

Sıvı Dispersiyon Yapısındaki İlaçların Türkiye İklim Koşullarındaki Stabiliteleri Üzerine Bir İnceleme

An Investigation on the Stabilities of Drug Products in the Form of Liquid Dispersions under Turkey Climatic Condition

Kandemir, CANEFE* Aygün ULUSOY* Asuman BOZKIR* Nilüfer YÜKSEL*

ÖZET

Bu çalışmada, Türkiye'de imal edilen sıvı dispersiyon yapısındaki ilaç şekillerinin, Türkiye iklim koşullarındaki fiziksel ve kimyasal uzun süreli stabilite kontrolleri yapılmıştır. Bu amaçla ülkemizde kullanılan ve pirvinyum pamoat, kloramfenikol palmitat, difenhidramin hidroklorür, benzokain hidroklorür etken maddelerini içeren süspansiyon ve emülsiyon yapısındaki 5 ayrı preparat seçilmiştir. Ayrıca bu preparatlarda hızlandırılmış stabilite testlerinin uygulanabilirliği de araştırılmıştır.

Sonuçta, örnek olarak alınan sıvı dispersiyon yapısındaki ilaçlarda, uzun süreli fiziksel stabilite test sonuçlarının kimyasal stabilite test sonuçlarından daha fazla değişkenlik gösterdiği ve gözlem süresi içinde preparatların içerdikleri etken maddelerde kimyasal olarak bozulmalar gözükmesi dahi, fiziksel olarak bozulmaların ortaya çıktığı ve bazı ilaçların kullanılmayacak özelliklere ulaştığı saptanmıştır.

SUMMARY

In this study, physical and chemical long-term stability controls of preparations in the form of liquid dispersion which are produced in Turkey were realized. For this purpose, five different suspension and emulsion dosage forms which are used in Turkey, containing pyrivinium pamoate, chloramphenicol palmitate, diphenhydramin hydrochloride and benzocaine hydrochloride as active substances, were selec-

ted. Additionally, the feasibility of the accelerated stability tests on each preparation was investigated.

In conclusion, it was observed that physical stability tests results exhibited more variability than those of chemical stability tests and though the active substances did not degrade within the observation period, physical degradation of preparations occurred, and some preparation became unusable.

Anahtar Kelimeler: İlaç stabilitesi, kalite kontrol, sıvı dispersiyonlar, fiziksel stabilite, kimyasal stabilite, hızlandırılmış stabilite.

Key Words: Drug stability, quality control, liquid dispersions, physical stability, chemical stability, accelerated stability.

GİRİŞ

İlaçların stabiliteyi üzerindeki çalışmalar, genel olarak ilaçların herhangi bir farmasötik şeklinin geliştirilmesi için yapılan çalışmalar sırasında ve sonrasında kalite kontrol çerçevesinde yapılmaktadır. Bunun için gerek preformülasyon gerekse formülasyon aşamasında hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite testleri yapılmaktadır. Ancak imal edilmiş ve satışa sunulmuş preparatlar üzerinde stabilite testlerinin devamı da esastır (1-5).

Araştırmamızda kullandığımız sıvı dispersiyon yapısındaki ilaçlar fizikofarmasötik açıdan çok hassas sistemlerdir. Bu grupta yer alan süspansiyonlar ve emülsiyonlar çok duyarlı bir denge üzerine kuruldukları için gerek imalatları gerekse depolanmaları sırasında stabiliteyi **pek** çok sorun yaratmaktadır. Bunların kalitesini kullanım süresi sonuna kadar aynı tutabilmek için bu faktörlere bağlı olarak bu preparat tiplerini karakterize eden çeşitli parametrelerin iyi tanımlanabilmesi ve son kullanma süresine kadar büyük değişiklik göstermemesi gerekmektedir (6).

Sıvı dispersiyon şeklindeki bir ilacın genel olarak stabil kalmasında önde gelen nokta, preparatın raf ömrü süresince fiziksel özelliklerinin değişmemesidir. Çökme gözlenirse dahi çalkalanınca kolaylıkla redisperse olmalı, viskozitesi, partikül büyüklüğü ve dağılımı değişmemeli, renk değişimi olmamalı, homojen iken heterojen bir görüntü kazanmamalıdır. Preparatta etken madde doz içeriği, preparatın her yerinde **tek** düze olmalı, yani doz homojenliği bozulmamalıdır.

Araştırmamızda ülkemizde kullanılan sıvı dispersiyon şekillerindeki preparatlardan seçilen örneklerin, ülkemizin değişik iklim koşullarında

larında gerek fiziksel gerekse kimyasal olarak dayanıklılığının ve saklama koşullarının araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal

Çalışmada, pırvinyum pamoat (Bilim), kloramfenikol palmitat (Parke-Davis, Yurtoğlu), difenhidramin hidroklorür (Parke-Davis), benzokain hidroklorür (Dinçel) etken maddeleri ile A, B₁, B₂, C, D kodları ile verilen ve değişik ilaç firmalarından kaynaklanan 5 ayrı müstahzar kullanılmıştır.

