

# Büyük hacimli parenteral çözeltilerde donmanın stabilite üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Aimal Şafi(\*), Cansel Köse Özkan(\*\*), Özgür Eşim(\*\*), Ziya Bayrak(\*\*), Çetin Taş(\*\*), Ayhan Savaşer(\*\*), Yalçın Özkan(\*\*)

## ÖZET

Parenteral preparatlar, deri dokusunun bir veya çok katlı tabakaları arasına veya kan damarına enjekte edilerek uygulanan steril ilaç şekilleridir. Eczacılık teknolojisinde parenteral preparatların üretimleri özel ortam, uygulama ve özen gerektirmektedir. Bununla birlikte üretimden tüketime kadar olan tüm aşamalarda gerek işlemler gerekse mevcut koşullar ile parenteral preparatların dayanıklılığı önem taşımaktadır. İlaçların raf ömrü boyunca ve hasta kullanımına ulaştığı ana kadar etkin ve güvenilir olmaları gerekmektedir. Stabilite çalışmaları, bir ilacın raf ömrünü belirlemek, uygun ambalaj malzemesi seçmek ve hastaya ulaşıncaya kadar gerekli saklama koşullarını belirlemek için yürütülen planlı ve sistematik çabaların toplamıdır. Parenteral preparatların stabilitesi ile ilgili yapılan araştırmalar oldukça sınırlıdır ve birkaç etken madde ile sınırlıdır. Değişik iklim koşullarında ve ortamlarda parenteral çözeltilerin özellikle donma sonucu stabilitelerinde bir değişme oluşup oluşmadığı ve oluşabilecek değişimlerin giderilip giderilemeyeceği ve bu koşullara maruz kalan preparatların güvenli bir şekilde kullanımları oldukça önemlidir. Çalışmamızın temel amacı, geniş coğrafya ve çeşitli iklim şartlarına sahip ülkelerde oluşan sıcaklık farklılıklarına karşı büyük hacimli parenteral preparatların özellikle kaynaklarda yer almayan düşük donma sıcaklıklarındaki dayanıklılıklarını incelemek ve stabilitesini araştırmaktır. Çalışmamızda değerlendirilen büyük hacimli parenteral preparatların donmaya maruz kalmaları durumunda, kontrollü oda sıcaklığında (25 °C) veya etüv içerisinde (40 °C'de) eritilmeleri ve homojen bir karışım elde edilene kadar yeterli süre çalkalanmaları sonucu güvenilir bir şekilde tedavide kullanılabilecekleri düşünülmektedir. Bu sebeple tüm parenteral çözeltiler için benzer stabilite çalışmalarının yapılarak ürünlerin donma-erime koşullarından etkilenme durumları incelenmeli ve tedavide kullanılmaları sırasında bu konu göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Parenteral Çözelti, Donma, Stabilite

## SUMMARY

### Evaluation of freezing effect on stability of large volume parenteral products

Evaluation of Freezing Effect on Stability of Large Volume Parenteral Products  
Parenteral formulations, applied to the one or multilamellar layers of skin and blood vessels, are sterile pharmaceutical dosage forms. In the field of pharmaceutical technology, production of parenteral preparations needs special area, application and care. However in all steps beginning from production to the consumption including processing and current conditions the stability of parenteral products are very important. Drugs in their shelf life period and until used by patients must be effective and safe. Stability studies are the sum of planned and systematic efforts made for determination of shelf life, appropriate packaging material and required storage conditions until - it reaches the patient care. The stability studies related with parenteral preparations are very rare and limited with a few active ingredients. It is very important that the safe usage of parenteral products which expose to different climatic conditions, possible stability changes and their reversibility especially after freezing.

The main purpose of this study is to inspect and investigate the stability of parenteral preparations exposed to especAccording to our study, it has been found that large volume parenteral products can be use safely in the treatment after agitation until a homogene mixture occurs following freezing, storage in controlled room temprature (25 C) and 40 C in an incubator. Thus, it should be carried out the similar stability studies for all parenteral solutions and the effects of freeze-thaw conditions on the products should be considered during the treatment.ially lower freezing temperatures in a wide variety of geographic and climate conditions.

**Key words:** Parenteral Solutions, Freezing, Stability

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) farmasötik dozaj şeklini "Fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları hastanın (kullanıcının) yararı için değiştirmek veya incelemek için kullanılan veya kullanılması öngörülen bir madde veya ürün" olarak tanımlar (1).

