

FARMASÖTİK PREPARATLARDA KORUYUCU MADDELERİN KULLANIMI *

USE OF PRESERVATIVES IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

Betül DORTUNÇ**

GİRİŞ

Her yerde var olan mikroorganizmalar ilaçlara da örneğin havadan, maddelerden aletlerden bulaşabilir ve istenmeyen sonuçlara neden olabilirler. Mikroorganizma üremesi öncelikle preparatların stabilitesini bozar; küf, bulanıklık, koku, gaz ve kimyasal değişiklikler ortaya çıkar. Ayrıca patojen ve potansiyel patojen mikroorganizmalar taşıyan preparatların kullanılmasıyla doğrudan enfeksiyon söz konusu olabilir.

Alınacak en etkili tedbir ilaçları tekrar kontamine olmayacak şekilde tek dozluk ambalajlarda sterilize edip saklamaktır. Çok dozluk steril preparatlar ise kullanım esnasında rekontamine olabileceğinden, bunlara antimikrobik maddeler ilave edilmelidir. Nonsteril preparatlara da -eğer bileşimleri üremeye elverişli ise- saklama ve kullanma sırasında özelliklerinin bozulmaması için gene koruyucu maddeler ilave edilmelidir. Tabii bu ilavenin yapılması iyi imalat koşullarına uyma gereğini ortadan kaldırmaz,

* M. Ü. Eczacılık Fakültesi ile Ferrosan-Kura Ş.nin 9 ve 11 Aralık 1986'da İstanbul'da düzenlediği «İyi Dezenfeksiyon Yöntemleri Semineri»nde sunulmuştur.

** M. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Nişantaşı/İSTANBUL.

ancak iyi hazırlanmış bir preparatın bu özelliğinin korunması için alınan bir önlemdir.

Genellikle su içeren preparatlar mikroorganizma üremesine daha elverişlidir.

Şeker konsantrasyonu düşük olan şuruplara koruyucu madde ilavesi gerekir.

Emülsiyonlar, özellikle Y/S tipi olanlar iyi besiyeridir, sulu fazda konservan ilave edilir, çünkü mikroorganizmalar yağlı fazda yaşayabilirler, fakat ancak sulu fazda üreyebilirler. S/Y tipi emülsiyonlarda ise, iç fazın dağılım derecesinin yüksek olması halinde, üreme ihtimali daha azdır.

Sulu suspansiyonların içerdikleri yardımcı maddeler genellikle iyi besiyeridir, dolayısıyla koruyucu madde ilavesi şarttır. Hidrojellere - nişasta jeli, aljinat jeli gibi - su içermeleri nedeniyle konservan madde ilave edilmelidir.

Merhemlere de koruyucu madde ilavesi gereklidir, çünkü özellikle nonsteril ve su içeren merhemlerde kısa sürede çok üreme olabilir.

Çok dozlu ambalajlardaki tüm parenteral preparatlara koruyucu ilave edilerek kullanma esnasında sterilitenin bozulması önlenir. Ancak i.v. tatbik edilen büyük hacimli parenteral preparatlara ve sinir kompartmanlarına verilen parenterallere koruyucu ilavesi istenmez, zira yan etki görülebilir veya kümülatif toksisite söz konusu olabilir.

Radyofarmasötiklere koruyucu madde ilavesi genellikle zordur, çünkü radyolizle parçalanırlar. En fazla benzilalkol ve fenilalkol kullanılır.

Oftalmik preparatlardan yaralı göze uygulanacak veya ameliyatta kullanılacak olanlara tahriş etmemesi için koruyucu ilave edilmez, bunlar tek dozluk ambalajlarda steril hazırlanırlar. Bunun dışında ise konservan ilave edilir ve kontaminasyon halinde hızla otosterilizasyon istenir. Göz preparatlarında kullanılan koruyucuların özellikle *Pseudomonas aeruginosa*'ya etkili olmaları şarttır; bu bakteri göz için çok tehlikelidir, salgıladığı enzim korneayı tahrip eder, distile suda dahi üreyebilir, 10^6 /ml konsantrasyonda bile bulanıklık görülmez ve çoğu antibiyotiğe karşı da dirençlidir.

