

FİZİKSEL FARMASİ DERS NOTU

I.DÖNEM TAMAMI

(2010-2011)

ÖZGÜN FOTOKOPİ

TEL : (0216) 450 13 58

FİZİKSEL FARMASI

GIBBS FAZ KANUNU

"Faz Kanunu" belirli sayıda bileşenleri içeren dengedeki bir sistem içinde var olan farklı fazlar üzerine bağımsız değişkenlerin (T,P,M) etkisini inceler. Aynı faz içinde bulunan değişkenler bağımsız olarak değişebilir.

GIBBS FAZ KANUNU NEYİ ANLATIR ?

Amaç : Faz Kanunu ; sıcaklık , basınç , konsantrasyon gibi değişkenlerin maddelerin fiziksel hali (fazı) üzerine etkisini inceler.

$$F = C - P + 2$$

→ Eşitlik üzerine açıklayın derse

F: Serbestlik derecesi

Sistemin durumunun tamamen açıklanabilmesi için belirlenmiş bağımsız değişkenlerin sayısı (Basınç, sıcaklık, konsantrasyon, yoğunluk, viskozite)

C: Bileşenlerin sayısı

Sistem içinde birbirinden tamamen farklı olan bileşenlerin sayısıdır.

P: Fazların sayısı

FAZ : Özellikleri ve bileşenleri homojen olan ve fiziksel olarak sistemin diğer parçalarından ayrılan kısmı olarak tanımlenir.

Öz: Aspirinin sudaki berrak çözeltisi için $C=2$ $P=1$

$$F = C - P + 2 \quad F = 2 - 1 + 2 = 3 \text{ tane Serbestli Derecesi}$$

Sistem üzerine Konsantrasyon, Basınç ve Sıcaklık etkiliymiş.

NOT: Gibbs Faz Kanunu kullanarak bir maddenin faz diyagramını, safsızlığını anlarsınız.

Öz: Denge halinde bulunan su ve su buharı

$$C=1 \text{ (Sadece H}_2\text{O)} \quad P=2 \text{ (su ve su buharı)}$$

$$F = C - P + 2 \quad F = 1 - 2 + 2 = 1$$

Sistem üzerine sıcaklık veya basınç etkiliymiş.

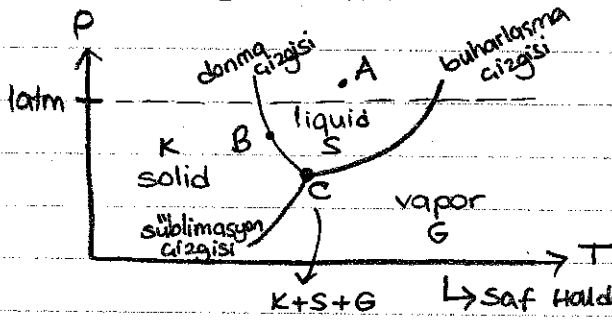
⑪: Su, etil alkol ve bunların buharlarından oluşan dengedeki bir sistem

$$C = 2 \text{ (su ve etil alkol)}$$

$P = 2$ (su ve etil alkol homojen karıştığı için tek bir faz, su ve etil alkol buhar karışımından oluşan gaz fazı)

$$F = C - P + 2 \quad F = 2 - 2 + 2 = 2$$

Sistem üzerine etki eden iki bağımsız değişken var $\rightarrow$ Sıcaklık Basınç



A noktası $F = 2$ (Sıcaklık, Basınç)

B noktası $F = 1$ (Sıcaklık veya Basınç)

C noktası $F = 0$ (Fazlar dengede)

$\rightarrow$ Saf Halde bulunan maddenin Faz Diyagramı

DEĞİŞTİRİLMİŞ GIBBS KANUNU :

Yoğunlaştırılmış sistemler:

Bu sistemler birden fazla bileşen içerirler.

Gaz fazı, N.Ş 'de çalışıldığı (1 atm basınç) ve sabit olduğu için ihmal edilir.

$$F = C - P + 1 \quad P = \text{sbt tutuluyor}$$

Sisteme SICAKLIK veya KONSANTRASYON'un etkisi vardır.

Bazı durumlarda $T = \text{sbt}$ $P = \text{sbt}$ tutulursa:

$$F = C - P \quad \text{Sisteme yalnızca KONSANTRASYON etki eder.}$$

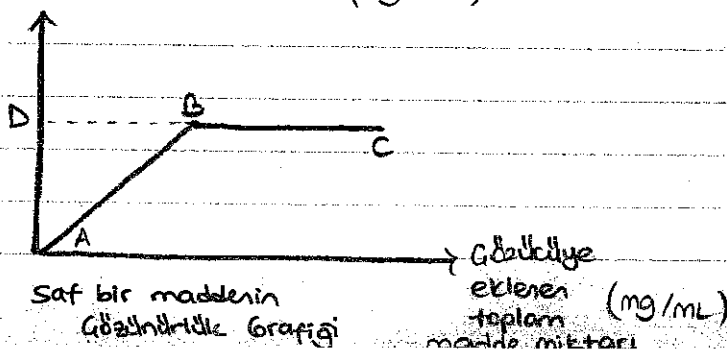
FAZ GÖZÜNÜRLÜK ANALİZİ

Faz gözünürlük analizi bir maddenin saflığının saptanması için kullanılan bir yöntemdir.

Gözünürlük: Belli bir çözücüde, belli bir sıcaklık ve basınçta bir maddenin çözültüye geçen miktarına denir.

Saf bir maddenin çözünürlüğü belirli sıcaklık ve basınç altında belirli bir çözücü için sabittir.

Gözeltideki madde miktarı (mg/mL)



AB $F = 1$ (Konsantrasyon)

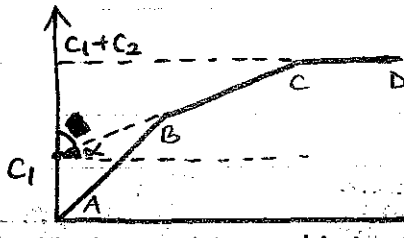
BC $F = 0$

$T = \text{sbt}$ $P = \text{sbt}$ olduğu için

$$F = C - P$$

Gözetideki madde miktarı (mg/mL)

2



AB $\rightarrow F=2$ (Sistem üzerinde toplam etkili konsantrasyon)

BC $\rightarrow F=1$

CD $\rightarrow F=0$

tak: safsızlığın yüzdesi

Safsızlık içeren bir maddenin
Faz Gözetilirlilik Grafiği

Gözetiliye eklenen
madde miktarı (mg/mL)

Gözetiliye eklenen yabancı madde sayısı kadar kırılma olur grafikte.

DİFÜZYON

Her hangi bir molekülün sıvı, katı veya gaz içinde geçişi (difüzyon)

$\rightarrow$ Katı veya yarıkatı dozaj şekillerinden etkin maddelerin salınımı veya katı maddelerin çözünmesi,

$\rightarrow$ Liyofilizasyon işlemi,

$\rightarrow$ Osmos,

$\rightarrow$ Su buharının, değişik gazların veya etkin maddelerin ambalaj malzemelerinden geçişi,

$\rightarrow$ İlaç moleküllerinin biyolojik bariyerlerden geçerek organizmaya dağılması difüzyon sayesinde olur.

Difüzyon ve matematiksel açıklaması

Difüzyon herhangi bir maddenin tek tek, bireysel ve rastgele hareketlerle derişim farkına bağlı olarak yoğun oldukları ortamdan daha az yoğun oldukları başka bir ortama doğru hareket etmesidir.

Moleküllerin difüzyonu kinetik bir olaydır, Fick kanunlarıyla ifade edilir:

$$J = \frac{dM}{S dt}$$

J: akı, Moleküllerin difüzyon hızı

t: zaman S: alan M: madde miktarı

FICK'İN 1. KANUNU

J için iki bölge arasındaki derişim farkı esas alınarak yeni bir denklemin elde ederiz:

$$J = D \cdot \frac{dc}{dx}$$

$g/cm^2.s$

Madde geçişi
Kararlı hale
gelirse kullanılır.

Difüzyonda derişim çok
yoğun bölgeden az yoğun
bölgeye doğrudur.

$\frac{dc}{dx}$: Derişim gradyanı (zamanla bağımsızdır)

Molekül hareketi derişim Gradiyenti '0' oluncaya kadar devam eder!

$$J = D \cdot \frac{dC}{dx}$$

D : Moleküllerin difüzyon kat sayısı (alan/zaman , $\text{cm}^2/\text{saniye}$)

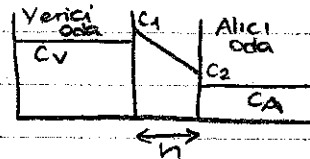
C : Derişim (miktar/hacim , g/cm^3)

x : Moleküllerin kat ettiği mesafe (cm)

! Moleküllerin «D» değeri sbt olmayıp $\rightarrow$ Sıcaklık
 $\rightarrow$ Basıncı
 $\rightarrow$ molekülün hareket ettiği ortamın özelliği }'ne göre değişir !

FICK'in 2. KANUNU : (Kararsız Hal)

Derişim ve akı hem zaman hem de mesafeye bağlıdır. Kısaca derişim ve akı, zaman ve mesafenin fonksiyonudur.



DİFÜZYONDA DENGİ DURUMU

Sink koşul sağlanır , (alıcı odanın madde derişiminin verici odadan sürekli daha düşük kalmasının sağlanması)

Belirli bir süre sonra sağ ve sol odalardaki derişimlerin derişimleri eşitlememelerine rağmen derişim değişimi durur.

$\frac{dC}{dt}$ «0» olur ! Akı değerinin sabitlendiği bu durumu denge durumu denir

$$J = \frac{dM}{Sdt} = D \cdot \frac{(C_1 - C_2)}{h}$$

S yüzey alanına sahip zarın verici oda tarafında yüzeyinde madde derişimi C_1 , alıcı oda tarafındaki yüzeyinde madde derişimi C_2

Zar ile alıcı ve verici oda arasındaki PARTİSYON (DAĞILIM) KATSAYISI (K) :

$$K = \frac{C_1}{C_v} = \frac{C_2}{C_A}$$

$$\frac{dM}{dt} = DSK \frac{C_v - C_A}{h}$$

Sink koşul sağlandığı zaman C_A 'nın değerinin $C_v - C_A$ 'ya etkisi «0» kabul edilir.

Bu denklemi dğrusallaştırmaya çalışalım

$$\frac{dM}{dt} = DSK \frac{C_v}{h}$$

$$M (\text{Miktar}) = DSK \frac{C_v}{h} \cdot t$$

Bu eşitlikte « DK/h » difüzyonu incelenen molekül için zarın geçirgenliğini (P) gösterir ve birimi mesafe/zaman'dır. Bu değer zarın molekülün birim zamanda ne kadar iletmesine izin verildiğini gösterir

$$P = \frac{DK}{h} \quad \text{Permeabilite: Geçirgenlik kat sayısı}$$

$$M = S \cdot DK \cdot \frac{C_v}{h} \cdot t$$

$$M = S \cdot P \cdot C_v \cdot t$$

$$y = ax \quad a = \text{Eğim} = S \cdot P \cdot C_v$$

S ve C_v bilindiğine göre eğim'den P bulunur.

Bu denge durumunun sağlanabilmesi için zarın madde molekülleri ile dengeli hale gelmesi gerekir.

Difüzyonun ilk zamanlarında denge durumuna ulaşmadan önce bir gecikme süresi olur.

$$t_L = \frac{h^2}{6D} \quad \text{Gecikme Süresi}$$

Gecikme süresi olduğu durumda difüzyon eşitliği,

$$M = S \cdot C_v \cdot \frac{DK}{h} \cdot (t - t_L)$$

GÖZÜNÜRLÜK ve GÖZÜNME HIZI

- Hidrofilik fonksiyonel grupları taşıyan etkin madde molekülleri suda daha iyi çözünür.
 - İyonize olmuş gruplar noniyonize durumlarına göre daha hızlı çözünür. (COO^- gibi)
 - * Orto-meta-para formundaki fonksiyonel gruplar çözünürlük üzerinde etkilidir
- NOYES-WHITNEY KANUNU

$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S}{h} (C_s - C_t)$$

M: t zamanında çözünen madde miktarı

D: Difüzyon kat sayısı

S: Çözünen maddenin yüzey alanı

h: Difüzyon tabakasının kalınlığı

C_s : Katı madde çözünürlüğü

C_t : Katının t zamanında çözücüdeki konsantrasyonu

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot S}{V \cdot h} (C_s - C_t)$$

çözücü hacmi

Sink koşul $\rightarrow \frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S}{h} (C_s - C_t)$ ^{ihmal edilir} $C_t = C_s \cdot \%10$

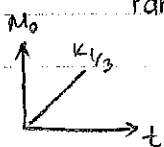
$$\frac{dM}{dt} = \frac{D \cdot S \cdot C_s}{h}$$

HIXON-CROWELL KÜP KÖK KANUNU

Çözünme sırasında katı giderek küçülür ve yüzey zamanla birlikte değişir.

Varsayımlar: Tüm partiküller aynı boyuttadır. Partikül çapı zamanla azalır.

Partiküller küreseldir. Çözünme hızı partiküllerin kütlesinin küp kökü ile orantılıdır.



$$M_0^{1/3} - M_t^{1/3} = k \cdot t$$

M_0 : İlaç kütlesinin başlangıçtaki kütlesi

M_t : 't' anındaki çözünmemiş madde kütlesi

Gözünme Hızını Etkileyen Faktörler :

- 1- Partikül boyutu (Mikronizasyon)
- 2- Kristal yapısı (Polimorfizm, amorf, kübik, ortorombik)
- 3- Çözücü tipi ve pH değeri (su, pH 1,2, 6,8 tampon çözeltileri)
- 4- Yüzey etkin maddelerin varlığı (Sodyum buril sülfat, polisorba 80)

Mikronizasyon : İlaç kristallerini 0,5-10 μ m partikül boyut aralığına küçültme

Kübik moleküller : En zor çözünen sağlam moleküllerdir.

Amorf moleküller : Şekilsiz, üst üste dağılmış en kolay çözünen moleküllerdir.

Amorf maddeler elde etmek bu yüzden ilaç eldesinde önemlidir.

▽ Çözeltide çözücünün kendi kendine ucması beklenirse

○ sağlam kristal kalır. Öl: kübik

Fakat çözücü hemen ucurulup maddenin kristal yapısının oluşmasına izin verilmezse amorf yapı oluşur.

En kararlı kristal en düşük çözünme hızını gösterir, bu nedenle amorf yapılar en hızlı çözünenlerdir.

MATRIKS SİSTEMLERDEN İLAÇ ÇIKIŞI (KAREKÖK KINETİKİ)

Takeru Higuchi tarafından ortaya konulmuştur.

1- DÜZ YÜZEYDEN TEK YÖNLÜ ÇIKIŞ [HOMOJEN MATRİS]

Etkin madde matris içinde çözünmüş durumdadır. Buradan sıvı çözünme ortamına geçmektedir.

$$Q = [D (2A - C_s) C_s \cdot t]^{1/2} \quad \text{HIGUCHİ EŞİTLİĞİ}$$

Q : Birim yüzeyden t zamanda difüze olan yığılmış madde miktarı
(Matrisin birim alanından uaktakian ilaç miktarı)

D : Etkin maddenin homojen matris ortamındaki difüzyon katsayısı

A : Etkin maddenin matrisin birim hacnindeki miktarı (Çözünmüş + Çözünmemiş)

C_s : Etkin maddenin matristeki çözünürlüğü → Toplam ilaç konsantrasyonu

$$Q = k \cdot t^{1/2} \quad \text{ilişkisi vardır.}$$

2. [HETEROJEN ve GRANÜLER MATRİKS]

Etkin madde matrisks materyalde çözünmeyip materyal içindeki boşluklardan difüzyonla geçer. Difüze olan etkin madde matrisks materyali parçacıkları etrafında dolaşır.

$$Q = \left(\frac{D_E}{\tau} (2A - E C_S) \cdot C_S \cdot t \right)^{1/2}$$

E : Matrisksin gözenekliliğini (porozitesini) verir

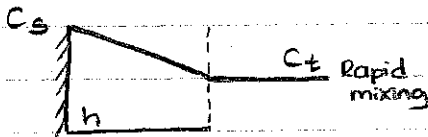
τ : Matrisks içindeki ve etkin maddenin izlediği kılcak yolların bükümlülüğünü (tortuosity) katsayısını verir

$$Q = k' \cdot t^{1/2} \quad \text{İlişkisi vardır.}$$

GÖZÜNME TEORİLERİ

1) DİFÜZYON TABANI MODELİ

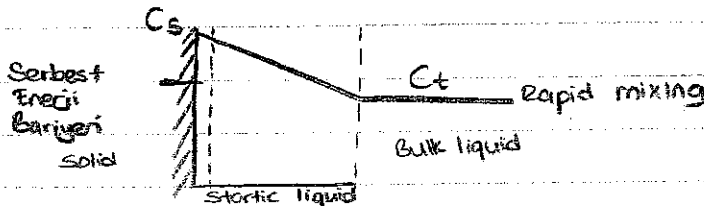
- ~ Katı yüzeyi ile temasta bulunan " h " kalınlığında difüzyon tabakası bulunmaktadır.
- ~ Katı/sıvı ara yüzeyde C_s konsantrasyonunda doygun çözelti bulunmaktadır.
- ~ Gözünme hızı tamamen katı partiküllerin STATİK SIVI FİLM TABAKASINDAN DİFÜZYONU sonucu kontrol edilir.



~ Her hangi bir (t) zaman sonra çözelti konsantrasyonu (bulk liquid) ve statik film tabaka arasındaki konsantrasyon C_t olur.

2) ARA YÜZEY BARIYER MODELİ

- ~ Katı/sıvı arayüzeyde katı çözünmeden önce serbest enerji bariyeri oluşması nedeniyle doygunluk oluşmaz.
- ~ Statik sıvı film tabaka içindeki difüzyon nispeten daha hızlıdır.
- ~ Gözünme hızını SERBEST ENERJİ BARIYERİ kontrol eder.



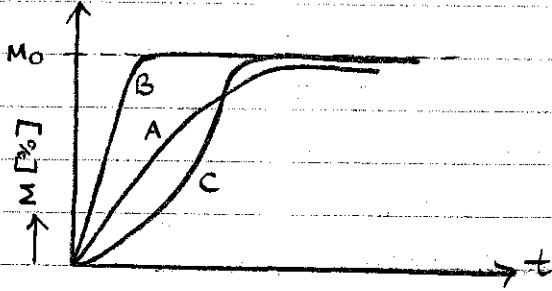
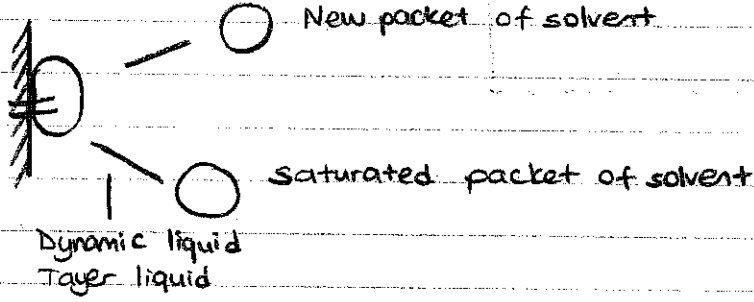
~ " t " zaman sonra çözücü konsantrasyonu ve statik sıvı film tabaka arasındaki konsantrasyon C_t olur.

3) DANKWERT'S MODELİ

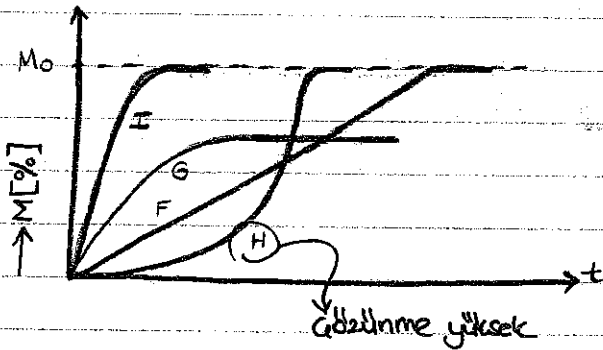
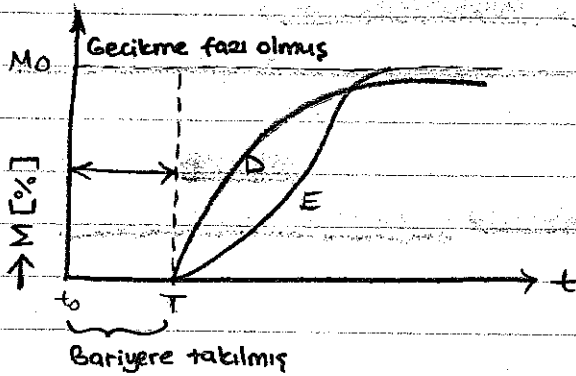
→ Dankwert's modelinde makroskopik çözücü paketleri bulunmaktadır ve bu paketler rastgele olarak hareket ederek kıta/sıvı yüzeye ulaşırlar.