Parenteral terimi yunanca para ve enteron kelimelerden türetilmiştir. Bu terim bağırsaklar dışı yani oral yol dışındaki diğer yollarla uygulanan ilaç şekilleri için kullanılmaktadır (2).

Genel olarak enjeksiyonluk dozaj şekilleri farmakopelerde parenteral preparatlar başlığı altında yer almakta, insan ve hayvanlara enjeksiyon, infüzyon ve implantasyon şeklinde uygulanan steril preparatlar olarak tanımlanmaktadır (3).

Parenteral preparatlarda etken maddelerin yanında preparat izotonik hale getirmek, pH ayarlamak, çözünürlüğü artırmak, etken maddenin bozunmasını engellemek vb. durumlar için farmasötik yardımcı maddelere gereksinim duyulabilmektedir (4).

Büyük hacimli parenteral çözeltiler, hacmi 100 ml veya daha fazla olan, tek dozlu olarak uygulanan, steril pirojen içermeyen çözeltilerdir (5).

Parenteral dozaj şekilleri çözelti, süspansiyon, toz, emülsiyon, lipozom, mikroküre veya nanosistemler şeklinde formüle edilebilirler. Parenteral yolla uygulanan dozaj şekillerinin formülasyonlarında bazen yardımcı maddeler de kullanılır. Parenteral dozaj şekillerinin hazırlanmasında, etken maddenin özellikleri, preparat tipi, hacmi ve verilmiş yolu önemlidir. Parenteral dozaj şekillerinin formülasyonlarında genel olarak, formülasyonlarda kullanılan etken maddenin fiziksel ve kimyasal özellikleri, kullanılan çözücü ve yardımcı çözücüler ile ilave edilecek yardımcı maddeler dikkate alınması gereken hususlardır (6).

Bir parenteral ürünün güvenilirliğinin sağlanması için fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik testlerin yapılması zorunludur (7).

Bir ilacın tedavide etkin, güvenilir ve kaliteli olarak kullanılabilmesi için en önemli etkenlerden birisi de stabilitesidir ve ürünlerin geliştirilmesi sırasında göz önünde tutulması gereken başlıca etkenlerdendir. Bu nedenle değişik dozaj formlarında hazırlanan ilacın stabilitesi, en az etken maddenin etkinliği kadar önem taşımaktadır. Bu nedenle ilaç şeklinin geliştirilmesinde içinde bulunan etken maddenin hasta tarafından kullanılıncaya veya öngörülen kullanma süresi sonuna kadar dayanıklı kalmasının sağlanması gereklidir (8).

Çalışmamızın temel amacı, donma gibi doğal olarak karşı karşıya kalılabilecek bir ortam koşulunun ardından parenteral ürünlerin etkinlik, özellik ve stabilitelerinde herhangi bir deği-

\*Afganistan Ulusal Ordusu Askeri Hastanesi Kabil/Afganistan.

\*\*Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Etik/Ankara-TÜRKİYE.

**Aynı Basım İsteği:** Cansel KOSE OZKAN  
Gülhane Eczacılık Bilimleri Merkezi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Etik/Ankara-TÜRKİYE.  
(ckozkan@Gulhanemedicaljournal.org)

Makalenin Geliş Tarihi: Dec 23, 2014 • Kabul Tarihi: Jun 27, 2015 • Çevrim İçi Basım Tarihi: 30 Eylül 2016

şikliğinin oluşup oluşmadığının araştırılmasıdır. Bugüne kadar bu alanda yapılan çalışmalar oda sıcaklığı ve üzerindeki sıcaklıklarda gerçekleştirilmiştir. Oda sıcaklığında saklanması gereken parenteral ürünlerin herhangi bir nedenle donması durumunda bu ürünlerdeki fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik değişimleri inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (8). Yapılan bu çalışma ile aynı zamanda yeterli çalışma bulunmayan bu alana bilimsel düzeyde veriler aktarılabilmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada hastanelerde yaygın olarak kullanılan büyük hacimli cam ve torba ambalajlı parenteral preparatlar seçilmiş ve donmanın bu tür ürünlerin stabilitelere etkisi incelenmiştir.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü Eczacılık Bilimleri Merkez Başkanlığı Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı'nda (Tablo I)'de verilen büyük hacimli parenteral çözeltiler kullanılmıştır.

