

İZOTERMAL OLMAYAN STABİLİTE TESTLERİNDE KULLANILAN SICAKLIK PROGRAMLARI

Gönül HAKYEMEZ (*)

ÖZET:

Farmasötik ürünlerin geliştirilmesinde, izotermal olmayan stabilite testleri tek bir deney ile gerekli kinetik parametreleri tayin edebilme imkanı vermektedir. İzotermal olmayan bu stabilite testlerinde sıcaklık, bir program yardımı ile zamanın bir fonksiyonu olarak değiştirilmektedir. Bu makalede, kullanılmakta olan çeşitli sıcaklık programları tanıtılmış ve tartışılmıştır.

TEMPERATURE PROGRAMS USED IN NONISOTHERMAL STABILITY TESTING

SUMMARY:

During the pharmaceutical product development stages, a nonisothermal stability testing allows the determination of the kinetic parameters in a single experiment. In this technique the temperature is varied as a function of time by a temperature program. In this article, different temperature programs have been used are described and discussed.

GİRİŞ :

Farmasötik formülasyonların geliştirilmesinde, ilacın stabilitesi ile ilgili bilgileri mümkün olan en kısa zamanda alabilmek için hızlandırılmış stabilite çalışmaları yapılmaktadır. Bu amaçla bir maddenin ya da formülasyonun birkaç yüksek sıcaklıktaki bozunma hız sabitleri tayin edilerek reaksiyon derecesi saptanmakta ve sistemin aktivasyon enerjisi ile oda sıcaklığındaki raf ömrü Arrhenius eşitliğinden yararlanarak hesaplanmaktadır (1). Etken madde ve dozaj şekillerinin stabilitesinin bu tür eşsıcaklık (izotermal) stabilite testleri ile değerlendirilmesi, ilaç üretim merkezlerinde yaygın

olarak kullanılmaktadır. Ancak ilk kez 1957 de Borchardt ve Daniels (2) tarafından kullanıldığı kabul edilen, sıcaklığın çalışma süresince değiştirildiği izotermal olmayan (nonizotermal) stabilite testleri de vardır ve bu testler geleneksel izotermal testlere cazip bir alternatif oluşturmaktadırlar. Çünkü nonizotermal kinetik çalışma, tek bir deney ile bir iki gün gibi kısa bir süre içerisinde kinetik parametrelerin tayinine imkan vermektedir (2,3). Ancak bu avantajlarına rağmen nonizotermal yöntem farmasötik alanda sınırlı bir ilgi görmüştür. Günümüzde parametreleri hesaplamada bilgisayarların kullanılabilmesi ve otomatik araç gerecin artan kullanımı, bu yöntem

(*) Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı - ANKARA

olan ilgiyi arttırmıştır. Nonizotermal stabilite testlerinde deneysel çalışmaların izotermal testlere göre çok daha kolay ve kısa süreli olmasına karşın, bunların sonuçları izotermal testler kadar sağlıklı bulunmamaktadır (5). Son yıllarda yöntemin bazı konularda taşıdığı sınırlılıklar ve sonuçların doğruluk derecesi araştırılmakta, tartışılmakta ve iyileştirme çabaları sürdürülmektedir. Nitekim son zamanlarda bu yöntemle alınan sonuçların, izotermal test sonuçları ile koşturduğu görülmektedir (5,6).

Bu yazı kapsamında, nonizotermal stabilite testlerinde kullanılmakta olan çeşitli sıcaklık programlarının tanıtılması amaçlanmıştır. Ancak daha sık kullanılan programlara daha geniş yer verilmiştir.

Sıcaklık Programları:

Nonizotermal stabilite çalışmasının çok önemli bir yönü sıcaklık programının seçimi olmaktadır. Çünkü çalışma sırasında sıcaklığın hangi zaman ve hızlarda değiştirileceği önceden tayin edilmektedir. Reaksiyon sisteminin sıcaklığını önceden kararlaştırılan zamanlarda ve miktarlarda değiştirebilmek için kullanılan programların isimleri aşağıda verilmiştir.

