

OFTALMİK PREPARATLAR

Prof. Dr. Tanver Doğanay *

Oftalmik preparatlar lokal etki için göze uygulanan steril preparatlardır. Oftalmik çözeltiler, oftalmik süspansiyonlar, oftalmik merhemler, oftalmik spreyler, oftalmik yeni sürekli etkili ilaç şekilleri (örn. Occusert) göze uygulanan ilaç şekilleridir. Göz fiziksel ve kimyasal etkilerden, mikroorganizmalardan, özenle korunması gereken çok nazik bir organdır. Psödomonas aeruginosa, Stafilocokus aureus, E. koli, Aspergillus niger, Kandida albikans göz için tehlikeli mikroorganizmalardır. Özellikle psödomonas aeruginosa körlük yapabilir. Bu nedenlerle göz preparatları steril olmalıdır ve çok dozlu olan göz prearatlarına, kullanma esnasındaki olası mikroorganizma bulaşmaları nedeniyle antimikrobiik madde konulmalıdır.

Göz preparatlarının uygun şekilde hazırlanması, uygulanması ve bunun yanında biyoyararlanımının daha iyi kavranması için göze ait aşağıdaki bilgilerin göz önüne alınması gereklidir.

Cul de sac'in maksimum hacmi 30 μL , göz yaşı hacmi ise 7 μL dir. Oysa çözelti halindeki bir göz preparatının bir damlasının hacmi 50-75 μL dir. Bu nedenlerle göze uygulanan bir göz damlasının büyük bir miktarı drenajla boşak gider, dolayısıyla yüzey etkin madde kullanarak damla hacmini azaltmakla ve derişik hazırlamakla biyoyararlanım artmaktadır. Örneğin 5 μL 1.61×10^{-2} M Pilokarpin nitrat ve 25 μL 1.10×10^{-2} M Pilokarpin nitrat çözeltileri, iki ayrı denek grubuna uygulandığında, etkin maddenin göz yaşı filminde oluşturduğu derişim açısından incelendiğinde, her iki uygulama sonunda göz yaşı filmindeki pilokorpin derişimleri eşit olmaktadır, diğer bir ifade ile % 38 fazla madde ile 3 kat fazla konsantrasyon elde edilebilmektedir.

32 °C'de göz yaşıının yüzey gerilimi 46 mN m^{-1} , yüzet etkin madde içermeyen göz damlasının yüzey geriliminin bu değerden çok daha fazla olacağından (suyun yüzey gerilimi 73 mN m^{-1}) damla hacmi de büyük olacaktır (suyun damla hacmi 50 μL). Viskozluğu artırmak için kullandığımız polimerler, göz damlasının yüzey gerilimini bir miktar düşürmekle birlikte, yüzey etkin madde özelliği olan ve koruyucu olarak kullanılan benzalkonyum klorür göz dammasına % 0.01 oranında ilave edildiğinde yüzey gerilim $30-35 \text{ mN m}^{-1}$ 'e kadar düşmektedir ve damla hacmi % 50 oranında azalabilmektedir (20-30 μL).

Göz yaşıının viskozluğu 1.02 - 1.9 cP arasında değişir. Kornea ve göz yaşıının sıcaklığı ise 32 °C civarındadır.

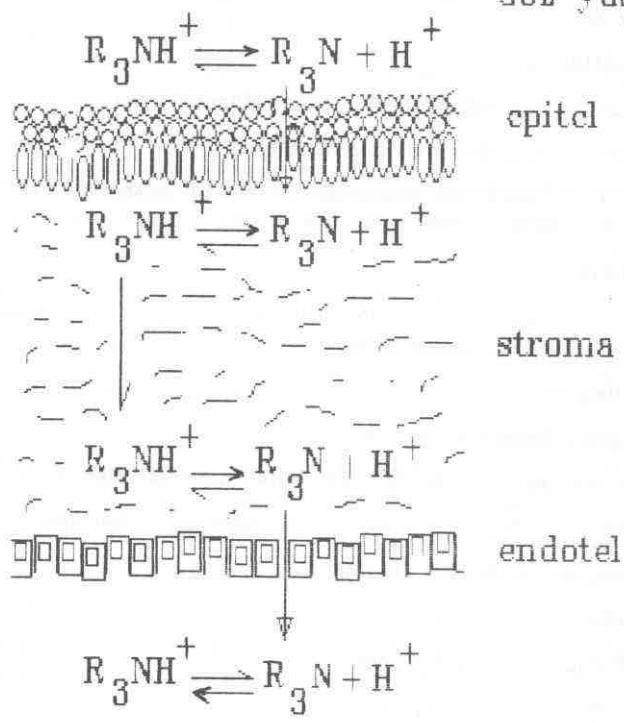
1.1. TOTAL ABSORBSİYONA ETKİYEN FAKTORLER

Gözde total absorbsiyon içinde, en fazla olanı **Korneal Absorbsiyon**'dur; skleral ve konjunktival absorbsiyon daha azdır.

G. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

- Korneada bulunan lipofilik ve hidrofilik katmanlar, ilaçların emilmesini etkiler.
- Lipofilik (yağda iyi çözünen ilaçlar) hidrofilik ilaçlara göre daha iyi emilirler.
- Noniyonik moleküller iyonik olanlara göre daha iyi emilirler.
- Oftalmik ilaçlar, genellikle zayıf baz özelliğinde olduğundan, düşük pH da (3 - 4) iyi çözünmelerine ve stabil olmalarına karşın, fizyolojik pH da (7.4) iken daha iyi emilirler.
- Göz preparatları stabil olmalı, ve iyi biyoyararlanım sağlanmalıdır. Prokain, tetrakain, kokain gibi lokal anestezikler, pilokarpin, fizostigmin ve neostigmin gibi miotikler, atropin, skopolamin gibi midriatikler alkaloid yapısındadır ve bunların çözünürlüğü pKa değerinin altında pH ya bağımlı olarak artmaktadır. Düşük pH da iyonik halde çözünen zayıf baz yapısındaki maddelerin stabil oldukları pH da genellikle yine düşük pH lar olmaktadır (pH 3-4 gibi). En stabil olduğu pH da çözeltide iyonik halde bulunan madde molekülleri noniyonik olanlara göre çok fazla olduğundan emilmeleri de azalmaktadır. Çünkü iyonik haldeki moleküllerin membrandan geçmeleri noniyonik olanlara göre çok daha az olmaktadır (Şekil 1). Göz yaşının pH sı 7.3 ile 7.7 arasında olduğu göz önüne alınırsa, etken maddenin daha az stabil olduğu bu pH daki çözünürlüğü daha düşük olmakta, noniyonik olarak çözünen madde moleküllerinin tüm çözünen moleküllere oranı daha fazla olmakta ve dolayısıyla daha iyi oküler biyoyararlanım göstermektedir. Örneğin, pH 6.5 da hazırlanan bir pilokarpin göz damlasından korneal emilme, pH 4 de hazırlanana göre 8 kat fazla olmaktadır. Bu nedenle stabilité üzerinde fazla bir mahzur oluşturmayan, ancak emilmenin iyi olması için çözelti ve sulu süspansiyonlarında fizyolojik pH ya yakın bir pHının seçilmesi uygun olabilir. Bu yaklaşım Euhydrie olarak tanımlanır. En stabil olduğu pH ile fizyolojik pH arasında, stabilité açısından fazla mahzur oluşturmayan bir pH seçilebilir, özellikle taze hazırlanan ve hemen kullanılacak olan göz damlaları bu yaklaşımından yararlanılarak fizyolojik pH ya daha yakın hazırlanırsa biyoyararlanım daha fazla olmaktadır. Bu düşüneneden hareketle, salt stabilité göz önüne alınarak formüle edilen ticari preparatlara göre taze hazırlanıp hemen verileceğinden - stabil pH öncelikli olmadan eczanede kurallara uygun olarak hazırlanan göz damlalarının daha etkin olacağı söylenebilir. Pilokarpin HCl göz damyasının göz basıncını düşürme etkinliğinde bu durum kendisini kolayca belli eder. (Şekil 1)
- Çözelti ve sulu süspansiyon halindeki göz damlalarında tampon kuvvetli emilmede etkin rol oynayabilir. Gerek iritasyonun az olması gerekse göz yaşı ile karışlığında göz yaşı pH sına uyum sağlamaası için göz damyasının tampon kuvvetinin olağanlar ölçüsünde düşük olması istenir.
- Emilmenin fazla olması için çözeltiyi konsantre hazırlayıp yüzey etken madde kullanarak damla hacmini küçütmekle biyoyararlanım artmaktadır.
- Göze uygulanacak çözeltilerin vizkozlukları 15-25 cP olacak şekilde hazırlanıklarında etken maddenin cul ve sac içinde kalma süresi uzayağından biyoyararlanım artmaktadır.