→ Kıta/sıvı ara yüzeyde bu çözücü paketleri difüzyon kanununa uygun olarak içine kıta maddeleri absorblar ve yenine tekrar yeni bir çözücü paketi gelir.

→ Çözünme hızı bu çözücü PAKETLERİN YENİLENMESİ'yle kontrol edilir.



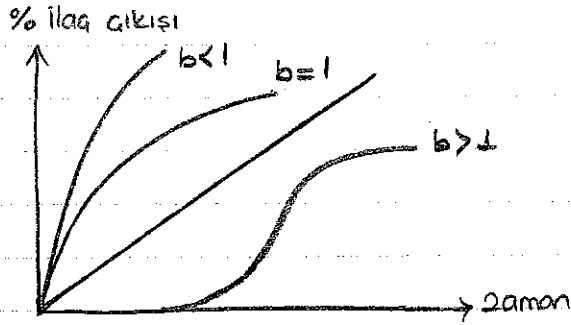
- A: Normal 1. derece kinetiğe göre çözünme hızı
- B: Bifazik 1. derece kinetiğe göre çözünme hızı
- C: Sigmoidal 1. derece kinetiğe göre çözünme hızı



- I: Karekök Kanunu
- G: 2. derece kinetiğe göre çözünme hızı
- F: 0. derece kinetiğe göre çözünme hızı
- H: Üstel

GÖZÜNME HIZI İLE İLGİLİ MATEMATİKSEL MODELLER

ROSIN - ROMMLER - SPERLING - WEIBULL MODELİ (RRSW)



b : Profil faktörü

$b=1$ Saf eksponansiyel şekil

$b>1$ Sigmoidal şekil

$b<1$ Dik eğimli eksponansiyel şekil

$$M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(t-T)^b}{a}} \right]$$

M = Zamanın fonksiyonu olarak çözülür madde miktarı (ilağ)

M_0 = Serbestleşen toplam madde miktarı

(Başlangıçtaki ilağ miktarı)

T = Gecikme süresi

a = Skala parametresi (zamana bağımlılığı gösterir)

b = Çözünme hızı profilinin şeklini gösterir.

SIGMA-MINUS MODELİ

Bir dozaj şeklinin çözülmesi öncelikle dağılma ile başlar. ☺: Tablet

$$q = \frac{dm}{K dt} + m$$

q : Dağılan tablet fraksiyonu

m : Çözülen tablet fraksiyonu

Dağılma hız arttıkça → çözünme hızı grafiği Sigmoidal halden → Eksponansiyel hale doğru kayar.

→ Sigma-minus modeli EMPERİK bir modeldir.

Burada dozaj şekli içinde kalan ilacın miktarının logaritması zamana karşı grafiğe geçirilmiştir:

$$\ln(M_0 - M) = -kt$$

M_0 : Dozdur

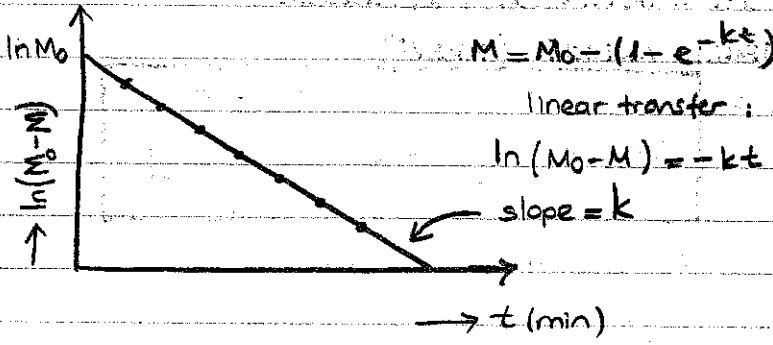
K : 1. derece hız sabiti

→ Çözünme hızında her zaman bir gecikme olacağı için denklem

$$\ln\left(1 - \frac{M}{M_0}\right) = -k \cdot (t - T)$$

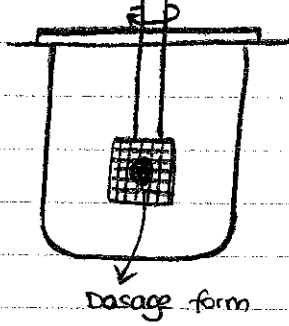
T : Gecikme süresi

$$M = M_0 (1 - e^{-kt}) \longrightarrow \ln(M_0 - M) = -kt$$



İLAQLARIN GÖZÜNME HIZINI ÖLÇMEDE KULLANILAN ALETLER

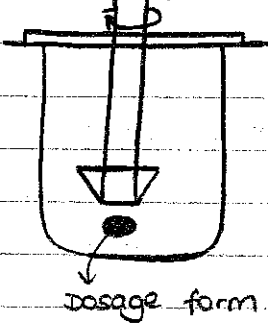
USP APPARATUS I (Döner Sepet yöntemi)



Dosaj şekli tam çözeltinin içinde olacak
pH sürekli değişken iken yapılır

- Yüzen tabletler
- Boncuklar

USP APPARATUS II (Döner Palet yöntemi)

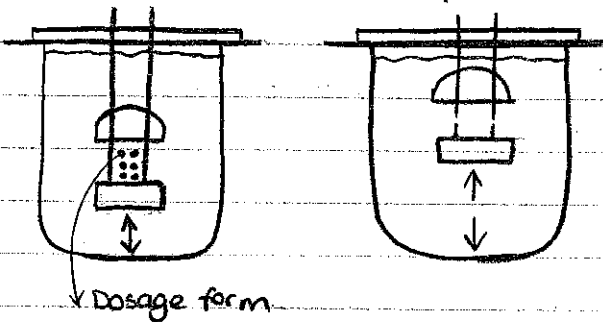


Palet → Teflon + safta ilaveli
Paslanmaz çelik
pH sabitken yapılır

- Katı dozaj şekilleri
- Modifiye ilaç serbestleştirici

Hidroforik maddeleri su ortamında dağıtmak için sıvıyla teması için SÜREKTA kullan

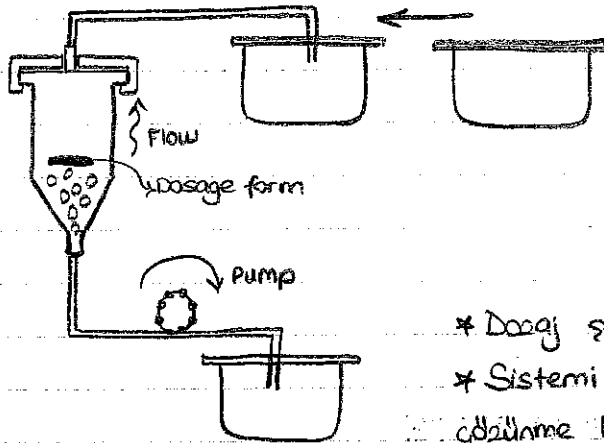
USP APPARATUS III (Hareketli silindir)



İnen çıkan bir sistem

- Boncuk
- Kapsül

USP APPARATUS IV (Sürekli Akış Hücresi) İzotermik Solüsyon

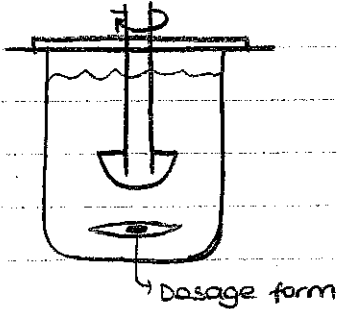


Pompayı ayarlayıp akış hızını değiştiriyoruz. Üstteki filtreyi değiştirip kaba partiküllerin çözeltiyi geçmesini engelliyoruz.

- * Dozaj şekilleri sürekli akış hücresi içine konur.
- * Sistemi durdurmadan pH'ı değiştiriyoruz. Farklı pH'larda çözünme hızı profiline bakabiliyoruz.

- Çözünürlüğü düşük olan dozaj şekilleri
- Hızlı bozunmaya uğrayan dozaj şekilleri

USP APPARATUS V (Disk Üzerinde Palet Yöntemi)



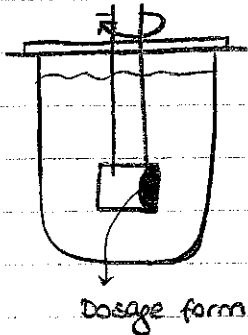
Birbiri içine geçmiş disk

Teropatik sistemler su içinde olmalı bu yüzden diskler arasına çözeltiyi koyuyoruz.

Ap 5 ile Ap 2 aynıdır fork disk olması

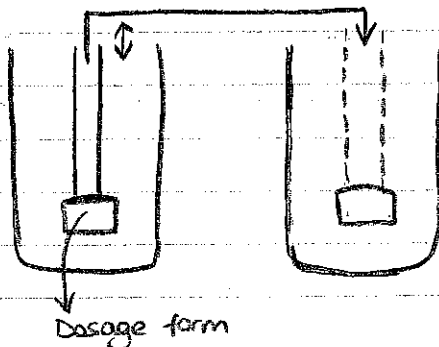
- Merhem
- Emülsiyon
- Yüzey dozaj şekilleri

USP APPARATUS VI (DÖNER SİLİNDİR)



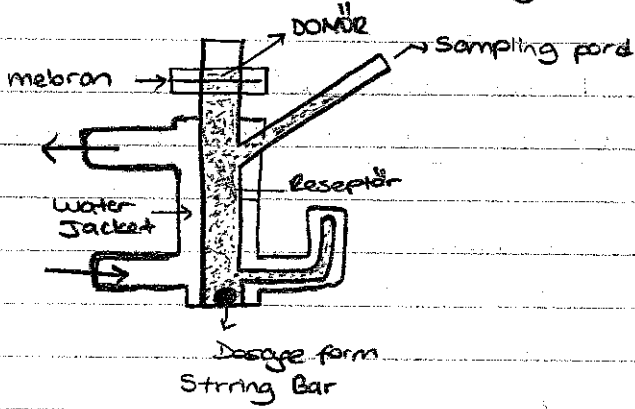
Transdermal patch için

USP APPARATUS VII (Hareketli Disk)



Transdermal patch için
Katı dozaj şekilleri

FRANZ HÜCRESi (Difüzyonda kullanılan)



REAKSIYON KINETİĞİ ve STABİLİTE

- Reaksiyon kinetiği esnasında ;
- ~ İlaç stabilitesinin izlenmesi ,
- ~ Katı ilaç şekillerinin çözünme profillerinin oluşturulması ,
- ~ Etkin maddenin vücutta alınmasını takiben emilim, metabolizasyon ve atılımın izlenmesi açısından önem taşır.

Reaksiyon hızı: Birim zamanda, reaksiyona giren maddelerden veya reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerden birinin derişiminde görülen değışikliğe o reaksiyon hızı denir.

$$Hız = V = \frac{dc}{dt}$$

Normalde hız $\frac{dA}{dt}$ miktarı gösterir.

Ortamdaki hacmin değışmemesinden dolayı

$Hız = \frac{dA}{dt}$ 'nin sağı hacme bölünürse $\frac{dc}{dt}$ d

Reaksiyon hız değışmezi aynı kalırken hız $mg \cdot ml^{-1} \cdot saat^{-1}$ şeklini alır.



$$V = k \cdot [A]^a \cdot [B]^b$$

k 'daki bir değışiklik hız grafiğindeki eğimde bir değışikliğe karşılık gelir. birimi 'derişim . zaman' veya 'zaman' olabilir.

$$\text{Reaksiyon Derecesi} = a + b \quad (\text{Üslerin toplamı})$$

Çarpışan moleküllerin sayısını gösterir.

~ Radyoaktif maddelerin bozunması belli bir kinetikte gerçekleşir.

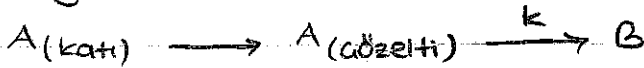
~ Karıştırma, kurutma ve stabilite belli bir kinetik prensibe uymaktadır.

A-SIFIR DERECE REAKSIYONLAR

- Bu tip reaksiyonlar genellikle katalizörler üzerinden yürür.
- Reaksiyonlarda sınırlayıcı faktör derişimden daha farklı olup örneğin çözünürlük veya bazı fotokimyasal reaksiyonlarda ışığın soğurulması olabilir.

Çözünürlüğün sınırlayıcı faktör olduğu düşünülüğünde :

Süspansiyon şeklindeki bir preparatta sadece çözünen miktarda madde reaksiyona girerek bozunur.



Çözültüdeki ilaç bozundukça, bozunan ilacın yerini çözünen kati alacaktır. Çözültüdeki ilaç derişimi, toplam kati ilaç bitip çözültüye geçene kadar devam eder.

Burada kati ilaç depo görevi yapar.

Bozunma reaksiyonu ilacın toplam derişiminden bağımsızdır, sadece çözültüye geçen miktara bağlıdır. Bu reaksiyonun hız eşitliği :

$$-\frac{dA}{dt} = k \cdot [A(\text{çözültü})]^0 = k_0$$

↓
azalma bozunmayı gösterir

$$\text{Hız} = k \cdot [\text{madde}]^0$$

$$-dC/dt = k_0 \quad -dC = k_0 \cdot dt \quad \int_{C_0}^{C_t} -dC = k_0 \int_0^t dt$$

$$-(C_t - C_0) = k_0 \cdot T$$

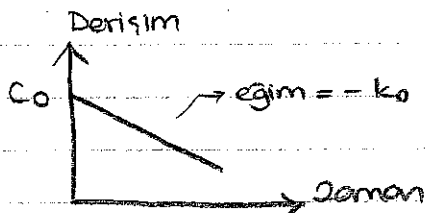
$$C_t = C_0 - k_0 \cdot t$$

$$\text{Reaksiyon hız sabiti} = k = \frac{C_0 - C_t}{t}$$

birimi : derişim / zaman

$$\text{Yarı ömür} = t_{1/2} = \frac{C_0 - 0,5 \cdot C_0}{k_0} = \frac{C_0}{2k_0}$$

$$\text{Kimyasal raf ömrü} = t_{\%10} = \frac{C_0 - 0,9 \cdot C_0}{k_0} = \frac{C_0}{10k_0}$$



Sıfırıncı derece reaksiyon grafiği

Sınav : 0. derece ve 1. derece



reaksiyonlarının farkı ? EN ÖNEMLİ FARK :

0. derece derişimden bağımsızdır.

1. derece derişime bağlıdır !

B-BİRİNCİ DERECE REAKSİYONLAR

— Reaksiyon hızı, reaksiyona giren maddelerden sadece birinin derişimine bağlıdır.

* Eğer sadece 1 molekül reaksiyona giriyorsa :

$$\text{Hız} = V = k_1 \cdot [\text{madde}]^1$$

$$-dC/dt = k_1 \cdot C \quad -dC/C = k_1 \cdot dt \quad \int_{C_0}^{C_t} -dC/C = k_1 \cdot \int_0^t dt$$

$$\ln C_t - \ln C_0 = -k_1 \cdot t$$

$$\ln \frac{C_0}{C_t} = k_1 \cdot t$$

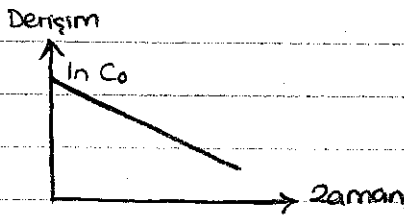
$$\ln C_t = \ln C_0 - k_1 \cdot t \quad \text{veya} \quad C_t = C_0 \cdot e^{-k_1 t}$$

$$\text{Reaksiyon hız sabiti} = k_1 = \frac{\ln C_0 - \ln C_t}{t}$$

birimi : 1/zaman

$$\text{Yarı ömür} = t_{1/2} = \frac{\ln(C_0/C_t)}{k_1} = \frac{\ln(C_0/C_0 \cdot 0,5)}{k_1} = \frac{\ln 2}{k_1} = \frac{0,693}{k_1}$$

$$\text{Kimyasal raf ömrü} = t_{10} = \frac{\ln(C_0/C_0 \cdot 0,9)}{k_1} = \frac{\ln(1/0,9)}{k_1} = \frac{0,10536}{k_1}$$



Birinci derece reaksiyon hız grafiğı

C-İKİNCİ DERECE REAKSİYONLAR (Çok gerekli değildir)

— Reaksiyon hızı, reaksiyona giren iki aynı veya iki farklı molekülün derişimine bağlıdır.

$$\text{Hız} = V = k_2 \cdot [\text{madde}]^2 \quad C_0 = a = b$$

$$-dC/dt = k_2 (C_0)^2 \quad -dC/(C_0)^2 = k_2 \cdot dt \quad \int_{C_0}^{C_t} -dC/(C_0)^2 = k_2 \cdot \int_0^t dt$$

iki madde aynı ise geçerlidir.

$$\frac{1}{C_t} = \frac{1}{C_0} + k_2 \cdot t$$

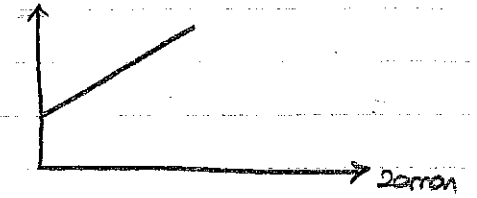
$$\text{Reaksiyon hız sabiti} = k_2 = \frac{1}{t} \left(\frac{1}{C_t} - \frac{1}{C_0} \right)$$

$$\text{Yarı ömür} = t_{1/2} = \frac{1}{C_0 \cdot k_2}$$

$$\text{Kimyasal raf ömrü} = t_{\%10} = \frac{1}{9 \cdot C_0 \cdot k_2}$$

ikinci derece reaksiyon grafiği

↓/derisim (1/C₀)



SICAKLIĞIN REAKSIYON HIZI ÜZERİNE ETKİSİ

ARHENIUS EŞİTLİĞİ

$$k = e^{-E_i/RT} \cdot P.Z \quad P.Z = A \text{ olarak verilirse}$$

A = Arhenius faktörü (Moleküller arası çarpışma sıklığı)

E_a = E_i = Molekülün reaksiyona girmesi için sahip olması gereken minimum enerjidir.

$$k = A \cdot e^{-E_a/RT}$$

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2,303 \cdot R \cdot T}$$

k: Özgün bozunma hızı

R: Gaz sabiti (1,987 cal./derece.mol)

A: Frekans faktörü

T: Mutlak sıcaklık

E_a: Aktivasyon enerjisi

Farklı sıcaklıklarda bozunma hızı :

Pek çok ilaç şeklinin hazırlana-

$$\log k_2/k_1 = \frac{E_a}{2,303 \cdot R} \left[\frac{T_2 - T_1}{T_2 \cdot T_1} \right]$$

* bilmesi için etkin maddeyi çözmek amacıyla su ve suyla karışan çözücüler kullanılır. Bu çözücüler etanol, propilen glikol, gliserin gibi alkoller veya polietilen

REAKSIYON HIZI ÜZERİNE ÇÖZÜCÜ ETKİSİ :

glikoller gibi polimerik alkollerdir.

Çözücü sistemin değişmesi; pK_a, yüzey gerilimi ve viskozite gibi fiziko-kimyasal özelliklerin değişmesine neden olur ve dolaylı olarak reaksiyon hızını etkiler.

REAKSIYON HIZI ÜZERİNE İYONİK ŞİDDETİN ETKİSİ :

Pek çok ilaç çözeltisinde formülasyonun pH'ını optimum düzeyde tutmak için tampon tuzları kullanılır. Bu tuzlar ilacın bozunma hızını çeşitli yollarla etkiler.

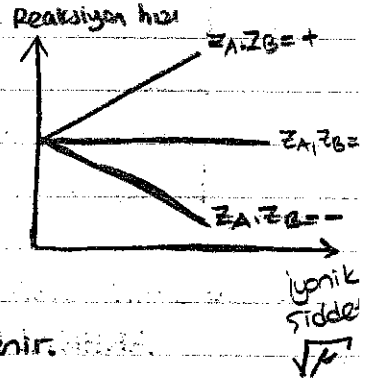


Reaksiyona giren maddelerin yüklerine göre 3 farklı durum söz konusudur :

a) Reaksiyona giren maddelerin yükleri aynı ise ($Z_A, Z_B = +$)
iyonik şiddet arttıkça reaksiyon hızı artar.

b) Reaksiyona giren maddelerin yükleri farklı ise ($Z_A = -, Z_B = +$)
iyonik şiddet arttıkça reaksiyon hızı azalır.