- * Kontrolsüz sıcaklık artışı
- * Esnek sıcaklık programları
- * Siklik sıcaklık programları
- * Doğrusal sıcaklık programları
- * Binomiyal sıcaklık programları
- * Logaritmik sıcaklık programları
- * Hiperbolik sıcaklık programları
- * Basamaklı sıcaklık programları
- * Doğrusal artan program + sabit sıcaklık

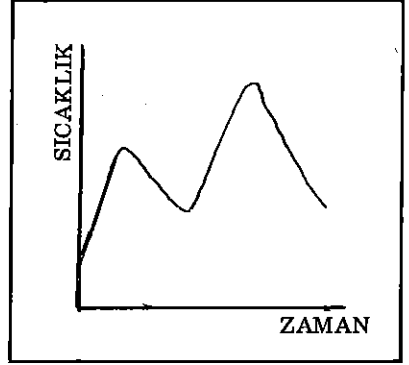
Şekil 1-5, bu programların her biri için örnek olarak verilen genel zaman-sıcaklık eğrilerini göstermektedir.

- * Kontrolsüz sıcaklık artışı:

Diğerlerinden farklı olarak bu çalışma şeklinde, sıcaklığın artışı önceden prog-

ramlanmamaktadır. Stabilite testi yapılan maddenin çözeltisi bir su banyosu veya sıcak tabla üzerine yerleştirilmekte ve sistemin sıcaklığındaki artış, konsantrasyondaki artış ile birlikte izlenmektedir (8).

- * Esnek (flexible) sıcaklık programları (Şekil 1):

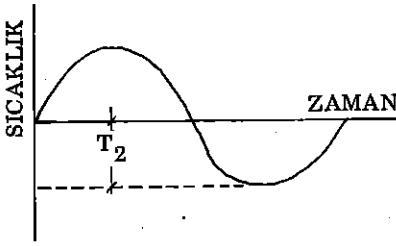


Şekil 1. Esnek sıcaklık programı.

Nonizotermal stabilite testlerinde ilacın stabilitesi ile ilgili bazı ön bilgilerin önceden bilinmesi genellikle önemli olmaktadır. Çünkü bu ön bilgiye dayanılarak seçilen program ile maksimum sıcaklığa ulaşmadan önce parametreleri tayine yetecek bir bozunma yüzdesi elde edebilmek mümkün olmaktadır. Esnek sıcaklık programları, nonizotermal testlerin bu sınırlılığını ortadan kaldırabilmek amacıyla düşünülmüşlerdir (9,10). Bu programda sıcaklık ayarlaması, deney sırasında miktar tayini sonuçlarına göre yapılmaktadır. Böyle bir program, araştırmacıya parametre hesaplarını optimize etmek için sistemin sıcaklığını deney sırasında değiştirebilmek olanağı sağlamaktadır. Deney sırasında kaydedilen zaman-sıcaklık verileri bir polinomial ifadeye uydurulmakta ve bu ilişki ile deneysel veriler daha sonra birleştirilmektedir. Sonuçların yakınlaştırılması ile aktivasyon enerjisi de hesaplanabilmektedir (8,9).

* Siklik sıcaklık programları (Şekil 2):

Maksimum sıcaklığa ulaşmadan önce yeterli bir bozunma yüzdesi elde edebilmek için siklik bir sıcaklık programı kullanmak mümkün olmakta ise de, ilacın raf ömrü gibi bazı ön bilgiler yine de gerekli olmaktadır (8). Çünkü ilacın raf ömrüne göre kısa devir periyotları kullanıldığında elde edilen parametreler daha az güvenilir olmakta, buna karşılık bu periyot uzatıldığında ilgili parametreler daha doğru olarak hesaplanabilmektedir. Yani siklik bir sıcaklık programında seçilen devir periyodunun ilacın raf ömrüne göre uzunluğu önemlidir (8).

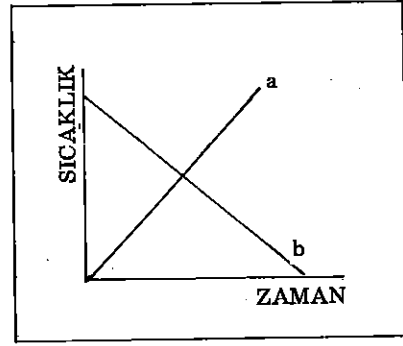


Şekil 2. Siklik sıcaklık programı.

Bu programda sıcaklık, ortalama sıcaklık olan T_1 üzerinde ve altında düzenli bir tarzda değişmektedir (Şekil 2). Sıcaklığın zamana bağlı olarak değişimi $T=T_1+T_2 \sin(2\pi t)$ eşitliğine göre programlanmaktadır. Bu eşitlikte yer alan T_2 sıcaklığı bu sinusoidal değişimin genişliğidir. Yani sıcaklıkta yapılan değişimlerde izin verilen en yüksek ve en düşük değerdir (11).

