

REAKSIYON KİNETİĞİ ve STABİLİTE

■ FÜSUN ACARTÜRK

İlaç şekillerinin tasarımında ve geliştirilmesinde gözönünde bulundurulması gereken en önemli unsurlardan biri etkin maddenin ve ürünün stabilitesidir. Stabilite en önemli kalite göstergelerinden biridir. Bir ilacın dayanıklı olması, üretim, depolama, nakil, hastane veya eczanede saklama ve kullanım süresi boyunca üretildiği tarihteki özelliklerinin önceden belirlenmiş sınırlar içinde kalmasıdır. Üretici firma, öncelikle pazarladığı ürünün stabilitesinin temininden sorumludur. Ayrıca ilacı satan eczacı da, ilacın stabilite özelliklerini bilmek ve bu bilgileri hastaya aktarmakla yükümlüdür.

İlaçlar için beş tür stabilite söz konusudur^{1,2}. Bir ilacın raf ömrü boyunca bu beş stabilite özelliğini yerine getirmesi gerekir. Bunlar:

- 1- Kimyasal stabilite
- 2- Fiziksel stabilite
- 3- Mikrobiyolojik stabilite
- 4- Terapötik stabilite
- 5- Toksikolojik stabilite

Kimyasal stabilite: Her etkin madde kimyasal bütünlüğünü veya etiketinde belirtilen potensini, önceden belirlenmiş sınırlar içinde korumalıdır. Bir ilacın stabilite profilinin izlenebilmesi için, bozunma kinetiğinin bilinmesi mutlaka gereklidir. Stabilite bilgileri, iyi planlanmış ve dikkatle gerçekleştirilen kinetik çalışmalar sonunda elde edilir. Farnasötik ürün-

lerde meydana gelen bozunma reaksiyonları belirli bir hızla ve kinetikle gerçekleşir^{3,4}. İlacın kimyasal olarak raf ömrü hesapları yani *etkin maddenin % 10'unun bozunduğu süre* ($t_{\%10}$), kinetik hesaplara göre yapılır. Bozunma sonucunda ortaya çıkan bozunma ürünlerinin de bilinmesi ve ayrılması stabilite açısından önem taşır.

Fiziksel stabilite: Farklı ilaç şekillerine göre fiziksel stabilite özellikleri de değişmektedir. Bunlar, ürünün görünüşü, renk, koku, tat, homojenlik, pH, berraklık, viskozite, faz ayrışması, dağılıma, sertlik, aşınma ve çözünme hızı gibi özelliklerdir.

Mikrobiyolojik stabilite: Özellikle sıvı ve yarı katı ilaç şekillerinde (çözelti, süspansiyon, emülsiyon, krem, merhem) mikrobiyolojik üreme söz konusudur. Mikrobiyolojik üremeyi engellemek amacıyla ürüne ilave edilen antimikrobiyal maddelerin etkilerini, önceden belirlenmiş sınırlar içinde sürdürmeleri gerekir.

Parenteral ürünler ise, raf ömrü boyunca sterilitelelerini korumalıdır.

Terapötik Stabilite: Kimyasal, fiziksel ve mikrobiyolojik stabilitedeki aşırı değişiklikler preparatın terapötik etkinliğini etkiler. Örneğin, katı ilaç şekillerinden etkin maddenin çözünme hızının zamana bağlı olarak azalması sonucunda etkin madde daha geç emilebilir. Polimorfizm gösteren bir etkin maddenin, saklama koşullarına bağlı olarak kristal şekli ve buna bağlı olarak çözünme özellikleri değişebilir. Bir diğer örnek supozituarlar için verilebilir. Supozituarlarda sıvının erime özelliklerinin değişmesi sonucunda vücut sıcaklığında erimemesi söz konusu olabilir. Bu da ilacın terapötik stabilitesini doğrudan etkiler.

Toksikolojik Stabilite: Toksikolojik instabilite nadiren görülür. Etkin madde yeterince stabil değilse ve oluşan bozunma ürünleri etkin maddeden daha toksik ise veya yardımcı maddelerin bozunma ürünleri toksik ise, toksikolojik stabiliteden söz edilir. Bozunma sonucunda toksisitede önemli bir artış olmamalıdır.

Reaksiyon Kinetiği

Reaksiyon kinetiği eczacılıkta, ilaç stabilitesinin izlenmesi, katı ilaç şekillerinin çözünme profillerinin oluşturulması ve etkin maddenin vücuda alınmasını takiben

emilim, dağılım atılım ve metabolizmasının incelenmesi açısından önem taşımaktadır. Ayrıca radyoaktif maddelerin bozunması belli bir kinetikte gerçekleşir. Karıştırma, kurutma ve sterilasyon gibi temel işlemlerde de kinetik prensipler uygulanmaktadır.

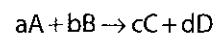
Bir reaksiyon içinde geçen aşamaları, bu aşamaların oluş hızı ve hız üzerine reaksiyona giren maddelerin (reaktanların) ve reaksiyon sonucu oluşan ürünlerin derişimlerinin (konsantrasyonlarının) ve ayrıca reaksiyona etki eden diğer etkenlerin (ısı, ışık, pH, vb) etkisi reaksiyon kinetiğiyle açıklanır.

Reaksiyon hızı: Her reaksiyonun bir hızı vardır. Bir kimyasal reaksiyonda, reaksiyonun zamanla ilerleyişinin ölçüsü, o reaksiyonun hızıdır. Hız eşitliği, reaksiyon hızının matematiksel bir ifadesidir. Birim zamanda, reaksiyona giren maddelerden veya reaksiyon sonucunda oluşan ürünlerden birinin derişiminde görülen değişikliğe o reaksiyonun hızı denir ve

$$\text{Hız} = V = \pm \frac{dC}{dt} \quad (10.1)$$

olarak ifade edilir³⁻⁵. Aslında $\text{Hız} = \frac{dA}{dt}$ olarak ifade edilir. A miktarı gösterirken, dA, dt zamanında madde miktarında oluşan farkı verir. $\frac{dA}{dt}$ birim zamanda reaksiyona giren maddeyi verir. Birimi miktar/zaman'dır. Ortamdaki hacmin değişmemesinden dolayı, $\text{Hız} = \frac{dA}{dt}$ denkleminin sağ tarafı hacme bölünürse $\text{Hız} = \frac{dC}{dt}$ şeklini alır. Reaksiyon hız değişmesi aynı kalırken, hız $\text{mg.ml}^{-1} \cdot \text{saat}^{-1}$ şeklini alır. Yani birim zamanda derişimde olan değişim olur. Bu durumda denklem $\text{Hız} = \frac{dC}{dt}$ şeklini alır.

