

Konular

- Stabilite kavramı
- Reaksiyon kinetikleri
- Reaksiyon derecelerinin tayini
- Reaksiyon hızları üzerine etkili faktörler
- İlaç etkin maddelerinin degradasyon mekanizmaları
- Dozaj formlarının stabilitesi üzerine ambalaj materyallerinin etkisi
- Stabilite çalışmalarının yürütülmesi
 - Stabilite inceleme alanları
 - Stabilite testlerinin uygulanması
 - Stabilite test koşullarının belirlenmesi
 - Raf ömrü, SKT ve re-test süresi
- Spesifikasyon kavramı ve dozaj şekillerine bağlı olarak stabilite testlerinde incelenecek spesifikasyonlar

Batch (Refer to Directive 75/318/EEC as amended, Annex, Part 2 E)

For the control of the finished product, a batch of a proprietary medicinal product comprises all the units of a pharmaceutical form which are made from the same initial mass of material and have undergone a single series of manufacturing operations or a single sterilisation operation or, in the case of a continuous production process, all the units manufactured in a defined period of time.

Bulk Product (Refer to Guide to GMP)

Any product which has completed all processing stages up to, but not including final packaging.

Finished Product

A medicinal product which has undergone all stages of production including packaging (refer to Guide to GMP).

In-Process Control (Refer to Guide to GMP)

Controls performed during production in order to monitor and if necessary to adjust the process to ensure that the finished product conforms to its specifications.

Intermediate Product (Refer to Guide to GMP)

Partly processed material which must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.

REAKSIYON KİNETİĞİ

- Reaksiyon hızı
 - Reaksiyon hız sabiti (değişmezi) (k)
- Reaksiyon derecesi
 - Sıfır derece reaksiyonlar
 - Görünür (psödo) sıfır derece reaksiyonlar
 - Birinci derece reaksiyonlar
 - Görünür (psödo) birinci derece reaksiyonlar
 - İkinci derece reaksiyonlar
- Yarı ömür ($t_{1/2}$)
- Raf ömrü ($t_{\%10}$)

	Sıfır derece	Birinci derece	İkinci derece $[A] = [B]$
Hız eşitliği	$-\frac{d[A]}{dt} = k$	$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]$	$-\frac{d[A]}{dt} = k[A]^2$
İntegre edilmiş hız eşitliği	$[A] = [A]_0 - kt$	$[A] = [A]_0 e^{-kt}$	$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$
Hız sabiti birimi (k)	$\frac{M}{s}$	$\frac{1}{s}$	$\frac{1}{M \cdot s}$
k tayini için lineer grafik	$[A]$ vs. t	$\ln([A])$ vs. t	$\frac{1}{[A]}$ vs. t
Yarı ömür	$t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$	$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k}$	$t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$

Birinci derece eşitliğin logaritmik formları:

$$\ln[A] = \ln[A]_0 - kt \quad (m = k)$$

$$\log[A] = \log[A]_0 - \frac{k}{2.303} t \quad (m = \frac{k}{2.303})$$

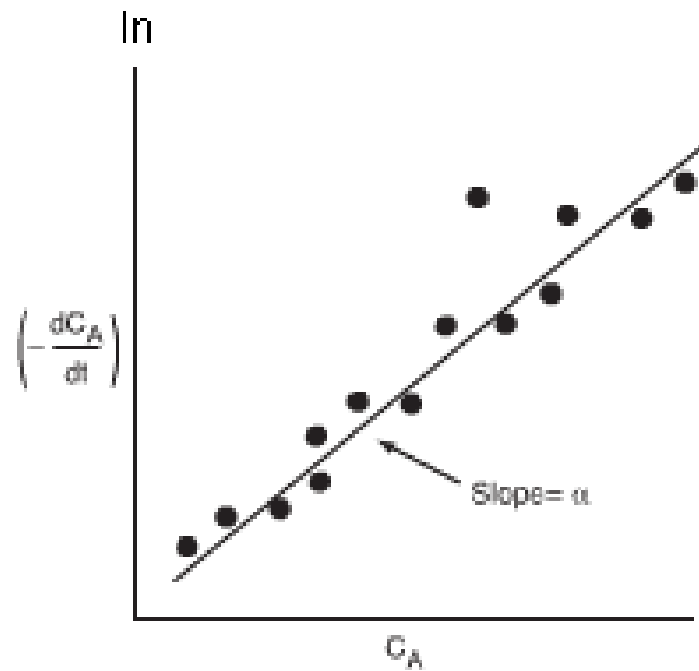
Reaksiyon derecesinin tayini:

- 1. Diferansiyel yöntem**
- 2. Grafik yöntemi**
- 3. Sübstitüsyon yöntemi**
- 4. Konsantrasyon değişimine karşılık reaksiyon hızının değişimi**
- 5. Yarı ömür yöntemi**

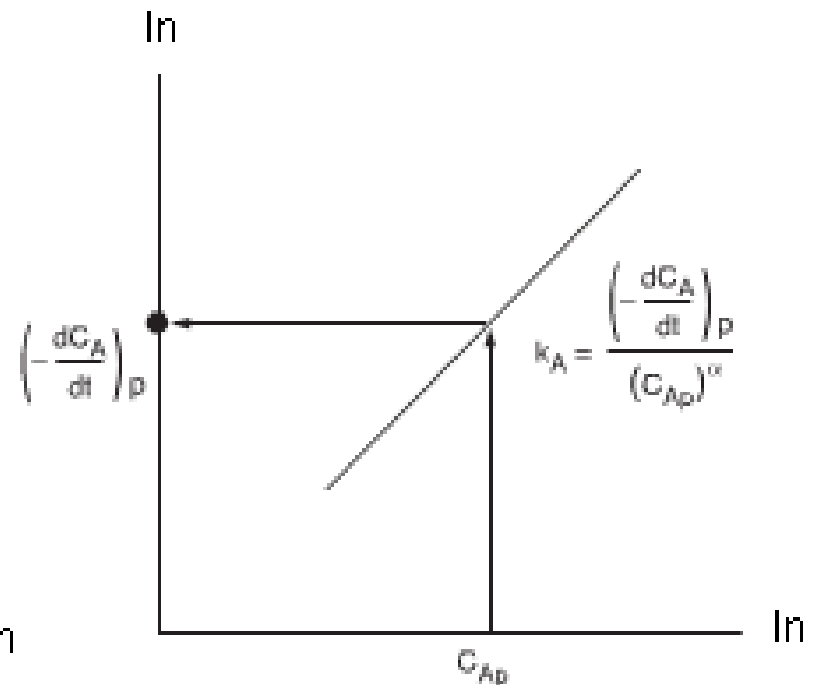
1. Diferansiyel yöntem

$$-\frac{dC_A}{dt} = k_A C_A^\alpha$$

$$\ln\left(-\frac{dC_A}{dt}\right) = \ln k_A + \alpha \ln C_A$$



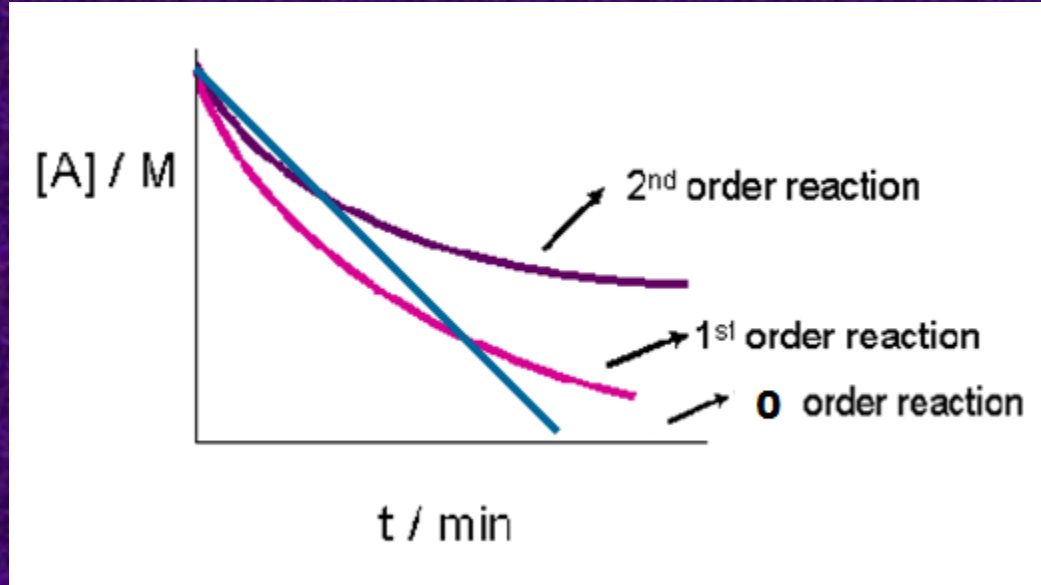
(a) Finding α



(b) Finding k_A

2. Grafik yöntemi

1-Veriler orijinal halinde grafiğe aktarıldığında reaksiyon derecesine bağlı olarak aşağıdaki profiller elde edilir.



2-Verileri herbir kinetiğin doğrusal denklemine göre aşağıdaki şekilde grafiğe aktarabiliriz.