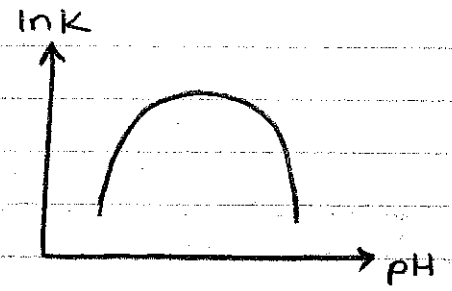
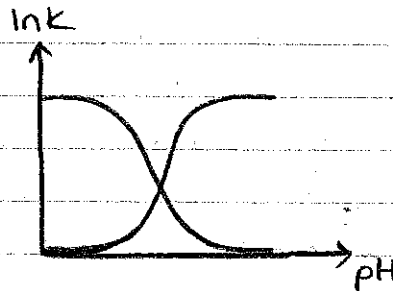
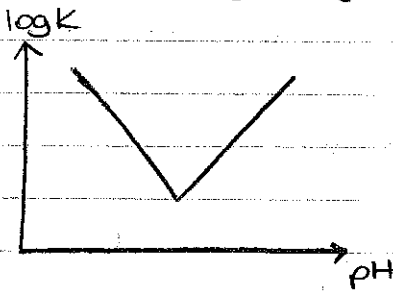
c) Reaksiyona giren maddeler yüksüz ise ($Z_A, Z_B = 0$)
iyonik şiddetin reaksiyon hızına etkisi yoktur.



REAKSIYON HIZI ÜZERİNE PH ETKİSİ

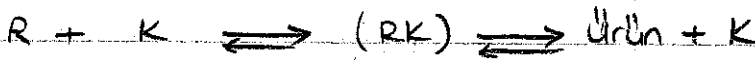
Pek çok ilacın bozunması aşırı pH değişikliklerinden etkilenir.

pH dışındaki reaksiyon hızını etkileyen bütün faktörler sabit tutulup sadece pH değiştiriliyor.



REAKSIYON HIZI ÜZERİNE KATALİZÖR ETKİSİ

Katalizörler, reaksiyon hızını kendilerini kimyasal olarak değiştirmeksizin etkileyen maddelerdir.



iki tür katalizlenme söz konusudur.

REAKSIYON HIZI ÜZERİNE ETKİN MADDE ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ETKİSİ

Sulu çözeltide bir etkin maddenin bozunması için, önce maddenin çözünerek suya geçmesi gerekir.

Örneğin; Penisilinler β -Laktam halkasının yarılmalarıyla kolayca hidroliz olurlar.

Hidrolizi engellemek amacıyla penisilinin suda çözünmeyen tuzları sentezlenerek süspansiyonu hazırlanmıştır. Bu day penisilinin çözünürlüğünü düşürdüğü için süspansiyon halinde bozunması gecikir.

Çözünürlüğü 10 mg/mL olan penisilinin çözelti halindeyken y.ö = 1 yıl iken çözünürlük 1 mg/mL'ye düşürülerek hazırlanan penisilin tuzu süspansiyonu'nun yarı ömrü = 7,3 yıldır.

REAKSIYON HIZI ÜZERİNE YARDIMCI MADDE ETKİSİ

- Ortama eklenen yardımcı maddeler reaksiyon hızını değiştirebilir.

Örneğin, yüzey etkin maddeler reaksiyon hızını her iki yönde de etkileyebilir. Bir steroid olan prednisolonun bozunması polisorbata 80 varlığında HIZLANIR. Tiamin hidroklorürün hidrolizi de talk varlığında HIZLANIR. Askorbik asidin sulu çözeltisinin stabilitesi sakkaroz ilave edilerek ↑'lanabilir.

Bazı durumlarda ise ; yüzey etkin maddeler , koruyucu maddeler reaksiyona girerek KORUYUCU ETKİYİ ORTADAN KALDIRIR.

Örneğin ; polisorbata 80 Metil parabenin etkisini ortadan kaldırır.

REAKSIYON HIZI ÜZERİNE IŞIK ETKİSİ

Normal güneş ışığı ya da oda ışığı ilaç moleküllerinde bozunmaya sebep olabilir.

Işık enerjisinin bozunmaya sebep olabilmesi için molekül tarafından soğurulması gerekir. Bu şekilde e- 'ler düşük enerji seviyesinden yüksek enerji seviyesine çıkarlar ve kimyasal reaksiyona başlarlar.

Bu enerji aşağıdaki rxn'lara sebep olur :

- Bozunma
- Tutulma ve transfer
- Isı enerjisine dönüşüm
- Işığın bir dalga boyunda yayılması

STABİLİTE

Stabilite : Bir ilacın dayanıklı olması ; üretim, depolama, nakil, hastane veya eczanede saklama ve kullanım süresi boyunca üretildiği tarihteki özelliklerinin önceden belirlenmiş sınırlar içinde kalmasıdır.

İlaqlar için 5 tür stabilite vardır :

- 1- Kimyasal Stabilite
- 2- Fiziksel Stabilite
- 3- Mikrobiyolojik Stabilite
- 4- Terapötik Stabilite
- 5- Toksikolojik Stabilite

1- KİMYASAL STABİLİTE

Her etkin madde kimyasal bütünlüğünü ve etiketinde bulunan potansini, önceden belirlenmiş sınırlar içinde korumalıdır.

Farmasötik ürünlerde meydana gelen bozunma reaksiyonları belirli bir kinetik ve hızla gerçekleşir. İlacın kimyasal olarak raf ömrü hesapları yani etkin maddenin %10'unun bozunduğu süre kinetik hesaplara göre yapılır.

2- FİZİKSEL STABİLİTE

Bunlar ürünün görünüşü, renk, koku, tat, homojenlik, pH, berraklık, viskozite, faz ayrışması dağılma, sertlik, aşınma ve çözünme gibi.

3. MIKROBİYolojik STABİLİTE

Özellikle sıvı ve yarı katı ilaç şekillerinde (çözelti, süspansiyon, emülsiyon, krem, merhem) mikrobiyolojik üreme söz konusudur.

Mikrobiyolojik üremeyi engellemek amacıyla ürüne ilave edilen antimikrobiyal bakteriler etkililerini önceden belirlenmiş sınırlar içinde sürdürmeleri gerekir.

4. TERAPÖTİK STABİLİTE

Kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik stabilitedeki aşırı değişiklikler preparatın terapötik etkinliğini de etkiler.

5. TOKSİKOLOJİK STABİLİTE

Etkin madde yeterince stabil değilse ve oluşan bozunma ürünleri etkin maddeden daha toksik ise veya yardımcı maddelerin bozunma ürünleri toksik ise toksikolojik stabiliteden bahsedilebilir.

İLAÇLARDA GÖRÜLEN BAŞLICA BOZUNMA MEKANİZMALARI

1. Gecimsizlik :

Yardımcı madde etkisi buna dır. Ortama ilave edilen yardımcı maddeler reaksiyon hızını değiştirebilirler. Ör: Yabancı etken maddeler

2. Oksidasyon : (En çok görülen bozunma mekanizması)

Oksidasyona uğrayan maddeler :

→ Riboflavin

→ Streptomisin

→ Penisilin

→ Novabiosin

→ Nor epinefrin

→ Vitamin A, B, C ve E

Oksidasyon reaksiyonlarında en önemli etken havanın O₂'sidir. Ancak ışık ve ağır metallerde oksidasyon reaksiyonlarını uyandır.

Oksidasyon reaksiyonları serbest radikal reaksiyonlarıdır. Serbest radikaller bir veya birden fazla ortaklaşmamış elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. Oksidasyon reaksiyonları zincirleme 3 aşamada yürür; Başlangıç, ilerleme, bitiş

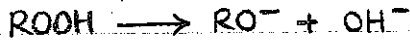
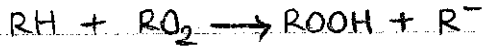
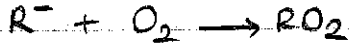
1. Başlangıç Aşaması :

Bu aşamada ISI, IŞIK veya AĞIR METALLER'in uyarıcı etkisiyle KOVALAN BAĞLAR KIRILIR ve SERBEST RADİKALLER açığa çıkarak AKTİF HALE GİĞER.

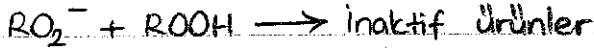


2. İlerleme Aşaması :

Bu serbest radikaller oksijen ile etkileşerek oksitlenir ve peroksitler oluşur. Peroksitler madde ile reaksiyona girerek hidroperoksit oluşur ve daha sonra bu hidroperoksitler parçalanır.



3. Bitiş Aşaması :



X serbest radikal inhibitörüdür. Ortamdaki yardımcı maddelerden kaynaklanır.

Bu zincirleme reaksiyon sonucunda ortamdaki etkin madde tükenir.

Oluşan ürünler aktif değildir. Toksik olabilir.

✓ Isı, ışık, ağır metal iyonları gibi herhangi bir uyarı olmaksızın kendiliğinden başlayan oksidasyon reaksiyonlarına oto-oksidasyon reaksiyonları denir.

Bu rxn'larda da aynı aşamalar mevcuttur.

Oto-oksidasyona uğrayan maddeler :

→ Steroidler

→ Fenotiyazinler

→ Vitamin A, B, C ve E

→ Antibiyotikler

✓ Formülasyonda görülen renk değişikliği, oksidasyon reaksiyonunun oluştuğunun bir göstergesidir.

Oksidasyondan korunmak için ;

→ Ortamdaki oksijen azaltılmalıdır.

→ Güzelti iucinden azot gazı geçirilmeli veya azot gazı altında dolun yapılmalı

→ Ortamda ısı, ışık ve ağır metaller gibi uyarıcı etkilere madde korunmalı

→ Ortama antioksidan maddeler ilave edilmelidir.

STABİLİTE

İlaç şekillerinin tasarımı ve geliştirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken en önemli unsurlardan bir tanesi etkin maddenin ve ürünün stabilitesidir. Stabilite en önemli kalite göstergelerinden bir tanesidir.

Stabilite : Bir ilacın dayanıklı olması, üretim, depolama, nakil, hastane veya eczanede saklama ve kullanım süresi boyunca üretildiği tarihteki özelliklerinin önceden belirlenmiş sınırlar içinde kalmasıdır.

İlaçlar için 5 tür stabilite vardır :

- 1- Kimyasal Stabilite
- 2- Fiziksel Stabilite
- 3- Mikrobiyolojik Stabilite
- 4- Terapötik Stabilite
- 5- Toksikolojik Stabilite

1- Kimyasal Stabilite : Her etkin madde kimyasal bütünlüğü veya etiketinde bulunan potansiyelini önceden belirlenmiş sınırlar içerisinde korumalıdır. Bir ilacın stabilite profilinin izlenebilmesi için bozunma kinetiğinin mutlaka bilinmesi gerekir.

Farmasötik ürünlerde meydana gelen bozunma reaksiyonları belirli bir kinetik ve hızla gerçekleşir. İlaçın kimyasal olarak ne kadar bozunduğu yani etkin maddenin % 10'unun bozulduğu süre (t_{10}) kinetik hesaplara göre yapılır.

2- Fiziksel Stabilite :

Bunlar ürünün görünüşü renk, koku, tat, homojenlik, pH, berraklık viskozite, faz ayrışması, dağılma, sentile, aşınma ve çözünme gibi ---

3- Mikrobiyolojik Stabilite :

Özellikle sıvı ve yarı katı ilaç şekillerinde (çözelti, süspansiyon, emülsiyon, krem, merhem) mikrobiyolojik üreme söz konusudur. Mikrobiyolojik üremeyi engellenmek amacıyla ürüne ilave edilen antimikrobiyal bakterilerin önceden belirlenmiş sınırlar içinde sürdürmeleri gerekir.

4- Terapötik Stabilite : Kimyasal , fiziksel ve mikrobiyolojik stabilitelerdeki aşırı değişiklikler preparatın terapötik etkinliğini de etkiler. Örneğin katı ilaç şekillerinden etkin maddenin çözünme hızının zamana bağlı olarak azalması sonucunda etkin madde daha geç emilebilir. Polimorfizm gösteren bir etkin maddenin kristal şekli ve buna bağlı olarak çözünme özelliği değişebilir.

5- Toksikolojik Stabilite : Toksikolojik stabilite nadiren görülür. Etkin madde yeterince stabil değilse ve oluşan bozunma ürünleri etkin maddeden daha toksik ise veya yardımcı maddelerin bozunma ürünleri toksik ise toksikolojik stabiliteden bahsedilebilir.

İLAÇLARDA GÖRÜLEN BAŞLICA BOZUNMA MEKANİZMALARI

- | | | | |
|----------------|-----------------|---------------------|------------------|
| 1- Geçimsizlik | 3- Hidroliz | 5- Dekarboksilasyon | 7- Epimerizasyon |
| 2- Oksidasyon | 4- Rasemizasyon | 6- Enolizasyon | 8- Dehidrasyon |

1- GEÇİMSİZLİK :

Yardımcı madde etkisi buna örnektir. Ortama ilave edilen yardımcı madde reaksiyon hızını değiştirebilir. (Ö: Uzun etkili maddeler)

2- OKSİDASYON :

İlaçlarda en çok görülen bozunma reaksiyonudur. Oksidasyona uğrayan maddeler arasında ;

- | | |
|----------------|------------------------|
| • Riboflavin | • Novobiosin |
| • Streptomisin | • Norepinefrin |
| • Penisilin | • Vitamin A, B, C ve E |

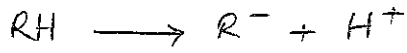
Oksidasyon ve redüksiyon birlikte yürüten reaksiyonlardır. Bunlara redoks reaksiyonları veya e^- transferi reaksiyonları denir.

Redüklenmiş şekil $\rightleftharpoons$ Oksitlenmiş şekil + e^-

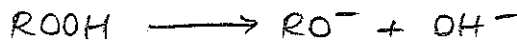
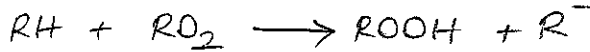
Oksidasyon reaksiyonlarında en önemli etken havanın O_2 'dir.

Ancak ışık ve ağır metaller de oksidasyon reaksiyonlarını uyarır. Oksidasyon reaksiyonları zincirlenebilir ve ilaç aşaması vardır. Bunlar :
1. Başlangıç
2. İlerleme

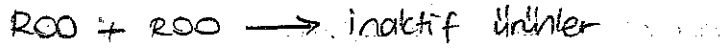
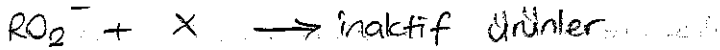
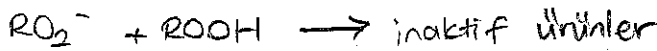
1. Başlangıç Aşaması : Bu aşamada ısı, ışık veya ağır metallerin uyarıcı etkisiyle kovalan bağlar kırılır ve serbest radikaller ortaya çıkarak aktif hale gelir.



2. İlerleme Aşaması : Bu serbest radikaller oksijen ile etkileşerek oksitlenir ve peroksitler oluşur. Peroksitler madde ile reaksiyona girerek hidropersit oluşur ve daha sonra bu hidropersitler parçalanır.



3. Bitiş Aşaması :



X serbest radikal inhibitörüdür, ortamdaki yardımcı maddelerden kaynaklanır. Bu zincirleme reaksiyon sonucunda ortamdaki etkin madde tükenir. Oluşan ürünler aktif değildir. Toksik de olabilir.

Isı, ışık ağır metal iyonları gibi herhangi bir uyarı olmaksızın kendiliğinden başlayan oksidasyon reaksiyonlarına oto-oksidasyon reaksiyonları denir.

Bu reaksiyonlarda da aynı aşamalar mevcuttur. 0.0002 M metal iyonu reaksiyon için yeterlidir. Oksidasyona uğrayan maddeler :

- Steroidler
- Fenotipazinler
- Vitamin A, B, C ve E
- Antibiyotikler

Formülasyonda görülen renk değişikliği, oksidasyon reaksiyonunun oluştuğunun bir göstergesidir.

Vize Sonrası :

Oksidasyondan korunmak için :

1. Ortamdaki oksijen uzaklaştırılmalıdır.
2. Gıdetti içinden azot gazı geçirilmeli veya azot gazı altında saklan yapılmalıdır.
3. Ortamda ısı, ışık ve ağır metaller gibi uyarıcı etkilere maruz kalma önlenmelidir.
4. Ortama antioksidan maddeler ilave edilmelidir.

Antioksidanlar : Oksidasyondan korunmak istenen bileşiğe göre daha yüksek oksidatif potansiyeli olan veya düşen radikaller üzerinde inhibitör etki yaparak radikallerin oksijenle birleşmesini engelleyen maddelerdir. Antioksidanlar ilk uyarıyla kendileri oksitlenirler veya aynı H'larını peroksitlere vererek kendi bünyelerinde aktif olmayan radikallerin oluşmasını sağlarlar.

Antioksidanlar şu şekilde sınıflandırılırlar :

- a. İnorganik kükürtlü bileşikler → Sodyum sülfid, potasyum sülfid
- b. Organik kükürtlü bileşikler → Tiyolüre, tiyogallik asit
- c. Fenol bileşikler → Bütilhidroksianisol (BHA), Bütilhidroksitolol (BHT)
- d. Gallik asit esterleri (Progallinler) → Metil gallat

Doğal Antioksidanlar :

- a. α -tokoferol
- b. Mısır yağ, konofenil benzoat, gayak reziyesi, sistein, askorbik asit

3. HİDROLİZ :

Spesifik asit baz reaksiyonlarıdır. Yani sudaki H ve OH iyonlarının etkisiyle yürürler. Hidroliz reaksiyonları ile ester, amit ve β -laktam gruplarının parçalanması söz konusudur.

Öz: Asetil salisilik asit

İlaçlar genellikle 4 tür hidroliz olurlar :

1. Karboksilik asit hidrolizi
2. Alkil halojenürlerin hidrolizi
3. Kondensasyon reaksiyonları
4. Hidrasyon reaksiyonları

Hidroliz reaksiyonlarına verilen en tipik örnek benzil penisilin (Penisilin G) hidrolizidir. Hidrolizden korunmanın en emin yolu ortamdaki suyu uzaklaştırmaktır. Bu amaçla ;

- Preparat katı şekline getirilir.
- Ortamın neminin mümkün olduğunca azaltılması gerekir.
- Su yerine başka bir çözücü kullanılabilir.
- Sıcaklık hidrolizi hızlandırır. Preparat mümkün olduğunca serin yerde saklanmalıdır.

4- RASEMINAZASYON :

Bazı koşullarda optikçe aktif olan bileşik başka bir izomerine dönüşür ve bu izomer reseptöre oturmadığı için aktivite göstermez. Aktif izomerin aktif olmayan tipine dönüşmesine raseminazasyon reaksiyonları denir.

5- DEKARBOKSİLASYON :

P-amino salisilik asit gibi bazı çözülmüş karboksilik asitler ısıtıldığında karbonil grubundan karbondioksit kaybederler ve sonucunda oluşan bileşiğin farmakokinetik aktivitesi azalır veya kaybolur.

6- ENOLİZASYON :

İlaç olarak kullanılan bazı bileşikler çözelti içinde ketol-enol tautomerizasyon denilen bir reaksiyona uğrarlar. Bu tip reaksiyonlara enolizasyon reaksiyonları denir. Sonucunda inaktif ürünler oluşur.

7- EPIMERİZASYON :

Bu reaksiyon sonucunda bileşiğin anhidro türevleri düşer ve sonuç olarak toksik etkili epimer bileşikler veya inaktif bileşikler meydana gelir. Tetrasiklin pH 3'ün üstünde epimerizasyona uğrar. Oluşan epimer bileşiği epitetrasiklin antibiyotik aktivitesi azalmış veya tamamen ortadan kalkmıştır.

8- DEHİDRASYON :

Bileşikten asit katalizörlüğü sonucu su çıkar ve inaktif veya toksik bileşikler oluşur. Ör: Tetrasiklin $\longrightarrow$ Anhidrotetrasiklin

AMBALAJIN İLAÇ ŞEKİLLERİNİN STABİLİTESİ ÜZERİNE ETKİSİ

ilaç ; sıcaklık, nem ve ışıktan koruyacak uygun bir ambalaj seçimi yapılmalıdır. Genel olarak cam, plastik, metal ve kauçuk ambalaj materyalleri kullanılır.

1- Cam : Atmosferik koşullara en dayanıklı materyal camdır.

Inert bir materyaldir. Camın kimyasal bileşimi değiştirilerek camın kimyasal ve ısı geçirgenliği özellikleri ayarlanabilir. Camın üstünlüklerine rağmen icinde bulunduğu sıvıya alkali vermesi ve çözünmeyen parçacıkların sıvıya geçmesi en önemli sorunlardır.

2- Plastik : Ambalaj materyali olarak polietilen, polipropilen, polistiren, polivinil klorür en çok kullanılan plastik materyallerdir. En büyük sakıncası iki yönlü permeasyondur. Yani içeri ve dışarı gaz geçişi söz konusudur. Ayrıca çözelti içindeki materyal plastiğe adsorbe olabilir.