Reaksiyon hızı ölçülürken reaksiyona giren ve çıkan maddelerden, derişimindeki değişikliğin en kolay izlenebilenlerinden biri seçilir. Bir kimyasal reaksiyonun hızı, reaksiyona giren maddelerin veya reaksiyon sonucu oluşan ürünlerin molar derişimi ile orantılıdır. Kimyasal bir reaksiyonda atomlar birbiriyle çarpışarak bir veya birden fazla ürün oluşturmaktadır. Aşağıdaki reaksiyonda,



A ve B reaksiyona giren maddeleri, C ve D oluşan ürünleri, a, b, c, ve d reaksiyona giren ve çıkan molekül sayısını göstermektedir. Reaksiyonun hızı çarpışma sayısı ile orantılıdır ve aşağıdaki eşitlikle ifade edilir:

$$V = -\frac{1}{a} \frac{d[A]}{dt} = -\frac{1}{b} \frac{d[B]}{dt} = +\frac{1}{c} \frac{d[C]}{dt} = +\frac{1}{d} \frac{d[D]}{dt} \quad (10.2)$$

veya

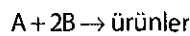
$$V = k[A]^a [B]^b \quad (10.3)$$

Reaksiyona giren maddelerin derişimlerinin azaldığını "-" işaret, ürünlerin derişimlerinin arttığını ise "+" işaret göstermektedir. Eşitlik 10.3'deki 'k orantı değışmezi (sabit)' veya '**reaksiyon hız değışmezi**' olarak adlandırılır ve her reaksiyon için spesifik bir değerdir. Reaksiyonda, sıcaklık, ışık, nem gibi koşullara bağılı olarak görülen herhangi bir değışiklik sonucunda reaksiyon hız değışmezi de değışir.

Deneysel olarak, reaksiyon hız değışmezindeki bir değışiklik, hız eşitliğinin eğimindeki değışikliğe karşılık gelir.

Reaksiyon hız değışmezinin birimi, reaksiyon derecesine bağılı olarak, "derişim. zaman" veya "zaman⁻¹" olabilir³.

Reaksiyon derecesi: Bir reaksiyonun derecesi üslerin toplamına eşittir. Reaksiyon derecesi çarpışan molekül sayısını gösterir. Üsler deneysel olarak kinetik çalışmalar sonucu belirlenir⁴. Örneğin eşitlik 10.3'de reaksiyon derecesi $n = a + b$ dir. Reaksiyon derecesi, $n=0, 1, 2, 3$ gibi tam sayılar veya bunlar arasındaki $1/2$ ve $3/2$ gibi bazı kesirli sayılar olabilir. Dört ayrı molekülün reaksiyon verebilecek uygun bir biçimde çarpışma olasılığı çok az olduğundan $n > 3$ olamaz⁵. Aşağıdaki reaksiyonda,

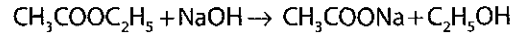


$$V = k[A] [B] [B] \quad \text{veya}$$

$$V = k[A]^1 [B]^2$$

$$n = 1 + 2 = 3 \text{ dür.}$$

Örneğin etil asetat ve sodyum hidroksit reaksiyona girdiğinde reaksiyon denklemi,



Reaksiyonun hızı,

$$V = -\frac{d[\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5]}{dt} = -\frac{d[\text{NaOH}]}{dt} \\ = k[\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5]^1 [\text{NaOH}]^1 \quad (10.4)$$

reaksiyonun derecesi,

$$n = 1 + 1 = 2 \text{ dir}^3.$$

Molekülerite: Bir kimyasal reaksiyonun derecesi yanında moleküleritesinden de söz edilir. Reaksiyona giren ve çarpışma olasılığı bulunan *moleküllerin sayısı molekülerite olarak tanımlanır*⁵. Buna göre çarpışma olmadan yürüyen reaksiyonların moleküleritesi bir, iki aynı veya ayrı molekülün çarpışması ile yürüyen reaksiyonların moleküleritesi iki ve üç molekülün çarpışması ile yürüyen reaksiyonların moleküleritesi üç olur. Buna göre sırayla monomoleküler, dimoleküler ve trimoleküler reaksiyonlardan söz edilir. Çoğu reaksiyonlarda molekülerite ile derece aynıdır. Birkaç basamak üzerinden yürüyen reaksiyonlarda molekülerite ile derece farklıdır. Basamaklardan hangisinin hızı en küçük ise, reaksiyon hızı ona eşittir. Böylece derece moleküleriteye eşit veya farklı olabilir; ancak derece sıfır olabildiği halde molekülerite sıfır olamaz⁵.

Yarı ömür ($t_{1/2}$): Reaksiyona giren maddelerden birinin başlangıç derişiminin yarıya inmesi için geçen süre yarı ömür olarak tanımlanır.

Bir reaksiyonun hız eşitliğini hesaplayabilmek için hız değışmezinin belirlenmesi gerekir. Kinetik verilerin uygun şekilde hesaplanması ile reaksiyon hızı ve hız değışmezi belirlenir.

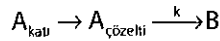
Reaksiyonlar, basit ve karmaşık (kompleks) reaksiyonlar olmak üzere ikiye ayrılır:

Basit Reaksiyonlar

Tek basamakta yürüyen sıfır, bir, iki ve üçüncü derece reaksiyonlar basit reaksiyonlardır^{3,5,6}.

Sıfır-derece Reaksiyonlar

Sıfır derece reaksiyonlarda reaksiyon hızı reaksiyona giren maddelerin derişimlerinden bağımsızdır, yani reaktanın sıfırıncı kuvvetiyle orantılıdır. Bu tip reaksiyonlar genellikle katalizörler üzerinden yürür⁵. Reaksiyon-da sınırlayıcı faktör, derişimden daha farklı olup, örneğin çözünürlük veya bazı fotokimyasal reaksiyonlarda ışığın soğurulması olabilir⁷. Çözünürlüğün sınırlayıcı faktör olduğu durum düşünülüğünde, süspansiyon şeklindeki bir preparatta, sadece çözünen miktarda madde reaksiyona girerek bozunur. Bunu aşağıdaki şekilde gösterebiliriz:



Çözeltideki ilaç bozundukça, bozunan ilacın yerini çözünen katı ilaç alacaktır. Çözeltideki ilaç derişimi, toplam katı ilaç bitip, çözeltiye geçene kadar devam eder. Burada katı ilaç adeta bir depo görevi yapar. Bozunma reaksiyonu ilacın toplam derişiminden bağımsızdır, sadece çözeltiye geçen miktara bağlıdır^{3,8}. Bu reaksiyonun hız eşitliği,

$$-\frac{dA}{dt} = k[A_{\text{çözüli}}] = k_0 \quad (10.5)$$

Tüm katı madde bitene kadar çözeltideki madde derişimi $[A_{\text{çözüli}}]$ ve bozunma hızı sabittir. Bu durum sıfır derece bozunma hız değişmezi (k_0) ile gösterilir. Eşitlik 10.5'deki değişkenlerin ayrılmasıyla eşitlik 10.6 yazılır.