* Doğrusal ve polinomial sıcaklık programları (Şekil 3):

Polinomial sıcaklık programlarında deney sırasında sıcaklığın artışı $T=T_0+b_1t+b_2t^2+\dots+b_nt^n$ denkleminde gösterilmektedir. Doğrusal olarak artan (linear



Şekil 3. Doğrusal sıcaklık programı [a) artan b) azalan].

up) sıcaklık programlarında ise bu denklem $T=T_0+bt$ şeklindedir. Yani doğrusal programlar, ilk terimden sonraki katsayıları sıfır olan ($b_2=b_3=\dots=b_n=0$) özel bir polinomial sıcaklık programı olmaktadır (8). Bu doğrusal sıcaklık programlarında, sistemin herhangi bir sıcaklıkta kaldığı süre aynı olmaktadır (Şekil 3). Doğrusal programlar (4,6,12), logaritmik programlar (6,13-15) ile birlikte en çok kullanılan programlar olmuşlardır. Esasen hızlı reaksiyon veren sistemler için doğrusal programın seçimi uygun olmaktadır. Çünkü bu program logaritmik bir programdan daha yavaş bir hızda sıcaklığı arttırmakta ve bu sayede kolay numune alma imkanı sağlamaktadır. Ancak yavaş reaksiyonlar için doğrusal artan programlar iyi bir seçim olarak kabul edilmemektedirler (6). Çünkü yüksek sıcaklıklarda oldukça kısa süre kalındığından, deneyin başlangıcında çok az gözlenebilir bir konsantrasyon değişimi olmaktadır. Doğrusal ve polinomial sıcaklık programları ile elde edilen nonizotermal test sonuçlarının değerlendirilmesi için bazı diferansiyel ve integral yöntemler kullanılmıştır (8-10).

Nonizotermal kinetikte k hız sabiti genel hız eşitliğindeki sabit olmamaktadır. Genel hız eşitliği;

$$-dC/dT=k C^n \quad (1)$$

Bu eşitlikte C, reaktanın konsant-rasyonu, n, reaksiyonun derecesi; t, zaman , k ise t sıcaklığındaki hız sabittir (16). Ancak nonizotermal testler sırasında sıcaklık ile birlikte k değeri de değişmektedir. Sıcaklık ise zamanın bir fonksiyonu olmaktadır. Arrhenius ilişkisine göre T sıcaklığındaki k değeri 2 nolu eşitlik ile verilir:

$$k=A e^{-E/RT} \quad (2)$$

A, Çarpışma sıklığı faktörü veya Arrhenius sabitidir. E değeri aktivasyon enerjisi, R gaz sabiti ve T ise absolu sıcaklıktır (16). 2 nolu eşitlik 1 nolu eşitlikte yerine konularak aşağıdaki ilişki elde edilebilir.

$$-dc/dt = A e^{-E/RT} \cdot C^n \quad (3)$$

Doğrusal ve polinomial sıcaklık programları kullanıldığında 3 nolu eşitliğin sağ tarafı kapah şekilde integre edilememektedir. Bu nedenle bu programlarla çalışılırken deneysel verileri değerlendirme aşamasında diferansiyel ve sayısal integral metodlar bilgisayar yardımı ile kullanılmaktadır (8-10,12,17-18).

Diferansiyel metodlar:

Esası, zaman-sıcaklığa karşı % bozunmadan kalan ilaç eğrilerinde çeşitli zamanlarda ve bunlara tekabül eden sıcaklıklarda, eğriyi tanımlayan fonksiyonun türevinin hesaplanmasıdır. Doğrusal ve polinomial bir sıcaklık programı kullanılarak elde edilen böyle bir eğrinin herhangi bir t anındaki eğimi k'ya eşit olmaktadır (8,19). Bu k değeri o zaman ve sıcaklıktaki hız sabiti olmaktadır. Keza 1. dereceden kinetik için alternatif bir yöntem de zaman ve sıcaklığa karşı ln C'yi grafiklemektedir. Yine elde edilen eğrinin herhangi bir t anındaki sıcaklık için eğimi k olacaktır. Her iki durumda da istenilen sıcaklıklar için k değerleri, eğriye o noktada çizilen tanjant-

lardan bulunup Arrhenius grafiği çizilerek A ve E değerleri de hesaplanabilmektedir. Doğru olmayan reaksiyon derecesi seçildiğinde, elde edilen Arrhenius grafiği eğri olmaktadır (8-19).