Yöntem

Stabilite testlerinde kullanılan müstahzarların etken madde içerikleri ve dozaj formları:

- A kodlu preparat : Pırvinyum pamoat süspansiyonu
B₁ kodlu preparat : Kloramfenikol palmitat süspansiyonu
B₂ kodlu preparat : Kloramfenikol palmitat süspansiyonu
C kodlu preparat : Difenhidramin hidroklorür emülsiyonu
D kodlu preparat : Benzokain hidroklorür emülsiyonu

A) Uzun süreli stabilite çalışmaları

Belirlenen preparatlarda ülkemizin coğrafi ve meteorolojik verileri esas alınarak tespit edilen 5 değişik sıcaklık ve nem ortamında 15 ay süreyle uzun süreli stabilite incelemeleri uygulanmıştır. Türkiye'nin meteorolojik verilerinin gözönüne alınmasıyla laboratuvarında hazırlanan ortamlar;

- Buzdolabında, 4 ± 2 °C ve % 50 ± 5 bağıl nem
- İklim dolabında, 22 ± 2 °C ve % 50 ± 5 bağıl nem
- Desikatörlü etüvde, 37 ± 2 °C ve % 60 ± 5 bağıl nem
- Desikatörlü etüvde, 37 ± 2 C ve % 50 ± 5 bağıl nem
- Ankara'da yıl boyunca sıcaklık ve nem değişmesine tabi değişken oda sıcaklığı (D.O.S.).

Seçilen preparatların, belirlenmiş olan deney ortamlarına konulmadan önce stabilite testlerinin başlangıcı olarak belirlenen zamanda ($t=0$) kalite kontrolleri yapılmıştır. Bu süreyi takiben 1,3,6,9,12 ve 15. aylarda tüm preparatlarda aynı kalite kontrolleri tekrarlanmıştır.

Süspansiyon ve emülsiyonların stabilite incelemelerinde yapılan kalite kontrolleri genel olarak şunlardır (2,7-11):

- 1- Organoleptik kontroller
- 2- Ağırlık sapması
- 3- Viskozluk kontrolleri
- 4- pH kontrolleri
- 5- Çalkalama analizleri
- 6- Sedimentasyon
- 7- Partikül ya da damlacık büyüklüğü ve dağılımının saptanması
- 8- Etken madde miktarının saptanması

B) Hızlandırılmış koşullarda yapılan stabilite çalışmaları

Araştırmada kullanılan preparatların hepsinde hızlandırılmış stabilite testleri denenmiştir. Bu amaçla 40°C'den 90°C'ye kadar değişen sıcaklıklar kullanılmıştır.

Bütün stabilite çalışmalarımızda örneklerde esas olarak uygulanan standart kontroller iki grupta incelenmiştir:

1- Fiziksel stabilite incelemeleri

1A- Viskozluk kontrolleri

Örneklerin viskozluk değerleri çok geniş bir alanda değişkenlik gösterdiği için, kontrollerin başlangıcında rotasyon tipli Haake viskozimetresinin MI ve MII milleri; sonraki ölçümlerde A ve B₁ kodlu preparatlar için MVF; B₂ ve C kodlu preparat için MVII; D kodlu preparat için MVF mili kullanılarak skala değerleri okunmuş ve buradan viskozite değerleri hesaplanmıştır.

1B- pH kontrolleri:

Preparatların pH değerleri Beckman pH-metre kullanılarak ölçülmüştür. pH-metre kalibre edildikten sonra preparatlar 25 ml'lik beherlere konulmuşlar ve 15 saniye içinde pH değerleri kaydedilmiştir.

1C- Sedimentasyon analizleri

Preparatlarda zamanla meydana gelen çökmeyi ve faz ayrışmasını kontrol etmek için 25 ve 50 ml'lik kapaklı mezürlere, preparatlar çal-

kalanarak konulmuş ve belli zaman aralıklarında sediment hacmi ve çökme durumu incelenmiştir.

1D- Partikül büyüklüğü ve dağılımının saptanması

A, B₁, B₂, C kodlu preparatlarda gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra mikroskopta yeterli büyültmeler ile partikül büyüklüğü ve dağılımı saptanmıştır.

II- Kimyasal stabilite incelemeleri

Uzun süreli ve hızlandırılmış stabilite testleri çerçevesinde değişik koşullarda bekletilen preparatların kimyasal stabilite testlerinin uygulanışında; preparatlar bekletildikleri koşullardan çıkarılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklendikten sonra miktar tayinleri yapılmıştır. Bu amaçla, preparatların ve ayrıca tek olarak etken maddelerin farmakope monograflarında belirtilen yöntemlere göre spektralfotometrik olarak miktar tayinleri yapılmıştır.

SONUÇ ve TARTIŞMA

I- Fiziksel stabilite incelemeleri

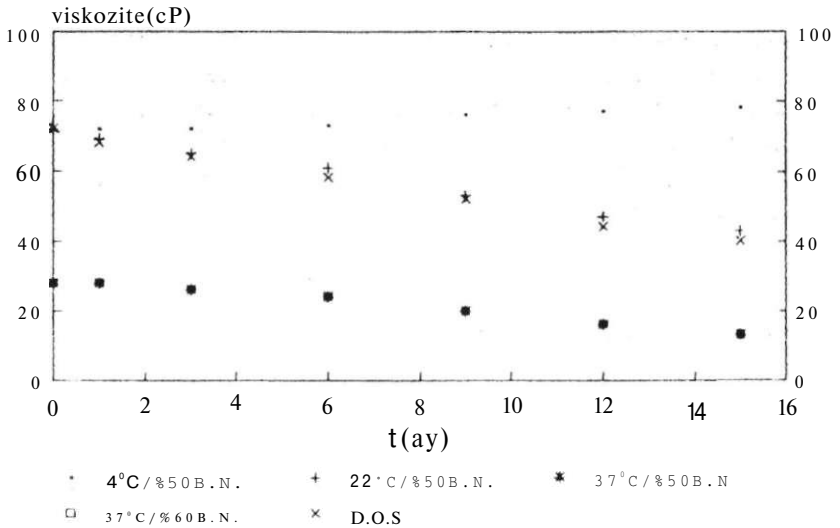
İlaçların stabilite incelemelerinde fiziksel stabilitenin kimyasal stabiliteden daha önemli bir faktör olduğu görülmektedir. İlaç kimyasal olarak bozunmamış veya bozunma tolerans sınırları içinde olsa bile eğer ilacın fiziksel stabilitesi zayıfsa ve fiziksel nitelikleri değişmişse o ilaç kullanılmaz hale gelmektedir. Bu nedenle sıvı dispersiyon şeklindeki ilaçlarda fiziksel stabilite kimyasal stabiliteden daha ağırlıklı bir husus olarak ortaya çıkmaktadır.