$$\int_{A_0}^{A_t} dA = -k_0 \int_0^t dt \quad (10.6)$$

Başlangıç ($t=0, A=A_0$) ve herhangi bir t zamanı ($t=t, A=A_t$) arasında integral alındığında,

$$A_t - A_0 = -k_0(t-0) \quad (10.7)$$

$$A_t = A_0 - k_0 t \quad (10.8)$$

elde edilir. Bu eşitlikte:

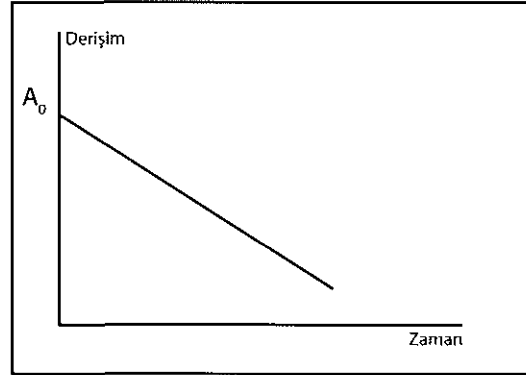
A_0 = Başlangıçtaki toplam ilaç derişimi
($A_{\text{kati}} + A_{\text{çözüli}}$) (miktar/hacim)

A_t = Herhangi bir t zamanında kalan ilaç derişimi (miktar/hacim)

k_0 = Reaksiyon hız değişmezi (derişim.zaman⁻¹)

t = zaman

Zamana karşı derişim grafiğe geçirildiğinde, eğimi $-k_0$ ve kesişimi A_0 olan bir doğru elde edilir (Şekil 10.1).



Şekil 10.1 Sıfır-derece reaksiyon grafiği

Sıfır derece reaksiyonlarda hızla, hız değişmezi birbirine eşittir.

Reaksiyon hız değişmezinin birimi:

$$k_0 = \frac{A_0 - A_t}{t} \equiv \frac{\text{derişim}}{\text{zaman}} \quad (10.9)$$

Birinci yarı ömür ($t_{1/2}$):

$$t = \frac{A_0 - A_t}{k_0} \quad (10.10)$$

$$t_{1/2} = \frac{(A_0 - 0.5A_0)}{k_0} = \frac{A_0}{2k_0} \quad (10.11)$$

Sıfır derece reaksiyonlarda, *reaksiyon boyunca yarı ömür sabit değildir*. Reaksiyona giren maddelerden birinin derişimi yarıya indikten sonra, o derişimin tekrar yarıya inmesi geçen süreye *ikinci yarı ömür* denir.

İkinci yarı ömür ($t'_{1/2}$):

$$t'_{1/2} = \frac{0.5A_0 - 0.25A_0}{k_0} = \frac{A_0}{4k_0} \quad (10.12)$$

Kimyasal olarak raf ömrü ($t_{9/10}$):

$$t_{9/10} = \frac{(A_0 - 0.9A_0)}{k_0} = \frac{0.1A_0}{k_0} = \frac{A_0}{10k_0} \quad (10.13)$$

olarak hesaplanır.

Tüm katı ilaç çözünüp çözeltiliye geçtiğinde, sistemin reaksiyon kinetiği birinci dereceye dönüşür.

Örnek Problem 1: Bir analjezik maddenin 0.6 mol.L⁻¹ derişiminde süspansiyonu hazırlanıyor. Sabit bir sıcaklıkta saklandığında aşağıdaki bozunma verileri elde edilmiştir. Bu verilere göre reaksiyonun bozunma hız değişmesini, yarı ömrünü ve kimyasal olarak raf ömrünü hesaplayınız.

Zaman (gün)	Derişim (mol L ⁻¹)
0	0.600
10	0.550
20	0.500
30	0.450
40	0.400
50	0.350
60	0.300
70	0.250

Zamana karşı etkin madde derişimi grafiğe geçirilip (Şekil 10.2) regresyon hesabı yapıldığında elde edilen doğrunun denklemi:

$$A_t = 0.600 - 0.00500 t$$

$$k_0 = 0.00500 \text{ mol L}^{-1} \text{ gün}^{-1}$$

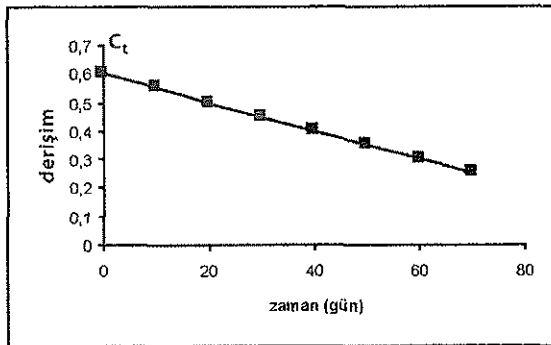
$$r^2=1$$

$$t_{1/2}=60 \text{ gün}$$

$$t'_{1/2}=30 \text{ gün}$$

$$t_{\%10}=12 \text{ gün}$$

Bu doğrunun grafiği Şekil 10.2'de görülmektedir.

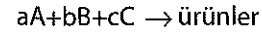


Şekil 10.2 Analjezik süspansiyonunun sıfır derece kinetik bozunma grafiği

Birinci-derece Reaksiyonlar

Sabit koşullarda bir reaksiyonun hızı, reaksiyona giren maddelerin derişimleri ile orantılıdır.

Birinci derece reaksiyonlarda reaksiyon hızı, reaksiyona giren maddelerden, sadece birinin derişimine bağlıdır (a=1, b=0, c=0).



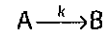
$$V = k[A]^a[B]^b[C]^c \quad (10.14)$$

reaksiyon derecesi $n=a+b+c$

$$V = k[A]^1[B]^0[C]^0 \quad (10.15)$$

$$V = k[A] \quad (10.16)$$

yazılır. Eğer sadece bir molekül madde reaksiyona giriyorsa,



reaksiyon hızı,

$$V = \frac{dA}{dt} = -k[A] \quad (10.17)$$

Bu eşitlikteki değişkenlerin ayrılmasıyla,

$$\int_{A_0}^{A_t} \frac{dA}{[A]} = -k \int_0^t dt \quad (10.18)$$

yazılır.

Başlangıç (t=0, A=A₀) ve herhangi bir t zamanı (t=t, A=A_t) arasında integral alındığında;

$$\ln A_t - \ln A_0 = -k(t-0) \text{ veya}$$

$$\ln A_t = \ln A_0 - kt \quad (10.19)$$

veya üssel olarak gösterilirse:

$$A_t = A_0 e^{-kt} \quad (10.20)$$

eşitlikleri elde edilir. Zamana karşı derişim grafiğe geçirilirse üssel eğri (Şekil 10.3), zamana karşı derişimin logaritması grafiğe geçirilirse doğru elde edilir (Şekil 10.4).

