

Çalışma 31.11.

Steril Nötral Zeytinyağı (T.F. 1974)
Oleum Olivae Nuetralisatum Sterilisatum

Hazırlama:

Steril nötral zeytinyağının hazırlanması için önce zeytinyağının asitlik derecesi tayin edilir. Sonra bu değerlerden faydalanarak zeytinyağını nötralleştirecek kristal sodyum karbonat miktarı hesaplanır.

Asitlik derecesi : 100 g yağda bulunan serbest asitleri nötralleştirmek için gerekli N KOH çözeltisinin hacmen (ml) miktarıdır.

1. Nötral eter: alkol çözeltisinin hazırlanması

Bu amaçla, önce 30 ml eşit hacimdeki alkol:eter karışımından (15 ml %95 h/h alkol + 15 ml eter) hazırlanır. Bu karışıma 1.0 ml fenolftalein çözeltisi (1 k fenolftalein + 99 k alkol) ilave edilir. 0.1 N KOH çözeltisi ile pembe renk görülüp 10 saniye sabit kalıncaya kadar titre edilir.

2. Zeytinyağının asitlik derecesinin tayini

Yukarıdaki işlemten sonra bir erlen içinde 5 g yağ tartılıp, üzerine bu çözelti ilave edilir. Yağ iyice çözüldükten sonra bu karışım üzerine 1.0 ml fenolftalein çözeltisi konup, devamlı çalkalayarak 0.1 N KOH çözeltisi ile pembe renk 15 saniye sabit kalıncaya kadar titre edilir. Asitlik derecesi aşağıdaki formülle hesaplanır.

Harcanan miktar 0.1 N KOH (b) ml olsun, asitlik derecesi 100 g yağ için gereken miktar olduğu için;

$$\begin{array}{l} \text{I)} \quad 5 \text{ g yağ için} \quad \quad \text{b ml harcanmışsa} \\ \quad \quad 100 \text{ g yağ için} \quad \quad \text{X ml harcanır} \\ \hline \end{array}$$

$$X = 20 \times b \text{ ml } 0.1 \text{ N KOH}$$

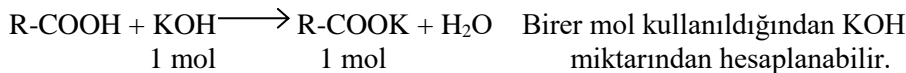
Asitlik derecesi 1N KOH'in hacmen miktarıdır; bizim kullandığımız KOH 0.1 N olduğu için;

$$\begin{array}{l} \text{II)} \quad N_1 \times V_1 = N_2 \times V_2 \\ \quad \quad 0.1 \times (20 \times b) = 1 \times V_2 \\ \quad \quad \quad V_2 = 20 \times b \times 0.1 = \text{Asitlik derecesi (AD)} \end{array}$$

1. Zeytinyağının nötralleştirilmesi

a) Bu amaçla kristal sulu sodyum karbonat ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) kullanılır. Kullanılacak yağın içerdiği serbest asit, oleik asit üzerinden hesaplanır. Yağın asitlik derecesinden faydalanılarak 100 g yağda bulunan serbest oleik asit miktarı hesaplanıp bulunan değer 2.5 ile çarpılır. Böylece 100 g yağ nötralleştirecek kristal sulu sodyum karbonat miktarı bulunmuş olur.

100 g yağda bulunan oleik asit miktarı şöyle hesaplanır:



KOH molekül ağırlığı 56.1 g, oleik asit'in molekül ağırlığı 282 g'dır.

$$\frac{1000 \text{ ml} \quad 1 \text{ N KOH} \quad 56.1 \text{ g ise}}{\text{AD için} \quad \quad \quad X}$$

$$X = (56.1 \times \text{AD}) / 1000$$

$$\frac{282 \text{ g'a karşılık} \quad 56.1 \text{ g harcanyorsa}}{X \quad (56.1 \times \text{AD}) / 1000}$$

$$X = 0.282 \times \text{AD g} \quad \text{kadar oleik asite karşılık gelir.}$$

Bu değer 2.5 ile çarpılarak ilave edilmesi gereken $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ miktarı bulunmuş olur.