Göz yaşı



Şekil : 1 Alkaloid Bazlarının intraoküler penetrasyonu

1.2. ÖKÜLER TOKSİSİTE VE İRİTASYON

Öküler ilaç şekillerinde kullanılan yardımcı maddelerin toksik olmaması ve gözü tahrış etmemesi istenir. Müstahzarın formülasyonu aşamasında kullanılacak yardımcı maddelerin toksisiteleri ve iritasyonları literatür araştırmasından sonra deyisel olarak da incelenir. Toksisite ve iritasyon özelliklerinin incelenmesinde albino tavşanlar kullanılır. Bu hayvanlara uygulanan test materyelleri veya göz preparatlarının bunların konjunktiva, kornea ve irislerinde yaptıkları reaksiyonlar üç haftalık bir süre içinde gözle ve biomikroskopik olarak incelenir. Öküler ilaç şekillerinden başka, bu testler, kontakt lens çözeltileri için de uygulanabilir.

1.2.3. GÖZ PREPARATLARINDA KULLANILAN ETKİN MADDELER

Miotikler :

Pilocarpin, karbakol, ekotropat, demekaryum, fizostigmin, neostigmin.

Midriatikler ve sikloplejikler (kuvvetli ve uzun süreli midriatikler)

Atropin, hiyosiyamin, homatropin, skopolamin, siklopentolat, ökatropin, oksifennyum, nafazolin

Antienflamatuvularlar :

Prednisolon asetat (%1), hidrokortizon, deksametazon (% 0.1) Medrison.

Antiinfektifler (antibiyotik, antiviral, antibakteriyel)

Gentamisin (% 0.3), Tobramisin, Kloramfenikol (% 0.5), Idoksuridin (herpes simplex virusuna karşı), sulfosetamid (% 10), neomisin.

Lokal antiseptikler :

Tiomersol, benzalkonyum klorür, klorheksidin, benzotonyum klorür, fenil merküri nitrat, fenil merküri esetat, gümüş nitrat

Antiglaukoma ilaçları :

Timolol, Pilocarpin, Betaksolol, Bunolol.

Ameliyatöncesi ve sonrası kullanılan lokal anestezikler :

Kokain, tetrakain (% 0.5), proparakain (% 0.5), benoksinat, fenakain.

Diagnostik Amaçla Kullanılan İlaçlar :

Sodyum fluoressein (% 0.5 - % 2)

Astrenjanlar : Konjunktivitlerde kullanılır.

Çinko oksit (0.25)

Adrenerjikler : Epinefrin bitartarat (%2), fenilefrin HCl (% 2.5)

1.4. OFTALMİK İLAÇ ŞEKİLLERİ

1.4.1 - Oftalmik çözeltiler

1.4.2 - Oftalmik Süspansiyonlar

1.4.3 - Oftalmik merhemler.

1.4.4. - Oftalmik sürekli etkili ilaç sistemleri. (Occusert, vb)

Bu sistemler, denetimli ilaç salan yeni taşıyıcı sistemleri konusunda anlatılmıştır.

1.4.5. - Intra okuler çözeltiler : Göz ameliyatlarında kullanılan steril, izohidrik, izotonik, partiküllerinden arındırılmış ayrıca antimikrobiyal madde içermeyen çözeltilerdir.

1.4.5.1. - Yıkama çözeltileri : Ameliyat yerini yıkama durulama için 15-500 ml arasında kullanılır. Izotonik NaCl'ün korneal epitel için toksik olduğu gösterilmiştir. Glutation, bikarbonat ve adenozin taşıyan Ringer çözeltisi, korneal epitelyum için çok uygun olduğundan tercih edilmektedir.

- 1.4.5.2. - Miotik çözeltiler : Minimum hacimde yeterli ilaç içeriği olan birim doz (unit doz) halinde hazırlanır. Asetil kolin klorür, karbakol bu amaçla kullanılan maddelerdir. Steril, izotonik tamponlanmamış, izohidrik, partiküllerinden arındırılmış olmalıdır. Bu çözeltilere antimikrobiik madde konmaz.
- 1.4.6. - Göz spreyleri : Bir defada belirli bir dozu verebilen, göz için tasarlanmış, göze lokal olarak uygulanabilen spreylerdir.

1.4.1. - OFTALMİK ÇÖZELTİLER

Oftalmik çözeltiler en fazla kullanılan göz preparatlarıdır. USP XXI'de 48 oftalmik çözelti monografi vardır. Genellikle çözücü sudur, çok az kullanılmakla birlikte çözücüsu su olmayan çözeltiler de vardır. Bunlardan daha sonra bahsedilecektir.

Oftalmik çözeltilerin hazırlanmasında aşağıdaki hususlar göz önünde tutulmalıdır:

- Sulu çözeltileri mutlak suretle otoklavda sterilize edilmelidir ve çok dozluk olanlarına, her bir kullanılmada damlalıklık mikroorganizma bulaşması ve çoğalmasına olasılığına karşı antimikrobiik madde konmalıdır.
- İşı ile sterilizasyona dayanıklı olmayan maddelerin oftalmik sulu çözeltileri tek dozluk hazırlanmalı ve antimikrobiik madde konup aseptik koşullarda süzme ile sterilize edilerek önceden ısı ile sterilize edilmiş olan kaplarına konmalıdır. Damlalıkları da ısı ile sterilize edilmelidir.
- Ameliyat için kullanılan oftalmik çözeltiler steril izotonik ve tek dozluk olmalı fakat antimikrobiik madde içermemelidir.
- Sulu çözeltileri göz yaşı sıvısı ile kolayca karışır fakat drenajla çok çabuk atıldığından doku ile temas süresi azdır. Bu nedenle, temas süresini artırmak üzere viskozluq artırıcı olarak metil selüloz (MC), Hidroksipropil metil selüloz (HPMC), Hidroksi propil selüloz (HPC), Polivinil alkol (PVA) kullanılarak viskozluq 15-25 cP'a çıkarılabilir.
- Izotonik olması yeğlenmekle birlikte, hafif hipotonik veya hipertonik olabilir. % 0.9 a/h sodyum klorür çözeltisi (286 mosmol /kg) izotoniktir. Göz, hipertonik çözeltilere, hipotoniklere nazaran daha fazla dayanır. Sodyum klorür çözeltisi için gözde ağrı sınırı % 0.7 - 1.4 a/h (225-430 mosmol /kg) derişimleri arasındadır. Göz damlalarının tonositeleri 250-350 mosmol /kg arasında olabilir.
- Biyoyararlanımın iyi olması için stabil olduğu pH yanında fizyolojik pH da göz önüne alınmalı, en stabil olduğu pH ile fizyolojik pH (isohydrie) arasında bir pH seçilmelidir (euhydrie). Özellikle taze hazırlanıp hemen kullanılacak göz damlalarında stabil oldukları pH dan ziyade fizyolojik pH göz önüne alınırsa oküler biyoyararlanım daha fazla olmaktadır.
- Stabil oldukları pH göz önüne alınırsa pH 5 ile 10 arasında hazırlanan göz damlaları fazla bir ağrıya neden olmaz. Örneğin atropin sülfat 4-5.5., tetrakain 4-6 pH lara ayarlanabilir. Tampon olarak fosfat, asetat, asetat - borat , borat tamponları kullanılabilir. Tamponlar, terapötik aktivitetenin hep aynı olması için, ilaçın稳定性sinin sağlanması, ağrı ve benzeri rahatsızlıklarını azaltmak amacıyla kullanılır. Göze uygulandığında göz yaşı ile karışınca, fizyolojik pH ya kolaylıkla yaklaşabilmesi için tampon kapasitesinin düşük tutulması yeğlenmelidir.

