

Hidrolize engel olmak veya hidroliz hızını yavaşlatmak için alınabilecek önlemler nelerdir?

1-pH ayarlanabilir.

2-Çözücü tipi değiştirilebilir.

3-Kompleks oluşturulabilir.

4-Yüzey aktif maddeler ilave edilebilir.

5-Kimyasal yapı modifiye edilebilir.

6-Maddelerin daha az çözünür tuz ve esterleri kullanılabilir.

7-Isı, ışık ve metaller gibi katalizörlerin etkisi önlenir.

8-Preparat katı ilaç şekli haline getirilebilir.

Oksidasyona uğrayan maddelere örnekler:

Vitaminler (A, D, E, C, siyanokobalamin)

Antibiyotikler (amikasin, neomisin, penisilin, tetrasiklinler)

Steroidler (prednisolon, hidrokortizon)

Katı ve sıvı yağlar

Otooksidasyonu önlemek için neler yapılabilir?

1-Maddeleri ışıktan korumak,

2-Saklama sıcaklığını düşürmek,

3-Asit aralıkta bir pH sağlamak,

4-Oksijen içeriğini minimuma düşürmek,

5-Ağır metaller ortamdan uzaklaştırmak,

6-Antioksidan kullanmak.

Antioksidanların etkileri:

- İlk uyarma ile kendileri oksitlenirler.
- Katalizörleri ve O₂'i tutarlar.
- İçerdikleri hidrojeni peroksillere vererek kendi yapılarından aktif olmayan radikallerin oluşmasını sağlarlar.

Etkinlikleri:

- Konsantrasyonları,
- Kombine halde kullanılıp kullanılmadıkları,
- Çözelti pH'sı,
- Reaktiviteleri, ve
- Ambalaj bütünlüğüne,
bağlıdır.

Oksidasyonun kimyasal inhibisyonu: farmasötik antioksidanlar ve şelat yapıcı ajanlar

| Antioksidanlar | | | | Şelat yapıcı ajanlar | |
|--------------------------------|-----|--|----------|-----------------------|---------|
| Suda çözünenler | | Yağda çözünenler | | | |
| | % | | % | | % |
| R Sodyum metabisülfid | 0.1 | F Propil gallat | 0.1 | EDTA | 0.1 |
| R Sodyum sülfid | 0.1 | F Oktil gallat | 0.1 | Sitrik asit | 0.02-1 |
| R Sodyum bisülfid | 0.1 | F Dodesil gallat | 0.1 | Tartarik asit | 0.002-1 |
| R Sodyum tiyosülfat | | F Gallik asit* | 0.1 | Fosforik asit | 0.02-1 |
| R Askorbik asit | 0.2 | R Askorbil palmitat | | Tiyodipropiyonik asit | |
| R İzoaskorbik asit | 0.2 | F Bütil hidroksianizol (BHA) | 0.02 | | |
| R Sodyum izoaskorbat | 0.2 | F Bütil hidroksitoluen (BHT) | 0.02 | | |
| Sodyum formaldehit sülfoksilat | 0.1 | F Nordihidroksiguayeretik Asit (NDGA) | 0.01 | | |
| F Etil gallat | | R t-Bütilhidrokinon | 0.01 | | |
| Aseton sodyum metabisülfid | | R Hidrokinon | 0.01 | | |
| Sistein hidroklorür | | F Tokoferoller (α , γ ve δ) | 0.01-0.1 | | |
| Tiyogliserol | | Lesitin | | | |
| Tiyoglikolik asit | | | | | |
| Tiyosorbitol | | | | | |

* :3,4,5 trihidroksibenzoik asit

F: Serbest radikal inhibitörleri (*radikal akseptörleri*)

R: İndirgen ajanlar (*kendileri okside olurlar*)

%: Tipik olarak kullanılan konsantrasyonlar

•Polimorfizm:

Enansiyotrop, monotrop, metastabil ve kristal form

(Novobiosin, kloramfenikol)

Table 1. Physical properties that may differ between polymorphs (or solvates) of the same compound.^a

| Physical properties | Examples |
|----------------------------|---|
| <i>Packing</i> | Molar volume and density, refractive index, conductivity, hygroscopicity |
| <i>Thermodynamic</i> | Melting and sublimation temperature, enthalpy, heat capacity, free energy, vapour pressure, solubility |
| <i>Spectroscopic</i> | Vibrational transitions (IR, Raman), rotational transitions (Far-IR, microwave), nuclear spin transitions (NMR) |
| <i>Kinetic</i> | Dissolution rate, rates of solid-state reactions, stability |
| <i>Surface</i> | Surface free energy, interfacial tensions, crystal habit |
| <i>Mechanical</i> | Hardness, tensile strength, compactibility, tableting, handling, flow |

^a Modified from Clas (2003) and Grant (1999).

