

34. İLAÇ STABİLİTESİ

Üretilen farmasötik ürünlerin tüm özelliklerinin önceden belirlenmiş spesifikasyonlara uyduğunun ve bu ürünün üretimi aşamasından hasta tarafından kullanılıp yarar sağlanıncaya kadar geçen süre boyunca bu özelliklerinin belli sınırlar ötesinde değişmediğinin kanıtlanması ve düzenlenmesi gerekir.

Bu nedenle bir ilaç oluşturulurken, başta içindeki etkin madde/ler olmak üzere, tüm komponentlerin ve hatta ambalaj materyalinin en uzun sürede dayanıklı kalabilecek şekilde bir formülasyonun hazırlanması öngörülür. Geliştirilen ilaç şekli bütün yapıyı koruyarak, özellikle etkin madde/lerin stabilitesini arttırmalı, aynı zamanda diğer etkin ve yardımcı maddelerle olabilecek etkileşimlerinde önlemelidir.

Bir ilacın stabilitesi, bir yandan ilaç formülasyonu geliştirilmesi sırasında iç faktörler olarak tanımlanan; bütün komponentlerin fiziksel ve kimyasal yapılarının kendi aralarında çeşitli etkileşimlere elverişli olup olmadıklarının, genel özelliklerinin, kaliteli ve saf olup olmadıklarının, ilacın polifarmasötik bir yapıda olup-olmadığının, üretim yöntemi ve kullanılan cihazların etkilerinin göz önüne alınması, incelenmesi ve gerekli düzenlemelerin gerçekleştirilmesi ile sağlanabildiği gibi, diğer taraftan dış faktörler olarak da; ilacın üretildiği, bekletildiği ve kullanıldığı ortamlardaki sıcaklık, ışık, nem oranı, oksijen oranı gibi etkenlerin incelenmesi ve ilacın yapısının bu şartlara uygun olarak oluşturulmasıyla sağlanabilir. Böylece stabilite incelemeleri ve düzenlemeleri tamamlanan ilaç fiziksel, kimyasal, mikrobiyolojik, biyofarmasötik, farmakolojik ve toksikolojik yönden dayanıklılık kazanır.

İlaç oluşturulurken hem önformülasyon, hem de formülasyon aşamalarında stabilite incelemeleri ve düzenlemeleri başlar. Formülasyon oluşturulduktan sonra da uzun süreli stabilite testleri olarak devam eder. Böylece stabilite testleri başlangıçtan itibaren önce etkin ve yardımcı maddeler üzerinde, genellikle kısa süreli ve/veya hızlandırılmış stabilite testleri olarak, sonra ara ürünlerde ve nihayet final üründe uzun süreli stabilite testleri olarak yapılır. Bütün test sonuçlarının uygun ve yeterli olması halinde ilacın kullanıma girmesi ile birlikte izleme(follow-up) testleri olarak da ilaç kullanımında kaldığı sürece devam eder. Böylece ilaçların stabilitelerinin incelenmesi ve sağlanması, kaliteli olması zorunlu olan bir ilaçta güvenilirlik ve etkinliğin sağlanmasının yanısıra, tedavide kullanışlı ve pazarlanabilir ürünlerin geliştirilmesi açısından da bir zorunluluk oluşturur.

Çalışma 34.1.

Aspirinin Dayanıklılığı (Stabilite Testi)

A. Materyal

Aspirin		9 g
Sodyum sitrat		27 g
Distile su	y.m	500 ml için

- Yukarıda formülü verilen çözeltiyi hazırlayın, pH'sını ölçün. Bu çözeltilerden 50şer ml alarak 4 şişe veya erlene koyun.
- Hazırladığınız çözeltileri şişelere koyarak etiketleyin, oda sıcaklığı 37°C, 45°C ve 60°C'lik su banyoları veya ısı dolaplarına koyun. Saati yazın. Oda sıcaklığını ölçerek kaydedin.
- Oda sıcaklığında saklayacağınız şişedeki çözeltinin hemen miktar tayinini yapın, bu miktarı %100 olarak kabul edin.
- Dört farklı sıcaklıkta bekletilen çözeltilerden 30., 60., 90., 120. ve 180. dakikalarda numuneler alarak 0.1 N NaOH çözeltisi ile titre ederek, miktar tayini yapın.