Tablo I. Çalışmada kullanılan büyük hacimli parenteral çözeltiler		
Parenteral çözelti	Ambalaj Cinsi	
% 5 Dekstroz	500 ml cam şişe	500 ml plastik torba
%20 Dekstroz	500 ml cam şişe	500 ml plastik torba
%0.9 Sodyum Klorür	500 ml cam şişe	500 ml plastik torba
1/3 Miks	500 ml cam şişe	500 ml plastik torba
%20 Mannitol	500 ml cam şişe	500 ml plastik torba
Laktatlı ringer	500 ml cam şişe	500 ml plastik torba

Ürünlerin seçimi yapılırken yaygın kullanımlarının yanında etken madde içerikleri de dikkate alınmıştır. Dekstroz, sodyum klorür, potasyum klorür, kalsiyum klorür, sodyum laktat ve manitol gibi değişik etken maddeleri içeren ürünler kullanılmıştır.

Çalışma planlanırken donma süresinin stabiliteye etkisini değerlendirmek amacıyla üç farklı donma süresi belirlenmiştir. Kısa, orta ve uzun süreli donma zamanlarını karşılaması için sırasıyla 24 saat, 1 hafta ve 15 günlük donma süreleri seçilmiştir. Donmuş preparatın erime koşullarının stabilite üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmek için iki farklı erime koşulu (25 °C kontrollü oda sıcaklığı ve etüv içerisinde 40 °C) oluşturulmuştur.

Doğal iklim koşullarında; preparatların art arda birden fazla donma ve erimeye maruz kalabilecekleri öngörüldüğünden bu koşulların etkilerini inceleyebilmek amacıyla preparatların art arda 3'er kez dondurulup kontrollü oda sıcaklığında eritilmesi planlanmıştır.

Türkiye ve Afganistan gibi ülkelerin iklim özellikleri doğrultusunda stabilite testleri için öngörülen belirgin en düşük sıcaklığın -20 °C olduğu dikkate alındığında donmanın stabilize üzerine etkisini değerlendirmek için donma sıcaklığı olarak -20 °C seçilmiştir (9). Ortam koşullarının değişmesini engelleyecek şekilde tasarlanan sıcaklık ölçüm aleti bir kablo aracılığıyla dondurucu içerisine yerleştirilmiş ve dijital termometre yardımıyla ortam sıcaklığı deney süresince takip edilerek kontrol edilmiştir.

Çalışmada kullanılan büyük hacimli parenteral çözeltilerin donma, erimelerine ait ortam koşulları ile deney süreleri (Tablo 2)' de özetlenmiştir.

Tablo II. Çalışmada kullanılan büyük hacimli parenteral çözeltilerin donma zamanı ve erime koşulları.					
Parenteral çözelti	Donma zamanı			Erime koşulları	
% 5 Dekstroz	24 Saat	7 Gün	15 Gün	oda sıcaklığı	40°C Etüv
%20 Dekstroz	24 Saat	7 Gün	15 Gün	oda sıcaklığı	40°C Etüv
%0.9 Sodyum Klorür	24 Saat	7 Gün	15 Gün	oda sıcaklığı	40°C Etüv
1/3 Miks	24 Saat	7 Gün	15 Gün	oda sıcaklığı	40°C Etüv
%20 Mannitol	24 Saat	7 Gün	15 Gün	oda sıcaklığı	40°C Etüv
Laktatlı ringer	24 Saat	7 Gün	15 Gün	oda sıcaklığı	40°C Etüv

Çalışmada kullanılan büyük hacimli parenteral çözeltilere uygulanan testler sırasıyla;

1. Organoleptik Kontrol: Avrupa (EP 8) ve Amerikan farmakopesine (USP 31) göre; renk, koku, tat, bulanıklık ve çökelti varlığı organoleptik olarak incelenmiştir (10, 11).

2. Partikül Büyüklüğü Kontrolü: Amerikan farmakopesine (USP 31) göre; partikül büyüklüğü analizi yapılmıştır. Tüm numuneleri temsilen her ürün grubundan donma öncesi ve dondurulup erime sonrası üçer numune alınmıştır. Numunelerin partikül sayım cihazı ile partikül büyüklükleri ve dağılımları ölçülmüştür (10).

3. pH Analizi Her ürünün donmadan önce ve dondurup çözüldürüldükten sonra pH analizi yapılmıştır (12).

