

31. PARENTERAL PREPARATLAR

Parenteral preparatlar insan ya da hayvan vücuduna, enjeksiyon, infüzyon ya da implantasyon yolu ile verilen steril preparatlardır.

Enjeksiyon başlığı altında verilenler şu şekilde sınıflandırılmaktadır;

- Kullanıma hazır çözeltiler
- Kullanılmadan önce çözücü ile karıştırılan çözünür kuru ürünler
- Kullanıma hazır süspansiyonlar
- Kullanılmadan önce bir taşıyıcı ile karıştırılan çözünmeyen kuru ürünler
- Emülsiyonlar
- Verilmeden önce seyreltilen sıvı konsantreler

Bu tip enjeksiyonlar; intravenöz, subkutan, intradermal, intramusküler, intraartiküler, intratekal v.b.yollarla verilmektedir.

İnfüzyonlar, steril sulu çözelti ve emülsiyon şeklinde hazırlanan preparatlardır. Büyük hacimdeki veriliş için tercih edilmektedir. İnfüzyonların da verilmeden önce seyreltilen sıvı konsantre ve kullanılmadan önce sulandırılan toz şeklindeki formları bulunmaktadır.

İmplantlar, parenteral implantasyon için uygun şekil ve boyuttaki steril katı preparatlardır. Etkin maddenin uzun süreli salımı için tasarlanmışlardır.

31.1. Büyük Hacimli Parenteral Preparatlar

100 ml ya da daha fazla hacimdeki tek kullanımlık, herhangi bir koruyucu içermeyen infüzyon şeklindeki veriliş için tasarlanmış ve hermetik olarak kapatılmış preparatlardır. Besleyici ve kalori verici, elektrolit dengesini sağlayıcı, kanın plazma hacmini artırıcı olarak kullanılmaktadır. İrrigasyon, hemofiltrasyon ve peritoneal dializ için kullanılan çözeltiler de LVP'ler içerisinde yer almaktadır. Bu preparatlar 1litre'den daha fazla hacimde de olabilir.

31.2. Küçük Hacimli Parenteral Preparatlar

100 ml'den daha az, genellikle 1-50 ml hacimde hazırlanan preparatlardır. USP 27'de monografında başka şekilde belirtilmedikçe tek dozlu kaplar 1000 ml ile, çok dozlu kaplar ise 30 ml ile sınırlandırılmıştır.

31.3. Parenteral Preparatların Veriliş Yolu

İntravenöz uygulama için genellikle 10 ml'den daha büyük hacimdeki preparatların verilmesi tercih edilmektedir. Veriliş hacmi intraspinal uygulama için 10 ml, intramusküler için 3 ml, subkutan için 2 ml, intradermal için ise 0.2 ml ile sınırlandırılmıştır.

Çözücü ve taşıyıcı seçimi de veriliş yolu ile doğrudan ilişkilidir. Sulu çözeltiler intravenöz ve intraspinal olarak verilirken; yağlı çözeltiler, süspansiyonlar ve emülsiyonların intramusküler ve subkutan olarak verilmesi tercih edilmektedir.

İzotonik çözeltiler daha az iritan olmasına, daha az toksisiteye sebep olmasına ve olası bir hemolizi ortadan kaldırmasına rağmen tüm enjeksiyonluk preparatlar izotonik olmayabilir. Subkutan ve intramusküler enjeksiyonlar için hipertonic çözeltiler sıklıkla kullanılmaktadır. İntravenöz çözeltiler de veriliş hızı, kanın ayarlamasına ve seyreltmesine izin verecek kadar yavaş olduğu sürece izotoniklik çok önemli değildir. Ancak intraspinal enjeksiyonlar serobrospinal sıvının yavaş sirkülasyonundan dolayı mutlaka izotonik olmalıdır.

31.4. Formülasyonda Kullanılan Çözücüler

Parenteral preparatlarda çözücü olarak enjeksiyonluk su (USP 27, EP 5) kullanılmalıdır. Ayrıca propilen glikol, polietilen glikol, etanol, gliserin gibi suyla karışabilen çözücü maddeler ve susam, fındık, zeytin, mısır yağı gibi suda çözünmeyen bitkisel yağlar da kullanılmaktadır.

31.5. Formülasyona İlave Edilen Katı Maddeler

Parenteral formüllere antioksidan, pH ayarlayıcı tamponlar, antimikrobiyal maddeler, şelat yapıcı maddeler, yüzey etken maddeler, tonisite ayarlayıcı maddeler ilave edilmektedir.

