

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.

31.8. Parenteral Preparatların Üretimi

Tipik bir küçük hacimli parenteral preparat formülünün örnek bileşimi tablo 31.1'de görülmektedir.

Tablo 31.1. Çok dozlu enjektabl çözelti formülü

Formülasyon İçeriği	Madde Miktarı	Fonksiyonları
Suda çözünür madde	10.0 mg	Etkin madde
Sodyum fosfat monobazik	8.3 mg	Tamponlayıcı madde
Sodyum fosfat dibazik	11.29 mg	Tamponlayıcı madde
Benzil alkol	9.0 mg	Koruyucu
NaCl	y.m.	Tamponlayıcı madde
NaOH	y.m (pH 6.8-7)	pH ayarlayıcı madde
Enjeksiyonluk su	y.m. 1 ml	Çözücü

Steril bir çözelti hazırlamak için temiz oda şartları mutlaka sürdürülmelidir, mikrobiyal kontaminasyon ve partikül varlığını minimuma indirecek özel hazırlama teknikleri kullanılmalıdır. Şekil 31.1'de; tablo 31.1'de verilen steril çözelti formülünün üretimi akış şeması olarak verilmektedir. Bu örnekteki etkin madde sıcakta bozunduğu için imalat sonunda otoklavda sterilizasyon yapılmamaktadır.

31.8.1. Parenteral preparatlarda kullanılan ambalaj malzemeleri

Steril ambalajlar; primer ve sekonder ambalaj bileşenlerinden oluşmaktadır. Sekonder ambalaj doğrudan steril ürün ile temasta değildir ve ürünün tanınmasına ve taşınmasına yardım eder. Primer ambalaj steril ürün ile doğrudan temas halindedir ve hem ürünün sterilitesini muhafaza eder hem de ürünün fiziksel ve kimyasal olarak dekompoze olmasını engelleyen bir ortam sağlar. Primer ambalaj malzemesi olarak ampuller, flakonlar, şırıngalar, şırınga kartuşları, kauçuk ve plastik tıplar sayılabilir. Primer ambalaj materyali temiz ve steril olmalıdır.

USP 27 tarafından parenteral preparatlar için kullanılan cam ambalaj malzemeleri aşağıdaki tablo'da gösterilmektedir.

Tablo 31.2. Parenteral preparatlar için kullanılan cam ambalaj malzemeleri

Cam tipi	Ambalajlanan Ürün
Tip I	pH'sına bakılmaksızın tüm küçük hacimli parenteral preparatlar; hafif alkali ve termal şoka dayanması önemli olan büyük hacimli parenteral preparatlar
Tip II	Intravenöz çözeltiler, irrigasyon çözeltileri, antikoagülanlar, insan kanı ve komponentleri, teşhis preparatları gibi büyük hacimli parenteral preparatlar; nötral ve asidik yapıdaki küçük hacimli parenteral preparatlar
Tip III	Soda kireç camında saklanması ve paketlenmesiyle zarar görmeyeceği onaylanmış küçük hacimli parenteral preparatlar; bunlar; bitkisel yağ içindeki süspansiyon veya çözeltiler, kullanılmadan önce sulandırılan kuru tozlar ve birkaç nötral sulu ürün.

Diğer bir cam tipi olan NP (Nonparenteral) camlar parenteral veriliş için kullanılmazlar.

Parenteral ürünler için polikarbonat, polivinil klorür ve poliolefinler (polietilen ve polipropilen) gibi plastik ambalaj materyalleri de kullanılmaktadır.

31.8.2. Parenteral ürünün doldurulması, kapatılması ve sızdırmazlık kontrolünün yapılması

Oksijene duyarlı bazı parenteral ürünlerin inert atmosfer şartlarında ambalajlanması gerekmektedir. Bu şart birkaç yolla sağlanmaktadır. Bunun en kolay yolu ürünün liyofilizasyon ile hazırlanmasıdır. Diğer yolu ise ambalajın, 2-3 psig basınçta filtre ve sterilize edilmiş inert bir gaz altında kapatılmasıdır. Bu amaçla azot ya da argon gibi gazlar kullanılmaktadır.