4. Ağır Metal Analizleri: Mannitol hariç tüm ürünlerden 50 ml alınarak ağır metal varlığı ve miktarı analizi yapılmıştır. Element düzeyleri, atomik absorpsiyon spektrofotometresi ile ölçülmüştür. Ag, As, Cd, Mo, Pb, Sb ve Sn düzeyleri grafit fırın sistemiyle, Cu ve Fe ise alevli sistem ile Hg düzeyi ise atomik absorpsiyon spektrofotometresinde hidrür tekniği ile belirlenmiştir (13, 14).

5. Dekstroz İçeren Büyük Hacimli Parenteral Çözeltilerde 5-Hidroksi Metil Furfural Tayini: Dekstroz içeren çözeltilerde 5-hidroksimetilfurfural varlığı analizi yapılması için, dekstroz içeren serumlardan 1 g dekstroz monohidrat içeren miktarı alınmış distile su ile hacmi 250 ml' ye tamamlandıktan sonra suya karşı 1 cm' lik kuvvette UV spektrofotometrede 284 nm'de absorbansı ölçülmüştür (10).

6. Çalışmada Kullanılan Büyük Hacimli Parenteral Çözeltilerin Miktar Tayini: Tüm ürünlerden donma olayından önce ve dondurulup eritildikten sonra gerekli miktarlarda numune alınmış ve ürünlerin içerdiği etken maddelere göre farmakopede (USP 31) belirtilen miktar tayini analizleri yapılmıştır (4,7,10).

7. Tıpanın Fiziksel Kontrolü: Cam şişede bulunan preparatların donması ve eritilmesi sonucu tıpanın yapısında ve görü-

nüşünde herhangi bir değişiklik olup olmadığı her preparat için 3' er adet numune fiziksel olarak kontrol edilmiştir.

8. Plastik Torbalar için IR Analizi: Preparatların donması ve çözünmesi sırasında plastik torbaların yapısında değişiklik olup olmadığı FT-IR cihazı vasıtasıyla orta infrared bölgesinde çinko selenyum (ZnSe) kristal yapıları ATR (Attenuated Total Reflection) silindirik aparatı vasıtasıyla incelenmiştir. Donma öncesi ve preparatın erimesi sonrası alınan 3' er adet plastik torba numunesinin spektrumları birbiriyle karşılaştırılmıştır.

9. Sterilite Kontrolü: Preparatların deney öncesi ve sonrası sterilitesinin incelenmesi amacıyla serum numunelerinden alınan 1/10 oranında (1 birim örnek 9 birim besiyeri) serum tiyoglikonatl sivi besiyerine (Oxoid, Hampshire, İngiltere) inkübe edilmiştir. Ardından besiyerleri 37 °C'de bir hafta süre ile % 5 CO<sub>2</sub> li ortamda inkübe edilmiş ve inkübasyon sonunda sivi besiyerleri üreme yönünden (pozitif veya negatif olarak) değerlendirilmiştir (15).

10 Pirojen (Bakteriyel Endotoksin) Testi:Tüm preparatlara deney öncesi ve sonrasında pirojen varlığı analizi LAL (Limulus amoebocyte lysate) testi ile yapılmıştır. LAL çözeltisi; liyofille materyal 5 ml pirojen içermeyen saf su ile çözündürülmüş ve 5 dakika vortekslenmiştir. Kullanılmadan önce 1 dakika bekletilmiştir. Çalışmada kullanılan ürünlerden 0.1 ml numune alınarak üzerine 0.1 ml LAL reaktifi ilave edilmiştir. Ardından 37 OC' de su banyosunda 15 dakika bekletilmiş ve deney sonunda jel oluşup oluşmadığı incelenmiştir (10).

Tüm verilerin istatistiksel analizleri SPSS 15.0 paket programı kullanılarak non-parametrik Mann-Whitney testi ile yapılmış ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Anlamlılık değeri p< 0.05 olarak kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmamızda yer alan parenteral preparatların organoleptik özelliklerinde (renk, koku, tat, bulanıklık ve çökelti varlığı); donma ve erime işlemlerinin ardından herhangi bir değişikliğin oluşmadığı ve başlangıçtaki özelliklerini koruduğu, stabilite sorunu olarak nitelendirilebilecek hiç bir değişimin oluşmadığı gözlenmiştir.