31.5.1. Tamponlar

Bir preparatın pH'sındaki değişimler, ürünün saklanması sırasındaki parçalanma reaksiyonlarından, ambalaj materyalleri (cam, kauçuk vb.) ile etkileşmesinden gazlar ve su buharının çözünmesinden meydana gelebilir. Bu problemlerden sakınmak için birçok ürüne tampon ilave edilir. Uygun bir tampon sistemi, saklama esnasında ürünün pH'sını stabil bir değerde tutmak ve vücut sıvıları ile pH'yı kanın pH'sına kolaylıkla ayarlamak için yeterli tampon kapasitesine sahip olmalıdır. İdeal pH, kanın pH'sı olan 7.4'dür. Bu pH'dan aşırı sapmalar komplikasyonlara sebep olmaktadır. pH 9'un üzerinde doku nekrozu görülürken, pH 3'ün altında ağrı, flebit meydana gelmektedir. Küçük hacimli parenteral preparatlarda, intravenöz veriliş için kabul edilebilir pH aralığı 3-10.5'dir. Çünkü kanın kendi tamponlama kapasitesi vardır. Diğer yollarla verilen parenteraller için pH 4 - 9 arasına ayarlanmalıdır. Bu amaçlar için asetik asit ve bir tuzu (pH 3.5 - 5.7), sitrik asit ve bir tuzu (pH 2.5 - 6), glutamik asit (pH 8.2 - 10.2), fosforik asit tuzları (pH 6 - 8.2) kullanılmaktadır.

31.5.2 Antimikrobiyal maddeler

Antimikrobiyal aktiviteye sahip maddeler aksi belirtilmedikçe veya etkin maddenin kendisi bakteriyostatik etki göstermiyorsa çok dozlu kaplarda ambalajlanan ürünlere ilave edilmelidir. Ancak; tek bir dozu 15 ml'yi geçenlere ve intrasisternal, epidural, intratekal, intra ve retro-oküler ya da serebrospinal sıvıya herhangi bir yolla verilen enjeksiyonluk preparatlara mikrobiyal koruyucu madde ilave edilmemelidir. Besleyici, elektrolit dengesi sağlayıcı ve plazma hacmini artırıcı gibi büyük hacimli parenteral preparatlara da antimikrobiyal maddeler ilave edilemez.

31.5.3. Tonisite

İzotonik çözeltiler kan plazması ile aynı ozmotik basınca sahip çözeltilerdir. Ozmotik basıncı plazmanın ozmotik basıncından daha düşük olan çözeltilere *hipotonik*, daha yüksek olan çözeltilere *hipertonik çözeltiler* adı verilmektedir.

Parenteral bir ürünün, dokuya zararını ve irritasyonunu minimuma indirmek, kan hücrelerinin hemolizini azaltmak ve küçük hacimli parenteral preparatların verilışinden sonra elektrolit dengesizliğini önlemek için izotonik olması istenir. Bazı enjeksiyonlarda düşük hacimde yüksek etkin madde konsantrasyonu gerekli olduğu için, veriliş yolu ile doz rejiminin çeşitlilik göstermesi ve ürünün stabilite koşullarından dolayı bu durum her zaman gerçekleşmemektedir. Tonisite ayarlayıcı olarak; dekstroz, sodyum veya potasyum klorür ve sodyum sülfat kullanılmaktadır.

Çözeltideki iyonların molar konsantrasyonu (elektrolit konsantrasyonu) ozmotik basınç üzerine etki yaptığundan, klinik uygulamada Ozmol ya da miliOzmol birimi ile ifade edilir. Ozmotik basınç (Ozmolalite) ise Ozmol/kg veya mOzmol/kg olarak ifade edilir.

Çözeltilerin ozmolarite değerleri ise mOzmol/litre olarak ifade edilir ve aşağıdaki formül kullanılarak hesaplanır.

$$\text{mOsmol/litre} = \frac{\text{Madde miktarı (g/litre)}}{\text{Katı maddenin molekül ağırlığı}} \times 1000 \times \frac{\text{Çözeltideki mevcut}}{\text{iyon sayısı}}$$

Ozmotik basınç aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$P (\pi) = \frac{n}{V} RT = cRT$$

V: Çözelti hacmi (litre)

n: Katı maddenin mol sayısı

R: Gaz sabiti 0.082 litre atm/mol (K°)

T: Mutlak sıcaklık (K°)

c: Katı maddenin konsantrasyonu (mol/litre = molarite)

İyonlarına ayrılan maddeler için formüle iyonlaşma sabiti (I) (Örneğin; NaCl=2, CaCl₂=3, FeCl₃= 4) ilave edilmektedir.

$$P(\pi) = I.c.R.T$$

31.7. Büyük Hacimli Parenteral Preparatlarda Kullanılan Hesaplama Yöntemleri

Elektrolitlerin serumdaki miktarları 100 ml'de mg yerine çok kere mEq/l (Litrede miliekivalan) hesabıyla ifade edilir ve aşağıdaki denklemler yardımıyla hesaplanır ve birbirlerine çevrilirler.

$$\text{mEq/l} = \frac{\text{mg/l} \times \text{Eşdeğeri}}{\text{İyonun formül ağırlığı}}$$

$$\text{mg/l} = \frac{\text{mEq/l} \times \text{İyonun formül ağırlığı}}{\text{Eşdeğeri}}$$

Büyük Hacimli Parenteral Preparatlar

Çalışma 31.7.

