yapılan çalışmada, infeksiyonluk glikoz çözeltilerinin stabilitesi incelenmiştir (6). Burada deneyler iki seri halinde yapılmıştır. Birinci seride değişik tipte hazırlanan çözeltiler üzerine 120°C 20 dakika sterilizasyonun etkisi bozunmadan kalan glikoz miktarının değişik yöntemlerle ölçülmüş verileri ve parçalanma oranları gösterilmiştir. İkinci seri deneyde ise değişik otoklav ile sterilizasyon sıcaklıkları ve sürelerinin

parçalanmaya etkisi araştırılmıştır. Sterilizasyon sonucunda pH'da görülen değişiklikler ve değişik yöntemlerle ölçülen glikoz miktarı ve parçalanma oranları bulunmuştur.

Cook ve arkadaşları (28) değişik sıcaklıklarda saptanan Fo değeri ile bozunma arasındaki ilişkinin , glikoz ve diğer maddeler için en uygun sterilizasyon şartlarının belirlenmesi için yararlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Sonuç olarak da yüksek sıcaklıkta düşük final Fo değerinde otoklavlama ile maksimum ürün bütünlüğünün sağlandığını bulmuşlardır.

Bhargava ve arkadaşları ise, galaktoz çözeltilerinin hazırlanır hazırlanmaz gerçekleştirilmesi şartı ile, 0,45 µm membran filtrasyonu ve otoklavlama ile sterilize edilebileceğini saptamışlardır. Buna karşılık tamponlanmış çözeltilerinin otoklav ile sterilize edilemeyeceğini bildirmişlerdir (13).

Pek çok etken madde monoğrafında ısı ile sterilize edilebileceğinin belirtilmesine rağmen otoklav ile sterilizasyondan az yada çok etkilenir. Bu yüzden her madde için uygun sterilizasyon sıcaklık-süre ilişkisinin saptanması gerekir. Bu amaçla 1950 lerde Higuchi ve Busse (54) prokain gibi ısıya hassas bileşiklerin de otoklav ile sterilizasyonunun yapılabilmesi için matematiksel bazı teoriler geliştirmişlerdir. Sonuç olarak yaptıkları çalışmalar ile prokainin 100°C gibi düşük bir sıcaklıkta uzun süre sterilizasyonu yerine 121 °C de sterilize edilmesinin çok daha iyi olacağını belirtmişlerdir.

Wang ve arkadaşları (98) ise otoklavlama için optimum otoklav sıcaklığı süresinin saptanmasında non-lineer en küçük kareler programından türetilen birinci derece kinetik parametrelere dayanan bir metod geliştirmişlerdir. Ve % 1'lik bozunma için gereken zaman-sıcaklık eğrisinin çizilmesi ve spor miktarında 6 log değeri (10^{-6}) kadar bir azalmanın olması için gereken zaman-sıcaklık eğrisinin çizilmesinden sonra arada kalan alanın optimum otoklav deviri olduğunu bulmuşlardır.

Gay ise 1991 yılında yayınlanan bir çalışmasında, çok dayanıklı sporların bile öldürülebilmesini sağlayan 12 logaritma değeri azalmayı sağlayan 121°C de 15 dakika sterilizasyon yerine ısıya hassas çözeltiler için daha az

dayanıklı sporların öldürülmesini sağlayacak 100°C veya daha az sıcaklıklarda sterilizasyon yapılabileceğini belirtmişlerdir (42).

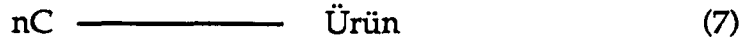
Kirk, Hanbleton ve Hoskins ise sterilizasyon işlemi sırasında ürünün bozunma miktarının ne kadar olacağını bilgisayar yardımı ile ve sıcaklık- zaman profilinin birleştirilmesi ile önceden belirlenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu amaçla çalışmalarında pH-7 fosfat tamponu içerisinde hazırladıkları 2,4-dihidroksi benzoik asit çözeltisinin dekarboksilasyonunu model olarak kullanarak, büyük şişelerin standart yükleme matrisinin köşesine yerleştirilmesi ile ortasına yerleştirilmesi arasında bir fark olduğunu ve ortadakinin daha az bozunduğunu bulmuşlardır. Ayrıca aynı öldürücülük değerine ($F_0=8$) sahip değişik sıcaklıklar kullanıldığında, yüksek sıcaklık-kısa sterilizasyon süresi kombinasyonunun, düşük sıcaklık-uzun sterilizasyon süresi kombinasyonundan daha az bozunmaya neden olduğunu bulmuşlardır. Bilgisayar ile birleştirilmiş otoklav modeli kullanıldığında 150 °C sıcaklıkta $F_0=8$ öldürücülük değerinin tam sağlanacağı ana kadar çözeltinin otoklavlanması ile yalnızca % 5,8 lik bir bozunma görüleceğini özellikle vurgulamışlardır(66).

3.5.3. Stabilitenin kinetik tanımı

3.5.3.1.Kinetik reaksiyon dereceleri

Farmasötik sistemlerde bozunma olayı belli bir oranda kimyasal nitelikte olmaktadır. Bozunma kinetikleri yardımı ile reaktanların konsantrasyonu, sıcaklık, çözücü sisteminin bileşimi ve katalizörlerin etkisini anlayabilmek mümkündür (100).

Kimyasal kinetik teorisi kütlelerin etkisi kanuna dayanır. Buna göre reaksiyonun hızı, reaksiyona giren maddelerin aktif kütleleri ile orantılıdır



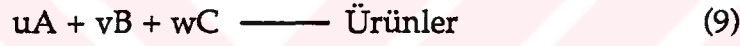
gibi basit bir reaksiyon örnek olarak alınırsa reaksiyonun hızı:

$$\frac{-dC}{dt} = -k C^n \quad (8)$$

burada:

k= hız sabitesi

n= reaksiyon derecesidir.



gibi daha karmaşık bir reaksiyonda ise reaksiyon hızı:

$$V = k[A]^u + [B]^v + [C]^w \quad (10)$$

olmaktadır. Burada:

A = A reaktanının molar konsantrasyonu,

B = B reaktanının molar konsantrasyonu,

C = C reaktanının molar konsantrasyonu,

u,v ve w = A,B,C moleküllerinin sayısı

k = Hız sabitesidir.

3.5.3.1.1. Sıfır derece reaksiyonlar

Bu kinetik olayda reaksiyon sabit; parçalanın maddenin konsantrasyonu yerine maddenin sıfır derecedeki kuvvetine bağımlı olduğundan bu tür reaksiyonlar 0 derecedendir. Maddenin konsantrasyonu bozunma olayının hızını etkilemez.

Bu tip reaksiyonların matematiksel ifadesi

$$\frac{-dC}{dt} = -k_0 \quad (11)$$

olarak tanımlanmaktadır. Burada;

C : Parçalanın maddenin başlangıçtaki miktarı,

t : Zaman,

k_0 : Reaksiyon hız sabitesidir.

Şu sınırlar arasında integrali alındığında denklem:

$$-\int_{C_0}^C dC = \int_0^t k_0 dt \quad (12)$$

$$C = -k_0 t + \text{Sabite şekline döner} \quad (13)$$

İlacın yarısının bozunması için gereken zaman ilacın yarı ömrü olarak adlandırılırken, % 10'unun bozunması için gereken zaman, son kullanma tarihi olarak adlandırılmaktadır.

$$t = \frac{C_0 - Ct}{k_0} \quad (14)$$

eşitliğinden yola çıkılarak;

$$t_{1/2} = \frac{0,5C_0}{k_0} \quad (15)$$

$$t_{\%90} = \frac{0,1C_0}{k_0} \quad (16)$$

olarak bulunur.

Bir maddenin bozunması 0^0 kinetik ile yürüyorsa zamana (t) karşı konsantrasyonun grafiğe geçirilmesi sonucunda bir doğru elde edilir. Bu doğrunun eğimi k_0 sabitesini, kesimi ise C_0 değerini verir.

3.5.3.1.2. Birinci derece reaksiyonlar

Herhangi bir ve tek etken maddenin konsantrasyonuna bağımlı olarak kinetik reaksiyon sabitesi değişmekte ise, bu tip reaksiyonlar 1. derece kinetik reaksiyonlar olarak adlandırılırlar. Etken maddenin parçalanma konsantrasyonu reaksiyon hızı ile doğru orantılı olduğu için konsantrasyon hızı azalması matematiksel olarak:

$$\frac{-dC}{dt} = k_1 C \quad (17)$$

denklemini ile ifade edilebilir. İntegrali alındığında,

$$\int_{C_0}^C \frac{dc}{C} = \int_0^t k_1 dt \quad (18)$$

elde edilir. Bu denklemin doğal logaritması alındığında;

$$-\ln C = k_1 t + \text{sabite} \quad (19)$$

olmaktadır veya

$$-\log C = \frac{k_1 t}{2.303} + \text{sabite} \quad (20)$$

şeklinde de yazılabilir. Burada;

$\log C$: Zamana bağlı olarak etken maddenin azalan konsantrasyonu,

k : Reaksiyon hız sabitesi,

t : Zaman'dır

Bu eşitlik kullanılarak konsantrasyonun logaritması ($\log C_0$), zamana (t) karşı grafiğe geçirildiğinde yine bir doğru elde edilir. Bu doğrunun eğimi $= k_1/2,303$, kesişimi ise $t=0$ oranındaki konsantrasyon ($\log C_0$) olmaktadır. Bu eşitlikten türetilmiş ve pratikte çokça kullanılan bir başka denklem ise;

$$k = \frac{2.303}{t_2 - t_1} \log \frac{C_1}{C_2} \quad (21)$$

olmaktadır.

Reaksiyonun başlangıcında $t=0$ anı t_1 olarak ve bu andaki konsantrasyonunda C_0 olarak ifade edildiğinde t_2 ise, reaksiyon yürüdüğü sorada herhangi bir zaman (t) ve C_2 de bu andaki C konsantrasyonu olarak alınır;

$$k = \frac{2.303}{t} \log \frac{C_0}{C} \quad (22)$$

olur. Bu eşitlikte k , 1. derece reaksiyon hız sabitesi olarak ifade edilir ve $1/t$ zaman olarak tanımlanır. Buradan

$$t_{0/0.10} = \frac{2.303}{k} \log \frac{100}{90} \quad t_{\%10} = \frac{0,104}{k} \quad (23)$$

$$t_{1/2} = \frac{2.303}{k} \log \frac{100}{50} \quad t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad (24)$$

denklemleri türetilmektedir.

3.5.3.1.3. Diğer reaksiyon dengeleri.

3.5.3.1.3.1. İkinci derece reaksiyonlar

Bu dereceden reaksiyonlar iki aynı veya ayrı molekülün çarpışması sonucu ortaya çıkabilirler.



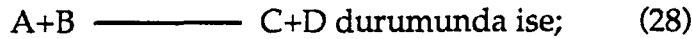
durumunda $n=2$ olduğundan

$$-\frac{dc}{dt} = k_2 C^2 \quad (26)$$

olur. İntegrali alındığında;

$$\int_{C_0}^C C^{-2} dC = - \int_0^t k_2 dt \quad (27)$$

ifadesi elde edilir.



$[[A] \neq [B]]$ iken

$$k = \frac{2.303}{t(C_{A_0} - C_{B_0})} \log \frac{C_A - C_{B_0}}{C_B - C_{A_0}} \quad (29)$$

eşitliği ile tanımlanır, Burada;

C_{A_0} = maddesinin $t=0$ anındaki konsantrasyonu

C_{B_0} = B maddesinin $t=0$ anındaki konsantrasyonu

C_A = A maddesinin t anındaki konsantrasyonu

C_B = B maddesinin t anındaki konsantrasyonu olmaktadır.

3.5.3.1.3.2. Pseudo birinci derece kinetik reaksiyonlar.

Bu bozunma olayında 2. derecede bozunma olayındaki gibi bimoleküler bir olay meydana gelmekte fakat 1. derece reaksiyon gibi davranmaktadır. Bu olayda bozunan maddelerden biri diğerine göre ortamda aşırı miktarda bulunmakta veya reaksiyonda sürekli olarak sabit konsantrasyonda kalmaktadır. Bu durumda iki bozunma ürünü ile 2. derece bir reaksiyondan söz edilse bile reaksiyon hız sabitesi bozunan maddelerden sadece biri aracılığı ile ve 1. derece kinetik hesabıyla saptanabilmekte, ikinci bozunma ürünü ise genellikle bozunma olayında izleyebilecek oranda konsantrasyon değişikliği gösterememektedir (14,34,57,125,142).

3.5.3.2. Bozunma üzerine sıcaklığın etkisi

Bir ilacın geliştirilmesi ve saklanması sırasında bozunma reaksiyonu üzerine sıcaklığın etkisinin araştırılması vazgeçilemez bir önlemdir. Genel olarak ortam sıcaklığının her 10°C artmasında reaksiyon hızının değişik reaksiyon tiplerinde 2 misli civarında arttığı gözlenmektedir.

Reaksiyon hızı üzerine sıcaklığın etkisi Arrhenius tarafından etraflıca incelenmiş ve kendi adı ile anılan bir denklemlerle de açıklanmıştır(75).

$$k = A.e^{-E_a/RT} \quad (30)$$

burada,

k =Spesifik bozuma hız sabitesi (zaman⁻¹)

A =Frekans faktörü,

R = Gaz sabitesi (1,987 kal.der⁻¹.mol⁻¹)

E_a = Aktivasyon enerjisi (kal. mol⁻¹)

T =Mutlak sıcaklık (°K) dir.

Denklemin doğal logaritması alındığında

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{RT} \quad (31)$$

olmaktadır. 10 tabanına göre logaritmik şekli ise,

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303.R} - \frac{1}{T} \quad (32)$$

olarak ifade edilir. Bu eşitlik ve bununla ilgili grafik, ilaçların raf ömrünün saptanması için kullanılmaktadır. Ayrıca log k ya karşı 1/T değerlerinin grafiğe geçirilmesi ile elde edilen doğrunun eğiminden $-E_a/2,303 T$ ve kesişiminden log A değerleri saptanabilir.

Buna bağlı olarak yüksek sıcaklıklarda (40° ve üzeri) elde edilen k değerleri ile ilacın oda sıcaklığındaki raf ömrü ve yarılanma süresi hesaplanabilir.

$$\log \%10 = \log 0,104 - \log A + \frac{E_a}{2.303R} - \frac{1}{T} \quad (33)$$

$$\log t_{1/2} = \log 0.693 - \log A + \frac{E_a}{2.303R} - \frac{1}{T} \quad (34)$$

Sıcaklığın etkili olduğu bozunma reaksiyonlarında Arrhenius denkleminin yardımıyla elde edilen sonuçlara göre solvolitik yolla bozunan maddelerin aktivasyon enerjisi genellikle 10-30 kcal/mol; bozunma difüzyon veya fotoliz reaksiyonları ile oluyorsa aktivasyon enerjisi 2-3, kcal/mol; polihidroksilik yapıdaki maddelerin mpirolitik reaksiyonlarında ise, aktivasyon enerjisi 50-70 kcal/mol civarında olmaktadır (97).

3.6. Kullanılan Etken Maddeler Hakkında Ön Bilgiler

3.6.1. Aminofilin

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Aminofilin (3,7- Dihidro- 1,3- dimetilpurin- 2,6 (1H)- dion+etilen diamin),(C₇H₈N₄O₂)₂ C₂H₄ (NH₂)₂ kapalı formülüne sahip, molekül ağırlığı 456,5 olan kokusuz beyaz veya açık sarımsı renkli granüle veya toz halinde bir maddedir. % 84-87,4 anhidrteofilin ile % 13,5-15 oranında etilendiamin içeren karışımları stabildir (27,103).

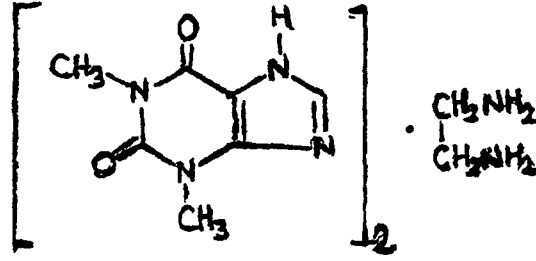
5 kısım suda çözünür, fakat tam bir çözelti elde edebilmek için etilendiamin ilavesi gerekebilir. CO₂ varlığında bulanık bir çözelti elde edilebilir. Pratik olarak dehidrate alkol ve eter de çözünmez çözeltileri, sterilizasyon süresince metal ile etkileşme ve CO₂'e maruz kalmadan uzak tutulduğu için otoklavlanarak sterilize edilir (103). İnjektionluk çözeltilerinin pH'sı 8,8-10 arasında olmalıdır (21,103).

Nemli havada etilen diaminin azalması ile teofilin serbest hale geçer ve CO₂ absorblar . Bu yüzden iyi kapatılmış, hava geçirmeyen kaplardan ışıktan korunarak saklanmalıdır (103,126).

Asitler, klorpromazin, klindamisin fosfat, promazin HCl ve vankomisin ile ve geçimsizdir. Laktoz ile birlikte bulunduğu durumlarda sarı renklenme, bakır varlığında ise mavi renklenme görülür (103).

Wermeling (142) isotonik sodyum klorür injektionu ve gilkoz injektionunda aminofilin içeren karışımların osmolitesini incelemiştir.

Değişik literatürlerde ise aminofilinin 3,5-8,6 pH aralığına sahip glikoz injeksiyonu içindeki 450 mg/ml lik çözeltinin 2 günden daha uzun süre stabil kaldığı bildirilmiştir (15,88).



Aminofilinin açık formülü

Farmakokinetik özellikler ve kullanılışı

Terapötik indeksinin düşük olması ve eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi bu ilacın farmakokinetiğinin etraflıca incelenmesine neden olmuştur. Bu nedenle belirli bir dozunun oluşturduğu plazma konsantrasyonu çeşitli deneklerde önemli ölçüde farklı olduğu için verilen dozun bireyselleştirilmesi gerekir. Terapötik indeksinin düşük olması nedeni ile doz ayarlanmasında plazmadaki düzeyinin izlenmesi gerekir.

Teofilinin optimal terapötik plazma konsantrasyonu 10-20 mg/ml arasındadır, bunun altında etkinlik düşüktür. Fakat 6-8 mg/ml konsantrasyonunda bile çocukların akciğer fonksiyonlarında belirgin düzelmeye yapabildiği saptanmıştır. Tehlikeli yan etkilerinin ve teofiline bağlı ölümün genellikle 40 mg/ml'nin üstündeki plazma konsantrasyonlarında görüldüğü bildirilmiştir.

Aminofilin bronşiyal astma nöbetlerinin önlenmesi amacıyla oral yoldan kronik tedavi için İntravenöz enjeksiyon yolu ise bronşiyal asma nöbetlerinin tedavisi amacıyla kullanılır. Aminofilin başlangıçta 5,6 mg/kg dozunda enjekte edilir; maksimum doz teofilin eşdeğeri olarak 400 mg'ı geçmemelidir. İntravenöz enjeksiyon için ampül içindeki çözeltisinin fizyolojik serum ile 20'ye tamamlanması ve enjeksiyonun dakikada en fazla 25 mg ilaç dolaşıma karışacak şekilde oldukça yavaş verilmesi gerekir.

Eğer hasta 24 saat içinde aminofilin (teofilin) almışsa, başlangıç dozu %50 azaltılarak uygulamalıdır. Bulantı, kusma, başağrısı, taşikardi ve diğer toksik etkiler ortaya çıkarsa infüzyon kesilir.

Aminofilin ve benzeri teofilin ilaçların İntramüsküler enjeksiyon şeklinde kullanılması önerilmemektedir (64).

3.6.2. Furosemid

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Furosemid (4-kloro-N-furfuril-5-sulfamoilantranilik asit), $C_{12}H_{11}CLN_2O_5S$ kapalı formülüne sahip, molekül ağırlığı 330,7 olan, kokusuz, beyaz veya hafif sarı renkli kristalize bir tozdur (27,103).

Pratik olarak suda ve kloroformda çözünmez, 75 kısım alkol, 15 kısım aseton ve 850 kısım eterde çözünür. Dimetilformamid ve alkali hidrok-sitlerde kolaylıkla çözünür. Bu özelliğinden yararlanılarak injeksiyonluk çözeltilerinin hazırlanması sırasında reaksiyona girecek Na^+ iyonuna eşdeğer miktarda NaOH ilave edilir(21,103).

İnjesiyonluk çözeltilerinin pH sı 8,0-9,3 arasında olmalıdır. Farmakope ve diğer referans kitaplarda otoklav ile sterilize edilebileceği belirtilmiştir(21,103,126).

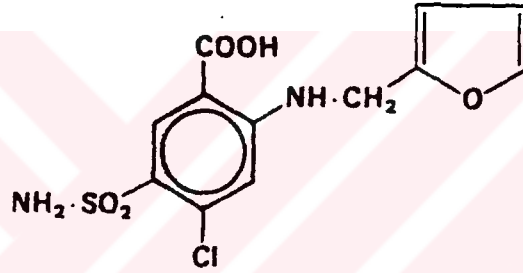
İnjesiyonluk glikoz veya diğer asidik çözeltiler ile karıştırılmaması ve seyreltilmemesi önerilmiştir (103). Dobutamin injeksiyonu (52), gentamisin ve netilmisin % 5 glikoz ve NaCl çözeltilisinde hazırlanmış preparatları (127) ile karıştırıldığında çökme meydana geldiği bildirilmektedir.

Ghanekar ve arkadaşları (44) sulu sistemlerde, furosemidin stabilitesini çeşitli sulu çözeltileri ve dozaj formları halinde oda sıcaklığı ile 45°,

65°,85° C gibi yüksek sıcaklıklarda incelemiştir. Bunun yanısıra çalışmalarında farklı ortamlar ve pH değerleri de kullanmışlar ve sonuç olarak bazı bozunma ürünlerini saptamışlardır.

Yahya ve arkadaşları (145) ise furosemidin parenteral uygulama setlerindeki stabilitesinin, odanın aydınlatılmasında kullanılan floresans lambanın ışığından ve gün ışığından korunduğunda 48 saate kadar uzayabileceğini bildirmişlerdir. İlacı 220-470 nm aralığındaki radyasyondan koruyan sarı PVC uygulama setlerinin kullanılması önerilmektedir.

Furosemidin fotodegradasyonu ve bozunma ürünleri üzerinde pek çok araştırmacının çalışması vardır (23,81,85,105,144).



Furosemidin açık formülü

Farmakokinetik özellikleri ve kullanılışı

Furosemid mide—barsak kanalından yaklaşık % 65 oranında absorbe edilir. Plazmada % 96-98 oranında proteinlere bağlı olarak bulunur. Absorbe edilen miktarın yaklaşık yarısı, değişmeden böbreklerden tübüler salgılanma suretiyle atılır; diüretik etkiden bu fraksiyonun sorumlu olduğu sanılmaktadır (64).

Vücuttaki furosemid miktarının diğer yarısı, karaciğerde metabolizasyonuna uğrar ve inaktive edilir. İntravenöz verilen furosemidin plazmada yarılanma ömrü 50-60 dakika arasındadır. Böbrek yetmezliği, yarılanma ömrünü ve etki süresini büyük ölçüde uzatır (75).

Furosemid çok çabuk etki gösteren kuvvetli bir diüretiktir. Oral yolla uygulandığında diüretik etkisi 30-60 dakika arasında başlar ve 4-6 saat devam eder. İntravenöz enjeksiyonu ile etki 5 dakika içerisinde başlamasına karşın 2 saat devam eder (103).

Oral yolla, önce tek doz halinde 20-40 mg dozunda verilir. Hastaların bu ilacın diüretik etkisine karşı duyarlılığı fazla değişkenlik gösterdiği için ilk dozun 20 mg olması genellikle tavsiye edilir. Alınan cevaba göre doz, 6-8 saatlik aralarla artırılır (65).

Furosemid akut akciğer ödemi veya akut böbrek yetmezliği gibi acil durumlarda I.V. yoldan kullanılır; gerekirse İntramüsküler olarak da verilebilir. Bu durumlarda verilen ilaç dozu 20-50 mg dır ve yavaş İntravenöz enjeksiyon veya İntramüsküler olarak tatbik edilir. 50 mg'ın üzerinde bir dozda verilmesi gereken durumlarda yavaş İntravenöz infüzyon ile tatbik edilmesi önerilmektedir. Akciğer ödeminde, başlangıçta yavaş İntravenöz enjeksiyonla 40 mg verilmesi, gereken cevabın 1 saat içerisinde alınamaması halinde dozun 80 mg'a çıkarılması önerilmektedir (103).

Çocuklarda , oral yoldan 1-3 mg/kg dozunda günde 1-2 kez verilmek yoluyla tedaviye başlanır, nefroz olgularında 5 mg/kg'a kadar çıkmak gerekebilir. Enjeksiyon yolu ile 6 mg/kg dozunda kullanılabilmesine karşın 0,5-1,5 mg/kg dozunda kullanılması önerilmektedir (64,103).

3.6.3. Prokain (Novocain)

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Prokain (2-Dietilaminoetil 4- Aminobenzoat), $C_{13}H_{20}N_2O_2$ kapalı formülüne, 236,3 molekül ağırlığına sahip, renksiz, kokusuz kristaller veya beyaz kristalize bir tozdur (27,34,103,125).

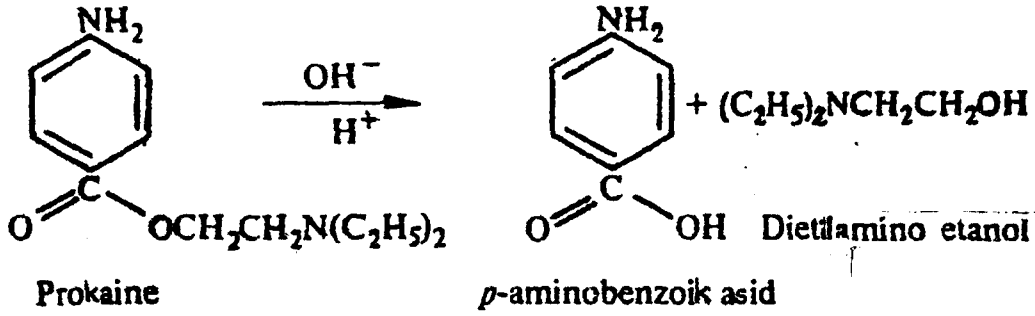
Etanol, kloroform ve eterde çözünmez. Suda da yavaş çözünür. Bu yüzden parenteral amaçlı çözeltileri ve diğer dozaj formları hazırlanırken hidroklorür tuzu (prokain HCl M.A=272,8) kullanılır. Tuzunun çözünme ortamları ise şöyle sıralanabilir. 1 kısım su, 25 kısım etanol ve 30 kısım dehidrate alkolde kolaylıkla; kloroformda ise zor çözünür. eterde pratik olarak çözünmez (27,103).

Parenteral çözeltilerinin pH'sı 3,0-5,5 arasında olmalıdır. Bazı kaynaklarda (21) otoklav ile sterilize edilebileceği belirtilmiştir. Saleh ve Hook ise prokain HCl kristallerini ampullere yerleştirdikten sonra 2,5 Mrad'lık gamma ışınları ile sterilize etmişler; sterilizasyondan sonra kristallerin renginin açık sarıya döndüğünü bildirmişlerdir (107).

Synave ve arkadaşları (121) bikarbonat içeren kardioplejik prokain hidroklorür çözeltilerinin stabilitesi üzerinde çalışmışlar, bozunmanın sıcaklığa bağlı olduğunu belirtmişlerdir. 6°C saklama sırasında ilacın yarılanma süresi 5 hafta iken, -10°C saklama yapıldığında bu sürenin 9 haftaya kadar uzayabileceğini ; ampulün baş boşluğunun azot gazı yerine CO₂ kullanılarak doldurulmasının çözeltinin stabilitesi üzerine bir etkisinin olmadığını bulmuşlardır.

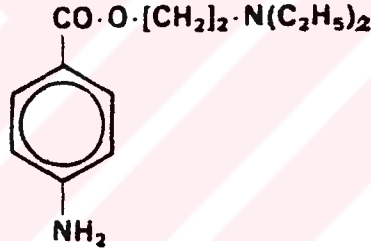
Dominguez-gil ve Cadorniga (37), prokain Hcl'nin pH 7'de sulu ortamda hidrolitik bozunması üzerine 1,3-butanediol ve 2,3-butanediolün % 5, 10,20 ve 30 luk konsantrasyonlarının etkisini kinetik açıdan incelemişlerdir. Aktivasyon enerjisi, frekans faktörü, bozunma sabitesi ve yarılanma ömrünü hesaplamışlardır.

Manzo ve arkadaşları (71) ise differansiyel Scanning potansiyometrik analiz ile prokain HCl in parenteral çözeltisinin bozunma derecesini araştırmışlardır. Sterilizasyon sırasında ve saklama sırasında Şekil: 5.1.e göre bozunduğunu belirtmişlerdir.



Şekil: 5.1. Prokain HCl'in hidroliz mekanizması

Prokain HCl çözeltilerinin Aminofilin, barbitürütler, magnezyum sülfat, fenitoin sodyum, sodyum bikarbonat ve amfoterisin ile geçimsiz olduğu bildirilmiştir (103). Ayrıca çözeltilerinin ışıktan korunması önerilmektedir.



Prokain HCl'in açık formülü

Farmakokinetik özellikleri ve kullanılışı

Prokain, parenteral uygulamadan sonra çok çabuk absorbe edilir ve plazma kolinesterazı tarafından hızla *p*-aminobenzoik asit (PABA) ve dietilaminoetanolle parçalanır. Bazen karaciğerde de metabolize olabilir. PABA'nın %80'e kadarı idrarla değişmeden yada konjuge halde atılır. Dietilaminoetanolün ise % 30'u idrarla atılır. Geri kalan kısmı karaciğerde metabolize olur. İlacın % 2 kadarı da idrarla değişmeden atılır. Bu yüzden toksisitesi düşük bir lokal anesteziktir.

Yapılmış olan bir çalışmada 10 mg/kg/min dozda devamlı İntravenöz infüzyon ile verilen prokain HCl in plazma konsantrasyonun 12,5 mg/ml; 1,5 mg/kg/min dozda verilenin ise 42,7 mg/ml plazma konsantrasyonunu gösterdiği söylenmektedir (27).

Prokain HCl, adrenaline katılmış olarak %0,25-0,5'lik çözeltisi halinde infiltrasyon anestezi için ve % 1-2'lik çözelti halinde bölgesel blok için kullanılır. Spinal anestezi için % 5 lik çözeltisi; epidural ve kaudal anestezi için genellikle % 1 lik çözeltisi kullanılır. Prokain yüzeysel anesteziye, bu şekilde etkisiz olduğu için kullanılmaz. Kalpte cerrahi girişim sırasında veya ağrı ve kaşıntıdan şikayet eden olgularda % 0,5 lik çözelti halinde yavaş İntravenöz infüzyon şeklinde sistemik olarak kullanılabilir. Prokain-penisilin G kompleksi ise penisilinün İntramüsküler enjeksiyon bölgesinden absorpsiyonunu azaltarak yavaşlatılmış etki elde edilmesi amacı ile kullanılır (64,103).

3.6.4. Promazin

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Promazin, N,N-Dimetil-3 (fenotiazin—10-il) propilamin kimyasal yapısında; $C_{17}H_{20}N_2S$ kapalı formülüne sahip olup HCl tuzunun molekül ağırlığı 320,9'dur. Hemen hemen kokusuz, beyaz veya sarımsı renkte, derhal nem çeken kristalize tozdur.

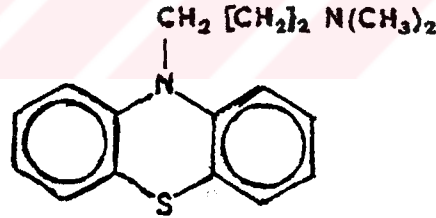
1 kısım suda, 2 kısım etanol ve 2 kısım kloroform'da çözünür. Eterde pratik olarak çözünmez.

İnjesiyonluk çözeltilerinin pH'sı referans kitaplara göre farklılık gösterir. B.P. 1988'de pH'nın 4,4-5,2 arasında olması gerektiği belirtilirken, USPXXI, 4,0-5,5 arasında olmasını ister. Bu farklılığa karşılık her iki referansta da çözeltilerin otoklav ile sterilize edilebilecekleri konusu yer almaktadır.

Hava, ışık ve ağır metallere etkilenir ve bozulan çözeltisi pembe veya mavi bir renk alır. Bunun önlenmesi için ampuller içerisinde kalan havanın azot veya uygun bir başka gaz ile yer değiştirilmesi, hava geçirmeyen kaplarda ve ışıktan uzak olarak saklanması önerilmektedir (27,103).

Aminofilin, kloramfenikol sodyum süksinat, fenitoin sodyum, prednisolon sodyum fosfat, heparin gibi pek çok madde ile geçimsiz olduğu, bu maddelerin 1 ml'si veya 5 ml su ile ticari promazinin 1 ml'sinin karıştırılması halinde 2 saat içinde partikül oluşumunun meydana geleceği belirtilmektedir (27).

Tebbett ve arkadaşları (124), %0,1 konsantrasyonda promazin infüzyonunun, sodyum klorür (% 0,9) veya glukoz (%5) çözeltisi ile seyreltilmesi durumunda stabilitesini incelemişlerdir, %5 glukoz çözeltisi ile seyreltildiğinde 4°C ve oda sıcaklığında ışıktan korunduğunda 6 güne kadar stabil kaldığını bildirmişlerdir. Buna karşılık tuz çözeltisi ile seyreltildiğinde ışıktan korunsa bile ancak 24 saat stabil kaldığını, ışığa maruz kalma durumunda ise sürenin 8 saate indiğini bildirmişlerdir.



Promazin HCl'ün açık formülü

Farmakokinetik özellikleri ve kullanılışı

Promazin, mide-barsak kanalından yaklaşık % 30 oranında absorbe edilir. Plazma proteinlerine % 95-98 oranında bağlanır. Karaciğerden ilk geçişte önemli ölçüde inaktive edilir. Ayrıca ince barsak mukozasından geçerken de metabolize edilir. Bu nedenle ağızdan alınan dozu, parenteral verilene oranla

daha az etkili olmaktadır. Barsakdan absorbe edilen miktarın % 60-70'i karaciğerden safraya itrah edilir ve enterohepatik siklusa girer, bu da etkinin uzamasına neden olur.

Atılma yarılanma ömrü, ortalama olarak 30 saattir. Oral dozu günde 1 kez verilebilir, karaciğerdeki primer biyotransformasyon ile hidroksillenerek ve sülfoksit türevine dönüştürülerek gerçekleşir. Böbreklerden değişmeden veya metabolitleri halinde atılır.

Promazin ruhsal hastalıkların tedavisinde, 100-200 mg dozda günde 4 defa oral olarak verilir. Günlük maksimum doz 1 gr'ı geçmemelidir. Kişide oluşturacağı bulantı ve kusmayı kontrol etmek için günde 4 defa 25-50 mg dozda verilir. Doz ayarlandıktan sonra günlük doz bir kerede verilebilir. Acil olmayan durumlarda dozun yavaş yavaş arttırılması önerilmektedir. Hastalık belirtileri kontrol altına alındıktan sonra doz giderek etkin minimum doz düzeyine düşürülür.

Akut durumlarda İntramüsküler yoldan uygulanır; önce 25-100 mg dozda enjekte edilir ve bu doz 1—4 saatte bir, belirtiler kontrol altına alınana kadar yinelenir. Ven çeperini tahriş ettiği için İntravenöz enjeksiyon tavsiye edilmezse de (65) yavaş bir enjeksiyonla ve 25 mg/ml'yi aşmayan konsantrasyonda verilebileceği belirtilmektedir (103).

Çocuklarda bir defalık doz 0,5 mg/kg'dır ve günde 3-4 defa uygulanabilir. Yaşlı hastalarda ise azaltılmış dozlar örneğin mutad dozun 1/3- 1/2'sinin uygulanmasının gerektiği bildirilmiştir (64,103).

3.6.5. Verapamil

Fiziksel ve kimyasal özellikleri

Verapamil, 5- [N-(3,4 - dimetoksifenetil)- N - metilamino] -2- (3,4 - dimetroksifenil) -2- izopropilvaleronitril kimyasal yapısına; C₂₇ H₃₈ N₂ O₄

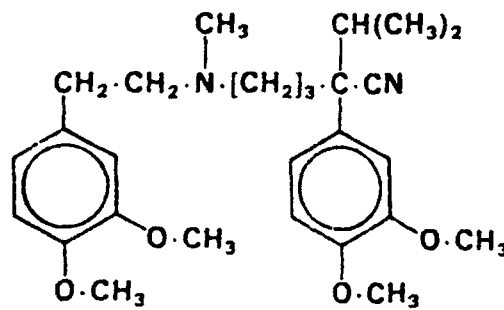
kapalı formülüne sahip bir madde olup HCl tuzunun molekül ağırlığı 491,1'dir.

Beyaz veya beyaza yakın renkte, hemen hemen kokusuz kristalize tozdur. 20 kısım su, 25 kısım etanol ve 1,5 kısım kloroformda çözünür. Eterde ise pratik olarak çözünmez (64,99).

Verapamilin %5'lik sulu çözeltisinin pH'sı 4,5-6,5 arasındadır. Referans kitaplarda verapamilin parenteral çözeltilerinin pH'sınının 4,0-6,5 arasında olması gerektiği bildirilmektedir. Buna göre % 5'lik çözelti parenteral amaçla kullanılabilir gibi gözükmemektedir, fakat yüksek dozda gösterdiği zararlı etkileri yüzünden % 0,25'lik çözeltisi İntravenöz olarak kullanılmaktadır.