3- Metal : Pat, jel, merhem ve krem tipi yarı katı ilaç şekilleri metal tüplerle korunabilir. Metal tüp olarak kaplı tüpler kullanılabilir. Örneğin; kalay, plastik kaplı kalay, alüminyum, kaplı alüminyum kullanılır. Sakıncaları yağ ve alkol içeren emülsiyonlar alüminyum ile reaksiyona girerler.

4- Kauçuk : Gök dozu enfeksiyonluk flakonlar kapaklarında kullanılır. Sakıncası etkin maddeler, antibakteriyel koruyucular veya diğer materyaller kauçuğa adsorbe olabilirler.

STABİLİTE ÇALIŞMALARI

Yeni bir ilaç hazırlanırken aşittir aşimolardan geçer. ilacın farmakolojik ve toksikolojik özellikleri belirlenir. Klinik çalışmalar yapılır. Stabillite açısından da fazden söz edilir.

Etkin madde **FAZ I** : ilacın normal olarak toksikolojik ve dölşönlölen klinik çalışmalarına ek olarak, etkin madde ve klinik çalışmalarda kullanılabilecek formülasyonlar için gereken ilk stabillite bilgileri toplanır. ilacın klinik çalışmaları boyunca stabill olduğunu bu bilgilerle gösterilmesi gerekir.

Etkin madde
Görüşürce
maddesi

FAZ 2 :

Klinik denemelerde kullanılan araştırma formülasyonlarının stabiliteleri değerlendirilir ve bu veriler piyasaya çıkarılması istenilen formülasyonu hazırlanması amacıyla kullanılır.

Sonuç
Ürün

FAZ 3 :

Piyasaya çıkarılması düşünülen sonuç ürün üzerinde yapılan testler bu fazda gerçekleştirilir. Stabilité protokollerinin hazırlanması ve yeni ilaç başvurusu bu fazda yapılır.

STABİLİTE TESTLERİ

Bir ilacın etkin, emniyetli ve kaliteli olduğunun göstergelerinden biri stabilitesidir. Üretici ilaç firmasının ürettiği ilacın stabilitesini kanıtlaması; hem ilacın kalitesi hem de ekonomik açıdan önemlidir. Stabilité testleri, gerek etkin madde, gerekse ürünün raf ömrü sonuna kadar kimyasal, fiziksel, mikrobiyolojik, terapötik ve toksikolojik stabilitesini koruduğunu belirlemek, garanti altına almak ve kanıtlamak amacıyla yapılan testlerdir.

İklim kuşakları :

Stabilité incelemeleri açısından dünya 4 iklim kuşağına ayrılmıştır. Bu iklim kuşaklarının ayırımında « ortalama kinetik sıcaklık (Mean kinetic temperature) » veya « kinematik sıcaklık » denilen bir kavramdan yola çıkılmıştır.

İklim kuşağı	Hesaplanan veriler				Türetilen veriler		
	°C	°C MET	% RH ²	Mbar ³	°C	% RH	mbar
İlman (I) İngiltere, Rusya Kuzey Avrupa, Kanada	20,0	20,0	42	9,9	21	45	11,2
Akdeniz subtropik (II) Amerika, Japonya Güney Avrupa, Türkiye	21,6	22	52	13,5	25	60	19,0
Sıcak, kuru (III) İran, Irak, Sudan	26,4	27,9	35	11,9	30	35	15,0
Sıcak, nemli (IV) Brezilya, Gana, Endonezya, Filipinler	26,7	27,4	76	26,6	30	70	30,0

Tablo : Uluslararası iklim kuşakları

Saklama sıcaklıkları :

1. Kontrollü oda sıcaklığı : iklim koşullarına bağlı olarak 20-25°C arasındaki sıcaklığı belirtir. İzin verilen sınırlar 15-30°C'dir.

Türkiye için 25°C'dir.

2. Oda sıcaklığı : Bulunulan alan sıcaklığıdır. Bölgeden bölgeye göre değişir.

3. Serin yer : 8-15°C arasındaki sıcaklığı belirtir.

4. Derin dondurucu : (-25) - (-10)°C arasındaki sıcaklığı belirtir.

⇒ Stabilité Testleri izotermal ve non-izotermal olmak üzere iki ana gruba ayrılır :

A-İZOTERMAL STABİLİTE TESTLERİ

Bir ilacın raf ömrünün tayini için yasal olarak yapılması gereken testlerdir. Bu testlerde , test boyunca sıcaklık sabit tutulur.

* → UZUN SÜRELİ STABİLİTE TESTLERİ

Bir ilacın ruhsat alabilmesi için yapılması gereken yasal testlerdir. Bu testler ilacın etiketinde saklama koşulu olarak verilen sıcaklık ve nem koşullarında ön görülen raf ömrü boyunca yapılır.

* → HIZLANDIRILMIŞ STABİLİTE TESTLERİ

Yasal olarak yapılması gereken stabilite test programının bir parçası olup yüksek sıcaklık ve yüksek nem gibi hızlandırılmış test koşullarında yapılır.

* → ZORLAYICI TESTLER (STRES TESTLERİ) :

Özellikle etkin maddenin kendine özgü stabilitesini ortaya çıkarmak üzere , ilacın geliştirme aşamasında yapılan testlerdir. Stres testleri ile yüksek sıcaklık , nem , ıstık , oksidasyon ve pH aralığının stabiliteye olan etkisi incelenir.

NOT : Stres testleri Faz 1 aşamasında yapılır.

Türkiyede pek yoktur çünkü biz var olan bir kombinasyonun jenerğini yapıyoruz genellikle.

→ ETKİN MADDE ÜZERİNE YAPILAN TESTLER

Stabilite testleri yeni bulunan bir etkin madde üzerinde yapılan testleri başlan Etkin madde üzerinde yapılan testlerin iki amacı vardır. Bunlar : etkin maddenin kullanım süresinin yeniden saptanması ve preparat hazırlamaya yönelik stabilite kriterlerinin belirlenmesidir.

Tablo 1 : Oda sıcaklığında saklanması önerilen etkin madde ve ürünler için stabilite test koşulları :

Çalışma	Saklama Koşulları (°C / % bağıl nem)	Basvuru için en az süre
Uzun süreli	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 60 \pm \% 5$	12 ay
Orta	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 65 \pm \% 5$	12 ay
Hızlandırılmış	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 75 \pm \% 5$	6 ay

Tablo 2 : Buzdolabında saklanması önerilen etkin madde ve ürünler için stabilite test koşulları :

Çalışma	Saklama koşulları (°C / % bağıl nem)	Basvuru için en az süre
Uzun süreli	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$	12 ay
Hızlandırılmış	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 60 \pm \% 5$	6 ay

Tablo 3 : Derin dondurucuda saklanması önerilen etkin maddeler için test koşulu

Çalışma	Saklama Koşulları	Basvuru için en az süre
Uzun süreli	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 ay

→ FORMÜLASYON GELİŞTİRME AŞAMASINDA YAPILAN TESTLER

Etkin maddenin stabilite özellikleri incelendikten sonra formülasyon geliştirmek amacıyla çeşitli stabilite deneyleri yapılır.

- Yardımcı maddenin stabiliteye etkisi : Bu amaçla öncelikle etkin maddenin her yardımcı madde ile tek tek stabilitesi incelenir.
- Kullanılan üretim yönteminin stabiliteye etkisi : Preparatın üretim yönteminin ve hazırlama koşullarının stabiliteye olan etkisi incelenir.

c) Ambalajın stabiliteye etkisi : Preparatın konacağı son ambaj şeklini bulmak için ambalajın stabiliteye olan etkisi incelenir.

⇒ Formülasyon geliştirme aşamasında hızlandırılmış testler, stres testleri ve uzun süreli testler uygulanır.

→ SONUÇ ÜRÜNDE YAPILAN TESTLER

Sonuç ürün üzerinde uzun süreli ve hızlandırılmış testler yapılır.

Oda sıcaklığında saklanması önerilen ürünler için stabilite test koşulları Tablo 1 de gösterilmiştir. Hızlandırılmış test ortamında önemli bir stabilite problemi görüldüğü takdirde test $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \%65 \pm \%5$ bağıl nem ortamında 1 yıl süreyle tekrarlanır.

Tablo 1 : Yarı geçirgen ambajda saklanan ürünler için stabilite test koşulları

Çalışma	Saklama koşulları ($^{\circ}\text{C} / \%$ bağıl nem)	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	$25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \%40 \pm \%5$	12 ay
Orta	$30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \%65 \pm \%5$	12 ay
Hızlandırılmış	$40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \%25 \pm \%5$	6 ay

Etiketinde "Buz dolabında saklayınız" yazılı ürünler için stabilite test koşulları Tablo 2 'de olduğu gibidir.

Tablo 5 : Etiketinde "Derin dondurucuda saklayınız" yazılı ürünler için stabilite test koşulları

Çalışma	Saklama koşulları	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	$-20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$	12 ay
Hızlandırılmış	$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C} / \text{ortam nemi}$	6 ay

B-NON-İZOTERMAL STABİLİTE TESTLERİ

Sıcaklığın çalışma süresi boyunca değiştirildiği testlerdir. Formülasyon geliştirme aşamasında kısa sürede sonuç alınması açısından kullanılabilir. Ancak resmi testler değildir. Non-izotermal stabilite testlerinde deneysel çalışmaların izotermal testlere göre çok daha kolay ve kısa süreli olmasına

karşın bunların sonuçları izotermal testler kadar sağlam temellere oturulmamıştır.

Non-izotermal stabilite testleri her ilaç şekline uygulanmaz genelde gözetli veya süspansiyon tipinde sıvı ilaç şekillerinin test edilmesinde uygundur.

STABİLİTE TESTLERİNDE ALINAN ÖRNEKLERİN TEST EDİLME ARALIKLARI

Test süresince alınan örneklerin test aralıkları preparatın stabilite karakteristiklerini yansıtacak bir sıklıkta olmalıdır.

→ İlk yıl 3 ayda 4 (3, 6, 9 ve 12. aylarda)

→ İkinci yıl 6 ayda 4 (18 ve 24. aylarda)

→ Daha sonra yılda 4 kez (36, 48 ve 60. aylarda)

Stabilite testlerinde etkin maddenin miktar tayini ve bozunma ürünlerinin saptanması için mutlaka valide edilmiş stabilite belirleyici analiz yöntemlerinin (stability indicating assay) kullanılması gerekmektedir. Bozunma ürünlerinin belirlenmesi için kimyasal stabilite çok önemlidir.

DAĞILIM SİSTEMLERİ

Kolloidal dispers sistemler genel olarak dağılan fazın (dispers faz) sürekli faz (continuous phase) veya dispersiyon iaine dağılması ile oluşan sistemlerdir. Dispers faz, dispersiyon ortamı iaine dağılır. Dağılan faz iç fazı, devamlı faz ise dış fazı oluşturur.

Emülsiyon, süspansiyon ve aerosol gibi ilaç şekilleri ilaç endüstrisinde üretilen örnekteki kolloidal ilaç şekilleridir. Emülsiyonlar, bazı etkin maddelerin gastrik kanalda kalış süresi süresini azaltarak, intestinal hareketliliği azaltarak etkin maddelerin emilimini arttırmaktadırlar. Kolloidal ilaç taşıyıcı sistemler arasında lipozomlar, miseller, mikro küreler ve mikroemülsiyonları sayabiliriz.

Dispers sistemler çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Dispers faz ile dispersiyon ortamının fiziksel durumuna göre sınıflandırılabilirler. Dispers faz ve dispersiyon ortamı katı, sıvı, gaz olabilir.

Tablo : Dispers Sistemlerin Sınıflandırılması

Dispers faz	Dispersiyon Ortamı	Örnek
Katı	Katı	Katı süspansiyon (zink oksit pastası)
Katı	Sıvı	Süspansiyon (tetrasiklin oral süspansiyon)
Katı	Gas	Katı aerosol (epinefrin bitartarat aerosolu)
Sıvı	Katı	Katı emülsiyon (hidrofilik vazelin)
Sıvı	Sıvı	Emülsiyon (sıvı parafin emülsiyonu)
Sıvı	Gas	Sıvı aerosol (nazal spreyler)
Gas	Katı	Katı köpükler, duman
Gas	Sıvı	Köpük
Gas	Gas	Hava

Diğer bir sınıflandırma ise dispers fazın partikül büyüklüğüne göre dir:

1) Moleküler dispersiyonlar : Partikül büyüklükleri 1 nm 'den küçük olup elektron mikroskopunda dahi görünmeyen sistemlerdir. Partiküller yarı geçirgen membranlardan geçebilirler. Suda çözünen potasyum ve klorür iyonları gibi.

2) Kolloidal dispersiyonlar : Partikül büyüklükleri 1 nm ile $1\text{ }\mu\text{m}$ arasında değişen ve elektron mikroskopunda görünen sistemlerdir. Yarı geçirgen membranlardan geçemezler ancak filtre kağıdından geçebilirler. Kolloidal gümüş salleri gibi.

3) Kaba (coarse) dispersiyonları : Partikül büyüklükleri $1\text{ }\mu\text{m}$ 'den büyük olan kolloidal sistemlerdir. Işık mikroskopunda çok net olarak görülebilirler. Emülsiyonlar ve süspansiyonlar gibi.

KOLLOİDAL SİSTEMLERİN TİPLERİ

~~Kolloidal sistemler~~ Dispers faz ile dispersiyon ortamı arasındaki ilgi veya etkileşmeye göre kolloidal sistemler : liyofilik, liyofobik ve assosiasyon kolloidleri olmak üzere üç grupta incelenebilir.

1) Liyofilik Kolloidler :

Bu tip kolloidler dispersiyon ortamını severler ve kolayca kolloidal dağılımlar veya solları oluştururlar. Eğer dispersiyon ortamı su ise bu sistemlere hidrofilik kolloid-hidrosol denir. Hidrofilik kolloidlerde suyun dispersiyon ortamı olduğu durumlarda bu terim hidrasyon adını alır. Liyofilik kolloidlerin çoğu organik moleküllerdir. Organik çözücüler kullanılırsa oluşan kolloide lipofilik kolloid denir.

2) Liyofobik Kolloidler :

Dispersiyon ortamı ve dispers faz arasındaki etkileşme çok azdır veya hiç yoktur. Dispersiyon ortamını sevmezler. Liyofobik materyaller genellikle hidrofobiktirler. Dispers faz genellikle inorganik bileşiklerden oluşur.

3) Assosiasyon Kolloidler :

Bu tip kolloidlerde dispers faz organik moleküllerin agregatları şeklindedir. Moleküllerinde hem hidrofilik hem de hidrofobik gruplar bulunmaktadır. Amfilik moleküller olarak da adlandırılırlar. Sulu ve yağlı çözeltilerde birleşerek, assosiasyon miseller oluştururlar. Oluşan miseller kolloidal partikül olarak çok büyük oldukları için assosiasyon kolloidler de denir.

KOLLOIDAL SİSTEMLERİN ÖZELLİKLERİ

1- Optik Özellikler

2- Kinetik Özellikler

3- Elektriksel Özellikler

1- Optik Özellikler :

• Faraday Tintal Etkisi : Kuşvetli bir ışık etkisi kolloidal solden geçirilirse kolloidal partiküller tarafından ışığın dağıtılması sonucu görünür bir koni oluşur. Bu olaya Faraday Tintal etkisi denir.

Bu olay çözeltilerde gözlenmez.

• Elektron Mikroskobu : Moleküller ve kolloidal büyüklükteki partiküllerin büyüklük, şekil ve yapılarının incelenmesinde kullanılmaktadır.

• Işık Saçılımı : Faraday Tintal etkisine dayanır ve kolloidlerin Ma tayininde kullanılır.

Başlıklarını
bil yeter

2- Kinetik Özellikler :

- Termal Olanlar : Brown hareketi, difüzyon, osmotik basınç. Bu özellikler molekül ağırlığı tayini ve viskozite ölçümü için kullanılır.
- Yer Çekimi Etkisi ile Olanlar : Sedimentasyon. Viskozite ve molekül ağırlığı için kullanılır.
- Distan Uygulanon Etki ile Olanlar : Viskozite gibi

Bu özellikler, kolloidde dispers fazın sürekliliği ve partiküllerin agregasyonu (çökme) ve çökme hızının belirlenmesi için önemlidir.

3- Elektriksel Özellikler :

Kolloidal sistemlerin elektriksel özellikleri yüzey yüklerine bağlıdır.

Sıvı ortamda disperse olan partiküller çeşitli yollardan yük kazanabilirler. Bunlar :

a) Partiküllerin yüzeyindeki fonksiyonel grupların iyonizasyonu
(Karboksilik asit ve amin gruplarının iyonize olması).

b) Dispersiyon ortamının pH'sı

c) İyonların absorpsiyonu

d) Partikül ve dispersiyon ortamı arasındaki dielektrik sabitin farklılığı

ZETA POTANSİYELİ

Kolloidal partiküller dispersiyon ortamında iyon absorbe ederler.

Pozitif ve negatif olarak yüklenirler. Her partikül pozitif ve negatif yüklü oluşuna göre aksi yöndeki iyonlarla çevrilebilir. Tek tabakalı bir yapı oluşur. Bu tabakaların etrafında da partiküle bağlı olmayan

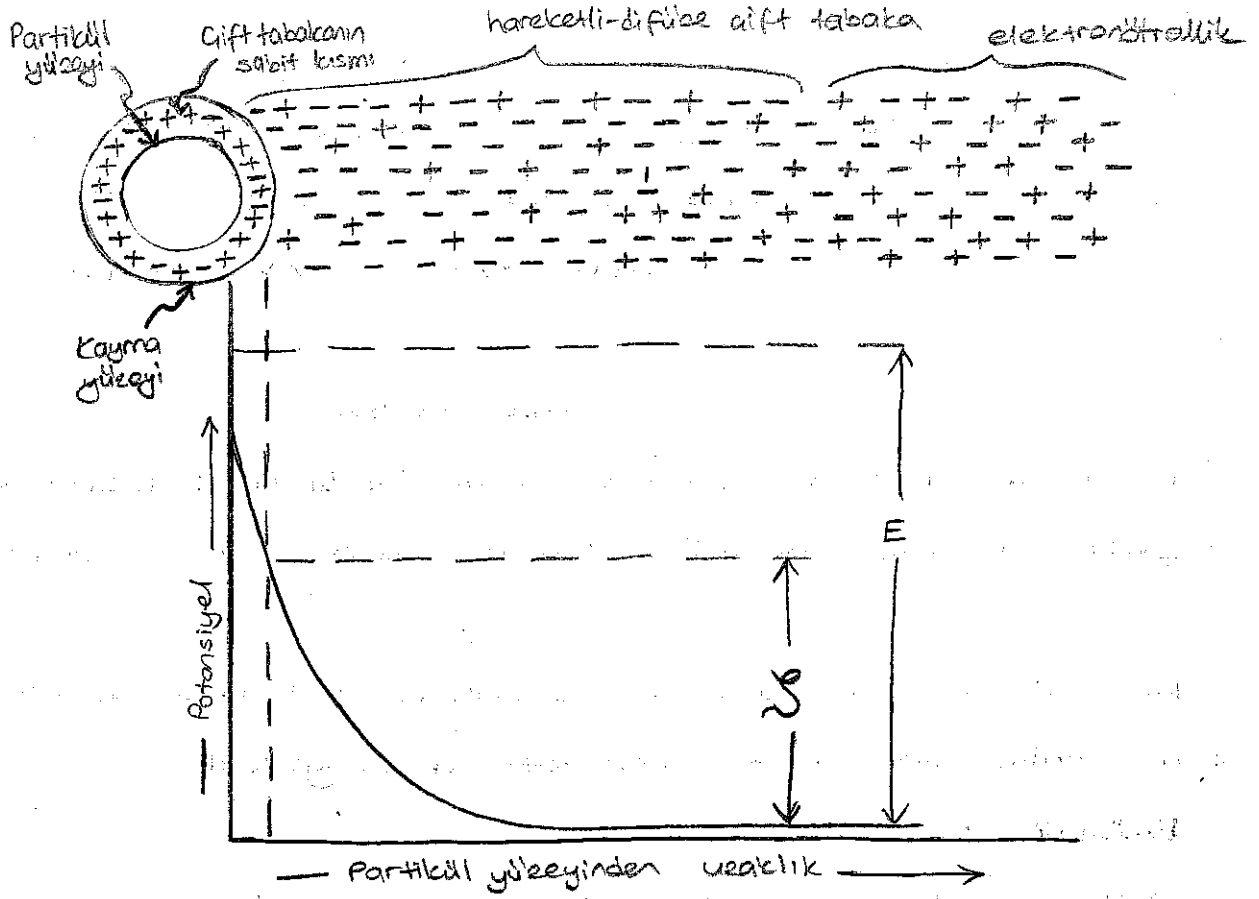
« Hareketli difüze çift tabaka » vardır. Partikül yüzeyine yapışmış olan elektriksel potansiyeline « Nernst Potansiyeli » denir. Çift tabakanın

dışında da pozitif iyonların negatif iyonlara eşit olduğu nötral bir tabaka vardır (Elektro nötral bölge). Partikülün yüzeyi ve bu nötral

bölge arasındaki potansiyel farkına « Zeta Potansiyel » denir. Diğer bir deyişle,

zeta potansiyel partikülün yüzeyi üzerindeki net elektrik yükü göstermektedir.