İntegral Metodları :

Sayısal integral metodları doğrusal ve polinomial sıcaklık programları ile kullanılmışlardır (9-12). Madsen ve arkadaşları (5) 3 no'lu eşitliği integre etmek için 4-6 nolu eşitlikleri yazmışlardır.

$$-\int 1/C \cdot dC = A \int e^{-E/RT_t} \cdot dt \quad (4)$$

$$-\ln C = AI + \text{sabit} \quad (5)$$

$$I = \int e^{-E/RT_t} \cdot dt$$

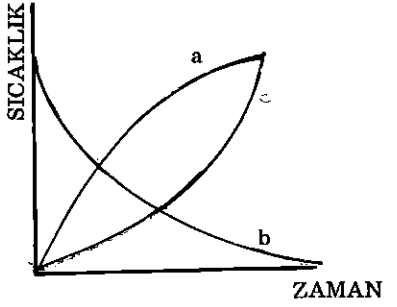
t₀ için sabit terim $-\ln C_0$ 'dır. Bu nedenle 1.dereceden reaksiyonlar için eşitlik şu şekilde yazılabilir.

$$C = C_0 e^{-AI} \quad (6)$$

Sıfır dereceden reaksiyonlar için eşitlik $C = C_0 - AI$ ve 2. derece için ise $C = (AI + C_0^{-1})^{-1}$ şeklindedir. Bu eşitlikler iteratif en küçük kareler regresyonu ile çözülmektedir. Madsen ve arkadaşları (5) bu yöntemi kullanarak nonizotermal bir stabilite ile stabilite değişkenlerini hesaplamak için bir bilgisayar programı da geliştirmişlerdir.

* Logaritmik Sıcaklık Programları (Şekil 4) :

Logaritmik sıcaklık programlarında sıcaklığın artışı genellikle $1/T_0 - 1/T = b \ln(1+t)$ eşitliğine göre sağlanmaktadır (15-19). Şekil 4'te görüldüğü gibi logaritmik olarak artan (log-up) sıcaklık programla-



Şekil 4. Logaritmik [a] artan b) azalan] ve hiperbolik [c] sıcaklık programları.

rında deneyin büyük kısmı yüksek sıcaklıklarda geçmektedir. Bu nedenle yavaş bozunan sistemler için ideal bir program olarak kabul edilmektedirler. Ancak hızlı reaksiyon veren sistemler için de, başlangıçta rahat numune alabilme ve çok kısa bir süre de sonuca gidebilme avantajlarına sahip olduğu belirtilmektedir (6). Ancak logaritmik programların esas avantajı, 3 nolu eşitliğin tam olarak integre edilebilmesi olmaktadır. Bu konudaki ilk çalışma Rogers (21) tarafından 1957'de yapılmıştır. Rogers, sistemin sıcaklığının zaman ile artışını yine $1/T_0 - 1/T = 2.303 b \log (1+t)$ eşitliği ile tanımlamış ve Arr-

henius eşitliği ile bu sıcaklık-zaman programını birlikte kullanarak literatürde kendi adıyla anılan Rogers denklemini vermiştir.

Reaksiyon ilerlerken k , k_0 'dan belli ölçüde büyük olduğunda bu eşitliğin sağ tarafındaki son terim sıfır olarak kabul edilmektedir. Genellikle ilk 10°C 'lik sıcaklık yükselmesinden sonra $\ln (1+t)$ ye karşı denklemin sol tarafı grafiklendiğinde bir doğru vermektedir. Şekil 6'da üç ayrı maddenin bozunma reaksiyonları için Cole ve Leadbeater (13) tarafından Rogers eşitliği ile çizilen bu doğru lar görülmektedir. Şekil 7'de ise aynı araştırmacıların aynı denklemleri kullanarak şekere asit hidrolizi için elde ettikleri veriler ile çizdikleri bir diğer grafik verilmiştir. Bu grafikte sıfır, birinci ve ikinci derecelere ait f değerleri kullanılmıştır. Grafikte verilen bu üç eğriden sadece birinci derece eşitliği ile elde edileni % 20'lik bozunmadan sonra doğrulasmıştır (13). Ancak bozunmanın yeterli uzunlukta bir süre ile izlenmediği durumlarda reaksiyon derecesini ayırtedebilmek mümkün olmamaktadır (13-15). Nonizotermal testlerin değerlendirilmesi için yapılan çalışmalarda genellikle kısa sürede sonuç veren yani hızlı bozunan maddeler seçilmektedir. Bu çalışmalarda da çoğu zaman % 20 bozunma için gerekli süre