Verapamilin bazı maddelerle geçimli olup olmadığı konusunda çalışmalar yapılmıştır. Bunlardan; Johnson ve arkadaşları (61), aminofilin ile verapamilin gözle ve kimyasal olarak geçimliliğini araştırmışlardır. Sonuç olarak 0,1 ve 0,4 mg/ml konsantrasyondaki verapamil ile 1,0 mg/ml konsantrasyondaki aminofilin % 5'lik dekstroz çözeltisi içinde geçimsiz olduğunu, maddelerin karıştırılması sonucunda pH'nın 8,0'i aştığını ve bunun sonucunda verapamilin çöktüğünü bildirmişlerdir. Ayrıca bu ilaçların aralıklı olarak birbiri ardından aynı intravenöz uygulama seti kullanılarak verilmesi gerektiğinde verapamilin çökmesini önlemek için set içinden % 5 lik dekstroz veya % 0,3'lük sodyum klorür çözeltisi geçirilmesi önerilmektedir.

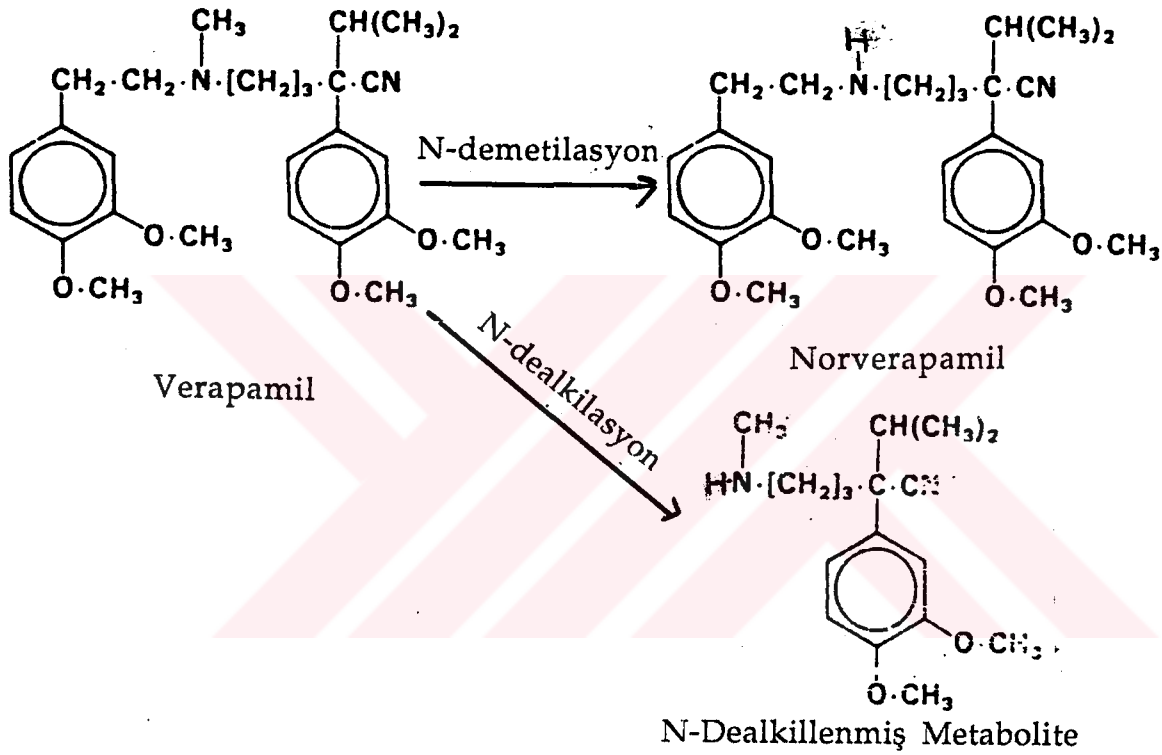
İyi kapatılmış kaplarda ışıktan uzak tutulması önerilmiştir. Bu iyi kapatılmış kapların otoklav ile sterilize edilebileceği de belirtilmektedir.



Verapamilin açık formülü

Farmakokinetik özellikleri ve kullanılışı

Verapamil, oral yolla alındığında % 90 kadarı gastrointestinal sistemden absorbe olmasına rağmen karaciğerde ilk-geçiş metabolizasyonu nedeni ile biyoyararlanımı % 20-30 seviyesine düşer. N-demetilasyon ve N-dealkilasyon metabolik reaksiyonları sonucunda farmakolojik olarak etkin metabolit norverapamil ve diğer inaktif metabolitler oluşur (Şekil: 5.2).



Şekil : 5.2. Verapamilin hepatik metabolizması

Verapamil, iki veya üç fazlı bir eliminasyon kinetiği gösterir. Oral yolla tek dozda verildiğinde plazma yarılanma ömrü 2,8-7,4 saat arasında; dozun tekrarlanması halinde 4,5-12 saate çıktığı bildirilmektedir. İntravenöz uygulamadan sonra ise plazma yarı ömrü 2-8 saat olmaktadır.

Verapamilin etkisi İntravenöz uygulamadan sonra 5 dakika; oral yolla uygulamadan sonra ise 1-2 saat içerisinde en üst plazma konsantrasyonu-

na ulaşması ile başlar. Plasma konsantrasyonu ile farmakolojik cevap arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir (103).

Ventrikül kaynaklı aritmiler üzerindeki etkinliğinin incelendiği araştırmalar, myokard iskemisi ve reperfüzyon sırasında oluşan ventriküler aritmileri önlediğini ve rekurrent ventriküler taşikardisi olan olgularda da koruyucu etkisinin olduğunu göstermiştir.

Verapamilin antiaritmik olarak başlıca kullanılış yeri akut supra-ventriküler taşikardinin tedavisidir. Bu amaçla İntravenöz olarak 5-10 mg dozda yavaş enjeksiyonla (2 dakika, yaşlılarda 3 dakika sürecek şekilde) verilir. Gerekirse 30 dakika sonra bu doz tekrarlanır veya ilk dozdan sonra 0,005 mg/kg/dak. hızında İntravenöz infüzyon ile etki devam ettirilir.

Çocuklarda başlangıç dozu 0,1-0,2 mg/kg'dır. Atriyum fibrilasyonu ve flaterinde İntravenöz verapamil enjeksiyonu ventrikül hızını düşürür, fakat sinüs düğümü ritmine döndürme olasılığı düşüktür. Verapamil rekurrent supraventriküler taşikardi olgularında profilaksi amacıyla oral olarak günde 240-480 mg. dozunda kullanılır; bu doz 3 veya 4'e bölünerek verilir. atriyum fibrilasyonu ve flaterinde, tercih edilmemekle birlikte ağız yolundan kullanılabilir (103).

4. MATERYAL VE METOD

4.1. Materyal

4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Aminofillin: Sandoz

Furosemid:Türk Hoechst Sanayi ve Ticaret, İstanbul (Şarj
no: 055.A659,Kontrol no:PDLA 17)

Prokain: Merck

Promazin: Wyeth

Verapamil: Bifa A.Ş. İstanbul (Parti no.3/92,Analiz no:3275)

Hidroklorik asit: BDH

Sodyum Hidroksit: Merck

Potasyum dihidrojen fosfat: PDR

Borik asit: Merck

Potasyum Klorür: Merck

Disodyum hidrojen fosfat. 12H₂O: Merck

Disodyum hidrojen fosfat. 2H₂O: Merck

Sitrik asit. 2H₂O: Merck

Sodyum klorür: Merck

Glasiyal asetik asit: Riedel de-Haen

4.1.2. Kullanılan araç ve gereçler

Elektrikli Terazı : Microwa, Type 5540

Etüvler: Heraeus, ILV

ILM-Labor, WS 62

U.V. Spektrofotometre: Pye-Unıcam, Sp 8-100

I.R. Spektrofotometre: Pye-Unıcam, Sp -1000

pH metre: beckman, H 4

Otoklav : Mudel, Medexport TK 100-2

ETC, Pro - Genesis 9240

Cam süzgeçler : Jena 17 D2

Pipetler : HBG, Wıteg,

Cam materyal: Jena, Akyar, Drabax, Simax, Boru cam, Teknik cam.

4.1.3. Kullanılan çözünme ortamları

4.1.3.1. Tampon sistemleri

Etken maddelerin injeksiyonluk suda hazırlanan çözeltilerinin yanısıra çeşitli kaynaklarda (103,126) belirtilen kullanım pH' sınırlarındaki çözeltilerinin stabilitesinin incelenmesi amacı ile faydalanılan tampon sistemleri her etken madde için tablolar halinde gösterilmiştir (Tablo.4.1,4.2,4.3,4.4,4.5).

Tampon çözeltilerin pH ve iyon kuvveti hesapları Martin'e (75) göre yapılmış ve pH metre ile de kontrol edilmiştir.

4.1.3.1.1. Aminofilin için kullanılan tampon sistemleri

Aminofilin için referans kitaplarca (103,126) belirtilen pH aralığı 8,0-10,0 olduğu için bu aralığın alt ve üst sınırlarındaki incelemelerde kullanılan pH'daki tampon sistemleri değişik farmakope ve referans kitaplardan alınmıştır(21,126).

Aminofilin için kullanılan tampon çözeltileri Tablo. 4.1'de görülmektedir.

Tablo 4.1: Deneylede aminofilin için kullanılan sınır pH'lardaki ve farklı yapılardan oluşan tampon çözeltileri (miktarlar ml olarak verilmiştir.)

Tampon sistemlerinde yer alan maddeler	pH : 8,8 Alkali Borat Tamponu	pH : 8,0 Sørenson Fosfat Tamponu	pH : 10,0 Alkali Borat Tamponu
0,2 M (Borik asit + Potasyum klorür çözeltisi)	25		25
0,2 M NaOH	7,9		21,9
% 0,907 a/h KH_2PO_4		34	
% 2,39 a/h $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$		63	
Distile su (y.m.)	100		100

4.1.3.1.2. Furosemid için kullanılan tampon sistemleri

İnjesiyonluk furosemid çözeltilerinde bulunması gereken pH aralığı referans kitaplarda 8,0-9,3 olarak belirtilmiştir (21,126). Buna dayanarak sınır pH'değerlerine sahip farklı tampon sistemleri deneylede kullanılmıştır, kullanılan tampon sistemleri ve terkipleri Tablo.4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Deneyleerde furosemid için kullanılan sınır pH'lardaki ve farklı yapılarından oluşan tampon çözeltileri (miktarları ml olarak verilmiştir.)

Tampon sistemlerinde yer alan maddeler	pH : 8,8 Fosfat Tamponu	pH : 8,0 Alkali Borat Tamponu	pH : 9.2 Alkali Borat Tamponu
0,2 M (Borik asit + Potasyum klorür çözeltisi)		25	25
0,2 M KH_2PO_4	25		
0,2 M NaOH	23,1	1,95	13,2
Distile su (y.m.)	100	100	100

4.1.3.1.3. Prokain için kullanılan tampon sistemleri

Referans kitaplar prokainin injeksiyonluk çözeltilerinin pH 3,5-5,5, arasında olması gerektiğini belirtmektedir (21,126,163). Tablo . 3'de deneyler sırasında prokain için kullanılan değişik pH değerindeki tampon çözeltileri ve bir kaynaktan yer alan (47) pH 4,4, değerine sahip olan formül görülmektedir.

Tablo 4.3: Deneyleerde prokain için kullanılan sınır pH'lardaki ve bir kaynak (47) formüle dayanılarak kullanılan tampon çözeltileri (miktarlar g. ve ml olarak verilmiştir.)

Tampon sistemlerinde yer alan maddeler	pH : 3,0 Mc Ilvaine Sitrata Tamponu	pH : 5,0 Mc Ilvaine Sitrata Tamponu	pH : 4,4 a eşdeğer literatürde yer alan formül
0,1 M Sitrata asit (ml)	79,5	48,5	
0,2 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (ml)	20,5	51,5	
0,1 N HCl (ml)			0,8
NaCl (g.)			0,69
Distile su (y.m.)(ml)			100

4.1.3.1.4. Promazin için kullanılan tampon sistemleri

Promazinin injeksiyonluk çözeltilerinin pH'sının 4,0-5,5 arasında olması gerektiği referans kitaplarda belirtilmiştir. Bu deneyler sırasında kullanılan tampon çözeltileri Tablo 4.4.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.4: Deneyler sırasında promazin için kullanılan tampon çözeltileri (miktarlar ml olarak verilmiştir.)

Tampon sistemlerinde yer alan maddeler	pH: 4,0 Fosfat Tamponu	pH:5,5 Fosfat Tamponu
0,2 M KH_2PO_4	22,1	96,4
0,2 M $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	14,2	3,6
Distile su (y.m.)	100	

4.1.3.1.5. Verapamil için kullanılan tampon çözeltileri

Verapamilin injeksiyonluk çözeltileri için referans kitaplarda belirtilen pH aralığı 4,5-6,0'dır (21,126,163). Buna dayanılarak deneylerde kullanılan tampon çözeltileri ve yapıları Tablo: 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5: Deneyleerde verapamil için kulanılan sınır pH'lardaki ve farklı yapılarından oluşan tampon çözeltileri (Miktarlar g ve ml olarak verilmiştir)

Tampon sistemlerinde yer alan maddeler	pH : 4,6 Asetat Tamponu	pH : 4,5 Fosfat Tamponu	pH : 6,6 Fosfat Tamponu	Ph : 6,0 Sørenson FosfatTamponu
CH ₃ COONa(g)	5,4			
KH ₂ PO ₄ (g)		1,36		
0,2M KH ₂ PO ₄ (ml)			25	
0,2M NaOH(ml)			2,8	
0,1M HCl(ml)		y.m.*		
% 0,907 a/h				
KH ₂ PO ₄ ·2H ₂ O(ml)				88,9
% 2,39 a/h				
Na ₂ HPO ₄ ·12H ₂ O(ml)				10,1
Glasiyal Asetik Asit(ml)	y.m.*			
Distile su (ym)(ml)	100	100	100	

(*)y.m.-pH'yı ayarlamak için gereken 0,1 M HCl ve glasiyal asetik asit miktarı (ml)

4.2. Yöntemler ve Deneyler

4.2.1. Etken maddeler üzerinde yapılan tayinler

4.2.1.1. Etken madde miktarlarının saptanması

4.2.1.1.1. Aminofilin

Çalışmamızda kullandığımız aminofilin'in tanımı ve yapı kontrolü için I.R. spektrumu çekildi. Bu amaçla "Code of Federal Regulations"da öngörülen yöntemle çalışıldı. İyice temizlenmiş bir agat havanda maddenin 1 mg'ı 200 mg. kurutulmuş potasyum bromür ile 10-15 dakika karıştırıldı. Bu homojen karışım hidrolik prese aktararak, vakumla ortamdaki hava boşaltılarak 10.000 ton'luk basınç altında 3 dakika tutuldu. Oluşan diskler IR-Spektralfotometresine yerleştirilerek, 400-2000 nm dalga boyları arasında ve mümkün olduğunca % 20-70 transmittans sınırları içinde kalınarak spektrum alındı, spektrum Bölüm 5.1.2. de yer almaktadır.

Çalışma şartlarımızda duyarlı sonuçlar elde edilebileceği için aminofilin çözeltilerinin miktar tayininde spektralfotometrik yöntem kullanılmıştır. Bu amaçla aminofilin belirli konsantrasyonda suda stok çözeltisi hazırlanarak UV olanda, 10 mm'lik kuartz küvetler kullanılarak spektrumu alınmış ve aminofilin'in UV alanda 273 nm'de maksimum pik verdiği bulunmuştur. Çalışma için seçilen tamponlardaki çözeltilerinin verdiği maksimum pikin bulunan değerden sapmadığı görülmüş ve bütün aminofilin çözeltilerinin spektralfotometrik analizlerinde 273 nm kullanılmıştır.

Aminofilinin belirli konsantrasyonda hazırlanan stok çözeltisinden ml'sinde 2-18µg madde olacak şekilde seyreltmeler yapıldı. Bu belli konsantrasyonlardaki çözeltilerin 273 nm'de verdikleri absorban değerleri ölçüldü ve bu değerler grafiğe geçirilerek, en küçük kareler yönetimi ile doğru denklemi hesaplandı. Sonuçlar Bölüm 5.1.1.1.'de yer almaktadır.

4.2.1.1.1. Aminofilin formülasyonlarında miktar tayini yöntemi

Aminofilin için çeşitli kaynaklarda (21,126) farklı miktar tayini yöntemleri verilmektedir. Bunlar arasında çalışma şartlarımıza daha uygun olduğu için BP 1988'in önerdiği yöntem seçilmiş ve seyreltme miktarları çalışmamıza uygun olarak değiştirilerek kullanılmıştır. Buna göre; % 2,5 a/h'lik aninofilin çözeltisinden alınan 1 ml lik hacim 50 ml'lik bir balonjojeye aktarılarak 0,01N NaOH ile 50 ml'ye tamamlandı. Elde edilen bu çözeltiden 2 ml alınarak 100 ml'lik bir başka balonjojeye aktarıldı ve yine 0,01 N NaOH ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu sonuç çözeltinin absorbansı 0.01N NaOH'ye karşı 273 nm'de okundu ve daha önceden bulunmuş olan doğru denklemi yardımı ile konsantrasyonlar hesaplandı ve bozunan madde miktarı saptandı.

4.2.1.1.2. Furosemid

Çalışmada kullanılan furosemid'in kalite uygunluğu ve özellikleri imalatçı firma tarafından kalite kontrol belgesi ile onaylanarak madde ile birlikte sunulmuştur (3). Literatürlerde ve referans kitaplarda furosemid için değişik miktar tayini yöntemleri önerilmektedir (21,126). Bunlar arasında pratik ve uygulama kolaylığı olması, buna karşılık duyarlı sonuçlar vermesinden dolayı spektralfotometrik yöntem tercih edilmiştir. Furosemid'in belirli konsantrasyonda suda ve tampon sistemlerinde hazırlanmış olan çözeltilerinin UV alanda, 10 mm'lik kuvarz kuvetler kullanılarak spektrumu alınmıştır. UV alanda ve bütün çözeltiler içinde furosemidin 268,6 nm'de maksimum pik vermekte ve bu tepe noktasında ölçümler süresince bir değişiklik olmamaktadır.

Maddenin belirli konsantrasyondaki stok çözeltisinden ml'sinde 2-16 µg furosemid bulunan çözeltileri hazırlanarak, 268,6 nm'de absorbans değerlerin ölçülmüştür. Bu değerlerin konsantrasyona karşı grafiğe geçirilmesi ile elde edilen doğrudan hareketle en küçük kareler yöntemi ile doğrunun denklemi bulunmuştur. Sonuçlar Bölüm 5.1.1.2'de yer almaktadır.

4.1.1.2.1. Furosemid formülasyonlarında miktar tayini yöntemi

Furosemid çeşitli miktar tayini yöntemlerinden (21,126) çalışma şartımıza daha uygun olan spektralfotometrik yöntem (21) seçilmiştir. Seyreltme miktarları ve oranları çalışmamıza uygun hale getirilmiştir. Buna göre % 1'lik furosemid çözeltisinden alınan 1 ml'lik miktar 50 ml'lik bir balonjojeye aktarılarak distile su ile 50 ml'ye tamamlandı. Elde edilen bu çözeltiden alınan 4 ml bir başka balonjojeye aktarılarak 0,1 N NaOH ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu sonuç çözeltinin absorbanı 0,1 N NaOH'e karşı 268,6 nm'de okunda ve daha önceden bulunmuş olan doğru denklemi yardımı ile konsantrasyonlar hesaplandı ve bozunan madde miktarı saptandı.

4.2.1.1.3. Prokain

Çalışmamızda kullandığımız prokain Merck kaynaklı olmasına rağmen tanımı ile yapı kontrolü için I.R. spektrumu Bölüm, 4.2.1.1.1'de anlatıldığı şekilde hazırlanarak çekildi. Alınan spektrum standart Bölüm 5.1.2.'de verilmiştir.

Prokain çözeltilerinin çalışma şartlarımızdaki miktar tayininde daha pratik ve duyarlı sonuçlar elde edildiği için spektralfotometrik yöntem kullanılmıştır. Bu amaçla prokainin belirli konsantrasyonda suda stok çözeltisi hazırlanarak UV. alanda , 10 mm'lik kuartz küvetler kullanılarak spektrumu alınmıştır. Prokainin UV alanda 288 nm'de maksimum pik verdiği bulunmuştur. Çalışma için seçilen tamponlardaki çözeltilerinin verdiği maksimum pikin bulunan değerden sapmadığı görülmüş ve bütün prokain çözeltilerinin spektralfotometrik analizlerinde 288 nm kullanılmıştır.

Prokainin belirli konsantrasyonunda hazırlanan stok çözeltisinden ml'sinde 2-10µg madde olacak şekilde seyreltmeler yapıldı. Bu belli konsantrasyonlardaki çözeltiler 288 nm'de verdikleri absorban değerleri

ölçüldü ve bu değerler grafiğe geçilerek en küçük kareler yöntemi ile doğru denklemi hesaplandı. Sonuçlar Bölüm 5.1.1.3.de yer almaktadır.

4.2.1.1.3.1. Prokain formülasyonlarında miktar tayini yöntemi.

Prokain için referans kitaplarda çeşitli miktar tayini yöntemleri verilmektediri (21,126). Bu yöntemler ya titrasyon yada kromatografiktir. Buna ilaveten bir kaynaktan (58) prokainin miktar tayininde spektralfotometrik yöntemin kullanıldığı görülmüştür. Buna dayanarak çalışmamızda % 1'lik prokain çözeltisinden 1 ml alınıp 50 ml'lik balonjojeye aktarıldı ve distile su ile bu hacime tamamlandı. Oluşan bu çözeltiden alınan 5 ml, 100'lik bir başka balonjojeye aktarıldı ve distile su ile gerekli hacime tamamlandı. Bu sonuç çözeltinin absorbanansı distile suya karşı 288 nm'de okundu ve daha önceden bulunmuş olan doğru denkleminde bozunan madde miktarı hesaplandı.

4.2.1.1.4. Promazin

Çalışmamızda kullandığımız promazinin tanımı ve yapı kontrolü için I.R. spektrumu Bölüm 4.2.1.1.1.'de anlatıldığı şekilde hazırlanarak çekildi. Alınan spektrum Bölüm, 5.1.2'de verilmiştir.

Promazin çözeltilerinin spektralfotometrik miktar tayinlerinde kullanılacak dalga boyunun bulunması amacı ile belirli konsantrasyonda hazırlanan promazinin sulu çözeltisinin UV alanda 10 mm'lik kuartz küvetler kullanılarak spektrumu alınmıştır. Promazinin UV alanda 249 nm'de maksimum pik verdiği, tampon çözeltileri ile hazırlanan çözeltilerinin verdiği maksimum pikin saptanmadığı görülmüştür. Böylece bütün promazin çözeltilerinin ölçümleri 249 nm'de gerçekleştirilmiştir. Promazinin belirli konsantrasyonda hazırlanan stok çözeltisinden ml'sinde 1,25-10µg madde ola-

çak şekilde seyreltmeler yapıldı. Bu belli konsantrasyonlardaki çözeltilerin 249 nm'de verdikleri absorpsiyon değerleri geçirildi ve en küçük kareler yöntemi kullanılarak doğru denklemi hesaplandı. Sonuç Bölüm 5.1.1.4'de yer almaktadır.

4.2.1.1.4.1. Promazin formülasyonlarında miktar tayini yöntemi

Promazinin miktar tayini olarak İngiliz farmakopesinin verdiği yöntem çalışma şartlarımıza daha uygun olduğu için seçilmiştir. Seyreltme miktarları çalışmamıza uygun olarak değiştirilerek kullanılmıştır. Buna göre % 2,5 a/h'lik promazin çözeltisinden alınan 2 ml'lik çözelti 50 ml'lik balonjeye aktarıldı, üzerine 1 ml 1NHCl ilave edilip distile su ile 50 ml'ye tamamlandı. Bu çözeltiden alınan 1 ml, 100 ml'lik bir başka balonjeye aktarıldı, üzerine 5 ml 0,1 N HCl ilave edilip distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu sonuç çözelti, promazin çözeltisi yerine aynı miktarda distile su kullanılarak yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanan köre karşı 249 nm'de okundu ve daha önceden bulunmuş olan doğru denklemden bozunan madde miktarı saptandı. Bütün bu işlemler, madde ışıktan etkilendiği için karanlıkta veya alüminyum folyo ile sarılmış malzeme kullanılarak gerçekleştirildi.

4.2.1.1.5. Verapamil

Çalışmada kullanılan verapamil kalite uygunluğu ve özelliklerini gösteren kalite kontrol belgesi ile onaylanarak imalatçı firma tarafından sunulmuştur (4).

Verapamil çözeltilerinin miktar tayininde spektralfotometrik yöntem, pratik, uygulanması kolay ve duyarlı sonuçlar verdiği için tercih edildi. Bu analiz sırasında kullanılacak dalga boyunun bulunması amacı ile vera-

pamilin belirli konsantrasyonda sulu çözeltisi hazırlandı . U.V. alanda 10 mm'lik kuartz küvetler kullanılarak alınan spektrum sonucunda promazinin UV alanda 275,6 nm'de maksimum pik verdiği çalışmada kullanılan diğer çözeltilerde, bu maksimum noktanın değişmediği bulundu. Buna dayanarak bütün ölçümler 275,6 nm'de gerçekleştirildi.

Verapamilin belirli konsantrasyonda hazırlanan stok çözeltisinden ml'sinde 10-80 µg madde olacak şekilde seyreltmeler yapıldı. Bu belli konsantrasyonlardaki çözeltilerin 275,6 nm'de verdikleri absorbands değerleri grafiğe geçirilerek en küçük kareler yöntemi ile doğru denklemi hesaplandı. Sonuç Bölüm 5.1.1.5'de yer almaktadır.

4.2.1.1.5.1. Verapamil formülasyonlarında miktar tayini yöntemi

Verapamilin miktar tayini yöntemi olarak spektralfotometrik yöntem, çalışma şartlarımıza daha uygun olduğu için tercih edildi. B.P.1988'de verilen yöntemde seyreltme oranları açısından küçük değişiklikler yapılarak çalışmaya uygulandı. Verapamilin % 0,25'lik çözeltilerinden alınan 1 ml'lik miktar 50 ml'lik bir balonjojeye aktarıldı ve 0,01 N HCl ile bu hacime tamamlandı. Elde edilen çözelti 275,6 nm'de 0,01 N HCl karşı okundu, bu değerler daha önceden bulunmuş olan doğru denkleminde yerine konarak bozunma miktarı hesaplandı.

4.2.2. Parenteral çözeltilerin hazırlanması ve sterilizasyonu

4.2.2.1. Çözelti formülasyonlarının yapıları ve hazırlanmaları

Çalışmanın piyasa preparatları ile karşılaştırmalı olarak yürütülmesi amaçlandığı için burada kullanılacak çözeltilerin bu preparatlar ile aynı orana

sahip etken madde miktarlarıyla çalışılmıştır. Bu amaçla B.P. 1988 ve USP XXI'de verildiği gibi doğrudan injeksiyonluk su'da çözeltilerinin hazırlanması ile deneyler yürütülmüştür. Bu arada kullanılan distile suyun USP XXI'in verdiği injeksiyonluk su normlarına uygunluğu ön incelemeler ile saptanmıştır. Ayrıca aminofilin çözeltilerinin CO₂'den etkilenmesi nedeni ile USP XXI'in injeksiyonluk su özelliklerine sahip taze çekilmiş distile su kullanılmıştır.

Çalışmanın devamında preparatın üretimi sırasında pH'nın referans kitaplarda (21,126) verilen sınırların alt veya üst bölgelerine doğru kayması halinde çözeltinin stabilitesinin ne yönde etkilendiğinin incelenmesi amacı ile bu sınır pH değerlerine sahip tampon çözeltileri kullanılmıştır. Ayrıca meydana gelebilecek bozunmanın pH'nın üst/alt sınır bölgelere kaydırılmasından mı yoksa tampon sistemindeki iyonlarla etkileşmeden mi ileri geldiğinin belirlenebilmesi amacı ile değişik tampon sistemleri hazırlanmıştır. Kullanılan pH değerleri ve tampon sistemlerinin hazırlanışı Bölüm 4.1.3. altında açıklanmış olan formülasyonlara göre gerçekleştirilmiştir. Belirtilen bu tampon sistemlerinden başka, ön incelemeler sonucunda bazı tampon sistemleri de etken madde ile geçimli olmaması, injeksiyonluk preparatlara uygun olmaması ve yeterli tampon kapasitesine sahip olmaması gibi nedenlerden dolayı çalışmadan çıkarılmıştır.

Formülasyonlar hazırlanırken; piyasaya preparatlarında kullanılan yardımcı maddelerin bilinmemesi nedeniyle ve ayrıca, kullanılacak bir yardımcı maddenin bozunmanın miktarını azaltması, bozunmayı gizlemesi veya etken madde ile etkileşmesi gibi etmenleri ortadan kaldırmak ve piyasa preparatları ile daha iyi bir karşılaştırma yapılabilmesi amacı ile tampon sistemleri dışında herhangi bir yardımcı madde kullanılmamıştır.

Çeşitli referans kitaplardan bulunan kullanım yüzdeleri doğrultusunda tartılan etken maddeler temiz bir eleme alındı; çalışma için seçilen çözücüsü (su veya tampon sistemleri) ile çözüldü. Çözünmeyi kolaylaştırmak amacı ile zaman zaman ultrasonik karıştırıcı ve su banyosundan da yararlanıldı. Etken madde tamamen çözüldükten sonra uygun hacimde ve

önceden kalibre edilmiş balonjojeye aktarıldıktan sonra çözücü ortamı ile istenilen hacime tamamlandı. Çözelti homojen hale getirildikten sonra D 2 cam filtreden, spektralfotometrik ölçüm sonuçlarını etkileyebilecek küçük partiküllerin uzaklaştırılması için süzüldü. Elde edilen süzüntü, sterilizasyon sırasında maddelerin eşit hacimde eşit sıcaklığa maruz kalmalarının sağlanabilmesi için bir pipet yardımı ile flakonlara eşit miktarda dolduruldu. Flakonlar lastik tıpa ve alüminyum kapaşon ile sıkıca kapatıldıktan sonra 121°C'de sterilizasyona tabi tutuldu.

Bunun yanısıra verapamil ve furosemidin piyasa preparatlarının (Isoptin[®], Lasix[®]) 2 ml'lik ampuller şeklinde olduğu gözönüne alınarak bu iki maddenin çözeltileri otomatik ampul doldurma makinası ile 2 ml'lik renkli ampullere dolduruldu. Bu işlem, ampul ile flakonun cam kalınlıklarının birbirinden oldukça farklı olması ve bu kalınlığın ısı iletimi üzerinde bir bariyer oluşturmasının önlenmesi ve maddelerin otoklav sterilizasyonu sırasında olabildiğince eşit sıcaklığa maruz kalmalarının sağlanması amacıyla gerçekleştirildi. Aynı işlem amifilinin her iki preparatı (Aminocardol[®], Carena[®]) için de düşünüldü. Fakat bu preparatların 10 ml'lik ampuller halinde olması ve elimizdeki otomatik ampul doldurma makinasının bu hacimdeki ampullerin doldurulmasına uygun olmamasından dolayı, ampuller açılarak yine eşit hacimde olmak koşulu ile flakonlara aktarılmıştır. Ampuller otomatik ampul doldurma makinasında oksijen-hamlaç yardımı ile kapatıldı. Flakonlar ise pH ölçümü için kullanılan 75 ml'lik büyük flakonlar ile birlikte yukarıda açıklandığı şekilde kapatılmıştır.

Çalışmada kullanılan formülasyonlar kullanım yüzdeleri, kullanılan pH dereceleri ve tampon sistemleri gözönüne alınarak şu şekilde kodlanmıştır.

A.I.- Aminofilinin % 2,5 a/h'lik pH 8,8 alkali borat tamponu
çözeltisi

A.II- Aminofilinin % 2,5 a/h'lik pH 10,0 alkali borat tamponu
çözeltisi

- A.III. Aminofilinin % 2,5 a/h'lik pH 8,0 Sørenson fosfat tamponu çözeltisi.
- A.IV. Aminofilinin % 2,5 a/h'lik distile su çözeltisi.
- A.V.- Aminofilinin % 2,5 a/h'lik piyasa preparatı [Carena® (Seri no: 910503)]
- A.VI.- Aminofilinin %2,4 a/h'lik piyasa preparatı [Aminocardol® (Seri no: 140)]
- F.I.- Furosemidin % 1 a/h'lik pH 8,0 alkali borat tamponu çözeltisi
- F.II. Furosemidin 9 1 a/h'lik pH 9,2 alkali borat tamponu çözeltisi.
- F.III. Furosemidin % 1 a/h'lik pH 8,0 fosfat tamponu çözeltisi
- F.IV. Furosemidin % 1 a/h'lik distile su çözeltisi
- F.V.-Furosemidin % 1 a/h'lik piyasa preparatı [Lasix® (Seri: LDD)]
- N.I.- Prokainin % 1 a/h'lik distile su çözeltisi
- N.II. Prokainin % 1 a/h'lik pH 3,0 Mc Ilvaine sitrat-fosfat tamponu çözeltisi
- N.III. Prokainin % 1 a/h'lik pH 5,0 Mc Ilvaine sitrat-fosfat tamponu çözeltisi.
- N.IV. Prokainin literatürden alınan formülü (47)
- P.I. Promazinin % 2,5 a/h lik pH 4,0 fosfat tamponu çözeltisi.
- P.II. Promazinin % 2,5 a/h'lik pH 5,5 fosfat tamponu (mixed) çözeltisi
- P.III. Promazinin % 2,5 a/h'lik distile su çözeltisi.
- V.I. Verapamilin % 0,25 a/h'lik pH 4,6 asetat tamponu çözeltisi.
- V.II. Verapamilin % 0,25 a/h'lik pH 4,5 fosfat tamponu çözeltisi

- V.III. Verapamilin % 0,25 a/h'lik pH 6,0 fosfat tamponu çözeltisi.
- V.IV. Verapamilin % 0,25 a/h'lik pH 6,0 soreson fosfat tamponu çözeltisi.
- V.V. Verapamilin % 0,25 a/h lik distile su çözeltisi
- V.VI. Verapamilin % 0,25 a/h lik piyasa preparatı [Isoptin® (Seri no: 1050 36)]

4.2.2.2.. Çözeltilerin sterilizasyonu

Parenteral preparatların otoklav sterilizasyonundaki stabilitesinin incelendiği bu çalışmada , Bölüm 4.2.2.1.'de açıklandığı şekilde hazırlanan ve kodlanan formülasyonlar 121°C de sterilizasyona tabi tutuldu.

Çalışmanın başlangıcında değişik sterilizasyon sıcaklık- zaman kombinasyonlarının kullanılması amaçlanmasına rağmen sadece 121 °C de değişik sterilizasyon sürelerinin etken maddelerin stabiliteleri üzerini etkisi incelenmiştir. Bu amaçla 20 dakika, 30 dakika ve 1 saatlik süreler seçilmiştir.

Buna yönelik olarak önceden çözeltilerin küçük otoklavda bozunma miktarlarının sterilizasyon süresi ile ilişkisi araştırılmış ve hiçbirinin 20 dakikanın altında belirgin bir azalma göstermedikleri görülmüştür. Bu nedenle de en düşüksderilizasyon süre olarak 20 dakika seçilmiştir.

Çözeltilerin yatay otoklavda sterilizasyonundan önce ise bunların eşit sürelerde sıcaklık ve basınca maruz kalmalarının sağlanması için küçük çaplı bir validasyon çalışması gerçekleştirilmiştir. Buna göre otoklav sterilizasyonu şu şekilde gerçekleştirilmiştir.

Otoklava yerleştirme-----0. dakika

Buhar ile doygun hale gelme..... 10.dakika

1 atmosfer basınca yükselme.....	16.dakika
Sterilizasyon süresi.....	26. dakika (36. ve 66. dakika)
0 atmosfere düşme.....	46. dakika
Otoklavdan çıkarılma.....	51. dakika

4.2.2.2.1. Otoklav içi farklı yerleşimin bozunma üzerine etkisinin incelenmesi

Yüklü bir otoklav içinde ısı dağılımının farklılık göstermesi, bu sebeple çözeltilerin eşit sıcaklığa maruz kalmamaları sonucunda bozunmalarında meydana gelebilecek farklılıkların incelenmesinin amaçlandığı bu çalışmada, bölümümüzde kullanılan yatay otoklavın değişik bölgelerine Bölüm 4.2.1.1'de açıklandığı şekilde hazırlanan örnekler 5 paralel analiz yapılacak şekilde yerleştirilmiştir.

Çeşitli kaynaklarda (56,66) belirtildiği üzere otoklav içine yerleşime göre merkezde bulunan örneğe oranla kenarda bulunan örnek çok daha fazla ısıya maruz kalmaktadır. Tam dolu bir otoklavda ısı iletimi daha az olması sonucu merkezdeki örneklerin daha az ısıya maruz kalmalarına dayanarak çalışmamızda otoklava ızgarasının kapağa göre en uzak (A) merkez (B) ve en yakın (C) bölgelerine yerleştirilen örnekler, distile su doldurulmuş flakonlar ile desteklenmiştir.

Ayrıca bölümümüzde bulunan yatay otoklav iki katlı olarak kullanılabilirdiği için aynı yerleşim şekli alt ve üst raflarda da kullanılmıştır.

Otoklav içinde farklı bölgelere yerleştirilen bu örnekler daha sonra 20 dakika, 30 dakika ve 1 saatlik sterilizasyon sürelerinde daha önceden valide edilmiş sürelerde sterilize edilmiştir.

4.2.2.2.2. Farklı otoklavların bozunma üzerine etkisinin incelenmesi

Bu incelemede amaç, farklı yapı ve büyüklüğe sahip otoklavların çözelti halindeki etken maddelerin bozunmasını ne kadar etkilediğinin ortaya konmasıdır. Bunun için bölümümüzde bulunan pilot imalat için kullanılan yatay otoklavın yanısıra Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eczacılık Bölümünde halen günlük üretim sırasında kullanılmakta olan büyük otoklav ile incelemeler yapılmıştır.

