

## SON AMERİKAN FARMAKOPESİ YÖNÜNDEN PARANTERAL ÇÖZELTİLER

*Prof. Dr. Enver İZGÜ*

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Teknoloji Kürsüsü

*Ass. Nurten KAYNAR*

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
Farmasötik Teknoloji Kürsüsü

Çalışmalarımızda yol gösterici olarak sık sık başvurduğumuz kitapların başında farmakopeler gelmektedir. Çeşitli ülkelerce ve belirli aralarla çıkarılan bu farmakopelerden biri olan USP'nin XX. sayısı çıkmış bulunmaktadır. Bu farmakope daha önceki sayılarda olmayan bazı değişiklikleri içermektedir. Daha önce NF ve USP'nin ayrı kitaplarda bulunmasına karşılık yeni USP XX'de her iki resmi yayın aynı kitapta yer almıştır. Amerikan farmakope komisyonu, hekim ve eczacılara tatbikat yönünden yol göstermek, uyarmak ve hastaları bilinçlendirmek yönünden ayrı bir kitap çıkarmak ihtiyacını duymuştur. Bu nedenle XX. Amerikan farmakopesi yanında DI "Dispensing Information" adıyla bir kitap daha çıkartmıştır. Bu kitap iki bölüm içermektedir. Birincisi hekimlere ilacın özellikleri hakkında açıklayıcı bilgi veren kısım, ikincisi klinikte çalışan eczacılara bilgi veren kısımdır ki, burada özellikle hastaya verilecek bilgiler ve kullanma esnasında alınacak tedbirler açıklanmıştır. Eczacılık yönünden çok değerli bilgiler içermektedir. Bu suretle Amerikan farmakopesi bir resmi standartlar bildirişi olarak kalmaya özen göstermiş, kullanılışa ait bilgileri ayrı bir kitaba bırakmıştır.

Parantral preparat içeriği yönünden USP XX incelenildiğinde aşağıdaki veriler elde edilmiştir.

USP XX'de biyolojikler olarak adlandırılan aşılardan, toksoidler vb'leri de dahil olmak üzere 436 tane parantral preparat bulunmakta olup, bu preparatlar başlıca beş gruba altında incelenmektedir.

1. Hazır enjeksiyonluk çözelti ve emülsiyonlar birinci grubu teşkil etmekte olup 257 tanedir. Farmakopede "----- Injection" başlığıyla verilmektedir.

2-Tampon, seyreltici veya diğer ilave maddeleri içermeyen, uygun çözücü ilave edildikten sonra enjeksiyona müsait çözelti veren kuru katı veya konsantre sıvılar ikinci grubu oluşturmaktadırlar. Bu gruptaki preparatlar farmakopede "Steril -----" başlığı altında verilmektedir. USP XX'de bu gruba giren 40 preparat bulunmaktadır.

3-İkinci gruptaki preparatlara benzerler, ancak bir veya daha fazla tampon, seyreltici veya diğer katkı maddelerini içerirler. Farmakopede "----- for injection" başlığıyla verilen bu preparattan 43 tane bulunmaktadır.

4-Dördüncü grubu uygun bir ortamda süspansiyonu yapılan katılar oluşturmaktadır. Damara ve spinal kanala uygulanamayan bu preparatlar farmakopede "Sterile ----- suspension" başlığıyla geçmektedir. Farmakopede iki tanesi yağlı süspansiyon olmak üzere toplam 21 tane preparat bulunmaktadır.

5-Kuru katılar: Uygun vehikül ilavesiyle süspansiyonlardan istenen şartları yerine getirirler. "Steril ----- for suspension" başlığı altında geçen bu gruba ait 1 preparat bulunmaktadır.

Bu farmakopede bulunan geniş hacimli IV çözeltiler, enjeksiyonluk çözeltilere uyarlar ancak 100 ml veya daha geniş hacimli kaplara konulurlar.

Yukarıda verilen bu beş gruba biyolojikler olarak adlandırılan antitoksinler, kan ve türevleri, immün serumları, toksinler ve aşılardan dahil edilmemektedirler. Bu preparatlar USP XX'de genel bilgiler "1041 biologics" başlığıyla açıklanmaktadır.

Enjeksiyonluk preparatları uyması gereken kurallar farmakopede genel bilgiler bölümünde bulunmaktadır. Bu bölümde sırasıyla aşağıdaki bilgiler yer almaktadır:

Su ile hazırlanmış enjeksiyonluk için kullanılacak çözücülerin pirojen testine uygunluk göstermeleri gerekmektedir. Farmakopede pirojen testi için genel olarak tavşan testi, yerine göre de limulus testi önerilmiştir. Monografa özel olarak belirtilmedikçe preparatlarda enjeksiyonluk su kullanılır. İzotonikliği sağlamak için yeterli miktarda sodyum klorür kullanılabilir. Özel monografında aksi belirtilmedikçe enjeksiyonluk sodyum klorür veya enjeksiyonluk ringer çözeltisi, enjeksiyonluk suyun hepsi, ya da bir kısmı yerine kullanılabilir.

İlave edilen diğer katkı maddeleri için de farmakopede ayrı bir bölüm bulunmaktadır.

Sulu olmayan enjeksiyonlarda bitkisel orjinli sabit yağlar kullanılmaktadır. Kokusuz ve tatsız olmalıdırlar, mineral yağlar başlığı altında bulunan katı parafin için verilen testlere uyarlar. Bu yağlar için sabunlaşmayan maddeler ve serbest yağ asitleri için sınırlar verilmiştir. Sulu olmayan sıvıların "vehiküllerin" enjeksiyonluk miktarları terapötik yönden emniyetli miktarlardır.