$$\log f = \log k - \log \{ 1 + (Eb/R) \} + \{ 1 + (Eb/R) \} \log (1+t) + \log \{ 1 - (k/k_0)^{1+R} \} / Eb \quad (7)$$

k = T sıcaklığındaki hız sabiti,

E = aktivasyon enerjisi,

b = sıcaklık artışı ile ilgili değişken,

k = herhangi bir T sıcaklığındaki hız sabiti,

t = zaman.

f = reaksiyon derecesine göre değişmektedir (Tablo 1).

Tablo 1. Rogers eşitliğinde reaksiyonun derecesine göre f fonksiyonu.

Reaksiyon derecesi	f
0	$C_0 - C$
1	$\ln (C_0/C_t)$
2	$1/C_t - 1/C_0$

yeterli bulunmaktadır. Oysa farmasötik olarak kabul edilebilir bir ilacın bozunması için bu süre biraz daha uzun tutulmalıdır (15).

Rogers eşitliği ile reaksiyon derecesinden başka, elde edilen doğrunun eğim ve kesişiminden E ve k_0 değerleri de hesaplanabilmektedir. Ancak bu şekilde bulunan k hız sabitleri önemli miktarda hata içerebilecektir. Çünkü k_0 doğrunun kesişiminden hesaplanmakta ve o da eğimin doğruluğuna bağlı olmaktadır (6). Tucker (15) sentetik veriler kullanarak Rogers eşitliğinin geçerlilik derecesini çalışmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre Rogers eşitliği gerçek değerlerden daha yüksek E değerleri ve daha düşük hız sabitleri vermektedir. Bu sapmalar özellikle hızlı reaksiyonlar için büyük olmaktadır. Aynı çalışma hataların genellikle E değeri için mol başına 0.5–1.0 kkal ve k_0 için %–10 ile %–15 arasında olduğunu ifade etmektedir. Bu değerlendirmenin sonucunda Tucker, Rogers eşitliğinin 8 nolu eşitlik ile değiştirilmesini önermiştir (14).

$$\log f - \log [1 - (1+t)^{-R/Eb+1}] = \log k_0 - \log (1+Eb/R) + (1+Eb/R) \log (1+t) \quad (8)$$

Bu eşitliğin sol tarafı bilinmeyen bir E değeri içerdiğinden doğrudan doğruya çözülememektedir. Bu nedenle yaklaşık bir E değeri bulmak için önce 7 no'lu eşitlik kullanılmakta ve daha sonra da 7 nolu eşitlik ile bulunan E ve k değerleri 8 nolu eşitliği iteratif olarak çözmede kullanılmaktadır (14).

Logaritmik olarak azalan (log-down) sıcaklık programlarında eğer sistem hızlı bir bozunmaya uğruyorsa çalışma çok kısa bir sürede sonuçlanmaktadır. Ancak deneyin başlangıcında numune alma güçlüğü olmaktadır. Çünkü başlangıçta yüksek sıcaklık nedeniyle bozunma hızı fazladır. Bu da ilk kontrolleri güçleştirmektedir. Keza logaritmik olarak azalan sı-

caklık programları ile yapılan testlerin sonuçlarını değerlendirmede de bazı güçlükler bulunmaktadır. Çünkü bu tip program için kullanılan Rogers eşitliğinin son terimi belli bir sıcaklık değişmesinden sonra ihmal edilememektedir. Bu nedenle eşitlik yeniden düzenlenerek kullanılabilir hale getirilmiştir (6,14).

$$\log 1 - \log [(1-t)^{Eb/R-1} - 1] = \log k_0 - \log (Eb/R-1) + (1-Eb/R) \log (1+t) \quad (10)$$

$\log (1+t)$ ye karşı 10 eşitliğinin sol tarafının grafiklenmesi ile eğimi $(1-Eb/R)$ ve kesişimi $\log k_0 - \log (Eb/R)$ olan doğru elde edilmektedir. Sol taraftaki E değeri bilinmediğinden takribi bir E değeri ile başlanılarak eşitlik iterasyonla çözülmektedir (14).