IA- Viskozite değişimleri

Bir süspansiyon veya emülsiyonun viskozluğu, ilaç kullanılırken bir yandan arzu edilen kıvam ve nitelikte akış sağlarken, diğer yandan dispers fazın ortamda homojen bir dağılım halinde durmasını ve bu dağılımın uzun süre yapısını korumasını sağlamaktadır. Bunun yanı sıra diğer faktörlere bağlı olarak bekleme ile faz ayrışmasına uğrayan preparatın karıştırıldığında tekrar homojen dağılıma göstermesine de etken olabilmektedir. Bu nedenle çeşitli yönleri ile önemli bir fiziksel değişken olarak kabul edilen viskozluk ve bu viskozluğu sağlayan çeşitli yardımcı maddeler çok sayıda ve değişik yönlerde çalışmalara konu olmaktadır (10,12-15). Biz de araştırmamızda seçtiğimiz 5 adet

preparat üzerinde farklı depolama ortamlarının ve zamanın etkisini viskozite açısından inceledik; elde edilen sonuçlar Şekil 1-5'te görülmektedir.

Buna göre viskozite değişimi: A kodlu preparat için en çok 37 °C'de bekletilen örnekte azalma şeklinde gözlenirken, 4 °C'de bekletilen örnekte artış gözlenmiştir (Şekil 1). B₁ kodlu preparatın 22 °C ve 37 °C'de bekletilen örneklerinde viskozite azalmış, 4 °C'de ise artmıştır (Şekil 2). B₂ ve C kodlu preparatlarda ise yine 37 °C'de bekletilen örneklerde viskozite azalması, 4 °C'de bekletilenlerde ise belirgin

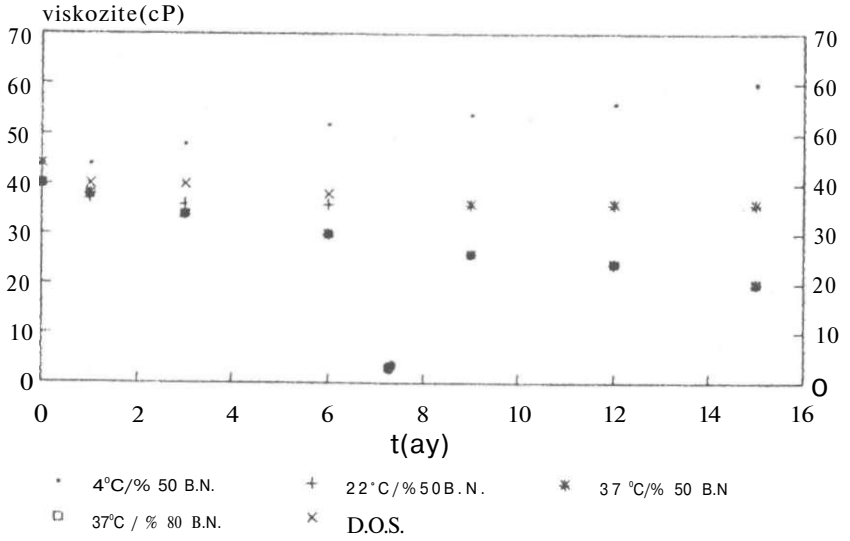


Şekil 1. A kodlu preparatın viskozitesinin çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak değişimi.

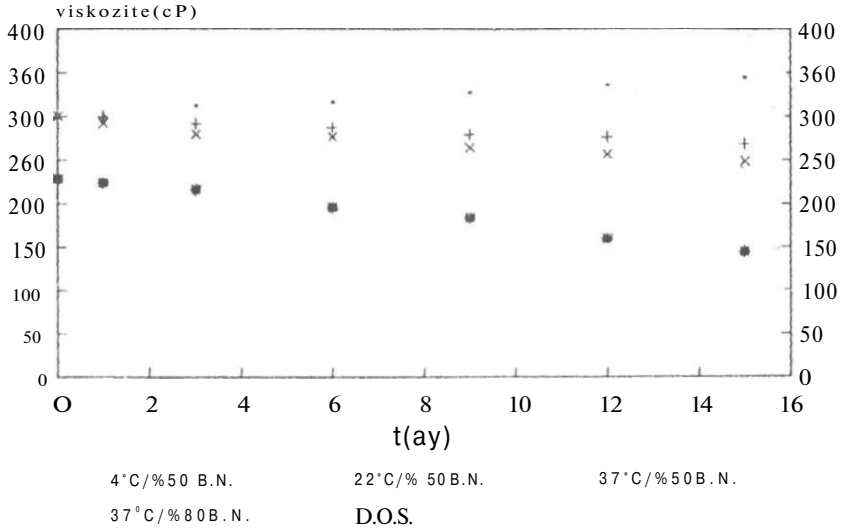
bir artış gözlenmiştir (Şekil 3,4). Genel olarak bu preparatların 4 °C, 22 °C ve D.O.S.'nda gösterdiği viskozite değişimi diğer preparatlara göre daha az olmuştur. D kodlu preparatta 37 °C ve değişken oda sıcaklığında kalıcı faz ayrışmaları ortaya çıktığından teste devam edilememiş, 4 °C'de bekletilen örneğin viskozitesinde artış gözlenmiştir. (Şekil 5).