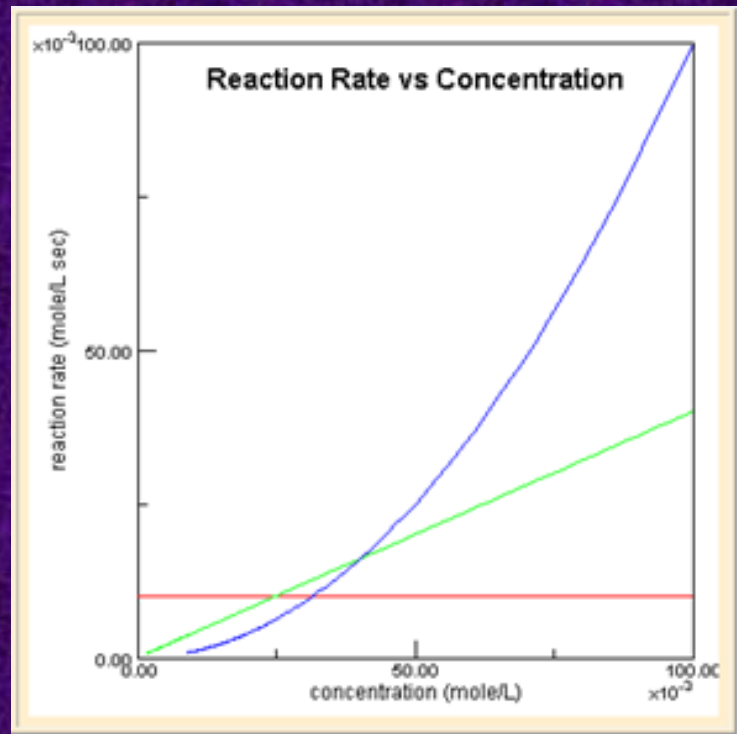
$[A]$ vs. t	$\ln([A])$ vs. t	$\frac{1}{[A]}$ vs. t
---------------	--------------------	-------------------------

3. Süstitüsyon yöntemi

İntegre edilmiş hız eşitliği	$[A] = [A]_0 - kt$	$[A] = [A]_0 e^{-kt}$	$\frac{1}{[A]} = \frac{1}{[A]_0} + kt$
------------------------------	--------------------	-----------------------	--

Bir kinetik çalışmadan elde edilen veriler, çeşitli dereceleri tanımlayan integre eşitliklerde yerine konur; herbir t zamanı için hesaplanan k değerinin sabit kaldığı eşitlik reaksiyon derecesini gösterir.