* Hiperbolik Sıcaklık Programları :

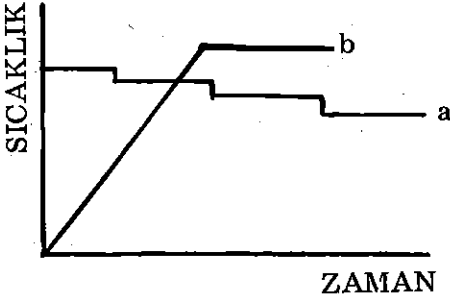
Logaritmik programlara benzer şekilde $1/T_0 - 1/T = bt$ şeklindeki sıcaklık programı için de analitik bir çözüm getirilmiştir (8,15).

$$\ln C_0 / C = (Rk_0/E) e^{bEt/R} - Rk_0/bE \quad (11)$$

Bu eşitlikte de sıcaklık yeterince artırıldığında son terim iptal edilebilmekte ve zamana karşı $\ln (C_0/C)$ değerleri grafiğe geçirildiğinde bir doğru elde edilmektedir. Ancak bu eşitlikteki son terimin atılabilmesi için sıcaklığın oldukça önemli bir ölçüde artması gerekmektedir. Örneğin aktivasyon enerjisi 20 kkal/mol olan bir ilaç için yaklaşık 40°C'lik bir sıcaklık artışından sonra doğru elde edilebilmektedir. Bu nedenle dar bir aralıktan elde edilen değerler de çok sağlıklı olmamaktadır. Yang (15) 11 no'lu eşitliği değiştirerek daha doğru sonuç veren kar-

maşık bir eşitliği hiperbolik sıcaklık programları için kullanmayı denemişlerse de, gece saatlerinde de numune alma gibi deneysel problemler çıktığı için bu programı pek kullanışlı bulmamıştır.

* Kademeli sıcaklık artışı (Şekil 5):

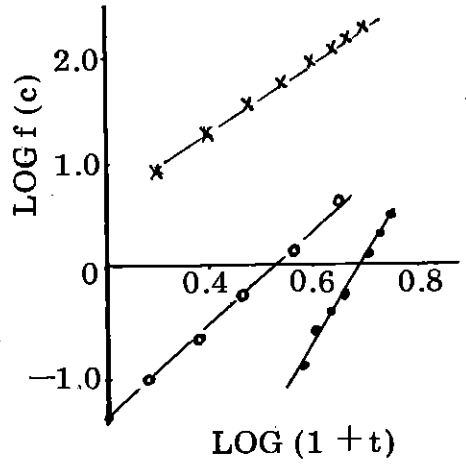


Şekil 5. Kademeli sıcaklık programı [a] ve doğrusal artan program + sabit sıcaklık [b]

Bu programda sıcaklık, arka arkaya gelen eşit basamaklar ile artmakta veya azalmaktadır. Bu metod bir anlamda bir seri izotermal deneyden ibarettir. Basamakların sayısı ve süresi önceden tayin edilmektedir. Edel ve Baltzer %0.2'lik bir benzapin çözeltisi ile bu programı kullanmışlardır (7). 40-97.6°C'arasında çalışılmış ve her 3 saatte bir 0.3°C'lik T değişimleri uygulanılmıştır (Şekil 5 a).

$$\ln(C/C_0) = k_1 t/n \left[1 + \sum_{m=1}^{n-1} \exp \left\{ \frac{E/R\Delta T}{\sum_{l=1}^m (T_l T_{l+1} + 1)} \right\} \right] \quad (12)$$

Bu eşitlikte n basamak sayısıdır. k_1 ise ilk basamağın hız sabiti olmaktadır. Deneysel olarak $\ln C$, $\ln C_0$ ve t/n tayin edildikten sonra takribi bir aktivasyon