Bileşik Sodyum Klorür Enjeksiyonluk Çözeltisi (USP 27)
Ringer's Injection

Sodyum klorür		8.60 g
Potasyum klorür		0.30 g
Kalsiyum klorür. 2 H ₂ O		0.33 g
Enjeksiyonluk su	y.m.	1000.00 ml

Hazırlama:

Sodyum klorür, potasyum klorür ve kalsiyum klorür bir beherde bir miktar enjeksiyonluk su ile çözülür, mezüre alınarak istenen hacme tamamlanır. Porselen, membran veya cam süzgeçten şişeye süzülerek şişenin ağzı uygun şekilde kapatılır. Otoklavda 121°C'de (1 atmosfer basınç altında) en az 15 dakika sterilize edilip, uygun şekilde etiketlenerek teslim edilir.

Sorular:

1. Formüldeki sodyum, potasyum ve kalsiyumun mEq/l değerlerini bulunuz.
2. Bu çözelti hangi amaçlarla kullanılmaktadır ?
3. Bu çözelti hangi yolla ve ne dozda kullanılır ?
4. Litresinde 2.7 mEq/l kalsiyum, 4 mEq/l potasyum ve 130 mEq/l sodyum bulunan bir çözeltinin formülündeki CaCl₂.6H₂O, KCl, NaCl miktarlarını bularak yazınız.

Çalışma 31.8.

Kolera Çözeltisi
(Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji Öğrenci Deneysel Çalışmaları- 1985)

Sodyum klorür		5.0 g
Sodyum bikarbonat		4.0 g
Potasyum klorür		1.0 g
Enjeksiyonluk su	y.m.	1000.0 ml

Hazırlama:

Sodyum klorür, potasyum klorür ve sodyum bikarbonat, bir erlende bir miktar enjeksiyonluk su ile çözülür, bir mezüre aktarılır. İstenen hacme enjeksiyonluk su ile tamamlanır. Çözelti membran veya cam süzgeçten şişeye süzülerek şişenin ağzı uygun şekilde kapatılır. Otoklavda 121°C' de (1 atmosfer basınç altında) en az 15 dakika sterilize edilip uygun şekilde etiketlenerek teslim edilir.

Sorular:

1. Formüle göre 1000 ml kolera çözeltisindeki Na⁺, K⁺, HCO₃⁻, Cl⁻ iyonlarının mEq/l olarak miktarlarını bulunuz.
2. Bu çözelti hangi tip camdan yapılmış şişelere konur, hangi yolla hastaya verilir ?
3. Bu çözeltinin ozmotik basıncını hesaplayınız.

32.2. Burun Preparatları

Burun preparatları, sistemik veya lokal etki sağlamak için burun boşluğuna uygulanan sıvı, yarı katı ve katı preparatlardır. Formülasyonlarında bir veya birden fazla etkin madde kullanılır. Burun preparatları mümkün olduğunca burun mukozasının fonksiyonları ve silia üzerinde irritasyona ve olumsuz etkilere neden olmamalıdır. Çözücüsü su olan burun preparatları genellikle izotoniktir. Formül yapılarında preparatın viskozitesini, pH'sını ayarlamak, etkin maddenin çözünürlüğünü artırmak veya preparatı stabilize etmek için yardımcı maddeler içermektedir. pH'ları bir tampon çözelti yardımı ile 5.5-6.5 arasında olmalıdır, tek dozlu ve çok dozlu olan ve çözücüsü su olan burun preparatları farklı bir uyarı yapılmadıkça uygun bir antimikrobiyal madde içermelidir.

Burun preparatları EP 5'e göre; burun damlaları, burun spreyleri, burun tozları, yarı katı burun preparatları, burun banyoları ve burun stikleri olmak üzere sınıflandırılırlar.

Çalışma 32.9.

Efedrin Sülfatlı Burun Damlası

Efedrin sülfat	0.5 g
Sekonder sodyum fosfat	0.5 g
Primer sodyum fosfat	0.5 g
Sodyum klorür	0.15 g
Potasyum klorür	0.15 g
Susuz glukoz	1.0 g
Klorbutanol	0.5 g
Artırılmış su	y.m. 100 ml

Hazırlama:

Potasyum klorür, sodyum klorür, sekonder sodyum fosfat, primer sodyum fosfat, klorbutanol ve glukoz bir erlende az miktarda artırılmış suda çözülür. Üzerine efedrin sülfat ilave edilerek karıştırılır. Geriye kalan su ile 100 ml'ye tamamlanır. Uygun bir cam süzgeçten süzülerek etiketlenip teslim edilir.

Sorular:

1. Formülasyonda bulunan tüm maddelerin görevini yazınız.
2. Bu ilaç şeklinin tonisitesini NaCl-ekivalanı yöntemi ile hesaplayarak gösteriniz.
3. Hazırladığınız çözeltinin pH'sını ölçünüz. Burun çözeltilerinde pH'nın önemini yazınız.
4. Bu preparatın ambalajı nasıl olmalıdır? Neden?