Reaksiyon hız değişmezi:

$$k = \frac{\ln A_0 - \ln A_t}{t} = \frac{1}{\text{zaman}} \quad (10.21)$$

yarı ömür:

$$t_{1/2} = \frac{\ln \left[\frac{A_0}{A_t} \right]}{k} = \frac{\ln \left(\frac{A_0}{0.5A_0} \right)}{k} = \frac{\ln 2}{k} \quad (10.22)$$

$$t_{1/2} = \frac{0.69315}{k} \quad (10.23)$$

ve kimyasal raf ömrü:

$$t_{\%10} = \frac{\ln \left(\frac{A_0}{0.9A_0} \right)}{k} = \frac{\ln(1.1111)}{k} \quad (10.24)$$

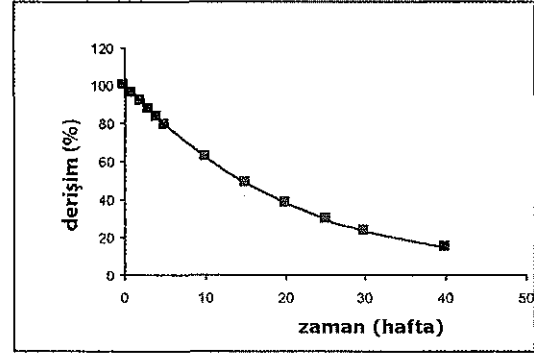
$$t_{\%10} = \frac{0.10536}{k} = \text{zaman} \quad (10.25)$$

olarak hesaplanır.

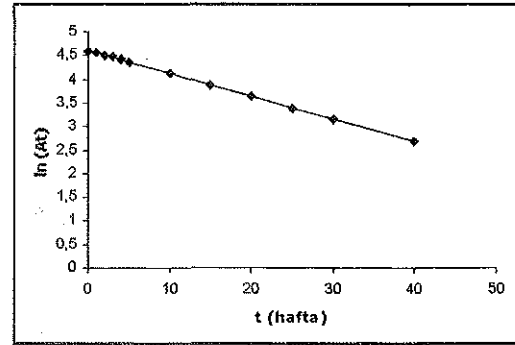
Birinci derece reaksiyonlarda yarı ömür başlangıç derişiminden bağımsızdır.

Örnek Problem 2: Lokal anestetik madde içeren bir preparatın stabilite deneyleri yapılıyor ve aşağıdaki veriler elde ediliyor. Maddenin birinci derece kinetiğine uyarak bozunduğu bilinmektedir. Bu verilere göre reaksiyonun bozunma hız değişimini, yarı ömrünü ve kimyasal raf ömrünü hesaplayınız.

Zaman (hafta)	% kalan madde	ln derişim
0	100	4.6052
1	96.24	4.5668
2	91.60	4.5174
3	87.19	4.4681
4	82.99	4.4187
5	79.00	4.3694
10	61.77	4.1234
15	48.36	3.8787
20	37.91	3.6352
25	29.77	3.3935
30	23.43	3.1540
40	14.65	2.6844



Şekil 10.3 Lokal anestetik madde içeren bir preparatın birinci derece bozunma grafiği (derişim-zaman)



Şekil 10.4 Lokal anestetik madde içeren bir preparatın birinci derece bozunma grafiği (ln derişim-zaman)

Zamana karşı, madde derişiminin logaritması grafiğe geçirilip (Şekil 10.4), regresyon hesabı yapıldığında elde edilen doğrunun denklemi,

$$\ln A_t = 4.61 - 0.0484t$$

$$k_1 = 0.0484 \text{ hafta}^{-1}$$

$$r^2 = 0.999$$

$$t_{1/2} = 14.3 \text{ hafta}$$

$$t_{\%10} = 2.18 \text{ hafta}$$

olarak hesaplanır.

Örnek Problem 3: Mililitresinde 600 ünite ilaç içeren bir çözelti hazırlanıyor. Bu çözeltinin 50 gün sonra analizi yapılıyor ve derişimin 400 ünite/mL'ye düştüğü görülüyor. İlacın birinci derece kinetiğe uyarak bozunduğu bilindiğine göre bu ilacın yarı ömrünü ve raf ömrünü hesaplayınız.

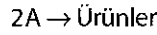
$$k = \frac{1}{50} \ln \frac{600}{400} = 0.00811 \text{ gün}^{-1}$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{0.00811} \ln \frac{600}{300} = 85.5 \text{ gün}$$

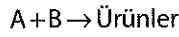
$$t_{\%10} = \frac{0.105}{0.00811} = 12.9 \text{ gün}$$

İkinci-derece Reaksiyonlar

İkinci derece reaksiyonlarda reaksiyon hızı, reaksiyona giren iki aynı veya farklı molekülün derişimine bağıdır. Buna göre:



$$V = -\frac{1}{2} \frac{dA}{dt} = -k[A]^2 \quad (10.26)$$



$$V = -\frac{dA}{dt} = -\frac{dB}{dt} = -k[A]^1[B]^1 \quad (10.27)$$

şeklinde yazılabilir. A'nın ve B'nin başlangıç derişimlerinin eşit veya farklı olmasına göre üç farklı durum söz konusudur⁸.

A) İkinci derece reaksiyonlar-Reaksiyona giren maddelerin başlangıç derişimleri ($A_0=B_0$) eşit ise:

Reaksiyona giren iki maddenin başlangıç derişimleri birbirine eşit ise, aşağıdaki hız eşitliği yazılır:

$$V = \frac{dA}{dt} = -k[A]^2 \quad (10.28)$$

$$\int_{A_0}^{A_t} \frac{dA}{[A]^2} = -k \int_0^t dt \quad (10.29)$$

Başlangıç ($t=0, A=A_0$) ve herhangi bir t zamanı ($t=t, A=A_t$) arasında integral alındığında;

$$\frac{1}{A_t} - \frac{1}{A_0} = k(t-0)$$

$$\frac{1}{A_t} = \frac{1}{A_0} + kt \quad (10.30)$$

eşitliği elde edilir. Zamana karşı derişimin tersi grafiğe geçirilirse eğimi pozitif olan bir doğru elde edilir. Doğrunun eğimi reaksiyon hız değişmezini, kesişim değeri ise başlangıç derişiminin tersini verir.

Reaksiyon hız değişmezi,

$$k = \frac{A_0 - A_t}{tA_0A_t} = \text{der}^{-1} \text{ zaman}^{-1} \quad (10.31)$$

birinci yarı ömür ($t_{1/2}$):

$$t = \frac{A_0 - A_t}{kA_0A_t} \quad (10.32)$$

$$t_{1/2} = \frac{A_0 - 0.5A_0}{kA_0 \cdot 0.5A_0} = \frac{1}{A_0k} \quad (10.33)$$

ikinci yarı ömür ($t'_{1/2}$):

$$t'_{1/2} = \frac{0.5A_0 - 0.25A_0}{k \cdot 0.5A_0 \cdot 0.25A_0} = \frac{2}{A_0k} \quad (10.34)$$