USP de göz daması olarak kullanılacak bazı maddeler, uygun taşıyıcı sistemi ve antimikrobiik maddeler göz önüne alınarak gruptara ayrılmıştır.

A - 1. GURUP İLAÇLAR :

Bu guruptaki ilaçlar pH 5.0'te saklanmalıdır. Çünkü ilacın bu pH'da serbest baz halinde çökmesi ve iritan özellik göstermesi önlendi olur. Böylece pH 5.0'te hazırlanan bu çözelti göze tatbik edildiğinde, gözyaşı ile yavaş yavaş seyrelecek ve çökmeden yavaş yavaş oluşan baz halindeki etken madde gözü tahrif etmeksiz etkili olacaktır. Bu gurup ilaçların koruyucularla geçimsizlikleri göz önüne alınarak iki ayrı alt grupta (1- A ve 1- B) çalışmaları uygundur.

1 - 1 - A GURUBUNDAKI İLAÇLAR (Tuz halinde):

Kokain
Dibukain
Etilmorphin (Dionin)

Prokain
Tetrakain (Pantokain)

Çinko klorür

1 - A Grubundaki ilaçlar için tampon çözelti (pH 5.0) :

Borik asit 1.9 g
Benzalkonyum klorür 1/10.000
Steril distile su y.m. 100 ml

2 - 1 - B GRUBUNDAKI İLAÇLAR (Tuz halinde) :

Fizostigmin
Fenilefrin
Epinefrin (Adrenalin)
Pilocarpin nitrat

1 - B Grubundaki ilaçlar için tampon çözelti (pH 5) :

Borik asit 1.9 g
Sodyum sülfit (susuz) 0.1 g
Fenil merküri nitrat 1/50.000 g
Steril distile su 100 ml

B - 2. GURUP İLAÇLAR :

Bu gurup ilaçların en dayanıklı oldukları pH 2.0 - 3.0'tır. Fakat bu ilaçlar bu pH'larda iyonize halde olduklarıdan, en düşük terapötik etkiye sahiptirler. Yeterli fizyolojik etki ile birlikte stabiliteleri göz önüne alınarak bu ilaçların çözeltilerinin pH 6.5 tampon çözeltisinde hazırlanmaları gerekmektedir.

2. GRUP İLAÇLAR (Nitrat hariç, tuz halinde) :

Atropin

Efedrin

Homatropin

Penisilin

Pilotropin

2. Gurup ilaçlar için tampon çözelti (pH 6.5)

Sodyum asitfosfat H₂O 0.644 g

Disodyum fosfat. 7 H₂O 0.536 g

Sodyum klorür 0.500 g

Disodyum etilendiamin tetraasetat 0.100 g

Benzalkonium klorür 1/10.000

Steril distile su y.m. 100 ml

NOT : Stok çözelti şişeleri kapatıldıktan sonra 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilebilir. Bir diğer sterilizasyon yöntemi de, koruyucu taşıyan stok çözeltiler içinde en az 30 dakika kaynatmaktadır.

GÖZ DAMLALARI İÇİN KULLANILABİLEN İZOTONİK SODYUM KLORÜR ÇÖZELTİSİ

Sodyum klorür 0.9 g

Benzalkonium klorür 1/10.000

Steril distile su y.m. 100 ml

NOT : Gümüş nitrat çözeltisini izotonik yapmak için sodyum klorür kullanılmamalıdır. Bu amaçla sodyum nitrat ve koruyucu olarak fenil merküri nitrat kullanılabilir.

1.4.1.1 - ECZANEDE OFTALMİK ÇÖZELTİLERİN HAZIRLANMASI

- Etkin madde sterilizasyona dayaklı ise, önceden distile su ile yıkanıp durulanmış bir erlende formüle göre çözelti hazırlanır. (Çok dozlu bir preparat ise uygun taşıyıcı ve koruyucu seçilmelidir.)
- Yıkanıp distile su içinde kaynatılmış ve sonra distile su ile yıkanıp durulanmış şişeye, hazırlanmış olan çözelti, ucunda membran filtre tutucusu olan özel enjektörle süzülerek doldurulur.

- Şişenin ağızı tıpa ve vidalı kapakla kapatılır. Vidalı kapak bakalit veya polipropilen, tıpa polipropilen olursa uygun olur.
- Damlalık iyice yıkanır, distile su ile durulanır, kağıda sarılır (damlalıklı şişe olursa aynı şekilde yapılır).
- Otoklavda 121°C de 15 dakika boyunca sterilize edilir.
- Etiketlenir, hastaya verilir.

1.4.2. OFTALMİK SUSPANSİYONLAR

Oftalmik çözeltiler kadar geniş bir kullanım alanına sahip olmamakla birlikte korneal temas süresi oftalmik çözeltilerden daha fazla olduğundan daha uzun etki veda-ha fazla biyoyararlanım gösterirler. Etkin madde suda çözünmeyorsa veya çözelti halinde stabil değilse tercih edilir. Etkin madde suda stabil değilse stabil olan fakat çözünmeyen bir bileşigi, (örneğin, o etkin maddenin bir esteri) süspansiyon halinde hazırlanabilir.

Öküler antienflamatuvlar amaçla kullanılan, prednizolon asetat, deksametazon ve fluorometalon gibi steroidler süspansiyon olarak hazırlanırlar. Çünkü bunların suda çözünen tuzlarının antienflamatuvlar potensi daha düşük ve gözde emilmeleri de daha azdır.

Oftalmik süspansiyonlar, sterilité, antimikrobiik maddelerle koruma, tonosite, tamponlama, viskozluk, ambalajlama açısından oftalmik çözeltilerin göstermesi gereken özellikleri aynen göstermelidir. Oftalmik süspansiyonlarda da oftalmik çözeltilerde olduğu gibi aynı tip kap ve damlalıklar kullanılır.

Bunlara ek olarak oftalmik süspansiyonlar etkin maddenin kimyasal yapısı, partikül iriliği ve süspansiyon ajanları açısından gözü tahriş etmemelidir. Seçilen süspansiyon ajanları doku ile geçimli olmalıdır.

Oftalmik Süspansiyonların formülasyonlarında dikkat edilecek hususlar,

- Prednizolon deksametazon gibi sıvağda çok güç çözünen etkin maddeler, oftalmik süspansiyon olarak hazırlanmak istendiğinde partikül büyüklükleri 20 µm nin altında olacak şekilde mikronize edilirler, 40-50 µm dek büyük partiküller gözü tahriş edebilirler; tahriş sonucu artan göz yaşı ile kolaylıkla dışarı akabilirler. Öküler süspansiyonlarda bazı kaynaklara göre partiküllerin % 80 den fazlasının 20 µm den küçük, bazlarına göre de % 90 dan fazlasının 10 µm den küçük, partiküllerden oluşması istenmekte, geri kalan partiküllerin büyüklüklerinin ise 40 µm yi geçmemesi istenir. Böylece irritasyon minimum olmaka ve prekorneal alanda yeterli çözünme hızına erişilebilmektedir. 3 µm nin altında iken partiküller çözeltilerde olduğu gibi drenajla kısa sürede dışarı atılabilirler.
- Cul de sac içinde partiküllerin belirli bir hızda çözünmeleri gerektiğinden, özellikle güç çözünen maddeler için biyoyararlanım, etkin maddenin partikül büyüklüğüne bağlı olabilir. Cul de sac içinde partiküllerin kalma sürelerine bağlı olarak doku ile ilaçın temas süreleri çözeltilere göre daha fazla olacağından biyoyararlanımları da daha fazladır. İlaç çözelti halinde absorbe edilmekte ve çözelti fazında eksilen

etkin madde süspansiyon partiküllerinden çözünme ile yenilenmektedir. Bu yenilenme hızı partiküllerin spesifik yüzey alanlarının büyüklüğü ile artlığından emilme de partikül büyülüğe bağlı olmaktadır. Optimum partikül büyülüğe sahip iyi hazırlanmış bir süspansiyondan optimum yararlanım ve aktivite alınabilecektir.