IB- pH değeri değişimleri

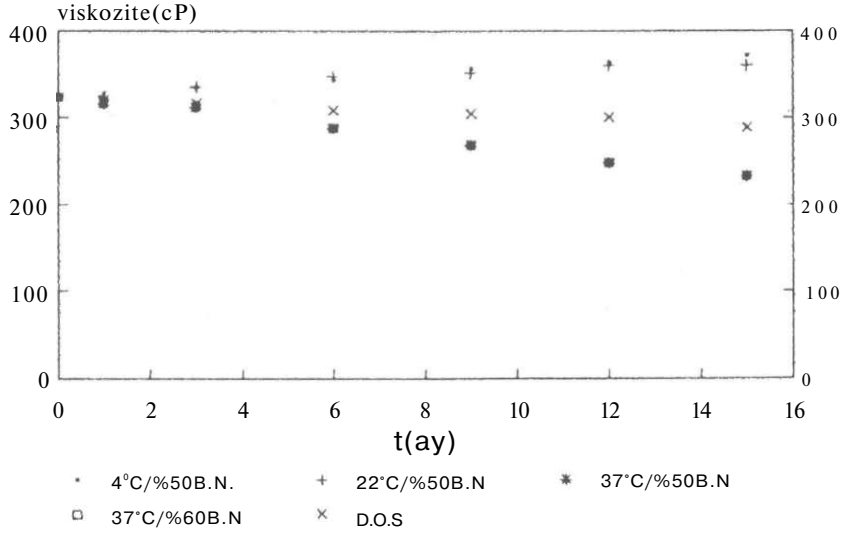
Preparatta pH değişimi hem fiziksel hem kimyasal stabiliteyi etkilediğinden sürekli kontrol altında tutulmalıdır. pH değişimi başlıca etken maddenin kimyasal stabilitesini bozarak izomerizasyona sebep



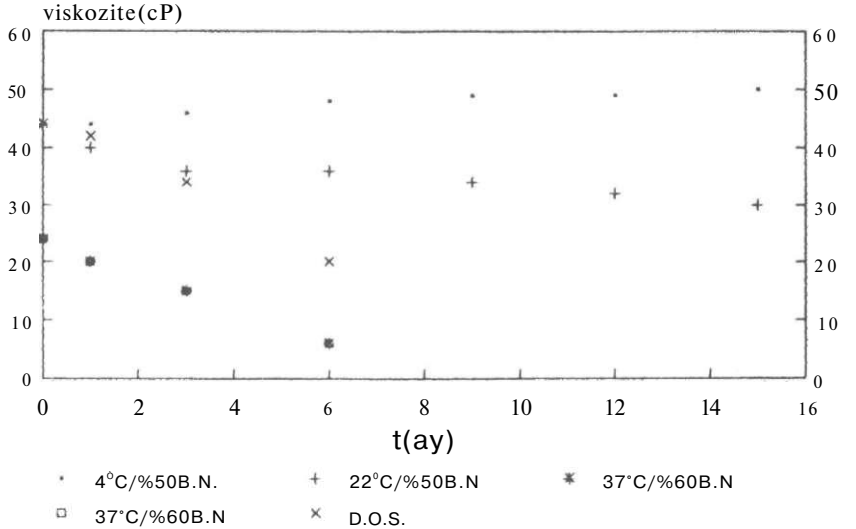
Şekil 2. B₁ kodlu preparatın viskozitesinin çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak değişimi.



Şekil 3. B₂ kodlu preparatın viskozitesinin çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak değişimi.



Şekil 4. C kodlu preparatın viskozitesinin çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak değişimi.



Şekil 5. D kodlu preparatın viskozitesinin çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak değişimi.

olabildiği gibi emülsiyonlarda flokülasyon ve koalesansa da neden olabilmektedir. Bu nedenle stabilite testleri süresince kontrol edilmesi gereken bir parametredir (16). Seçilen preparatlarda zamana ve depolama ortamlarına bağlı olarak pH değişimleri saptanarak Tablo 1'de topluca gösterilmiştir.

Bu sonuçlara göre; A, B₁, B₂, C kodlu preparatlarda pH değerlerinin değiştiği gözlenmiştir. Bu durum, 22 °C ve 4 °C'deki örneklerle karşılaştırma yapıldığında 37 °C'dekilerle daha belirgindir. D kodlu preparat ise yağlı bir yapıda olduğundan pH ölçümü mümkün olmamıştır.

IC- Sedimentasyon oranlarının (sediment hacmi / toplam hacim) değişimi

Zamanla çökmeyi ve faz ayrışmasını kontrol etmek amacıyla yapılan sedimentasyon oranlarının çeşitli stabilite koşullarında gösterdikleri değişim Şekil 6-8'de görülmektedir. A kodlu preparat 37 °C'deki iki ortamda daha hızlı çökme göstermektedir (Şekil 6). B₁ kodlu preparatın ise tüm stabilite koşullarında aynı derecede çökme gösterdiği gözlenmiştir (Şekil 7). B₂ kodlu preparatın sedimentasyon analizlerinde çökme değil kaymaklanma olduğu gözlenmiştir (Burada, sedimentasyon oranı = kaymaklanma hacmi / süspansiyonun toplam hacmi'dir). Bu preparatta farklı stabilite ortamlarına bağlı olarak ilk 45 günde farklı sedimentasyon oranları gözlenirken sonrasında çok fazla değişim gözlenmemiştir (Şekil 8).