Piyasa preparatları ve benzer yapıdaki laboratuvarlarda hazırladığımız formülasyonlar 10 ml'lik küçük flakonlara doldurulmuştur. Bu çalışmada, yükleme matriksinin çok büyük ve elek gözeneklerinin geniş olmasından dolayı, verapamil ve furosemidin bütün formülasyonları ile piyasa preparatları da flakonlara aktırılmıştır.

Büyük otoklavda gerçekleştirilen çalışmada da pilot imalat için kullandığımız yatay otoklavda olduğu gibi değişik sterilizasyon süreleri ve otoklav içi yerleşim parametreleri incelenmiştir. Sterilizasyon 20 dakika, 30 dakika ve 1 saatlik sürelerde gerçekleştirilirken, yükleme matriksin çok büyük olması nedeni ile yeter doluluğu sağlamak için üst , orta ve alt olmak üzere 3 ayrı yere yerleştirilen örnekler bu sefer 500 ml'lik şişeler kullanılarak desteklenmiştir. Bu çalışma da 5 paralel olarak gerçekleştirilmiştir.

4.2.2.3. Çözeltilerde sterilizasyondan sonra yapılan kontroller

4.2.2.3.1. Organoleptik kontroller

Parenteral preparatların stabilitesindeki değişim öncelikle fiziksel görünümün değişmesi ile kendini göstermektedir. Fiziksel görünümdeki bu değişiklikler genellikle renklenme, "swirl" adı verilen girdap şeklinde

dönerek çöken parçacıklar, bizim zamanla meydana gelen ipliksi oluşumlar adını verdiğimiz "whiskers" oluşumu ve bulutlanmadır (26,78).

Çözeltiler otoklavlamadan önce ve sonra olmak üzere renk değişimi, berraklık, tortu ve cam parçacıklarının olup olmadığının araştırılması için zıt tonda bir zemin üzerinde tutularak gözle incelenmiştir(89).

4.2.2.3.2. pH değişimi

Parenteral preparatların sterilizasyonu sırasında ısının etkisiyle meydana gelen bozunmanın , maddelerin bozunması yanısıra, çözeltinin pH'sının değişmesine bağlı olabileceği de düşünülmüş ve bu yüzden çözeltilerin pH'ları otoklavlamadan önce ve sonra olmak üzere ölçülmüştür.

Bu inceleme sırasında farklı sterilizasyon sürelerinin etkisi yanısıra otoklav içinde farklı yerlerde olmanın etkisi de incelenmiştir. Buna göre otoklavın her iki rafına yerleştirilen örneklerde pH değerleri 20 dakika, 30 dakika ve 1 saatlik sterilizasyondan sonra ölçülmüştür.

4.2.2.3.3. Etken madde miktar tayini

Çalışmamızda kullandığımız piyasa preparatları ve benzer yapıya sahip olarak hazırladığımız formülasyonlar değişik otoklav süreleri, farklı otoklav içi yerleşim, farklı tipte otoklav kullanılarak gerçekleştirilen sterilizasyon çalışmaları sonucunda çözeltilerdeki etken maddelerin bozunma oranlarının belirlenebilmesi için spektralfotometrik analiz yöntemi ile ölçümler yapılmıştır. Bu analizler her etken madde için Bölüm 4.2.1.1. ara başlığı altında verilen yöntemlere göre 5 paralel olarak gerçekleştirmiştir.

4.2.2.4. Stabilitenin incelenmesi

4.2.2.4.1. Stabilité ortamlarının seçimi ve deneylerin yürütülmesi

Sıvı preparatların stabilitesi üzerine ısının etkisi daha önce belirtilmiştir. Bu yüzden parenteral çözeltilerde, otoklavlanmanın preparatın raf ömrü üzerine etkisinin kısa sürede incelenmesi amacı ile hızlandırılmış testler de yapılmıştır. Bu nedenle Bölüm 4.1.3. başlığı altında verilmiş olan tertiplerdeki tampon çözeltileri ve su kullanılarak hazırlanan çözeltiler 70°, 80°, 90°C gibi yüksek sıcaklıklarda bekletilerek kimyasal stabiliteleri incelenmiştir.

Deneylerin uygulanması için, Bölüm 4.2.2.1.'de açıklandığı şekilde hazırlanan çözeltiler 10 ml'lik flakalara doldurulduktan sonra ağızları lastik tıpa ve alüminyum kapaşon ile sıkıca kapatılmıştır. Daha sonra örnekler ikiye ayrılarak incelemeler 2 seri halinde yürütülmüştür. Birinci seri otoklavlanmadan sonra daha önceden 70°C ± 1 %, 80°C ± 1 % ve 90°C ± 1% sıcaklıklara getirilmiş etüvlere yerleştirilmiştir. Bu deneylerin yürütülmesinde belli zaman dilimlerinde alınan örneklerde Bölüm 4.2.1.1.'de her etken madde için belirtilen miktar tayinleri yapılmıştır

4.2.2.4.2. Kinetik hesaplamalar ve sonuçların değerlendirilmesi

Değişik ortamlardaki etken madde çözeltileri ve piyasa preparatlarından alınan örneklerde yapılan analizlerle bulunan sonuçlar çeşitli derecelerdeki denklemler kullanılarak ve bu kinetik derecelerdeki grafiklerinin çizilmesi ile bozunma olaylarının hangi kinetik reaksiyonla yürüdüğünün kontrolü yapılmıştır.

Yapılan ön araştırmalar sonucunda maddelerin Aminofilin hariç hepsinin 1. derecede kinetik ile bozunduğu kanısına varılmış ve elde edilen

veriler yüzde miktar olarak (20) numaralı 1. derece kinetik reaksiyonla bozunma denkleminde yararlanılarak ($\text{Log } C = -kt/2,303 + \text{Log } C_0$), kalan etken madde konsantrasyonunun logaritması ($\text{log } C$) zamana (t) karşı grafiğe geçirilmiş ve en küçük kareler yöntemi ile doğrusal regresyon analizi yapılmıştır, Regresyon denkleminde ($y=mx + n$), $y=\text{log } C$, $x=t$, $m=-k/2,303$ ve $n=\text{log } C_0$ 'i göstermektedir.

Regresyon analizi ile hesaplanan doğrunun eğiminden ($-k/2,303$) 1. derece kinetiğin spesifik bozunma hız sabitesi (k) bulunmuş ve bundan yararlanılarak maddenin değişik formülasyonlarının % 10'unun bozunduğu süreler ($t\%10$) (23) denkleminin yardımı ile ($t\%10=0,104/k$) hesaplanmıştır.

Aminofilinin ise 0° kinetik ile bozunduğu kanısına varılmış ve elde edilen veriler % miktar olarak (13) numaralı denklem kullanılarak, kalan etken madde konsantrasyonu (C_0) zamana karşı (+) grafiğe geçirilmiş ve en küçük kareler yöntemi ile doğrusal regresyon analizi yapılmıştır. Regresyon denkleminde $y=C_0^n$ $x=t$ $m=-k$ $n=C_0$ 'i göstermektedir. Bu verilerden yararlanılarak (16) numaralı formül uyarınca $t\%90$ bulunmuştur.

Ortam sıcaklığının reaksiyonlar üzerine etkisinin incelenmesi amacı ile değişik sıcaklıklarda yürütülen deneylerden elde edilen 0 derece ve 1. derece bozunma hız sabiteleri kullanılarak (20) numaralı Arrhenius denklemine göre ($\text{Log } k = \text{Log } A - (E_a / 2,303.R) \cdot 1/T$) $\text{Log } K$ değerleri, $1/T$ 'ye karşı grafiğe geçirilmiş ve en küçük kareler yöntemi ile yapılan regresyon analizi sonucunda bir doğru denklemini ($y=mx+n$) elde edilmiştir. Burada $y=\text{Log } k$, $x=1/T$, $m=-E_a/2.303$, ve $n=\text{Log } A$ olmaktadır.

Arrhenius denklemine göre regresyonla hesaplanan doğrunun eğiminden ($-E_a/2.303$) değişik sıcaklıklarda oluşan reaksiyonun aktivasyon enerjisi (E_a), kesim noktası ($\text{Log } A$) dan ise frekans faktörü (A) hesaplanmıştır.

4.2.2.5. İstatistiksel analiz yöntemleri

Bu araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel olarak analizi ve değerlendirilmesi genel istatistik hesaplamalarına ve formüllerine göre yapılmıştır (194).

Aritmetik ortalama için,

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

formülü kullanılmıştır. Burada; $\sum x$ = örneklerin toplamını n ise örnek sayısını belirtir.

Standart sapmanın hesaplanmasında,

$$S = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n-1}}$$

formülü kullanılarak, bağıl sapma ise,

$$B.S. = \frac{100.S}{x}$$

formülü ile hesaplanmıştır. Güvenilirlik sınırlarının (ortalamanın alt ve üst sınırları) saptanmasında,

$$G.S = \bar{x} \pm t_{0,05} \cdot S_{\bar{x}}$$

formülü kullanılmıştır. Burada t 0,05 değeri % 95 olasılıkla n-1 serbestlik derecesinden "student t" tablosundan bulunmaktadır. S_x ise, aritmetik ortalamanın standart hatasını gösterir ve

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

formülü ile hesaplanır.

En küçük kareler yöntemi kullanılarak yapılan regresyon analizlerinde ; x serbest değişkenine karşı, y bağımlı değişkenin kullanılması ile elde edilen doğrusal regresyon denklemi,

$$y=mx+n$$

olarak kullanılmıştır. Burada

m=doğrunun eğimi

n=Doğrunun ordinatı kestiği yeri tanımlamaktadır.

Regresyon denklemindeki m ve n ifadeleri,

$$m = \frac{n\sum xy - \sum x \cdot \sum y}{n\sum x^2 - (\sum x)^2} \quad n = \frac{\sum y - \sum x^2 - \sum x \cdot \sum xy}{n\sum x^2 - (\sum x)^2}$$

eşitliklerinden çıkarılmıştır. Bulunan regresyon denkleminin verileri ne kadar tanımlayabildiği ise, regresyon denkleminin korelasyon ve determinasyon katsayılarının hesaplanması ile bulunmuştur. Korelasyon katsayısı,

$$r = \frac{n\sum y - \sum x \cdot \sum y}{\sqrt{[n\sum x^2 - (\sum x)^2][n\sum y^2 - (\sum y)^2]}}$$

eşitliğinden ; determinasyon katsayısı (r^2) de bu değer karesinin alınması ile bulunmuş ve deneyde oluşan noktaların bir doğru üzerinde olma olasılığı incelenmiştir. Bütün hesaplamalar programlanabilir elektronik hesap makinası ile gerçekleştirilmiştir.

5.BULGULAR

5.1. Etken Maddeler Üzerinde Yapılan Tayinlere İlişkin Bulgular

5.1.1. Etken madde miktarın saptanması

1. Aminofillin

Bölüm 4.2.1.1.1.'de açıklanan yöntem ve uygulama ile doğrusal regresyon analizi sonucu elde edilen doğru denklemi

$$y=1,900 x - 9,4782,10^{-3}$$

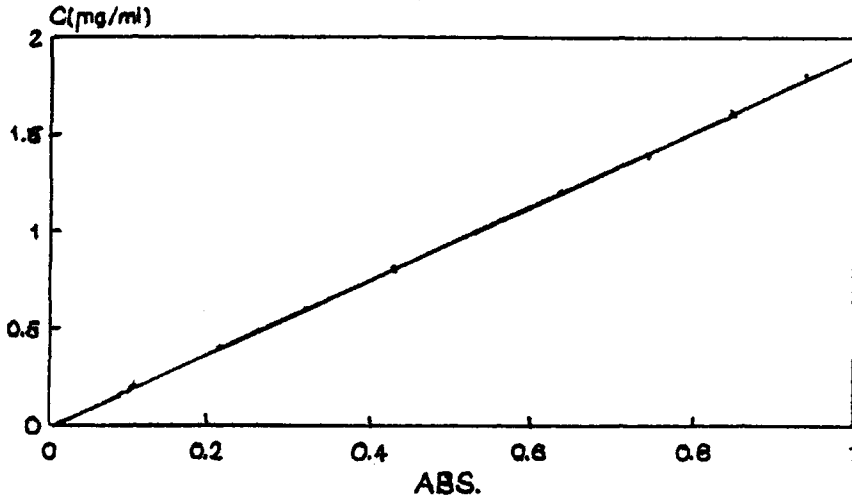
$$m= 1,9004$$

$$n=9,4782,10^{-3}$$

$$r^2=0,9999$$

Regresyonun standart sapması = 0.0130 olarak bulundu.

Aminofillinin distile su içerisinde hazırlanan çözeltisinde ml'sinde 2-18 µg olacak şekilde yapılan seyreltmeler ile bulunan kalibrasyon doğrusu şekil 5.1'de verilmiştir.



Şekil. 5.1. Aminofillinin doğru denklemi ile elde edilen kalibrasyon grafiği (3 deney ortalamasından)

2. Furosemid

Bölüm 4.2.1.1.2'de açıklanan yöntem ve uygulama ile doğrusal regresyon analizi sonucu elde edilen doğru denklemi;

$$y=1.7771 x - 0,0194$$

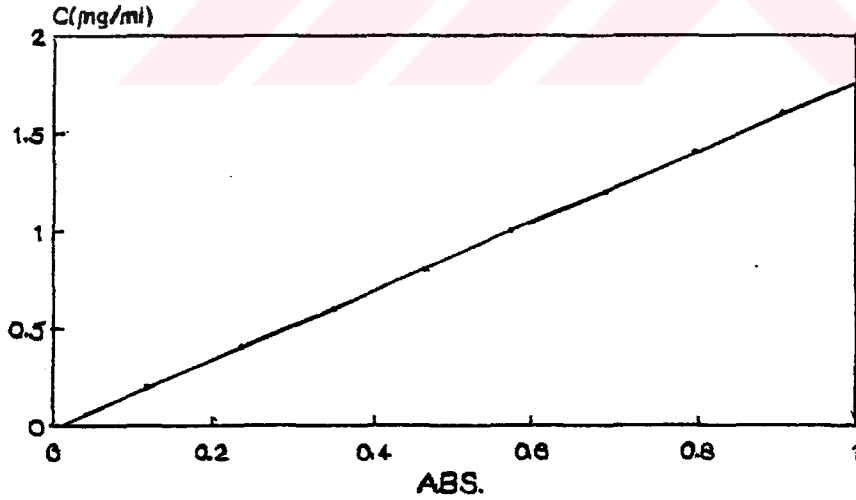
$$m=1,7771$$

$$n=0,0194$$

$$r^2=0,9999$$

Regresyonun standart sapması: $9,58699 \cdot 10^{-3}$ olarak bulunmuştur.

Furosemidin distile su içerisinde hazırlanan çözeltisinden ml'sinde 2-16 μg madde olacak şekilde yapılan seyreltmeler ile bulunan kalibrasyon doğrusu şekil 5.2.'de verilmiştir.



Şekil 5.2. Furosemidin doğru denklemi ile elde edilen kalibrasyon grafiği.
(3 deney ortalamasından)

3. Prokain

Bölüm 4.2.1.1.3'de açıklanan yöntem ve uygulama ile doğrusal regresyon analizi sonucu elde edilen doğru denklemi;

$$y=1,5254 x - 0,01283$$

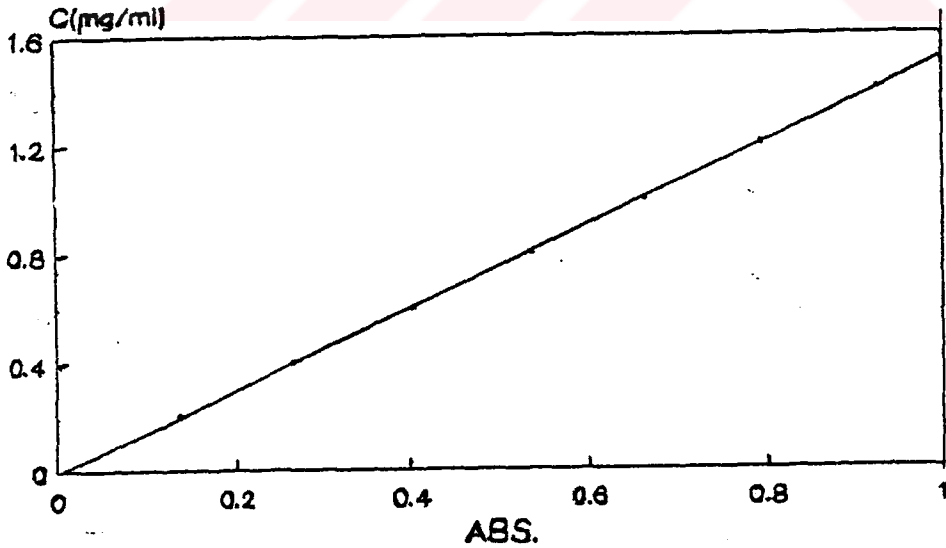
$$m=1.5254$$

$$n=0.0128$$

$$r^2=0.9999$$

Regresyonun standart sapması : $6,54188,10^{-3}$ olarak bulunmuştur.

Prokainin distile su içerisinde hazırlanmış olan çözeltisinden ml'sinde 2-10 μg olacak şekilde yapılan seyreltmeler ile bulunan kalibrasyon doğrusu şekil 5.3.'de verilmiştir.



Şekil 5.3. Prokainin doğru denklemi ile elde edilen kalibrasyon grafiği (3 deney ortalamasından)

4. Promazin

Bölüm 4.2.1.1.4'de açıklanan yöntem ve uygulama ile doğrusal regresyon analizi sonucu elde edilen doğru denklemi:

$$y=1,1048 x - 1,0992.10^{-3}$$

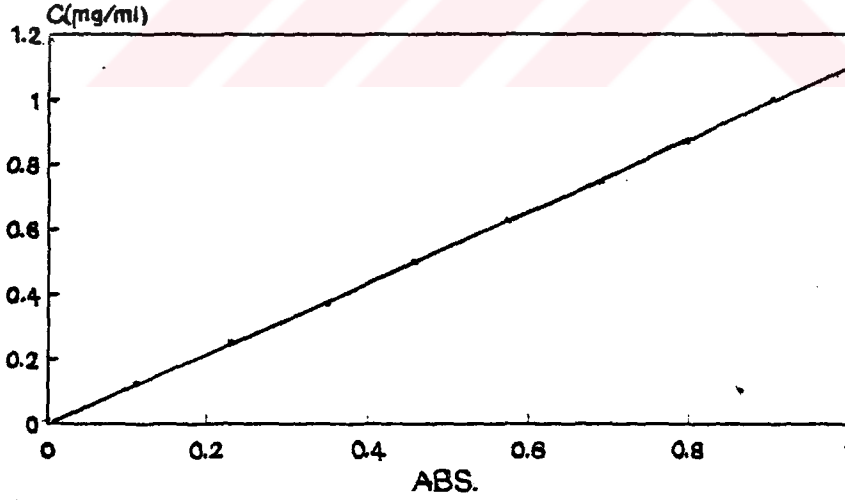
$$M= 1,1048$$

$$n=1,0992$$

$$r^2=0,9999$$

Regresyonun standart sapması = $7,26703.10^{-3}$ olarak bulunmuştur.

Promazinin distile su içerisinde hazırlanan çözeltisinden ml'sinde 1,25-10 μ g madde olacak şekilde yapılan seyreltmeler ile bulunan kalibrasyon doğrusu şekil. 5.4.'de verilmiştir.



Şekil.5.4. Promazinin doğru denklemi ile elde edilen kalibrasyon grafiği
(3 deney ortalamasından)

5. Verapamil

Bölüm, 4.2.1.1.5'de açıklanan yöntem ve uygulama ile doğrusal regresyon analizi sonucu elde edilen doğru denklemi:

$$y=8,8062 x - 0,04182$$

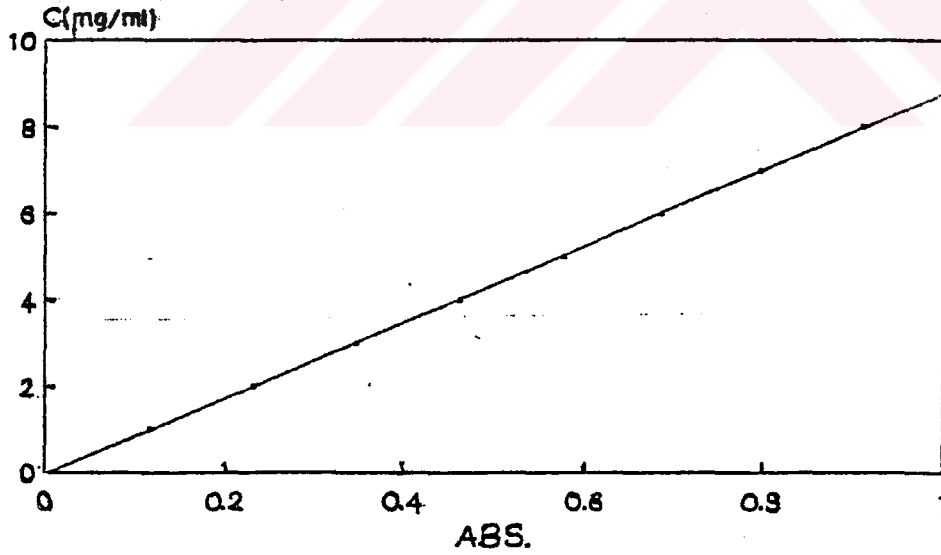
$$m= 8,8062$$

$$n=0,04182$$

$$r^2=0,9999$$

Regresyonun standart sapması : 0,0545478 olarak bulunmuştur.

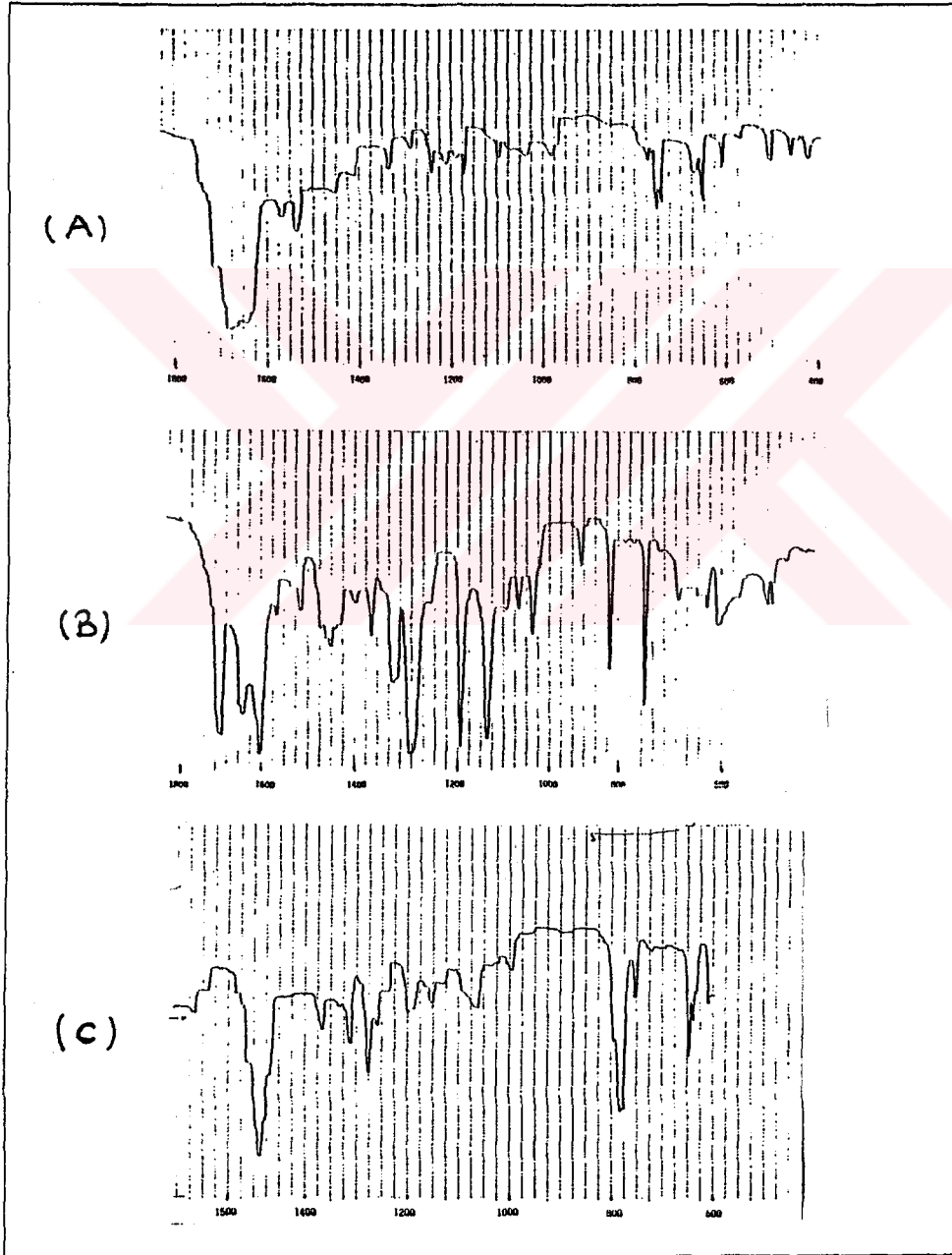
Verapamilin distile suda hazırlanmış çözeltisinden ml'sinde 10-80 μg madde olacak şekilde yapılan seyreltmeler ile bulunan kalibrasyon doğrusu şekil. 5.5.'de verilmiştir.



Şekil: 5.5.Verapamilin doğru denklemi ile elde edilen kalibrasyon grafiği
(3 deney ortalamasından)

5.1.2. Aminofilin, Prokain ve Promazine ait IR. spektrumları

Maddelerin bölüm 4.2.1.1.1., 4.2.1.1.3, ve 4.2.1.1.4'de açıklanan yöntem uygulanarak IR spektrumları alınmıştır. Alınan spektrumlar literatürde yer alan standart maddelerin sepektrumları ile karşılaştırıldıklarında aynı pikleri verdikleri görülmektedir. Spektrumlar Şekil 5,6'da gösterilmiştir.



Şekil 3.6. Aminofilin (A), Prokain (B) ve Promazin (C)nin IR spektrumları

5.2. Çözeltilerin Otoklavlanmasından Sonra Yapılan İncelemelere İlişkin Bulgular

5.2.1. Organoleptik kontrollere ilişkin bulgular

DeneySEL Bölüm 4.2.2.3.1'de açıklandığı şekilde yapılan değerlendirme sonuçları Tablo.5.1'de yer almaktadır.

Tablo.5.1: Hazırlanan formülasyonların ve piyasa preparatlarının fiziksel stabilitelelerinde sterilizasyon süresine bağlı olarak görülen değişimlerin organoleptik kontrol sonuçları.

	Sterilizasyon Süresi															
	Başlangıçta				20 dakika				30 dakika				60 dakika			
	Renk	Bulanıklık	Tortu	Cam parçacıkları	Renk	Bulanıklık	Tortu	Cam parçacıkları	Renk	Bulanıklık	Tortu	Cam parçacıkları	Renk	Bulanıklık	Tortu	Cam parçacıkları
A.I.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A.II.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A.III.	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	+	—	—	+	+	—
A.IV.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A.V.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
A.VI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
E.I	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
E.II.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
E.III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	+	—

(—) : Değişiklik yok

(+) : Çok az değişiklik var.

(+) : Belirgin değişiklik var.

(++) : Çok fazla değişiklik var.

Teblo.3.1 — Devam

	Sterilizasyon Süresi															
	Başlangıçta				20 dakika				30 dakika				60 dakika			
	Renk	Bulanıklık	Tortu	Cam parçacıkları	Renk	Bulanıklık	Tortu	Cam parçacıkları	Renk	Bulanıklık	Tortu	Cam parçaları	Renk	Bulanıklık	Tortu	Cam parçacıkları
F.IV.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—
F.V.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N.I.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
N.II.	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	+	—	—	+
N.III.	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	+	—	+	—
N.IV.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—
P.I.	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	++	—	—	—
P.II.	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	++	—	—	—
P.III.	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	++	—	—	—
VI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—
VII.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+
V.III.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
V.IV.	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	++	—
V.V.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
V.VI.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

(—) : Değişiklik yok

(⊥) : Çok az değişiklik var.

(+) : Belirgin değişiklik var.

(++) : Çok fazla değişiklik var.

5.2.2. pH değişimine ilişkin bulgular

Çözeltilerin sterilizasyon süresine bağlı olarak pH'larında meydana gelen değişimler Bölüm 4.2.2.3.2.'de açıklandığı şekilde yürütülen incelemelere göre elde edilen sonuçlar halinde Tablo 5.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 5.2. Çözeltilerin sterilizasyon süresine bağlı olarak gösterdikleri değişimler

	Sterilizasyon Süresi						
	Başlangıçta	20 dakika		30 dakika		60 dakika	
		Üst raf	Alt raf	Üst raf	Alt raf	Üst raf	Alt raf
A.I	8,97	8,93	8,95	8,90	8,92	8,71	8,63
A.II	10,05	10,08	10,06	10,31	10,25	11,10	11,02
A.III	8,21	8,25	8,22	8,25	8,16	8,18	8,13
A.IV	8,72	8,75	8,73	8,90	8,85	9,02	9,00
A.V	9,07	9,09	9,08	9,11	9,10	9,15	9,13
A.VI	9,20	9,27	9,23	9,35	9,32	9,51	9,49
F.I	8,87	8,83	8,85	8,71	8,75	8,62	8,68
F.II	9,43	9,43	9,47	9,35	9,40	9,25	9,27
F.III	8,20	8,20	8,20	8,15	8,18	8,08	8,10
F.IV	8,46	8,43	8,47	8,31	8,41	8,32	8,35
F.V	9,36	9,35	9,38	9,30	9,31	9,23	9,27
N.I	4,56	4,58	4,51	4,68	4,60	4,78	4,71
N.II	3,18	3,20	3,18	3,25	3,22	3,43	3,43
N.III	5,02	5,10	5,09	5,15	5,09	5,29	5,22
N.IV	4,44	4,42	4,42	4,41	4,39	4,39	4,38

Tablo 5.2. Devam

	Sterilizasyon Süresi						
	Başlangıçta	20 dakika		30 dakika		60 dakika	
		Üst raf	Alt raf	Üst raf	Alt raf	Ast raf	Alt raf
P.I	4,12	4,12	4,13	4,09	4,11	3,99	4,00
P.II	5,75	5,65,	5,72	5,63	5,72	5,60	5,71
P.III	6,50	6,48	6,42	6,27	6,29	6,21	6,25
V.I	4,63	4,60	4,58	-	-	4,58	4,56
V.II	4,27	4,35	4,33	-	-	4,40	4,36
V.III	6,34	6,23	6,24	6,20	6,21	6,20	6,22
V.IV	6,23	6,31	6,29	6,29	6,25	6,29	6,30
V.V	6,87	7,03	7,11	7,21	7,22	7,28	7,31
V.VI	6,40	6,31	6,29	6,39	6,33	6,60	6,51

5.2.3. Etken maddelerin sterilizasyon süresine bağlı olarak bozunmasının incelenmesine ilişkin bulgular.

5.2.3.1. Otoklav içi dağılımın bozunma üzerine etkisinin incelenmesi

Bölüm 4.2.2.2.1'de açıklandığı şekilde, piyasa preparatları ve benzer yapıya sahip hazırladığımız formülasyonlarda, 20,30 ve 60 dakikalık sterilizasyon sürelerinin preparatların otoklav içi dağılıma göre, maddelerin bozunması üzerine etkileri incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6 ve 5.7 de gösterilmiştir.

Tablo-5.3. Aminofilin çözeltilerinin sterilizasyon süresine bağlı olarak otoklav içindeki yerleşimine göre oluşan bozunma miktarları. (Sonuçlar, % kalan olarak verilmiştir. x= ölçümlerin ortalamasını, S.S.= Standart sapmayı göstermektedir.)

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)		Otoklav İçi Yerleşim					
			Üst Raf			Alt Raf		
			A	B	C	A	B	C
A. I	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	101,1	100,4	101,5	100,7	100,2	101,0
		S.S.	2,3	2,1	3,7	3,6	4,4	4,2
	30	X	101,3	100,8	101,6	101,1	100,6	101,2
		S.S.	4,1	2,7	7,1	5,3	3,5	3,9
60	X	102,0	101,5	102,3	101,7	101,3	102,0	
	S.S.	4,0	2,1	6,8	5,4	2,3	4,3	
A. II	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	119,3	108,8	119,0	100,4	106,9	108,8
		S.S.	2,1	2,0	3,0	2,2	2,0	2,1
	30	X	120,1	109,5	120,4	102,2	108,0	116,4
		S.S.	2,7	3,9	3,5	2,1	2,1	3,0
60	X	124,1	112,8	125,9	123,0	109,9	123,7	
	S.S.	4,2	6,0	5,2	2,7	2,9	2,8	
A. III	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	106,2	108,0	106,6	102,2	102,3	105,0
		S.S.	3,01	2,9	2,1	2,7	2,2	2,7
	30	X	101,1	110,6	107,7	106,2	110,2	107,7
		S.S.	2,4	3,0	2,9	3,0	1,5	3,4
60	X	109,0	112,4	111,7	108,8	112,8	109,5	
	S.S.	4,4	3,4	4,7	6,5	5,4	1,5	
A. IV	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	101,5	101,1	101,5	101,5	100,8	101,5
		S.S.	2,2	4,86	9,3	2,2	5,3	4,5
	30	X	102,4	101,3	103,0	102,2	101,1	102,4
		S.S.	3,8	5,0	5,9	3,0	4,1	5,4
60	X	103,0	101,8	103,8	103,0	101,3	103,2	
	S.S.	5,5	4,5	3,9	3,5	5,9	3,0	

Tablo 3.3. (Devamı)

Formülasyon	Sterilizasyon süresi (dakika)		Otoklav İçi Yerleşim					
			Üst Raf			Alt Raf		
			A	B	C	A	B	C
A. V	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	102,0	101,1	102,3	101,7	100,9	102,1
		S.S.	5,0	3,2	3,2	3,7	5,7	3,7
	30	X	108,0	106,9	107,3	107,7	106,2	107,3
		S.S.	5,1	4,1	5,2	4,0	3,1	1,9
	60	X	119,3	112,0	116,8	116,8	110,2	116,3
		S.S.	1,5	7,0	5,0	5,3	3,9	3,9
A. VI	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	106,7	105,5	107,2	105,0	104,2	105,6
		S.S.	3,9	2,4	3,7	5,4	4,4	1,3
	30	X	109,2	108,9	110,2	107,8	107,5	108,0
		S.S.	3,4	9,9	2,3	3,4	3,5	6,1
	60	X	123,9	120,1	124,3	121,7	118,7	122,6
		S.S.	1,0	3,7	5,4	2,7	4,7	3,2

- A- Kapağa göre en uzak konum
B- Merkezdeki konum
C- Kapağa en yakın konum

Tablo-5.4. Furosemid çözeltilerinin sterilizasyon süresine bağlı olarak otoklav içindeki yerleşimine göre oluşan bozunma miktarları. (Sonuçlar, % kalan olarak verilmiştir. X= ölçümlerin ortalamasını, S.S.= Standart sapmayı göstermektedir.)

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)		Otoklav İçi Yerleşim					
			Üst Raf			Alt Raf		
			A	B	C	A	B	C
F.I	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	98,6	98,9	98,5	98,7	99,0	98,6
		S.S.	3,8	5,1	4,2	3,7	4,0	2,3
	30	X	98,5	98,7	98,4	98,7	98,9	98,3
		S.S.	4,0	5,0	5,9	2,22	5,0	4,7
60	X	97,6	97,8	97,6	97,6	98,1	97,4	
	S.S.	4,7	3,9	2,4	2,2	2,8	3,6	
F.II	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	99,9	100,0	99,9	100,0	100,0	100,0
		S.S.	5,2	4,6	5,0	5,7	5,0	5,5
	30	X	99,3	99,8	99,2	99,7	99,9	99,5
		S.S.	2,3	2,3	4,6	3,1	3,4	4,1
60	X	98,7	99,0	98,5	99,0	99,2	98,8	
	S.S.	4,9	5,2	1,0	5,5	5,0	4,0	
F.III	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	99,9	100,0	99,7	100,0	100,0	99,9
		S.S.	6,5	5,8	6,3	4,86	7,7	5,2
	30	X	99,0	99,2	99,8	99,6	99,5	98,9
		S.S.	4,8	4,6	5,0	4,3	5,9	4,3
60	X	98,0	98,8	97,8	98,7	98,6	98,0	
	S.S.	6,1	6,9	5,0	6,4	5,8	3,1	
F.IV	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	99,0	99,3	98,6	99,2	99,5	98,9
		S.S.	6,6	0,0	7,2	0,0	0,0	4,6
	30	X	99,0	99,2	98,6	99,2	99,5	98,9
		S.S.	4,6	6,9	6,05	7,0	5,1	4,7
60	X	96,5	96,8	96,3	96,9	97,0	96,7	
	S.S.	5,0	5,8	7,1	7,2	4,3	3,5	

Tablo.5.4 (Devamı)

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)		Otoklav İçi Yerleşim					
			Üst Raf			Alt Raf		
			A	B	C	A	B	C
F.V	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	98,9	99,2	98,7	99,0	99,5	99,0
		S.S.	5,2	5,9	5,7	5,5	5,6	6,4
	30	X	97,5	97,9	97,2	98,4	98,6	98,3
		S.S.	5,2	5,7	4,3	4,3	3,2	5,0
	60	X	94,5	95,0	94,3	95,2	95,6	94,9
		S.S.	5,9	3,5	4,1	4,6	4,7	5,2

- A- Kapağa göre en uzak konum
B Merkezdeki konum
C- Kapağa en yakın konum

Tablo 5.5. Prokain çözeltilerin sterilizasyon süresine bağlı olarak otoklav içindeki yerleşimine göre oluşan bozunma miktarları. (Sonuçlar % kalan olarak verilmiştir. X= ölçümlerin ortalamasını, S.S= Standart sapmayı göstermektedir.)