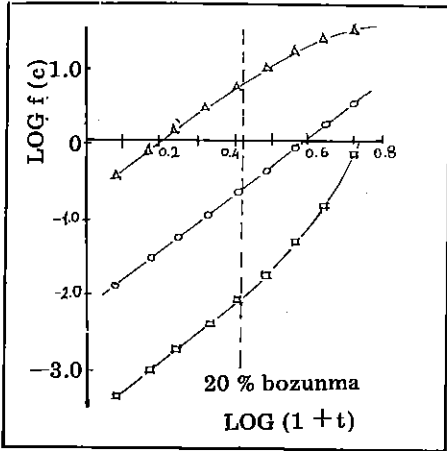


Şekil 5a. [x-x] etil benzoatın alkali hidrolizi, [o-o] N-metil piridinyum-2-aldoksim metan sulfonat'ın fosfat tamponunda bozunması, [•-•] at serumu kolinesterazının termal inaktivasyonu için Rogers eşitliğinden elde edilen eğriler (13).

enerjisi kullanılarak 12 eşitliği ile birinci aşamanın k_0 hız sabiti hesaplanmaktadır. Daha sonra bulunan k_0 değeri ile de bu ilk basamağın sonundaki teorik konsantrasyon hesaplanmaktadır. Bulunan bu konsantrasyon değeri 2. aşamanın başlangıç konsantrasyonu yani C_0 'dır. 2. aşamanın hız sabiti olan k_1 'nin değeri, denkleme bu yeni konsantrasyon ve yeni n değeri (geri kalan basamak sayısı) konularak hesaplanır. İşlem, tüm basamakların k değerleri hesaplanana kadar tekrarlanmaktadır. Böylece her aşamaya ait hesaplama sonunda bulunan teorik konsantrasyonlar deneysel olarak elde edilen konsantrasyonlar ile karşılaştırılmakta ve program aracılığı ile başlangıçta aktivasyon enerjisi için alınan yaklaşık değer, hesaplanan konsantrasyonlar deneysel verilerle karşılaştırılmaya kadar değiştirilmektedir. Bilgisayar ile hesaplama bu çalışmada 6 saat sürmüştür (7).

* Doğrusal Sıcaklık Programı + Sabit Sıcaklık:

Şekil 5b'de gösterildiği şekilde doğrusal bir sıcaklık artışını takiben sistemi sabit bir sıcaklıkta muhafaza ederek stabilite değerlendirme çalışması Zoglio ve arkadaşları(22) tarafından yapılmıştır. Araştırmacılar bu yöntemi, oda sıcaklığında yavaş ilerleyen reaksiyonlar için uygun bulmaktadırlar.



Şekil 5b . Şekerin asit hidrolizi için Rogers eşitliğinin [$\Delta - \Delta$] sıfırncı, [$\circ - \circ$] birinci, [$\square - \square$] ikinci dereceden grafikleri (13).

SONUÇ:

İzotermal yöntemlere göre zamandan büyük kazanç sağlayan nonizotermal yöntemlerin yaygın olarak kullanılmamasının nedeni hesaplarının karmaşıklığı ve istenilen sıcaklık-zaman programını kolaylıkla uygulamak için gerekli donanımın eksikliğidir(6,15). Deney sırasında sıcaklığın el ile değiştirilmesi, hızlı bozunma ilaçlar ile çalışırken yani sadece birkaç saat süren izleme sırasında mümkünse de, farmasötik olarak kabul edilebilir bir ilacın bozunma-

sı için mümkün değildir. Bu nedenle, hızı değiştirebilen bir programlayıcı ile sıcaklığı kontrol edilebilen bir su banyosu veya bir etüv gerekli olmaktadır(15). Rosenberg ve arkadaşları(6) herhangi bir sıcaklık programını doğru ve tekrarlanabilir olarak çalıştırabilen ticari bir aleti tanıtmışlardır. Bu sistem, sıcaklığı kontrol eden bir mikroişlemci, sirkülasyonlu bir su banyosu ve bir termoelektrik soğutucudan ibarettir. Mikroişlemci ise Basic dili ile çalışmakta ve 16 K'lık RAM belleğe ve 4 K'lık ROM belleğe sahiptir. Böyle bir donanımın mevcudiyeti durumunda farmasötik bir sistemin stabilitesini değerlendirmek kolay olmaktadır. Ancak izotermal yöntemler gibi nonizotermal yöntemler de Arrhenius ilişkisine uyan sistemlere uygulanabilirler. Yani yöntem Arrhenius ilişkisi ile sınırlıdır. Keza Carstensen'e göre(20) sıcaklığa bağlı olarak tuz etkisi değişeceğinden, nonizotermal testlerin özel bir iyonik şiddette yapılması da gerekli olmaktadır. Bunlardan başka nonizotermal yöntemle yapılan stabilite çalışmalarında hesap sonucu elde edilen değerlerin doğruluk derecesi kullanılan analiz yöntemi ve araç-gerecin mükemmelliği ile sınırlı olmaktadır(3).