Erime sürecinin başladığı ilk anlarda donmuş yapının erimeye başlamasıyla, daha önce sıvı hale geçen kısımların ambalajın alt bölümlerinde yoğunlaştığı, henüz erimemiş ve erimeye devam kısımların ise ambalajın üst bölümlerinde biriktiği, bu iki kısım arasında da tam olarak erimemiş veya donmamış durumda bir ara sınır tabakası olduğu gözlenmiştir. Bu sırada henüz erimemiş kısım ile sıvı hale geçmiş kısımlar arasında etkileşim devam etmektedir. Henüz erimemiş daha düzenli yapıya sahip kısımlardaki etken maddelerin daha az düzenli bir yapıya sahip olan erimemiş sıvı kısımlara hızla geçme eğilimindedirler. Erime olayı tamamen sonuçlandırıldığında daha önce erimemiş kısımların daha yoğun bir etken madde konsantrasyonu içerdiği, oluşan bu konsantrasyon farkından dolayı iki ayrı faz görünümünde bir yapı oluşmuştur. Oluşan bu yapının yeterli sürede çalkalama ile tamamen ortadan kalktığı gözlenmiştir.

Çalışmalarda donma işlemlerinin uygulanması sırasında çözeltilerin tamamen donmadan önce saydam halde bulunmasına rağmen küçük bir hareketle tamamen kristallenerek donduğu gözlenmiştir. Donma işlemi ortamda bulunan bir kristale diğer moleküllerin eklenmesi, böylece kristalin büyümesi sonucunda gerçekleşmektedir (16). Donma için gerekli olan sıcaklık eğer çözeltinin her bölgesine aynı anda iletilmiyorsa, sıvı

molekülleri üzerine eklenecekleri bir kristal çekirdeği bulamayacakları için donma olayının tam olarak gerçekleşmeyeceği düşünülmektedir. Bu olay aşırı soğuma olarak adlandırılmaktadır (17). Bir sıvının aşırı soğumuş durumdan daha soğumuş bir duruma dönüştürülme sıcaklığı bölgesinde, çözelti düşük sıcaklıklarda termodinamik açıdan kararsız olarak değişmeden kalacağı camsı bir yapıya dönüşür. Kristal bir yapıda tüm bağların koptuğu bir erime sıcaklığı mevcut iken camsı bir yapı için bu durum söz konusu değildir. Camsı bir yapının yumuşamaya başladığı sıcaklığa camsı geçiş sıcaklığı denmektedir (18). Camsı geçiş sıcaklığı erime sıcaklığından daha düşüktür. Aşırı soğumuş sıvı halinde iken çözelti içindeki bir molekül hareket enerjisi ile kristal yapıya dönüştüğü takdirde bu noktada donma olayı başlamaktadır. Bu andan itibaren kristalleşme bütün sıvıya yayılır ve sıvı tümüyle kristal yapıya geçerek donma işlemi tamamlanır (16,17).

Özellikle mannitol etken maddesi ile hazırlanan çözeltilerin soğuk ortamlarda kristallenme eğilimi gösterdiği bilinmektedir. Bu kristallerin mannitolün intrinsik kristallenmeye eğiliminden kaynaklandığı bildirilmiştir (19). Çalışmalarda donma işlemlerinin sonrasında mannitol etken maddesi içeren büyük hacimli parenteral çözelti örnekleri kontrollü oda sıcaklığında (25 °C) erimeye bırakıldığında, çözeltiler içerisinde mannitol kristallerinin olduğu, ayrıca tüm örneklerde görülen tabakalaşmanın meydana geldiği, örneklerin karıştırılmasından sonra çözeltilerdeki tabakalaşmanın kaybolduğu, ancak kristallerin etüvde (40 °C) tamamen ortadan kayboluncaya kadar bekletilmesiyle ve çözeltilerin karıştırılmasıyla çözüldüğü, homojen bir karışım olduğu gözlenmiştir.

Organoleptik incelemelerin sonucunda parenteral çözeltilerin farmakopelere uygun özellikler taşıdığı gözlenmiştir (7,4,20,10).

Partikül büyüklüğü analizleri incelendiğinde; tüm çözeltilerde ortalama partikül büyüklüğü değerlerinin farmakopelerde bulunmasına izin verilen sınırlar içerisinde olduğu gözlenmiştir. (Tablo 3.) (4,10).