4. Konsantrasyona karşı reaksiyon hızının değişimi



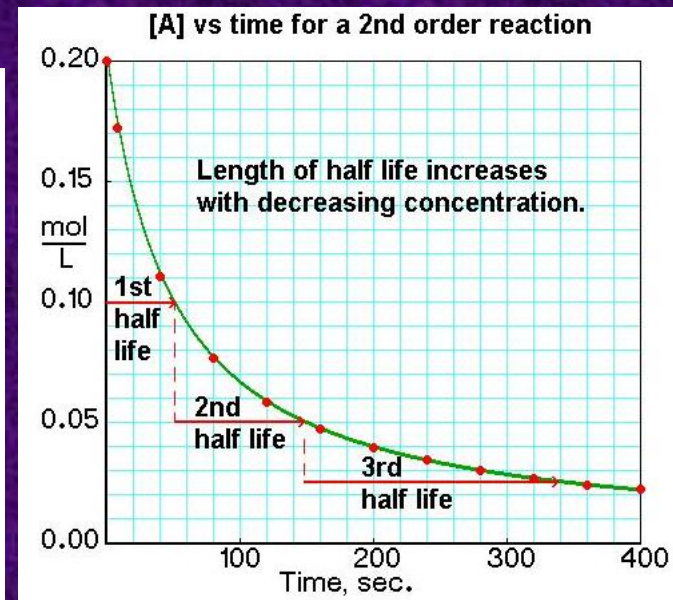
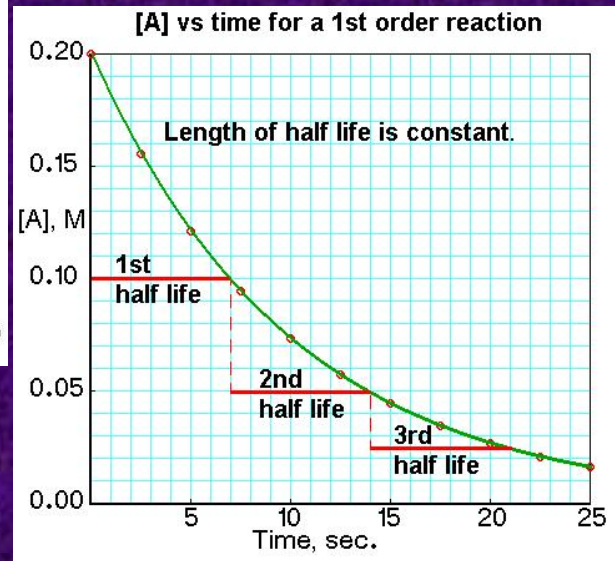
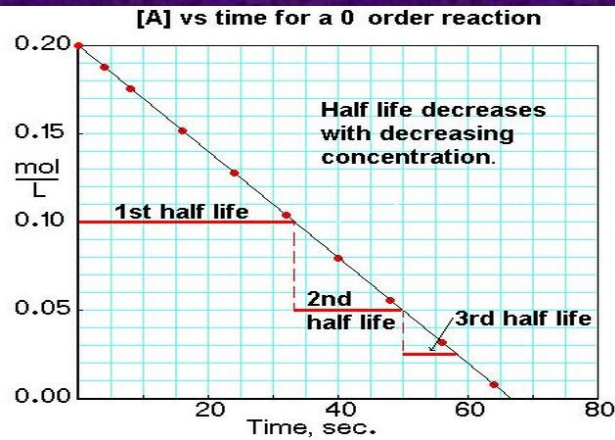
4. Yarı ömür yöntemi

Yarı ömür	$t_{1/2} = \frac{[A]_0}{2k}$	$t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{k}$	$t_{1/2} = \frac{1}{k[A]_0}$
-----------	------------------------------	------------------------------	------------------------------

Sıfır derece

Birinci derece

İkinci derece



Reaksiyon hızı üzerine etkili faktörler

- Sıcaklık etkisi ve Arrhenius eşitliği
- Nem etkisi
- Işık etkisi
- Çözücü etkisi
- İyonik direncin veya şiddetin etkisi
- Dielektrik sabitinin etkisi
- pH'nın etkisi
- Katalizör etkisi
- Etkin maddenin çözünürlüğünün etkisi
- Yardımcı maddelerin etkisi

Bozunma reaksiyonlarının hızları üzerine yüksek sıcaklıkların etkisinin incelenmesinin gerekli ya da uygun olmadığı durumlar nelerdir?