Etki mekanizması

Farmasötik preparatlara ilave edilen koruyucu maddelerin bu etkisi hücre zehiri olmalarından kaynaklanır. Çok düşük konsantrasyonlarda, madde hücre membranında birikir, geçirgenlik artar, fakat hücre bundan zarar görmez, aksine bazen canlılık artabilir. Üremeyi durdurucu konsantrasyonda, birikme toksik özelliktedir, öldürücü konsantrasyonda ise hücreye giren konservan madde buradaki kolloidal sistemi bozar. Bu genel mekanizmadır, bazı maddeler özel reaksiyonlara da neden olur, örneğin cıvalı bileşikler hücre enzim sistemlerini bloke eder.

Etki şartları

Ancak koruyucu maddelerin bu etkiyi gösterebilmeleri bazı şartlara bağlıdır. Bunların başında maddenin lipid-su dağılım katsayısı ve ortamın pH'sı gelir.

Kullanılan maddenin lipid-su dağılım özellikleri dengeli olmalıdır, şöyle ki, hem mikroorganizmalara ulaşabilecek denli su da çözünebilmeli, hem de hücre membranını aşabilecek ölçüde lipid çözünürlüğe sahip olmalıdır.

pH ise iki yönlü etkilidir. Birincisi, mikroorganizmaların yaşayabilmesi açısından önemlidir, örneğin gram (+) bakteriler zayıf asit ve kuvvetli alkali ortamda hassastır, bu pH ayarlanarak bile üreme belli ölçüde önlenir. Öte yandan dissosiyeye olabilen konservan maddelerin dissosiyasyon dereceleri pH ya bağlıdır. Non-dissosiyeye molekülün lipofil özelliği fazladır, dolayısıyla pH ile etki arasındaki bu bağlantı lipid-su dağılım katsayısının değişmesi ile açıklanabilir. Ayrıca temperatür ve etki süresi de önemlidir, temperatür ve süre arttıkça genellikle etki de artar.

Aranan özellikler

Koruyucu olarak kullanılacak maddelerde bazı özellikler bulunmalıdır:

- Fizyolojik açıdan geçimli olmalıdır
- Etken ve yardımcı maddelerle geçimli olmalıdır
- Kimyasal açıdan stabil olmalıdır
- Peroral preparatlarda kullanılacak ise kokusuz ve tatsız olmalıdır

- Geniş bir etki spektrumu olmalıdır
- Etki, preparatın hazırlanma, saklanma ve kullanılması süresince devam etmelidir
- Etki kısa sürede ortaya çıkmalıdır

Doğal olarak bir tek maddede bütün bu özellikler bulunamayacağından, amaca göre bir seçim yapılır.

Koruyucu maddeler

Farmasötik preparatlarda kullanılan koruyucu maddeleri kimyasal yapılarına göre beş grupta toplayabiliriz:

- 1 — Fenol ve türevleri
- 2 — Alifatik ve aromatik alkoller
- 3 — Organik cıva bileşikleri
- 4 — Katerner amonyum bileşikleri
- 5 — Karboksilli asitler

Fenoller :

Fenol ve türevleri bilinen en eski antimikrobik maddelerdendir (Tablo I). Etki serbest fenol grubuna bağlıdır. Çekirdek alkillenerek ve klorlanarak elde edilen krezol ve klorkrezolün etkisi

Maddenin Adı	Konsantrasyon (%)	Kullanım Alanı
Fenol	0.3 - 0.5	Serumlar Aşılar Dezenfeksiyon
Krezol	0.3 - 0.4	Serumlar Dezenfeksiyon
Metilparaben	0.1 - 0.2	Peroral prep.
Propilparaben	0.03 - 0.08	
Klorkrezol	0.05 - 0.1	Parenteral prep. Dezenfeksiyon
Hekzaklorofen	0.01 - 0.05	Kutan prep. : Linimentler Merhemler Losyonlar

Tablo I: FENOLLER

daha fazladır. Parabenler hariç diğerleri kuvvetli bir koku ve tada sahiptir, bu nedenle kullanımları sınırlıdır. Mukozada hafif yanmaya neden olurlar. Etki pH ya bağlıdır, dissosiyeye olmamış bileşik daha etkilidir. Fenolik bileşikler öncelikle dezenfektan olarak, az miktarda da aşı ve serumlara ilave edilerek kullanılır. Klorlu türevler parenteral ve kutan preparatlarda kullanılır. Parabenler kombine edildiğinde sinerjik etki görülür, bu nedenle örneğin metilparaben/propilparaben veya propilparaben/benzilparaben karışımı halinde kullanılır. Peroral alındığında toksik değildir, cilt ve mukozada ise zamanla hassasiyet yaratabilir, haricen kullanılan preparatlara ilave edilmez. Optimum etki asit pH da görülür.