B. Yöntem

10 ml aspirin çözeltisine 2-3 damla fenolftalein indikatörü ilave edilip, 0.1N NaOH ile titre edin. Renk değişimi 1 dakika sabit kalmalıdır.

$$\frac{\text{Bozulmadan kalan madde konsantrasyonu}}{\text{Bozulmadan kalan madde konsantrasyonu}} = \frac{(2A - B)}{A} \times 100$$

=

A = Hidroliz başlamadan, aspirin ortamda %100 iken harcanan 0.1 N NaOH miktarı (ml). (Aspirin tam hidroliz olduğu zaman harcanan miktar 2A ml 0.1 N NaOH'dır.)

B = Belli bir zaman sonra örnekteki hidroliz olmuş ve olmamış aspirini nötralleştiren 0.1N NaOH miktarıdır. Belli bir zaman sonra ortamda hidroliz olmadan kalan aspirin miktarı (2A – B) ml 0.1 N NaOH'e karşılıktır. Her sıcaklık için aşağıdaki gibi bir tablo yaparak sonuçları gösteriniz.

C. Sonuçların değerlendirilmesi

Tablo 34.1.

Zaman (dakika, t) (x)	0.1 N NaOH (B ml)	% Kalan etkin madde konsantrasyonu (C)	ln C (y)
--------------------------	----------------------	--	-------------

Tablo 34.1' de gösterdiğiniz, zaman (t) değerlerini serbest değişken (x) ve ln konsantrasyon değerlerini bağlı değişken (y) olarak grafiği ve oluşan doğruların m (eğim), n (kesişim) ve r² (determinasyon katsayısı) değerlerini hesaplayınız. Dört değişik sıcaklık kullanıldığı için dört ayrı doğru elde edilir.

1. Derece kinetiğe uyan bu reaksiyon doğrularının denklemleri ;

$\ln C = \ln C_0 - kt$, olarak yazılır.

k = Reaksiyon hız sabiti (zaman⁻¹)

C₀ = Başlangıçtaki etkin madde konsantrasyonu

Bu denkleme göre, her sıcaklık (T) için elde edilen doğrunun eğiminden, o sıcaklıktaki reaksiyon hız sabitesini (k) hesaplayın ve Tablo 34.2'yi hazırlayın.

Tablo 34.2.

Sıcaklık (°C)	Sıcaklık (°K)	1 / T x	eğim (k) zaman ⁻¹	(ln k) y
------------------	------------------	------------	---------------------------------	-------------

Tablo 34.2' de gösterdiğiniz, 1/T değerlerini serbest değişken (x) ve ln k değerlerini bağlı değişken (y) olarak grafiğe geçiriniz. Oluşan doğrunun eğim (m), kesişim (n) ve determinasyon katsayısı (r²) değerlerini hesaplayınız.

Reaksiyon hızı ile sıcaklık arasındaki ilişki Arrhenius eşitliği ile tanımlanmaktadır;

$$\ln k = \ln S - (E_a / R) \times (1 / T)$$

S = Frekans faktörü (moleküllerin birbiri ile çarpışma sıklığı)

E_a = Aktivasyon enerjisi (kcal.mol⁻¹)

R = Gaz sabiti (1.987 cal.mol⁻¹.derece⁻¹)

T = Sıcaklık (Kelvin)

Tablo 34.2'ye göre hesaplamış olduğunuz doğrunun eğiminden aktivasyon enerjisini (E_a), kesişim değerinden de moleküllerin birbiri ile çarpışma sıklığını veren frekans faktörünü hesaplayın.

Sonuçların yorumlanması;

Aktivasyon enerjisi 10 kcal.mol⁻¹'den küçük olan reaksiyonlar kolay oluşacağı için, çözelti oda sıcaklığında daha çabuk bozulacaktır. 30 kcal.mol⁻¹'den yüksek aktivasyon enerjisine sahip olan reaksiyonlar güç oluşacağı için, çözelti oda sıcaklığında dayanıklıdır. Bu bilgilere dayanarak çözeltinizin dayanıklılığı hakkında yorum yapınız.

Sorular :

1. Hazırladığınız aspirin çözeltisinin molaritesini ve normalitesini hesaplayın ve deneyde bunun önemini belirtin.
2. Aspirinin hidroliz reaksiyon denklemini açık formüllerle yazın. Tam hidroliz olduğu ve hiç hidroliz olmadığı zamanlardaki baz sarfiyatının farkını açıklayın.
3. Aspirin hidrolizinin ortamın pH'sı ile olan ilişkisini grafik ile göstererek açıklayın.
4. Oda sıcaklığında, çözeltideki etkin maddenin %10 kaybolması için geçen zamanı eğimden bulduğunuz k'ya göre hesaplayın. Buna göre çözeltinin dayanıklılığı hakkında yorum yapın.
5. Hızlandırılmış stabilite testi hangi durumlarda ve hangi ilaç şekillerinde yapılır, yorumlayın.