Zetametre ile ölçülür, birimi mili voltur. Kolloidal sistemin stabilite sınırı değeri belirlenmesinde son derece önemlidir.

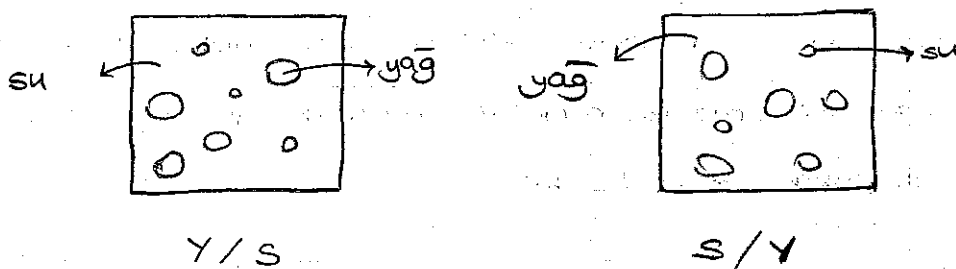


Şekil : Zeta potansiyelinin şematik olarak gösterimi

EMÜLSİYONLAR

Emülsiyonlar birbirleriyle karışmayan iki sıvının birbiri içine dağılmasından oluşmuş homojen görünümlü heterojen sistemlerdir. Termodinamik olarak daimi değildirler. Sıvılardan dağılmış damlacıkları içeren karışımın iç fazı diğeri ise dış fazı oluşturmaktadır.

Emülsiyon tipleri : Farmasötik veya kozmetik amaçla kullanılan emülsiyonlar fazlarına göre Y/S ve S/Y tipi emülsiyonlar olarak sınıflandırılır. Eğer emülsiyon, yağ damlacıklarını su içinde içeriyorsa Y/S (su içinde yağ) emülsiyonu ve su damlacıklarını yağ içinde içeriyorsa S/Y (yağ içinde su) emülsiyonu olarak tanımlanır.



Spesifik Emülsiyonlar :

Basit veya klasik emülsiyonlarından başka, daha karmaşık yapıya sahip emülsiyon sistemleri de geliştirilmiştir. Bunlar, çoklu emülsiyonlar ve mikroemülsiyonlar gibi. Aynı anda Y/S ve S/Y tipindeki emülsiyonu bulunduran sistemler çoklu emülsiyon olarak tanımlanır. Bunlar S/Y/S ve Y/S/Y tipi emülsiyon oluştururlar.

Çok küçük damlacık boyutuna sahip (< 140 nm) saydam ve dayanıklı dispersiyonlara mikroemülsiyonlar veya miseller emülsiyonlar denir.

Bir emülsiyon formülasyonunun geliştirilmesi için en az üç bileşene ihtiyaç vardır. Bunlar yağ fazı, su fazı ve emülgatördür.

Emülgatör : Emülsiyon yapmak amacıyla birbirleriyle karışmayan iki fazı ayrılmadan bir arada tutmak için kullanılan maddelere «emülsifiyan» denir. Bu moleküllerin bir ucu suda çözülürken diğer ucu ise yağda çözülür. Bu tür moleküllere: amfilik maddeler denir. Sodyum öbdesil glesitin ve potasyum oleat yüzey etki madde örnekleridir. Sodyum öbdesil sülfat sodyum lauril sülfat olarakta isimlendirilir.

Hidrofilik : Yunanca olan «hydro» (su) kelimesinden türemiş bir kelimedir. Suyu seven veya suda kolayca çözünen maddelere «hidrofilik» maddeler denir.

Bir çok inorganik tuz, etanol ve eter gibi organik moleküller hidrofiliktirler. Hidrofobik ile zıt anlama gelmektedir.

Hidrofobik : Suyu sevmeyen veya suda çözünmeyen maddelere «hidrofobik» maddeler denir. Suya fobisi olup, hidrofilik ile zıt anlama gelmektedir. Bir organik molekül mesela hekzan, triolein stearik asit hidrofobik moleküllerdir.

Emülsiyon oluşum teorileri :

Birbirleri ile karışmayan iki sıvı birlikte karıştırıldığı zaman sıvılar birbirleri içinde artan toplam yüzey alanı ile küçük damlalar halinde dağılırlar. Sıvıların karışmaması, aynı her sıvı moleküllü arasındaki kohezyif kuvvetin adezyif kuvvetten daha büyük olmasında kaynaklanmaktadır. Karışmamanın derecesi arttıkça, ara yüzey gerilimi de artar. İki sıvının karışmasını kolaylaştırmak ve emülsiyon dayanıklılığını arttırmak için serbest yüzey enerjisini azaltmak gerekir.

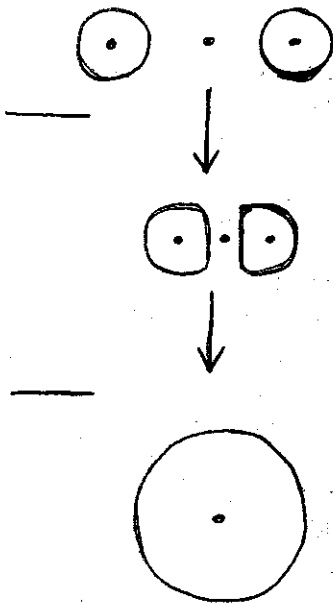
$$W = V \cdot ds$$

W : Dispersiyon için gerekli enerji

V : Yüzey gerilimi

ds : Değişen yüzey alanı

İki damla birleşerek bir damla oluşturunca ara yüzeyin alanı küçüleceğinden, emülsiyon damlalarının birleşmesiyle toplam yüzey enerjisi azalır. Emülsiyon oluşum teorisi, aynı zamanda stabilitesini de açıklar.



Emülgatörlerin emülsiyon oluşturma mekanizması :

a) Ara yüzey gerilimini düşürmek :

Ara yüzey geriliminin düşürülmesi ile dispersiyonun ara yüzeyindeki serbest yüzey enerjisi de düşer.

b) Ara yüzey filmi oluşturmak :

Su ve yağ damlalarının yüzeyi üzerinde emülgatör madde tarafından bir film oluşturmak. Emülgatörler su-y yağ ara yüzeyinde monomoleküler film oluşturarak adsorbe olurlar.

c) Elektriksel çift tabaka oluşturmak :

Birbirine yaklaşan damlalar arasında elektriksel itme kuvvetleri meydana gelir. İtme kuvveti emülsifiye olan globüllerin yüzeyindeki elektriksel yük gruplarının artması ile elektriksel çift tabakadan kaynaklanmaktadır. Yüzey etkin madde sadece ara yüzeyde konsantre olmaz aynı zamanda hidrokarbon zincir yağda çözülürken iyonik baş kısmı sulu fazla karışır.

EMÜLGATÖRLERİN SINIFLANDIRILMASI

Emülgatörlerin iki faz arasındaki ara yüzeyde oluşturdukları filmin tipine göre ve iyonik yüklerine göre sınıflandırılabilirler.

a) Monomoleküler film oluşturan emülgatörler :

Yağ-su ara yüzeyinde adsorbe olan molekülleri veya iyonları tek tabaka oluşturarak emülsiyon stabilitesini sağlarlar.

b) Multimoleküler film oluşturan emülgatörler :

Disperse olmuş yağ damlacıkları etrafında hidrate olmuş liyofilik kolloidler multimoleküler film oluştururlar.

c) Katı partikül film oluşturan emülgatörler :

Yağ-su fazları tarafından ıslanan küçük katı partiküller emülgatör olarak etki eder. Partiküller çok hidrofilik ise sulu fazda kalır, çok hidrofobik ise yağ fazında kalır.

Sentetik emülgatörler :

1) Anyonik emülgatörler : Etkin grupları anyon olup negatif yük taşırlar.

b) Katyonik emülgatörler : Etkin grupları katyon olup pozitif yüklüdürler

c) Non-iyonik emülgatörler : Uzun zincirli yağ asitlerinin polihidrik alkollerle olan esterleri ve bunların etilen oksitle olan esterleridir.

Doğal kaynaklı emülgatörler:

Emülgatörlerin büyük bir çoğunluğu doğal kaynaklardan elde edilir.

İnce öğütülmüş tozlar : Küçük katı partiküllerden oluşur.

HİDROFİLİK LİPOFİLİK DENGESİ (HLB)

HLB değeri emülgatörün hidrofilik ve lipofilik eğilimini gösteren numaralardır. Bu değer hidrofilik grubun mol yüzdesinin beşe bölünmesi ile elde edilen değer olarak ifade edilir.

0 ile 20 arasında derecelendirilir. 20'ye doğru yaklaştıkça hidrofilik özellikler artar. Emülgatörler düşük HLB (≤ 6) değerlerinde daha çok yağ fazında çözünmekte ve dayanıklı S/Y emülsiyonu yüksek HLB (> 8) değerlerinde ise dayanıklı Y/S emülsiyonları oluşturmaktadır.

SÜSPANSİYONLAR

Süspansiyonlar iki fazlı heterojen sistemlerdir. Dış faz (devamlı faz, sürekli faz) sıvı veya bir yarı katıdır. İa faz (dağılan faz) ise dış fazda çözünmeyen katı partiküllerden meydana gelir. Süspansiyonlar katı ilacın partiküllerinin sıvı faz içinde dağıtılmasıyla oluşur.

Süspansiyonlar kullanıma hazır halde veya kullanılacakları zaman sulandırılan kuru süspansiyon (rekonsititüye - yeniden oluşturulan süspansiyon) şeklinde bulunurlar.

Süspansiyon Formülasyonları :

A) Etkin Madde : Kaba süspansiyonlarda genel olarak partikül büyüklüğü 1-50 μm arasındadır. Partikül büyüklüğü küçültmek amacıyla öğütme, püskürtme, kurutma, kontrollü kristalizasyon gibi yöntemler kullanılabilir.

B) Dispersiyon Ortamı : Genellikle su kullanılır. Kullanım amacına göre alkol, glikoller veya bitkisel yağlar da kullanılabilir.

C) Islatma Ajanı : Hidrofobik ajanların dispersiyon ortamında kolayca dağılmasına yardım etmek amacıyla kullanılır. Non-iyonik ve iyonik yüzey etkin maddeler, hidrofobik polimerler ve bazı kiler bu amaçla kullanılır.

D) Süspansiyon Ajanları : Süspansiyon ajanları viskoziteyi arttırmak ve çökmeyi yavaşlatmak amacıyla kullanılır. Kullanım oranları süspansiyon ajanının türüne bağlı olarak % 0,1-10 arasında değişmektedir. Bu maddenin özellikleri kısaca şöyle sıralanabilir :

a- Kıvamlı taşıyıcılar oluşturulabilmeli, yani süspansiyonun raf ömrü boyunca floküle veya defloküle haldeki partikülleri süspansiyon halinde tutabilmelidir.

b- Partikülleri süspansiyon edebilecek kadar yüksek viskozitede olmalı, ama süspansiyonun akıcılığını ve saklanması etkilenecek kadar da düşük viskozitede olmalıdır.

E) Flokülasyon Ajanları : Flokülasyon ajanları partikülleri gevsek agregatları (topaklar) halinde bağlanmasını sağlar. Kullanım oranları % 0,001 - 1 arasında değişir.

a- Elektrolitler : Partiküller arasındaki elektrik engeli azaltılıp zeta potansiyali düşürülür. Partiküllerin birbirlerine gevsek bağlarla bağlanmasını sağlarlar.

b- Yüzey etkin maddeler : İyonik ve non-iyonik yüzey etkin maddeler kullanılır. Yüzey etkin maddeler hem ıslatıcı hem de flokülasyon yapıcı ajan olarak kullanılırlar.

c- Hidrofilik polimerler : Polimerler aktif grup taşıyan, uzun zincirli, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Polimer zincirin bir kısmı partikül yüzeyinde absorbe olurken, kalan kısmı dispersiyon ortamında flokülasyonunu sağlar.

Bağlıları bil
yeter!

F) Tatlandırıcılar : Oral süspansiyonlarda etkin maddenin veya süspansiyon ajanının kötü tadını ortadan kaldırmak amacıyla kullanılır. Sorbitol edetileri ve basit grup gibi

G) Koku ve Tat Vericiler : Özellikle çocuk hastaların kullandığı oral süspansiyonların hasta tarafından alınımı kolaylaştırmak için kullanılır.

H) Renk Vericiler : Süspansiyonun görünümünü daha cazip hale getirmek için kullanılırlar.

I) Tampon Ajanları : Süspansiyonun fiziksel ve kimyasal stabilitesi için optimum pH'nın elde edilmesi için kullanılırlar.

K) Süspansiyonda oluşabilecek mikrobiyal üremeyi engellemek için kullanılırlar.

Süspansiyon Formülasyonunun Hazırlanmasında Temel Prensipler :

→ Partikül Büyüklüğü :

Süspansiyon formülasyonu için en önemli unsurlardan bir tanesi partikül büyüklüğü ve ortalama partikül büyüklüğü ve ortalama partikül büyüklüğü dağılımıdır.

Partikül büyüklüğünü ölçmek amacıyla ;

- Mikroskop
- Elek
- Göçme Sedimentasyon (Andresen pipeti) :
- X ışını saçılımı
- Coulter counter gibi yöntemler kullanılır.

Partikül büyüklüğü süspansiyonunun görünüşünü, göçme hızını, in-vivo emilimini, yeniden süspansiyon haline gelebilme özelliğini ve süspansiyonun tüm fiziksel stabilitesini etkiler. Formülasyonda hedef yavaş göçer ya da göçmesi istenmiş bir süspansiyon formülasyonunun hazırlanmasıdır. Göçme hızı Stokes eşitliği ile gösterilir.

$$V = \frac{2d^2 (P_1 - P_2) g}{9\eta} \quad (\text{Cape göre})$$

$$V = \frac{d^2 (P_1 - P_2) g}{18 \eta} \quad (\text{Yarı çapa göre})$$

V : Partiküllerin gökme hızı

D : Ortalama partikül çapı

P₁ : Partikül dansitesi

P₂ : Dispersiyon ortamı dansitesi

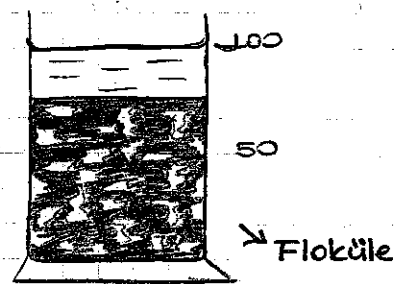
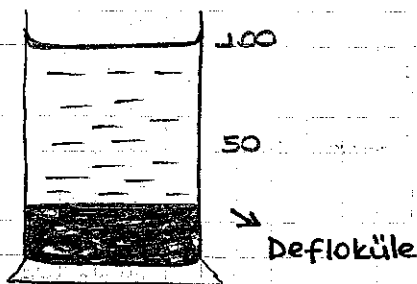
η : Dispersiyon ortamı viskozitesi

Süspansiyonlarda partiküllerin yüzeyler arası özellikleri :

- Süspansiyonlarda katı partiküllerin partikül büyüklüğünün küçültülmesi ve dispersiyon ortamı içinde dağıtılması amaçlanır.
- Partikül büyüklüğünün küçülmesi ile serbest yüzey enerjisi ve partiküllerin yüzey alanı artar ve sistem dayanıksız hale gelir.
- Yüksek enerjili partiküller toplam yüzey alanını azaltıp serbest yüzey enerjisini düşürmek amacıyla kümeleşme eğilimi gösterirler.
- Bazı durumlarda partiküller zayıf Van Der Waals bağları ile bağlanmış hafif tüy gibi flok adı verilen kümeler oluştururken bazı durumlarda daha sıkı bağlarla bağlanmış kemiksi yapılar oluşturur.

FLOKÜLASYON - DEFLOKÜLASYON

Floküle Sistem : Zayıf olan birleşim çalkalandığında homojen olarak dağılır.



- Partiküller ayrı ayrıdır.
- Gökme hızı yavaştır, partikül büyüklüğü en azdır.
- Gökelek yavaş olur.
- Gökten partiküller sıkı bağlarla bağlanmıştır. Oluşan gökelek keklesmiştir. Çalkalandığında eski haline dönmesi zordur.
- Üstte kalan sıvı kısım bulanıktır.

- Partiküller gevsek agregatlar oluşturur.
- Gökme hızı yüksektir, partiküller floklar halindeöker.
- Partiküller sıkı bağlanmadığı için gökelek gevsektir. Gözenekli yapıda olan gökelek çalkalandığında kolaylıkla yeniden dağılarak süspansiyon eski haline döner.
- Çabuk gökmeğe bağlı olarak üstte sıvı kısım oluşur.

REOLOJİ

Sıvıların akış katıların deformasyon özelliklerini tanımlayan bilim dalına reoloji denir.

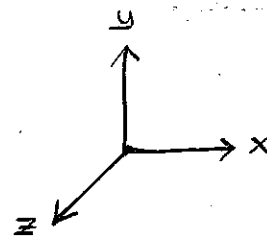
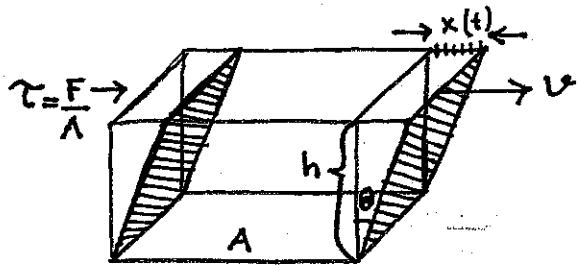
Uygulanan kuvvetin etkisi altındaki maddenin akış ve deformasyonu hakkında bilgi verir. (Sıvılar ve katılar için önemli özelliktir (stabiliteye etkilidir ilaçların hem üretim aşamasında hem de bitmiş ürün spesifikasyonlarının belirlenmesinde önemlidir.)

Üretim aşamasında kullanılan maddenin akış özelliklerinin incelenmesinde ve maddelerin karşılaştırılmasında da reolojinin önemi bulunmaktadır. İlaçın reolojik özellikleri ürünün fiziksel stabilitesine, biyoyararlanımına ve hastanın o ilacı kabul edilebilirliğine de etki eder.

Viskozite : Akışa karşı sıvının göstermiş olduğu iç sürtünme olarak da tarif edilebilir. Başka bir deyişle sıvının akmaya karşı gösterdiği dirençtir.

Yüzeyi 1 cm^2 ve yüksekliği 1 cm olan bir sıvı bloğunu düşünelim.

Tabakaların en alt yüzeyinin sabit olduğunu kabul edelim. En üstteki sıvı tabakası sabit bir hızla (1 cm/sn) hareket ettirildiğinde diğer bütün tabakalar, en alttaki sabit tabakaya uzaklıkları ile orantılı bir hızla hareket edecektir. Her tabakanın farklı bir ivmesi olacaktır. Sıvının iç sürtünmesine bağlı olarak da, kuvvetin uygulandığı tabakaya yakın olan tabakalar hızlı uzak olanlar yavaş hareket edecektir.



Sıvı bloğu hareket ettirmek için bir F kuvveti uygulandığı zaman sıvı bloğun sabit olan alt tabakasının yerinde durabilmesi için uygulanan F kuvvetine ters yönde ve eşit değerde bir kuvvete ihtiyaç duyulacaktır. F kuvveti bir gerilim meydana getirecektir. Kuvvetin uygulandığı sıvı yüzey alanı A ve hareketi başlatmak için gereken kuvvette F ise,

birim alana düşen kuvvet F/A olacaktır. Buna kayma gerilimi (shearing stress) denir.

(Kayma hızı ve kayma gerilimi arasındaki ilişkiyi ifade eden parametreye viskozite denir.)

$$\frac{F}{A} = \eta \cdot \frac{dv}{dx}$$

Bu orana viskozite denir.

Kayma gerilimi

Kayma hızı oranı (Kayma deformasyonunun değişme hızı)
(Bölümsel değişim çubukluğu oranı)

$$\eta = \frac{F}{G}$$

* Reogramlar (grafikler) veya akış eğrileri F 'ye karşı G çizilerek elde edilir.

* Viskozitenin birimi poise (P) 'dir. Poise dyn $\frac{\text{Sec}}{\text{cm}^2}$ 'dir veya $\frac{g}{\text{cm} \cdot \text{Sec}}$ 'tır.