**Tablo III.** Ortalama partikül büyüklüğü sınır değerleri (18,50)

Ürün Tipi	Partikül Boyutu > 10 µm	Partikül Boyut > 25 µm
Küçük Hacimli Enjeksiyon	6000 adet	Her birim ambalajda 600 adet
Büyük Hacimli Enjeksiyon	25 adet	Her bir ml' de 3 adet

Tüm ortam koşullarında pH'si ölçülen formülasyonlarda donma-erime koşulları değiştirildiğinde çözeltilerin pH değerlerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Özellikle laktatlı ringer (plastik ve torba, plastik torba ve şişemi demek istedik), 1/3 miks (torba) ve % 0.9 sodyum klorür (cam) çözeltilerinin donma-erime koşulları değişiminden daha fazla etkilenmediği gözlenmiştir (p<0.05). Laktatlı ringer (cam) çözeltisi hariç tüm çözeltilerin pH değerlerinin tüm donma-erime koşulları altında Amerikan Farmakopesine (USP 31) uygun olduğu, laktatlı ringer (cam) içeren çözeltilerin ise donma koşulları öncesi de dâhil olmak üzere Amerikan Farmakopesi (USP 31) standartlarına pH değerleri yönünden uygun olmadığı fakat tüm ürünlerin İngiliz Farmakopesi (BP 2007) standartlarına uygun olduğu gözlenmiştir.

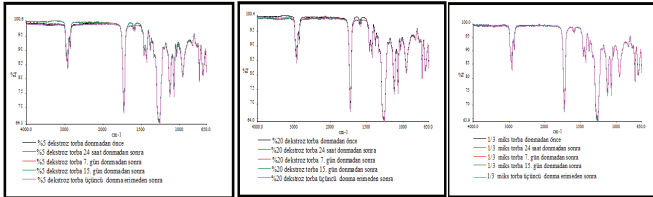
Ağır metal varlığı tüm formülasyonlarda incelenmiştir. Farmakopelerde ağır metal varlığına izin verilen sınır değerler bulunmasına rağmen hiçbir formülasyonda ağır metal varlığına rastlanmamıştır (7,10).

Dekstroz içeren tüm formülasyonlarda 5-hidroksi metil furfural değerleri ölçülmüş ve elde edilen sonuçlar ile formülasyonlarda herhangi bir anlamlı farklılık oluşup oluşmadığı incelenmiştir. % 5 dekstroz (torba)'da anlamlı bir 5-hidroksi metil furfural düzeyi değişimi gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Bununla birlikte tüm formülasyonların 5-hidroksi metil furfural seviyelerinin farmakopelere uygun olduğu belirlenmiştir (7,4,20,10).

Tüm donma-erime koşullarında formülasyonlardaki etken madde miktar tayinleri ölçülmüş ve preparatların etken madde düzeylerinde herhangi anlamlı bir farklılık oluşup oluşmadığı incelenmiştir. % 5 dekstroz (torba) içeren çözeltilerde anlamlı bir değişimin olduğu belirlenmiştir ( $p<0.05$ ).

Cam şişelerde kullanılan tıpların donma-erime işlemleri sonucunda fiziksel yapıları ve görünüşlerinde herhangi bir değişiklik olup olmadığı incelenmiştir. Tıpların yapısında ve görünüşlerinde donma-erimeden kaynaklanan herhangi bir bozunmanın meydana gelmediği gözlenmiştir.

Plastik torbaların yapısında preparatların donma-erime işlemlerinin ardından yapısal bir değişiklik olup olmadığı orta infrared bölgesindeki spektrumları incelenerek değerlendirilmiştir. Çalışmamızda plastik torbalarda, donma-erime işlemlerindeki farklılıklardan kaynaklanan herhangi bir yapısal değişimin oluşması durumunda, bu değişimin orta infrared bölgede oluşacak farklı yeni bir pik ile saptanabileceği öngörülmüştür. Torba örneklerinden elde edilen spektrumlar incelendiğinde, nem oranlarının farklılığından kaynaklandığı düşünülen çok küçük spektrum kaymalarının olduğu kaydedilmiş ancak spektrumlarda yapısal bir değişimi gösterebilecek hiçbir yeni pik oluşumu gözlenmemiştir (Şekil 1).



Şekil 1. Değişik koşullar altında donma-erime etkisine maruz bırakılan torba ambalajlı dekstroz çözeltilerinin infrared spektrumları.

Tüm preparatların, donma öncesi ve donma-erime işlemlerinin ardından uygun besiyerlerine ekimleri yapılarak steriliteyi incelenmiştir. Hiç bir besiyerinde mikroorganizma üremesi gözlenmemiştir. Tüm ürünlerin sterilitelerinin farmakope standartlarına uygun olduğu gözlenmiştir (7,4,10).