Ampuller, alev altında, camın bir kısmının erimesiyle kapanan ambalaj malzemeleridir. İki şekilde kapatılabilir;

- 1) Ampulün boyun kısmının ısıtılması sonucu bu bölgenin erimesi ve çevirme hareketi ile kapatılmasıdır. Dönme hareketi yetersiz olursa ampulde çatlak oluşmaktadır. Kapatma sırasında ampulün boyun kısmında çözelti kalmamasına dikkat edilmelidir.
- 2) Ampulün uç kısmının ısıyla eritilerek kapatılması işlemidir. Kapatma esnasında aşırı ısıtma sonucu cam baloncuk oluşması, yetersiz ısıtma sonucu ile de delik oluşumu gibi riskler söz konusudur.

Ampullerde kapanma sırasında oluşan çatlakları kontrol etmek için çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. En yaygın yöntem; vakumlu boya banyosudur. Ampuller kapatıldıktan ve sterilize edildikten sonra boya banyosuna (metilen mavisi çözeltisi gibi) daldırılmakta ve 15 dakika vakum uygulanmaktadır.

31.8.3. Sterilizasyon

Sterilizasyon bir preparat içersindeki ya da bir nesne üzerindeki tüm canlı mikroorganizmaları tahrip etmek için yapılan işlemdir.

Sterilizasyon için başlıca beş yöntem verilmektedir.

- Yaş ısı ile sterilizasyon
- Kuru ısı ile sterilizasyon
- Radyasyonla sterilizasyon
- Gazlarla sterilizasyon
- Filtrasyonla sterilizasyon

31.8.3.1. Yaş ısı ile sterilizasyon

Doymuş buhar basıncı altında, otoklavda yapılan sterilizasyon yöntemidir. Özellikle çözücüsü su olan preparatlar için uygundur ve bu preparatlar 1 atm basınç altında, minimum 121°C lik sıcaklıkta en az 15 dakika sterilize edilir.

En etkili sterilizasyon yöntemi olmasına rağmen, ısıya duyarlı maddeler ve bazı plastik malzemeler için kullanımı sınırlıdır.

Bu terminal sterilizasyon yöntemi ile bakteriyolojik ortamlar, fermantasyon tankları, cam ve paslanmaz çelik malzemeler, ameliyat eldivenleri ile giysiler sterilize edilmektedir. Çoğu giysilere 2 atm basınç altında 134°C de 3 dakika sterilizasyon uygulanmaktadır.

31.8.3.2. Kuru ısı ile sterilizasyon

Yüksek ısıdan etkilenmeyen çözücüsü yağ olan preparatlar, kuru tozlar ve malzemeler için uygun bir terminal sterilizasyon yöntemidir. Kuru ısı yaş ısıdan daha az etkin olduğu için sterilizasyon için daha uzun süre ve daha yüksek sıcaklık gereklidir. Bu yöntem için verilen referans koşul 160°C (320°F) de 2 saattir.

- 170°C de (370°F) 1 saat
- 150°C de (300°F) 2.5 saat
- 140°C de (285°F) 3 saat

gibi sterilizasyon koşulları da farmasötik ve hastane malzemelerinin sterilizasyonunda kullanılmaktadır.

Ancak bazı farmasötik preparatlar bu gibi koşullara da dayanıklı değildir. Kemoterapötik maddeler, düşük erime noktasına sahip tozlar, dimerkaprol gibi sıvılar vb. için daha düşük sıcaklıklarda ve daha uzun zaman içeren özel sterilizasyon koşulları tasarlanmıştır.

Kuru ısı ile sterilizasyonda hava sirkülasyonlu fırın ya da bu iş için özel tasarlanmış ekipman kullanılmaktadır.

31.8.3.3. Radyasyonla sterilizasyon

İyonize radyasyon vitaminler, antibiyotikler, steroidler, hormonlar, kemik ve doku implantları ile plastik şırıngalar, iğneler, kataterler, protezler ve cerrahi ipliklerin endüstride sterilizasyonu için kullanılan terminal sterilizasyon yöntemidir. Bu yöntemin en büyük sakıncası organik moleküllerde etkinliği değiştirecek ve toksisite meydana getirebilecek değişikliklere sebep olabilmesidir.