* Bunun yüzde biri olan centipoise daha çok kullanılır. (cP)

* Uluslar arası birim sisteminde ise viskozitenin birimi

Pascal . second (Pa.S), daha çok millipascal.sec (mPa.S) kullanılır.

$$1 \text{ Pa.S} = 10 \text{ Poise (puaz)}$$

$$1 \text{ Pa.S} = 10 \text{ cP}$$

Kinematik viskozitesi, aynı sıcaklıktaki yoğunluğa bölünmesi ile elde edilir.

Kinematik Viskozite : Sıvının mutlak viskozitesinin aynı sıcaklıktaki yoğunluğa bölünmesi ile elde edilir.

$$\text{Kinematik viskozite} = \frac{\eta}{\rho}$$

Birimi stokes (s) yüzde biri centi stokes (cs)

Belli bir sıcaklıktaki yoğunluğun viskoziteye etkisidir.

Newton sıvıların akış özelliğini kantitatif olarak çaışan ilk kısıdır. Sıvıları akış özelliğine göre iki sınıfa ayırmıştır :

a) Newtonian Akış (Newton'a uyan akış)

b) Non-newtonian Akış (Newton'a uymayan akış)

a) Newtonian Akış :

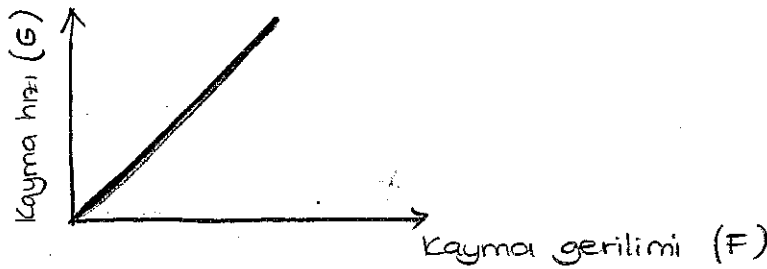
Newtona uygun akışlarda birim alana etki eden kuvvet altında akışkan tabakanın yer değiştirmesi, uygulanan kuvvetle doğru orantılıdır. Kayma gerilimi ile kayma hızı arasındaki ilişki sabittir, yani doğrusaldır.

Kayma hızı arttıkça kayma gerilimi artar ve viskozite sabittir.

Akışkan tabakanın yer değiştirmesi, uygulanan kuvvetle doğru orantılıdır

$$\eta = \frac{F}{G}$$

Akış eğrisi (reogram) G 'ye karşı F grafiğe geçirilir.



b) Non-Newtonian Akış :

Bu sistemler newtona uymazlar. Viskozite sabit değildir. Farklı kayma hızları altında farklı viskoziteleri vardır ve bunlar ikiye ayrılır :

b.1) Zamandan bağımsız

b.2) Zamana bağımlı

b-1) Zamandan bağımsız :

Viskozite davranışı zaman fonksiyonundan bağımsızdır. Viskozite kayma hızı ile değişir yani kayma hızı ile doğru orantılı değildir. 3'e ayrılır :

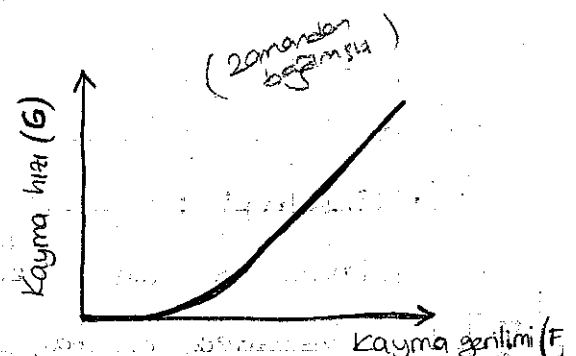
• Plastik • Psödoplastik • Dilatan

• Plastik Akış :

Bingham akış olarakta bilinir. Plastik akış eğrisi orjinden geçmez.

Bu tip sıvılar hemen akmazlar ve kayma gerilimi belli bir eşik değere ulaşınca akma görülür.

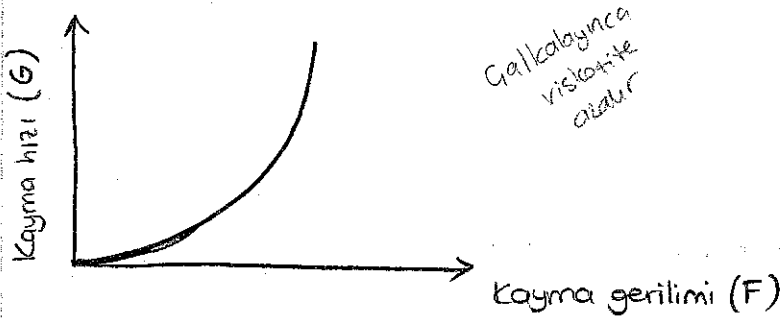
Reogram başlangıçta eğri sonra doğru şeklindedir. Sıvı, doğrunun x eksenini kestiği noktadan sonra akmaya başlar. Eşik değerinden sonra kayma gerilimindeki artış kayma hızı ile orantılıdır.



! Plastik akışı daha çok süspansiyonlarda ve floküle olmuş sistemlerde görülür. Uygulanan kayma gerilimi flokülasyon kuvvetini aştıktan sonra görülür. Örneğin ; Dis macunu

• Psödoplastik Akış : (Eşik değeri yok !)

Akış reogramı orjinden başlayan eğridir. Kayma hızı arttıkça viskozite azalır. Psödoplastik bir materyalin viskozitesi tek nokta ile ifade edilemez.

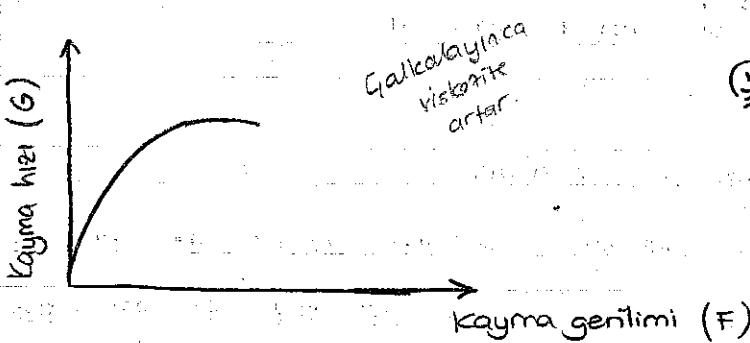


Galkayınca viskozite azalır

☺: Doğal ve sentetik zamlar (kiltre zamlı, sodyum aljineri, metil selüloz) [Karıştırdıkça daha akışkan hale geliyor.]

• Dilaton Akış :

Kayma gerilimindeki artışa bağlı olarak viskozitede artışın görüldüğü durumdur. Psödoplastik akışın tersidir. Artan hız gradyanı ile akışa karşı direnç de artar. Bu tip akışa kuvvet altında kıvam kazanma da denebilir. Özellikle % 50 konsantrasyonda veya daha fazla defloküle katı partikülleri içeren süspansiyonlarda görülür.



Galkayınca viskozite artar.

☹: Kil, sulu çimento, şekerlene bileşikler, sudaki mısır nişastası

b- 2) Zamana bağımlı :

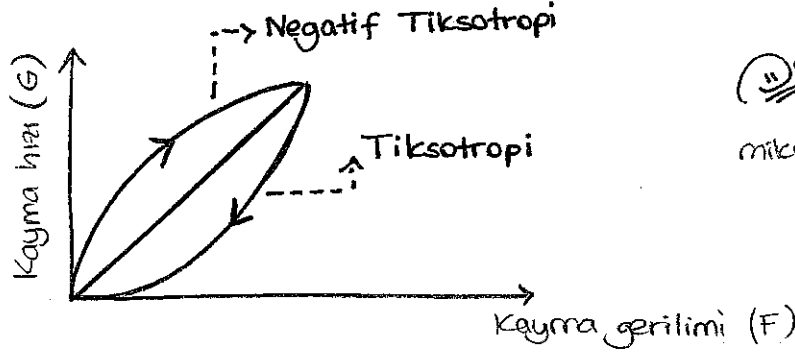
Belirli bir kuvvet altında, viskozite zamanın bir fonksiyonu olarak değişmektedir. 3'e ayrılır.

- Tiksotropi
- Negatif Tiksotropi
- Reopeksi
- Tiksotropi :

Zamana bağlı olarak akış özelliğinin değişmesidir. Sabit bir kayma hızı

! altında viskozitede azalma görülür. Kuvvet etkisi kalktığında sistem tekrar kıvam kazanır.

Tiksotropik özellik gösteren sistemler izotermal olarak jel-sol-jel dönüşümünü gösteren dispersiyonlardır. Gerilim durunca yapı fiziksel olarak katıdır. Gerilim uygulandığı zaman ise akış başlar ve jel 'den sol'e doğru bir değişim görülür ve yapı bızulur, gerilim kalkınca yapı tekrar eski haline döner.



②: Gres yağı, mürekkep, baya, mikrokristal selüloz bu özelliktedir

Not: jel: Çözölüsü su dan polimer sistemler

• Negatif Tiksotropi :

Negatif tiksotropi veya antitiksotropi sabit gerilimde zamana bağlı olarak viskozitenin artmasıdır. Tiksotropi reogramında inen eğride kıvam artması gözlenir. Negatif tiksotropi dilatan akış ile aynı değildir. Dilatan sistemlerde dispers faz hacmi % 50'den fazladır. Antitiksotropik sistemlerde ise % 1-10 arasındadır.

②: Magnezyum magma ve kil buna örnek olarak verilebilir. Sistem calkalandığında sol jel'e dönüşür.

• Reopeksi :

Reopeksi ve negatif tiksotropi tanımları bazı durumlarda birbirleriyle karıştırılmaktadır. Reopeksi'de sistem calkalandığında sol 'ün jel'e dönüşmesi kendi halinde bırakılan sistemde jel oluşmasından daha hızlıdır. Reopeksi akışta jel düzeyindeki haldir. Oysa anti-tiksotropik akışta sol denge halidir.

Sıcaklığın viskozite üzerine etkisi :

Sıcaklık ve viskozite arasındaki ilişki Arrhenius eşitliği ile açıklanır.

$$\eta = A \cdot e^{E_v / RT}$$

önemli

η : Viskozite

Reolojik Özelliklerin Ölçülmesi :

Bir sistemin reolojik özelliklerinin başarılı bir şekilde ölçülmesi ve değerlendirilmesi, uygun yöntemin ve doğru bir viskozimetrenin seçilmesine bağlıdır. Viskozimetrenin tasarımında, sıcaklık ve işlem parametresi esas alınır. Reolojik ölçümlerle amaç gerilim ve kayma hızı ve bazı durumlarda viskoelastisite arasındaki fonksiyonel ilişkiyi tayin etmektedir.

→ Newtonian akış sistemlerde hız gradyanı ile gerilim arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Bu nedenle bu tip sistemlerde viskozite tayini için tek noktali viskozimetreler kullanılmaktadır. Bu aletler tek kayma hızı ile çalışırlar.

→ Newtonian olmayan akış sistemlerinin viskozitesi tek noktali prensibe göre ölçülemez. Değişik hız gradyanlarında çalışarak ölçüm yapmak mümkündür. Bu tip sistemlerin reogramı çok noktali viskozimetreler kullanılarak çizilir.

* Viskozimetreler iki temel prensibe göre ölçüm yaparlar :

- 1) Bir tüp içindeki sıvının akışa karşı direnci ,
- 2) Sıvının içindeki katı cismin hareketine gösterdiği direnci ölçmek.

TEK NOKTALI VSKOZİMETRELER

1) Kılcal Viskozimetre : Çalışma prensibi kılcal tüpte, belli iki işaret arasında sıvının yer çekimi etkisi ile akması için gereken sürenin saptanmasına dayanır.

Kılcal viskozimetre, viskozitesi bilinen bir sıvı ile (referans) kalibre edilebilir ve sonra viskozitesi tayin edilir. Bu şekilde test örneğinin mutlaka viskozitesi yanı sıra, kinematik viskozimetre de bulunur.

2) Dilşen ve dñnen bilya Viskozimetresi : Viskozimetrenin çalışma prensibi, cam veya çelikten yapılmış bir kürenin, viskozitesi ölçülecek sıvıyı içeren şeffaf silindirik borunun alt üst edilerek bilyanın iki işareti arasındaki geçiş zamanının tayin edilmesine dayanır. (Stokes eşitliği) - gelici bilye dedi

ÇOK NOKTALI VİSKOZİMETRELER

1) Çift Eksenli Viskozimetreler :

Bu tip viskozimetreler bir silindir içinde küçük bir silindir içerir.

Sıvı, dış silindirin iç çeperi ve kullanılan silindirin dış çeperi arasında kayma uğrar.

Aletin özelliğine göre bu silindirlere birinin dönmesi ile diğer silindirin yüzeyinde oluşan ve örneğin viskozitesi ile orantılı olan gerilim aletin ekranında okunur.

2) Dönen mil Viskozimetresi :

Farmasötik üretim laboratuvarında kalite kontrol ve araştırmalarda en çok kullanılan dönen mil viskozimetresi Brookfield tipidir. Geşitli geometrik yapılara sahip tipleri bulunmaktadır. Bu viskozimetre ile Newtonian ve Non-newtonian sıvıların reolojik özellikleri ölçülebilir.

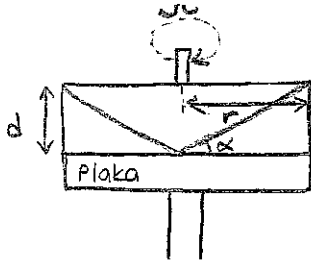
Brookfield viskozimetresi ile yarı katı ilaç şekillerinin viskozitesi ve akış özellikleri de tayin edilebilir.

Viskozimetrede bir yay ile aletin motoruna bağlanan, farklı hızda döndürüp yapabilen miller bulunmaktadır. Millerin geometrik şekilleri birbirinden farklıdır. Ölçülecek örneğin tipine göre mil seçilir. Milin örnek içinde dönmesiyle oluşan viskoz sürüklenme, kayma geriliminin bir fonksiyonu olarak aletin göstergesinden okunur.

Milin döndürme hızı (rpm) genel olarak gerçek kayma hızı yerine, göstergede okunan değer ise gerçek kayma gerilimi yerine kullanılır.

3) Koni ve Tabla Viskozimetresi :

Bu viskozimetrede, altta sabit bir tabla, üstte belli açıdan dönen bir koni bulunmaktadır. Koni ile tabla arasında çok küçük bir aralık oluşur. Tabla üzerindeki örnek koniye doğru yükselttilir. Koni sabit hızda bir motor vasıtası ile döndürülür. Koni üzerinde oluşan kayma gerilimi, tork göstergeden okunur. Hız gradyanı, göstergeden okunan kayma gerilimine karşı grafiğe geçirilir.



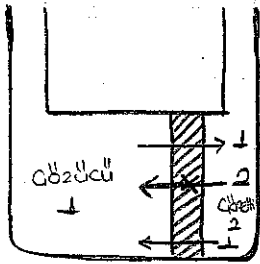
Koni ve tabla viskozimetresi ile de hem newtonian hem de non-newtonian sıvıların viskozimetresi ölçülür.

14.12.2010

TAMPONLANMIŞ İZOTONİK ÇÖZELTİLER

Osmoz : Çözücünün yarı geçirgen bir membrandan çözeltiye geçmesidir.

Bu proses sonucu çözücünün membranının iki tarafındaki kaama eğilimi dengelenmiş olur.



Şematik olarak gösterilmiş osmoz hücresinin sol tarafından saf çözücü sağ tarafında ise, çözelti konmuştur. Çözücü ve çözelti sadece çözücü moleküllerin geçişine izin veren yarı geçirgen bir zarla ayrılmıştır. İlk başta hücrenin her seviyesindeki sıvı

seviyesi artmaya başlar ve bir süre sonra bu artış durur. Çözücü moleküllerinin zardan difüzlenererek çözelti tarafına geçişini durdurmak için çözelti tarafında belli bir basınç uygulanması gerekir. Buna osmotik basınca denir.

(Difüzyon : Çözünen madde molekülleri hareket eder.)

İzohidri : Aynı pH'a sahip

İzoosmotik : Aynı osmotik basınca sahip olan

İzotonik : Kan ve göz yaşı sıvılarıyla aynı osmotik basınca olan çözeltiler. Uygulandığı bölgede nekroz ya da tahriş oluşturmaz.

Her izoozmotik madde izotonik değil,

Her izotonik madde izoozmotiktir.

Osmotik basınca π ile gösterilir ve Van't Hoff eşitliği ile ifade edilir.

$$\pi \cdot V = n \cdot R \cdot T$$

π : atm cinsinden osmotik basınca R : Gaz sabiti (0,082)

V : Çözelti hacmi

T : Kelvin cinsinden sıcaklık

n : Çözünen maddenin mol sayısı

* Osmotik basınçları eşit olan çözeltilere **izoosmotik** çözelti denir.

* Kan ve göz yaşı sıvısı gibi vücut sıvıları, % 0,9'luk NaCl çözeltisinin sahip olduğu osmotik basınca sahiptir. % 0,9'luk NaCl çözeltisinin fizyolojik sıvılarla izoosmotik olduğu kabul edilir. Uygulandığı bölgede alerji, nekroz yapmadığı için **izotonik** de denir.

(tahris, hücre gerginliğinde değişiklik oluşturmaz.)... 15.12.2010

* Osmotik basınçla ilgili diğer bir kavram ise izotonik olma durumudur. İzotonik ve izoosmotik ifadelerin birbirlerinin yerine kullanılmaması gerekmektedir. Herhangi bir çözeltinin canlı bir hücre ile temasından sonra, hücre gerginliğinde bir değişiklik olmaması durumunda, bu çözelti izotonik ifadesi kullanılır.

* Osmotik basınçları farklı olan iki çözeltiden osmotik basıncı yüksek olan için hipertonic çözelti ifadesi, düşük olan için hipotonik çözelti ifadesi kullanılır.

0,9'luk NaCl / 100 ml → Kanla izotonik

%2 NaCl / 100 ml → Hücreler büzülür. (Hipertonik)

% 0,2 NaCl / 100 ml → Hücreler şişer (Hipotonik)

* Kırmızı kan hücreleri zarı tam yarı geçirgen değildir. Su dışında NH_4Cl , üre, alkol, borik asit gibi maddeleri de geçirir.

* % 2 borik asit çözeltisi kan ile izotoniktir.

* Gözün iç kısmındaki mukus zarı gerçek yarı geçirgendir. Bu nedenle % 2'lik borik asit çözeltisi izotonik oftalmik bir çözeltidir.

* I.V. sıvılar izotonik olmalıdır.

* Çok küçük hacimli hipertonic I.V. çözeltiler plazma tarafından tolare edilebilir.

→ intratekal

→ intrasisternal

→ Peridural

} mutlaka izotonik olmalıdır

İzotonik Gözetli Hazırlama - Hesaplama Yöntemleri

Bu
sene
işleyeceğiz

A. Donma Noktası Alçalması Yöntemi

B. White - Vincent Yöntemi

C. NaCl Esdeğeri Yöntemi

3. sınıfta
işleyeceğiz

D. Grafik Yöntemi

A. Donma Noktası Alçalması Yöntemi :

Kan ve göz yaşının D.N $-0,52^{\circ}\text{C}$ 'dir. Gözetlinin donma noktası, kan ve göz yaşının donma noktasına eşitlenir.

$$X = \frac{(0,52 - \Delta 1)}{\Delta 2}$$

→ Formülde mutlak değerini kullanıyoruz!

X : Eklenecek NaCl miktarı %g (100 mL için gerekli NaCl miktarı)

$\Delta 1$: İlaç D.N.

$\Delta 2$: İzotoni ayarı için kullanılacak NaCl için % 1'lik gözetlinin D.N.

% 1'lik gözetli için $\Delta 2$ sabittir $\rightarrow 0,576^{\circ}\text{C}$

RAULT KANUNU

Maddenin donma noktası bilinmiyorsa, 100 g çözülmede 1 mol madde çözülmesiyle oluşan D.N Alçalması :

$$\Delta 1 = \frac{n \cdot k \cdot g \cdot 1000}{M \cdot L}$$

$\Delta 1$: Suyu göre donma noktası alçalması

n : Maddenin iyon sayısı

g : Çözülen maddenin ağırlığı (yüzde)

k : Kriyoskopi oranı sabiti (su = 1,86)

M : Çözülen maddenin molekül ağırlığı

L : Gözetli hacmi (mL cinsinden)

Ö2: %1'lik a/h atropin sülfat çözeltisini izotonik yapmak için ne kadar NaCl eklenmelidir ? (Donma noktası alınamasına göre yapın)

%1 Atropin sülfat D.N = 0,074 °C

$$X = \frac{(0,52 - 0,074)}{0,576}$$

X = 0,7743 NaCl eklenmelidir.