- İyi formule edilmeyen süspansiyonlarda güç çözünen etkin maddeler için oküler biyoyararlanım sorunu olabilir. Etkin madde ne kadar fazla ve hızlı çözünürse aköz humordan emilme de buna bağlı olarak artmaktadır.
- Polimorfizm göz önüne alınmalıdır, iyi formüle edilmeyen süspansiyonlarda partikül büyümesi olabilmektedir.
- Taşıyıcısı su olan süspansiyonlar kullanılır, içinde süspande edici, disperse edici, tonotır ayarlayıcı, pH ayarlayıcı maddeler ve antimikrobiik maddeler bulunur. Geçerliğinde yüzey etkin ve antioksidan maddeler konabilir.
- Süspande edilmiş partiküller topaklanmamalı, redispersiyon özelliği uygun olmalıdır. Çaklalarınca hemen homojen bir süspansiyon oluşturmalı ve bu halini uzun süre devam ettirebilмелidir.
- Ortam olarak PH stabilité eğrisinin, pH sı etkin maddenin stabil olduğu ve fizyolojik pH ya yakın olan tarafı tercih edilmelidir.
- Ozmotik değeri açısından fizyolojik değerden fazla sapmamalı yani hafif hipotonik - hipertonik arasında, tercihan izotonik olmalıdır. Taşıyıcı ortam düşük ve belirli bir tampon kapasitesine sahip olmalıdır.

1.4.2.1 - Bazı oftalmik süspansiyon örnekleri :

- **Tetrasiklin HCl oftalmik süspansiyonlar** : Plastibas ve sıvı vazelin içinde % 1 tetrasiklin HCl taşırl. Taşıyıcısı yağ olan bir süspansiyondur.
- **Polimiksin B - Neomisin - Hidrokortizon oftalmik süspansiyon**
- **Deksamatazon oftalmik süspansiyon** : % 0.1 deksametazon içerir, konjunktivitisde, korneal travmalarda ve antienflamatuvlar olarak kullanılır.
- **Prednisolon asetat - Sulfasetamid sodyum oftalmik süspansiyonu**: Lokal enfeksiyonlara karşı ve antienflamatuvlar etki istenidine kullanılır.

1.4.3. - OFTALMİK MERHEMLER

Oftalmik merhemler de diğer oftalmik preparatlar gibi steril olmalıdır. İlaç salımı daha yavaş ve daha sürekli olduğundan, bu ilaç şeklinde etkin maddenin doku ile temas süresi daha uzun ve total biyoyararlanım daha fazladır. Oftalmik merhemlerde salınan ilaç miktarı, ilaçın merhem sıvağı içindeki konsantrasyonuna, ilaç miktarı, ilaçın merhem sıvağı içindeki konsantrasyonuna, sıvağdaki çözünürlüğe ve buradaki difüzlenebilirliğine bağlıdır.

Partiküller 25 μ m den küçük olmalı ve 40 μ m den büyük etkin madde partikülü bulunmamalıdır. Aynı zamanda yabancı partikül taşımamalıdır. Etken madde sıvağı içine ya çözelti veya mikronize toz halinde ilave edilerek homojenize edilir. Bunların viskozitelerinin 32 °C'de 300 -1000 cP (mPa) arasında olması tavsiye edilmektedir.

Oftalmik merhemlerde gözü tahiş etmeyen sıvağlar kullanılır. Bu sıvağlar da hidrokarbon sıvağları veya bunların çeşitli kombinasyonları olabilir. Örneğin, koyu sıvı parafin : beyaz vazelin (40 : 60), göz yaşı ile daha kolay karışabilmeleri için bun sıvağların susuz lanolin ile kombinasyonları uygun olmaktadır. Ayrıca, bunlara % 1 oranında kolesterol ilavesi de önerilmektedir.

Bu tür oftalmik merhem sıvağlarına örnek olarak aşağıdaki formül verilebilir.

Setil alkol	3 k
Lanolin	7 k
Sıvı parafin (kivamlı)	30 k
Beyaz vazelin	60 k

Hidrokarbon tipi sıvağlarla hazırlanan oftalmik merhemler etkin madde ısıya dayanıklı ise kuru ısı ile 170°C'de 2 saat süre ile sterilize edilebilirler. Aksi halde sıvağlar kuru ısı ile önceden sterilize edildikten sonra, aseptik koşullarda merhem hazırlanıp önceden sterilize edilmiş kaplarına doldurulurlar ve ionizan ışınlarla kabında sterilize edilirler. Bu tür sıvağlarla hazırlanan merhemlere antimikrobiik madde olarak klorbutanol, fenil merküri borat (FMB), fenil merküri asetat (FMA), fenil merküri nitrat (FMN), metil paraben (MP), propil paraben (PB) konabılır.

Su içinde yağ emülsiyonu (Y/S) sıvağları ve yağ içinden su emülsiyonu (S/Y) halindeki taşıyıcılar yağlı taşıyıcılara (hidrokarbon sıvağları) göre daha az kullanılmaktadır. Bu tür sıvağlarla hazırlanan merhemler ısı ile sterilize edilemezler. Yağlı faz, gereklilik sulu faz ayrı ayrı sterilize edildikten sonra aseptik koşullarda önceden sterilize edilmiş olan kaplarına doldurulurlar ve kaplarında iken ionizan ışınlarla sterilize edilirler. Aseptik koşullarda hazırlanan bu merhemlerde koruyucu olarak genellikle benzalkonium klorür, tiomersol, fenil etil alkol kullanılır.

Göz merhemlerinin hazırlanmaları : Göz merhemleri aseptik odalarda hazırlanıp doldurulur. Sistem, merhem sıvağı içinde çözünüp tek faz oluşturan etken madde taşıyorsa, maddeler sıcakta eritilip 0.2 - 0.45 μ m por çaplı membran filtrelerden süzülerek (aseptik koşullarda) doldurulabilmektedir. Eğer taşıyıcı vazelinse, vazelin eritilerek süzülür, kuru ısı sterilizasyonu ile etüvde sterilize edilir. Eğer etkin madde kuru ısıya dayanıklı ise hazırlanan merhem kuru ısı sterilizasyonu ile sterilize edilebilir ve aseptik koşullarda homojenize edildikten sonra önceden sterilize edilmiş tüplerine doldurulur. Eğer etkin madde kuru ısı sterilizasyonuna dayanıklı değilse steril kristallendirme yöntemi ile elde edilen mikronize toz aseptik koşullarda steril merhem sıvağı ile karıştırılarak aseptik koşullarda - laminar hava akımında önceden sterilize edilmiş tüplere doldurulur. Ancak sterillik açısından sorunlar oluşabilir. Tüplere doldurulduktan sonra bunların ısı ile sterilize edilmeleri mümkün değildir. Bu halde iken ancak iyonize edici ışınlarla (radyasyonla) sterilize edilebilirler.

Donanımı uygun bir eczane böylesi bir preparat yapma gereği duyulursa, Vazelin, veya vazelin + sıvı parafin eritilir, kuru ısı sterilizasyonu yapılır. Maddenin cinsine göre sterilize edilmiş etken maddeler ile sıvağ laminar hava akımı altında çevreden iyice izole edilmiş ortamda ezilerek karıştırılır. Homojenize edilir. Steril plastik enjektöre alınır, sterilize edilmiş tüpe laminar hava akımında doldurulur.

Göz merhemlerinde sterilite testi : Sterilite testi için merhemden belirli bir miktar alınır izopropil miristat gibi hem etken maddeyi hem de sıvayı çözene ve önceden süzülüp sterilize edilmiş bir çözücü içinde çözülür. Bu çözelti 0.22 veya 0.45 µm por çaplı membran filtre takılmış steril bir enjektör yardımı ile süzülür ve özel besi yerlerine inoküle edilerek mikroorganizma üremesi gözlenir. Eğer izopropil miristatta etken madde çözünmezse o zaman sıvıağ çözünüp alınır, etken madde çözündüğü steril çözücüde çözülür, hem sıvığa hem de etken madde çözeltisine aynı deneyle uygulanır.