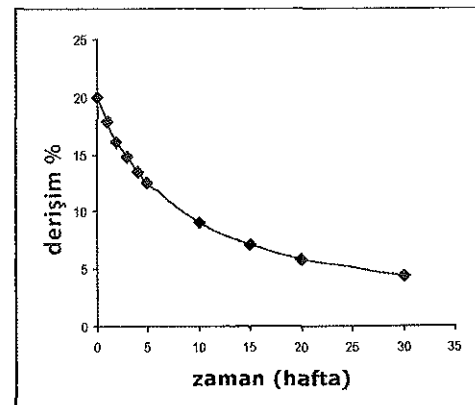
ve kimyasal olarak raf ömrü,

$$t_{\%10} = \frac{A_0 - 0.9A_0}{kA_0 \cdot 0.9A_0} = \frac{1}{9A_0k} \quad (10.35)$$

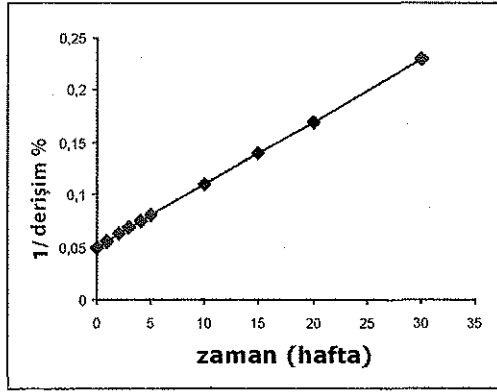
olarak hesaplanır.

Örnek Problem 4: Ekimolar miktarda reaksiyona giren iki maddenin reaksiyonu sonucunda aşağıdaki bozunma verileri elde edilmiştir. Bu verilere göre reaksiyonun ikinci derece hız değişmezini, yarı ömrünü ve kimyasal olarak raf ömrünü hesaplayınız.

Zaman (hafta)	A_t (mM)	A_t^{-1}
0	20	0.05
1	17.9	0.0559
2	16.1	0.0621
3	14.7	0.0680
4	13.5	0.0741
5	12.5	0.0800
10	9.09	0.110
15	7.14	0.140
20	5.88	0.170
30	4.35	0.230



Şekil 10.5 İkinci derece reaksiyon grafiği (derişim- zaman)



Şekil 10.6 İkinci derece reaksiyon grafiği (derişimin tersi- zaman)

Zamana karşı derişimin tersi grafiğe geçirilirse elde edilen doğru denklemi:

$$A_t^{-1} = 0.0500 + 0.00600t$$

$$k = 0.00600 \text{ mM}^{-1} \text{ hafta}^{-1}$$

$$r^2 = 0.999$$

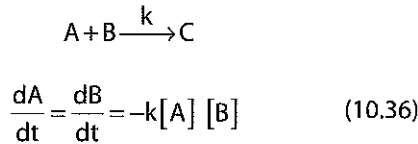
$$t_{1/2} = 8.33 \text{ hafta}$$

$$t'_{1/2} = 16.7 \text{ hafta}$$

$$t_{\%10} = 0.926 \text{ hafta}$$

olarak hesaplanır.

B) İkinci derece reaksiyonlar-Reaksiyona giren maddelerin başlangıç derişimleri ($A_0 \neq B_0$) farklı ise: Reaksiyona giren iki maddenin başlangıç derişimlerinin birbirinden farklı olduğu durumda Eşitlik 10.36 yazılır⁸.



Eşitlik 10.36'nın başlangıç ($t=0, A=A_0, B=B_0$) ve herhangi bir t zamanı ($t=t, A=A_t, B=B_t$) arasında integrali alındığında,

$$\ln \left[\frac{B_t}{A_t} \right] = \ln \left[\frac{B_0}{A_0} \right] + (B_0 - A_0) kt \quad (10.37)$$

eşitliği elde edilir. Zamana karşı $\ln B_t/A_t$ grafiğe geçirildiğinde, eğimi $(B_0 - A_0)k$, kesişimi $\ln B_0/A_0$ olan bir doğru elde edilir. Reaksiyona giren her iki maddenin derişimleri arasında

$$B_t = B_0 - A_0 + A_t \quad (10.38)$$

ilişkisi bilinmektedir. Eşitlik 10.37'nin yeniden düzenlenmesi ile reaksiyon hız değışmezi:

$$k = \frac{1}{t(B_0 - A_0)} \ln \left[\frac{A_0 B_t}{A_t B_0} \right] = \text{der}^{-1} \text{ zaman}^{-1} \quad (10.39)$$

A'nın derişimi yarıya indiğinde ($A_t = 0.5 A_0$), ikinci maddenin derişimi:

$$B_t = B_0 - A_0 + 0.5A_0 = B_0 - 0.5A_0$$

olur. B_t terimi Eşitlik 10.40'da yerine konulursa *birinci yarı ömür*:

$$t = \frac{1}{k(B_0 - A_0)} \ln \left[\frac{A_0 B_t}{A_t B_0} \right] \quad (10.40)$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{k(B_0 - A_0)} \ln \left[\frac{A_0(B_0 - 0.5A_0)}{0.5A_0 B_0} \right] \quad (10.41)$$

$$t_{1/2} = \frac{1}{k(B_0 - A_0)} \ln \left[\frac{2B_0 - A_0}{B_0} \right] \quad (10.42)$$

ikinci yarı ömür ($t'_{1/2}$):

$$B_t = B_0 - 0.5 A_0 + 0.25 A_0 = B_0 - 0.25 A_0$$

$$t'_{1/2} = \frac{1}{k(B_0 - A_0)} \ln \left[\frac{0.5A_0(B_0 - 0.25A_0)}{0.25A_0 B_0} \right]$$

$$t'_{1/2} = \frac{1}{k(B_0 - A_0)} \ln \left[\frac{4B_0 - A_0}{2B_0} \right] \quad (10.43)$$

ve kimyasal olarak raf ömrü:

$$B_t = B_0 - A_0 + 0.9A_0 = B_0 - 0.1 A_0$$

$$t_{\%10} = \frac{1}{k(B_0 - A_0)} \ln \left[\frac{A_0(B_0 - 0.1 A_0)}{0.9 A_0 B_0} \right]$$

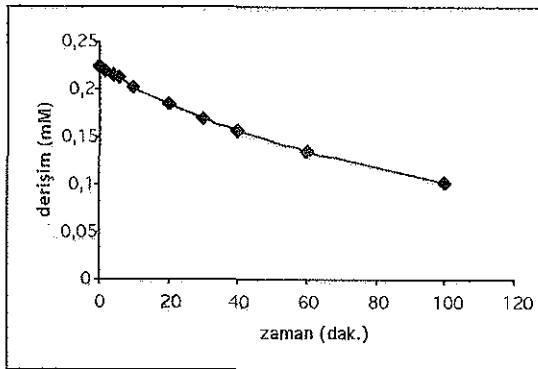
$$t_{\%10} = \frac{1}{k(B_0 - A_0)} \ln \left[\frac{10B_0 - A_0}{9B_0} \right] \quad (10.44)$$

olarak hesaplanır.