Enjeksiyonluk preparatların stabilitesini ve yararlanımını arttırmak için ilave edilen maddeler (monograflarda yasak edilmedikçe) kullanıldıkları miktarlarda zararsızdırlar, terapötik etki, yöntem ve testlere cevabı etkilemezler. 5 ml den fazla hacimde verilecek enjeksiyonluk preparatlarda ilave maddelerin seçimi ve kullanımında özel dikkat gerekli olduğunu farmakope özellikle belirtmiştir.

Etken maddenin kendisi bakteriyostatik olmadıkça veya monografta özel bir istek bulunmadıkça çok dozluk kaplarda bulunan enjeksiyonluk preparatlara mikroorganizma üremesini önlemek için, sterilizasyon metoduna bakılmaksızın, uygun antibakteriyel madde ilave edilmiştir. Bu maddeler mikroorganizmayı öldürecek veya üremesine engel olacak konsantrasyonda olmalıdır. Bir paranteral çözeltiliye antibakteriyel maddeler konya dahi yine sterilizasyona tabi tutulacaktır. Paranteral preparatların konacağı kaplarda bulunan havanın boşaltılmasını veya inert gazla yer değiştirilmesini USP XX önermektedir.

Enjeksiyonluk preparatlar için kullanılacak kapaklı kaplar preparatın güç, kalite ve saflığını değiştirecek şekilde preparatla fiziksel, kimyasal reaksiyona girmemelidir (saklama, taşıma, kullanma sırasında). Her preparat için tercih edilen cam tipi monografında verilmektedir. Kaplarda istenen özellikler farmakopenin ayrı bir bölümünde açıklanmıştır.

Uçları ısı ile eritilerek kapatılan kaplar ile tıpa ile kapatılan kaplar bulaşmayı ve madde kaybını önleyecek şekilde kapatılmış olmalıdırlar. Çok dozluk kaplar, kaba zarar vermeden iğne ile içindeki maddenin çekilmesini temin etmelidirler.

Steril katıların bulunduğu kaplar için de aynı koşullar geçerlidir. Bu kaplar uygun çözücü ilavesinden sonra sterilite bozulmadan çözelti veya süspansiyonun alınmasını sağlamalıdırlar.

Paranteral preparatların konacağı kapların hacimleri, içlerine konacak miktar ve fazlalık miktarının ne olacağı (viskoz ve akıcı sıvılar için) ve bunların kontrolü de farmakopede verilmektedir.

Paranteral preparatların etiketinde preparatın adı, sıvı preparatsa etken maddenin birim hacimdeki konsantrasyonu, kuru preparatsa etken maddenin miktarı, verilmiş yolu, saklama koşulu, son kullanma tarihi ve üretici veya dağıtıcının adı, kot "seri" numarası bulunmalıdır. Çözelti halindeki bir preparatın monografında verilmemiş birim hacminde bulunan diğer maddelerin

konsantrasyonları (pH ve izotoni ayarlayıcılar hariç) verilmelidir. Çözücü ilavesi gereken preparatlarda herbir maddenin miktarı, öngörülen seyreltici bileşimi, çözeltilinin elde edilecek son hacmi, fiziksel görünümü ve saklama koşulları bulunmalıdır.

Tek dozluk kaplara konan preparatlar 1 lt'den fazla değildirler. İntraspinal ve intrasisternal veya peridural preparatlar sadece tek dozluk kaplara konurlar. Özel monografisinde başka şekilde belirtilmedikçe çok dozluk kaplar 30 ml'den fazla hacimde olamazlar.

Hemodializ veya irrigasyon çözeltileri çabuk boşalacak şekilde ve 1 lt'den fazla hacimde ambalajlanırlar.

Kullanılma anında sulandırılan preparatlarda hazırlanmış halde iken gözle görünen herhangi bir kalıntı ve yabancı danecik bulunmamalı ve saf su berraklığında olmalıdır.

USP XX'de bulunan paranteral preparatlar pH ları yönünden incelendiklerinde aşağıdaki sınırlar saptanmıştır:

pH'ı verilen 315 preparattan 192 tanesi pH 7.4'ün altında, 31 tanesi pH 7.4'ün üstünde, 92 tanesi de pH 7.4 ün hem altında hem de üstündeki pH da hazırlanabilir durum göstermektedir. Bunlardan değişik yolla kullanılan enjeksiyonluk preparatların pH'larına Tablo I de birkaç örnek verilmiştir.

PREPARATIN ADI	pH	KULLANILIŞ YOLU
İnsülin	2.5-3.5 7.0-7.8	(Asidik) Subkütan (Nötral)
Fenobarbital sodyum	9.2-10.2	İntramüsküler İntravenöz
Streptomisin sülfat	5. -8.	İntramüsküler
Haloperidol	3.2-3.6	İntramüsküler
Doksisiklin hidrat	1.8-3.3	İntravenöz infüzyon
Dietilstilbestrolfosfat	9. -10.5	İntravenöz infüzyon
Klortiazidsodyum	9.2-10	İntravenöz
Klorfeniraminmaleat	4. -5.2	İntravenöz, intramüsküler, subkütan
Kortikotropin.	3. -7.	İntramüsküler İntravenöz

Tablo 1: Bazı preparatların pH'ları ve kullanılış yolları

Yukarıdaki verilerde görüldüğü gibi parenteral yolların cinsine göre enjeksiyonluk çözeltileri için belirlenmiş pH sınırı önerilmemiştir.

#### KAYNAKLAR.

1. United States Pharmacopeia XX. Mack Pub. Co., Easton Pa., 18042, 1980.
2. United States Pharmacopeia Dispensing Information, Easton, Mack Printing Company, 1981.