Antiseptik olarakta kullanılan bir madde (Kulak damlası)

Ö2: %0,5 a/h CaCl₂ içeren çözeltiyi izotonik yapmabilmek için gerekli NaCl miktarı nedir ?

$$\Delta t = \frac{3 \cdot 1,86 \cdot 0,5 \cdot 1000}{110 \cdot 99 \cdot 100}$$

$$\Delta t = 0,25$$

$$X = \frac{(0,52 - 0,25)}{0,576}$$

X = 0,46 g (100 mL çözelti için 0,46 g NaCl gerekli)

B-White-Vincent Yöntemi :

White-Vincent yönteminde formüldeki maddelerin miktarına göre bunları izotonik çözelti haline getirmek için kullanılacak distile su miktarı bulunur ve gerekli miktarda serum fizyolojik ile tamamlanır.

$$V = W \cdot E \cdot V$$

V : Formül için gereken distile su miktarı (mL)

W : Etkin madde miktarı (g)

E : Maddenin sodyum klorür ekivalanı (1 g madde 100 mL suda çözündürüldüğündeki osmotik basınca eş osmotik basınç veren NaCl miktarı)

V : 1 g sodyum klorürün izotonik olması için gerekli su miktarı (111,1 mL)

0,9 g NaCl 'yi izotonik yapmak için 100 mL su gerekli

1 g NaCl 'yi " " " "

$$X = 111,1 \text{ mL su gerekli}$$

Dr: Rp :

Procain HCl 1g

Enjeksiyonluk su ym 100 mL

M.Ft. isot. soln. (izotonik çözelti hazırlayın dır demektir.)

Procain HCl E değeri 0,21

$$V = W \cdot E \cdot v$$

$$V = 1 \times 0,21 \times 111,1$$

$$V = 23,3 \quad (1 \text{ g procain HCl alınıp } 23,3 \text{ mL suya}$$

çözdürülürse çözelti izotonik olur. Reçetede 100 mL çözelti hazırlayın denildiği için çözelti 100 mL'ye serum fizyolojik ile tamamlanır.)

C - Sodyum Klorür Ekvivalanı :

Maddenin sodyum klorür ekvivalanı, belirli hacim içinde belirli miktar sodyum klorürün meydana getirdiği osmotik basınca eşit osmotik basınca oluşturan madde konsantrasyonunu ifade eder.

Örneğin: potasyum klorürün sodyum klorür ekvivalanı 0,76'dır. Yani 1 g KCl 100 mL distile su içinde 0,76 NaCl ile aynı osmotik basınca sahiptir.

Dr: % 1 efedrin sülfat'ı izotonik yapmak için ne kadar NaCl eklenmeli veya ne kadar dekstroz gereklidir ?

1 g efedrin sülfat 0,23 g NaCl ile ekvivalenttir.

$(0,9 - 0,23) = 0,67$ g NaCl'nin yapacağı osmotik basınca eşdeğer dekstroz gerekli

$$E \text{ dekstroz} = 0,16 \text{ g}$$

1 g dekstroz

0,16 g NaCl ile eş basınca yaparsa

x g "

0,67 g NaCl " " " yapar

$$x = 4,2 \text{ g dekstroz gerekli}$$

MODERN ASİT - BAZ TEORİSİ

Brönsted Danimarka 'da

Lowry ise İngiltere 'de es zamanlı olarak asit ve bazları tanımlamışlar.

Brönsted - Lowry Teorisi :

Asit : Proton veren maddeler ,

Baz : Proton alan maddeler 'dir.

* Asit ve bazların kuvveti hidrojen iyonu alıp vermelerine bağlı olarak değişir.

(Non-iyonize durumdaki aktif maddeler membranlardan daha hızlı geçer.)
Gastrointestinal kanaldan geçerken pH 'a bağlı olarak iyonize olurlar

HCl suda kuvvetli bir asittir, çünkü kolayca proton verir. Oysa asetik asit zayıf asittir, çünkü düşük bir oranda proton verir.

HCl, glasiyel asit ve asetik asit içinde zayıf bir asitten amonyak içinde kuvvetli bir asittir.

Sonuçta : Asitliğin kuvveti yalnızca maddenin proton alıp vermesine göre değil aynı zamanda maddenin içinde bulunduğu çözücünün proton kabul etmesine bağlı olarak da değişir.

Bu nedenle çözücüler de « protofilik , protojenik , amfiprotik ve aprotik » olarak sınıflandırılabilir.

Protofilik çözücüler : Çözünen maddeden proton alan çözücülerdir.

☺: Aseton , eter , amonyak

Protojenik çözücüler : Proton veren çözücülerdir.

☺: Formik asit , asetik asit , sülfirik asit , hidroklorik asit

Amfiprotik çözücüler : Hem proton veren hem de proton alan çözücülerdir.

☺: su ve alkoller

Aprotik çözücüler : Ne proton alırlar , ne de proton verirler.

☺: Hidrokarbonlar

Brönsted-Lowry sınıflandırmasına göre asitler, bazlar :

HSO_4^- , CH_3COO^- gibi anyonlar

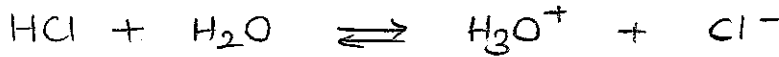
NH_4^+ , H_3O^+ gibi katyonlar

HCl ve NH_3 gibi doğal moleküllerdir

Su, asit veya baz gibi reaksiyona girebilir bu nedenle amfiprotik olarak adlandırılır.

Bir asidin, bir baz ile reaksiyona girmesi ile yeni bir asit veya yeni bir baz oluşursa bu olaya asit-baz reaksiyonları denir. Bu reaksiyonlar proton transferi gerektirdiği için protolitik reaksiyonlar veya protolizis reaksiyonlar da denir.

→ HCl ve suyun oluşturduğu bir reaksiyonda HCl asit, su ise bazdır.



Lewis elektronik teorisine göre, asit kovalent bağ yapmak için elektron çifti alan molekül, baz ise elektron çifti veren moleküldür.



Tüm kimyasal reaksiyonlar ileri yönde ve ters yönde gerçekleşir.

Zayıf elektrolitlerin iyonizasyonuna örnek verecek olursak :



Oklar reaksiyonun ileri ve geri yönde olduğunu göstermektedir. Buna göre ileri reaksiyonun hızı (f : forward reaction)

$$R_f = k_1 \times [\text{HAc}] \times [\text{H}_2\text{O}]$$

Tersi yönde gelişen reaksiyon hızı (r : reverse reaction)

$$R_r = k_2 \times [\text{H}_3\text{O}^+] \times [\text{Ac}]$$

k_1 ve k_2 spesifik hız sabitleridir.

Zayıf asitlerin iyonizasyonu :

$$R_f = R_f$$

$$\text{Buradan ; } k_1 \times [\text{HAc}] \times [\text{H}_2\text{O}] = k_2 \times [\text{H}_3\text{O}^+] \times [\text{Ac}^-]$$

$$k = \frac{k_1}{k_2} = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] [\text{Ac}^-]}{[\text{HAc}] [\text{H}_2\text{O}]}$$

$$K_a = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] [\text{Ac}^-]}{[\text{HAc}]}$$

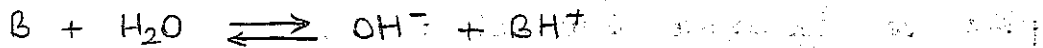
K_a : Asidite sabiti

Asidik, bazik veya nötral çözücü içindeki hidrojen veya hidroksil iyonu konsantrasyonu genellikle hidrojen iyonu konsantrasyonu veya pH birimi olarak gösterilir.

K_a (iyonizasyon sabiti veya asidite sabiti), $pK_a = (-\log K_a)$ iyonizasyon hakkında bilgi verir. pH hidrojen iyon konsantrasyonu hakkında bilgi verir.

(özellikle pasif difüzyonda non-iyonize şeklindeki etkin maddeler absorbe olur. iyonize oldukça absorpsiyon azalır. Absorpsiyon için ortamın pH'i önemli)

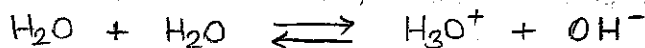
Zayıf bazların iyonizasyonu :



$$K_b = \frac{[\text{OH}^-] [\text{BH}^+]}{[\text{B}]}$$

K_b : Bazisite sabiti

Suyun iyonizasyonu :



$$k = \frac{[\text{H}_3\text{O}^+] [\text{OH}^-]}{[\text{H}_2\text{O}]^2}$$

Moleküler su, hidrojen ve hidroksil iyon konsantrasyonlarından çok daha fazla olduğu için $[\text{H}_2\text{O}]^2$ sabit olarak görülür. Ve k ile birleştirilir

Sonuçta yeni bir sabit olan K_w oluşur. K_w : suyun disosiyasyon sabiti olarak bilinir ve aşağıdaki eşitlikle gösterilir.

Oluşan iyon konsantrasyonu 1×10^{-14} 'dür. Saf su için hidrojen ve hidroksil iyon konsantrasyonları eşittir.

$$[H_3O^+] = [OH^-] = 1 \times 10^{-7}$$

K_a ve K_b arasındaki ilişki:

$$K_a \times K_b = \frac{[H_3O^+] \times \cancel{[B]}}{\cancel{[HB]}} \times \frac{[OH^-] \times \cancel{[HB]}}{\cancel{[B]}}$$
$$= [H_3O^+] \times [OH^-] = K_w$$

$$K_a \times K_b = K_w$$

$$K_b = \frac{K_w}{K_a}$$

$$K_a = \frac{K_w}{K_b}$$

$$pH = \log \frac{1}{[H_3O^+]}$$

$$pH = \log 1 - \log [H_3O^+]$$

$$pH = -\log [H_3O^+]$$

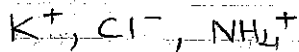
$$pH + pOH = pK_w$$

$$pK_a + pK_b = pK_w$$

pK_a ve iyonlaşma Derecesi :

İlaçlar sulu çözeltilerindeki fiziksel davranışlarına göre üç bölüme sınıflandırılabilirler.

1- Tamamen iyon şeklinde bulunabilirler.



2- Disosiyasyona uğramadan bulunabilir.

Steroidler ve şekerler

3- Kısmi olarak disosiyasyon olmuş hem iyonik hem de moleküler şekilde bulunabilirler ve konsantrasyonları maddenin pK_a 'sına ve ortamın pH'ına bağlıdır.

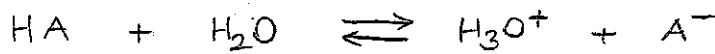
Zayıf asitler, zayıf bazlar (Zayıf elektrolitler)

→ İlaçların çoğu ya zayıf asittir ya da zayıf bazdır. Bu nedenle ilaçların çoğu non-iyonize şekliyle ve pasif difüzyon yardımıyla membranlardan absorbe edilir. Molekülün belli bir pH'da iyonize veya non-iyonize halde olması ilaç absorpsiyonu açısından büyük önem taşı.

→ pH veya daha doğru bir tanımla hidrojen iyon konsantrasyonu ilacın fiziksel ve kimyasal özelliklerini etkileyerek bu ilacın

- * Absorpsiyonunu,
- * İlacın çözünürlüğünü,
- * Lipit/su partiyon katsayısını,
- * Elektriksel membran potansiyelini,
- * Kimyasal aktivitesini etkiler.

Belirli bir pH'da iyonlaşmış / iyonlaşmamış ilaç konsantrasyonu Henderson - Hasselbalch eşitliği ile hesaplanır :



Disosiyasyon için verilen eşitlik

$$K_a = \frac{[H_3O^+][A^-]}{[HA]}$$

K_a = Disosiyasyon (iyonizasyon) sabiti

A^- = Asidik anyon molar konsantrasyonu

H_3O^+ = Hidronyum iyonu molar konsantrasyonu

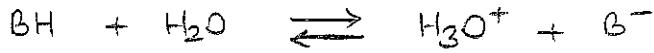
HA = Disosye olmamış kısmın molar konsantrasyonu

→ Zayıf asitler için Henderson - Hasselbalch eşitliğinin her iki tarafının logaritması alınırsa ve eşitliğin her iki tarafı (-) ile çarpılırsa

$$pH = \frac{\log [A^-]}{[HA]} + pK_a$$

→ Eşitlikten de anlaşılabacağı gibi iyonlaşmamış zayıf asit konsantrasyonu sulu çözeltinin pH değeri arttıkça artar. (Zayıf asit, bazlık bir ortama girdikçe iyonlanır (iyonizasyonu artar.))

→ Asitler hidrojen iyonu veren, bazlar ise hidrojen iyonu alan maddelerdir.



Eğer asit BH, hidrojen iyonu ile zayıf bazın konjugantını oluşturur, su ile temas ederise, iyonizasyon veya disosiyasyon sabiti K_a , zayıf bazlar içinde elde edilebilir.

Zayıf bazlar için Henderson - Hasselbalch eşitliği :

$$pH = \frac{-\log [B]}{[BH]} + pK_a$$

* Eşitlikten de görüleceği gibi iyonlaşmamış zayıf baz konsantrasyonu sulu çözeltinin pH değeri arttıkça artar.

pH (hidrojen iyonu konsantrasyonunun negatif logaritmasıdır.)

$pH = -\log [H]$ 'da olduğu gibi iyonizasyon veya disosiyasyon sabiti K_a , pK_a şeklinde ifade edilir. $pK_a = -\log K_a$

(mukozanın olduğu yerlerde absorpsiyon olur.
Midelerde de az da olsa absorpsiyon vardır. Ama en çok barsaklarda)

* İyonize olan OH^- iyon konsantrasyonu azaldıkça zayıf baz oluşur.

* pK_b yükseldikçe zayıf baz, pK_b düştükçe kuvvetli baz oluşur.

* K_b iyonizasyon sabiti küçüldükçe pK_b büyür. $pK_b = -\log K_b$
($K_b 10^{-n}$ gibi bir değer olduğu için)

Asidik ilaçlar için pK_a değeri düştükçe kuvvetli aside,
bazik asitler için pK_a değeri yükseldikçe kuvvetli baza dönüşürler.

Henderson - Hasselbalch eşitliği kullanılarak monoasidik zayıf asit ve monobazik zayıf bazların % iyonlaşma değerleri bulunur.

% iyonlaşma = iyonlaşmış kısımda bulunan ilaç konsantrasyonu ile iyonlaşmış ve iyonlaşmamış kısımda bulunan toplam ilaç konsantrasyonlarının birbirine oranlanıp 100 ile çarpılması ile bulunur.

$$\% \text{ iyonlaşma} = \frac{I}{I + N} \times 100$$

I : iyonlaşan kısım

N : iyonlaşmamış kısım

$$\text{İyonlaşmamış kısım} = N = \text{antilog} (pK_a - pH)$$

$$\text{İyonlaşmış kısım} = I$$

$$N = I \times \text{antilog} (pK_a - pH) \text{ yeniden düzenlenirse}$$

$$\# \text{ Zayıf asitler için } \% \text{ iyonlaşma} = \frac{100}{1 + \text{antilog} (pK_a - pH)}$$

$$\# \text{ Zayıf bazlar için } \% \text{ iyonlaşma} = \frac{100}{1 + \text{antilog} (pK_a - pH)}$$

NOT: Eğer ilacın pH ve pKa değerleri eşit ise ilacın % 50'si iyonlaşmış, % 50'si iyonlaşmamıştır. Bu nedenle pH'daki çok küçük bir değişim ilacın iyonizasyonu üzerinde çok etkilidir. (antilog 0 = 1)

→ İlacın pKa değeri biliniyorsa ilacın «Teorik Denge Oranı» hesaplanabilir:

$$R_a = \frac{C_x}{C_p} = \frac{1 + 10^{(pH_x - pK_a)}}{1 + 10^{(pH_p - pK_a)}}$$

→ Zayıf bazlar için teorik denge oranı :

$$R_b = \frac{C_x}{C_p} = \frac{1 + 10^{(pK_a - pH_x)}}{1 + 10^{(pK_a - pH_p)}}$$

R_a : Zayıf asit için ilacın GI veya herhangi bir kompartıman ile plazma konsantrasyonları arasındaki oran

R_b : Zayıf baz için ilacın GI veya herhangi bir kompartıman ile plazma konsantrasyonları arasındaki oran

C_x : Dolaşım sistemi kompartımanı dışındaki herhangi bir kompartımandaki konsantrasyonu (süt, ter, rektal sıvı, mide sıvısı)

C_p : Plazmadaki konsantrasyon

pH_x : Dolaşım sistemi dışındaki kompartımanın pH'si

pH_p : Plazma pH'si = 7,4

Fizikokimyasal İlaç Etkileşimleri ve Geçimsizlik

İlaç-ilaç etkileşmesi veya ilaç-yardımcı madde etkileşmesi ilaçları uygulamadan önce görülebilir. Bunlar etkin maddenin çözeltide çözmesiyle ilacın etkisinin azalması veya instabilite şeklinde karşımıza çıkar.

Bir etkin maddenin diğer bir etkin madde veya yardımcı madde ile karışmasıyla aktivite kaybı, toksisitede artış görülebileceği gibi çözünürlük ve stabilite azalması şeklinde karşımıza çıkan fiziksel değişiklikler de oluşabilir. Etkileşmelere, geçimsizliklere şu örnekleri verebiliriz: pH'ın değişmesi sonucu etkin maddenin çözmesi, çözülmesi seyrelmesi sonucu çözme, iyon-katyon etkileşmesi sonucu kompleksleşme, tuzların etkisiyle çözünürlükte azalma ya da artış, şelat yapıcı maddeler varlığında metallerle şelasyon, iyon değişimi etkileşimleri ki bu etkileşimler iyonize olmuş etkin maddelerin ters yüklü reagentlerle etkileşmesini ortaya koyar, yardımcı madde ve kaplara adsorbsiyon sonucu etkin madde miktarı kaybı, plastiklerle etkileşme sonucu etkin madde kaybı, ilaçların plazma proteinlere bağlanması sonucu serbest ilaç konsantrasyonunda azalma olur.

in vitro - in vivo pH etkisi :

pH değişikliği en çok infüzyon çözeltilerine etkin madde veya yardımcı madde ilavesi sonucu görülür. pH'daki artış veya azalış fiziksel veya kimyasal stabilite sorunlarını ortaya çıkarır. Örneğin: 500 mg Ampisilin sodyum 500 cm³ sıvının pH'ını 8'in üzerine çıkarır. Karbenisilin veya benzil penisilin % 5'lik dekstroz çözeltisinin pH'ını 5.6 - 6.0 üzerine çıkarır.

Fiziksel ve kimyasal instabilite pH değişikliği, tamponlanma kapasitesi, tuz oluşumu ve kompleksleşme sonucu oluşur.

Kimyasal instabilite inaktif veya toksik maddelerin oluşmasında artışa neden olur.

İyonize olabilen ilaçların çözünürlüğü üzerine pH doğrudan etkilidir. Bu nedenle pH değişikliği iyonize olmuş ilaçların çözmesine sebep olur.

in vivo pH etkisi :

Mide etkisi : Mide sıvısı pH'si 1-3 arasındadır ancak yiyeceklere bağlı 7'ye kadar çıkabilir. Asit-baz dengesinin değişmesiyle absorpsiyon değişir. Dolayısıyla ilaçların etkisi de değişir. Antiasitlerin yiyeceğin ve zayıf elektrolitlerin alınmasıyla mide pH'ı değişir. Antiasitlerin alınmasıyla mide pH'ı artar. Sonuçta mide boşalması hızlanır. Bunun yanında kalsiyum ve alüminyum gibi metal iyonları içeren antiasitler mide boşalmasını geciktirir. Magnezyum preparatları mide boşalmasını hızlandırır.

Intestinal absorpsiyon : İntestinal boşluk ve kılcak kan damarları arasındaki pH gradyanı midedekinden daha azdır. Asit baz dengesindeki ani değişim ilaçların proteinlere bağlanmasını da etkiler sonuçta serbest kalan ilacın atılmasını da değiştirir.

Üriner pH'ın önemi : Antiasitlerin 24 saatten fazla kullanılması idrar pH'ını sonuçta ilaçların renal reabsorpsiyonları değiştirebilir. Sodyumbikarbonat ve aspirin birlikte kullanıldığı zaman kan salisilat seviyesi % 50 azalır. Bunun sebebi salisilatların idrarla atılmasıdır. İlaçlar : non-iyonize şekilde idrardan kana daha kolay reabsorbe olabilirler. İdrar pH değişiminde Üriner ilaç absorpsiyon hızı değişir. Asit pH'daki bir idrarda asit özellikteki ilaçlar daha kolay difüze edilir. Asit bir ilaç olan nitrofurantoin , idrar pH'ı alkali olunca daha yüksek oranda atılır. ilaçların cökmesi : ejeksiyon bölgesindeki ağrı , ilaçların bu bölgede cökmesi sonucu oluşabilir. Bu cökmeden sorumlu olan da pH'ın değişmesidir. IV qözütilerde ilaçların cökmesi trombasitopeniye sebep olabilir!