Alifatik ve Aromatik Alkoller

Alkoller ile bunların daha etkili olan klorlu türevleri de hücre zehiridir (Tablo II). Kısa zincirli alifatik alkoller dahi konservan etkiye sahiptir. Tabloda görülen bileşiklerin özel bir kokusu, tadı ve belli ölçüde lokal anestezi etkisi vardır. Belirtilen konsantrasyonlarda fizyolojik yan etki, örneğin tahriş görülmez. Klorbutanol kimyasal açıdan dayanıksız ve uçucu olduğu için ısıyla sterilizasyona dayanmaz, ancak bazı özel preparatlarda kullanılabilir. Bileşiklerin optimal etkisi asit pH da görülür. Klorbutanol pH > 6 da etkisizdir.

Maddenin Adı	Konsantrasyon (%)	Kullanım Alanı
Klorbutanol	0.3 - 0.6	Yağlı kutan peroral parenteral oftalmik preparatlar
Benzilalkol	1.0 - 2.0	Sulu ve yağlı peroral kutan parenteral bazı oftalmik preparatlar
Fenilpropanol	0.1 - 0.3	
Klorbenzilalkol	0.1 - 0.3	
Diklorbenzilalkol	0.05 - 0.1	

Tablo II: ALKOLLER

Organik Cıva Bileşikleri :

Çok aktif konservan maddelerdir, çok düşük konsantrasyonlarda dahi etki görülür (Tablo III). Etkinin başlaması oda sıcaklığında oldukça gecikir (3-24 h), pH ya çok bağlıdır. Fenilmerkürü bileşikleri gibi katyonik olanlar alkali ortamda, tiomersal gibi anyonik olanlar sadece asit vasatta optimal etki gösterebilir. Fenilmerkürü bileşikleri ışıktan uzakta saklanmalıdır, aksi halde cıva ayrılarak çözeltilerin renklenmesine neden olur. Tiomersal ayrıca nötral ve alkali ortamlarda da nisbeten dayanıksızdır. Organik cıva bileşikleri oftalmik, nazal, rektal, vajinal ve kutan preparatlarda koruyucu olarak kullanılır. Enjeksiyonluk çözeltilere bazen ilave edilebilir. Tiomersal uzun süre kullanıldığında cıva zehirlenmesine neden olabilir.

Maddenin Adı	Konsantrasyon (%)	Kullanım Alanı
Fenilmerküriasetat	0.002 - 0.02	Sulu kutan nazal rektal vajinal oftalmik bazı parenteral preparatlar
Fenilmerküriborat		
Fenilmerkürinitrat		
Tiomersal	0.001 - 0.01	Oftalmik Parenteral Kutan preparatlar Serumlar

Tablo III : ORGANİK CİVA BİLEŞİKLERİ

Katyoner Amonyum Bileşikleri

Katyonik yüzey etken maddelerdir (Tablo IV). Etki yüzey aktif özelliğe bağlıdır, madde hücre membranında birikir ve permeabiliteyi toksik ölçüde değiştirir. Ayrıca hücre solunum sistemine ve karbonhidrat mekanizmasına da tesir ettiği düşünülmektedir. Etki spektrumları geniştir. Etki kısa sürede, genellikle birkaç saat içinde başlar. Na-EDTA ile kombine edilebilir, sinerjik etki görülür. Aktivite pH ya çok az bağlıdır. Nötral ve zayıf alkali ortamda, kuvvetli asit ortama oranla daha etkilidir. Bu bileşiklerin fizyolojik geçimliliği kullanılan konsantrasyonlarda iyidir.

Maddenin Adı	Konsantrasyon (%)	Kullanım Alanı
Alkonyum Br ⁻	0.002 - 0.02	Sulu oftalmik nazal kutan peroral bazı parenteral preparatlar
Benzalkonyum Cl ⁻	0.005 - 0.02	
Benzalkonyum Br ⁻	0.002 - 0.02	
Setrimonyum Br ⁻	0.005 - 0.01	
Fenododesinyum Br ⁻	0.005 - 0.01	
Setilpiridinyum Cl ⁻	0.001 - 0.01	Sulu kutan oftalmik preparatlar

Tablo IV : KATERNER AMONYUM BİLEŞİKLERİ

Özellikle mukozaya tatbik edilen preparatlara ilave edilir. Bütün yüzey etken maddelere özgü hemolitik etki, az veya çok belirgin şekilde bu bileşiklerde de görülür, dolayısıyla enjektabl preparatlarda kullanımı sınırlıdır.