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)		Otoklav İçi Yerleşim					
			Üst Raf			Alt Raf		
			A	B	C	A	B	C
N.I	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	97,4	98,8	95,9	98,5	98,9	98,2
		S.S.	1,5	2,6	5,8	5,7	4,4	5,1
	30	X	96,9	97,3	96,7	97,2	97,7	97,1
		S.S.	4,1	3,2	3,7	5,1	4,1	3,8
	60	X	92,4	92,5	91,1	92,1	92,4	92,1
		S.S.	2,3	3,6	6,2	4,0	5,2	3,8
N.II	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	96,5	97,1	95,6	96,4	97,4	96,1
		S.S.	2,3	6,3	2,6	5,2	5,0	4,1
	30	X	95,5	96,7	95,5	95,8	96,7	95,6
		S.S.	3,8	2,12	4,3	3,5	3,7	3,2
	60	X	94,2	95,8	93,3	95,6	96,7	95,1
		S.S.	4,1	3,2	2,3	5,7	5,1	3,7
N.III	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	85,3	86,2	84,7	86,9	87,0	86,2
		S.S.	3,2	5,5	6,5	4,2	2,0	5,1
	30	X	83,7	84,1	83,4	84,1	84,7	84,1
		S.S.	3,6	3,8	3,7	5,0	4,7	4,1
	60	X	75,8	75,8	74,6	76,1	76,1	74,7
		S.S.	5,0	3,1	3,2	3,9	4,7	2,3
N.IV	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	98,4	98,8	98,3	99,9	99,5	98,8
		S.S.	2,3	2,5	5,2	3,6	3,0	4,51
	30	X	97,0	97,6	96,0	97,1	98,1	96,1
		S.S.	6,2	2,1	4,5	4,5	2,4	5,0
	60	X	92,5	92,5	91,1	92,1	92,4	92,1
		S.S.	2,6	1,9	1,5	5,8	2,5	5,7

- A- Kapağa göre en uzak konum
B- Merkezdeki konum
C- Kapağa en yakın konum

Tablo-5.6. Promazin çözeltilerinin sterilizasyon süresine bağlı olarak otoklav içindeki yerleşimine göre oluşan bozunma miktarları. (Sonuçlar, % kalan olarak verilmiştir.X= ölçümlerin ortalamasını, S.S.= Standart sapmayı göstermektedir.)

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)		Otoklav İçi Yerleşim					
			Üst Raf			Alt Raf		
			A	B	C	A	B	C
P.I	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	99,4	99,8	99,1	99,5	99,9	99,4
		S.S.	1,7	3,4	3,3	2,5	1,5	3,4
	30	X	97,3	97,8	96,8	97,6	97,8	97,1
		S.S.	2,7	2,9	0,2	3,8	3,4	2,5
60	X	94,8	95,2	94,6	95,3	95,8	95,0	
	S.S.	2,5	3,0	2,73	2,4	3,3	2,5	
P.II	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	99,6	99,8	99,3	99,7	99,9	99,6
		S.S.	3,4	2,7	3,4	2,5	2,7	2,6
	30	X	96,9	97,2	95,9	97,1	97,5	96,7
		S.S.	3,7	3,0	2,3	2,7	2,7	2,7
60	X	90,8	91,3	90,4	91,1	92,0	90,7	
	S.S.	2,2	1,9	0,7	1,8	2,1	3,4	
P.III	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	99,0	99,3	98,9	99,2	99,6	99,0
		S.S.	1,5	3,0	2,3	2,5	2,2	2,7
	30	X	94,7	95,0	94,4	94,9	95,3	94,8
		S.S.	2,5	2,2	3,4	2,2	0,2	1,8
60	X	90,0	90,8	89,4	90,6	91,1	90,2	
	S.S.	3,8	2,4	2,1	2,4	2,5	4,8	

A- Kapağa göre en uzak konum
B-Merkezdeki konum
C- Kapağa en yakın konum

Tablo-5.7. Verapamil çözeltilerinin sterilizasyon süresine bağlı olarak otoklav içindeki yerleşimine göre oluşan bozunma miktarları. (Sonuçlar, % kalan olarak verilmiştir. X= ölçümlerin ortalamasını, S.S= Standart sapmayı göstermektedir.)

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)		Otoklav İçi Yerleşim					
			Üst Raf			Alt Raf		
			A	B	C	A	B	C
V. I	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	99,6	98,5	97,5	99,9	100,0	102,1
		S.S.	1,8	3,4	2,0	2,5	2,6	3,1
	30	X	99,7	97,5	97,5	99,7	99,9	98,3
		S.S.	2,7	2,7	3,0	2,0	3,2	2,4
60	X	98,3	96,6	96,2	98,5	98,7	98,3	
	S.S.	2,6	2,7	2,6	2,9	2,4	3,2	
V. II	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	109,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	100,4	99,6	99,5	99,9	100,0	99,7
		S.S.	2,4	3,0	2,8	2,9	4,3	6,3
	30	X	98,6	99,2	98,3	99,0	99,2	98,7
		S.S.	3,2	2,3	2,7	3,0	4,1	4,0
60	X	98,5	98,7	97,9	98,5	98,7	98,3	
	S.S.	3,4	3,5	3,0	3,8	3,2	2,3	
V. III	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	97,8	98,1	97,5	99,1	99,9	98,5
		S.S.	2,1	0,9	0,7	2,3	2,0	3,8
	30	X	96,6	96,8	96,3	97,2	97,4	94,7
		S.S.	2,6	3,6	3,1	2,4	3,2	2,0
60	X	95,9	96,2	95,3	96,2	96,2	96,1	
	S.S.	3,04	3,8	3,2	2,4	3,2	3,2	
V. IV	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	20	X	99,4	99,2	99,0	99,4	99,7	99,3
		S.S.	4,1	3,2	3,2	3,4	3,6	2,6
	30	X	98,8	98,8	98,6	98,8	99,0	98,7
		S.S.	2,1	2,5	3,9	2,2	3,1	1,8
60	X	97,5	97,7	97,2	98,4	98,4	97,9	
	S.S.	2,3	3,3	3,3	2,610	2,5	2,8	

Tablo. 5.7 (Devam)

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)		Otaklar İçi Yerleşim						
			Üst Raf			Alt Raf			
			A	B	C	A	B	C	
V.V	0	X	100,0	100,0	100,0	0,0	100,0	100,0	
		S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
	20	X	98,3	99,1	96,7	98,8	99,2	96,9	
		S.S.	2,2	2,8	2,7	2,7	3,5	3,0	
	30	X	96,6	97,9	95,4	97,5	99,2	96,3	
		S.S.	2,6	2,0	3,7	3,9	3,4	4,1	
	60	X	96,9	97,9	94,6	97,2	98,2	95,5	
		S.S.	0,9	2,3	2,1	2,8	2,7	3,4	
	V.VI	0	X	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
			S.S.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
		20	X	94,4	94,7	94,2	95,6	95,8	95,2
			S.S.	2,9	2,3	3,6	3,7	3,1	4,1
30		X	93,6	94,0	93,3	94,2	94,4	94,0	
		S.S.	2,4	6,0	2,1	3,2	2,6	1,7	
60		X	92,4	92,8	91,9	92,8	93,1	92,4	
		S.S.	2,6	2,0	2,0	3,4	2,6	2,8	

- A- Kapağa göre en uzak konum
B- Merkezdeki konum
C- Kapağa en yakın konum

5.3.2.3.2. Farklı otoklav kullanılmasının bozunma üzerine etkisinin incelenmesi

Bölüm 4.2.2.2.2'de açıklandığı şekilde Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eczacılık bölümünde bulunan büyük kapasiteli otoklavda gerçekleştirilen deneylerde 121° C'de 20, 30 ve 60 dakikalık sterilizasyon süreleri kullanılmıştır. Bunun yanısıra aynı otoklav içinde 3 ayrı yere yerleştirilen örnekler ile burada da otoklav içi ısı dağılımını bozunma üzerine etkisi incelenmiştir. Sonuçlar topluca Tablo 5.8'de gösterilmiştir.



Tablo- 5.8. Büyük otoklavda değişik bölgelerde yerleşime göre değişik sterilizasyon sürelerinde gerçekleştirilen sterilizasyonun maddelerin bozunması üzerine etkisi ile ilgili sonuçlar (X= ölçüm ortalamasını, SS= standart sapmayı göstermektedir.)

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)	Otoklav İçi Yerleşim					
		Üst Raf		Orta Raf		Alt Raf	
		X	SS	X	SS	X	SS
A. I	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	100,7	4,2	100,2	4,3	101,3	5,6
	30	101,2	2,8	100,9	3,2	101,5	3,6
	60	101,7	3,7	101,0	4,5	102,3	2,7
A. II	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	118,3	4,1	108,8	4,4	119,0	4,1
	30	120,5	4,4	110,0	4,7	121,0	5,3
	60	124,3	3,3	113,0	2,1	126,2	4,1
A. III	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	100,9	4,1	100,3	4,1	101,3	5,8
	30	101,2	5,3	100,9	4,5	101,5	4,4
	60	101,9	4,8	101,8	3,6	102,3	3,3
A. IV	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	101,3	3,3	101,1	4,8	101,4	3,4
	30	107,3	4,1	100,9	3,3	110,5	3,5
	60	111,7	3,6	108,8	4,6	112,3	4,9
A. V	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	106,2	2,2	103,4	4,5	108,1	2,4
	30	107,5	5,2	106,9	5,5	108,3	4,2
	60	116,7	3,5	111,7	2,1	120,0	4,4
A. VI	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	116,7	2,1	106,7	4,7	118,3	3,6
	30	119,5	1,4	108,6	5,3	122,3	3,2
	60	121,6	3,4	119,7	0,8	124,8	4,9
F. I	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	97,9	4,8	98,1	3,5	97,3	4,1
	30	96,6	3,1	97,4	2,8	96,6	1,9
	60	94,8	4,3	95,4	3,3	93,3	5,0
F. II	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	99,7	3,3	99,9	5,7	99,5	2,7
	30	99,3	2,2	99,5	3,9	99,0	3,7
	60	98,2	3,2	98,7	3,2	98,0	0,9
F. III	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	98,9	4,7	97,6	5,4	98,5	2,8
	30	98,0	4,5	98,7	2,8	97,3	3,0
	60	95,2	5,0	95,1	5,9	94,7	4,7

Tablo 5.8. (Devam)

	Sterilizasyon Süresi (dakika)	Otaklav İçi Yerleşim					
		Üst Raf		Orta Raf		Alt Raf	
		X	SS	X	SS	X	SS
F. IV	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	97,3	5,8	97,6	2,1	97,1	3,3
	30	96,4	5,6	97,6	4,0	96,4	4,1
	60	94,0	4,4	93,3	4,3	93,4	5,3
F. V	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	99,7	5,7	99,9	4,7	99,5	3,0
	30	99,3	4,6	99,5	5,5	99,0	2,1
	60	98,2	4,3	98,7	3,7	98,0	
N. I	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	98,7	4,5	98,9	2,8	98,2	2,2
	30	97,6	3,5	98,0	3,7	97,4	5,2
	60	95,0	3,3	95,2	5,4	94,9	4,8
N. II	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	3,9
	20	93,0	3,5	93,7	4,7	93,0	2,9
	30	89,2	3,3	89,6	3,7	89,2	5,1
	60	88,3	3,2	88,6	5,4	87,3	0,0
N. III	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	4,6
	20	85,4	4,5	86,3	4,0	84,8	4,8
	30	83,8	5,1	85,6	4,8	83,2	4,3
	60	73,9	3,5	74,8	2,5	73,2	0,0
N. IV	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	3,2
	20	98,4	5,8	98,8	2,9	98,3	4,2
	30	97,2	5,4	98,1	3,9	96,0	2,7
	60	92,1	4,7	92,4	4,8	91,4	0,0
P. I	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	4,6
	20	98,8	3,2	99,4	5,8	98,5	3,2
	30	97,9	5,8	98,3	3,0	97,7	3,0
	60	94,7	4,5	94,8	3,3	94,3	0,0
P. II	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	3,9
	20	99,6	5,9	99,8	5,7	99,3	3,0
	30	96,7	3,9	97,1	3,1	95,9	3,9
	60	90,5	5,0	91,1	4,1	90,1	0,0
P. III	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	2,7
	20	98,9	5,1	99,2	3,8	98,9	3,9
	30	95,0	5,3	95,6	2,8	94,7	4,9
	60	88,8	5,0	89,0	2,2	88,3	0,9

Formülasyon	Sterilizasyon Süresi (dakika)	Otaklav İçi Yerleşim					
		Üst Raf		Orta Raf		Alt Raf	
		X	SS	X	SS	X	SS
V. I	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	99,7	4,5	99,9	3,8	99,5	4,0
	30	99,1	3,9	98,9	3,8	98,9	3,7
	60	98,3	4,7	98,0	4,5	98,0	3,7
V. II	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	5,7
	20	99,4	4,1	99,6	5,4	99,0	4,2
	30	98,5	3,4	98,9	3,6	98,1	3,5
	60	96,4	3,3	97,0	4,6	95,2	3,8
V. III	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	97,6	3,5	98,3	1,9	97,2	
	30	95,9	5,8	96,2	3,0	95,3	5,4
	60	95,0	5,1	95,2	3,2	94,6	4,8
V. IV	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	97,6	3,2	98,5	4,2	97,0	3,8
	30	96,8	5,4	97,5	5,7	96,2	3,5
	60	95,2	5,4	95,7	4,7	94,8	4,6
V. V	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	97,0	4,7	98,2	3,1	96,3	5,4
	30	96,0	3,7	96,4	3,3	95,3	4,4
	60	93,9	2,8	94,5	3,9	93,8	3,4
V. VI	0	100,0	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0
	20	94,7	5,0	95,2	2,9	93,9	3,2
	30	93,6	4,8	94,1	3,4	93,0	4,2
	60	90,8	5,9	91,3	4,8	90,2	2,6

5.3. Maddelerin Raf Ömrü Üzerine Otoklavlanmanın Etkisinin İncelenmesi

5.3.1. Hızlandırılmış stabilite testlerine ilişkin bulgular

Bölüm 4.2.2.4'de belirtilen şekilde su ve tampon çözeltileri içinde hazırlanan çözeltilerin 70°, 80° ve 90°C deki bozunmaları incelendi. 70 ve 80° için 3,24,48,72 saat/12, 24,48 ve 60 günlerde ölçümler alınarak bozunma miktarları saptandı. Sonuçlar Tablo 5.9, 5.10, 5.11, 5.12, 5.13 de gösterilmiştir. 90°C de yürütülen deneylerde ise 3,6,24,48 ve 72 saat/12,24 günlerde ölçüm yapılmıştır. Bu sıcaklığa ilişkin sonuçlar topluca Tablo 5.14'de verilmiştir.

Aminofilin miktarlarından kinetik ve istatistik analizler sonucunda çıkarılan 0° kinetikle bozunma hız sabitesi (-k) bozunma doğrusunun eğiminden, C_0 ise kesim noktasından bulunmuştur. Bu değerler ile determinasyon katsayısı ve $t_{\%10}$ Tablo 5.15'de gösterilmiştir.

Elde edilen diğer etken madde miktarlarından kinetik ve istatistik analizler sonucunda çıkarılan 1. derece kinetikle bozunma hız sabiteleri (k) , bozunma denklemi doğrusunun eğimi (-k/2,303) kesim noktası (Log C_0) ile determinasyon katsayısı (r^2) değerleri ve $t_{\%10}$ Tablo 5,15, 5,16, 5,17, 5,18, 5,19'da görülmektedir.

Kinetik bozunma parametreleri ile elde edilen değerlerden hareketle 3 değişik sıcaklığın reaksiyona etkisini incelemek üzere Arrhenius denkleminin yararlanılarak yapılan regresyon analizleri sonucunda aktivasyon enerjileri (Ea), bozunma denkleminin doğrusunun eğimi (-Ea/2,303 R) kesim noktasından (log A) hareketle de frekans faktörü (A) bulunmuştur. Sonuçlar topluca Tablo 5.20'de görülmektedir.

Şekil 5,7-5.12'de Aminofilinin değişik formülasyonlarının sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetikle bozunma doğruları otoklavlanmış ve otoklavlanmamış örnekler karşılaştırılarak gösterilmiştir.

Şekil 5,13-5.30'da Furosemid, Prokain, Promazin ve verapamil formülasyonlarının sıcaklığa bağlı olarak 1.° kinetikle bozunma doğruları otoklavlanmış ve otoklavlanmamış örnekler karşılaştırılarak gösterilmiştir.

Bu maddelerin Arrhenius denklemine göre çizilen grafikleri ise Şekil 5.31-5.35'de görülmektedir.

Tablo 5.9. Aminofilinin değişik tamponlar ve su içindeki çözeltileri ile piyasa preparatlarının 70° ve 80°C de zamana bağlı olarak % etken madde değişimi.
(A: Otoklavlanmamış numuneleri, B: Otoklavlanmış numuneleri göstermektedir.)

Formülasyon		Sıcaklık (C°)	SÜRE (Saat)								
			0	3	24	48	72	288	576	840	1440
A.I	A	70	100,0	100.2	100.3	100.5	100.7	101.7	102.8	104.0	106.9
		80	100,0	100.9	101.0	101.2	101.4	102.0	103.8	105.2	108.4
	B	70	100,0	100.9	101.0	101.1	101.2	102.2	103.4	104.6	107.2
		80	100,0	101.5	101.6	101.8	102.0	103.6	105.8	107.7	112.2
A.II	A	70	100,0	101.0	101.6	101.9	102.1	102.8	104.9	106.7	110.8
		80	100,0	101.2	101.9	102.1	102.3	103.9	105.4	107.4	111.2
	B	70	100,0	101.2	101.6	101.9	102.1	103.1	105.0	106.9	111.2
		80	100,0	101.4	102.1	102.3	102.6	104.3	105.6	107.9	111.7
A.III	A	70	100,0	100.9	101.0	101.1	101.2	102.1	103.6	105.0	108.2
		80	100,0	102.4	102.5	102.6	102.9	103.6	105.5	107.1	111.2
	B	70	100,0	101.2	101.4	101.5	101.7	102.5	104.3	105.7	108.9
		80	100,0	102.5	102.6	102.7	102.9	104.1	106.3	108.4	113.0
A.IV	A	70	100,0	100.2	100.5	100.7	100.9	101.5	102.6	103.6	106.0
		80	100,0	101.7	102.0	102.2	102.3	103.7	105.6	107.5	111.4
	B	70	100,0	100.6	100.9	101.2	101.4	102.5	104.4	106.3	109.8
		80	100,0	101.9	102.0	102.1	102.2	103.5	105.1	106.5	111.9
A.V	A	70	100,0	100.2	100.3	100.5	100.6	102.7	104.2	105.5	109.6
		80	100,0	101.4	101.7	102.0	102.2	104.0	106.6	109.0	114.5
	B	70	100,0	100.3	100.4	100.6	100.7	102.3	104.3	106.2	110.4
		80	100,0	101.9	102.1	102.5	102.8	104.7	107.5	110.1	115.9
A.VI	A	70	100,0	100.7	100.8	100.9	101.2	102.6	103.9	105.4	108.6
		80	100,0	100.9	101.0	101.2	101.5	103.4	106.2	108.7	114.5
	B	70	100,0	100.9	101.0	101.2	101.3	102.9	104.9	106.7	110.7
		80	100,0	101.9	102.1	102.3	102.5	105.7	110.5	114.9	124.9

Tablo 5.10. Furosemidin değişik tamponlar ve su içerisindeki çözeltileri ile piyasa preparatının 70° ve 80°C de zamana bağlı olarak % etken madde değişimi.

(A: Otoklavlanmamış numuneleri, B: Otoklavlanmış numuneleri göstermektedir.)

Formülasyon		Sıcaklık (C°)	SÜRE (Saat)								
			0	3	24	48	72	288	576	840	1440
F.I	A	70	100,0	100,0	99,9	99,8	99,5	99,1	98,4	98,0	96,4
		80	100,0	99,8	99,7	99,5	99,3	99,1	98,2	97,5	95,9
	B	70	100,0	100,0	99,8	99,5	99,3	98,9	98,2	97,5	95,7
		80	100,0	99,7	99,5	99,2	99,0	98,6	97,5	96,6	94,4
F.II	A	70	100,0	99,9	99,8	99,5	99,5	99,2	98,6	98,0	96,6
		80	100,0	99,8	99,7	99,6	99,5	99,0	98,4	97,7	96,2
	B	70	100,0	99,7	99,6	99,5	99,3	98,9	98,2	97,5	95,7
		80	100,0	99,6	99,5	99,4	99,3	98,9	97,7	97,1	95,1
F.III	A	70	100,0	99,8	99,7	99,5	99,3	98,9	98,2	97,5	95,9
		80	100,0	99,6	99,6	99,5	99,4	98,9	97,9	97,1	95,3
	B	70	100,0	99,8	99,5	99,3	99,1	98,6	97,7	96,8	95,1
		80	100,0	99,3	99,2	99,1	98,9	98,4	97,3	96,6	94,4
F.IV	A	70	100,0	99,8	99,7	99,5	99,3	99,1	98,4	97,7	96,4
		80	100,0	99,7	99,5	99,3	99,2	98,9	98,2	97,3	95,5
	B	70	100,0	99,6	99,5	99,3	99,1	98,9	98,2	97,5	95,9
		80	100,0	99,6	99,3	99,1	98,9	98,4	97,3	96,4	94,2
F.V	A	70	100,0	99,1	98,9	98,6	98,4	97,0	95,5	94,1	90,9
		80	100,0	98,2	98,0	97,8	97,6	95,9	93,6	91,5	86,8
	B	70	100,0	98,9	98,8	98,6	98,4	96,9	94,0	93,0	88,8
		80	100,0	97,9	97,8	97,5	97,2	95,2	92,5	87,9	84,5

Tablo 5.11. Prokainin değişik tamponlar ve su içerisindeki çözeltilerinin 70° ve 80°C de zamana bağlı olarak % etken madde değişimi.

(A: Otoklavlanmamış numuneleri, B: Otoklavlanmış numuneleri göstermektedir.)

Formülasyon		Sıcaklık (°C)	SÜRE (Saat)								
			0	3	24	48	72	288	576	840	1440
N.I	A	70	100,0	99,8	99,1	98,2	97,3	89,3	79,8	72,0	56,8
		80	100,0	99,5	98,9	97,8	94,0	86,8	57,8	46,8	21,4
	B	70	100,0	99,5	99,0	97,1	95,9	86,7	75,7	66,8	50,5
		80	100,0	99,2	97,1	92,0	90,0	83,4	67,0	53,7	16,3
N.II	A	70	100,0	99,6	98,5	96,4	95,3	86,5	75,7	67,0	50,8
		80	100,0	98,6	98,0	96,8	93,8	76,9	59,0	46,3	26,7
	B	70	100,0	99,3	98,9	97,7	96,4	85,5	72,6	62,7	44,7
		80	100,0	98,3	97,7	96,6	92,4	71,0	49,9	36,2	17,8
N.III	A	70	100,0	99,5	97,7	93,5	92,9	77,3	60,3	48,0	28,5
		80	100,0	98,9	97,1	95,7	91,0	67,6	45,5	31,7	13,9
	B	70	100,0	99,3	97,4	91,0	88,1	70,3	52,6	43,6	24,3
		80	100,0	98,4	96,6	90,4	86,5	68,1	43,6	29,0	8,6
N.IV	A	70	100,0	98,6	97,5	96,8	96,6	89,1	81,3	74,1	60,4
		80	100,0	98,4	97,1	95,1	93,1	75,5	57,5	44,7	25,2
	B	70	100,0	98,3	97,0	95,7	95,2	88,3	79,3	71,8	57,4
		80	100,0	97,9	96,6	94,8	91,6	65,2	43,4	27,1	13,5

Tablo 5.12. Promazinin değişik tamponlar ve su içerisindeki çözeltilerinin 70° ve 80°C de zamana bağlı olarak % etken madde değişimi.

(A: Otoklavlanmamış numuneleri, B: Otoklavlanmış numuneleri göstermektedir.)

Formülasyon		Sıcaklık (C°)	SÜRE (Saat)								
			0	3	24	48	72	288	576	840	1440
P.I	A	70	100,0	99,3	99,2	99,1	99,0	98,4	97,5	96,4	94,3
		80	100,0	99,3	99,2	99,1	99,0	98,0	96,4	95,1	91,8
	B	70	100,0	99,3	99,2	99,1	99,0	98,2	96,9	95,7	93,3
		80	100,0	99,0	98,9	98,7	98,6	97,3	95,5	94,2	90,6
P.II	A	70	100,0	99,3	99,3	99,0	98,9	97,5	95,8	94,1	90,4
		80	100,0	99,1	98,9	98,7	98,5	96,8	94,6	92,5	87,8
	B	70	100,0	99,3	99,2	99,0	98,9	97,0	95,6	94,1	90,4
		80	100,0	98,8	98,6	98,4	98,2	96,6	94,4	92,4	87,8
P.III	A	70	100,0	98,9	98,8	98,6	98,4	97,1	95,1	93,1	89,0
		80	100,0	98,4	98,3	98,2	97,9	96,2	94,0	92,5	87,1
	B	70	100,0	98,6	98,4	98,3	98,2	96,6	94,6	92,9	88,5
		80	100,0	98,6	98,5	98,4	98,2	96,4	94,0	91,8	86,9

Tablo 5.13. Verapamilin değişik formülasyonları ve piyasa preparatının 70° C ve 80°C de zamana bağlı olarak % etken madde değişimi.
(A: Otoklavlanmamış numuneleri, B: Otoklavlanmış numuneleri göstermektedir.)

Formülasyon		Sıcaklık (C°)	SÜRE (Saat)								
			0	3	24	48	72	288	576	840	1440
V.I	A	70	100,0	99,5	99,4	99,2	99,1	97,8	96,1	94,5	91,0
		80	100,0	99,2	99,1	98,9	98,8	97,4	95,6	93,9	90,2
	B	70	100,0	99,3	98,9	98,6	98,4	97,5	95,7	94,2	90,8
		80	100,0	99,1	98,6	98,4	98,0	97,3	95,3	93,3	89,3
V.II	A	70	100,0	99,8	99,8	99,5	99,4	98,9	97,9	97,3	95,3
		80	100,0	99,7	99,3	99,2	99,1	98,1	97,7	96,8	94,8
	B	70	100,0	99,8	99,7	99,5	99,3	98,9	98,0	96,8	94,8
		80	100,0	99,3	99,2	99,1	99,0	98,2	96,8	94,4	92,9
V.III	A	70	100,0	99,8	99,5	99,4	99,3	98,9	97,7	96,8	94,8
		80	100,0	99,5	99,3	99,2	99,1	97,7	96,0	94,2	90,4
	B	70	100,0	99,5	99,3	99,1	99,0	98,4	96,8	95,9	93,2
		80	100,0	99,2	99,1	98,9	98,4	96,3	94,0	90,7	84,9
V.IV	A	70	100,0	99,3	99,2	99,2	99,1	98,6	97,7	97,1	95,3
		80	100,0	99,1	99,0	98,9	98,6	97,8	96,3	94,7	91,6
	B	70	100,0	99,3	99,2	99,1	99,0	98,4	97,5	96,8	94,2
		80	100,0	99,1	98,8	98,6	98,5	97,5	96,0	94,5	90,6
V.V	A	70	100,0	99,8	98,4	97,1	94,8	77,6	59,7	46,8	26,7
		80	100,0	99,3	96,8	93,8	92,5	74,3	55,6	38,4	21,7
	B	70	100,0	99,4	97,1	96,0	94,5	75,9	58,9	42,6	25,2
		80	100,0	98,9	96,6	94,2	90,8	72,3	53,1	35,6	20,0
V.VI	A	70	100,0	99,5	99,3	98,9	97,7	75,5	56,4	43,2	23,4
		80	100,0	99,1	98,9	98,4	97,5	75,3	55,9	42,7	22,6
	B	70	100,0	99,3	99,1	98,4	98,2	74,1	55,3	40,8	22,6
		80	100,0	98,9	98,6	98,1	97,8	73,5	52,7	40,0	19,6

Tablo 5.14. Etken maddelerin değişik tampon sistemleri ve su içindeki çözeltiler ile piyasa preparatlarının 90°C sıcaklıkta zamana bağlı % etken madde değişimi.

(A: Otoklavlanmamış numuneleri, B: Otoklavlanmış numuneleri göstermektedir.)

Formülasyon		SÜRE (Saat)								
		0	3	6	24	48	72	144	288	576
A.I	A	100,0	101,1	101,1	101,2	101,4	101,6	102,1	102,7	104,6
	B	100,0	101,7	101,7	101,8	102,2	102,4	102,8	104,2	106,9
A.II	A	100,0	101,4	101,5	101,6	101,9	102,1	102,3	103,4	106,2
	B	100,0	101,7	101,8	101,9	102,1	102,3	102,8	104,0	106,9
A.III	A	100,0	102,5	102,5	102,5	102,6	102,7	102,9	104,5	106,3
	B	100,0	102,6	102,6	102,7	102,8	102,9	103,1	105,1	108,2
A.IV	A	100,0	101,9	102,0	102,1	102,2	102,3	102,7	103,9	106,1
	B	100,0	102,1	102,1	102,2	102,3	102,4	102,9	104,2	106,7
A.V	A	100,0	101,7	101,8	101,9	102,0	102,2	103,0	104,6	107,9
	B	100,0	102,1	102,2	102,3	102,4	102,5	103,4	105,2	108,7
A.VI	A	100,0	101,2	101,3	101,4	101,6	101,8	103,3	105,8	110,8
	B	100,0	102,3	102,4	102,6	102,8	103,0	104,9	108,2	114,8
F.I	A	100,0	99,8	99,7	99,5	99,3	99,1	98,8	98,6	97,8
	B	100,0	99,7	99,5	99,3	99,1	98,9	98,4	97,7	96,4
F.II	A	100,0	99,6	99,6	99,5	99,4	99,2	99,0	98,6	97,5
	B	100,0	99,5	99,4	99,3	99,2	99,1	99,0	98,2	96,8
F.III	A	100,0	99,6	99,5	99,3	99,1	98,9	98,6	98,2	97,3
	B	100,0	99,4	99,3	99,2	99,1	98,9	98,6	98,0	96,4
F.IV	A	100,0	99,6	99,5	99,4	99,3	99,0	98,9	98,2	96,8
	B	100,0	99,4	99,3	99,2	99,1	98,9	98,4	97,8	95,9
F.V	A	100,0	97,9	97,8	97,7	97,5	97,3	96,8	95,5	92,5
	B	100,0	97,7	97,6	97,5	97,3	97,1	96,4	94,6	91,2

Tablo 5.14. Devamı.

Formülasyon		SÜRE (Saat)								
		0	3	6	24	48	72	144	288	576
N.I	A	100,0	99,1	98,6	96,8	94,2	91,8	84,7	72,3	52,5
	B	100,0	95,3	95,1	93,6	91,8	89,9	84,3	73,0	50,7
N.II	A	100,0	98,2	97,5	96,6	93,8	90,8	83,0	68,9	47,8
	B	100,0	98,0	97,1	95,5	92,5	89,5	81,1	66,7	45,1
N.III	A	100,0	98,4	96,6	95,1	91,6	88,3	78,9	63,1	40,3
	B	100,0	98,0	96,2	94,6	91,0	87,5	77,6	61,1	37,9
N.IV	A	100,0	97,9	97,3	96,4	94,0	91,6	85,3	73,6	54,8
	B	100,0	97,3	96,2	94,0	91,4	88,1	78,9	63,1	40,9
P.I	A	100,0	99,1	99,1	99,0	98,9	98,6	98,2	97,3	95,7
	B	100,0	99,0	98,9	98,8	98,6	98,4	98,0	96,6	94,2
P.II	A	100,0	98,8	98,7	98,6	98,4	98,2	97,7	96,2	93,3
	B	100,0	98,4	98,4	98,3	98,2	97,9	97,5	95,9	93,1
P.III	A	100,0	98,4	98,3	98,1	97,9	97,7	97,3	95,9	93,1
	B	100,0	98,2	98,1	97,9	97,7	97,5	96,8	95,3	92,5
V.I	A	100,0	99,3	99,2	99,1	99,0	98,9	98,2	97,1	94,8
	B	100,0	99,1	99,0	98,9	98,8	98,6	98,0	96,8	94,4
V.II	A	100,0	99,5	99,4	99,3	99,2	99,0	98,9	98,2	96,8
	B	100,0	99,0	98,9	98,8	98,7	98,6	98,4	97,3	95,3
V.III	A	100,0	99,5	99,3	99,2	99,1	98,9	98,4	97,3	94,6
	B	100,0	99,2	99,1	98,9	98,6	98,4	97,5	95,7	92,5
V.IV	A	100,0	99,0	98,9	98,8	98,7	98,6	98,2	96,8	95,2
	B	100,0	98,9	98,8	98,7	98,6	98,4	97,7	96,8	94,8
V.V	A	100,0	98,6	97,5	95,9	93,8	91,4	84,3	72,1	52,5
	B	100,0	98,4	97,3	95,7	93,3	90,8	83,4	70,5	50,2
V.VI	A	100,0	98,4	98,2	97,7	97,1	94,6	85,5	73,5	54,2
	B	100,0	98,2	97,9	97,7	95,5	93,1	84,1	70,8	49,9

Tablo 5.15. Değişik tampon sistemleri ile su içindeki ve piyasa preparatlarında ve değişik sıcaklıklarda Aminoflinin zamana bağlı olarak bozunmasıyla hesaplanan 0° kinetik bozunma hız sabiteleri ve parametreleri.
(K=0° kinetik hız sabitesi, m=Bozunma denkleminin eğimi (k), n=kesişim noktası (Co), r²= determinasyon katsayısı)

Formülasyon		Sıcaklık (°C)	PARAMETRELER				
			K(x10 ⁻⁵ saar ⁻¹)	m(x10 ³)	n	r ²	t %90 saat
A.I	A	70	461,7	4,617	100,212	0,9973	2165,9
		80	534,0	5,340	100,703	0,9867	1872,3
		90	651,0	6,510	100,916	0,9220	1536,1
	B	70	454,9	4,549	100,737	0,9832	2198,3
		80	773,0	7,730	101,950	0,9859	1293,7
		90	975,8	9,758	101,375	0,9232	1024,8
A.II	A	70	673,7	6,737	101,070	0,9796	1484,3
		80	697,9	6,979	101,381	0,9727	1432,3
		90	865,9	8,659	101,150	0,9240	1154,9
	B	70	696,2	6,962	101,121	0,9817	1434,3
		80	722,6	7,226	101,569	0,9665	1383,9
		90	961,9	9,619	101,370	0,9206	1039,6
A.III	A	70	520,6	5,206	100,663	0,9890	1920,9
		80	644,2	6,442	101,844	0,9482	1552,3
		90	791,6	7,916	101,923	0,7962	1263,3
	B	70	554,7	5,547	100,994	0,9796	1802,8
		80	773,2	7,732	101,894	0,9630	1293,3
		90	1089,0	10,890	101,928	0,8730	918,3
A.IV	A	70	393,0	3,930	100,341	0,9919	2544,6
		80	701,6	7,016	101,494	0,9733	1425,3
		90	807,4	8,074	101,536	0,8684	1238,5
	B	70	647,0	6,470	100,645	0,9923	1545,6
		80	672,8	6,728	101,396	0,9671	1486,3
		90	899,2	8,992	101,596	0,8830	1112,1
A.V	A	70	654,8	6,548	100,228	0,9941	1527,2
		80	928,4	9,284	101,205	0,9896	1077,1
		90	1152,0	11,520	101,303	0,9479	868,1
	B	70	710,4	7,104	100,202	0,9995	1407,7
		80	1003,8	10,038	101,607	0,9844	996,2
		90	1243,0	12,430	101,596	0,9331	804,5
A.VI	A	70	563,1	5,631	100,619	0,9911	1775,9
		80	963,4	9,634	100,633	0,9972	1038,0
		90	1739,0	17,390	100,779	0,9887	575,0
	B	70	708,3	7,083	100,710	0,9938	1411,8
		80	1637,0	16,370	101,215	0,9957	610,9
		90	2293,0	22,930	101,598	0,9768	436,1

Tablo 5.16. Değişik formülasyonlar ve sıcaklıklarda Furosemidini zamana bağlı olarak bozunması ile hesaplanan 1° kinetik bozunma parametreleri.

(k= 1° kinetik bozunma hız sabitesi, m= eğim (-k/2,303), n=kesişim (log Co), r²= determinasyon katsayısı)

Formülasyon		Sıcaklık (°C)	PARAMETRELER				
			K(x10 ⁻⁵ saat ⁻¹)	m(x10 ⁻³)	n	r ²	1%90 saat
F.I	A	70	2,50	-1,09	1,999	0,9913	4160,0
		80	2,73	-1,19	1,999	0,9902	3809,5
		90	3,58	-1,56	1,999	0,9084	2905,0
	B	70	2,89	-1,25	1,999	0,879	3598,6
		80	3,76	-1,63	1,999	0,9909	2766,0
		90	5,92	-2,57	1,998	0,9513	1756,8
F.II	A	70	2,29	-0,99	1,999	0,9878	4541,5
		80	2,81	-1,22	1,999	0,9898	3701,1
		90	3,77	-1,64	1,999	0,9599	2758,6
	B	70	2,56	-1,11	1,999	0,9945	4062,5
		80	3,26	-1,41	1,999	0,9901	3190,2
		90	4,86	-2,11	1,998	0,9614	2139,9
F.III	A	70	2,72	-1,18	1,999	0,9899	3823,5
		80	3,15	-1,37	1,999	0,9923	3301,6
		90	4,16	-1,81	1,998	0,9033	2500,0
	B	70	3,31	-1,44	1,998	0,9866	3142,0
		80	3,56	-1,55	1,998	0,9807	2921,4
		90	5,49	-2,38	1,998	0,9578	1894,4
F.IV	A	70	2,41	-1,04	1,999	0,9870	4315,4
		80	2,95	-1,28	1,999	0,9871	3525,4
		90	4,96	-2,15	1,998	0,9699	2096,8
	B	70	2,57	-1,12	1,998	0,9774	4046,7
		80	3,80	-1,65	1,998	0,9843	2736,8
		90	6,33	-2,75	1,998	0,9684	1643,0
F.V	A	70	6,01	-2,61	1,996	0,9828	1730,5
		80	8,80	-3,82	1,993	0,9820	1181,8
		90	10,76	-4,67	1,993	0,9084	966,5
	B	70	7,76	-3,37	1,996	0,9926	1340,2
		80	11,16	-4,84	1,993	0,9703	931,9
		90	13,00	-5,64	1,994	0,9254	800,0

Tablo 5.17. Değişik formülasyonlar ve sıcaklıklarda Prokainin zamana bağlı olarak bozunması ile hesaplanan 1° kinetik bozunma parametreleri.