KAYNAKLAR:

1. Connors, K.A., Amidon, G.L., Kennon, L. "Chemical Stability of Pharmaceuticals" John Wiley and Sons, New York, 1979.
2. Borchardt, H.J., Daniels, F. "The application of differential thermal analysis to the study of reaction kinetics" J.Am.Chem.Soc. 79, 41-46 (1957).
3. Eriksen, S.P., Stelmach, H. "Single-step stability studies" J. Pharm.Sci. 54, 1029-1034 (1965).
4. Kay, A.I., Simon, T.H. "Use of an analog computer to simulate and

- interpret data obtained from linear nonisothermal stability studies" *J. Pharm.Sci.* 60, 205-208 (1971).
5. Madsen, B.W., Andersen, R.A., Herbison Evans, D., Sneddon, W. "Integral approach to nonisothermal estimation of activation energies" *J. Pharm. Sci.* 63, 777-781 (1974).
 6. Rosenberg, L.S., Pelland, D.W., Black, G.D., Aunet, D.L., Hostetler, C.K., Wagenknecht, D.M. "Nonisothermal methods for stability prediction" *J.Parenteral Sci. and Tech.* 40, 164-168 (1986).
 7. Edel, B., Baltzer, M.D. "Nonisothermal kinetics with programmed temperature steps" *J.Pharm.Sci.* 69, 287-290 (1980).
 8. Tucker, I.G. "Nonisothermal stability testing" *Pharm. Technol.* 5, 68-78 (1985).
 9. Maulding, H.V., Zoglio, M.A. "Flexible nonisothermal stability studies" *J.Pharm.Sci.* 59, 333-337 (1970).
 10. Tucker, I.G., Owen, W.R. "Estimation of all parameters from nonisothermal kinetic data" *J.Pharm.Sci.* 71, 969-974 (1982).
 11. Carstensen, J.T. "Cyclic testing in stability programs" *Drug Dev. and Ind.Pharm.* 12, 1219-1225 (1986).
 12. Zoglio, M.A., Windheuser, J.J., Vatti, R., Maulding, H.V., Kornblum, S.S., Jacobs, A., Hamot, H. "Linear nonisothermal stability studies" *J.Pharm.Sci.* 57, 2080-2085 (1968).
 13. Cole, B.R., Leadbeater, L. "A critical assesment of an accelerated storage test" *J.Pharm.Pharmac.* 18, 101-111 (1966).
 14. Tucker, I.G. "An assesment of a logaritmic nonisothermal storage test" *Drug Dev. and Ind. Pharm.* 7, 539-561 (1981).
 15. Yan, Wu-huang "The application of non-isothermal accelerated kinetic study in pharmaceutical product development" *Drug Dev. and Ind. Pharm.* 7, 539-561 (1981).
 16. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L. "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Lea and Febiger, Philadelphia (1970).
 17. Waltersson, J., Lundgren, P. "Non-isothermal kinetics applied to pharmaceuticals" *Acta Pharma. Suec.* 19, 127-136 (1982).
 18. Hempenstall, J.M., Irwin, W.J., Li wan Po, A., Andrews, A.H. "Non-isothermal kinetics using a micro-computer" *J.Pharm.Sci.* 72, 668-673 (1983).
 19. Li Wan Po, A., Elias, A.N., Irwin, W.J. "Non-isothermal and nonisoph kinetics in formulation studies" *Acta Pharm. Suec.* 20, 277-286 (1983).
 20. Carstensen, J.T., Koff, A., Rubin, S.H. "Programmed Kinetic Studies" *J. Pharm. Pharmac.* 20, 485-486 (1968).
 21. Rogers, A.R. "An accelerated storage test with programmed Temperature Rise" *J.Pharm.Pharmacol.* 15, 101T (1963).
 22. Zoglio, M.A., Maulding, H.V., Streng, W.H., Vincek, W.C. "Nonisothermal kinetic studies III: Rapid nonisothermal-isothermal method for stability prediction" *J.Pharm.Sci.* 64, 1381-1383 (1975).