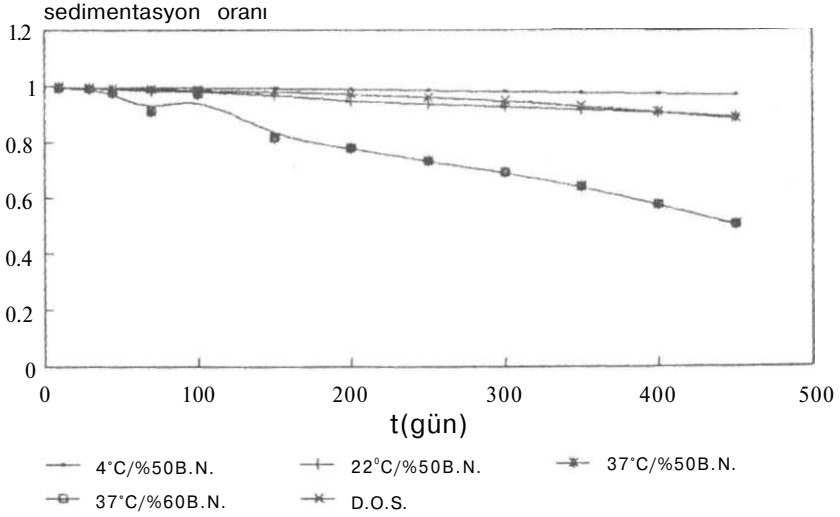
C ve D kodlu preparatlarda ise emülsiyon yapısında oldukları için homojenite kontrolleri yapılmıştır. C kodlu preparatın stabilite incelemeleri süresince bütün ortamlarda homojenitesini koruduğu saptanmıştır. D kodlu preparat ise 37 °C ve D.O.S.'nda kuvvetli faz ayrışmaları göstermiştir. 37 °C'de bekletilen preparatta bu olay 30 gün sonra, D.O.S.'nda bekletilen preparatta ise 90 gün sonra gözlenmiştir.

ID- Partikül büyüklüğü ve dağılımının değişimi

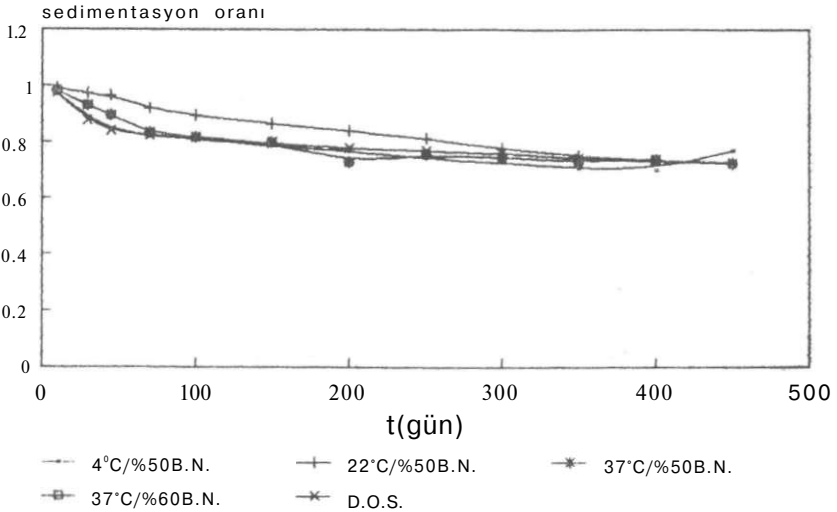
Partikül büyüklüğü çökme olayına, çökme hızına, viskozluğa ve etken maddenin kimyasal stabilitesine etkiyen bir faktör olduğu için stabilite testlerinde kontrolü mutlaka yapılması gereken bir husustur. Ayrıca preparattaki kristalleşme, kristal büyümesi, polimorfizm hem kimyasal hem de fiziksel stabilite açısından sakıncalar doğu-

Tablo I. Preparatların çeşitli stabilite koşullarında pH değişimleri.