(k = 1° kinetik bozunma hız sabitesi, m = eğim ($-k/2,303$), n =kesişim, r^2 = determinasyon katsayısı)

Formülasyon		Sıcaklık (°C)	PARAMETRELER				
			$K(x10^{-5} \text{saar}^{-1})$	$m(x10^{-4})$	n	r^2	t%90 baat
N.I	A	70	39,31	-1,71	2,000	0,9999	264,6
		80	90,85	-3,95	2,001	0,9999	114,5
		90	111,40	-4,82	1,998	0,9999	93,6
	B	70	47,38	-2,06	1,998	0,9998	219,5
		80	91,08	-4,00	2,010	0,9909	114,2
		90	110,32	-4,79	1,988	0,9918	94,3
N.II	A	70	46,60	-2,02	1,997	0,9995	223,2
		80	97,78	-3,99	2,000	0,9909	113,3
		90	126,88	-5,51	1,997	0,9995	82,0
	B	70	55,96	-2,43	2,001	0,9999	185,9
		80	120,55	-5,24	2,002	0,9997	86,3
		90	136,15	-5,91	1,994	0,9944	76,4
N.III	A	70	88,61	-3,76	1,997	0,9997	117,4
		80	137,33	-5,96	2,002	0,9999	75,7
		90	155,77	-6,76	1,995	0,9996	66,8
	B	70	97,34	-4,23	1,986	0,9957	106,8
		80	163,88	-7,12	2,010	0,9916	63,5
		90	165,78	-7,20	1,994	0,9995	62,7
N.IV	A	70	34,25	-1,48	1,995	0,9991	303,6
		80	95,35	-4,14	1,998	0,9999	109,1
		90	102,07	-4,43	1,994	0,9991	101,9
	B	70	37,46	-1,63	1,993	0,9856	277,6
		80	142,61	-6,19	1,996	0,9963	72,9
		90	152,11	-6,61	1,992	0,9992	68,4

Tablo 5.18. Değişik formülasyonlar ve sıcaklıklarda Promazinin zamana bağlı olarak bozunması ile hesaplanan 1° kinetik bozunma parametreleri.

(k= 1° kinetik bozunma hız sabitesi, m= eğim (-k/2,303), n=kesişim, r²= determinasyon katsayısı)

Formülasyon		Sıcaklık (°C)	PARAMETRELER				
			K(x10 ⁻⁵ saat ⁻¹)	m(x10 ⁻⁵)	n	r ²	t %90 saat
P.I	A	70	3,65	-1,58	1,998	0,9855	2849,3
		80	5,57	-2,42	1,998	0,9950	1867,2
		90	6,55	-2,85	1,997	0,9477	1587,8
	B	70	4,50	-1,95	1,998	0,9910	2311,1
		80	6,34	-2,75	1,997	0,9896	1640,4
		90	9,10	-3,95	1,997	0,9680	1142,9
P.II	A	70	6,67	-2,90	1,998	0,9961	1559,2
		80	8,55	-3,71	1,997	0,9948	1216,4
		90	10,48	-4,55	1,996	0,9688	992,4
	B	70	6,73	-2,92	1,998	0,9958	1545,3
		80	8,41	-3,65	1,996	0,9917	1236,6
		90	10,38	-4,51	1,995	0,9465	1001,9
P.III	A	70	7,56	-3,28	1,997	0,9921	1375,7
		80	8,62	-3,74	1,995	0,9853	1206,5
		90	10,20	-4,43	1,994	0,9363	1019,6
	B	70	7,71	-3,35	1,995	0,9876	1350,7
		80	9,03	-3,92	1,996	0,9917	1151,7
		90	10,46	-4,54	1,992	0,9997	994,3

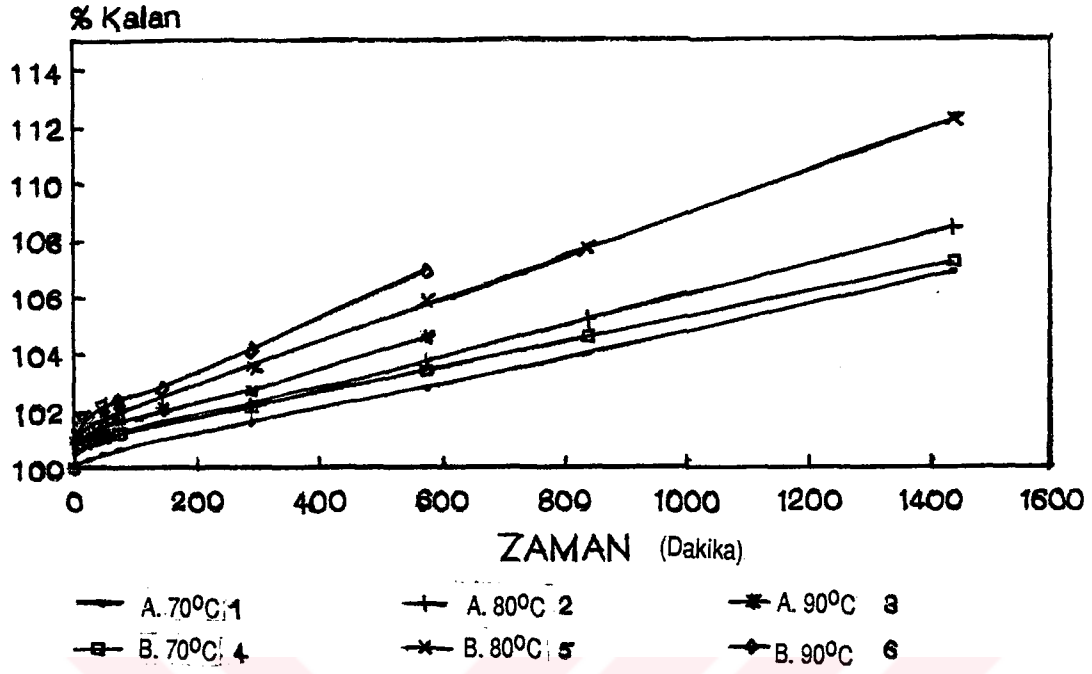
Tablo 5.19. Değişik formülasyonlar ve sıcaklıklarda Verapamilin zamana bağlı olarak bozunması ile hesaplanan 1° kinetik bozunma parametreleri.

(k=1° kinetik bozunma hız sabitesi, m=eğim (-k/2,303), n=kesişim (log Co), r²= determinasyon katsayısı)

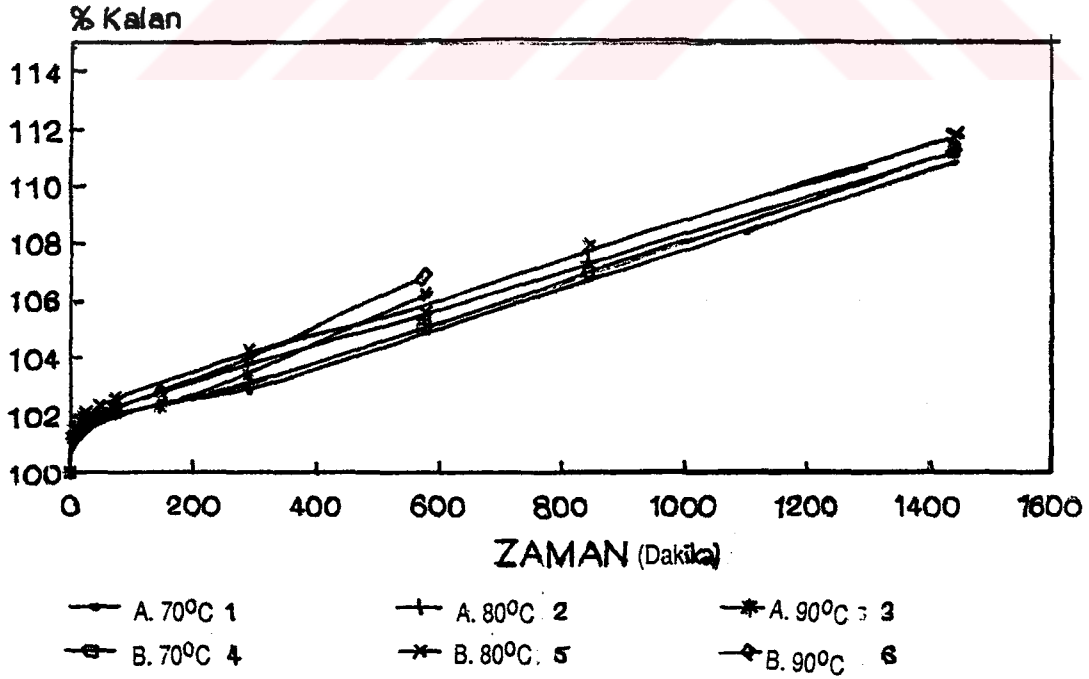
Formülasyon		Sıcaklık (°C)	PARAMETRELER				
			K(x10 ⁻⁵ saat ⁻¹)	m(x10 ⁻³)	n	r ²	t %90 saat
V.I	A	70	6,32	-2,74	1,988	0,9974	1645,6
		80	6,80	-2,95	1,998	0,9950	1529,4
		90	8,38	-3,64	1,988	0,9826	1241,1
	B	70	6,21	-2,69	1,997	0,9883	1674,7
		80	7,14	-3,10	1,996	0,9850	1456,6
		90	8,83	-3,84	1,997	0,9733	1177,8
V.II	A	70	3,21	-1,39	1,999	0,9966	3239,9
		80	3,40	-1,48	1,998	0,9858	3058,8
		90	4,96	-2,15	1,998	0,9699	2096,8
	B	70	3,53	-1,53	1,999	0,9944	2946,2
		80	5,07	-2,20	1,998	0,9707	2051,3
		90	7,16	-3,11	1,997	0,9561	1452,5
V.III	A	70	3,48	-1,51	1,999	0,9920	2988,5
		80	6,77	-2,94	1,999	0,9980	1536,2
		90	8,78	-3,81	1,998	0,9876	1184,5
	B	70	4,62	-2,04	1,998	0,9913	2251,1
		80	10,89	-4,73	1,998	0,9968	955,0
		90	12,62	-5,48	1,997	0,9887	824,1
V.IV	A	70	3,01	-1,31	1,998	0,9813	3455,2
		80	5,60	-2,43	1,997	0,9886	1857,1
		90	7,26	-3,15	1,996	0,9417	1432,5
	B	70	3,66	-1,59	1,998	0,9797	2841,5
		80	6,21	-2,70	1,997	0,9866	1674,7
		90	7,76	-3,37	1,999	0,9412	1340,2
V.V	A	70	91,85	-3,99	2,004	0,9998	113,2
		80	107,11	-4,65	1,999	0,9979	97,1
		90	110,24	-4,78	1,995	0,9994	94,3
	B	70	96,79	-4,20	2,001	0,9994	107,5
		80	113,25	-4,92	1,996	0,9972	91,8
		90	117,45	-5,10	1,995	0,9994	88,6
V.VI	A	70	102,29	-4,44	2,008	0,9990	101,7
		80	104,42	-4,53	2,008	0,9988	99,6
		90	106,52	-4,63	2,008	0,9964	97,6
	B	70	105,49	-4,58	2,007	0,9983	98,6
		80	114,47	-4,97	2,009	0,9988	90,9
		90	119,92	-5,21	1,95	0,9980	86,7

Tablo 5.20. Değişik formülasyonlar ve sıcaklıklarda etken maddelerin zamana bağlı olarak bozunmasıyla Arrhenius denkleminde yararlanılarak hesaplanan Aktivasyon enerjileri (Ea), bozunma denkleminde elde edilen eğim ($m=Ea/R$) ve frekans faktörü (A).

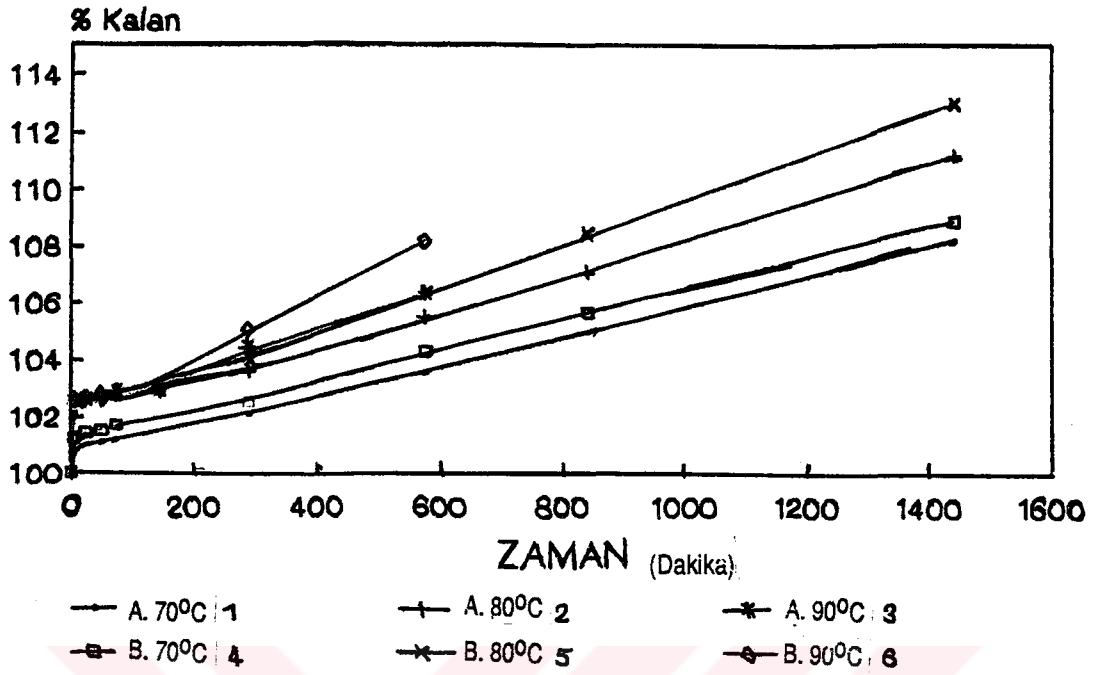
Formülasyon	Otoklavlanmamış			Otoklavlanmış		
	$m(x10^3)$	Ea(kcal/mol)	A(saat ⁻²)	$m(x10^3)$	Ea(kcal/mol)	A(saat ⁻²)
A.I	-2.12	4.22	2.25	-4.82	9.58	6.12x10 ³
A.II	-2.07	4.12	2.64	-1.95	3.87	1.95
A.III	-2.61	5.18	10.49	-4.19	8.33	1.13x10 ³
A.IV	-4.59	9.11	2.02x10 ³	-1.98	3.94	2.03
A.V	-3.55	7.05	2.09x10 ²	-3.51	6.98	2.04x10 ²
A.VI	-6.99	13.90	4.07x10 ⁶	-7.43	14.77	2.00x10 ⁷
F.I	-2.18	4.34	1.41x10 ⁻²	-4.41	8.77	10.91
F.II	-3.08	6.13	0.18	-3.94	7.82	2.44
F.III	-2.60	5.16	5.18x10 ⁻²	-3.05	6.06	0.23
F.IV	-4.41	8.77	8.94	-5.57	11.07	2.87x10 ²
F.V	-3.67	7.29	2.75	-3.26	6.49	1.09
N.I	-6.25	13.16	107x10 ⁵	-5.38	10.68	1.10x10 ⁻³
N.II	-6.32	12.56	4.95x10 ⁴	-5.70	11.32	1.36x10 ⁻³
N.III	-3.74	7.42	49.40	-3.44	6.84	1.66x10 ⁻³
N.IV	-7.04	13.98	3.25x10 ⁵	-9.04	17.97	1.52x10 ⁻³
P.I	-3.71	7.37	1.88	-4.38	8.71	15.96
P.II	-2.82	5.60	0.25	-2.70	5.37	0.18
P.III	-1.85	3.68	1.67x10 ⁻²	-1.91	3.79	2.00x10 ⁻²
V.I	-1.72	3.42	9.37x10 ⁻³	-2.18	4.33	3.54x10 ⁻²
V.II	-2.62	5.21	6.39x10 ⁻²	-4.40	8.74	13.33
V.III	-5.86	11.64	9.82x10 ²	-6.44	12.80	7.41x10 ³
V.IV	-5.57	11.06	3.58x10 ²	-4.75	9.43	2.55x10 ⁻²
V.V	-1.17	2.32	2.82x10 ⁻²	-1.24	2.46	3.62x10 ⁻²
V.I	-2.53	5.02	2.13x10 ⁻³	-8.06	16.02	1.11x10 ⁻²



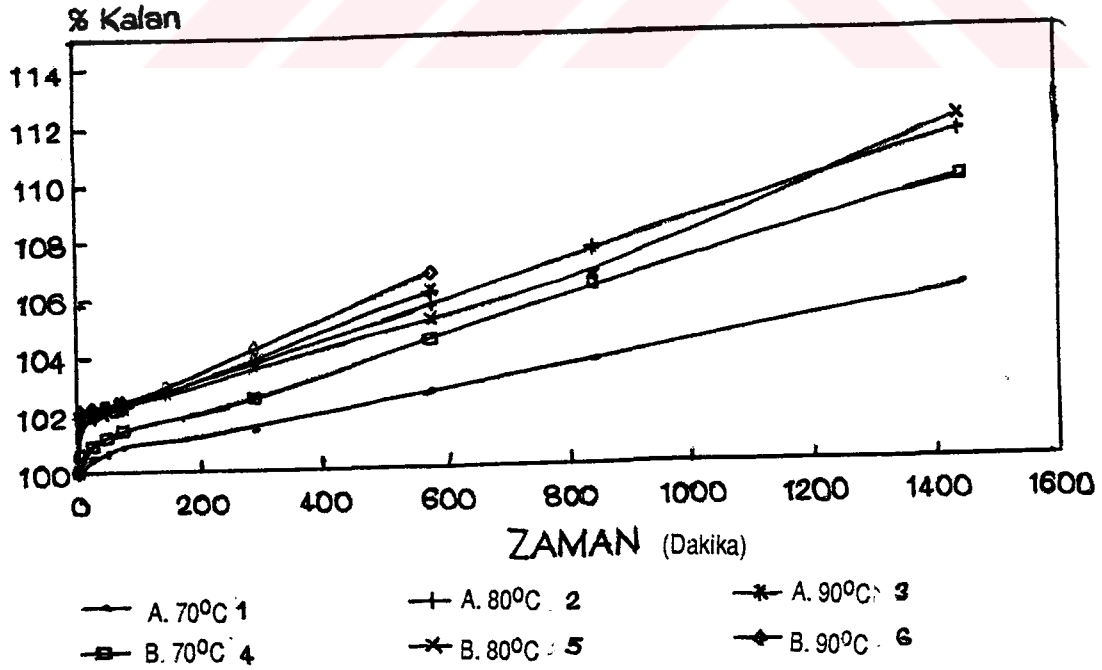
Şekil. 5.7. A.I. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



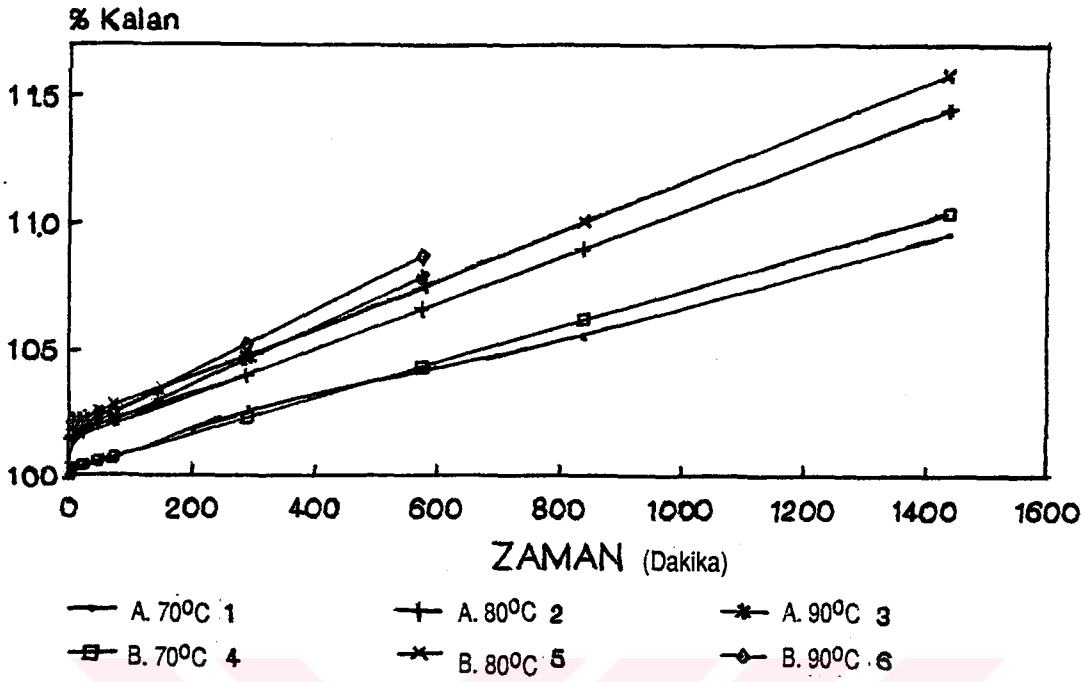
Şekil. 5.8. A.II. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



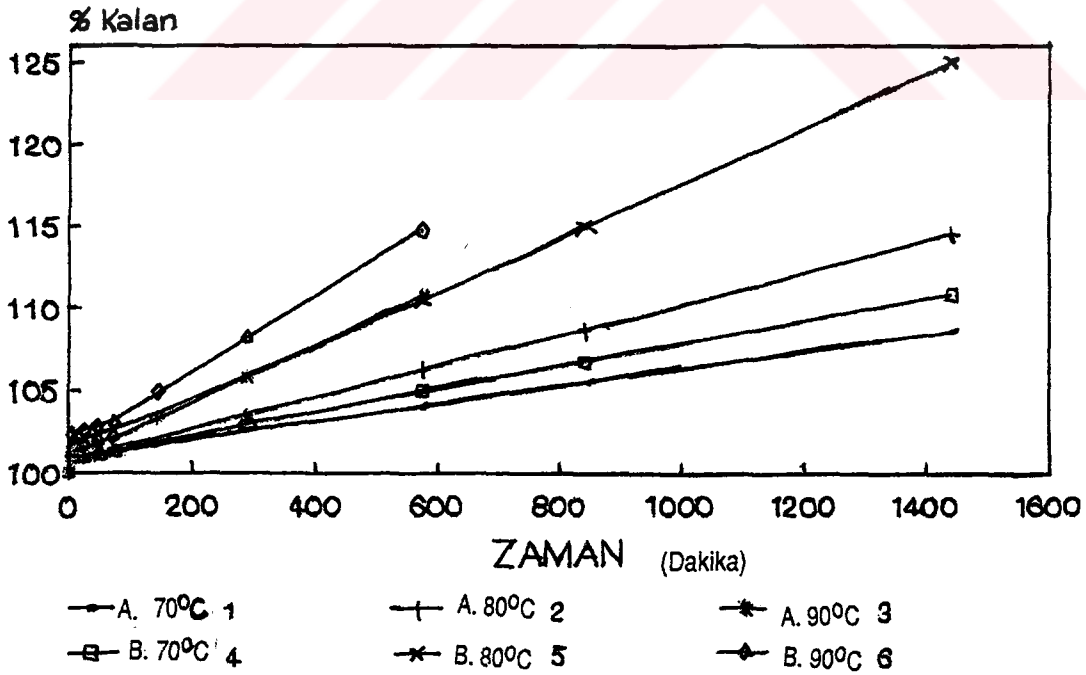
Şekil. 5.9. A.III. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



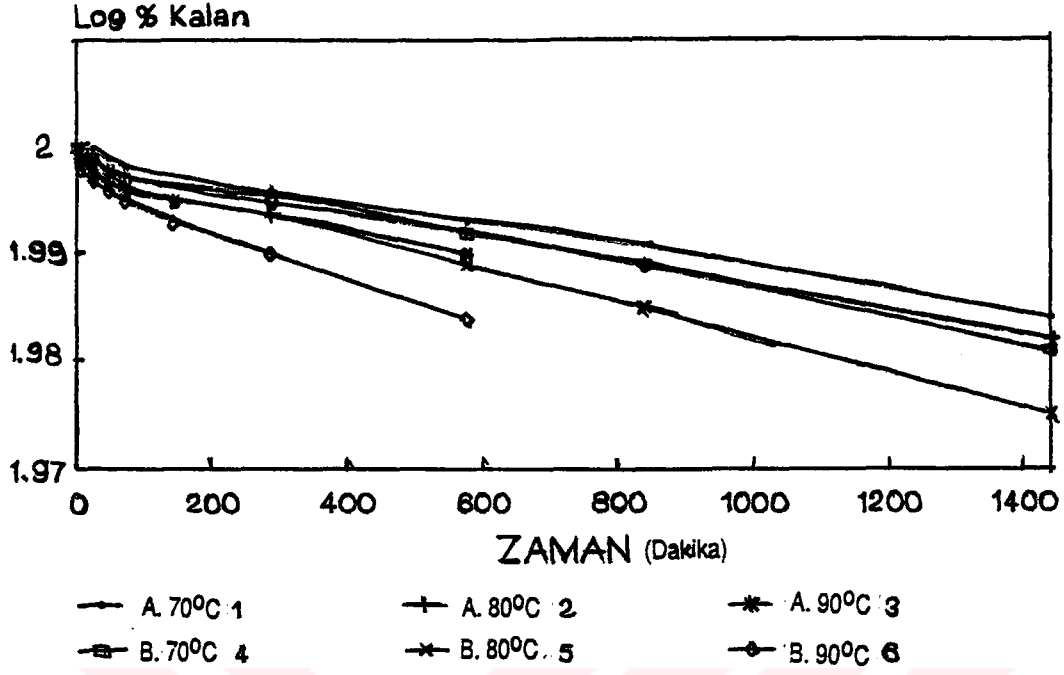
Şekil. 5.10. A.IV. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



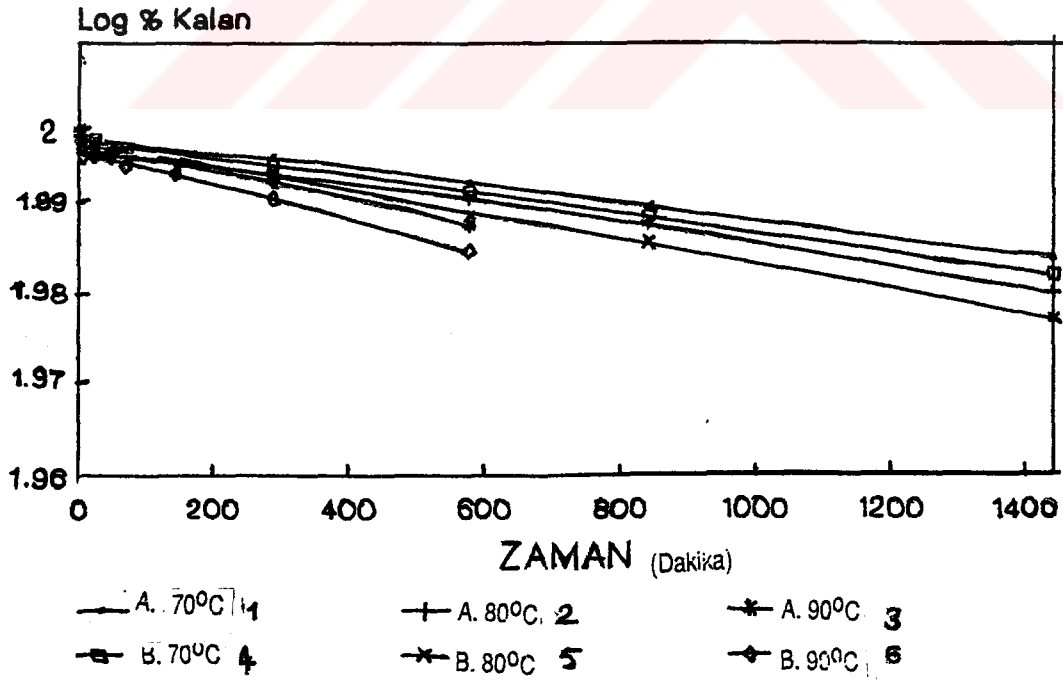
Şekil. 5.11. A.V. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



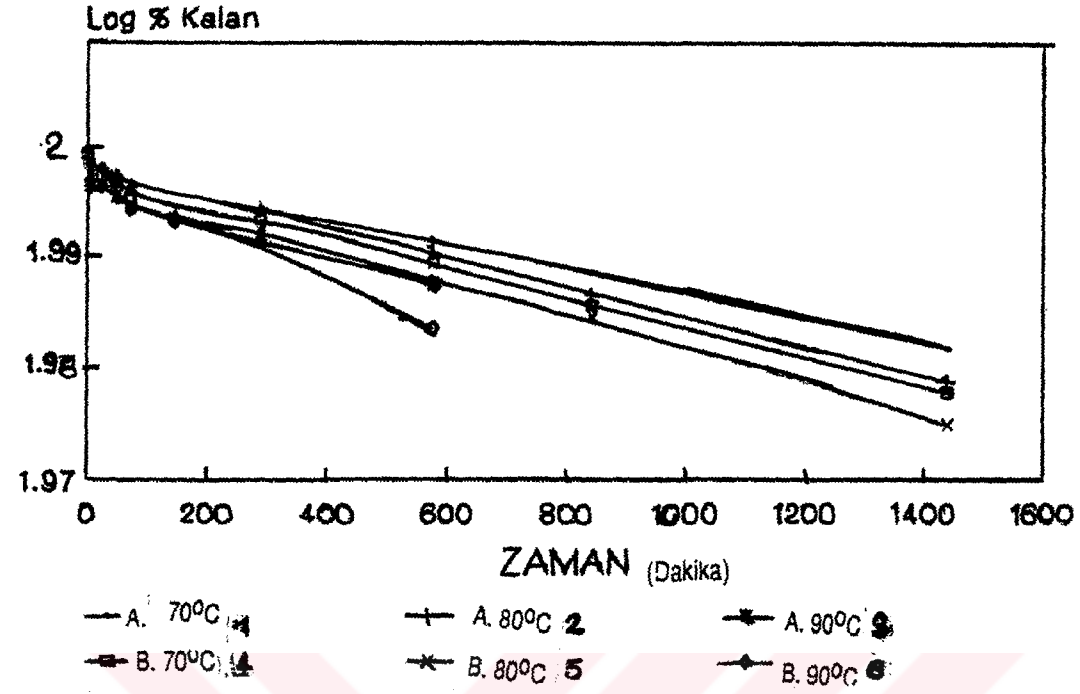
Şekil. 5.12. A.VII. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



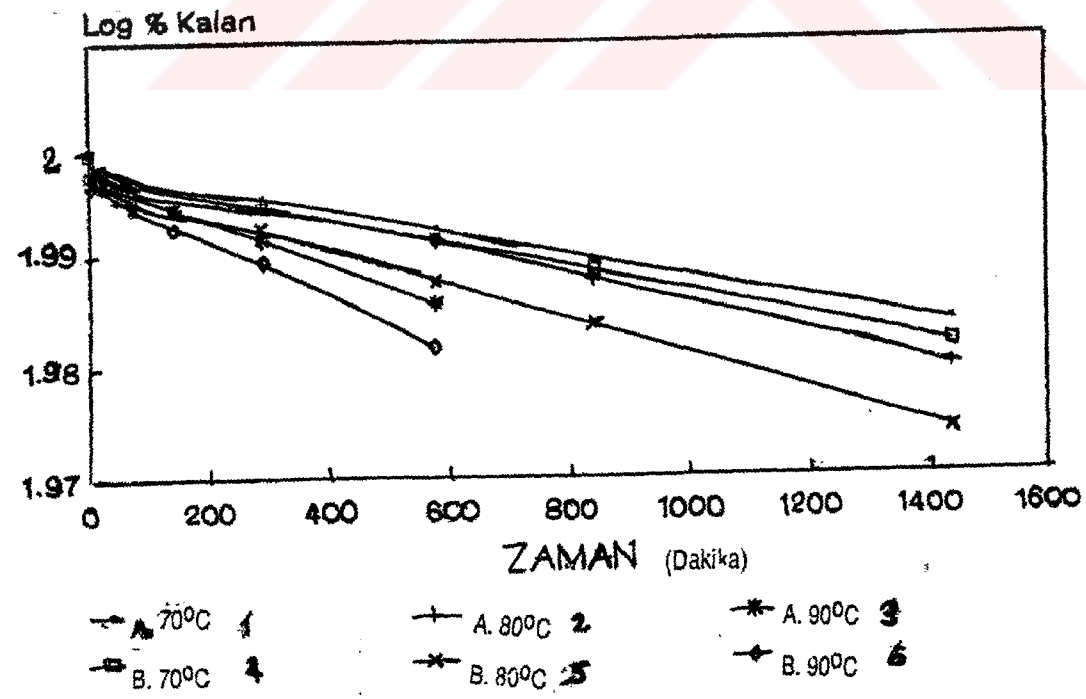
Şekil. 5.13.F.I. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



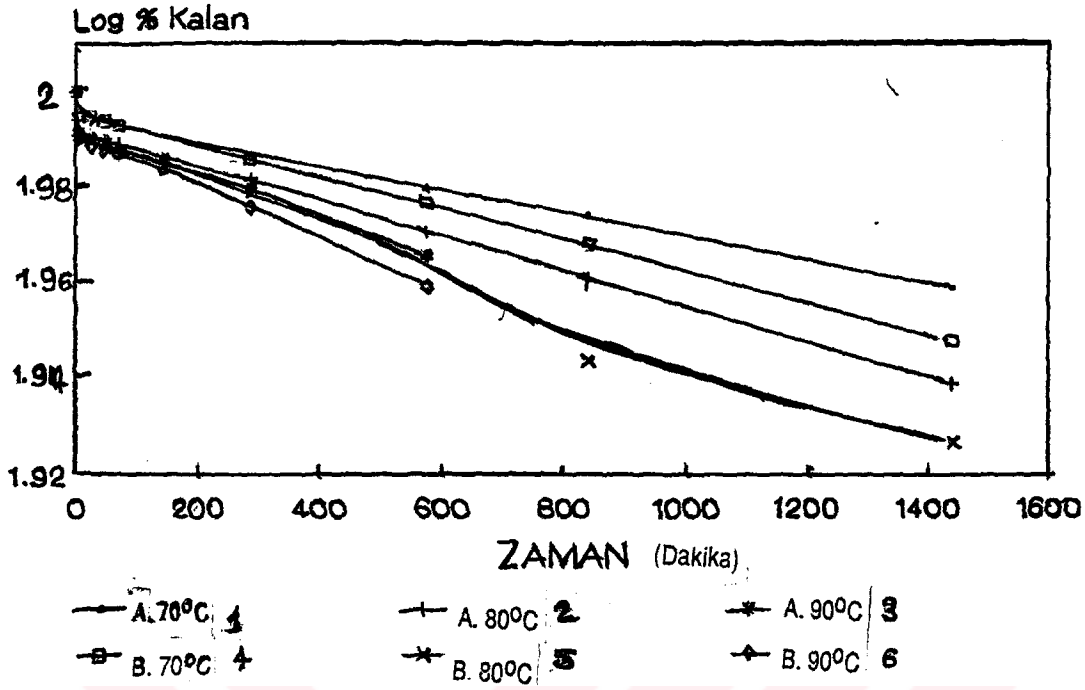
Şekil. 5.14.F.II. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



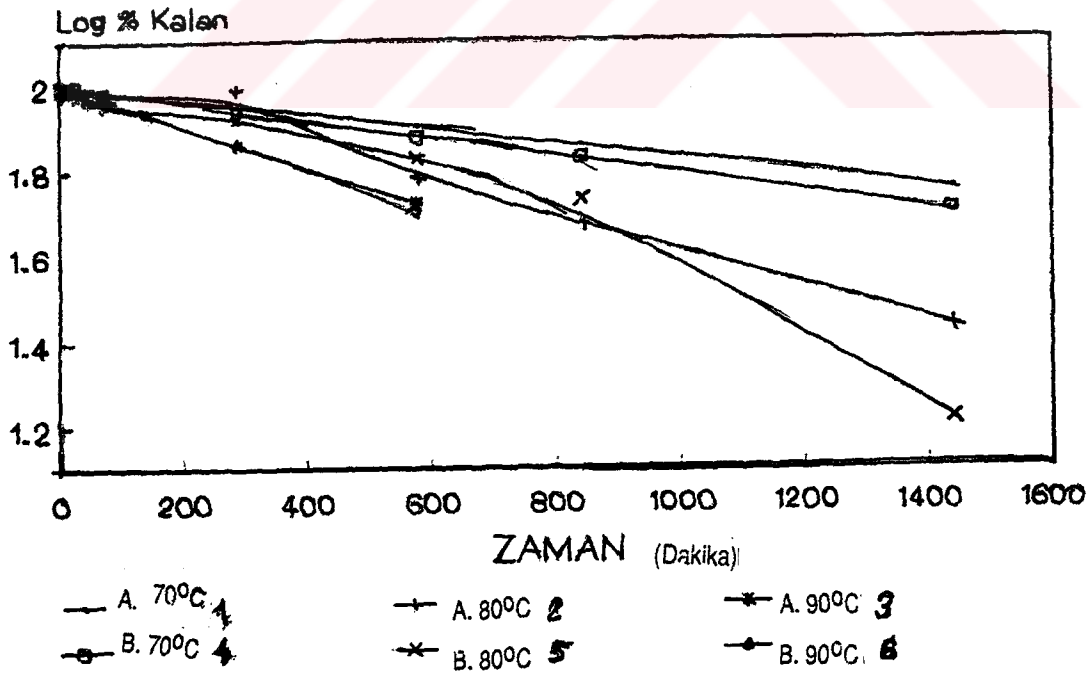
Şekil 5.15.F.III. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