Radyasyonla sterilizasyon hem elektromagnetik hem de partikül radyasyonu ile yapılmaktadır. Elektromagnetik radyasyon ultraviyole (UV), gama, X ve kozmik radyasyon içeren foton enerjisinden oluşmuştur. Kobalt-60 ve sezyum-137 gibi radyoaktif maddelerden yayılan gama radyasyon en yaygın kullanılan elektromagnetik radyasyon sterilizasyon kaynağıdır. Bu yöntem için absorbe edilen birim doz 25 kGy ya da 2.5 Mrad olarak verilmektedir.

253.7 nm dalga boyunda yapay olarak oluşturulan UV radyasyonunun germisit etkisi olmakla birlikte sterilizasyon yöntemi olarak kullanılması tavsiye edilmemektedir. Ancak alan ve odaların aseptikliğini sürdürmek için farmasötik endüstride sıklıkla uygulanır.

31.8.3.4. Gazlarla sterilizasyon

Etilen oksit, formaldehit, propilen oksit, ozon vb. gazlar germisit özellik göstermektedir. Ancak bunlardan sadece etilen oksit tıbbi ürünlerin sterilizasyonu için kullanılmaktadır. Bu sterilizasyon işlemi yaş ve kuru ısı ile sterilizasyon yöntemlerinden daha zordur. Çünkü çok sayıda parametre (sıcaklık, nem, gaz konsantrasyonu ve gazla temas süresi) kontrol altında tutulmalıdır.

Bu yöntem endüstride sıcaklığa duyarlı tıbbi cihazların sterilizasyonunda kullanılabilir. Bu yöntemin bir avantajı koli haline getirilmiş ürünlerin sterilizasyonuna olanak vermesidir. Çünkü gaz plastik filmler ve karton malzemeden geçmektedir.

31.8.3.5. Filtrasyonla sterilizasyon

Filtrasyonla sterilizasyonda, mikroorganizmalar ortamdan filtrasyonla uzaklaştırılır. En eski yöntemlerden biridir. Diğer sterilizasyon yöntemlerine dayanıklı olmayan çözeltilerin sterilizasyonu için uygulanır. Geçmişte sintirlenmiş cam, porselen veya selüloz gibi porlu malzemelerden hazırlanan filtre sistemleri kullanılırken, günümüzde membran filtreler tercih edilmektedir. Membran filtreler ince, sağlam, homojen polimerik malzemelerdir. Sterilizasyon amacı ile 0.22 µm por büyüklüğündeki filtreler kullanılır.

Membran filtrelerin performansları sterilizasyon işleminden önce ve sonra, rutin olarak filtreye zarar verici olmayan membran bütünlük testleri ile kontrol edilmelidir.

31.8.3.6. Aseptik hazırlama

Etkin bir sterilizasyon işlemi olmamasına rağmen, aseptik hazırlama tüm maddeleri steril olan reçetelerin hazırlanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bu durumda sterilite, steril malzemeler kullanılarak ve çalışma koşulları kontrol altında tutularak sürdürülmelidir. Tüm kaplar ve cihazlar sterilize edilmiş olmalı ve çalışma laminar hava akımı veren cihazlar altında yapılmalıdır.

31.8.4. Parenteral preparatlarda yapılan kalite kontrol testleri

Parenteral preparatlarda diğer preparatlardan farklı olarak;

- Sterilite (EP 5)
- Pirojen (EP 5)
- Partiküler bulaşma (EP 5)
- Alınabilir hacim (EP 5)
- Ambalaj bütünlük (çatlaklık)

testleri yapılmaktadır

Küçük Hacimli Parenteral Preparatlar

Çalışma 31.1.

Enjeksiyonluk Glukoz Çözeltisi (USP 27)
Dextrose injection

D-Glukoz monohidrat		5.0 g
Doygun potasyum klorür		0.3 ml
Enjeksiyonluk su	y.m.	100.0 ml

Ampul şeklinde hazırlayınız.

D-Glukoz monohidrat'ın (dekstroz) molekül ağırlığı : 198.17 g

Hazırlama:

Bir erlende D-glukoz monohidrat, su ve doygun potasyum klorür çözeltisi karışımında çözülür. Porselen, membran veya cam süzgeçten süzülür. Boş ampuller, ampul yıkama makinasında yıkanır, etüvde kurutulur. Daha sonra hazırlanan çözeltinin bir ampul için gerekli miktarının % 10 fazlası hesaplanır ve enjektörle ampullere doldurulur. (Ampul doldurulurken çözeltinin ampulün boyun kısmına bulaşmamasına dikkat edilir). Doldurulan bu ampuller, hamlaçta boyun kısmı ısıtıldıktan sonra bir pensle çekerek kapatılır. Otoklavda 110°C'de 40 dakika sterilize edilir. Otoklavdan çıkarılır çıkarılmaz sıcak ampuller %0.5'lik soğuk metilen mavisi çözeltisine boyun kısmı aşağı gelecek şekilde batırılır, buradan çıkarılarak yıkanır, gözle renk, berraklık kontrolü yapılır. Uygun şekilde etiketlenerek teslim edilir.