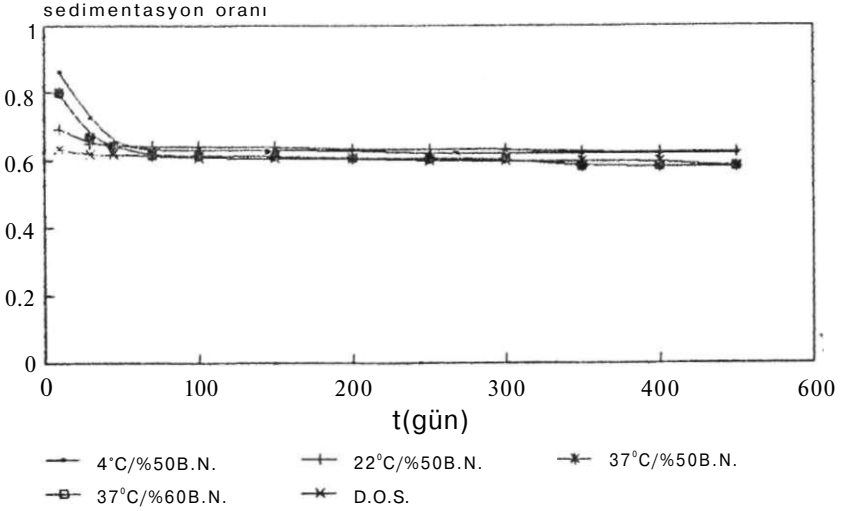
Preparat Kodu	Ortam	Süre (Ay)						
		0	1	3	6	9	12	15
A	4°C / % 50 B.N.	6.6	6.6	6.6	6.5	6.5	6.4	6.4
	22°C / % 50 B.N.	6.6	6.6	6.5	6.4	6.3	6.2	6.2
	37°C / % 50 B.N.	6.6	6.5	6.2	5.6	5.4	5.1	4.9
	37°C / % 60 B.N.	6.6	6.5	6.2	5.8	5.5	5.1	5.0
	D.O.S.	6.6	6.6	6.5	6.3	6.2	6.1	6.0
B₁	4°C / % 50 B.N.	4.7	4.7	4.7	4.6	4.7	4.6	4.6
	22°C / % 50 B.N.	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7	4.7
	37°C / % 50 B.N.	4.7	4.7	4.6	4.5	4.5	4.5	4.4
	37°C / % 60 B.N.	4.7	4.7	4.6	4.5	4.5	4.4	4.4
	D.O.S.	4.7	4.7	4.7	4.7	4.6	4.6	4.6
B₂	4°C / % 50 B.N.	5.8	5.8	5.8	5.7	5.7	5.6	5.6
	22°C / % 50 B.N.	5.8	5.8	5.7	5.7	5.6	5.6	5.5
	37°C / % 50 B.N.	5.8	5.7	5.6	5.5	5.3	5.2	5.2
	37°C / % 60 B.N.	5.8	5.8	5.6	5.5	5.4	5.3	5.2
	D.O.S.	5.8	5.8	5.7	5.7	5.6	5.6	5.6
C	4°C / % 50 B.N.	7.7	7.7	7.8	7.8	7.8	8.0	8.0
	22°C / % 50 B.N.	7.7	7.7	7.7	7.8	7.8	7.9	8.0
	37°C / % 50 B.N.	7.7	7.7	7.8	7.9	8.1	8.3	8.5
	37°C / % 60 B.N.	7.7	7.7	7.8	7.9	8.1	8.3	8.4
	D.O.S.	7.7	7.7	7.7	7.8	8.0	8.1	8.2
D	4°C / % 50 B.N.	Preparat, yağlı bir yapıda olduğundan pH ölçümü mümkün olmamıştır.						
	22°C / % 50 B.N.							
	37°C / % 50 B.N.							
	37°C / % 60 B.N.							
	D.O.S.							



Şekil 6. A kodlu preparatın sedimentasyon oranlarının, çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak değişimi.



Şekil 7. B, kodlu preparatın sedimentasyon oranlarının, çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak değişimi.



Şekil 8. B₂ kodlu prepratin sedimentasyon oranlarının, çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak değişimi.

rur. Buca bağlı olarak etken maddenin kimyasal stabilitesi bozulur, çökeltme hızı değişir, kekleşme görülebilir, viskozluk değişir; bu özellikle süspansiyonlarda birçok sakınca doğurmaktadır.

Emülsiyonlarda ise damlacık büyüklüğünde değişimler kremalaşmaya, flokülasyona, koalesansa hatta inversiyona bile neden olabilmektedir.

Araştırmamızda incelediğimiz preparatların çeşitli stabilite ortamlarında zamana bağlı olarak partikül büyüklüklerindeki değişim Tablo II'de yer almaktadır.

Bu değerlere göre; A ve B₁ kodlu preparatların ortalama partikül iriliğinde artışın en çok 4 °C'de en az ise 22 °C'de bekletilen örnekte olduğu; B₂ kodlu preparatta ise yine en az partikül büyümesinin 22 °C'de bekletilen örnekte, en fazla büyümenin ise 4 °C ve 37 °C de bekletilen örneklerde olduğu gözlenmiştir.

C kodlu preparatın farklı ortamlarda bekletilen örneklerinin damlacık büyüklüğü, belirgin bir değişim göstermemiştir. D kodlu preparatta ise damlacık büyüklüğünde gözlenen en az değişim 4 °C ve 22 °C'de bekletilen örneklerde olmuştur. 3. aydan itibaren 37 °C ve D.O.S.'nda bekletilen örneklerde kuvvetli ve kalıcı faz ayrışmaları olduğundan teste devam edilememiştir.

Tablo II. Preparatların partikül büyüklüklerinin çeşitli stabilite koşullarında değişimi (um olarak)

Preparat Kodu	Ortam	Süre (Ay)						
		0	1	3	6	9	12	15
A	4°C/ % 50 B.N.	3.37	4.28	4.98	6.24	7.63	8.34	8.91
	22°C/ % 50 B.N.	3.37	3.61	3.59	4.03	3.73	3.95	3.82
	37°C / % 50 B.N.	3.37	3.45	3.61	3.97	4.72	5.25	5.89
	37°C/ % 60 B.N.	3.37	3.45	3.61	3.97	4.72	5.24	5.89
	D.O.S.	3.37	3.75	3.54	3.92	4.32	4.32	4.71
B ₁	4°C/ % 50 B.N.	9.23	10.14	11.29	11.82	12.76	14.81	16.43
	22°C./ % 50 B.N.	9.23	9.48	10.44	9.89	10.65	10.14	10.83
	37°C/ % 50 B.N.	9.23	9.81	10.28	11.34	12.41	13.52	14.89
	37°C/ % 60 B.N.	9.23	9.81	10.28	11.34	12.41	13.52	14.89
	D.O.S.	9.23	9.46	9.74	9.92	10.71	11.07	10.92
B ₂	4°C/ % 50 B.N.	18.78	18.19	19.72	20.85	21.74	23.17	24.21
	22°C/ % 50 B.N.	18.78	18.64	18.91	19.27	19.83	19.18	19.65
	37°C / % 50 B.N.	18.78	19.21	20.83	21.22	23.86	25.43	26.13
	37°C / % 60 B.N.	18.78	19.21	20.83	22.11	23.86	25.43	26.13
	D.O.S.	18.78	18.92	19.23	19.71	20.26	20.47	20.94
C	4°C / % 50 B.N.	Preparatın damlacık büyüklüğü, testlerin başlangıcında ve sonunda 1 um'nın altında olduğundan belirgin bir değişme izlenememiştir.						
	22°C / % 50 B.N.							
	37°C/ % 50 B.N.							
	37°C/ % 60 B.N.							
	D.O.S.							
D	4°C/ % 50 B.N.	14	14	15	13	16	15	18
	22°C/ % 50 B.N.	16	14	16	18	18	17	81
	37°C / % 50 B.N.	14	18	Kuvvetli faz ayrışmasından dolayı saptanamadı.				
	37°C/ % 60 B.N.	14	18					
	D.O.S.	14	16					