1.4.3.3. BAZI OFTALMİK MERHEM ÖRNEKLERİ

- Atropin sülfat oftalmik merhemi	% 0.5 - % 1
- Kloramfenikol oftalmik merhemi	% 1
- Klortetrasiklin oftalmik merhemi	% 1
- Gentamisin sülfat oftalmik merhemi	% 0.3
- Idoksuridin oftalmik merhemi	% 0.5
- Hidrokortizon asetart oftalmik merhemi	% 1.5
- Deksametonyum sodyum fosfat oftalmik merhemi	% 0.05

1.5. OFTALMİK PREPARATLARDA KALİTE KONTROLLERİ

Göz preparatlarının formüleşyonlarının geliştirilmesinde sorunsuz olarak üretimlerinde ve kalite kontrollerinde aşağıda belirtilen yönlerden tayin ve ölçümleri yapılır.

- Sterilizasyon testleri ve preparatın içерdiği antimikrobik maddelerle ilgili mikrobiyolojik testler
- Etken maddelerin ve antimikrobik maddelerin miktar tayinleri
- Kap içindeki ürünün miktarı
- Berraklılık durumu ve yabancı partikül içeriği
- Osmalite, tonosite, pH, tampon kapasitesi ve viskozluk ölçümleri
- Yüzey gerilim, damla hacmi, yoğunluk, refraksiyon, iletkenlik ölçümleri
- Merhemler ve süspansiyonlar için etken madde partikül büyülüklüğü dağılımı ve uygulanabilirliği
- Süspansiyonlar için tekrar disperse olabilirliği (redispersibilite)

1.6. OFTALMİK İLAÇ ŞEKİLLERİNDE KULLANILAN KORUYUCULAR

Fenil merkürü nitrat (FMN)	:	% 0.002 - % 0.005
Fenil merküri esatat (FMA)	:	% 0.002 - % 0.005
Fenil merküri borat (FMB)	:	% 0.002 - % 0.005

Bunlar uzun süre kullanılan göz damlalarında bulunduğuunda göz merceği üzerinde cıva birikimine neden olabilir. Bu olay **Merkurialentis** olarak bilinir.

Tiomersal : (Yukarıdakilerden daha dayanıklıdır) : % 0.01

Klorbutanol : (pH < 5 de stabil) : % 0.5 (Dikkat çözünürlüğü :

% 0.7) Otoklavda sterilize edilemez; HCl verir pH yi düşürebilir, böylece ilaçın stabilitesi azalabilir.

Fenil etil alkol :

Metil paraben, Propil paraben : P. hidroksi benzoil asit metil ve propil esterleridir. Metil paraben % 0.03 - % 0.1, propil paraben % 0.01 - % 0.02 oranında kullanılır. Non iyonik yüzey etkin maddeler etkisini azaltmaktadır.

Benzalkonyum klorür : Aynı zamanda katyonik yüzey etken madde olduğundan penetrasyonu kolaylaştırır ve göz damlasının damla ağırlığını azaltır. Genellikle % 0.01 oranında kullanılır. Pseudomonas aeruginosa bu maddeye karşı dirençlidir ancak EDTA (0.03) ilavesi ile bu direnç kırmakta ve benzalkonyum klorür bu mikroorganizmaya oldukça etkin olmaktadır.

Benzetonyum klorür : Benzalkonyum klorüre benzer aktivitededir, aynı oranlarında kullanılır

Klorheksidin : Benzalkonyum klorür ve tiomersolden daha az toksiktir.

Polyquad : Oftalmik ilaç şekilleri için kullanılmaya başlanmış yeni bir quarterner amonyum bileşigi germisitdir. Benzalkonyum klorürden 10 kez daha az toksiktir. Göz dokularına, özellikle korneaya yayılıp emilmezler. Yumuşak kontakt lens çözeltilerinde kullanıldıklarında merceğe (lense) absorbe veya absorbe olmaları diğerlerine göre çok daha düşüktür. Üstelik bu koruyucunun duyarlılaşma özelliği de olmadığından bu gün için ideal koruyuculardandır, genellikle % 0.01 oranında kullanılır.

1.7. GÖZ DAMLALARI NASIL UYGULANMALIDIR

1. Eller yıkanmalı
2. Bir elle alt göz kapağı yavaşça aşağı çekilmeli
3. Eğer damlalık ayrı ise, şişeye batırılmadan lastik silinip şişeye daldırılarak göz daması damlalığına alınmalı
4. Damlalığı gözün üstüne yaklaştırıp, kirpiklere, parmağa değdirmeden alt göz kapağının içine sadece birer damla damlatılmalı. Bu esnada göz kırıştırılmalı göz yuvası oynatılmamalı.
5. El çekilip gözler açık tutulmalı ve en az 30 saniye kırıştırılmamalı kırıştırma gevşek ve yavaş yavaş olmalıdır. Göz kapakları gevşek olarak kapatıldıktan sonra göz yuvarı sağa sola, aşağı yukarı yavaşça yukarı hareket ettirilmeli.

6. Damlalık ucu aşağıya gelecek şekilde kutuya konmalı, şişenin kapağı kapatılmalıdır.
7. Damlalık hiç bir yüzeye deşdirilmemelidir.
8. Damlalık kullanmadan sonra yıkanmamalıdır, içeriye başsaltılıp konmalıdır.
9. Eğer damlalık kapağa bağlı ise hiç bir yere deşdirmeden şişenin ağızına kapatılmalıdır.
10. Rengi değişmiş göz daması kullanılmamalıdır.
11. Göz daması açıldıktan sonra bir hafta içinde kullanılmalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır.
12. Aynı tertipte birden fazla göz daması varsa bunlardan biri bitmeden diğerini kullanılmamalı.
13. Eğer aynı tertipte birden fazla farklı tipte göz daması varsa ve bunlar birlikte kullanılacaksa, biri kullanıldıktan sonra diğerinin kullanılması için aradan 10 -15 dakika geçmelidir.
14. Göz damasının uygulanmasında ayna karşısında deneyim kazanma faydalı olabilir.

1.8. OFTALMİK MERHEMLER NASIL UYGULANMALIDIR

1. Eller yıkanmalıdır.
2. Tüpün ağızı açılmalıdır
3. Elin biri ile alt göz kapağı yavaşça aralanmalıdır.
4. Karşıya bakar şekilde gözleri kırıştırmadan sakin şekilde açık tutulup, tipten 0.5 cm kadar merhem sıkılmalı ve alt göz kapağının içine bulaştırılmalıdır. Tüp ucunun kirpik, göz kapağı ve parmağa değmemesine dikkat edilmelidir.
5. Göz kapakları yavaşça kapatılıp, gözler kapalı iken göz yuvarları, yavaş yavaş hareket ettirilmelidir.
6. Göz kapakları kapalı iken, parmakla yavaşça masaj yapar gibi bastırılarak merhemin göz içinde dağılması sağlanmalıdır.
7. Merhemin kapağı kapatılmalıdır.
8. Gerek tüp kapağının oyuk yeri gerekse tüpün ucu hiçbir yüzeye ve parmağa deşdirilmemelidir.
9. Eğer tüp ilk defa kullanılıyorsa kapağı açılıp, ilk 0.5 cm'si alınıp atılmalıdır. Çünkü buharlaşmadan dolayı tüp ucuna yakın yerinde kuruma, katılışma olabilecektir.
10. Aynı merhem bir haftadan fazla kullanılmamalıdır ve soğutucu (buzdolabı) içinde +5, + 10 °C de muhafaza edilmelidir.
11. Eğer birden fazla aynı göz merhemi varsa birini bitirmeden diğerine bağlanmamalıdır.