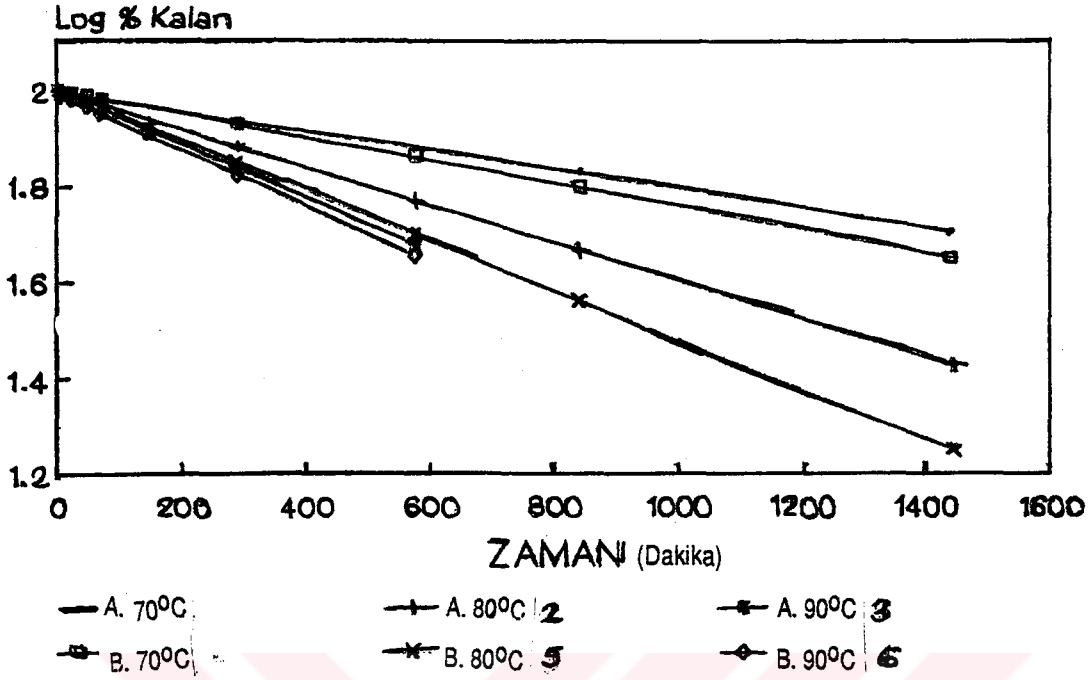
Şekil 5.16.F.IV. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



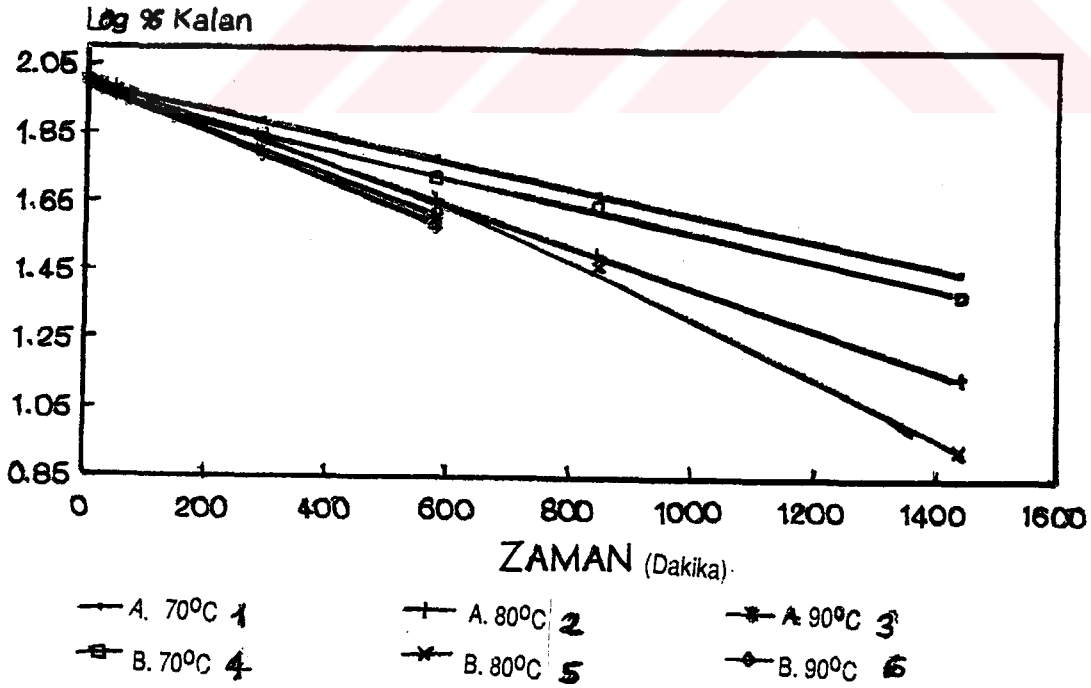
Şekil. 5.17. F.V. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



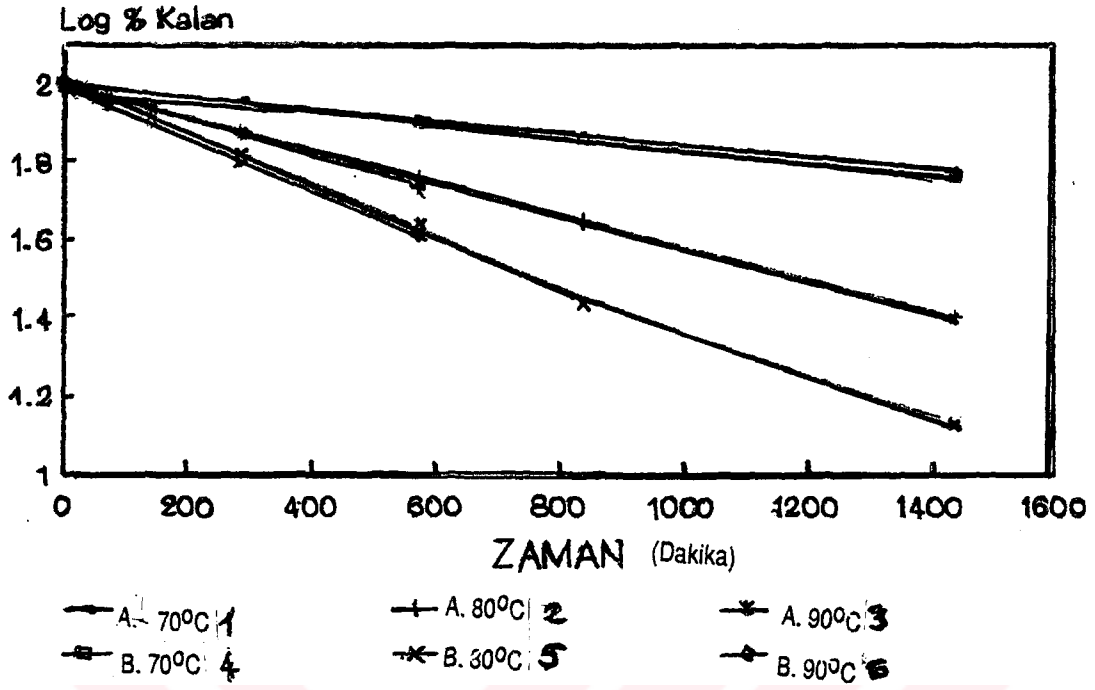
Şekil. 5.18. N.I. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



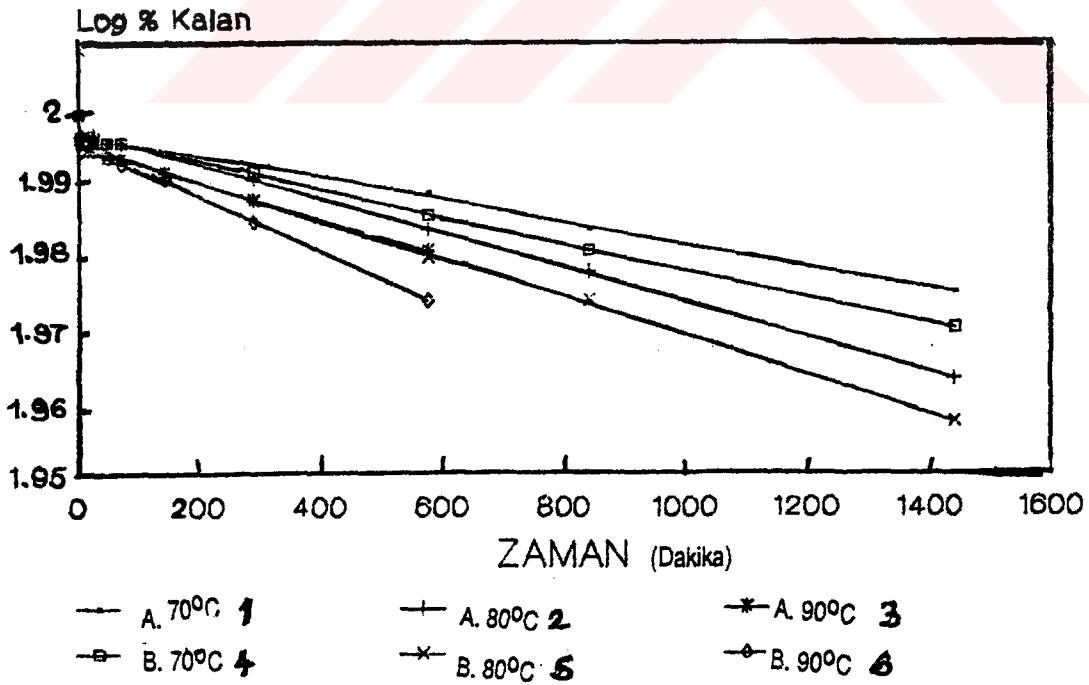
Şekil. 5.19.N.II. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



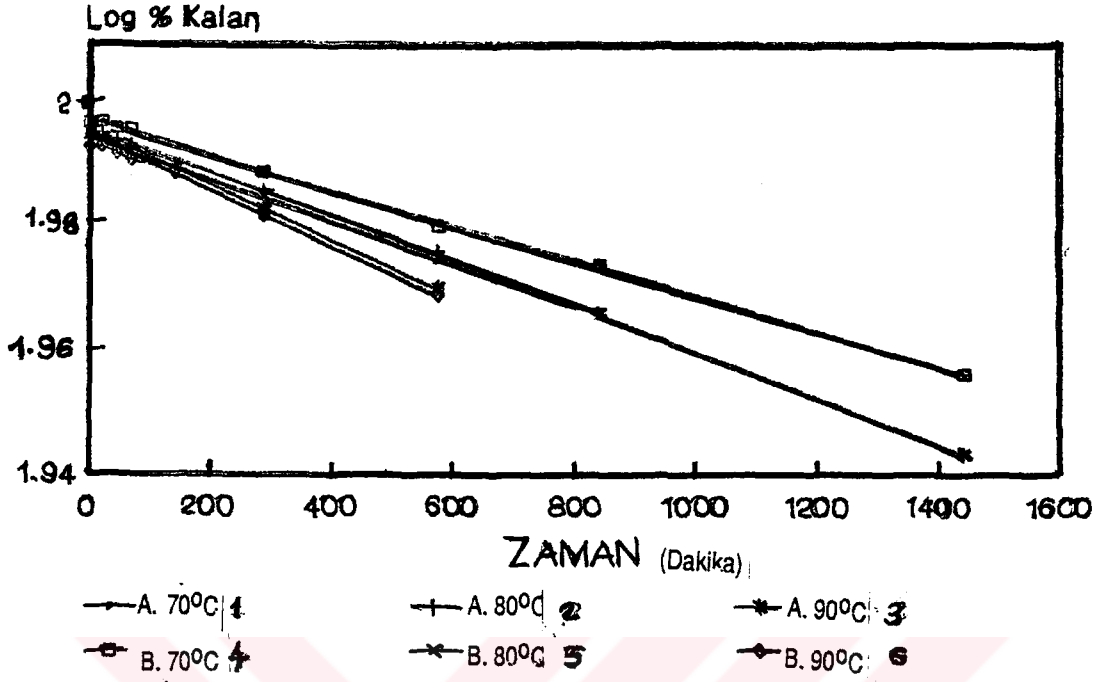
Şekil. 5.20.N.III. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



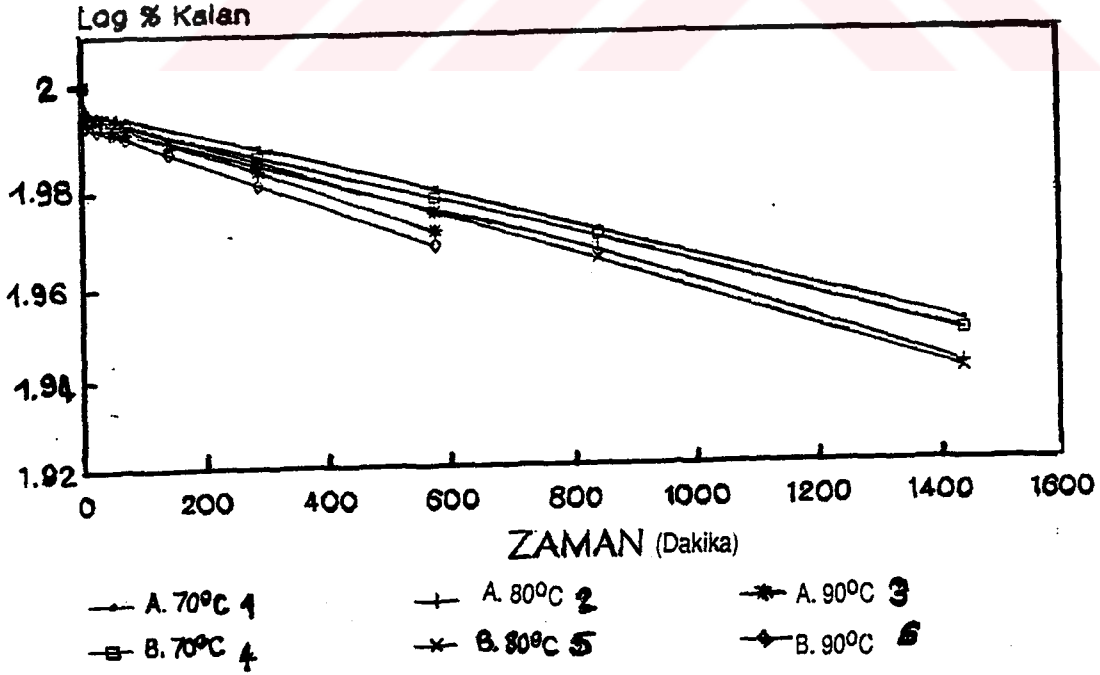
Şekil. 5.21.N.IV. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



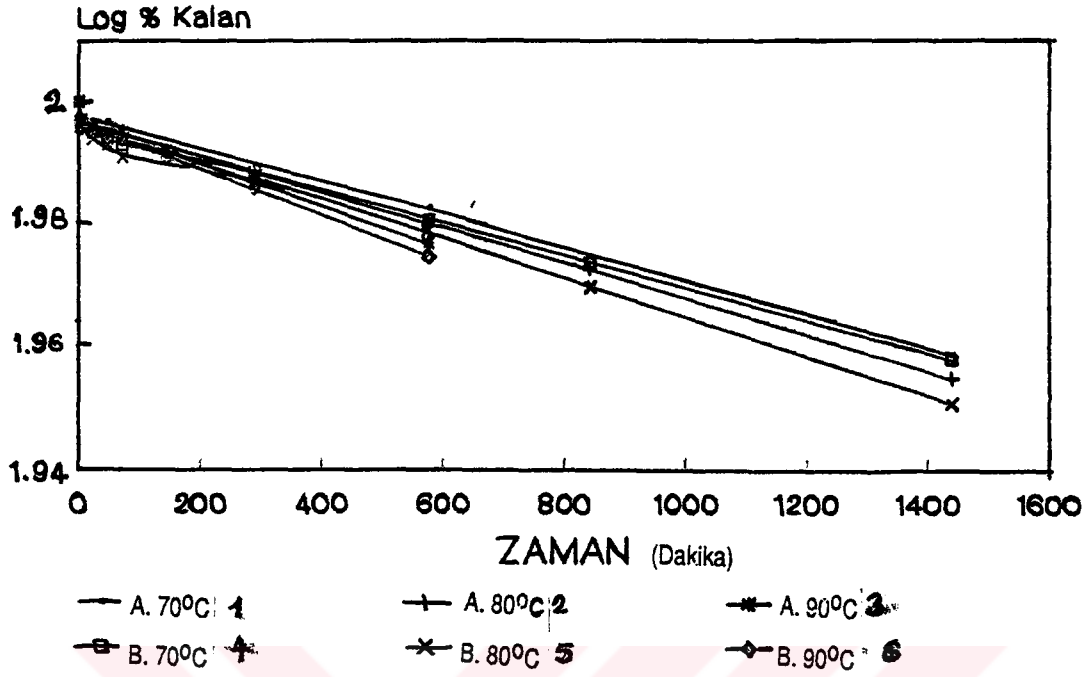
Şekil. 5.22.P.I. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



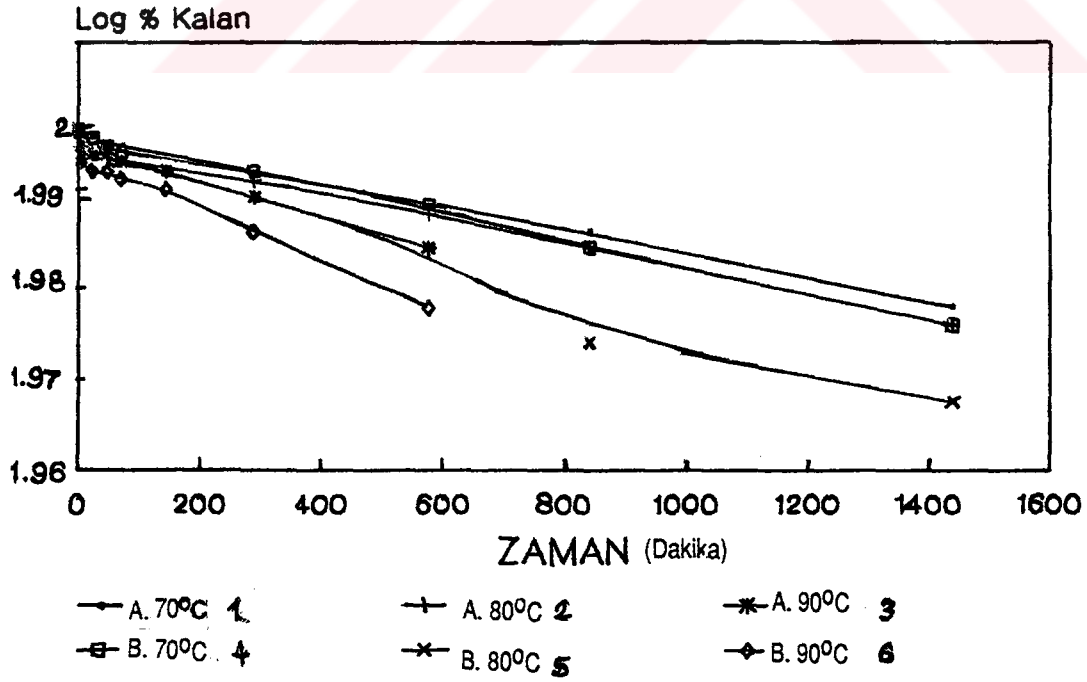
Şekil. 5.23.P.II. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



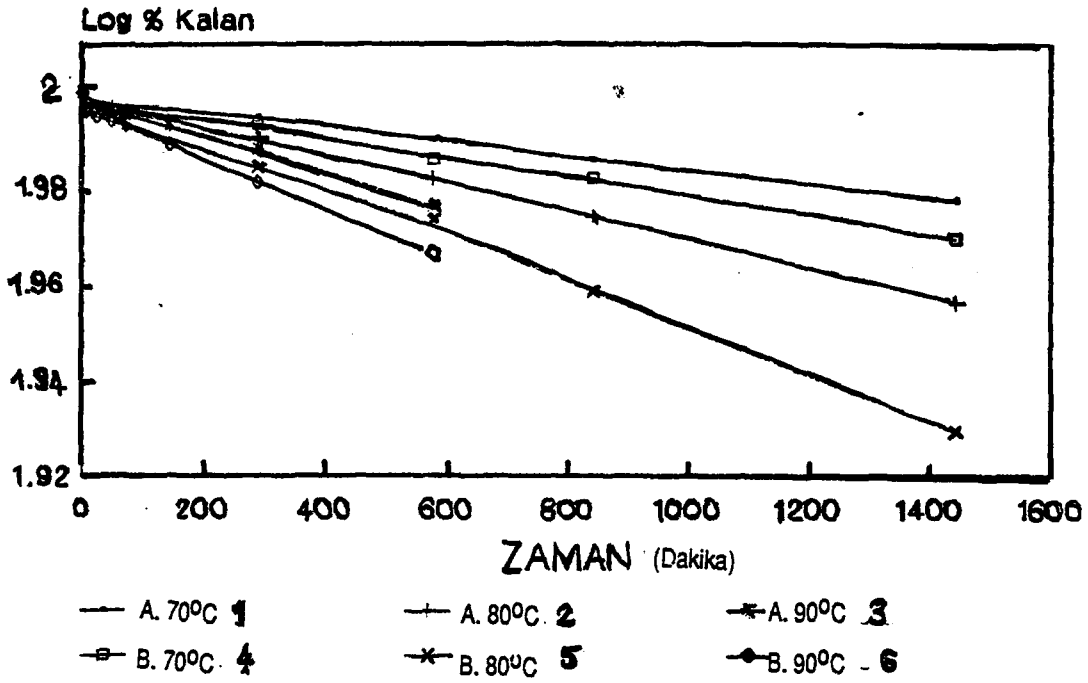
Şekil. 5.24.P.III. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



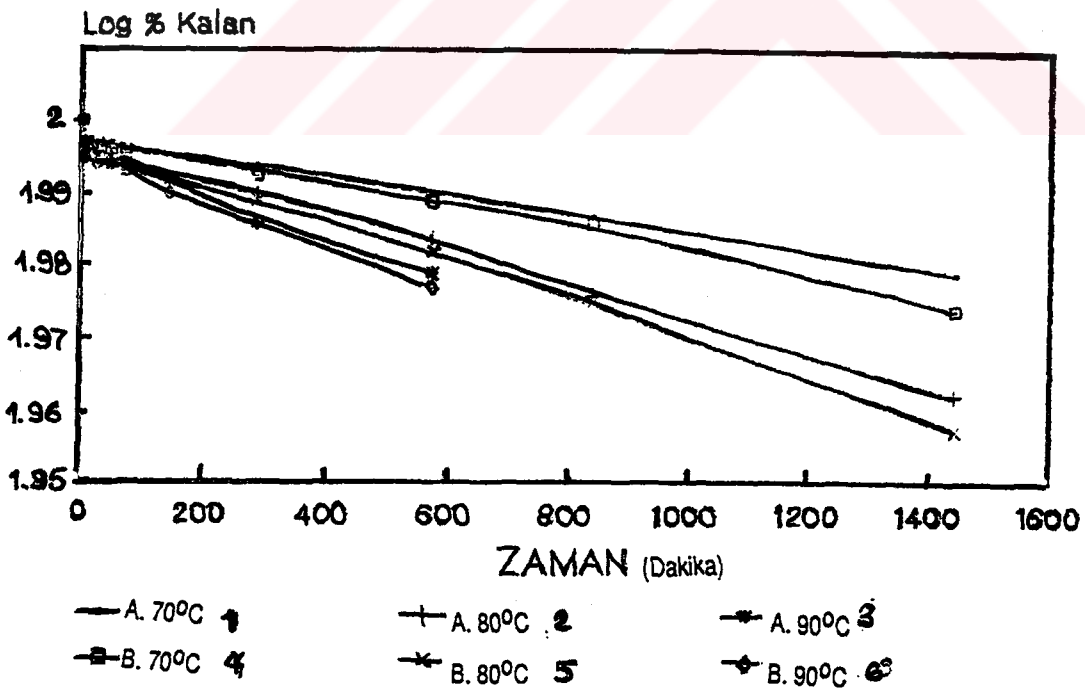
Şekil. 5.25. V.I. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



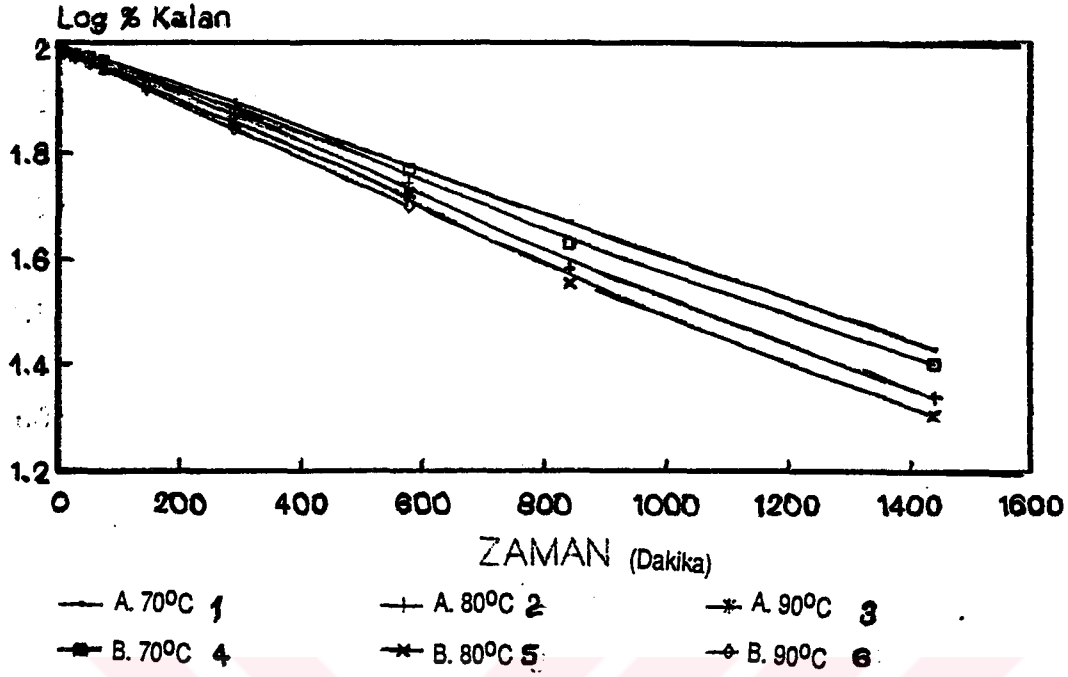
Şekil. 5.26. V.II. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A:Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



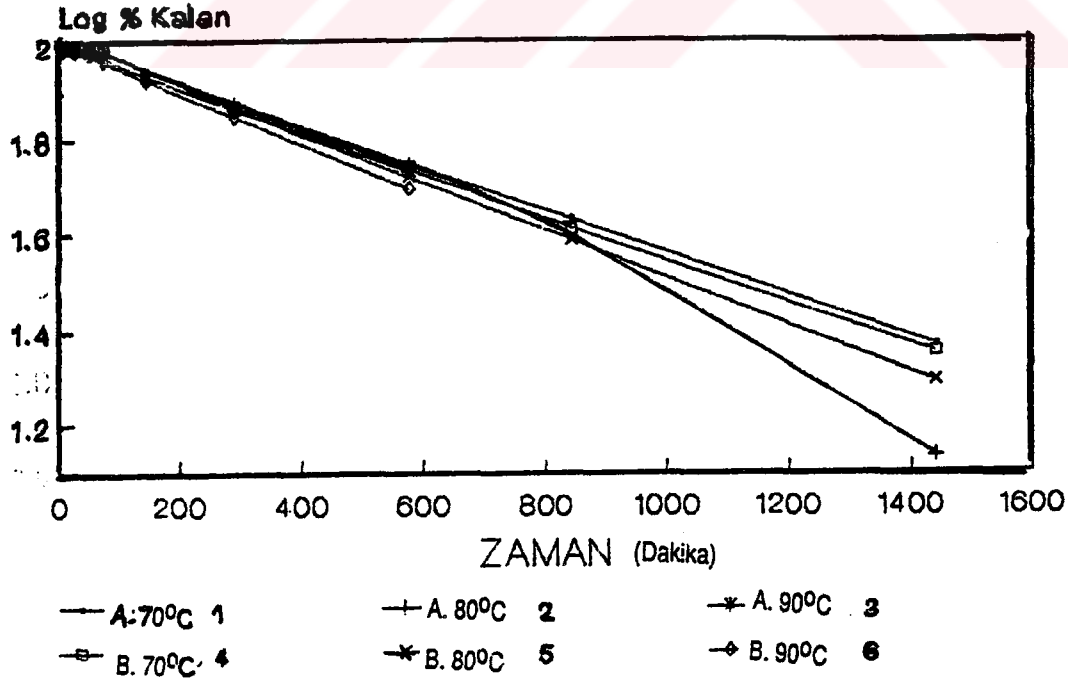
Şekil. 5.27. V.III. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



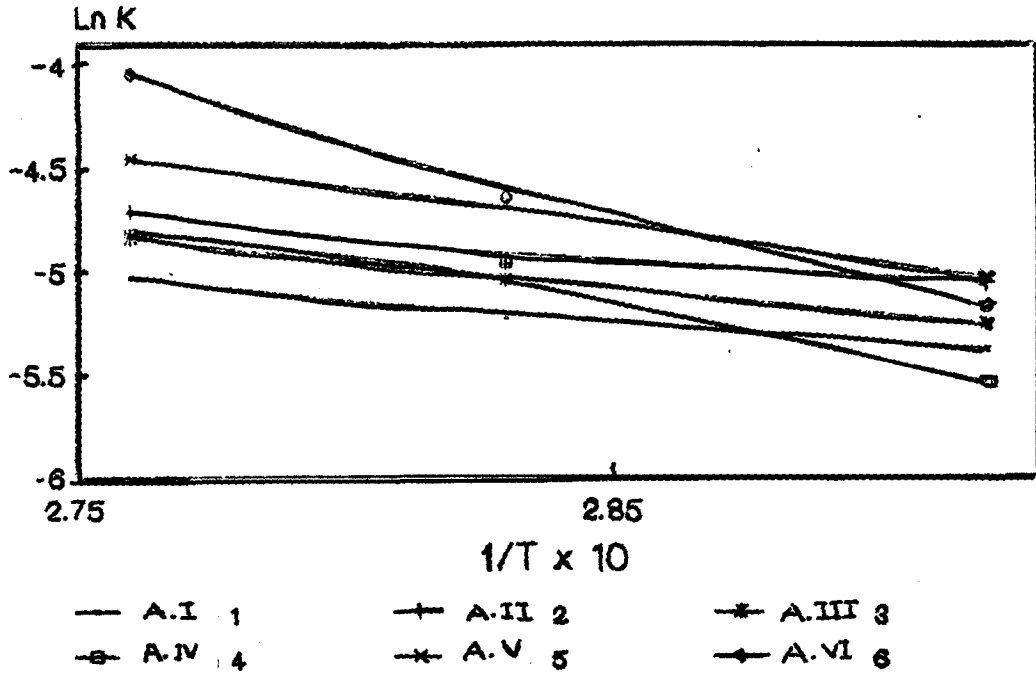
Şekil. 5.28. V.IV. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



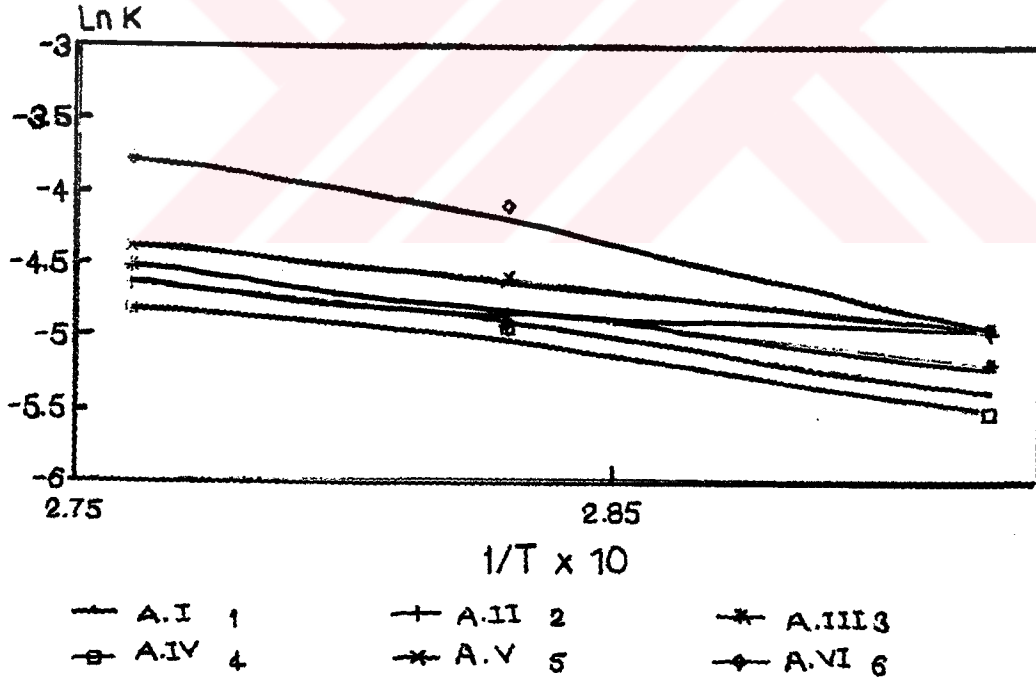
Şekil. 5.29. V.V. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



Şekil. 5.30. V.VI. kodlu formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunmasına ilişkin grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).