Sorular:

1. Bu çözelti hangi yolla ve amaçlarla kullanılır ?
2. Bu çözeltinin ozmotik basıncını hesaplayınız.
4. Sterilizasyondan sonra ampulleri neden metilen mavisi çözeltisine batırıyorsunuz ?
5. Glukozun parçalanması sonucu hangi ürün, nasıl oluşmaktadır? Bu ürünün oluşmasını nasıl engellersiniz?

Çalışma 31.2.

Enjeksiyonluk Sodyum Novamin Sülfonat Çözeltisi
(*Sodium Novamine Sulphonate solution for injection*)
(Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji Öğrenci Deneysel Çalışmaları- 1985)

%50 oranında sodyum novamin sülfonat içeren ampuller hazırlayınız.

Hazırlama:

Bir erlende steril enjeksiyonluk su ile 6 ml %50 a/h oranında sodyum novamin sülfonat çözeltisi hazırlanır. Porselen, cam veya membran filtreden süzülür. Süzüntü ikiye ayrılır, yarısına %0.1 oranında sodyum metabisülfid ilave edilir. Önceden yıkanmış kurutulmuş ampullerden birine enjektör ile sodyum metabisülfid içermeyen çözelti, diğer ampule de sodyum metabisülfid içeren çözelti doldurulur. Ampullere gerekli miktarlarının % 10 fazlası üzerinden dolun yapılmalıdır. Ampuller kapatılır ve 121°C'de 1 atm basınç altında en az 15 dakika sterilize edilir. Otoklavdan çıkan sıcak ampuller hemen %0.5'lik metilen mavisi çözeltisine batırılır, buradan çıkararak yıkayıp, gözle renk, berraklık kontrolü yapılır. Uygun şekilde etiketlenerek teslim edilir.

Sorular:

1. Ampullere sodyum metabisülfid ilavesinin nedenlerini ve otoklavdan çıkarıldıktan sonra iki tip çözelti arasındaki farkları yazınız.
2. 2 ml'lik ampullere neden 2.1 ml çözelti konulmaktadır?
3. Bu preparat için ne tür ampuller kullanılır? Neden?

32.3. Kulak Preparatları

Tedavi veya kulak yıkama amacıyla kulak yoluna damlatılarak, püskürtülerek veya sürülerek uygulanan sıvı, yarı katı ve katı preparatlardır. Genellikle bir veya birkaç etkin maddeyi uygun bir taşıyıcı içinde içerir. Bu preparatların formülasyonunda tonisite, viskozite ve pH ayarlayıcılar, etkin maddenin çözünürlüğünü artırıcı maddeler ve mikrobiyal korumayı sağlayıcı maddeler bulunabilir. Ambalajları tek dozluk ve çok dozluk olabilir. Operasyonlarda kullanılan kulak preparatları tek dozluk ambalajlarda ve antimikrobiyal madde içermeden hazırlanır. EP 5'e göre kulak preparatları; kulak damlaları ve spreylere, yarı katı kulak preparatları, kulak tozları, kulak banyoları ve kulak tamponları olmak üzere sınıflandırılır.

Çalışma 32.13.

Benzokain-Antipirin Kulak Damlası

Antipirin		0.3 g
Benzokain		1.0 g
Gliserin	y.m.	30.0 ml

Hazırlama:

Benzokain ve antipirin havanda iyice toz edildikten sonra, su banyosu üzerinde gliserin ile karıştırılarak çözülür. Tülbentten süzülerek mezürde 30 ml'ye tamamlanır. Uygun bir şişeye konarak etiketlenir.

Sorular:

1. Kulak damlalarında çözücü olarak suyun kullanılmama nedenini açıklayınız.
2. Bu preparatın kullanım amacını ve günlük dozunu yazınız.