Tüm preparatların, donma öncesi ve donma-erime işlemlerinin ardından pirojenite kontrolü yapılmıştır. Farmakopelerde bu tür preparatlar için belirli sınırlarda pirojen varlığına izin verilmesine rağmen hiç bir preparatın içeriğinde pirojen varlığı tespit edilmemiştir.(4,7,10).

## Tartışma

Enjektabl preparatlar için kritik olan kalite kontrol basamakları, sterilite ve pirojen madde içermemesi ayrıca boyutları ve sayıları limitler dışında olan partiküler madde bulundurmamasıdır (21). Sağlık hizmetleri, uygun şartlar altında çalışılsa dahi (personel, ekipman ve tesisler üçgenindeki mükemmel uyum)

sürdürülmesi ihtimam isteyen bir görevdir. Şartların tümü ile olumsuz olduğu koşullarda da aksatılmadan yürütülmesi gerekmektedir. Özellikle iklim ve çevre koşullarının kış aylarında son derece olumsuz olduğu Doğu ve Güneydoğu bölgemize gerek ilaç ikmal gerekse ilaçların depolanması sırasında çok düşük sıcaklıklara maruziyet kimi zaman alınan tüm önlemlere rağmen kaçınılmaz olmaktadır. Bu durumda sıvı ilaç şekilleri ve özellikle de bu grup içerisinde olan parenteral çözeltiler donma tehlikesi ile karşı karşıya kalmaktadırlar. Donan bir parenteral çözeltinin uygun koşullarda tekrar çözündürülüp kullanılabilir olup olmayacağını araştıran bilimsel çalışmalar bugüne kadar yapılmamıştır. Parenteral ürünlerin donması, iklim koşullarının çetin olduğu yerlerde bulunan askeri birliklerde veya operasyon bölgelerinde ikmal esnasında karşılaşılan sorunlardan biridir. Günümüze kadar bu konu ile ilgili araştırma yapılmamasının en önemli sebebi zorlu iklim ve çalışma koşullarının sınırlı olması nedeniyle böyle bir ihtiyacın doğmamış olmasıdır.

Çok önemli ve değişik kullanım alanlarına sahip parenteral preparatların değişik ortam koşullarına karşı dayanıklı olmaları, etkinlik, özellik ve stabiliteyi koruyabilmeleri veya farmakopelerde belirtilen niteliklere sahip olmaları gerekmektedir.

Değişik iklim koşullarında ve ortamlarda parenteral çözeltilerin özellikle donma sonucu stabiliteyi bir değişime uğruşmadığı ve oluşabilecek değişikliklerin giderilip giderilemeyeceği ve bu koşullara maruz kalan preparatların güvenli bir şekilde kullanımları oldukça önemlidir.

Çalışmamızda değerlendirilen büyük hacimli parenteral çözeltilerden;

a. Sodyum klorür ve dekstroz içeren büyük hacimli parenteral çözeltilerin donma-erimeye maruz kalmaları durumunda oda sıcaklığında veya etüvde (40 °C' de) eritilmesi ve yeterli süre çalkalanmasıyla tedavide güvenle kullanılmasının,

b. Mannitol (% 20) içeren cam ambalajlı ürünlerin -20 °C'de donma işlemine maruz bırakıldığında 24 saatin ardından tümünün kırılması nedeniyle soğuk iklim bölgelerinde mannitol içeren çözeltilerin kullanılması durumunda cam yerine plastik ambalajlar içerisinde hazırlanan ürünlerin kullanılmasının,

c. Parenteral yolda uygulanacak ürünlerde oluşabilecek tabakalaşmalar önemlidir. Tabakaların konsantrasyonlarının birbirinden farklı olması nedeniyle izotoni değişimleri (hipotoni, hipertoni) oluşabilmekte homojen bir çözelti uygulanmadığı durumlarda kanın şekilli elemanları zarar görebilmektedir. Parenteral yoldan uygulanacak ürünlerin kullanımlarından önce organoleptik incelemelerinde gözlenebilecek tabakalaşmaların ortadan kaldırılmasının ve tedavilerde tamamen homojen görünümü çözeltilerin kullanılmasının,

d. Laktatlı ringer içeren parenteral preparatlarda özellikle değişim gözlenen pH değerlerinin daha kapsamlı ve örnek sayısının artırılmasıyla tasarlanacak çalışmalarla istatistiksel analizlerle geliştirilmesinin uygun olacağı değerlendirilmektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen büyük hacimli parenteral preparatların donmaya maruz kalmaları durumunda, kontrollü oda sıcaklığında (25 °C) veya etüv içerisinde (40 °C'de) eritmeleri ve homojen bir karışım elde edilene kadar yeterli süre çalkalanmaları sonucu güvenilir bir şekilde tedavide kullanılacakları düşünülmektedir. Bu olumlu verilerin aynı zamanda donması halinde bu ürünlerin imha edilmesini önleyerek gereksiz maddi kayıpların önüne geçilmesi ve ihtiyaç bölgesinde zamanında kullanımının sağlanması ile etkin tedavi imkânının sağlanması