$$\begin{aligned} \text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}' \text{ in molekül ağırlığı} &= 286 \text{ g, tesir değeri } 2 \\ \text{KOH molekül ağırlığı} &= 56.1 \text{ g, tesir değeri } 1 \end{aligned}$$

$$2 \times 56.1' \text{ e karşılık gelecek } \text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O} \text{ miktarı} \quad \longrightarrow \quad 286 \text{ g ise}$$

$$0.282 \times \text{AD}' \text{ e karşılık gelecek } \text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O} \text{ miktarı} \quad \longrightarrow \quad \frac{0.282 \times \text{AD} \times 286}{2 \times 56.1}$$

Bulunan oleik asit miktarı için kullanılacak

$$\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O} \text{ miktarı} = 0.282 \times \text{AD} \times 2.5$$

NOT: 100 g yağın nötralizasyonu için bulunmuş olan bu değer hazırlanması istenen nötral yağ miktarına göre tekrar hesaplanır.

b) Ya da yağın asitlik derecesinin 0.6 ile çarpımının sonucu ile de ilave edilmesi gereken $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ miktarını bulmak mümkündür.

Hazırlayacağınız yağın miktarına göre gereken sodyum karbonat miktarı hesaplanır. Miktarı saptanan sodyum karbonat, ağırlığının 1/10'u su ile bulamaç haline getirilir. Su banyosunda 45°C'ye kadar ısıtılmış olan yağ içine ilave edip kuvvetle çalkalanır. Bir müddet çalkalanan yağ 24 saat kendi haline bırakılır. Sonra kuru süzgeç kağıdından süzülüp, gerekli miktarı şişelere konularak kapatılır. Kuru havada 150°C'de 2 saat sterilize edilir. Uygun şekilde etiketlenip teslim edilir.

Not: Süzme işlemi masada birleşik olarak yapılabilir.

Dikkat edilecek hususlar:

1. Su gereğinden fazla konulmamalıdır; çünkü süzmede su alta geçer ve yağlanmış olan süzgeç kağıdından kendisi süzülmediği gibi yağın süzülmesine de engel olur. Süzüntüye az miktarda da olsa su geçerse, 150°C'de sterilizasyon sırasında en altta toplanmış olan su bu sıcaklıkta birden buharlaşacağından patlama yapabilir. Ayrıca sterilizasyon sırasında sıcakta, fazla konan su emülsiyon meydana getirerek preparatın bulanık olmasına sebep olur.

2. Kauçuk kapaklar 150°C'lik kuru sıcaklıkta doldurulup kapatılmış şişelerle beraber sterilize edilirler. Önce şişeler iyice yıkanır, bir kağıt üzerine ters kapatılıp suyu süzdürülür. Sonra kurutma dolabında kurutulur. 5.3 ml nötral zeytinyağı doldurulup, yıkanıp kurutulmuş olan kauçuk kapaklar kapatılır ve sterilize edilir.

Sorular:

1. Steril nötral zeytinyağı eczacılıkta nerede kullanılır? Bununla hazırlanan preparatların isimlerini Latince ve Türkçe olarak yazınız.
2. Çözücüsü su ve yağ olan ilaç şekillerinin sterilizasyonu nasıl yapılır ?
3. Yağları oksidasyondan korumak için hangi maddeler kullanılır ?
4. Steril nötral zeytinyağı ile hazırlanan preparatlar vücuda hangi yolla verilir, neden ?

31.6. İzotonik Çözelti Hazırlama Yöntemleri

- Çözeltinin donma noktasını kanın donma noktasına (- 0.52°) düşürmek için sodyum klorür veya başka bir izotoni ayarlayıcı madde ilave ederek izotonik yapma yöntemi:

Bu sınıfta **donma noktası alçalması (Kriyoskopi)** ve **sodyum klorür eşdeğerliği yöntemi** yer almaktadır.