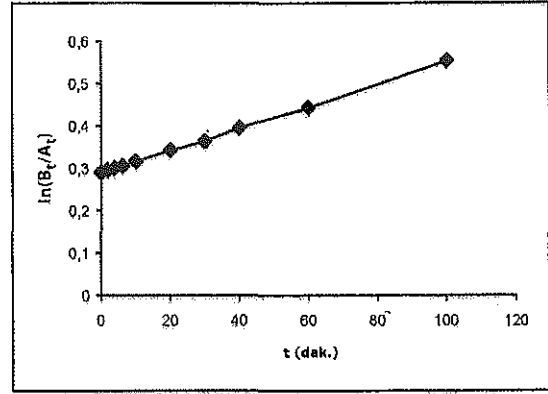
Örnek Problem 5: Derişimleri 0.225 mM ve 0.300 mM olan iki ayrı madde reaksiyona girmektedir. Deney sonucunda aşğıdaki veriler elde edilmiştir. Bu verilerden hareketle reaksiyonun ikinci derece hız değışmezini, birinci maddenin yarı ömrünü ve kimyasal olarak raf ömrünü hesaplayınız.

Bu verilerden hareketle Eşitlik 10.38 kullanılarak B_t ve $\ln B_t/A_t$ değerleri hesaplanır.

Zaman (dak.)	A_t (mM)	B_t	$\ln(B_t/A_t)$
0	0.225	0.300	0.288
2	0.220	0.295	0.293
4	0.216	0.291	0.298
6	0.212	0.287	0.303
10	0.203	0.278	0.314
20	0.185	0.260	0.340
30	0.170	0.245	0.365
40	0.156	0.231	0.392
60	0.134	0.209	0.444
100	0.102	0.177	0.551



Şekil 10.7 İkinci derece reaksiyon grafiği (derişim- zaman)



Şekil 10.8 İkinci derece reaksiyonla bozunma grafiği ($\ln B_t/A_t$ - zaman)

Zamana karşı $\ln B_t/A_t$ grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğru denklemi:

$$\ln \left[\frac{B_t}{A_t} \right] = 0.288 + 0.00263t$$

$$k = 0.0351 \text{ mM}^{-1} \text{ dak}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 84.7 \text{ dak.}$$

$$t'_{1/2} = 448 \text{ dak.}$$

$$t_{\%10} = 10.4 \text{ dak.}$$

C) İkinci derece reaksiyonlar-Reaksiyona giren maddelerden birinin derişimi diğerinden çok büyükse ($B_0 \gg A_0$) - görünen (yalancı-pseudo) birinci derece: Gerçek değerinden daha küçük olarak ortaya çıkan reaksiyon derecelerine görünen derece ya da yalancı derece adı verilir⁵.

Reaksiyona giren maddelerden birinin derişimi diğerinden çok büyükse veya derişimi diğerine göre sabitse *reaksiyon birinci-derece reaksiyon gibi yürür*. Bu durumda eşitlik 10.38 aşğıdaki şekilde düzenlenir⁸:

$$B_t = B_0 - A_0 + A_t \cong B_0$$

$$(B_0 - A_0) \cong B_0$$

bu sonucun, eşitlik 10.37'de yerine konulmasıyla ikinci derece eşitlik denklemi,

$$\ln \frac{B_0}{A_t} = \ln \frac{B_0}{A_0} + B_0 k_2 t \quad (10.45)$$

$$\ln \frac{B_0}{A_t} - \ln \frac{B_0}{A_0} = B_0 k_2 t$$

$$\ln \frac{B_0 A_0}{A_t B_0} = B_0 k_2 t$$

$$\ln \frac{A_0}{A_t} = B_0 k_2 t$$

$$\ln A_0 - \ln A_t = B_0 k_2 t$$

$$\ln A_t = \ln A_0 - B_0 k_2 t \quad (10.46)$$

haline gelir. Normal birinci-derece denklemi ise, Eşitlik 10.19'da olduğu gibi

$$\ln A_t = \ln A_0 - k_1 t \text{ dir.}$$

Zamana karşı $\ln A_t$ grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun eğimi görünen-birinci derece reaksiyon hız değişmezini verir. Birinci-derece ve ikinci-derece hız değişmezleri arasında,

$$k_1 = B_0 k_2 \quad (10.47)$$

ilişkisi vardır.

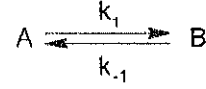
Karmaşık Reaksiyonlar

Pekçok reaksiyon basit sıfır, birinci, ikinci ve üçüncü derece reaksiyon eşitlikleriyle tanımlanamaz. Kompleks reaksiyonlar birden fazla basamak veya reaksiyon içerirler. Bu tip reaksiyonlar, geri-dönüşümlü, paralel ve ardışık reaksiyonlardır.

Reaksiyonun toplam hızını, *hız saptayan adım* adı verilen en yavaş basamağın hızı kontrol etmektedir.

Geri-dönüşümlü (tersinir-reversibl) Reaksiyonlar

Geri dönüşümlü reaksiyonlar bir denge konumuna ulaşılan dek yürür. En basit geri-dönüşümlü reaksiyonlar, her iki reaksiyonun da birinci derece olduğu reaksiyonlardır.



$$\frac{dA}{dt} = k_{-1}[B] - k_1[A] \quad (10.48)$$

$$B_t = A_0 - A_t \quad (10.49)$$

Eşitlik 10.49, eşitlik 10.48'de yerine konulursa,

$$\frac{dA}{dt} = k_{-1}A_0 - (k_1 + k_{-1}) A_t \quad (10.50)$$

elde edilir. Başlangıç ($t=0, A=A_0$) ve herhangi bir t zamanı ($t=t, A=A_t$) arasında integral alındığında:

$$\ln \frac{k_1 A_0}{(k_1 + k_{-1}) A_t - k_{-1} A_0} = (k_1 + k_{-1}) t \quad (10.51)$$

Denge koşullarında denge değişmezi:

$$K = \frac{k_1}{k_{-1}} = \frac{B_\infty}{A_\infty} = \frac{(A_0 - A_\infty)}{A_\infty} \quad (10.52)$$

A'nın sonsuz değeri:

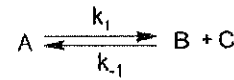
$$A_\infty = \frac{A_0 k_{-1}}{(k_1 + k_{-1})} \quad (10.53)$$

Eşitlik 10.53, eşitlik 10.51'de kullanıldığında aşağıdaki eşitlik elde edilir:

$$\ln(A_t - A_\infty) = \ln(A_0 - A_\infty) - (k_1 + k_{-1}) t \quad (10.54)$$

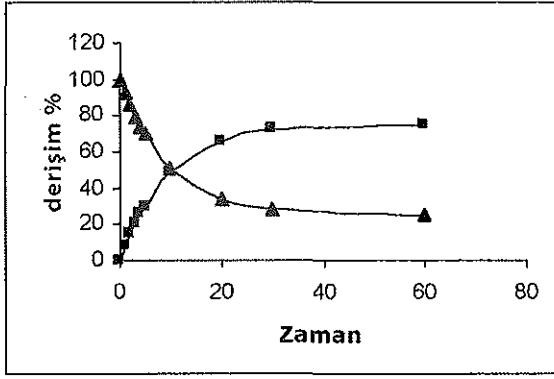
Bu eşitlik $A_\infty = 0$ ve $k_{-1} = 0$ olduğunda, normal birinci derece eşitliğidir.