12. Eğer birden fazla ayrı ayrı göz merhemleri varsa ikisinin uygulanmaları arasında 10 - 15 dakika süre konmalıdır.
13. Merhemin akıcılığını, sürülebilirliğini artırmak yani viskozluğunu düşürmek için elde birkaç dakika tutularak ısıtılmasının yararlı olacağı düşünülmelidir.
14. Ayna karşısında uygulama pratiği yapmak yararlı olabilir.
15. Görmede sorun yarattıkları için genellikle gece uygulanmalıdır.

FARMASÖTİK TEKNOLOJİDE SIKLIKLA KULLANILAN ETKEN MADDELERİN SULU ÇÖZELTİLERİNDEKİ SODYUM KLORÜR EŞDEĞERLERİ (E) DONMA NOKTASI ALÇALMALARI (D)

MADDE ADI	% 1		IZOTONİK DERİŞİM %	E
	E	D		
Adrenalon HCl			4.24	
Alfaprodin HCl	0.190	0.105	4.98	0.180
Altın sodyum tiyomalat	0.100	0.061		
Amantadin HCl	0.310	0.180	2.95	0.310
Amfetamin HCl			2.64	
Amfetamin fosfat	0.340	0.200	3.47	0.260
Amfetamin sülfat	0.220	0.129	4.23	0.210
Amilokain HCl	0.220		4.98	0.180
Aminoasetik asit	0.410	0.235	2.20	0.410
Aminofilin		0.098		
Aminohippurik asit	0.130	0.075		
Aminosalisilat sodyum		0.170	3.27	
Amobarbital sodyum	0.250	0.143	3.6	0.250
Amonyum karbonat	0.700	0.405	1.29	0.700
Amonyum klorür	1.120		0.80	1.120
Amonyum laktat	0.330	0.185	2.76	0.330
Amonyum nitrat	0.690	0.400	1.30	0.690
Amonyum sülfat	0.550	0.135	1.68	0.540
Ampisilin sodyum	0.160	0.090	5.78	0.160

Amprotoprin sülfat			5.90	
Anilerdin HCl	0.190	0.104	5.13	0.180
Antimon potasyum tartarat	0.180			
Antipirin	0.170	0.100	6.81	0.130
Apomorfin HCl	0.140	0.080		
Arjinin glutamat	0.170	0.97	5.37	0.170
Asetazolamit sodyum	0.230	0.135	3.85	0.230
Asetilsistein	0.200	0.113	4.58	0.200
Asetrizoat metiglutamin	0.080		2.12	0.070
Asetrizoat sodyum	0.100	0.055	9.64	0.090
Askorbik asit		0.105	5.05	
Atropin metilbromür	0.140		7.03	0.130
Atropin metilnitrat			6.52	
Atropin sülfat	0.130	0.075	8.85	0.100
Bakır sülfat	0.180	0.100	6.85	0.130
Barbital sodyum	0.300	0.171	3.12	0.290
Basitrasin	0.050	0.030		
Bengal kırmızısı	0.070	0.040	14.90	0.060
Bengal kırmızısı B	0.080	0.044		
Benzalkonyum klorür	0.160			
Benzil alkol	0.170	0.090		
Benztropin mesilat	0.210	0.115		
Betanekol klorür	0.390	0.225	3.05	0.300
Bizmut potasyum tartarat	0.009			
Borik asit	0.500	0.289	1.90	0.047
Bromfeniramin maleat	0.090	0.050		
Bupivakin HCl	0.170	0.096	5.38	0.170
Butabarbital sodyum	0.270	0.155	3.33	0.270
Butakain sülfat	0.200	0.120		
Cıva II siyanür	0.150			
Çinko fenilsüksinat			5.40	
Çinko sülfat	0.150	0.086	7.65	0.120

Defroksamin mesilat	0.090	0.047		
Deksametazon sodyum fosfat	0.170	0.095	6.75	0.130
Dekstroamfetamin HCl	0.340	0.196	2.64	0.340
Dekstroamfetamin fosfat	0.250	0.140	3.62	0.250
Dekstroamfetamin sülfat	0.230	0.134	4.16	0.220
Dekstroz	0.160	0.091	5.51	0.160
Dekstroz, susuz	0.180	0.101	5.05	0.180
Demekaryum bromür	0.120	0.069		
Demir amonyum sitrat, yeşil			6.83	
Diatrizoat sodyum	0.090	0.049	10.55	0.090
Dibukain HCl		0.074		
Dietanolamin	0.310	0.177	2.90	0.310
Difenhidramin HCl		0.161	5.70	
Difenidol HCl	0.160	0.090		
Difilin	0.100	0.052		
Dihidrostreptomisin sülfat	0.060	0.030	19.40	0.050
Dikloksasilin sodyum,	0.100	0.061		
Dimepiriniden maleat	0.120	0.070		
Dimetil sülfoksit	0.420	0.245	2.16	0.420
Diperodon HCl	0.140	0.079		
Disodyum edetat	0.230	0.132	4.44	0.200
Doksapram HCl	0.120	0.070		
Doksisiklin hiklat	0.120	0.072		
Efedrin HCl	0.300	0.165	3.20	0.280
Efedrin sülfat	0.230	0.130	4.54	0.200
Ekotiyofat iyodür	0.160	0.090		
Emetin HCl		0.058		
Epinefrin bitartarat	0.180	0.104	5.70	0.160
Epinefrin hidroklorür	0.290	0.160	3.47	0.260
Ergonovin Maleat		0.089		
Eritromisin laktobionat	0.070	0.040		
Etil alkol			1.39	

Etilendiamin	0.253	2.08		
Etilmorphin HCl	0.160	0.088	6.18	0.150
Fenakain HCl		0.090		
Fenilbutazon sodyum	0.180	0.104	5.24	0.170
Fenilefrin HCl	0.320	0.184	3.04	0.300
Fenilefrin tartarat			5.90	
Feniletil alkol	0.250	0.141		
Fenilpropanolamin HCl	0.380	0.219	2.60	0.350
Feniramin maleat		0.090		
Fenobarbital sodyum	0.240	0.135	3.95	0.230
Fenol	0.350	0.200	2.80	0.320
Fentolamin mesilat	0.170	0.096	8.23	0.110
Fizostigmin salisilat	0.160	0.090		
Fizostigmin sülfat		0.074		
Floksuridin	0.130	0.076	8.47	0.120
Fluoressein sodyum	0.310	0.181	3.34	0.270
d - Fruktoz			5.05	
Flufenazin di HCl	0.140	0.082		
Furtretonium iyodür	0.240	0.133	4.44	0.200
Galaktoz			4.92	
Gentamisin sülfat	0.050	0.030		
Glikopirolat	0.150	0.084	7.22	0.120
Gliserin			2.60	
D - Glukoronik asit			5.02	
Gümüş nitrat	0.330	0.190	2.74	0.330
Gümüş proteinat, kuvvetli		0.060		
Gümüş proteinat zayıf	0.170	0.100	5.51	0.160
Heksaflörenyum bromür	0.110	0.065		
Heksametonyum tartarat	0.160	0.089	5.68	0.160
Heksobarbital sodyum		0.150		
Hetasilin potasyum	0.170	0.095	5.50	0.170
Hidroksiamfetamin HBr		0.150	3.71	

8 - Hidroksikinolin sülfat			9.75	
Hidroksistilbamidin	0.160	0.090		
Izetonat				
Hidromorfon HCl			6.39	
Histamin di HCl	0.400	0.233	2.24	0.400
Histamin fosfat		0.149	4.10	
Histidin HCl			3.45	
Hiyaluronidaz	0.010	0.007		
Hiyosiyamin HBr			6.53	
Holokain HCl	0.200	0.120		
Homatropin HBr	0.170	0.097	5.67	0.160
Homatropin metilbromür	0.190	0.110		
4 - Homosülfanilamit HCl			3.69	
İmipramin HCl	0.200	0.111		
İndigotin disülfonat sodyum	0.300	0.172		
Intrakain HCl			4.97	
Izoproterenol sülfat	0.140	0.078	6.65	0.140
İyodoftalein sodyum		0.070	9.53	
Kafein sodyum benzoat	0.260	0.150	3.92	0.230
Kafein sodyum salisilikat	0.120	0.120	4.50	0.200
Kafur		0.120		
Kalsiyum aminosalisilikat			4.80	
Kalsiyum disodyum edetat	0.210	0.120	4.50	0.200
Kalsiyum glukonat	0.160	0.091		
Kalsiyum klorür	0.510	0.298	1.70	0.530
Kalsiyum klorür, susuz	0.680	0.390	1.30	0.690
Kalsiyum klorür, 6 sulu	0.350	0.200	2.50	0.360
Kalsiyum laktat	0.230	0.130	4.50	0.200
Kalsiyum laktobiyonat	0.080	0.043		
Kalsiyum levülinat	0.270	0.160	3.58	
Kalsiyum pantotenat			5.50	
Kanamisin sülfat	0.070	0.041		