- Etkin maddeyi izotonik çözelti oluşturması için yeterli miktardaki suda çözüp, izotonik çözelti ile gerekli hacme seyreltme yöntemi:

Bu sınıfta **White-Vincent** ve **Sprowls yöntemi** yer almaktadır.

31.6.1. Donma noktası alçalması hesabı

$$\Delta T = L_{iso} \cdot c$$

L_{iso} : Kan ile izotonik konsantrasyondaki etkin maddenin molar donma noktası alçalmasıdır. Kriyoskopi sabiti olarak da ifade edilmektedir. Elektrolit olmayanlar için 1.86; zayıf elektrolitler için 2; univalan elektrolitler için (NaCl, KCl gibi) 3.4 gibi değerler almaktadır (Bakınız izotonik değerler tablosu).

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

$$c = \frac{\text{g/litre}}{\text{Molekül ağırlığı}} = \text{mol/litre} = \text{molarite}$$

Elektrolitler için donma noktası

$$\Delta T = L_{iso} \cdot c \cdot I$$

I: İyonlaşma sabiti (Çözeltideki iyon sayısı)

Çözeltilerde donma noktası alçalması ve osmotik basınç arasındaki ilişki aşağıdaki formülle verilmektedir.

$$P(\pi) = R.T \frac{\Delta T}{L_{iso}}$$

R.T = Gaz sabiti ile Kelvin derecesinin çarpımı
(0°C de 22.4 atm, 25°C'de 24.4 atm'dir)

$$P(\pi) = 22.4 \frac{\Delta T}{L_{iso}} = 22.4 / 1.86 \cdot \Delta T$$

$$P(\pi) = 12 \cdot \Delta T$$

31.6.2. Donma noktası alçalması yöntemi

Maddelerin %1'lik çözeltilerinin donma noktaları kaynaklarda listeler halinde verilir. Böylece %1'lik çözeltisinin donma noktası bilinen bir maddenin 100 ml'lik çözeltisini izotonik yapmak için aşağıdaki formül kullanılır.

$$W = \frac{0.52 - a}{b}$$

W: 100 ml çözeltiye konması gereken ayarlayıcı madde miktarı (g)

a : Etkin maddenin % 1'lik çözeltisinin donma noktasının maddenin % oranı ile çarpımı

b : Ayarlayıcı maddenin %1'lik çözeltisinin donma noktası

31.6.3. Sodyum klorür eşdeğeri yöntemi

1 g etkin maddenin gösterdiği osmotik basıncı gösteren sodyum klorür miktarına o maddenin sodyum klorür eşdeğeri denir ve E harfi ile gösterilir. Aşağıdaki formül ile hesaplanabilir.

$$E = 17 \frac{L_{iso}}{M}$$

M: Maddenin molekül ağırlığı

Maddelerin sodyum klorür eşdeğeri listeler halinde kaynaklarda yer almaktadır. Maddelerin sodyum klorür eşdeğeri aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$W = 0.9 - (E \times g)$$

W: 100 ml çözeltiyi izotonik yapmak için gerekli NaCl miktarı (g)

E : Etkin maddenin NaCl eşdeğeri

g : Etkin maddenin % miktarı (g)

Formülde birden fazla madde yer alıyorsa denklem aşağıdaki şekle dönüşür.

$$W = 0.9 - [(E_1 \times g_1) + (E_2 \times g_2) + \dots \dots \dots (E_n \times g_n)]$$

Tonisiteyi ayarlamak için sodyum klorür yerine başka bir ayarlayıcı madde (dekstroz, potasyum asetat veya nitrat vb.) kullanmak isteniyorsa gerekli ayarlayıcı madde miktarı aşağıdaki şekilde hesaplanır. Öncelikle kullanılacak ayarlayıcı maddenin sodyum klorür eşdeğeri kullanılarak çözeltiyi izotonik yapmak için gerekli sodyum klorür miktarı hesaplanır ve aşağıdaki orantı kurularak tonisiteyi ayarlamak için gerekli izotoni ajanının miktarı bulunur.