Karboksilli Asitler

Farmasötik preparatlarda benzoik asit ve sorbik asit kullanılır (Tablo V). Bu bileşikler mikroorganizmaların hücre metabolizmasını engeller. Etki spektrumları oldukça dardır. Avantajları ise fizyolojik açıdan geçimli, ayrıca tatsız ve kokusuz olmalarıdır. Sulu ve yağlı peroral ilaçlarda kullanılırlar, kutan preparatlara da ilave edilirler. Etki pH ya çok bağlıdır. Ancak serbest asit şeklinde etkilidirler, dolayısıyla nötral ve alkali ortamda kullanılamazlar. Sorbik ve benzoik asitler ışıktan uzakta saklanmalıdır.

Maddenin Adı	Konsantrasyon (%)	Kullanım Alanı
Benzoik asit	0.1 - 0.2	Sulu ve yağlı peroral kutan preparatlar
Sorbik asit	0.05 - 0.2	

Tablo V : KARBOKSİLLİ ASİTLER

Diğer Bileşikler (Tablo VI)

Maddenin Adı	Konsantrasyon (%)	Kullanım Alanı
Klorhekzidin	0.001 - 0.01	Sulu oftalmik kutan peroral preparatlar
Nitrofural	0.002 - 0.02	Peroral kutan preparatlar

Tablo VI: DİĞER BİLEŞİKLER

Klorhekzidin

Özellikleri katerner amonyum bileşiklerine benzer, fakat yüzey aktif özelliği çok belirgin değildir. Geniş bir etki spektrumu vardır, ancak bazı gram (—) mikroorganizmalara karşı etkisi azdır. Bilhassa sulu preparatlara ilave edilir. Allerji yapabilir.

Nitrofural

Geniş bir etki spektrumuna ve iyi fizyolojik geçimliliğe sahiptir. Fakat göz preparatlarında korkulan proteus ve pseudomonas grubu bakterilere karşı etkisi şüphelidir. Peroral ve kutan preparatlarda kullanılır.

Stabilite ve geçimsizlik

Söz konusu bunca konservan madde arasından seçim yapılırken maddelerin saydığımız özellikleri yanısıra, stabilite ve geçimsizliğine de dikkat etmek gerekir.

— Ortamın pH sınırın değişmesi sonucu maddenin lipofil özelliği değişebilir.

— Dispers sistemlerde lipofil koruyucu maddeler difüzyon yolu ile sulu fazdan uzaklaşabilir.

— Yüzey aktif özellikteki koruyucu maddeler dispers sistemlerde ara yüzeylerde toplanabilir, dolayısıyla etki azalabilir.

— Koruyucu maddeler preparattaki etken ve yardımcı maddeler ile çözünmeyen tuzlar yapabilir veya gene etkinin kaybolma-

sına yol açan başka reaksiyonlar olabilir; bu tip geçimsizliğe ait çeşitli örnekler sayılabilir:

Fenol: Kurşun subasetat ile çökelti verir.

Klorbutanol: Alkalilerle parçalanır, örneğin efedrin ile parçalanır.

Organik cıva bileşikleri: Bunlardan fenilmerkürü bileşikleri çeşitli maddelerle geçimsizdir, örneğin halojenürler, tetrasiklin, klortetrasiklin, barbituratlar, teofilin, sulfatiazol ile çökelti oluşur. Tiomersal ise gümüş nitrat, ağır metal tuzları ve asit bileşiklerle çözünmeyen tuzlar yapar.

Katerner amonyum bileşikleri: Anorganik ve organik anyonlar ile geçimsizdir, zor çözünen tuzlar meydana getirirler, geçimsiz oldukları maddelere örnek olarak sabunlar, çeşitli elektrolitler (çinko, gümüş tuzları, nitratlar, salisilatlar, v.s.), efedrin, pilokarpin, saponinler sayılabilir. İyot, potasyum permanganat, hidrojen peroksit gibi oksidanlarla da geçimsizdirler.