Daha karmaşık geri-dönüşümlü reaksiyonlarda, ileri reaksiyon birinci derece, geri dönüşü ikinci derece



veya her iki tarafta ikinci derece olabilir:

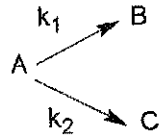




Şekil 10.9 Geri-dönüşümlü reaksiyon grafiği

Paralel (yarışmalı) Reaksiyonlar

Bu tür reaksiyonlarda aynı anda iki veya daha fazla reaksiyon ürünü oluşur. Paralel reaksiyonlar genellikle organik yapıdaki ilaçların bozunma reaksiyonlarında görülür^{3,7,8}.



$$k = k_1 + k_2$$

$$\frac{dA}{dt} = -(k_1 + k_2) [A] \quad (10.55)$$

$$\frac{dB}{dt} = k_1 [A] \quad (10.56)$$

$$\frac{dC}{dt} = k_2 [A] \quad (10.57)$$

Başlangıç ($t=0$, $A=A_0$, $B=0$ ve $C=0$) ve herhangi bir t zamanı ($t=t$, $A=A_t$, $B=B_t$, $C=C_t$) arasında integral alındığında,

$$A_t = A_0 e^{-(k_1+k_2)t} \quad (10.58)$$

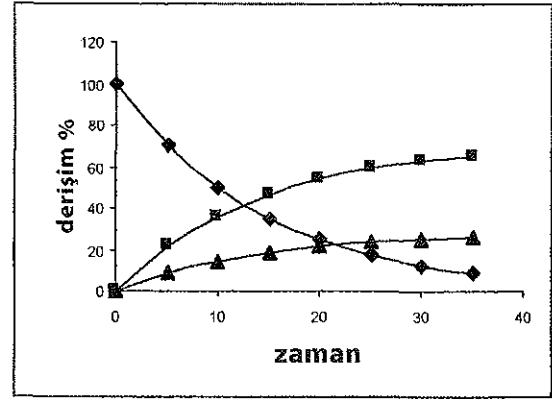
$$B_t = \frac{A_0 k_1}{k_1 + k_2} \left\{ 1 - e^{-(k_1+k_2)t} \right\} \quad (10.59)$$

$$C_t = \frac{A_0 k_2}{k_1 + k_2} \left\{ 1 - e^{-(k_1+k_2)t} \right\} \quad (10.60)$$

eşitlikleri elde edilir.

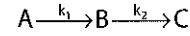
Örneğin o-asetilpropranololün yarışmalı birinci derece reaksiyonla parçalanması sonucu n-asetilpropranolol

ve propranolol oluşmaktadır⁸. Buna ait bozunma grafiği Şekil 10.10'da gösterilmiştir.

Şekil 10.10 o-asetilpropranololün yarışmalı hidrolizinin derişim- zaman profili⁸

Peşpeşe (Seri veya ardışık) Reaksiyonlar

Peşpeşe reaksiyonlar genellikle radyoaktif bileşiklerde ve farmakokinetikte görülür. Bu reaksiyonların en basit şekli her basamağın birinci-derece olduğu reaksiyonlardır.



$$\frac{dA}{dt} = -k_1 [A] \quad (10.61)$$

$$\frac{dB}{dt} = k_1 [A] - k_2 [B] \quad (10.62)$$

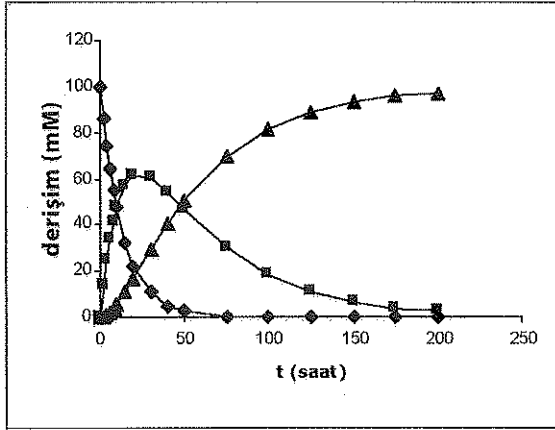
$$\frac{dC}{dt} = k_2 [B] \quad (10.63)$$

Bu eşitliklerin başlangıç ($t=0$, $A=A_0$, $B=0$ ve $C=0$) ve herhangi bir t zamanı ($t=t$, $A=A_t$, $B=B_t$, $C=C_t$) arasında integrali alındığında, her madde için zaman-derişim profillerini veren eşitlikler elde edilir.

$$A_t = A_0 e^{-k_1 t} \quad (10.64)$$

$$B_t = \frac{A_0 k_1}{k_2 - k_1} \left[e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t} \right] \quad (10.65)$$

$$C_t = A_0 \left[1 - \frac{k_2 e^{-k_1 t} - k_1 e^{-k_2 t}}{k_2 - k_1} \right] \quad (10.66)$$



Şekil 10.11 Betametason-17 valeratın birinci derece-ardışık zaman-derişim profili⁸

Reaksiyon Derecesinin Belirlenmesi

Bir reaksiyonun derecesi deney sonuçlarından yararlanılarak bulunur. Bu amaçla kullanılan çeşitli yöntemler aşağıda gösterilmiştir^{3,5}:

1- *Diferensiyel yöntem*: Önceden izlenen madde derişiminin zamanla değişimi grafiğe geçirilir. Çizilen eğriye bir noktadan çizilen teğetin eğimi $\frac{d[A]}{dt}$ şeklinde derişimin zamanla değişme hızını verir. Farklı iki zamandaki değişme hızları belirlenip diferensiyel hız yasası eşitliği kullanılarak reaksiyonun hız değişmezi ve derecesi bulunur⁵.

2- *Formülde yerine koyma yöntemi*: Kinetik çalışmalar sonucu bulunan veriler sırayla sıfır, birinci, ikinci ve üçüncü dereceyi tanımlayan eşitliklerde yerine konularak her derece için ayrı ayrı reaksiyon hız değişmezleri hesaplanır. Hangi denklem ile reaksiyon hız değişmezi değerleri deneysel hata sınırları içinde sabit çıkarsa, reaksiyon o denklemin ait olduğu derecedendir.

3- *Grafik Yöntemi*: Zamana karşı derişim verileri ve her derece için kinetik denklemler elde edilir.

- Derişimle (C), zaman (t) arasındaki ilişki doğrusal ise, reaksiyon sıfır derece
- Derişimin logaritmasıyla (lnC), zaman (t) arasındaki ilişki doğrusal ise, reaksiyon birinci derece
- Derişimin tersiyle (1/C), zaman (t) arasındaki ilişki (başlangıç derişimlerinin eşit olduğu durumda) doğrusal ise, reaksiyon ikinci derece demektir.