Tüm bu fiziksel kontrollerden elde edilen bulgulara göre;

A, B₁, B₂ ve C kodlu preparatların fiziksel olarak en stabil oldukları ortamın 22 °C'de % 50 bağıl nem içeren ortam olduğu, D kodlu preparato ise 4 C'de % 50 bağıl nem ve 22 C'de % 50 bağıl nem içeren ortam olduğu ve D kodlu preparatin sıcaklığa karşı aşırı hassas olduğu ve hemen fazlarının ayrıştığı gözlenmiştir.

Yapılan bu incelemeler sonucunda, ülkemizde üretilen sıvı dispersiyon yapısındaki prepatatlardan özellikle emülsiyon yapısında olanların, ortamın farklı nem ve sıcaklığına karşı, süspansiyon tipindeki preparatlardan daha fazla duyarlılık gösterdiği gözlenmiştir. Bu durum emülsiyonların, süspansiyonlardan daha hassas bir fiziko-farmasötik yapıya sahip olduklarını, dolayısıyla ülkemiz iklim koşullarında farklı davranış sergilediklerini ortaya koymaktadır.

Süspansiyon yapısında olan A, B₁ ve B₂ kod numaralı preparatlardan elde edilen fiziksel stabilite bulguları arasındaki farklılıklar, bu preparatların değişik firmalardan kaynaklanmalarına, dolayısı ile değişik formülasyon yapılarına sahip olmalarına bağlanmıştır. Buna karşılık, özellikle süspansiyon tipindeki bu preparatların, emülsiyon tipindeki C ve D kodlu perparatlarla karşılaştırıldığında, fiziksel stabilitelerinin daha iyi olduğu gözlenmektedir.

Emülsiyon yapısında olan C ve D kodlu preparatlardan C kodlu preparato, D kodlu preparata göre daha uygun fiziksel dayanıklılık gösterdiği saptanmıştır. Farklı etken madde içeren ve farklı firmalara ait olan bu iki preparatın stabilitelerindeki değişkenliklerin tamamen formül yapılarından kaynaklandığı düşünülmektedir.

II- Kimyasal stabilite testleri

A- Uzun süreli stabilite testleri

Kimyasal stabilitede başlıca preparatın içindeki etken maddenin bozunma durumu, miktarı ve oluşan ürünler saptanarak, kinetik ve matematik olarak olaylar zinciri açıklanır (17). Çalışmamızda buldukları ortamlardan çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığına gelmesi beklenen preparatlarda yapılan etken madde miktar tayinlerine göre preparatların içerdiği etken madde miktarlarının zamanla çok fazla değişmediği gözlenmiştir (Tablo III). Bununla birlikte, karşılaştırma yapılacak olursa A, B₁, B₂ ve C kodlu preparatların 37 °C'de daha az stabil oldukları, buna karşın bu sıcaklıkta referans olarak bekletilen saf

Tablo III. Preparatların etken madde miktarlarının çeşitli stabilite koşullarında gösterdikleri değişimler (% miktar olarak).

Preparat Kodu	Ortam	Süre (Ay)					
		1	3	6	9	12	15
	4°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
A	22°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	100.0	98.8	99.6	99.5
	37°C / % 50 B.N.	100.0	99.8	99.6	99.3	99.0	98.8
	37°C / % 60 B.N.	100.0	99.7	99.5	99.4	99.0	98.9
	D.O.S.	100.0	100.0	99.8	99.7	99.5	99.3
B₁	4°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8
	22°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	100.0	99.9	99.7	99.4
	= 37°C / % 50 B.N.	100.0	99.5	99.1	98.6	98.2	97.9
	37°C / % 60 B.N.	100.0	99.6	99.1	98.7	98.3	98.1
	D.O.S.	100.0	100.0	99.9	99.7	99.6	99.3
B₂	4°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.8
	22°C / % 50 B.N.	100.0	99.9	99.8	99.6	99.6	99.7
	37°C / % 50 B.N.	100.0	99.5	99.2	98.7	98.2	97.7
	37°C / % 60 B.N.	100.0	99.4	99.1	98.7	98.2	97.8
	D.O.S.	100.0	100.0	99.8	99.6	99.3	99.0
C	4°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	22°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	100.0	99.8	99.7	99.5
	37°C / % 50 B.N.	100.0	99.7	99.4	99.1	98.7	98.3
	37°C / % 60 B.N.	100.0	99.8	99.5	99.3	98.9	98.5
	D.O.S.	100.0	100.0	99.7	99.4	99.2	98.9
D	4°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	99.4	99.0	98.7	98.3
	22°C / % 50 B.N.	100.0	100.0	99.5	98.9	98.5	98.2
	37°C / % 50 B.N.	100.0	99.8				
	37°C / % 60 B.N.	100.0	98.7				
	D.O.S.	100.0	99.3				
				98.6	dolaylı etken madde miktarındaki değişim izlenmemiştir.		

etken maddelerinde herhangi bir bozunma olmadığı gözlenmiştir. D kodlu preparatın 37 °C ve D.O.S.'nda fiziksel stabilitesinde görülen kuvvetli bozunmadan dolayı kimyasal stabilitesi gözlenmemiştir. Ancak bu preparatın da referans saf etken maddesinde değişik ortamlarda herhangi bir bozunma gözlenmemiştir.