$$\frac{1 \text{ g ayarlayıcı madde}}{\text{Ayarlayıcı maddenin NaCl eşdeğeri}} = \frac{X}{100 \text{ ml çözeltiyi izotonik yapmak için gerekli NaCl miktarı (g) (W)}}$$

X = 100 ml çözeltiyi izotonik yapmak için gerekli ayarlayıcı madde miktarı (g)

31.6.4. White-Vincent yöntemi

Bu yöntemde hazırlanan çözeltiyi izotonik hale getirmek için gerekli olan sıvı hacmi aşağıdaki formülle hesaplanır.

$$V = W \times E \times 111.1$$

V : Maddenin çözüneceği sıvı hacmi (ml)
W : Maddenin ağırlığı (g)
111.1 : 100 / 0.9

Formülde birden fazla madde varsa denklem şu şekle dönüşür.

$$V = [(W_1 \times E_1) + (W_2 \times E_2) + \dots \dots \dots (W_n \times E_n)] \times 111.1$$

Formülde yer alan madde ya da maddeler V hacmi kadar suda çözüldükten sonra gerekli hacme izotonik çözelti ile tamamlanır.

31.6.5. Sprowls yöntemi

Sprowls tarafından White-Vincent yönteminin daha da basitleştirilmesiyle ifade edilen bir yöntemdir. Formüldeki W değerinin sabitleştirilmesiyle bulunan V değeri tablolarda verilmektedir. Sprowls %1'lik bir çözeltinin 1 fluid ounce içindeki madde ağırlığı olan 0.3 g'ı seçmiştir. Tablolarda 0.3 g maddenin izotonik olması için gerekli sıvı hacmi (V) mililitre olarak verilmektedir. Bu değer kullanılarak formüllerde yer alan maddelerin izotonik olması için gerekli hacim oranı kurularak hesaplanmaktadır.

0.3 g etkin madde, V(ml) hacimdeki (tablodan bulunan değer) çözücüyü izotonik yapıyorsa; 100 ml için verilen formüldeki madde miktarı, kaç mililitrelik çözücüyü izotonik yapacaktır.

$$\frac{100 \text{ ml hacim için formülde yer alan madde miktarı (g)}}{0.3 \text{ g}} = \frac{X}{\text{Formülde yer alan madde için tabloda verilen V (ml) hacmi}}$$

X: Maddenin çözüneceği sıvı hacmi (ml)

Formülde birden fazla madde varsa her bir madde için bulunan hacimler toplanarak toplam sıvı hacmi hesaplanır ve formüldeki gerekli hacme izotonik çözelti ile tamamlanır.

32.1. Göz Preparatları

Göze uygulanan preparatlar lokal etki oluşturmak üzere uygulanan steril preparatlardır. Göz preparatları EP 5'e göre başlıca göz damlaları, göz banyoları, göz damlası ve göz banyosu hazırlamak için tozlar, yarı katı göz preparatları ve insertler olmak üzere sınıflandırılırlar.

32.1.1. Göz damlaları

Bir veya daha fazla etkin madde içeren, lokal uygulanarak kullanılan, steril sulu çözelti, yağlı çözelti ve süspansiyon yapısındaki preparatlardır. Preparatın stabilite problemi varsa etkin ve yardımcı madde karışımı steril toz halinde ambalajlanır ve kullanımdan hemen önce uygun steril çözücü ile çözelti veya süspansiyon haline getirilerek uygulanır.

Göz damlalarının formülasyonu sırasında etkin madde/maddelerin yanısıra, tonisite ayarlamak, viskozite ayarlamak, preparatı en stabil olduğu pH'ya getirmek ve etkin maddenin çözünürlüğünü artırmak amacıyla bazı yardımcı maddelerden de yararlanır. Çözücüsü su olan göz preparatları çok dozluk kaplarda hazırlanacağı zaman uygun bir antimikrobiyal madde içermelidir. Eğer antimikrobiyal madde konulması uygun değilse preparat tek dozluk kaplarda hazırlanmalıdır. Örneğin; göz ameliyatlarında kullanılan göz damlaları koruyucu içermez ve tek dozluk kaplarda hazırlanır.