sına katkıda bulunulacağı değerlendirilmektedir. Çalışmamızda kullanılan büyük hacimli parenteral çözeltiler dışındaki diğer ürünler için benzer stabilite çalışmalarının yapılarak ürünlerin donma-erime koşullarından etkilenme durumları incelenmeli ve tedavide kullanılmaları sırasında bu konu göz önünde bulundurulmalıdır.

## Kaynaklar

1. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2000:3-9.
2. Savaşer A, Özkan CK, Taş Ç ve ark. Farmasötik Dozaj Şekilleri. Gülhane Ayın Kitabı, Ankara: Gülhane Basımevi, 2004:1-11.
3. Gürsoy, A. Enjeksiyonluk Dozaj Şekilleri, Diğer Steril Çözeltiler Kan ve Kan Ürünleri, Farmasötik Teknoloji Temel Konular ve Dozaj Şekilleri. İstanbul: Piksel Bilişim Matbaacılık Reklamcılık, 2004: 213-232.
4. Council of Europe. European Pharmacopoeia 8th Ed. Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2014.
5. Şumnu, M. Steril Farmasötikler Teknoloji ve Uygulamalar. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2005: 25-58.
6. Geçgil Ş. Parenteral preparatlar, Farmasötik Teknolojiye Başlangıç. İstanbul: Cihan Matbaacılık, 1991: 389-402.
7. British Pharmacopoeia Commission. British pharmacopoeia. London: Stationery Office, 2007.
8. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, WHO technical report series; Geneva, 2003.
9. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Tripartite Guideline Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology Q2(R1), 2005.
10. The United States Pharmacopoeia Convention. United States Pharmacopoeia and National Formulary (USP 36-NF 30). Vol 2. Rockville, MD: 2012.
11. Avis K. E., Lieberman H. A., Lachman L. Pharmaceutical Dosage Forms, Parenteral Medications, Vols. I, and II., New York: Marcel Dekker, 1992.
12. Billany M. Suspensions and emulsions. In: Aulton ME, editor. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002: 334–59.
13. Fisher A., Goodall P. S., Hinds M.W., ve ark. Atomic spectrometry update. *Industrial analysis: metals, chemicals and advanced materials*. *Journal of The Royal Society of Chemistry* 2003; 8: 1497–1528.
14. Afzali D., Mostafavi A. Flame atomic absorption spectrometry determination of trace amounts of Ag and Cd after simultaneous separation and preconcentration on to modified clinoptilolite zeolite as a new sorbent, *Canadian Journal of Analytical Sciences and Spectroscopy* 2008;53: 2.
15. Cevheroğlu, Ş., Büyük hacimli Kaplardaki Parenteral Çözeltilerin Sterilizasyonunun Validasyon Değerlendirilmeleri, Eczacılık Bilimleri, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Gülhane Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 1994.
16. Ohkuma C., Kawai K., Viriyarattanasak C. ve ark. Glass transition properties of frozen and freeze-dried surimi products: Effects of sugar and moisture on the glass transition temperature. *Food Hydrocolloids* 2008; 22: 255–262.
17. Sacha G. A., Nail S., Thermal Analysis of Frozen Solutions: Multiple Glass Transitions in Amorphous Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009;98: 3397–3405.
18. Jones D. Parenteral Formulations, *Pharmaceutics-Dosage Form and Design*. USA: Pharmaceutical Press, 2008:103-134.
19. Yomota, C., Izutsu, K., Aoyagi, N. Inhibition of Mannitol Crystallization in Frozen Solutions by Sodium Phosphates and Citrates. *Chem. Pharm. Bull* 2007; 55 (4): 565-570.
20. Taylor L. S., Peter, Y., Williams A.C. ve ark. Characterization of Frozen Glucose Solutions. *J Pharmaceutical Development and Technology* 1997; 2(4): 395-402.
21. Avis K. E. Parenteral Medications, *Pharmaceutical Dosage Forms*. Vol. 3, New York, USA: Marcel Dekker, Inc, 1993.