Kapreomisin sülfat	0.040	0.020		
Karbakol		0.205	2.82	
Karbenisilin sodyum	0.200	0.188	4.40	0.200
Karboksimetilselüloz sodyum	0.030	0.017		
Kinakrin metansülfonat		0.060		
Kinin HCl	0.140	0.077		
Kinin bisülfat	0.090	0.050		
Kinin di HCl	0.230	0.130	5.07	0.180
Kinin üre HCl	0.230	0.130	4.50	0.200
Klindamisin fosfat	0.080	0.046	10.73	0.080
Kloramfenikol		0.060		
Kloramfenikol sodyum süksinat	0.140	0.780	6.83	0.130
Kloramin - T			4.10	
Klordiazepoksit HCl	0.220	0.125	5.50	0.160
Klofeniramin maleat	0.150	0.085		
Klorobutanol, Hidrat	0.240	0.140		
Klorokin fosfat	0.140	0.082	7.15	0.130
Klorokin sülfat	0.090	0.050		
Kloroprokain HCl	0.200	0.108		
Klortetrasiklin HCl	0.100	0.061		
Klortetrasiklin sülfat	0.130	0.080		
Kodein fosfat	0.140	0.080	7.29	0.120
Kokain HCl	0.160	0.090	6.33	0.140
Kolistimetat sodyum	0.150	0.085	6.73	0.130
Ksilometazolin HCl	0.210	0.121	4.68	0.190
Laktik asit		0.239	2.30	
Laktoz	0.070	0.040	9.75	0.09
Levallorfan tartarat	0.130	0.073	9.40	0.100
Levorfanol tartarat	0.120	0.067		
Liapolat sodyum	0.090	0.051	9.96	0.090
Lidokain HCl		0.130	4.42	
Linkomisin HCl	0.160	0.090	6.60	0.140

Lobelin HCl		0.090		
Mafenit HCl	0.270	0.153	3.55	0.250
Magnezyum klorür		0.450	2.02	0.450
Magnezyum sülfat	0.170	0.094	6.30	0.140
Magnezyum sülfat, susuz	0.320	0.184	3.18	0.280
Manediol sodyum difosfat			4.36	
Mannitol		0.098	5.07	
Mentol		0.120		
Meperidin HCl		0.125	4.80	
Mepivakain HCl	0.210	0.116	4.60	0.200
Merbromin		0.080		
Mersalil		0.060		
Mesoridazin besilat	0.070	0.040		
Metadon HCl		0.101	8.59	
Metakolin klorür		0.184	3.21	
Metamfetamin HCl		0.213	2.75	
Metaraminol bitartarat	0.200	0.112	5.17	0.170
Metdilazin HCl	0.100	0.056		
Metenamin	0.230		3.68	0.250
Metilaminometanol tartarat	0.170	0.095	5.83	0.160
Metildopa HCl	0.210	0.122	4.28	0.210
Metilergonovin maleat	0.100	0.056		
Metilfenidat HCl	0.220	0.127	4.07	0.220
Metilglukamin	0.200	0.111	5.02	0.18
Metilprednizolon sodyum süksinat	0.090	0.051		
Metiodal sodyum	0.240	0.136	3.81	0.240
Metisilin sodyum	0.180	0.099	6.00	0.150
Metitural sodyum	0.250	0.142	3.85	0.230
Metokarbamol	0.100	0.060		
Metoksifemamin HCl	0.206	0.150	3.47	0.260
Metotrimeprazin HCl	0.100	0.060		

Minosilin HCl	0.100	0.058		
Monoetanolamin	0.530	0.306	1.70	0.530
Morfin HCl	0.150	0.086		
Morfin sülfat	0.140	0.079		
Nafazolin HCl	0.270	0.140	3.99	0.220
Nafsilik sodyum	0.140	0.078		
Naloksan HCl	0.140	0.083	8.07	0.110
Nalorfin HCl	0.210	0.121	6.36	0.140
Neoarsfenamin		2.32		
Neomisin sülfat	0.110	0.063		
Neostigmin bromür	0.220	0.127	4.98	
Neostigmin metilsülfat	0.200	0.115	5.22	0.170
Niketamit		0.100	5.94	
Nikotinamit	0.260	0.148	4.49	0.200
Nikotinik asit	0.250	0.144		
Novobiosin sodyum	0.100	0.050		
Oksasilin sodyum	0.170	0.095	6.64	0.140
Oksikinolin sülfat	0.170	0.113		
Oksimetazolin HCl	0.220	0.124	4.92	0.180
Oksofenarsin HCl			3.67	
Oleandomisin fosfat	0.080	0.038	10.82	
Orfenadrin sitrat	0.130	0.074		
Ökatropin HCl		0.110		
Pantotenil alkol	0.180	0.100	5.60	0.160
Papaverin HCl	0.100	0.061		
Paraldehit	0.250	0.142	3.65	0.250
Parjilin HCl	0.290	0.165	3.18	0.280
Penisilin G potasyum	0.180	0.102	5.48	0.160
Penisilin G prokain		0.060		
Penisilin G sodyum	0.180	0.100	5.90	
Pentazosin laktat	0.150	0.085		
Pentobarbital sodyum		0.145	4.07	

Pentolinyum tartarat			5.95	
Pilokarpin HCl	0.240	0.138	4.08	0.220
Pilokarpi nitrat	0.230	0.132	4.84	0.200
Piperokain HCl		0.120	5.22	
Piratiyazin HCl	0.170	0.095		
Piridoksin HCl			3.50	
Piridostigmin bromür	0.220	0.125	4.13	0.220
Polietilen glikol 300	0.120	0.069	6.73	0.130
Polietilen glikol 400	0.080	0.047	8.50	0.110
Polietilen glikol 1500	0.060	0.036	10.0	0.090
Polietilen glikol 1540	0.020	0.012		
Polietilen glikol 4000	0.020	0.008		
Polimiksin B sülfat	0.090	0.052		
Polisorbat 80	0.020	0.010		
Polivinil alkol % 99	0.020	0.008		
Polivinilpirolidon	0.010	0.006		
Potasyum asetat	0.590	0.342	1.53	0.590
Potasyum fosfat	0.460	0.270	2.08	0.430
Potasyum fosfat, monobazik	0.440	0.250	2.18	0.410
Potasyum iyodür	0.340	0.196	2.59	0.340
Potasyum klorat			1.88	
Potasyum klorür	0.760	0.439	1.19	0.760
Potasyum nitrat	0.560	0.324	1.62	0.560
Potasyum sülfat	0.440		2.11	0.430
Pralidoksim klorür	0.320	0.183	2.87	0.320
Prilokain HCl	0.22	0.125	4.18	0.220
Prokain HCl	0.210	0.122	5.05	0.180
Prokainamit HCl	0.220	0.130		
Promazin HCl	0.130	0.077		
Proparakain	0.150	0.086	7.46	0.120
Propilen glikol			2.00	
Propiyomazin HCl	0.150	0.084		