Çözücüsü su olan damlaların steril olmasının yanısıra partiküllerinden arındırılmış ve berrak olması, süspansiyon halinde olan göz damlalarının ise çalkalama ile tekrar homojen olarak dağılması (redisperse olması) ve her bir damlatma ile verilen doz homojenliğinin doğru ve yeterli olması gerekmektedir. Çok dozlu kaplarda hazırlanan göz damlalarının başka bir şekilde önerilmedikçe hacminin en fazla 10 ml olması gerekir.

Göz preparatları, özel bir ambalaj materyali içermiyorsa, kullanılmak üzere açıldıktan kısa bir süre sonra kontamine olur. Bu nedenle ambalajları açıldıktan sonraki maksimum kullanım zamanları ambalajlarında belirtilmelidir.

32.1.1.1. Göz damlalarının formülasyonları

Göz damlalarının formülasyonunda izotoni, izohidri, stabilite, viskozite ve sterilite en önemli özelliklerdir. Bir göz preparatı etkin madde dışında başlıca; çözücü, stabilizan, tampon, antioksidan, koruyucu ve tonisite ayarlayıcı yardımcı maddeleri içerir.

Çözücüler: Göz damlalarında genellikle kullanılan çözücü arıtılmış sudur. Çözücü olarak yağ kullanılması gerekiyorsa susam, pamuk, yer fıstığı yağı gibi bitkisel yağlar tercih edilir. Çözücü seçiminde etkin maddenin özellikleri dikkate alınmalıdır. Göz damlalarının hazırlanmasında uygun pH'daki tampon çözeltileri de çözücü olarak kullanılabilir.

İzotoni: Göz yaşının ozmotik basıncı kanın ozmotik basıncına eşittir. Göz çözeltilerinin izotonik olması istenirse de hafif hipotonik veya hipertonic olabilir. Göz % 0.6-1.8 sodyum klorür çözeltisine eşdeğer tonisiteli çözeltileri tolere edebilir. Ancak, izotonik olmayan çözeltilerin uygulanması gözde irritasyon ve yaşarmaya neden olur. Göz damlalarının tonisite 250-350 mOsmol/kg değerleri arasında olabilir. Göz damlalarında tonisite ayarlamak için; sodyum klorür, mannitol, sorbitol, dekstran, dekstroz vb. maddeler kullanılabilir.

İzohidri: Göz çözeltilerinin pH değeri, kullanımları, stabilite ve etkileri açısından çok önemlidir. Göz çözeltilerinde iyi bir biyoyararlanım için preparatın en stabil olduğu pH ile fizyolojik pH arasında bir pH değeri (euhydrie) seçilmelidir. Göz damlalarında kabul edilebilir en uygun pH aralığı 6.0-8.8'dir. Göz yaşının bu pH sınırları arasında olan çözeltileri tamponlama kapasitesi vardır. Göz çözeltilerinde en

çok kullanılan tamponlar; asetat, borat, fosfat ve sitrat tamponlarıdır. Tampon seçiminde etkin maddeler ile olabilecek etkileşimlere dikkat edilmelidir.

Viskozluk: Sulu göz preparatları göz yaşı sıvısı ile kolayca karışır ancak drenajla çabuk atıldığı için göz dokusu ile temas süresi azalır. Bir göz dokusunun göz damlası ile temas süresini artırmak üzere metil selüloz (MC), hidroksipropil metilselüloz (HPMC), polivinil alkol (PVA), poliakrilik asit polimerleri (karbomerler) vb. maddeler kullanılabilir. Gözün kabul edebileceği en uygun viskozite değeri 15-30 cP arasındadır.

Koruyucular: Çok dozlu bir göz preparatı (ameliyat sırasında kullanılanlar hariç) koruyucu içermelidir. Göz preparatlarında en çok kullanılan koruyucular; kuaterner amonyum bileşiklerinden benzalkonyum klorür, civalı koruyucular (fenil merkürü asetat, fenil merkürü nitrat, tiyomersal), klorbutanol vb. maddelerdir. Disodyum EDTA koruyucularla sinerjik etki elde etmek amacıyla kullanılabilir.