— Koruyucu madde ilavesi sonucu preparatta sıvılaşıma veya yumuşak kütle oluşması görülebilir, örneğin fenol kakao yağının kıvamını düşürür, kafur, mentol, aminopirin, v.b. nin yumuşamasına neden olur. Klorbutanol ile antipirin, mentol, fenol, v.b. arasında da bu tip geçimsizlik ortaya çıkar.

— Koruyucu maddeler makromoleküler yardımcı maddelere bağlanırlar, bunların başında yüzey etken maddeler ve hidrokolloidler gelir. Aynı şekilde ambalajlamada kullanılan plastik ve elastik materyele de adsorbe olabilirler. Bu tip geçimsizliklere ait çeşitli örnekler sayılabilir :

Bazı noniyonize yüzey etken maddelerle (Tween 20, Tween 80, Myrj 52) yapılan araştırmalar sonucu parabenlerin inaktive olduğu, katerner amonyum bileşikleri, klorbutanol ve hegzaklorofenin de etkilerinin azaldığı görülmüştür. Antibakteriyel etkiyi garanti etmek için böyle durumlarda koruyucu madde konsantrasyonunu önemli ölçüde artırmak gerekir (Tablo VII).

Anorganik hidrokolloidlerden bentonit, katyonik konservanları (örneğin katerner amonyum bileşiklerini) adsorbe eder, %1-2 konsantrasyonlarda ise tamamen inaktive eder.

Organik hidrokolloidler de bu tip geçimsizliğe neden olurlar, örneğin sodyum karboksimetilselüloz içeren preparatlarda, kon-

	PEG-X-Stearat		
	X : 400	X : 900	X : 2200
Fenol	1.9	2.3	2.0
Krezol	4.3	4.9	4.1
Heksaklorofen	500.0	840.0	1000.0

Tablo VII : PEG-stearatlar ile beraber kullanıldığında fenolik bileşiklerin arttırılma faktörleri.

servan olarak tiomersal, nitrofural veya fenododesinyum bromür kullanıldığında etkinin büyük oranda kaybolduğu saptanmıştır.

Organik noniyonize hidrokolloidler de koruyucu maddeleri bağlayarak etkinin kısmen veya tamamen ortadan kalkmasına neden olurlar (Tablo VIII).

	PVP	MC	PEG	PSo
Fenol	+	+	+	+
Benzoik asit	+	+	+	+
Sorbik asit	-	-	(+)	+
Parabenler	+	+	(+)	+
Benzilalkol	0	0	-	+
Klorbutanol	+	0	-	+
Benzalkonyum Cl ⁻	0	0	0	+
Setilpiridinyum Cl ⁻	+	+	0	+
PVP : Polivinilpirolidon	+ : bağlanma var			
MC : Metilselüloz	0 : bağlanma yok			
PEG : Polietilenglikol	(+) : bağlanma zayıf			
PSo : Polisorbitatlar	- : incelenmemiş			

Tablo VIII : Makromoleküler yardımcı maddeler ile koruyucu maddeler arasındaki etkileşme.

Ambalaj malzemesi olarak kullanılan sentetik maddelerde de benzer etkileşmeler görülebilir, örneğin organik cıva bileşikleri, klorbutanol, metilparaben ve benzilalkol lastik tıpalara büyük oranda adsorbe olur; önlem olarak tıpalarn önceden 30 dakika 100° de kullanılanın iki misli konsantrasyonda koruyucu madde içeren çözeltide bekletilmesi önerilmiştir. Bir diğer çalışmada değişik tip PE ambalajların tiomersal üzerindeki etkileri araştırıl-

miş ,tiomersalin değişik oranlarda adsorbe olduğu, bir tanesinde 1.5 ay içinde tamamen etkisiz hale geldiği ortaya çıkarılmıştır.

Sonuç olarak diyebiliriz ki, bir preparatta kullanılacak koruyucu madde ve bunun konsantrasyonu saptanırken, söz konusu edilen bütün faktörlerin göz önüne alınması, etkilerinin araştırılması gereklidir.

KAYNAKLAR

1. Martin, E.W.: *Dispensing of Medication, formerly Husa's Pharmaceutical Dispensing*. 7th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1971.
2. Gstirner, F.: *Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung*. 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1973.
3. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 16th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1980.
4. Grimm, W., Schepky, G.: *Stabilitätsprüfung in der Pharmazie*. Editio Cantor, Aulendorf, 1980.
5. Voigt, R.: *Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie*. 4. Auflage, Verlag Chemie, Weinheim-New York, 1982.

(Received March 9, 1987)