- E_a 'nin 2-3 kcal/mol olduğu difüzyon ve fotokimyasal reaksiyonlar,
- E_a 'nin 50-70 kcal/mol olduğu polihidroksilik maddelerin pirolizi gibi reaksiyonlar,
- Dondurma işlemi, mikroorganizmalarla dekompozisyon ve taşıma esnasında aşırı çalkalama gibi olaylar sonucunda dekompozisyon oluşması durumları,
- Yüksek sıcaklıkta koagüle olan MC gibi süspansiyon ajanlarını veya yüksek sıcaklıkta denatüre olan proteinleri içeren ürünler,
- Merhemler, suppozituarlar ve emülsiyonlar* şeklindeki dozaj formları,
- Çalışma esnasında reaksiyon derecesinin değişebilmesi,
- Dekompozisyon mekanizmalarının birden fazla olması,
- Otokataliz (reaksiyonda oluşan maddelerin degradasyon hızını artırması).

Nem etkisi

☞ Katalizör olarak rolü:

1-Reaktif (bimoleküler reaksiyon)

2-Adsorpsiyon

3-Hidrat oluşumu

☞ Kristal suyu

☞ Yardımcı madde nem içeriği

☞ Higroskopik maddeler

☞ Efloresan maddeler

☞ Yumuşayan maddeler

☞ Efervesan preparatlar

☞ Sert jelatin kapsüller

Aspirin,
tiyamin tuzları,
ranitidin HCl,
askorbik asit,
vitamin A

Işık etkisi

Fotoliz (fotodegradasyon)

Işık dalga boyları ve enerjileri:

	λ (nm)	Enerji (kcal.mol ⁻¹)
UV ışını	50-400	286-72
UV-A	320-400	
UV-B	290-320	
UV-C	200-290	
Görünür ışık	400-750	72-36
IR ışını	750-10 000	36-1

Kısa dalga boyunda UV ışını: Riboflavin, folik asit

Görünür ışık: Na-nitroprüsit

Fotoliz + oksidasyon: diazepinler (klonezapam), amilorit, furosemid, klorpromazin, asetazolamid, triamteren, nifedipin, teofilin

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

STABILITY TESTING:
PHOTOSTABILITY TESTING OF
NEW DRUG SUBSTANCES AND PRODUCTS
Q1B

A systematic approach to photostability testing is recommended covering, as appropriate, studies such as:

- i) Tests on the drug substance;
- ii) Tests on the exposed drug product outside of the immediate pack;
and if necessary ;
- iii) Tests on the drug product in the immediate pack;
and if necessary ;
- iv) Tests on the drug product in the marketing pack.

Option 1

Any light source that is designed to produce an output similar to the D65/ID65 emission standard such as an artificial daylight fluorescent lamp combining visible and ultraviolet (UV) outputs, xenon, or metal halide lamp. D65 is the internationally recognized standard for outdoor daylight as defined in ISO 10977 (1993). ID65 is the equivalent indoor indirect daylight standard. For a light source emitting significant radiation below 320 nm, an appropriate filter(s) may be fitted to eliminate such radiation.

Option 2

For option 2 the same sample should be exposed to both the cool white fluorescent and near ultraviolet lamp.

1. A cool white fluorescent lamp designed to produce an output similar to that specified in ISO 10977(1993) ; and
2. A near UV fluorescent lamp having a spectral distribution from 320 nm to 400 nm with a maximum energy emission between 350 nm and 370 nm; a significant proportion of UV should be in both bands of 320 to 360 nm and 360 to 400 nm.

Katalizör etkisi

- Spesifik asit katalizörleri
- Spesifik baz katalizörleri
- Genel asit katalizörleri
- Genel baz katalizörleri
- Nükleofilik katalizörler (Lewis bazı, e- çifti paylaşımı)
- Elektrofilik katalizörler (Lewis asidi, e- çifti oluşumu)

Etkin madde çözünürlüğünün etkisi

Yardımcı madde etkisi

FARMASÖTİK MADDELERİN DEKOMPOZİSYONU

- Hidroliz
- Oksidasyon
- Fotoliz (fotodegradasyon)
- Rasemizasyon
- İzomerizasyon
- Polimorfizm
- Dekarboksilasyon
- Enolizasyon
- Epimerizasyon
- Dehidrasyon
- Dimerizasyon
- Siklizasyon (halka kapanması)