Sterilite: Her göz preparatı steril olarak hazırlanmak zorundadır. Göz preparatlarının sterilizasyonları hazırlanan formülasyonun ve etkin maddelerin özelliklerine göre değişik yöntemlerle yapılabilir.

32.1.2. Göz banyoları

Göz banyoları gözü ve çevresini yıkamak için kullanılan steril, sulu çözeltilerdir. Göz banyolarında da etkin maddenin yanı sıra tonisite, viskozite, pH ayarlamak için yardımcı maddeler kullanılabilir. Ancak bu maddelerin etkin madde ile etkileşmemesi ve lokal irritasyona neden olacak konsantrasyonlarda bulunmaması gerekir. Göz banyoları da formülasyonları açısından göz damlaları ile aynı özelliklere sahip olmalıdır. Aksi belirtilmedikçe çok dozlu göz banyolarının hacminin en fazla 200 ml olması istenir.

32.1.3. Yarı katı göz preparatları

Yarı katı göz preparatları konjunktivaya uygulanmak üzere hazırlanan steril merhem, krem veya jel yapısındadır. Uygun bir taşıyıcı sıvı içerisinde bir veya daha fazla etkin maddenin çözünmesi veya disperse olması ile hazırlanan homojen görünlü preparatlardır. Kullanılan sıvının konjunktiva üzerinde irritan etkisinin olmaması gerekir. Bu preparatların da en fazla 5 g'lık uygun ambalajlar içinde bulunması ve ambalajın mikrobiyal kontaminasyona engel olacak şekilde kapatılabilmesi gerekir.

32.1.4. Göz içi sistemler (Oftalmik insertler)

Gözün *cul de sac* bölgesine yerleştirmek üzere tasarlanmış uygun büyüklük ve şekle sahip steril, katı veya yarı katı preparatlardır. Bu preparatlar genel olarak etkin maddeyi bir matris yapı içinde bulundurlar veya depo şeklinde ve hız kontrol edici bir membran içeren yapıya sahiptirler. Fizyolojik sıvı içinde az veya çok çözünen etkin madde membran veya matris yapıya bağlı olarak belli zaman aralıklarında salınır. İnsertler her biri tekli ambalaj içersinde ve steril olarak muhafaza edilir.

Çalışma 32.1.

Atropin Sülfat Göz Damlası

Atropin sülfat		0.05 g
Sodyum klorür		y.m.
Arıtılmış su	y.m.	10.00 ml

Hazırlama:

Bir erlende atropin sülfat ve sodyum klorür arıtılmış suda çözülür. Porselen, cam veya membran filtreden şişeye süzülür ve şişenin ağzı uygun bir şekilde kapatılır. Otoklavda 121°C’de, 15 dakika sterilize edildikten sonra uygun şekilde etiketlenip teslim edilir.

Sorular:

1. Bu göz damlasının NaCl-ekivalan ve White-Vincent yöntemlerine göre izotoni hesabını yapınız.
2. Formüldeki maddelerin görevlerini yazınız.
3. Yukarıdaki formülasyonda arıtılmış su yerine tampon çözelti kullanılması gerekirse tampon çözelti seçimi nasıl yapılır?
4. Süspansiyon ve yarı katı yapısında olan göz preparatlarının partikül büyüklüğü sınırları ile ilgili Avrupa Farmakopesinin önerisi nedir?
5. Avrupa Farmakopesine göre çok dozlu kaplarda bulunan göz damlalarının ve göz banyolarının ambalaj açıldıktan sonraki kullanım süreleri ile ilgili olarak etiketlerine yazılması gereken uyarılar nelerdir? Yazınız ve nedenini açıklayınız.
6. Bir göz preparatının hazırlanmasında dikkat edilmesi gereken başlıca faktörler nelerdir? Yazınız.
7. Göz preparatları hazırlandıktan sonra Avrupa Farmakopesine göre hangi kalite kontrollerinin yapılması gereklidir? Yazınız.