Propoksikain HCl			6.40	
Rezorsinol		0.161	3.30	
Rolitetrasiklin	0.110	0.064		
Sakkaroz	0.080	0.047	9.25	0.100
Sefaloridin	0.070	0.041		
Sefalotin sodyum	0.170	0.095	6.80	0.130
Sekobarbital sodyum	0.240	0.140	3.90	0.230
Siklofostamit	0.100	0.061		
Sitarabin	0.110	0.066	8.92	0.100
Sitrik asit	0.180	0.100	5.52	0.160
Skopolamin HBr	0.120	0.070	7.85	0.110
Skopolamin metilnitrat	0.160		6.95	0.130
Sodyum asetat	0.460	0.267	2.00	0.450
Sodyum askorbat			3.00	
Sodyum benzoat	0.400	0.230	2.25	0.400
Sodyum bifosfat, 1 sulu	0.400	0.230	2.45	0.370
Sodyum bifosfat, 2 sulu	0.360		2.77	0.320
Sodyum bikarbonat	0.650	0.375	1.39	0.650
Sodyum bisülfit	0.610	0.350	1.50	0.610
Sodyum bizmut tiyoglikolat	0.190	0.107	5.29	
Sodyum borat	0.420	0.241	2.60	0.350
Sodyum bromür			1.60	
Sodyum fosfat	0.290	0.168	3.33	0.270
Sodyum fosfat, dibazik, 12 sulu	0.220		4.45	0.200
Sodyum fosfat, dibazik 2 sulu	0.420	0.240	2.23	0.400
Sodyum hipofosfit			1.60	
Sodyum iyodohippurat			5.92	
Sodyum iyodür	0.390	0.222	2.37	0.380
Sodyum kakodilat	0.320		3.30	0.270
Sodyum karbonat, 1 sulu	0.600	0.346	1.56	0.580
Sodyum klorür	1.000	0.576	0.90	1.000

Sodyum kolistimetat	0.150	0.087	6.85	0.130
Sodyum laktat			1.72	
Sodyum lauril sülfat	0.080	0.046		
Sodyum merkaptomerin			5.30	
Sodyum metabisülfit	0.670	0.386	1.38	0.650
Sodyum nitrat	0.680		1.36	0.660
Sodyum nitrit	0.840	0.480	1.03	0.830
Sodyum propiyonat	0.510	0.350	1.47	0.610
Sodyum salisilat	0.360	0.210	2.53	0.360
Sodyum sitrat	0.310	0.178	3.02	0.300
Sodyum süksinat	0.320	0.184	2.90	0.310
Sodyum sülfat, susuz	0.580	0.340	1.61	0.560
Sodyum sülfit, susuz	0.650	0.380	1.45	
Sodyum sülfobromoftalein,	0.060	0.034		
Sodyum tartarat	0.330	0.193	2.72	0.330
Sodyum tiyosülfat	0.310	0.181	2.93	0.300
Sorbitol, 1/2 sulu			5.48	
Spartein sülfat	0.100	0.056	9.46	0.100
Spektiomisin HCl	0.160	0.092	5.66	0.160
Streptomisin HCl	0.170	0.100		
Streptomisin sülfat	0.070	0.036		
Sülfadiyazin sodyum	0.240	0.140	4.24	0.210
Sülfamerazin sodyum	0.230	0.130	4.53	0.200
Sülfapiridin sodyum	0.230	0.130	4.55	0.200
Sülfasetamid sodyum	0.230	0.132	3.85	0.230
Sülfatiazol sodyum	0.220	0.130	4.82	0.190
Şap, potasyum	0.180		6.35	0.140
Tartarik asit		0.143	3.90	
Teofilin		0.020		
Teofilin sodyum glisinat			2.94	
Tetrahidrozolin HCl			4.10	
Tetrakain HCl	0.180	0.109		

Tetrasiklin HCl	0.140	0.081		
Tietilpiperizin maleat	0.090	0.050		
Tiamin HCl		0.139	4.24	
Tiopental sodyum		0.155	3.50	
Tiyopropazat di HCl	0.160	0.090		
Tiyoridazin HCl	0.050	0.025		
Tiyotepa	0.160	0.090	5.67	0.160
Tridiheksetil klorür	0.160	0.096	5.62	0.160
Trietanolamin	0.210	0.121	4.05	0.220
Trifloroperazin di HCl	0.180	0.100		
Triflupromazin HCl	0.090	0.051		
Trimeprazin tartarat	0.060	0.035		
Trimetadion	0.230	0.133	4.22	0.210
Trimetobenzamit HCl	0.100	0.062		
Tripan mavisi	0.260	0.150		
Triparsamit		0.110		
Trielenamin HCl		0.130	5.50	
Trisodyum edetat	0.290	0.158	3.31	0.270
Trometamin	0.260	0.150	3.45	0.260
Tropikamit	0.090	0.050		
Tübokürarin klorür		0.076		
Üre	0.590	0.340	1.63	0.550
Üretan		0.180	2.93	
Üridin	0.120	0.069	8.18	0.110
Valetamat bromür	0.150	0.085		
Vankomisin sülfat	0.050	0.028		
Viomisin sülfat	0.080	0.050		
Varfarin sodyum	0.170	0.095	6.10	0.150

**BAZI MADDELERİN 0.3 GRAMINI İZOTONİK HALE GETİRMEK İÇİN
GEREKLİ SU MİKTARLARI**

Madde (0.3 g)	Gerekli Hacim (ml)
Alkol	21.7
Amfetamin fosfat	12.3
Amfetamin sülfat	7.3
Amobarbital sodyum	8.3
Amonyum klorür	37.3
Apomorfin HCl	4.7
Askorbik asit	6.0
Atropin metilbromür	4.7
Atropin sülfat	4.3
Bakır sülfat	6.0
Barbital sodyum	10.0
Basitrasin	1.7
Bizmut potasyum tartarat	3.0
Borik asit	16.7
Butakain sülfat	6.7
Çinko klorür	20.3
Çinko sülfat	5.0
Dekstroz, susuz	6.0
Dibukain HCl	4.3
Dihidrostreptomisin sülfat	2.0
Efedrin HCl	10.0
Efedrin sülfat	7.7
Epinefrin HCl	9.7
Epinefrin bitartarat	6.0
Etilmorphin HCl	5.3
Fenobarbital sodyum	8.0
Fizostigmin salisilar	5.3
Florossein sodyum	10.3

Gliserin	11.7
Gümüş nitrat	11.0
Gümüş proteinat, zayıf	5.7
Hiyosiyamin sülfat	4.7
Holokain HCl	6.7
Homatropin HBr	5.7
Homatropin metilbromür	6.3
Kafein sodyum benzoat	8.7
Kalsiyum klorür	17.0
Kalsiyum klorür, 6 sulu	11.7
Klorobutanol, sulu	8.0
Klortetrasiklin sülfat	4.3
Kokain HCl	5.3
Neomisin sülfat	3.7
Oksitetasiklin HCl	4.3
Penisilin G potasyum	6.0
Penisilin G sodyum	6.0
Pentobarbital sodyum	8.3
Pilokarpin HCl	8.0
Pilokarpin nitrat	7.7
Piperokain HCl	7.0
Polimiksin B sülfat	3.0
Potasyum fosfat, monobazik	14.7
Potasyum klorür	25.3
Potasyum nitrat	18.7
Prokain HCl	7.0
Prokainamit HCl	7.3
Sekobarbital sodyum	8.0
Skopolamin HBr	4.0
Skopolamin metilnitrat	5.3
Sodyum asetat	15.3
Sodyum bifosfat	13.3

Sodyum bifosfat, susuz	15.3
Sodyum bikarbonat	21.7
Sodyum bisüfit	20.3
Sodyum borat	14.0
Sodyum fosfat	9.7
Sodyum iyodür	13.0
Sodyum metabisülfit	22.3
Sodyum nitrat	22.7
Sodyum propiyonat	20.3
Sodyum sülfit, susuz	21.7
Sodyum tiyosülfat	10.3
Streptomisin sülfat	2.3
Sülfadiyazin sodyum	8.0
Sülfamerazin sodyum	7.7
Sülfapiridin sodyum	7.7
Sülfasetamit sodyum	7.7
Sülfatiyazol sodyum	7.3
Tetrakain HCl	6.0
Tetrasiklin HCl	4.7
Viomisin sülfat	2.7