B- Hızlandırılmış stabilite testleri

Araştırmada kullanılan 5 preparat hızlandırılmış stabilite testlerine tabi tutulduğunda, uygulanan yüksek sıcaklıklarda preparatın sıvı kısmının buharlaşarak preparatın fiziksel vasıflarının testlere imkan bırakmayacak şekilde bozulmakta olduğu saptanmıştır. Buna bağlı olarak yüksek sıcaklıklarda partiküller topaklanmakta ve büyük agregatlar oluşmaktadır. Fazlarda ayrışma olurken preparatın redisperse olması ve örnek alınması tamamen imkansızlaşmakta, dolayısıyla kimyasal stabilite incelemelerinin yapılması mümkün olmamaktadır.

Sonuç olarak; stabilite incelemelerinde özellikle sıvı dispersiyonlarda fiziksel ve kimyasal stabiliteyi birbirinden bağımsız olarak incelemek hatalı olmaktadır. Kimyasal ve fiziksel stabilite çoğunlukla birbirine bağlı bir olgudur. Fiziksel olarak stabil olmayan bir preparatta kimyasal stabilite testlerinin yapılması çalışmamızda da ortaya çıktığı gibi anlamsız olmaktadır.

Araştırmamızda örnek aldığımız süspansiyon ve emülsiyonların genel olarak oda sıcaklığında fiziksel ve kimyasal stabilitelerinde büyük değişiklikler gözükmemesine rağmen, ülkemizin bazı yörelerinde görülen düşük veya yüksek sıcaklıklardaki ortamlarda hızla ve kullanılamayacak derecede, özellikle fiziksel bozunma gösterdikleri izlenmektedir. Bu nedenle memleketimizde kullanılacak sıvı dispersiyonlar gibi hassas bir dengeye sahip ilaçların formülasyon ve stabilite araştırmalarının memleketimizin değişik iklim koşullarının gözününe alınmasıyla yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Canefe, K., Amoksisilin Trihidrat Tabletlerinin Formülasyon Parametreleri, Stabilite kinetiği ve Çözünme Hızı ile İlgili Çalışmalar, Doçentlik Tezi, A.Ü. Ecz. Fak. (1980).
2. Mollica, J.A., Ahuja, S., Cohen, J., Stability of Pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, 67, 443-455 (1978).
3. Thoma, K., Arzneimittelstabilität, Deutscher Apotheker Vertrieb, Frankfurt a.M., 16 (1978).

4. Cooper, M.S., *Quality Control in the Pharmaceutical Industry. Vol II*, Academic Press, New York, 142 (1973).
5. Rawlins, E.A., *Bentley's Textbook of Pharmaceutics*, 8 th ed., Macmillan Pub. Co., New York, 140 (1977).
6. Canefe, K., *Bir Kuru Süspansiyon Formülasyonunda Fiziksel Stabilité Üzerinde Arařtırmalar*, *Ankara Ecz. Fak. Mec*, 12, 6-19 (1982).
7. Lachman, L., Liberman, H.A., Kanig, J.I., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 2 nd ed., Lea and Febiger, Philadelphia, 165 (1976).
8. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16 th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 322 (1980).
9. Boehlert, J.P., *Differences and Similarities in Release and Stability Testing*, *Pharm. Techn.*, 7, 26-32 (1983).
10. Tingstad, J.E., *Physical Stability Testing of Pharmaceuticals*, *J. Pharm. Sci.*, 53, 955-962 (1964).
11. Garrett, E.J., *Stability of Oil-in-Water Emulsions*, *J. Pharm. Sci.*, 54, 1557-1570 (1965).
12. Higuchi, T., *Some Physical Chemical Aspects of Suspension Formulations*, *J. Amer. Pharm. Ass. Sci. Ed.*, 46, 657-660 (1958).
13. Canefe, K., *Biopharmazeutisch relevante Eigenschaften von Suspensionen zur oralen Medikation*, *Diss.*, ETH-Zürich (1974).
14. Kassem, M.A., Maltha, A.G., *Rheological Studies on Dispersions of Polyvinylpyrrolidone I. General Flow Characteristics*, *Pharm. Acta. Helv.*, 45, 18-27 (1970).
15. Higuchi, W.I., Stelhe, R.G., *Rheometric Study of Particle-Particle Interactions in Suspensions*, *J. Pharm. Sci.*, 54, 265-269 (1965).
16. Jones, R.D.C., Matthews, B.A., Rhodes, C.T., *Physical Stability of Sulfaquanidine Suspensions*, *J. Pharm. Sci.*, 59, 518-520 (1970).
17. Tingstad, J.E., Dudzinski, J., Lachman, L., Shami, E., *Simplified Method of Determining Chemical Stability of Drug Substances in Pharmaceutical Suspensions*, *J. Pharm. Sci.*, 62, 1361-1363 (1973).