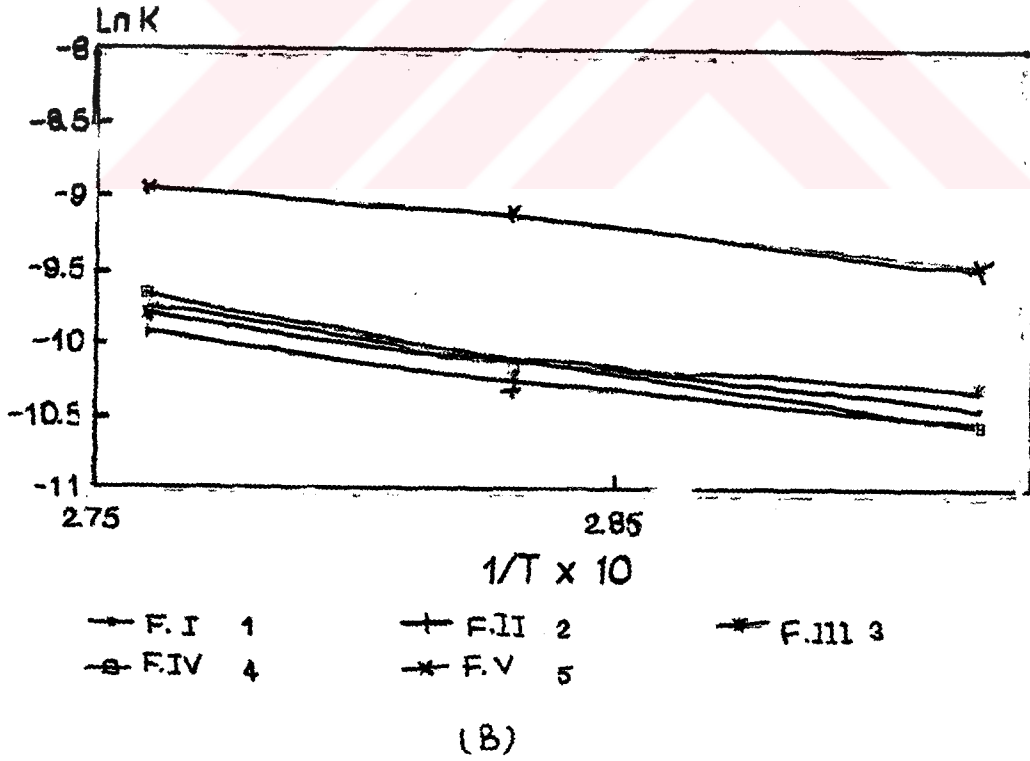
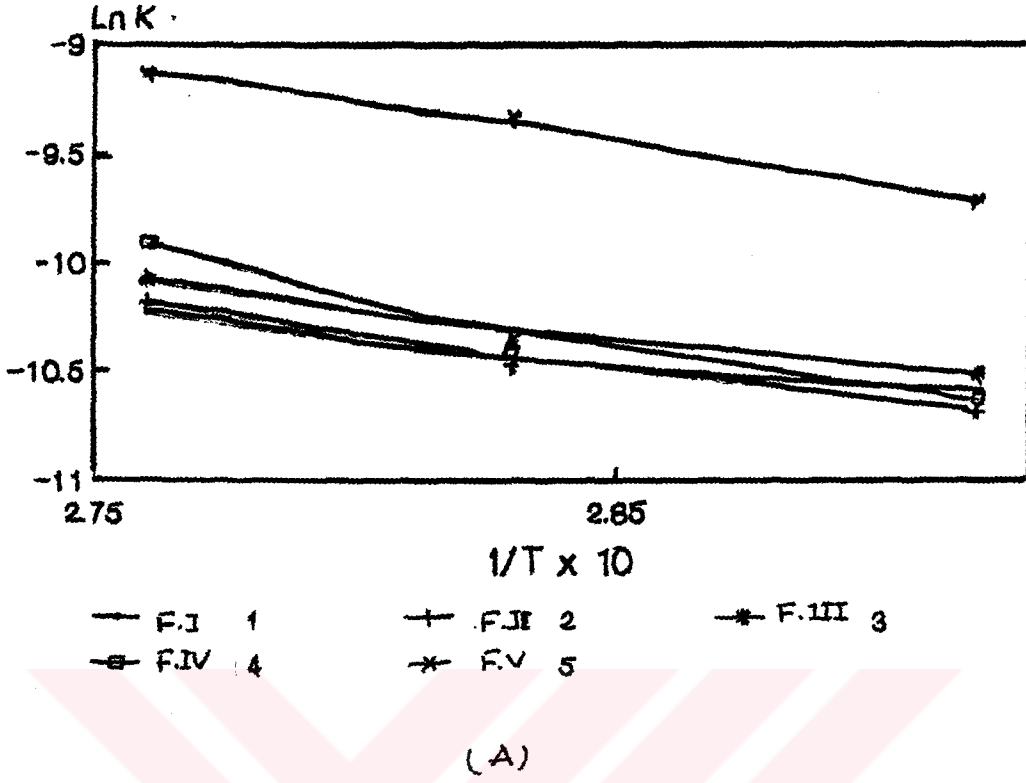


(A)

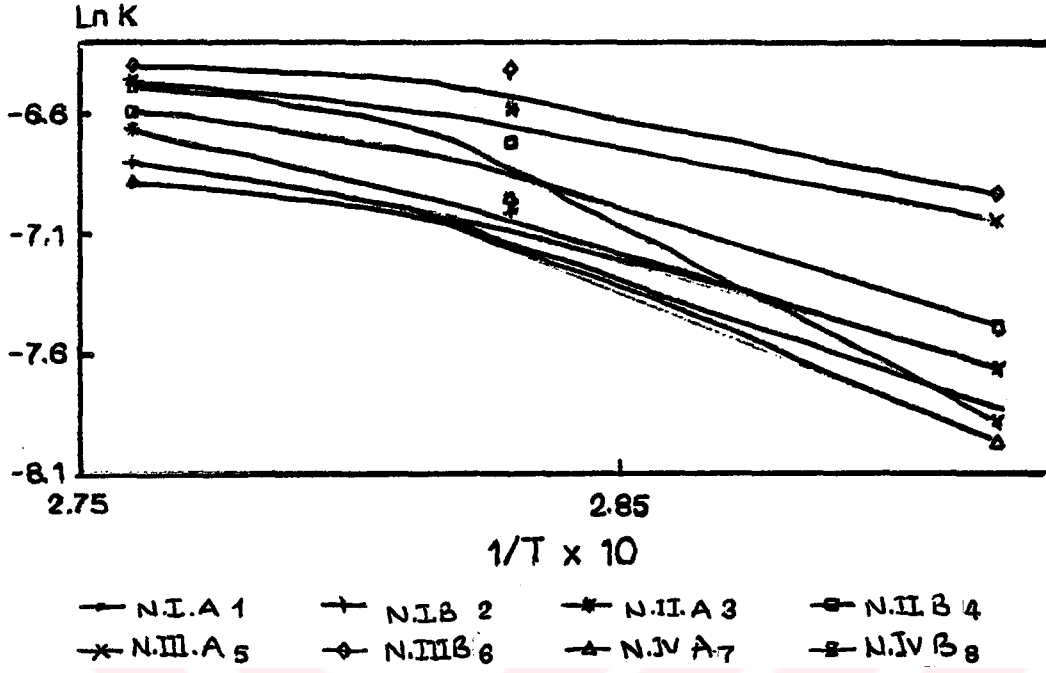


(B)

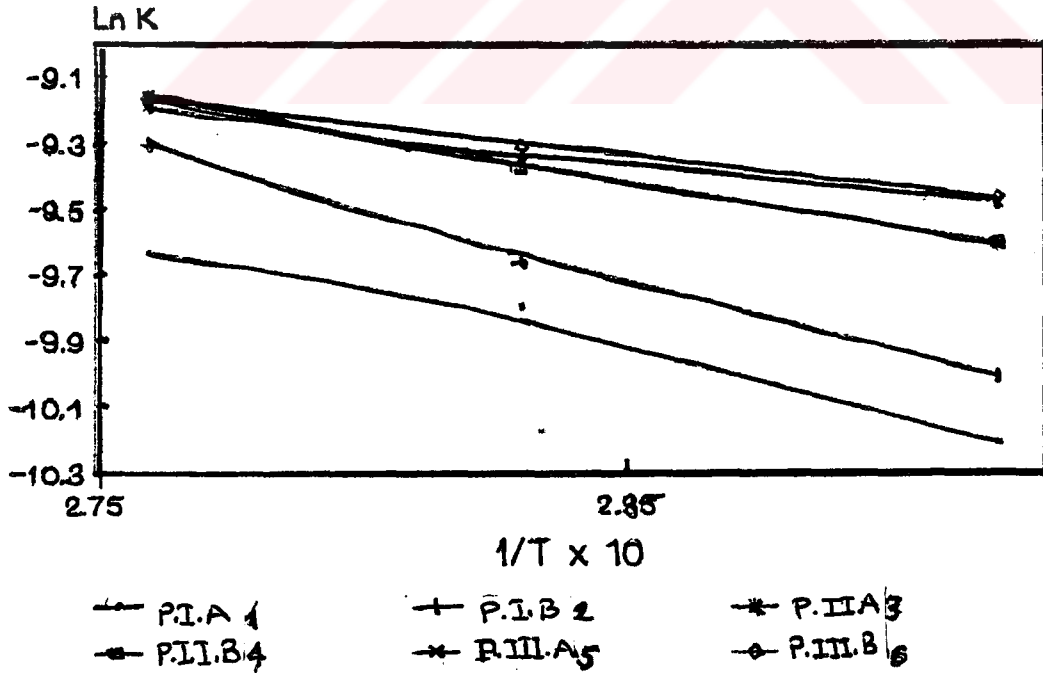
Şekil. 5.31. Aminofilinin değişik formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunma verilerinden elde edilen Arrhenius grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



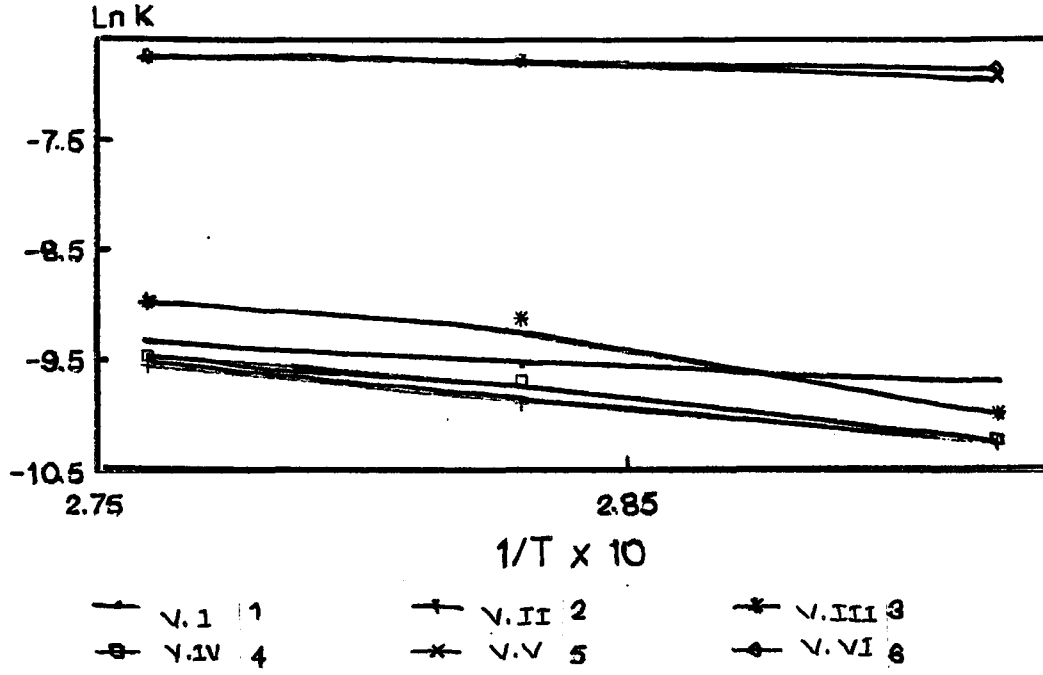
Şekil. 5.32. Furosemidin değişik formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 1° kinetik ile bozunma verilerinden elde edilen Arrhenius grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



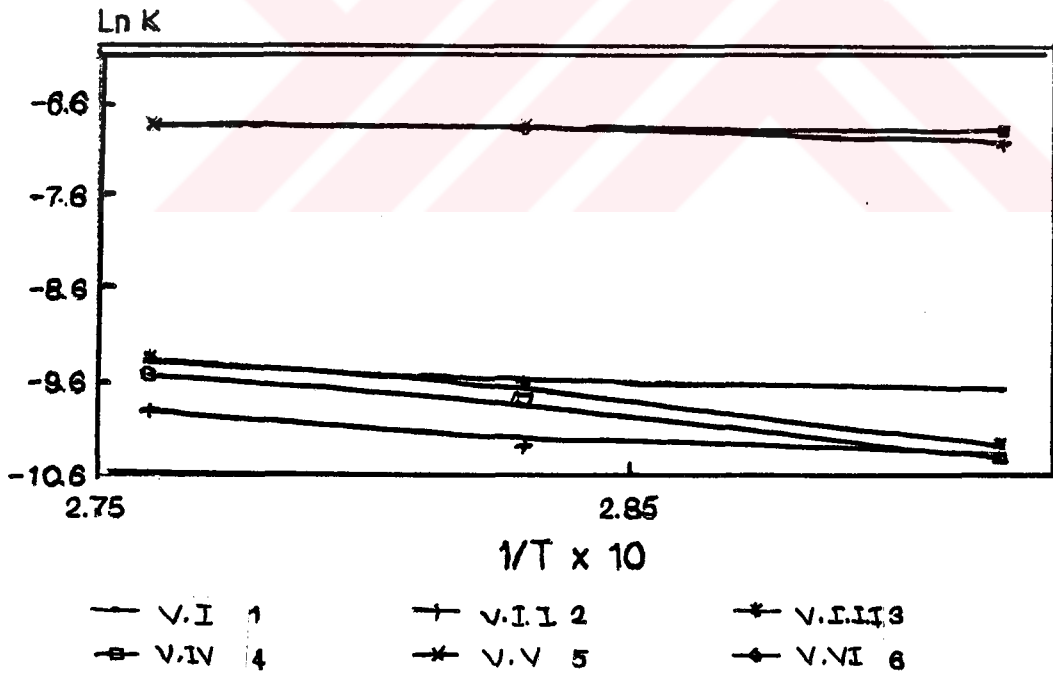
Şekil. 5.33. Prokainin değişik formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 0° kinetik ile bozunma verilerinden elde edilen Arrhenius grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



Şekil. 5.34. Promazin'in değişik formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 1° kinetik ile bozunma verilerinden elde edilen Arrhenius grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).



(A)



(B)

Şekil. 5.35. Verapamilin değişik formülasyonun zamana ve sıcaklığa bağlı olarak 1.° kinetik ile bozunma verilerinden elde edilen Arrhenius grafiği (A: Otoklavlanmamış örnekler, B: Otoklavlanmış örnekler).

6. TARTIŞMA VE SONUÇ

Parenteral preparatların hazırlanması sırasında kullanım amacına uygun formülasyonun oluşturulmasının yanısıra yeterli sterilitenin de sağlanması gerekir. Bu amaçla sterilizasyon yönteminin, kullanılan etken maddenin özelliklerine uygun olarak seçilmesi ve bunun preformülasyon incelemeleri ve kalite kontrol çalışmaları ile desteklenmesi gerekir.

Bu incelemeler sırasında ilaç üreticileri tarafından sadece sterilizasyon işlemi sonucu yeterli sterilitenin sağlanıp sağlanmadığına bakılmaktadır. Fakat otoklavlama sırasında etken madde üzerinde sıcaklık, basınç ve buharın istenmeyen diğer etkileri de ortaya çıkabilmekte ve ilaç bozunabilmektedir. Bu yüzden üretici tarafından, sterilizasyon sıcaklığı ve süresine bağlı olarak etken maddede meydana gelen değişikliklerin en az preparatın sterilitesi kadar önemle ele alınarak incelenmesi gerekir.

Otoklavlanarak sterilize edildiği bildirilen (103,126) etken maddelerin sterilizasyon sıcaklığı ve süresine bağlı olarak stabilitelerinde meydana gelen değişikliklerin incelendiği bu çalışmada, kullanılan etken maddeler piyasada kullanılmakta olan preparatlar arasından seçilmiştir. Bu amaçla aminofilin, furosemid, prokain, promazin ve verapamil test maddeleri olarak seçilmiştir.

Çalışmamızda değişik sterilizasyon sürelerinin yanısıra otoklav içi değişik yerleşimin ve farklı otoklav kullanılmasının maddenin stabilitesi üzerine etkisi ile ortam pH'sının çeşitli kaynaklarda maddeler için verilen pH aralığının alt ve üst sınırlarına kaydırıldığında oluşan değişiklikler de incelenmiştir. Ayrıca kısa süreli hızlandırılmış stabilite testleri ile otoklavlamanın preparatların stabilitesi ve raf ömrü üzerine etkisi incelenmiştir.

6.1. Organoleptik Değişimlerin İncelenmesi

Bütün dozaj formlarında olduğu gibi parenteral preparatlarda da fiziksel ve kimyasal stabilite incelemelerinde ilk dikkati çeken instabilite durumlarının fiziksel görünümünden ileri geldiği bilinmektedir. Bundan dolayı araştırmamızda gerek piyasa preparatları, gerekse benzer yapıda hazırladığımız farklı ortamlardaki formülasyonlarda, sterilizasyon sıcaklığı ve süresinin etkisi, organoleptik olarak incelenmiştir.

Aminofilin formülasyonlarında, sterilizasyona ve sterilizasyon süresine bağlı olarak, A.III kodlu formülasyon hariç, fiziksel olarak hiçbir değişiklik gözlenmemiştir. A.III kodlu formülasyonda ise, literatürde "Swirl" (25) olarak geçen bizim ise "girdap gibi dönerek çöken parçacıklar" olarak tortu ve bulanıklık şeklinde görülen olayın sterilizasyon süresine bağlı olarak geliştiği görülmüştür. Bu olayın formülasyondaki maddelerin cam ve kauçuk tıpa gibi ambalaj materyali ile etkileşmesi sonucu olduğu düşünülmektedir.

Furosemid formülasyonlarında, sterilizasyon sırasında zamana bağlı olarak F.III kodlu formülasyonda uzun süreli (60 dakika) sterilizasyon sonucu, belirgin şekilde bulanıklık ve tortu oluşumu görülmüştür. F IV ve F II. kodlu formülasyonlarda da 60 dakikalık sterilizasyon sonucu hafif bir bulanıklık ve tortuya rastlanmıştır. Bu olayın literatürde "Whiskers" (77) olarak geçen bizim ise "zamanla meydana gelen ipliksi oluşumlar" olarak tanımladığımız olaydan ileri geldiği düşünülmektedir. Bu olay, aslında uzun süreli oda sıcaklığında bekletilme sırasında, ampul tepesinde ki kapatılmama sonucu kalan çok küçük deliklerden çözeltinin dışarı sızması ve sıvının buharlaşması ile geride kalan kristaller şeklinde oluşur. Bir kaynakta (96) belirtildiği gibi 121°C'de 20 dakika sterilizasyon 3-6 ay oda sıcaklığında saklamaya eşdeğerdir. Bu şekilde varsayım yapıldığında F.III, F.IV ve F.II kodlu formülasyonlarda görülen bulanıklık ve tortunun ampullerin iyi kapatılmaması sonucu sterilizasyon sırasında bu kısımlardan çözeltinin buharlaşmasından ileri geldiği düşünülebilir. Bunlar dışında furosemid formülasyonlarının sterilizasyondan ve sterilizasyon süresinden çok fazla etkilenmediği anlaşılmaktadır.

Prokain formülasyonlarının sterilizasyon sırasında zamana bağlı olarak fiziksel görünümündeki değişiklikler incelendiğinde, sterilizasyondan sonra çözeltilerde hafif bir renklenme gözlenmektedir. Oluşan bu sarı renk sterilizasyon süresi ile orantılı olarak artmaktadır. Renklenmenin otoklavlama sırasında prokainin ester bağlarının parçalanması ile oluşan p-aminobenzoik asit ve dietil -aminoetanolden ileri geldiği düşünülmektedir.

Bunun dışında N.III kodlu formülasyonda zamanla tortu gelişimi, NII kodlu formülasyonda ise cam parçacıklarına rastlanmıştır. Görülen cam parçacıklarının çözeltinin hazırlandığı ortam ile camın etkileşmesi veya flakonların yeniden kullanılmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

Promazin formülasyonlarında sterilizasyon süresine bağlı olarak zamanla hafiften koyuya doğru pembe bir renklenme görülmüştür. Literatürde (27), bu durum, promazinin ambalaj içinde kalan hava ve ışık gibi dış etkenlerden etkilenip renklenme göstermesi olarak yer almaktadır.

Verapamil formülasyonlarında da, V.IV kodlu formülasyon hariç çok fazla bir değişim gözlenmemiştir. V.IV. kodlu preparatta zamana bağlı olarak tortu gelişimi görülmektedir. V.II kodlu formülasyonda ise zamanla çok az miktarda cam parçacıklarına rastlanmıştır. Bunların daha önce F.II, III ve IV kodlu formülasyonları ve N.II kodlu formülasyonunda belirtilen nedenlerle meydana geldiği düşünülmektedir.

Sonuç olarak organoleptik açıdan sterilizasyon süresinin çözeltiler üzerine yaygın bir etkisinin (prokain ve promazin çözeltilerinin renklenmesi dışında) olmadığı görülmüştür.

6.2. Etkisinin İncelenmesi

Çalışmamızda kullanılan etken madde çözeltilerinin pH'sının, çeşitli kaynaklarca verilen pH aralığının alt ve üst sınırlarına yaklaştığında, sterilizasyon sıcaklığı ve süresinden ne derece etkilendiğinin incelenmesi

amacı ile 75 ml'lik flakonlara doldurulmuş çözeltiler otoklav içinde alt ve üst raf olmak üzere iki ayrı konuma yerleştirilerek, 121°de 20 dakika, 30 dakika ve 1 saat süre ile sterilize edilmişlerdir.

Aminofilin formülasyonlarının, 20 dakikalık sterilizasyondan sonra ölçülen değerlere göre, bu süreden çok fazla etkilenmediği görülmüştür. Sürenin artması ile farklılıklar da artmaktadır. A.I ve A.III kodlu preparatların pH'sı sterilizasyon süresinin artması ile azalırken, bunların dışında kalan aminofilin formülasyonlarının hepsinin pH'sı artmaktadır.

pH değişiminin formülasyonların otoklav stabilitesi üzerine etkisine bakıldığında, A.II kodlu formülasyonun belirgin şekilde bozunduğu görülmüştür. A.I. kodlu preparat ise en stabil olanıdır. Bu durumun pH'nın artması sonucu bozunmanın da artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. A.III kodlu preparatın pH değeri daha düşük olmasına rağmen A.I kodlu formülasyondan daha fazla bozunmaktadır. Buna göre A.I pH 8,8 alkali borat tamponunu oluşturan konponentlerin etken maddenin stabilitesini arttırdığı düşünülebilir.

Otoklav içinde aminofilin preparatlarının farklı konumlarda bulunması incelendiğinde, üst rafta bulunan örneklerin sterilizasyon süresine bağlı olarak daha çok etkilendiği görülmüştür. Çünkü alt raftaki örnekler arasına buharın penetre olmasının etkisinin daha zor olduğu ve dolayısıyla daha az ısıya maruz kaldıkları düşünülmektedir. Üst rafta bulunan örnekler her yönden (yanlardan ve üstten olmak üzere) ısıya maruz kalmaları sonucu olarak formülasyonların pH'sının çok daha fazla etkilendiği düşünülmektedir.

A.VI. kodlu formülasyonda ise durum tam tersidir. Bu durumun otoklava yerleştirme sırasında, örneklerin alt rafın kenar konumuna yerleştirilmeleri nedeni ile daha çok ısıya maruz kalmalarından ileri gelebileceği düşünülmektedir.

Furosemid formülasyonlarının, değişik otoklavlama süreleri sonucunda, pH'sı çok fazla değişmemekte ve 60 dakika sonunda pH'da 0,11 (F.III)-0,25 (F.I)'lik bir azalma görülmektedir. Bu değerler, ölçümün hassasiyet aralığı

içerisinde olduğu ve pH'daki azalma belirgin bir şekilde ortaya çıkmadığı için furosemid formülasyonlarının sterilizasyon sıcaklığı ve süresinden çok fazla etkilenmediği kanısına varılmıştır.

pH değişiminin furosemid formülasyonlarının stabilite üzerine etkisine gelince, F.V. kodlu formülasyonun en çok bozunan, F.II kodlu formülasyonun ise en stabil formülasyon olduğu görülmüştür. Bu iki formülasyonun pH'sı birbirine çok yakındır. (F.II, 9,43 ; F.V ise 9,36) Diğer verilere göre formülasyonun pH'sının artmasının stabiliteyi arttırdığı izlenmesi nedeniyle F.V. formülasyonunun en dayanıklı preparat olması beklenir. Fakat bunun piyasa preparatı olması tarafımızca formülasyon yapısının tam olarak bilinmemesi nedeniyle diğer komponentlerle, etken maddenin etkileşmesinden ileri gelebileceği düşünülmektedir.

Otoklav içinde preparatların farklı konumlarda yerleşiminin etkisine gelince, üst rafta bulunan örneklerdeki bozunmanın, alt raftaki örneklerle göre bir miktar daha fazla olduğu görülmüştür. F.I. kodlu formülasyonda ise durum tersine dönmektedir. Bu sonuçların, aminofilin için daha önce belirtilen nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Prokain formülasyonlarının sterilizasyon sıcaklığı ve süresine bağlı olarak pH değişimleri incelendiğinde, N.IV kodlu formülasyon dışında hepsinin zamana bağlı olarak pH değerlerinin arttığı, N.IV kodlu formülasyonda ise azaldığı görülmüştür.

Formülasyonların stabilitesi üzerine pH etkisi ise; pH'daki azalma ile stabilizasyonun artması şeklinde görülmektedir. Buna göre N.II formülasyonunun en dayanıklı preparat olması gerekir. Fakat elde edilen sonuçlar N.I. kodlu formülasyonun otoklav ile sterilizasyon sırasında daha stabil kaldığını göstermektedir. Bunun N.I. kodlu formülasyon distile su içerisinde hazırlandığından ve etken maddeden başka bir komponentin bulunmaması nedeni ile, herhangi bir etkileşme olmamasından kaynaklandığı sanılmaktadır.

Otoklav içi yerleşime gelindiğinde ise, N.IV kodlu formülasyon dışında kalan bütün formülasyonların üst rafta bulunan örneklerinin alt raftaki örneklere göre daha fazla pH değişimine uğradığı görülmüştür. N.IV kodlu formülasyonda ise durum tam tersidir. Bu sonuçların aminofilin ve furosemid formülasyonları için daha önce açıklandığı şekilde üst raftaki örneklerin daha fazla ısıya maruz kalmaları ile, N.IV kodlu formülasyonda da yerleşim sırasında alt rafın kenar kısmına gelerek, çok daha fazla ısıya maruz kalmalarından ileri gelebildiği düşünülmüştür.

Promazin formülasyonlarının sterilizasyon sıcaklığı ve süresi ile bağlantılı olarak pH değerlerinin azaldığı görülmektedir. Bu sonuçlarla orantılı bir şekilde, formülasyonların bozunma miktarı da azalmaktadır (P.III en stabilken, P.I. en az dayanıklılığa sahiptir). Buna dayanarak promazin formülasyonlarının stabilitesinin pH'ya bağlı olduğu, pH'nın azalması ile daha stabil preparatlar elde edilebileceği görülmektedir.

Otoklav içi yerleşime göre de üst rafta bulunan örneklerin daha fazla ısı maruziyeti nedeni ile alt raftaki örneklere göre daha yüksek oranda pH'larının değiştiği görülmüştür.

Verapamil formülasyonlarının sterilizasyon sıcaklığı ve süresine dayalı olarak pH değişimleri incelendiğinde, V.I ve V.III kodlu formülasyonları dışında kalan bütün verapamil preparatlarında, zamanla bağlantılı olarak pH'nın arttığı görülmüştür.

Formülasyon pH'larının değişimi ile verapamil çözeltilerinin stabilitesi arasındaki ilişki incelendiğinde, V.II kodlu formülasyonun en stabil, V.V kodlu formülasyonun ise en dayanıksız formülasyon olduğu görülmüştür. Buna göre formülasyonların pH'sının azalması ile stabilitenin arttığı düşünülmektedir.

Otoklav içi yerleşimde ise, V.I ve V.V kodlu formülasyonlar dışındaki bütün formülasyonların üst rafta bulunan örneklerinin daha fazla oranda bozunduğu görülmüştür. V.I ve V.V kodlu formülasyonlarda ise alt raftaki örnekler daha fazla miktarda bozunmuştur. Bunun, daha önce benzer

şekildeki sonuçlara rastlanan etken maddeler için açıklandığı gibi, otoklav içinde alt rafın kenar konumunda yerleşime dayalı olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak, otoklavda sterilize edilen preparatların pH'ları üzerine sterilizasyon sıcaklığı ve süresinin etkisi incelendiğinde, pH değişimi üzerinde doğrusal ve belirgin bir etkisi olmadığı kanısına varılmıştır. Otoklavlama sonunda etken madde miktarında görülen değişimin ise maddenin hazırlandığı pH'ya bağlı olduğu, otoklavlama sırasındaki değişiminden çok fazla etkilenmediği düşünülmektedir.

6.3. Sterilizasyon süresine bağlı değişimlerin incelenmesi

Çalışmamızın amaçlarından birini oluşturan sterilizasyon sıcaklığı ve süresine bağlı olarak satabilitedeki değişikliklerin incelendiği bu bölümde, 121°C sıcaklıkta maddelerin 20,30 ve 60 dakika otoklavlanmasının doğruluğu sonuçlar irdelenecektir.

Bütün aminofilin formülasyonlarında sterilizasyon süresine bağlı olarak az yada çok değişiklik meydana gelmektedir. En çok bozulan formülasyon, A.II kodlu pH 10,0 alkali borat tamponu çözeltisidir. Bunun nedeninin pH'ya bağlı olduğu, pH'nın artması ile teofilin-etilen diamin bağlarının zayıfladığı ve teofilinin daha kolay ve çok miktarda serbest kalması sonucu olduğu düşünülmektedir.

Aminofilin, formülasyonları içerisinde en dayanıklı formülasyon ise A.I kodlu pH 8,8 alkali borat tamponu çözeltisidir. Bu sonuca göre aminofilin çözeltileri sterilizasyon sıcaklığından daha az etkilendiği için bunların referans eserlerde verilen pH aralığının alt sınırına yakın pH'larda hazırlanması ve 121°Cde 20 dakika sterilize edilmesi uygun görülmektedir.

Furosemid formülasyonlarının otoklavlama süresine bağlı değişimi incelendiğinde, F.V kodlu formülasyonun daha fazla bozunduğu görülmüştür. Bu sonucun F.V. kodlu formülasyonun Lasix ® adlı piyasa pre-

paratı olarak ikinci defa otoklavlanmasından ileri geldiği düşünülmektedir. Aynı durum aminofilin formülasyonlarında ikinci sırada en fazla bozunan A.VI kodlu piyasa preparatı Aminocardol®'de de görülmüştür.

Furosemid formülasyonları içerisinde sterilizasyona en dayanıklı olanı F.II kodlu pH 9,2 fosfat tamponu çözeltisidir. Bu formülasyon A.I kodlu formülasyondan farklı şekilde, referanslarda verilen pH aralığının üst sınırına yaklaşıldığında ve 20 dakikalık sterilizasyonda çok daha stabildir.

Prokain formülasyonlarının sterilizasyon süresine bağlı olarak değişimi incelendiğinde, N.III kodlu formülasyonun 60 dakika sterilize edilmesi sonunda içeriğinin % 75,0 civarına düştüğü görülmüştür. Bu olayın N.III kodlu (pH 5,0 Mc İlvaine Sitrat tamponu çözeltisi) formülasyonda bulunan iyonlar ile etken maddenin otoklavlama sırasındaki yüksek sıcaklıkta etkileşmesi sonucu pH'da meydana gelen artışa bağlı olduğu düşünülmektedir.

En dayanıklı prokain formülasyonu ise N.I kodlu, distile sudaki çözeltisidir. Parateral amaçla kullanılmak üzere bu etken madde formülasyonlarının distile su içerisinde hazırlanması ve 121°C de 20 dakika sterilize edilmeleri gerekmektedir.

Promazin formülasyonlarında sterilizasyon sıcaklığından en çok etkilenen formülasyon P.III kodlu distile sulu çözeltisidir. Formülasyonda sterilizasyon süresinin arttırılmasına bağlı olarak oluşan pembe renklenme ise maddenin fiziksel olarak da stabil olmadığını göstermektedir. Daha dayanıklı çözeltilerinin hazırlanması için, referans eserlerde verilen pH aralığının alt sınırına kaydırılmış pH derecesine sahip formülasyonların geliştirilmesi ile 121°C'de 20 dakika sterilize edilmesi önerilebilir.

Verapamil formülasyonları da sterilizasyon sıcaklığı ve süresinden etkilenmektedir. En az etkilenen formülasyon V.II kodlu pH-4,5 fosfat tamponu çözeltisidir. En çok bozunanı ise V.VI kodlu piyasa preparatı olan İsoptin ® olarak görülmüştür. Bunun da aminofilin ve furosemidde olduğu gibi piyasa preparatı olması nedeni ile ikinci kez sterilize edilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak, bütün maddeler otoklav ile sterilizasyon sırasında sıcaklık ve süreden etkilenmektedir. Etkileşim sterilizasyon süresi ile orantılı olarak artmaktadır. Her ne kadar 20 dakikalık sterilizasyon sonucu oluşan bozunmalar kabul edilebilir sınırlar içinde kalsa da, sterilizasyon bitiminde otoklavın soğuma süresi boyunca preparatların maruz kaldığı uzun süreli yüksek sıcaklıklar bütün formülasyonlar için sakıncalı olmaktadır.

6.3.1. Otoklav içi yerleşime dayalı değişimlerin incelenmesi.

Bu bölümde maddelerin sterilizasyonu sırasında otoklava yüklenmeleri buldukları konuma göre stabilitelerinin ne kadar değiştiğinin incelenmesi amacı ile, otoklav içinde alt ve üst raflarda 3 ayrı konuma yerleştirilen örneklerin, 121°C'de 20,30 ve 60 dakikalık sterilizasyonları sonucunda oluşan değişiklikler ele alınmıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre; merkezde bulunan örneklerin kenardakilere oranla daha az bozunduğu izlenmektedir. Kenarda bulunanlardan da otoklav kapağına göre uzak konumda bulunan örnekler, kapağa yakın konumdaki örneklerden daha az bozunmuştur. Alt ve üst raflar karşılaştırıldığında, üst raftaki örneklerin daha fazla bozunma gösterdiği bulunmuştur.

Bu farklılıkların sterilizasyon sırasında otoklav içinde kalmış olan havadan ileri gelebileceği düşünülebilir. Fakat çalışmanın ön incelemeleri sırasında bu gibi durumları ve bütün maddelerin eşit sürede aynı ısıya maruz kalmalarının sağlanması amacı ile otoklavın işlem süresi belirlenmiş ve bütün deneylerde bu süreler kullanılmıştır.

Bu durumda ikinci olarak akla gelen, yükleme matrisinin tam dolu olması ve sterilize edilen materyalin çok küçük olması nedeni ile doğrudan delikli ızgaranın üzerine yerleştirilemediğinden dolayı, tepsilere yerleştirilerek sterilize edilmesi sonucunda, sıcak buharın bütün materyale tam olarak penet-

re olamamasıdır. Bu düşünceye dayanılarak, merkezdeki örnekler sıcak buharın yeterince ulaşamaması nedeni ile daha az bozunmanın görüldüğü kanısına varılmıştır.

Raflar arasındaki farka gelince; alt rafta bulunan örneklerin buharın çıkışına daha yakın olması nedeniyle daha çok bozunmaları beklenirken, tam tersi bir durum gözlenmiştir. Bunun nedeni, kullanılan otoklavda örneklerin 2 raf üzerine yerleştirilmesi sonucunda iki tepsi arasında kalan aralığın azalması ve sıcak buharın burada yoğun bir şekilde bulunması ve yayılması dolayısıyla etkisini tam olarak gösteremesi olarak düşünülmektedir. Üst rafta böyle bir durum olmadığı için örneklerin hemen hemen hepsi yüksek ısıya maruz kalıp bozunmaktadır.

Sonuç olarak, üst rafta ve kapağa en yakın konumda bulunan örnekler daha fazla ısıya maruz kaldıkları için en çok bozunmayı bunlar göstermektedir.

6.3.2. Farklı otoklav kullanılmasına dayalı değişimlerin incelenmesi

Otoklav sterilizasyonu sırasında görülen bozunmaların incelendiği çalışmamızda farklı otoklavlar, kullanılmasının bozunma üzerinde bir değişiklik oluşturup oluşturmadığının incelenmesi amacı ile bölümümüzde bu çalışma için kullanılan otoklavdan başka Gülhane Askeri Tıp Akademisi Eczacılık Bölümünde bulunan büyük kapasiteli bir otoklav da kullanılmıştır. Burada da otoklav içinde 3 ayrı konumda bulunan örnekler 20,30 ve 60 dakika 121°C'de sterilize edilmişlerdir.

Elde edilen sonuçlara göre, büyük kapasiteli otoklavda pilot imalat için kullanılan otoklavda görülenden daha fazla bozunma olduğu izlenmiştir. Otoklav hacminin çok büyük olması ve ölçüm yaptığımız örneklerin 10 ml'lik flakonlar olduğu düşünülürse bunların yükleme kapasitesinin çok altında yer tutmaları nedeniyle daha yoğun ısıya maruz kalmaları doğaldır. Bozunma miktarının fazla olmasının bu nedenden ileri geldiği düşünülmektedir.

Ayrıca otoklav içinde farklı konumlarda bulunan örneklerden alt rafta olanların daha çok bozunma gösterdikleri tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak, ince gözenekli tepsiler üzerine yerleştirilen örneklerin 500 ml'lik büyük şişelerle desteklenmesine karşılık, alttan gelen sıcak buhara daha fazla maruz kalması olduğu düşünülmektedir.

6.4. Hızlandırılmış Stabilitate Test Sonuçlarının İncelenmesi.

Hem etken maddelerin değişik tamponlardaki ve sudaki çözeltileri, hem de piyasa preparatlarının otoklavlanmasının, ilacın raf ömrü üzerine etkisi, 70°, 80° ve 90°C sıcaklıklarda incelenmiştir.

Otoklavlanmış ve otoklavlanmamış olmasının etken madde miktarı üzerine etkisinin incelenmesi amacı ile bu çözeltilerde 70°, ve 80° de 60 güne kadar sürdürülen deneylerde, 3,24,48,72,288,576,840 ve 1440. saatlerde örnekler alınarak ölçümler yapılmıştır. Bulunan bu değerler kullanılarak değişik kinetik bozunma denklemleri yardımı ile ön analizler yapılmıştır. Bu ön incelemeler sonucunda, en küçük kareler yöntemine göre yapılan regresyon analizlerinde, aminofilinin 0° kinetik bozuma denklemi ile, diğer maddelerin ise 1.° kinetik bozunma denklemi ile diğer denklem serilerine oranla daha yüksek determinasyon katsayısı değerleri verdiklerine dayanarak, aminofilinin 0° kinetik, diğer etken maddelerin ise 1°kinetik ile bozunduğu kanısına varılmıştır. Literatür verileri de bu sonuçları doğrulamaktadır(23,37,43,53).

Regresyon analizi sonuçları yardımı ile 0° ve 1° kinetik bozunma denklemleri ve parametrelerinden hesaplanan 0° ve 1° kinetik parçalanma hız sabitelerinden hareketle ve Arrhenius denkleminde yararlanarak, araştırmada kullanılan sıcaklık sınırları içinde aktivasyon enerjileri saptanmıştır.

Bütün sonuçlar topluca incelendiğinde, otoklavlanmanın formülasyonların raf ömürlerini daha da azalttığı görülmektedir.

Formülasyonların hepsi topluca deneyler arasında tam bir paralellik görülmemektedir. Örneğin A.II kodlu formülasyon otoklavlama çalışmalarında daha çok bozunurken, hızlandırılmış stabilite incelemelerinde A.VI kodlu preparat daha çok bozunmaktadır. Bunun hızlandırılmış testler sırasında kullanılan yüksek sıcaklıkların, normal koşullarda meydana gelmesi mümkün olmayan reaksiyonlara neden olmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

6.5. Sonuç:

İlaç sanayiinde son derece titiz çalışmalar sonucu hazırlanan parenteral preparatların ısı ile yapılan sterilizasyon işlemleri sırasında otoklavda tatbik edilen sıcaklık ve işlem süresinin bir çok stabilite problemini de beraberinde getirdiği anlaşılmaktadır.