DOZAJ FORMLARININ STABİLİTESİ ÜZERİNE AMBALAJ MATERYALLERİNİN ETKİSİ

Ürün stabilitesine etki

Ürünü koruma etkinliği

*Cam

*Plastikler

*Metallar

*Kauçuk

Farmasötik kullanım için cam kaplar (EP 6.0)

Hidrolytik direncine göre cam kaplar:

Tip I cam kaplar : Nötral cam

Tip II cam kaplar : İşlem görmüş soda-kireç-silika cam

Tip III cam kaplar : Soda-kireç-silika cam

Avantajları

- İnerttir, çözeltiler ile kimyasal bir etkileşmeye girmez.
- Geçirgen değildir.
- Temizlenmesi kolaydır.
- Şeffaftırlar, içeriği gözleme olanağı vardır.
- Serttir ve boyutsal olarak stabildir.
- Kimyasal bileşimi değiştirilerek kimyasal davranışı ve radyasyona karşı özellikleri ayarlanabilir.

Dezavantajları

- Dayanıklılığının az olması ve taşınması esnasında kolay kırılması
- Ağır olması
- Gözle görülmeyen kırık kısımlarından parçacık vermesi
- Çözeltilere alkali reaksiyon verme olasılığının olması

Alkali salımının önlenmesi

- Camdaki soda içeriğinin minimuma indirilmesi,
- Na_2O 'in diğer metal oksitlerle değiştirilmesi,
- Yüzeyinin silika kaplanması,
- Buhar ve ısı varlığında yüzeyinin SO_2 ile muamele edilmesi.

Çözünmeyen kalıntılar

Işık etkisi

Plastik kaplar

Ürün stabilitesine etkileri:

- Kap içine nem geçişi,
- Kap içine O₂ ve CO₂ permeasyonu,
- Emülsiyonlar ile stabilite problemi,
- Tad ve koku bileşenlerinin kaybı (sorpsiyon),
- Etkin madde ve prezervatiflerin kaybı (sorpsiyon),
- Plastik kap bileşimindeki katkı maddelerinin içeriğe sızması.



Metaller

- Teneke
- Plastik kaplı teneke
- Teneke kaplı kurşun
- Alüminyum
- Kaplı alüminyum



Kauçuk

Stabilite problemleri:

- Sorpsiyon
- Ekstraksiyon



STABİLİTE ÇALIŞMALARI ve STABİLİTE TESTLERİNİN UYGULANMASI

- Kimyasal stabilite incelemesi
- Fiziksel stabilite incelemesi
- Mikrobiyolojik stabilite incelemesi
- Terapötik stabilite incelemesi
- Toksikolojik stabilite incelemesi

- Planlanan ambalaj materyali içinde bir etkin maddenin veya farmasötik ürünün kalitesinin sıcaklık, nem ve ışık gibi çeşitli çevresel faktörlerin etkisi altında zamanla ne kadar değiştiğini belirlemek;*
- böylece etkin madde için bir re-test periyodunu ve ilaç için bir raf ömrünü tespit etmek ve*
- saklama koşullarını tavsiye etmek*

için stabilite testleri yapılır.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN
USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

IMPURITIES IN NEW DRUG SUBSTANCES
Q3A(R1)

Current Step 4 version
dated 7 February 2002

Stabilite testlerinin uygulanması řu řekildedir:

1-Etkin maddeye uygulanan stres testleri

2-Etkin maddede yapılan hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri

3-Formülasyon geliştirme aşamasında uygulanan testler

4-Bitmiş üründe yapılan hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri

(devam eden ve izleme stabilite testleri)

Etkin maddeye uygulanan stres testleri

| Test | Koşullar |
|------------------------|---|
| KATI HAL | |
| Sıcaklık (°C) | 4, 20, 30, 37 °C / %75 BN, 50 ve 75 °C |
| Nem çekme | Oda sıcaklığında (15-25°C) %30, 45, 60, 75 ve 90 BN |
| Fiziksel stres | Öğütme (polimorfik değişim) |
| SULU ÇÖZELTİLER | |
| pH | Oda sıcaklığında ve 37 °C'de pH 1-11 aralığında |
| Işık | Oda sıcaklığında UV (254 ve 366nm) ve görünür ışık (güney yönü) |
| Oksidasyon | Oda sıcaklığında oksijenle muamele |