Karışım halindeki solvent sistemlerin dilüsyonu :

04.01.2014

Fenitoyin, digoksin ve diazepam gibi ilaçlar suyla karışabilen (alkol-su karışımı) çözücüler içinde hazırlandıklarında ortama su ilave edildiği zaman final konsantrasyonuna bağlı olarak ilaç çözücü oranı değişeceğinden cökme olur.

Katyon-anyon etkileşmesi :

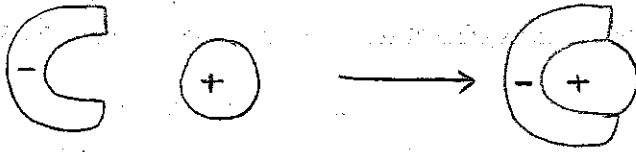
- Büyük bir organik anyon ve bir organik katyonun birleşmesiyle suda çözülmeyen cökelti oluşabilir.
- Kompleksleşme , cökme ve faz ayrışması oluşabilir. Oluşan ürün sonuç olarak iyonik güç , sıcaklık ve pH

Katyon - anyon etkileşmesi görülen ilacılara örnekler :

- * Prokainamid - fenitiyonin sodyum
- * Prokain ve tiyopental sodyum
- * Hidroksin hidroklorür - benzil penisilin
- * Nitrofurantoin sodyum - alkil p-hidroksi benzoat
- * Fenol - krezol

İyon Cifti Oluşumu :

- İyon cifti oluşumu, absorpsiyonları "pH-partisyon hipotezi" ile açıklanamayan yüksek derecede yüklü kuaterner amonyum bileşikler ve sülfonik asit türevlerinin absorpsiyonundan sorumludur.
- İyon ciftinin oluşması yüklerin gömülmesine neden olur.
- İyon ciftleri zıt yüklü iyonların elektrostatik etkileşmesi sonucu oluşur.
- Genellikle hidrofolik olmayan çözücülerde çözülürler.



Şelasyon

- * Şelasyon bir metal atomu veya bir iyonun ligand adında başka bir türle birleşmesiyle oluşur. Sonuçta hetero atomik halka oluşur.
 - * Şelat oluşumu ile metal iyonu ve ligandın karakteristik özellikleri değişir.
 - * En basit olarak ligand elektron veren donör, metal iyonu ise elektron alan alıcı olarak düşünülebilir.
 - * Bir ilaç şelat oluşturduğu zaman ilacın çözünürlüğü ve absorpsiyonu etkileyebilir. Sonuç olarak ligand oluşumu ile ilaç absorpsiyonu azalabilir veya artabilir.
 - * Metal iyonlarıyla zehirlenmede şelat yapıcı maddeler kullanılabilir.
- Örneğin - kurşun zehirlenmesinde disodyum EDTA kullanılarak kurşun ile şelat oluşumu ile absorpsiyon azaltılır.



İyon değişimi etkileşimleri :

- İyon değiştirici reçineler hem tıbbi olarak kullanılır hem de ilaçların modifiye olarak serbestleşmesinde kullanılır.
- Kolesteramin ve kolestipol suda çözünmeyen kuarterner amonyum - anyon değiştirici reçinelerdir ve oral yoldan uygulandıklarında safra asitlerini bağlayarak yüksek molekül ağırlıklı bileşikler oluşturur. Sonuçta safra asitleri absorbe olmadıkları için hızlı elimine olurlar.
- Safra asitleri in-vivo olarak kolesterole dönüşürler, kolesteramin hipokolesteramik ajan olarak kullanılır. Bu reçine anyonik bileşiklerle birleşerek absorpsiyonu azaltırlar. Örneğin : fenil butazon, varfarin, klorotiazid ve hidroklorotiazid yüksek derecede bu reçineye bağlanırlar.

İlaçların absorpsiyonu :

- Absorbantlar istenmeyen maddelerin gut lümeninden uzaklaştırılması için kullanılır.
- Ancak bu maddeler spesifik değildir. Oral yoldan verildiklerinde genellikle besin, ilaç, enzim ve diğer maddeleri de absorbe ederler.
- Eğer ilaç absorpsiyon bölgesine kadar bu reçineler tarafından absorblanmış bir şekilde giderse ilaç absorpsiyon hızı azalacaktır. Çünkü ilaç bağlıdır.
- Bunun dışında absorpsiyon nedeniyle koruyucuların aktivite kaybı görülebilir.

Protein ve peptit adsorpsiyonu :

Peptidlerin amfifatik özellikleri nedeni ile peptidler cam veya plastik maddeler üzerine adsorbe olabilirler. Farmasötik preparat içindeki konsantrasyonları düşük ise bu etkili doz açısından sorun yaratabilir.

1. Peptidlerin amino grupları ile camın silanol grupları arasındaki etkileşme sonucu peptidler cam malzeme üzerine yapışabilirler.

İlaçların plastiklerde etkileşmesi :

Plastik tüpler ve plastik bağlantı malzemeleri (örneğin intravenöz uygulamada kullanılan plastik bağlantı malzemeleri) peptidleri adsorblayarak veya absorblayarak etkinin azalmasına neden olmaktadır.

ilaçlarla etkileşen plastik malzemenin başında polivinilklorür gelir ve bu madde insülini yüksek derecede absorbe eder. ..

→ Plastik malzemeyle etkileşebilen diğer ilaçlar :

Nitrogliserin , diazepam , klormetiazol , vitamin A asetat, isasorbit .. dinitrat, fenotiazin ve tiopental sodyum

→ Plastikler tarafından absorbe edilen koruyucular :

Metil ve propil parabenler başta gelir. Plastik malzeme bu maddeleri absorblayarak bu maddelerin etkili koruyucu konsantrasyonlarını azaltır.

ilaçlara protein bağlanması :

- 1- ilaçlara protein bağlanması son derece önemlidir. ilaçların proteince bağlanması sonucu transport mekanizmaları da değişir.
- 2- Örneğin albumine bağlanan ilaçlar membranlardan taşınmayacak kadar büyüktürler. Bu nedenle bu tür bağlı olan ilaçlar proteince ayrıldıkları sürece metabolizasyon veya eliminasyon bölgesindeki reseptörlerle etkileşmezler.
- 3- İlaçların proteince bağlanması sonucu serbest ilaç konsantrasyonu azalır. Bu önemlidir çünkü kapiller endotelden sadece ilaç geçebilir.
- 4- İlaç yüksek derecede proteine bağlanıyorsa bağlanmadaki çok düşük değişiklikler ilacın serbest kan konsantrasyonu seviyesinde aşırı değişikliklere neden olur.

FİZİKSEL FARMASİ UYGULAMASI

05.01.2011

Reaksiyon Dereceleri	Lineer Şekil	Hız sabiti k	Yarılanma ömrü t_{50}	Raf ömrü t_{90}
Sıfırıncı	$C = C_0 - k_0 \cdot t$	$\text{km.s}^{-1} \cdot \text{zaman}$	$\frac{0,5 C_0}{k_0}$	$\frac{0,1 C_0}{k_0}$
Birinci	$\log C = \log C_0 - \frac{k_1 \cdot t}{2,303}$	zaman^{-1}	$\frac{0,693}{k_1}$	$\frac{0,105}{k_1}$

ÇOK ÖNEMLİ

Arrhenius Eşitliği = Sıcaklığın reaksiyon hızı üzerine olan etkisini açıklar

$$\ast \quad \log k = \log A - \frac{E_a}{2,303 \cdot R \cdot T}$$

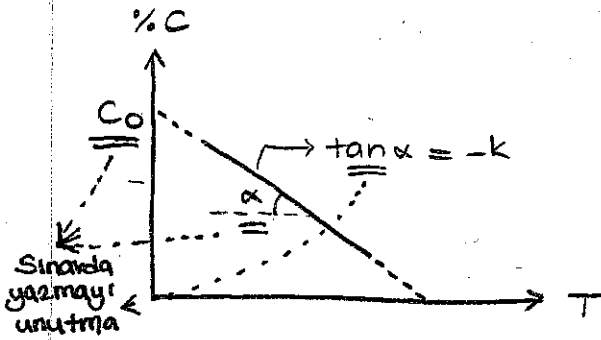
E_a = Aktivasyon enerjisi

A = Frekans Faktörü

R = Gaz Sabiti 1,987

$$\ast \quad \log \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{2,303 \cdot R} \times \frac{(T_2 - T_1)}{T_2 \cdot T_1}$$

Farklı sıcaklıktaki bozunma

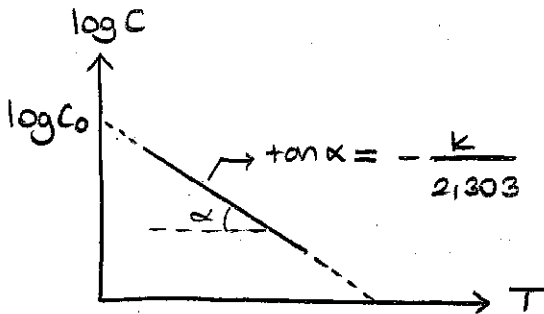


0°. hız kinetiği

$$C = C_0 - k \cdot t$$

↓
egim

$$t=0 \Rightarrow C = C_0$$

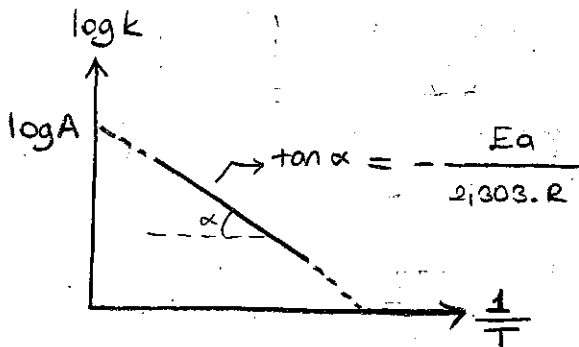


1°. hız kinetiği

$$\log C = \log C_0 - \frac{k \cdot t}{2,303}$$

↓
egim

$$t=0 \Rightarrow \log C = \log C_0$$



Arrhenius Eşitliği

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2,303 \cdot R} \cdot \frac{1}{T}$$

↓
egim

$$\frac{1}{T} = 0 \Rightarrow \log k = \log A$$

STABİLİTE

ÖRNEK 1: Bir antibiyotik başlangıç konsantrasyonu 94 Ünite /mL'dir. Bu antibiyotik bozulmasının birinci derece kinetiğe uyduğu bilinmektedir. İlacın 25°C'deki hız sabiti $2,09 \times 10^{-5}$ saat⁻¹'dir. Buna göre ilacın konsantrasyonu bilindiğine göre ilacın başlangıç konsantrasyonunun 45 Ünite /mL'ye düşmesi için gerekli olan zaman nedir?

Çözüm:

$$C_0 = 94 \text{ Ünite /mL}$$

$$\text{kinetik} \rightarrow 1^{\circ}$$

$$C = 45 \text{ Ünite /mL}$$

$$k = 2,09 \times 10^{-5} \text{ saat}^{-1}$$

$$t = ?$$

$$\log C = \log C_0 - \frac{k t}{2,303} \quad \text{ariyoruz}$$

$$\log 45 = \log 94 - \frac{2,09 \times 10^{-5} \cdot t}{2,303}$$

$$1,973 - 1,653 = 9,075 \times 10^{-6} \cdot t$$

$$t = 3,5 \times 10^4 \text{ saat} = \frac{3,5 \times 10^4}{8760} \text{ yıl}$$

$$t \approx 4 \text{ yıl}$$

$$365 \text{ gün} = 8760 \text{ saat}$$

ÖRNEK 2: Bir ilaç adöltisi mililitresinde 500 Ünite ilaç içermektedir. Analiz sonucu 40 gün sonra konsantrasyonun mililitrede 300 Üniteye indiği bilinmektedir. İlacın dekompozisyonu birinci derece hız kinetiğine uymaktadır. Bu verilere göre ilacın yarılanma ömrü nedir? Raf ömrü nedir?

Çözüm:

$$C_0 = 500 \text{ Ünite /mL}$$

$$t = 40 \text{ gün}$$

$$t_{1/2} = ?$$

$$C = 300 \text{ Ünite /mL}$$

$$\text{kinetik} \rightarrow 1^{\circ} \quad (t_{50})$$

$$\log C = \log C_0 - \frac{k t}{2,303}$$

$$t_{50} = \frac{0,693}{k}$$

$$\log 300 = \log 500 - \frac{k \cdot 40}{2,303}$$

$$t_{30} = \frac{0,195}{k}$$

$$2,477 = 2,699 - k \cdot 17,369$$

$$k = 0,0128 \text{ gün}^{-1}$$

Gözüm :

$$t = 65 \text{ dk} \quad C_0 = 57,9 \text{ mL} \quad C_{65} = 9,6 \text{ mL} \quad \text{kinetik} \rightarrow 1^\circ$$

a) $k = ?$ b) $t = 25 \text{ dk} \rightarrow C_{25} = ?$

a) $\log C_{65} = \log C_0 - \frac{k \cdot t}{2,303}$

$$\log 9,6 = \log 57,9 - \frac{k \cdot 65}{2,303}$$

$$0,9823 = 1,7627 - k \cdot 28,224$$

$$k = 0,0276 \text{ dk}^{-1}$$

b) $\log C_{25} = \log C_0 - \frac{k \cdot t}{2,303}$

$$\log C_{25} = \log 57,9 - \frac{0,0276 \cdot 25}{2,303}$$

$$\log C_{25} = 1,7627 - 0,29961$$

$$\log C_{25} = 1,46309$$

$$C_{25} \approx 29,05 \text{ mL}$$

11.01.2011

iyonize ve iyonize olmayan maddelerin
izotonik konsantrasyonlarının hesaplanması :

% 0,9 NaCl çözeltisi

İzoosmatik

İzotonik

Osmatik basıncı ölçmek için çözeltilerin buhar basıncı, kaynama noktası, donma noktası tayininden yararlanılır.

Çözeltinin kolligatif özelliği

Kaynama noktası $-0,52^\circ \text{C}$ 'dir.

hipotonik
($-0,52$ 'nin altı)

hipertonik
($-0,52$ 'nin üstü)

NH_4Cl , borik asit , Üre , gliserin , propilen glikol bu maddeler
İzo-osmatik kont.'da olsalar bile izotonik olamazlar zira hemoliz yaparlar.

Maddelerin izotonik konsantrasyonlarının hesaplanması :

iyonize olmayan maddeler

iyonize olan maddeler

* 100 mL 'de 1 mol olarak hazırlanan çözelti suyun donma noktasını $-18,6^{\circ}\text{C}$ 'ye düşürür.

①: Dekstrozün mol ağırlığı 180 g 'dır ve suda iyonize olmaz.

* % 1 mol konsantrasyonda hazırlanırsa donma noktası $-18,6^{\circ}\text{C}$,
vücut sıvısı $-0,52^{\circ}\text{C}$ 'dir.

$$\begin{array}{rcl} \% 1 \text{ mol} & -18,6^{\circ}\text{C} & \\ \times & -0,52^{\circ}\text{C} & \\ \hline \end{array}$$

$$x = \% 0,03 \text{ mol}$$

$$\begin{array}{rcl} 1 \text{ mol} & 180 \text{ g} & \\ 0,03 \text{ mol} & x & \\ \hline \end{array}$$

$$x = 5,4 \text{ g}$$

* iyonize olmayan maddelerin,

$$\text{izotonik madde konsantrasyonu} = \frac{0,03 \times \text{Maddenin mol ağırlığı}}{1}$$

* iyonize oluyorsa ,

$$\text{izotonik madde konsantrasyonu} = \frac{0,03 \times \text{Maddenin mol ağırlığı}}{\text{iyon sayısı}}$$

②: NaCl 2 iyonlu bir maddedir. MA'sı = 58,5

$$\text{NaCl'in izotonik madde konsantrasyonu} = \frac{0,03 \times 58,5}{2} = 0,88 \sim \% 0,9$$

Bir çözeltinin D.N alınmasına göre izotonik yapılması :

$$x = \frac{0,52 - D_1}{D_2}$$

x : Çözeltinin 100 mL 'sine ilave edilecek NaCl miktarı (g olarak)

D₁ : ilacın % 1 'lik çözeltisindeki D.N düşüşü

D₂ : 1 g NaCl 'in 100 mL çözündürülmesinde

$$D.N = 0,576^{\circ}\text{C} \text{ sht}$$

(D₁ bilinmiyorsa Rault'tan bul !)

⑩: % 1 homotropin HBr ile 40 mL kolir izotonik yapılacaktır.
(% 1 homotropik HBr'nin D.N = 0,097°C)

$$x = \frac{0,52 - 0,097}{0,576} = 0,73 \text{ g}$$

$$\frac{100 \text{ mL}}{40 \text{ mL}} = \frac{1 \text{ g}}{x}$$

$$100 \text{ mL için } 0,73 \text{ g NaCl}$$

$$40 \text{ mL için } x$$

$$x = \% 1 \text{ Homotropin HBr } 0,14 \text{ g}$$

$$x = 0,29 \text{ NaCl}$$

! 40 mL kolir'i izonik yapmak için
0,14 g Homotropin ve 0,29 g NaCl
HBr

Sınav'da mutlaka yaz!

⑪: % 4'lük atropin sülfat gözeltisinden 20 mL izotonik gözelti hazırlayınız.

(% 1 Atropin sülfat D.N 0,074°C)

$$\textcircled{1} \% 1 \quad 0,074$$

$$\% 4 \quad x$$

$$x = 0,296$$

$$\textcircled{2} x = \frac{0,52 - 0,296}{0,576}$$

$$x = 0,38 \text{ g NaCl}$$

100 mL'si için

$$\textcircled{3} \frac{100 \text{ mL}}{20 \text{ mL}} = \frac{0,38 \text{ g}}{x}$$

$$x = 0,076 \text{ g NaCl}$$

$$\textcircled{4} \frac{100 \text{ mL'de } 4 \text{ g ise}}{20 \text{ mL'de } x}$$

$$x = 0,80 \text{ g}$$

! 20 mL distile suda 0,076 g NaCl
ve 0,80 g Atropin sülfat gözündürülmelidir.

$$x = 0,80 \text{ g}$$

White-Vincent Formülüne göre izotoni Hesabı :

Maddelerin miktarına göre formülde kullanılacak distile su miktarı bulunur.

$$V = E.v.W$$

V : ilave edilecek distile su miktarı

W : Formüldeki etken madde miktarı

E : Maddenin (% 1'lik) NaCl miktarı

v : 1 g NaCl'yi izotonik gözelti yapmak için

gerekli su miktarı (111,1 mL) $\rightarrow$ s.b.t

Öz: NaI 0,1 g

Serum

NaI $E_v = 43$

20 mL

Ev soruda hazır verilmiş

$$V = 0,1 \times 43 \quad V = 4,3 \text{ mL distile su}$$

$$20 - 4,3 = 15,7 \text{ mL serum fizyolojik}$$

Sodyum Klorür Ekvivalanı Yöntemi :

1 g ilacın belli bir hacmindeki çözeltisinin gösterdiği ozmatik basınca eş ozmatik basıncı gösteren NaCl miktarıdır.

Öz: Homatropin %1

Distile su 60 mL

60 mL izotonik kolir hazırlayınız.

100 mL 1 g ilac

60 mL x

$$x = 0,6 \text{ g}$$

1 g ilac = 0,17 g NaCl

(%1 g/h)

ekvivalanı

1 g homatropin HBr 0,17 g NaCl

0,6

x

$$x = 0,102 \text{ g NaCl ekvivalanı}$$

100 0,9 NaCl

60

x

$$x = 0,540$$

0,540

0,102

0,438 g NaCl gerekli

60 mL distile su + 0,6 homatropin HBr + 0,438 NaCl gerekli

NaCl kullanarak izotoni ayarı:

ÖR: % 1'lik Ca Na₂EDTA çözeltisinin kan ile izo-osmotik yapılması için gerekli NaCl miktarı nedir?

(% 1'lik Ca Na₂EDTA çözeltisinin D₁N = -0,12°C)

İzotonik olması için (-0,52°C) D₁N olmalı

$$0,52 - 0,12 = 0,40^{\circ}\text{C} \quad \text{mutlak değerini al!}$$

$$\begin{array}{rcl} \% 0,9 & \text{NaCl} & 0,52^{\circ}\text{C} \\ x & & 0,40^{\circ}\text{C} \end{array}$$

$$x = \% 0,69 \text{ NaCl}$$

ÖR: % 1 Borik asit çözeltisini göz yaşı ile izotonik yapınız
(D₁N = 0,29°C)

$$0,52 - 0,29 = 0,23^{\circ}\text{C}$$

$$\begin{array}{rcl} \% 0,9 & \text{NaCl} & 0,52^{\circ}\text{C} \\ x & & 0,23^{\circ}\text{C} \end{array}$$

$$x = 0,49 \rightarrow \% 0,49 \text{ g NaCl}$$