Özellikle ısıya duyarlı bazı etken maddelerin çözeltileri daha imalat aşamasında aktivite kaybına uğrayıp, tedavi değerini kaydadeğer oranda kaybedebileceklerdir. Zira etken madde çözeltileri ve piyasa preparatları otoklav ile sterilizasyon sırasında sıcaklık ve süreye bağlı olarak az veya çok etkilenmektedir.

121°C'de 20 dakika, 30 dakika ve 1 saatlik sürelerde gerçekleştirilen sterilizasyon işlemi sonunda maddelerin sürenin artmasından etkilendiği, fakat bunun doğrusal bir şekilde olmadığı görülmüştür. Deneyler sonunda etken maddelerin farklı ortamlardaki çözeltileri içerisinde A.I. (pH 8,8 alkali borat tamponu) F.II. (pH 9,2 alkali borat tamponu) N.I. (distile su) P.I. (pH 4,0 fosfat tamponu) ve V.II. (pH 4,5 fosfat tamponu) kodlu formülasyonların daha az bozunduğu, dolayısı ile daha stabil oldukları gözlenmiştir. Hızlandırılmış stabilite testleri de bu sonuçları destekler görülmektedir. Yüksek sıcaklıklarda yürütülen bu testler çok kesin sonuçlar vermemesine karşın, daha kısa sürede bir cevap alabilmek için sıkça kullanılmaktadır. Bu çalışma sırasında yaptığımız hızlandırılmış stabilite incelemeleri ile otoklavlanmanın etken

maddelerin raf ömürlerini ne dereceye kadar etkilediği araştırılmıştır. İncelemelerimiz sonucunda otoklavlanmanın formülasyonların raf ömürlerini azaltıcı rol oynadığı izlenmiştir.

Ayrıca, otoklav içinde farklı yerleşim ve, farklı büyüklükte otoklav kullanımı ile yapılan setirilzasyonun etken madde miktarı üzerine etkisi incelendiğinde, merkezde bulunan örneklerin kenarda kalan örneklere göre daha az bozunduğu ve farklı büyüklükteki otoklavlarla yapılan sterilizasyonun etkilerinin ise çok farklı olmadığı anlaşılmıştır. Farklı otoklavlarda görülen az miktardaki değişimin otoklav hacmine göre yapılan yükleme socu ısı yoğunluğunun farklı olmasından ileri geldiği düşünülmektedir.

Bunların yanısıra, formülasyonların pH'larının referans eserlerde verilen pH aralığının alt ve üst sınırlarına kaydırılması ile yapılan incelemeler sonucunda, etken maddelerin farklı şekilde etkilendiği görülmüştür. Bazısı pH aralığının üst sınırında stabil kalırken (Furosemid pH 9,2 alkali borat tamponu: F.II.) bir kısmı alt sınıra yaklaşıldığında (Aminofilin pH 8,8 alkali borat tamponu: A.I; Promazin pH 4,0 fosfat tamponu: P.I; Verapamil pH 4,5 fosfat tamponu: V.II) diğer bir kısmı da pH aralığının sınırları içerisinde (prokain distile su çözeltisi: N.I) stabil kalmaktadır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre; parenteral preparatların hazırlanması sırasında sterilizasyon için uygulanan sıcaklık ve sürenin, etken maddeler üzerindeki etkisinin, daha preformülasyon çalışmaları sırasında dikkatle ele alınarak incelenmesi gerekli görülmektedir. Bu incelemeler ile, ilacın imali sırasında kullanılacak, en az bozunma ile en iyi sterilitiyi sağlayacak sterilizasyon yönteminin her madde için valide edilmesi gerektiği anlaşılmaktadır.

7. ÖZET

Bu çalışmada otoklavlanarak sterilize edilen parenteral preparatlarda sterilizasyon sıcaklığı ve süresine dayalı olarak etken madde stabilitesinde meydana gelen değişimler belli sınırlar içinde incelenmiştir. Bu amaçla ülkemizde tedavide kullanılan ilaçlardan aminofilin, furosemid, prokain promazin ve verapamil ele alınmıştır. Bunların literatürde yer alan optimal kullanım pH aralıklarının alt ve üst sınırına yakın pH'larda hazırlanan tampon sistemleri içindeki ve distile sudaki çözeltileri ile halen piyasada bulunabilen preparatları araştırmamızda kullanılmıştır. Otoklavlamanın etken maddenin raf ömrüne etkisinin olup olmadığının araştırılması, otoklav içinde farklı konumlarda yerleşimin preparatların bozunması üzerine etkisinin araştırılması, farklı kapasitedeki otoklavlar arasında sterilizasyonun stabiliteye etkisinin araştırılması gibi amaçlarla etken madde çözeltileri 121°C de 20 dakika, 30 dakika ve 1 saatlik sürelerde amaca uygun şekilde sterilizasyona tabi tutulmuşlardır. Otoklavlamanın preparatların raf ömrü üzerine etkisinin kısa süre içinde araştırılması için yapılan hızlandırılmış stabilite çalışmalarında örnekler 121°C de 20 dakika otoklavlanmış ve 70-90°C arasındaki sıcaklıklarda tutularak incelenmişlerdir.

Elde edilen sonuçlara göre örnek olarak seçilen etken maddelerin piyasa preparatlarının ve benzer yapıya sahip olarak kaynaklarda belirtilen optimal kullanım pH aralığının alt ve üst sınırındaki tampon çözeltileri ile hazırlanan formülasyonların sterilizasyon için kullanılan otoklavlama şartlarından değişik oranlarda etkilendiği anlaşılmıştır. Sterilizasyon süresinin değişmesi ile ortaya çıkan bozunma miktarındaki oynamalar preparatların otoklav içinde merkezde veya kenar konumunda bulunması, değişik kapasitedeki otoklav ile sterilizasyonun yürütülmesi gibi etkenlere bağlı olarak da değişmektedir.

Sonuç da parenteral preparatların üretimleri sırasında uygulanan otoklav sterilizasyonunun etken maddelerin stabilitesi üzerine etkisinin çeşitli teknik faktörlere bağlı olarak değişik oranlarda ortaya çıktığı ve formülasyonlar kimyasal ve fiziksel olarak aşırı derecede bozunma göstermeseler bile etken madde miktarlarında ortaya çıkan değişikliğin bu tür özel şartlara sahip preparatların son kullanım tarihlerini etkileyebileceği görüşüne varılmıştır.



8. SUMMARY

Investigation On The Stabilities Of Some Parenteral Preparations Sterilized By Autoclaving As Depending On The Sterilization Temperature.

In this study, the changes that have occurred in the effective agent stabilization depending on sterilization heat and time on the parenteral preparation that have been sterilized by autoclaving have partly been investigated. For this reason we have used such medicines as aminophyllin, furosemid, procain, promazin and verapamil, which are used in treatment in our country. The preparations which have been being used and commercially available and the solutions that is in the distilled water and the solutions that have been mentioned in the literature, prepared at the pH according to the bottom and top limits of optimum pH spaces have been used in our investigation. The effective agent solutions have been sterilized in accordance with our aim at 121°C for 20 minutes, 30 minutes and 1 hour duration for the purpose of investigating whether autoclaving has any influence on the effective agent, and shelf-life whether the different conditioning in the autoclave has any effect on the deterioration of the preparations, and the effect of sterilization on stability between autoclaves which have different capacity. The specimens have been examined by holding at 70°C-90°C and autoclaved at 121°C for 20 minutes, in the accelerated stability studies that was done in order to investigate the effect of autoclaving on the preparations shelf-life, in a short time.

According to obtained results, the formulas that have been prepared with the effective agents market preparations that was chosen as specimens, and the buffer solutions which have been mentioned in the resources being in the same structure and at the bottom and top optimum used pH space, affected

at different rates in the condition which is used for sterilization. The stability of the deterioration that occurred with the change at the sterilization period has also changed depending on such effects, as whether the preparations are at the centres or at the edges of the autoclave, and whether the sterilization being made in the different capacity autoclaves.

As a result it has been observed that the effect of autoclave sterilization which were used during the production of parenteral preparations, on the stability of effective agent occurred at different proportions depending on various technical factors. Even though the formulations weren't seen extremely deteriorated physically and chemically it has been concluded that the difference on the amount of effective agent would influence expiration date such preparations that have special conditions.

9. KAYNAKÇA

1. AKERS. M. J.: Preformulation Scening of Antioxidant Efficiency in Parenteral Solutions. J. Parenter. Drug. Assoc. 38: 346 - 356 (1979)
2. AKERS. M. J., FİTES, A. L., ROBINSON, R. L.: Formulation Design and Development of Parenteral Suspensions. J. Parenter. Sci. Technol. 41: 88 - 96 (1987)
3. ANALİZ Sertifikası No: 055 A 659 (25.02. 1992) Türk Hoechts T.A.Ş., İstanbul.
4. ANALİZ Sertifikası No: 3275 (10.02. 1992) Bifa A.Ş., İstanbul.
5. ANGELOTTİ, R. J., MARGANSKİ, J.H., BUTLER, T.F.: Influence of Spore Moisture Content on the Dry Heat Resistance of *B. subtilis*. App. Microbiol. 16: 735 - 745 (1968).
6. ARFAT, O.: Enjeksiyonluk Glukoz Çözeltilerinin Stabilitesi Üzerine Çalışmalar. Gülhane Askeri Tıp Akademisi Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 1976.
7. AULTON M.E.: Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design, Edinburg, ELBS Published pp: 359 - 380 (1990).
8. AVİS, K.E.: Sterile Products. İn: LACHMAN, L., LİEBERMAN H.A., KANIG, J.L.: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3 th ed., Philadelphia, Lea and Febiger, pp: 639 - 677, 1986.
9. AVİS, K.E.: Parenteral Preparations. İn: Remington's Pharmaceutical Sciences 18 th ed. Easton, Pennsylvania, Publishing Company, pp. 1545 - 1569, 1990.
10. AVİS, K.E., AKERS, M.J.: Sterilization. İn: LACHMAN, L., LİEBERMAN, H.A., KANIG, J.L.: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3 th ed., Philadelphia, Lea and Febiger, pp: 619 - 638, 1986.

11. AVIS, K.E., MILLER, W.A., PHILLIPS, B.G.: Parenteral Medication. In: HOOVER, J.E.: Dispensing of Medication. 7 th. ed., Pennsylvania, Mack Publishing Company, pp: 255 - 295, 1976.
12. AVRUPA FARMAKOPESİ, Published Maisonneuve S.A., 1971.
13. BHARGAVA, V.O., RAHMAN, S., NEWTON, D.W.: Light Sensitivity of Prepared Solutions of Amphotericin B. *Am. J. Hosp. Pharm.* 46: 104 - 107, 1989.
14. BLOCK, S.S.: Disinfection, Sterilization and Preservation. 2 th. ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1977.
15. BODDAPATI, S.: Physicochemical Properties of Aminophylline-Dextrose Injection Admixtures. *Am. J. Hosp. Pharm.* 39: 108 - 112, 1982.
16. BODIN, J.I. TAUB, A.: Polyethylene Bolycol 400 as a Stabilizing Solvent in Parenteral Pentobarbital Sodium Solutions. *J. Am. Pharm. Assoc.* 44: 296 - 301, 1955.
17. BOTT, D.E., HOPPLEY, P.J., LEACH, R.H.: Studies with Caloreen, a Glucose Polymer Mixture. *Pharm. J.* 30: 583 - 584, 1970.
18. BOWIE, H.M., HAYLOR, V.: Stability of Heparin in Sodium Chloride Solution. *J. Clin. Pharm.* 3: 211 - 214, 1978.
19. BOYLAN, J.C., FITES, A.L.: Parenteral Products. In: BANKER, G.S., RHODES C.T.: Modern Pharmaceutic, 2 th. ed., Revised and Expanded. New York, Marcel Dekker Inc., pp: 491 - 538, 1990.
20. BOYLAN, J.C., ROBINSON, R.L.: Rheological Stability of a Procaine Penicillin G. Suspension. *J. Pharm. Sci.* 57: 1796 - 1797, 1968.
21. BRITISH PHARMACOPEA (B.P. 1988), University Printing House, Cambridge, 1988.
22. BUCKLES, J., WALTERS, V.: The Stability of Amitriptyline Hydrochloride in Aqueous Solution. *J. Clin. Pharm.* 1: 107 - 112, 1976.

23. BUNDGAARD, H., NORGAARD, T., MORK NIELSEN, N.: Photodegradation and Hydrolysis of Furosemide and Furosemide Esters in aqueous solutions. *Int. J. Pharm.* 42: 217 - 224, 1988.
24. BUTTLER, L.D., HAYDU, E.J., CHRAI, S.: Steam Sterilization of Rubber Closures in Sealed Nylon Bags. *J. Parenter. Sci. Technol.* 36: 99 - 101, 1982.
25. CARSTENSEN, J.T.: *Drug Stability, Principles and Practices*. New York, Marcel Dekker Inc., pp: 341 - 346, 15 - 108, 1990.
26. CARSTENSEN, J.T., RODRIGUEZ - HORNEDO, N.: Expected Particle Size Distributions of Crystals Produced From Nonisothermal Recrystallization. *J. Pharm. Sci.* 74: 1322 - 1325, 1985.
27. CLARKE's Isolation and identification of Drugs, 2 th. ed., London, The Pharmaceutical Press, 1986.
28. COOK, A.P., MACLEOD, T.M., APPLETON, J.D.: HPLC Studies on the Degradation Profiles of Glucose 5% Solutions Subjected to Heat Sterilization in a Microprocessor - Controlled Autoclave. *J. Clin. Pharm. Ther.* 14: 183 - 195, 1989.
29. COOKSON, B.D., HOFFMAN, P.N., MACDONALD, J.: Heat Stability of Cialit. *Pharm. J.* 28: 285 - 286, 1987.
30. CONNOR, J.T.: In Process of Closure - Seal Integrity. *J. Parenter. Drug. Assoc.* 37: 4 - 19, 1983.
31. CROSS, J.: Steam Sterilisable Ultrafiltration Membranes, *Manuf. Chem.* 60: 25 - 27, 1989.
32. DAVIS, S.S.: The Emulsion-obsolete Dosage Form or Novel Drug Delivers System and Therapeutic Agent *P.J. Clin. Pharm.* 1: 11 - 27, 1976.
33. DEEKS, T., DAVIS, S., NASH, S.: Stability of an Intratecal Morphine Injection Formulation *Pharm J.* 30: 495 - 497, 1983.

34. DELUCA P.P: Sterile Products. in: DITTERT, L.W. Srowls' American Pharmacy, 7 th. ed, Philadelphia-Toronto, J.B. Lippincott Com. pp: 434-491 - 1974.
35. DELUCA P.P., BOYLAN, J.C.: Formulation of Small Volume Parenterals. In: AVIS H.E., LACHMAN, L., LIBERMAN H.A.: Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medication, Volume I. New York, Marcel Dekker Inc., pp: 139 - 201, 1984.
36. DOLBY, J., GUNNARSSON, B., KRONBERG, L., WIKNER, H.: Stability of Chlorhexidine When Autoclaving. Pharm. Acta Helv. 47: 615 - 620, 1972.
37. DOMINGUEZ-GIL, A., CADORNIGA, R.: Estabilizacion Del Chlorhidrato de Procaina Con Butanodioles. Il Farmaco-Ed. Pr. 26: 405 - 419, 1971.
38. DU PLESSIS, J., VAN WyK, C.J., ACKERMANN, C.: The Stability of Parenteral Fat Emulsion in Nutrition Mixtures J. Clin. Pharm. Ther. 12: 307 - 318, 1987.
39. ERNST, R.R., SHULL, J.J.: Ethylene Oxide Gaseous Sterilization. I. Concentration and Temperature Effects. Appl. Microbiol. 10: 341 - 347, 1962.
40. ERNST, R. S., SHULL, J.J.: Ethylene Oxide Gaseous Sterilization. II. Influence of Method of Humidification. Appl. Microbiol. 10: 337 - 340, 1962.
41. FLYNN, G.L.: Buffers-pH Control Within Pharmaceutical Systems. J. Parenter. Drug Assoc. 34: 139 - 162, 1980.
42. GAY, M.: Alternative Heat Treatment for Solutions Sensitive to Heat. Pharm. Ind. 53: 776 - 778, 1991.
43. GHANEKAR, A.G., DAS GUPTA, V., GIBBS. Jr., C.W.: Stability of Furosemide in Aqueous Systems. J. Pharm. Sci. 67: 808 - 811, 1978.

44. GILBERT, C.L., GAMBILL, V.M., SPINER, D.R., HOFFMAN, R.K. Effect of Moisture in Ethylene Oxide Sterilization. *Appl. Microbiol.* 12: 496 - 503, 1964.
45. GRIMM, W., THOMAE, K.: *Stability Testing of Drug Products*. Stuttgart, Verlagsgesellschaft., 1987.
46. GROVES, M.J.: *Parenteral Products*. W. Heineman Medical Books. 1973.
47. GÜVEN, K.C.: *Eczacılık Teknolojisi - II*. İstanbul, Fatih Yayınevi Matbaası, 1987.
48. GÜVENER, B.: Stability of Ranitidine Hydrochloride in Aqueous Solutions. *Acta Pharm. Turcica*, 30: 19 - 24, 1988.
49. HABİB, M.J., ASKER, A.F.: Influence of Certain Additives on the Photostability of Colchicine Solutions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 15: 845 - 849, 1989.
50. HALABY, S.F., MATTOCKS, A.M.: Absorption of Sodium Bisulfite from Peritoneal Dialysis Solutions. *J. Pharm. Sci.* 54: 52 - 55, 1965.
51. HARDWIDGE, E. A., CHRAI, S.S., DAWSON, F.W., RADOWITZ, C.: Validation of Filtration Processes Used for Sterilization of Liquids. *J. Parenter. Sci. Technol.* 38: 37 - 43, 1984.
52. HASEGAWA, G.R., EDER, J.F.: Visual Compatibility of Dobutamine Hydrochloride with Other Injectable Drugs. *Am. J. Hosp. Pharm.* 41: 949 - 951, 1984.
53. HIGUCHI, T., BUSSE, L. W., Heat Sterilization of Thermally Labile Solutions. *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.* 39: 411 - 412, 1950.
54. HOFFMAN, R.K., GAMBILL, V.M., BUCHANAN, L. M.: Effects of Cells Moisture on the Thermal Inactivation Rate of Bacterial Spores. *Appl. Microbiol.* 16 : 1240-1244, 1968.

55. ISHII, F., TAKAMURA, A., OGATA, H.: Compatibility of Intravenous Fat Emulsions with Prodrug Amino Acids. *J. Pharm, Phamacol.* 40: 89 - 92, 1988.
56. İZGÜ, E.: Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji - I. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1984.
57. İZGÜ, E.: Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji - II. Ankara, Ankara Üniversitesi Basımevi, 1983.
58. İZGÜ, E., CANEFE, K.: Türkiye'de Kullanılan Plastik Ana Maddeleri Arasındaki ilişkiler Üzerinde Araştırmalar. *Doğa.* 1: 82 - 88, 1977.
59. JEEPSON, R. I., GROVES, M.J., YALABIK, H.S.: The Particle Size Distribution of Emulsions Containing Diazepam for Intravenous Use. *J. Clin. Pharm.* 1: 123 - 127, 1976.
60. JOHNSON, C.E., LLOYD, C.W., MESAROS, J.L., RUBLEY, G.J.: Compatibility of Aminophylline and Verapamil in Intravenous Admixtures. *Am. J. Hops. Pharm.* 46: 97 - 100, 1989.
61. JOHNSON, O. L., WASHINGTON, C., DAVIS, S. S.: Thermal Stability of Fluorocarbon Emulsions that Transport Oxygen. *Int. J. Pharm.* 59: 131 - 135, 1990.
62. JOHNSON, O.L., WASHINGTON, C., DAVIS, S. S.: Long-term Stability Studies of Fluorocarbon Oxygen Transport Emulsions. *Int. J. Pharm.* 63: 65 - 72, 1990.
63. JOHNSON, O. L., WASHINGTON, C., DAVIS, S. S. SCHAUPP, K.: The Destabilization of Parenteral Feeding Emulsions by Heparin, *Int. J. Pharm.* 53: 237 - 240, 1989.
64. KAYAALP, S. O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2., 3. baskı, Ankara, Ulucan Matbaası, 1985.
65. KAYE, S., PHILLIPS, C. R.: The Sterilizing Action of Gaseous Ethylene Oxide. *Am. J. Hyg.* 50: 296 - 306, 1949.

66. KIRK, B., HAMBLETON, R., HOSKINS, H.T.; A Model for Predicting the Stability of Autoclaved Pharmaceuticals Using Real Time Computer Integration Techniques J. Parenter. Sci. Technol 39:89-93, 1985
67. LACHMAN, L. SHETH, P.B., URBANYI, T.: Lined and Unlined Stoppers for Multiple-Dose Vial Solutions I. J.Pharm. Sci. 53:211-218, 1964
68. LEE, M.G., FENTON-MAY, V., TAR, M., TREDREE, R: HPLC Studies on the Degradation Profiles of Glucose 5% Solutions Subjected to Heat Sterilization in a Microprocessor-Controlled Autoclave. J.Clin. Pharm. 3: 179-184, 1978.
69. LEVY, M.J., BENITA, S.: Short-and Long- Term Stability Assessment of a New Injectable Diazepam Submicron Emulsion. J.Parenter. Sci. Technol. 45:101-107,1991
70. MAIR, A.E., McB. MILLER, J.H.: Effect of Sterilization by Autoclaving on the Stability of Eye Drops of Pilocarpine Hydrochloride and Physostigmine Sulphate. J.Clin. Hosp. Pharm. 9:217-224,1984.
71. MANZO, R.H., LUNA, E., ALLEMANDI, D.A.: Use of Differential Scanning Potentiometry in Pharmaceutical Analysis. J. Pharm. Sci. 80:80-84, 1991
72. MARCUS, A.D., STANLEY, J.L.: Stability of the Cobalamin Moiety in Buffered Aqueous Solutions of Hydroxocobalamin. J. Pharm. Sci. 53: 91-94, 1964
73. MARINO, F.J., BENJAMIN, F. : Industrial Sterilization. In: AVIS, K.E., LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A.:Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications Volume II. New York, Marcel Dekker Inc. pp: 1-54, 1984
74. MARSHALL, B.J., MUARRELL, W.G. SCOTT, W.J.: The Effect of Water Activity Solutes and Temperature on the Viability and Heat Resistance of Freeze Dried Bacterial Spores. J. Gen. Microbiol, 31: 451, 1963

75. MARTÍN, A.N., SWARBRICK, J., CAMMARATA, A: Physical Pharmacy, 2th. ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1970.
76. Mc. DONALD, C., PARKIN, J.E, RICHARDSON, C.A, SWEIDAN, M.: Stability of Solutions of Histamine Acid Phosphate After Sterilization By Heating in an Autoclave. J. Clin. Pharm. Ther. 15:41-44, 1990
77. MC VEAN, D.E, TUERCK, P.A., CHRISTENSON, G.L., CARSTENSEN, J.T.: Inadequacies in Leakage Test Procedures for Flame-Sealed Ampuls, J.Pharm. Sci. 61: 1609-1610, 1972
78. MENDENHALL, D.W.: Stability of Parenterals. Drug Dev. Ind. Pharm. 10: 1297-1342, 1984
79. MENZIES, A.R., BENOLIEL. D.M., EDWARDS, H.E.: The Effects of Autoclaving on the Physical Properties and Biological Activity of Parenteral Heparin Preparations. J. Pharm. Pharmacol. 41: 512-516, 1989
80. MOLLICA, J.A., AHUJA, S: Stability of Pharmaceutical, J.Pharm. Sci. 67:443-455, 1978
81. MOORE, D.E., SITHIPITAKS, V.: Photolytic Degradation of Frusemide. J.Pharm. Pharmacol. 35:489-493
82. MURRAY, J.B., AL-SHORA, H.I.: Stability of Cocaine in Aqueous Solution. J.Clin. Pharm. 3:1-6, 1978
83. MURRELL, W.G., SCOTT, W.J.: The Heat Resistance of Bacterial Spores at Various Water Activities. J.Gen. Microbiol. 43:411- , 1966.
84. MÜHLEBACH, S., GRAF, B., SAMMERMEYER, K.: Stabilitätsuntersuchungen an Parenteralen Lipidemulsionen nach Thermischer und Mechanischer Belastung Der Sudanrot- Test als Einfache Testmethode. Pharm. Acta Helv. 62:130-133, 1987.
85. NEIL, J.M., FELL, A.F., SMITH, G: Evaluation of the stability of Frusemide in Intravenous Infusions by Reversed-Phase High-Performance Liquida Chromatography. Int, J. Pharm. 22:105-126, 1984

86. OLSON, W.P. GROVES, M.J.: Aseptic Pharmaceutical manufacturing Technology, For the 1990 s., 1 th. ed. USA, Interpharm Press, 1987.
87. PARASRAMPURIA, J. and DASGUPTA V.: Preformulation Studies of Acetazolamide : Effect of pH, Two Buffer Species, Ionic Strength, and Temperature on Its Stability. *J. Pharm. Sci.* 78:855-857, 1989.
88. PARKER , E.A: Compatibility Digest. Aminophyllin Intravenous. *Am.J.Hosp.Pharm* 27:67, 1970
89. PARROTT, E.L.: Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics, 3 th. ed. Minneapolis, Burgess Publishing Comp. , 1971.
90. PELHAM, L.D. :Rational Use of Intravenous Fat Emulsions. *Am.J.Hosp. Pharm.* 38:138-208, 1981.
- 91.PELLERIN et J., F., LETAVERNIER, F.: Etude de La Stabilité du Noramidopyrine Méthanesulfonate de Sodium par Chromatographie en Phase Gazeuse. *ann. Pharm. Franc.* 31: 161-166, 1973.
92. PHARMACOPÉ FRANÇAISE 8.Ed. Paris, 1965.
93. PHILLIPS, C.R., KAYE, S.The Sterilizing Action of Gaseous Ethylene Oxide II. sterilization of Contaminated Objects with Ethylene Oxide and Related Compaunds. *Am. J.Hyg.* 50:280-288, 1949.
94. PHILLIPS, G.B., O'NELL, : Sterilization. In: Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 th ed., Easton, Pennsylvania, Publishing Company pp. 1470-1480, 1990.
95. POLDERMAN, J.: Formulation and Preparation of Dosage Forms. North-Holland, Elsevier pp: 67-80,1977.
96. POPE, D.G.: Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug Product Stability (Part I) *Drug and Cosm. Ind.* 127: 54,56,59-60,62,116, 1980.
97. POPE, D.G.: Accelerated Stability Testing for Prediction of Drug and Product Stability (Part II.) *Drug and Cosm. Ind.* 127: 48,50,55,56,60,62,64-66, 110,112-116,1980.

98. PRANKERD, R.J., STELLA, V.J.: The Use of Oil-in- Water Emulsions as a vehicle for Parenteral Drug Administration, *J. Parenter. Sci. Technol.* 44: 139-149,1990.
99. PRITCHARD, J. Stability of Heparin Solutions. *J.Pharm. Pharmacol*, 16: 487-489, 1964.
100. RAWLINS, E.A.: Bentley's Textbook of Pharmaceutics 8 th. ed. London, Bailliere Tindall, 1977.
101. REED, K.W. YALKOWSKY, S.H.: Lysis of Human Red Blood Cells in the Presence of Various Cosolvents. *J.Parenter. Sci. Technol.* 39:64-68, 1985.
102. REED, K.W., YALKOWSKY, S.H.: Lysis of Human Red Blood Cells in the Presence of Various Cosolvent. Part II. Effect of Differing NaCl concentrations. *J. Parenter. Sci, Technol* 40:88-94, 1986
103. REYNOLD, J.E.F.,: Martindale, The Extra Pharmacopea, 29 th ed. London The Pharmaceutical Press, 1989.
104. ROBINSON, J.R.: Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems. New York, Marcel Dekker Inc. pp.: 174, 1978.
105. ROWBOTHAM, P.C., STANFORD, J.B. and SUGDEN J.K. Some Aspects of the Photochemical Degradation of Frusemide, *Pharm. Acta Helv.* 51: 304-307.1976.
106. ROYCE, A. and BOWLER, C.: Ethylene Oxide Sterilisation-Some Experiences and Some Practical Limitations. *J.Pharm. Pharmacol, Supplement*, 13: 87-94, 1961.
107. SALEN, S. HOOK, D.J.: Sterilisation of Procaine Hydrochloride by Gamma Irradiation, *J.Hosp. Pharm:* 30: 276-277,1972.
108. SANDELL. E.: Pharmaceutics, 2 th. ed. Stockholm, Swedish Pharmaceutical Press, pp : 123-157,1983.

109. SARTORIUS Corporation: Items of Interest on the Subject of Micro-and Ultrafiltration, *Manuf. Chem.* 60: 1-4,1989.
110. SCHMUTZ, C.W., MÜHLEBACH, S.F.: Stability of Succinylcholine Chloride Injection, *Am. J.Hosp. Pharm.* 48: 501-506,1991.
- 111.SCHROETER, L.C.: Sulfurous Acid Salts as Pharmaceutical Antioxidants. *J.Pharm. Sci.* 50:891-901,1961.
- 112.SCHWARTZ, M.A. BARA E, RUBYEZ, I. and GRANATEK, A.P.: Stability of Methicillin *J.Pharm.Sci.* 54: 149-150,1965.
113. SEWELL, G.J., VENABLES, B: Preparation of Renacidin Irrigation, *Am. J.Hosp. Pharm.* 42: 537,1985.
114. SHADOMY, S., BRUMMER, D.L., INGROFF, A.V.: Light Sensitivity of Prepared Solutions of Amphotericin B. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 107: 303-304, 1973.
- 115.SHAH, K.A., DAS GUPTA, V. STEWART, K.R.: Effect of pH, Chlorobutanol, Cysteine Hydrochloride, Ethylenediaminetetraacetic Acid, Propylene Glycol, Sodium Metabisulfite, and Sodium Sulfite on Furosemide Stability in Aqueous Solutions. *J.Pharm. Sci.* 63:594-596, 1980.
116. SHAH, K.A., and SIMONS, K.J. Physical, Chemical and Bioavailability Studies of Parenteral Diazepam Formulations Containing Propylene Glycol and Polyethylene Glycol 400. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 17: 1635-1654,1991.
117. SMITH, G., HANSON, K, and CLEMENTS , J.A.: Effects of Ascorbic Acid and Disodium Edetate on the Stability of Isoprenaline Hydrochloride Injection *J.Clin. Hosp. Pharm.* 9:209-215, 1984.
118. SIXSMITH, D.G., WATKINS,W.M. KOKWARO, G.O.: The Stability of Adrenaline Ophthalmic Solutions on Sterilization and Storage, *J.Clin. Hosp. Pharm.* 7:205-207, 1982.

119. SÜMBÜLOĞLU, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. Ankara, Matis Yayınları, 1978.
120. SYKES, G.: The Basis for "Sufficient of a Suitable Bacteriostatic" in injections. J. Pharm, Pharmacol, Supplement. 10: 40-46, 1958
121. SYNAVE, R., VERGOTE, A., REMON, J.P.: Stability of Procaine Hydrochloride in a Cardioplegic Solution Containing Bicarbonate. J.Clin.Hosp. Pharm. 10: 385-388, 1985.
122. TAKAMURA, A., ISHII, F., NORO, S., TANIFUJİ, M., NAKAJİMA, S.: Study of Intravenous Hyperalimentation: Effect of Selected Amino Acids on the stability of Intravenous Fat Emulsions. J.Pharm. Sci, 73: 91-94, 1984.
123. TAYLOR, J.B., SHARMA, S.C. and SIMPKINS, D.E.: Effect of sodium Metabisulphite and Anaerobic Processing Conditions on the Oxidative Degradation of Adrenaline Injection BP. Pharm. J. 26: 646-648, 1984.
124. TEBBETT, I.R., MELROSE, E, and REEVES, D.E.: Stability of Promazine as an Intravenous Infusion Pharm. J.2: 172,174,1986.
125. The Merck Index. 11 th. ed. Rahway. Merck and Co., Inc, 1983.
126. The United States Pharmacopca (USP XXI) 20 th. Rev. Mack Publishing Company. 1985.
127. THOMPSON, D.F., ALLEN, L.V., DESAI, S.R. and, RAO, P.S.: Compalibity of Furosemide with Aminoglycoside Admixtures, Am. J.Hosp. Pharm. 42:116-118, 1985.
128. TSE, F.L.S. and WELLİNG P.G.: Bioavaibility of Parenteral Doses I. Intravenous and Intramuscular Doses. J. Parenter. Drug Assoc. 34: 409-421,1980.
129. TSE, F.L.S., and WELLING, P.G.: Bioavailability of Parenteral Drugs II. Parenteral Doses Other than Intravenous and Intramuscular Routes. J.Parenter. Drug ASSOC. 34: 484-495, 1980.

130. TURCO, S.E., and KING, R.E.: Sterile Dosage Forms Their Preparation and Clinical Application. Philadelphia, Lea and Febiger, 1974.
131. USUI, F., CARSTENSEN J.T: Interactions in the Solid State I: Interactions of Sodium Bicarbonate and Tartaric Acid Under Compressed Conditions. J.Pharm. Sci. 74: 1293-1297,1985.
- 132.VAN DER GRAFF, M., SPANJERS, F., PLEKKENDOL, P., MENTINK, I, KWEE, B. and BRINKS, G.J.: Stability Studies on Preservatives in Water an 0,9 % Saline. Pharmaceutical R and D. Labs. Organon Int. Netherlands.
- 133 VEMURI, S.: The Formulation of Parenteral Products Drug and Cosm. Ind. 124:48,50,52-53,56,145-146,1979.
134. WASHINGTON, C.: Flocculation of Fat Emulsions in Mixed Electrolyte Systems. Int.J., Pharm. 58: 13-17, 1990.
- 135:WASHINGTON, C.: The Stability of Intravenous Fat Emulsions in Total Parenteral Nutrition Mixtures. Int. J.Pharm. 66:1-21, 1990.
- 136.WASHINGTON, C. and DAVIS, S.S.: Ageing Effects in Parenteral Fat Emulsions: The Role of Fatty Acids. Int. J.Pharm. 39: 33-37,1987.
137. WASHINGTON, C., CHAWLA, A., CHRISTY, N. and DAVIS. S.S.: The Electrokinetic Properties of phosphalipid- stabilized Fat Emulsions. Int. J. Pharm 54: 131-197,1989.
- 138.WANG, Y.C. and KOWAL, R.R.: Rewiew of Excipients and pH's for Parenteral Products Used in the United States J. Parenter. Drug. Assoc, 34:452-462, 1980.
139. WANG.Y.J, DAHL, T.C. LEESMAN. G.D. MONKHOUSE, D.C.: Optimization of Autoclave Cycles and Selection of Formulation for Parenteral Products, Part II: Effect of Counter-Ion on pH and Stability of Diatrizoie Acid at Autoclave Temperatures. J. Parenter. Sci. Technol. 38: 72-77, 1984.

140. WANG Y.J., LEESMANN, G.D, DAHL, T.C. and MONKHOUSE, D.C: Optimization of Autoclave Cycles and Selection of Formulation of Parenteral Products, Part I: Identification of Autoclave Conditions by a Nonisothermal Approach. *J. Parenter. Sci. Technol* 38: 68-71, 1984.
141. WANG, Y.J., LEESMANN, G.D., LIPSTEIN, M.E., BASCH, H.I. and MONKHOUSE, D.C.: Optimization of Autoclave Cycles and Selection of Formulation of Parenteral Products, Part III: Effect of Formulation Variables on Sporicidal Kinetics. *J. Parenter. Sci. Technol.* 38: 78-82, 1984.
142. WERMELING, D.P. RAPP, R.P., DELUCA, P.P. and PIECORD J.J.: Osmolality of Small-volume Intravenous admixtures. *am. J. Hosp. Pharm.* 42: 1739-1744, 1985.
143. WHATELEY, T.L. STEELE, G., URWIN, J. and, SMAIL. G.A.: Particle Size Stability of Intralipid and Mixed Total Parenteral Nutrition Mixtures. *J.Clin. Hosp. Pharm.* 9:113-126, 1984.
144. YAGI, N., KENMOTSU, H., SEKIKAWA, H. and TAKADA, M.: Studies on the Photolysis and Hydrolysis of Furosemide in Aqueous Solution. *Chem. Pharm. Bull.* 39: 454-457, 1991.
145. YAHYA , A.M., Mc ELNAY, J.C. and D'ARCY.P.F.: Photodegradation of Frusemide During Storage in Burette Administration Sets, *Int. J. Pharm.* 31: 65-68, 1986.
146. YANG, S.T. and WILKEN, L.O.: The Effects of Autoclaving on the Stability of Physostigmine Salicylate in Buffer Solutions. *J. Parenter. Sci. Technol.* 42:62-67, 1988.
147. YAZAN, Y.: Farmasötik Maddelerin İyonize Radyasyon ile Sterilizasyonu, *Pharmacia, JTPA.* 31: 77-89, 1991.
148. YEH, S. and LACH, J.L.: Stability of Morphine Aqueous Solution III. Kinetics of Morphine Degradation in Aqueous Solution, *J.Pharm. Sci.* 50: 35-42, 1961.

149. YEH, S.Y., LACH, J.L.: Stability of Morphine in Aqueous Solution IV: Isolation of Morphine and Sodium Bisulfite Interaction Product. J.Pharm. Sei. 60: 793-794, 1971.
150. YOUSEF, R.T., ELNAKEEB, M.A. and SALAMA, S.: Effect of Some Pharmaceutical Materials on the Bactericidal Activities of Preservatives. Can.J.Sci. 8: 54-56, 1973.
151. ZEISKE, P.A., KOBERDA, M. and HINES, J.L.: Characterization of Cisplatin Degradation as Affected by pH and Light. Am. J.Hosp. Pharm. 48: 155-1506, 1991.
152. ZVIRBLIS, P. and ELLIN, R.I.: Kinetics and Stability of a Multicomponent Organophosphate Antidote Formulation in Glass and Plastic. J. Pharm. Sci. 71: 321-325, 1982