4- *Yarılanma süresi yöntemi*: Başlangıçtaki madde derişimleri eşit olmak koşuluyla,

- Yarılanma süresi başlangıç derişimi ile orantılı ise sıfır derece
- Yarılanma süresi başlangıç derişiminden bağımsız ise birinci derece
- Yarılanma süresi başlangıç derişiminin tersi ile orantılı ise ikinci derecedendir.

Reaksiyon derecesi	Yarı ömür denklemi
Sıfır derece	$t_{1/2} = \frac{A_0}{2k}$
Birinci derece	$t_{1/2} = \frac{0.693}{k}$
İkinci derece	$t_{1/2} = \frac{1}{A_0 k}$

Genel olarak yarı ömür ile reaksiyon hızı arasında aşağıdaki ilişki vardır³:

$$t_{1/2} \propto \frac{1}{A^{n-1}} \quad (10.67)$$

bu eşitlikte n=reaksiyon derecesidir.

Eğer iki reaksiyon A_1 ve A_2 olmak üzere iki farklı başlangıç derişiminde yürümüşse, yarı ömürler arasında aşağıdaki eşitlik,

$$\frac{t_{1/2(1)}}{t_{1/2(2)}} = \left(\frac{A_2}{A_1} \right)^{n-1} = \left(\frac{A_2}{A_1} \right)^{n-1} \quad (10.68)$$

veya logaritmik şekli,

$$\ln \frac{t_{1/2(1)}}{t_{1/2(2)}} = (n-1) \ln \frac{A_2}{A_1} \quad (10.69)$$

ve sonuç olarak,

$$n = \frac{\ln \left(\frac{t_{1/2(1)} / t_{1/2(2)}}{A_2 / A_1} \right) + 1}{\ln \left(\frac{A_2}{A_1} \right)} \quad (10.70)$$

yazılır. Derişim-zaman grafiğinden, iki farklı başlangıç derişiminin yarıya indiği zamanlar bulunur. Bu şekilde elde edilen iki ayrı yarı ömür Eşitlik 10.70'de yerine konarak reaksiyon derecesi hesaplanır³.

Reaksiyon Hızını Etkileyen Faktörler

Reaksiyon hızı pek çok faktöre bağılı olarak değişmektedir. Bu faktörleri şöyle sıralayabiliriz:

Sıcaklık Etkisi

Sıcaklık, reaksiyon hızını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Sıcaklık arttıkça çarpışma sayısı ve dolayısıyla reaksiyon hızı artar. Homojen reaksiyonların sıcaklığı 10°C yükseldiğinde reaksiyon hız değişiminin 2-4 kat arttığı *van't Hoff* tarafından deneysel olarak belirlenmiş ve bu artışa sıcaklık katsayısı adı verilmiştir⁵. *van't Hoff* kuralı olarak da bilinen sıcaklık katsayısı, matematiksel olarak

$$K_{(t+10)}/k=2-4 \text{ şeklinde gösterilir.}$$

Reaksiyon hızına sıcaklığın etkisi ilk defa Arrhenius tarafından Eşitlik 10.71 ile açıklanmıştır. Arrhenius deneysel sonuçlardan yola çıkarak, reaksiyon hız değişiminin mutlak sıcaklıkla üssel olarak değiştiğini belirlemiştir⁵.

$$k = Ae^{-E_a/RT} \quad (10.71)$$

veya

$$\ln k = \ln A - \frac{E_a}{R} \frac{1}{T} \quad (10.72)$$

Bu eşitlikte,

k = reaksiyon hız değişimi

A = moleküllerin birbirine çarpma hızı (frekans faktörü)

E_a = aktivasyon enerjisi (cal/mol)

R = gaz sabiti (1.987 cal/derece/mol)

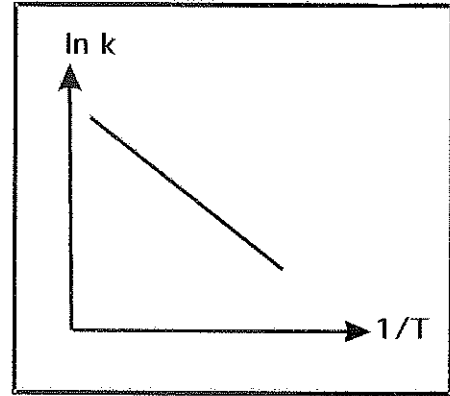
T = mutlak sıcaklık (°K) ($t^\circ\text{C}+273.15^\circ\text{C}$)

Bir reaksiyonun başlayabilmesi için bileşenlerin sahip olmaları gereken en düşük enerjiye *aktivasyon enerjisi* (*etkinleşme enerjisi*) denir. Aktivasyon enerjisi reaksiyona giren maddelerin iç enerjisini yükselterek onları daha etkin hale getirmektedir⁵. Reaksiyon yürürken moleküllerin reaksiyona girmesi için verilen aktivasyon enerjisinden daha büyük veya daha küçük bir enerji dışarıya verilir. Reaksiyon sırasında aktivasyon enerjisinden daha büyük enerji dışarıya verilirse, reaksiyon ekzotermik; aktivasyon enerjisinden daha düşük enerji dışarıya verilirse, reaksiyon endotermiktir.

Hidroliz reaksiyonlarında, $E_a=10-30$ kcal/mol arasında değişmektedir. Oksidasyon reaksiyonlarının aktivasyon enerjisi ise daha düşüktür.

Aktivasyon enerjisi $E_a=25$ kcal/mol olan bir reaksiyonda sıcaklığın 25°C'den 45°C'ye yükselmesi reaksiyon hız değişiminin 14 kat artmasına neden olur. Aktivasyon enerjisi $E_a=10$ kcal/mol olan bir reaksiyonda ise aynı yükselme, üç katlık bir artışa neden olur⁹.

Eşitlik 10.72'ye göre $1/T$ 'ye karşı $\ln k$ grafiğe geçirildiğinde eğimi $-E_a/R$ ve kesişimi $\ln A$ olan bir doğru elde edilir (Şekil 10.12). Bu doğrunun eğiminden aktivasyon enerjisi hesaplanabilir. Arrhenius eşitliği kullanılarak yüksek sıcaklıkta yapılan deneylerin (hızlandırılmış testler) verileri kullanılarak daha düşük sıcaklık için reaksiyon hız değişimini ve kimyasal olarak raf ömrünü hesaplamak mümkün olmaktadır.



Şekil 10.12 Arrhenius grafiği

Sadece iki sıcaklıkta yapılmış deneysel verilerden aktivasyon enerjisinin hesaplanabilmesi için aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$\ln \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{R} \left(\frac{T_2 - T_1}{T_2 T_1} \right) \quad (10.73)$$

Arrhenius eşitliği kullanılarak oda sıcaklığı için raf ömrü tayinleri yapılmakla birlikte, çok yüksek sıcaklıklarda yapılan deneylerde çözücünün uçmasına bağlı olarak yapılan raf ömrü tayinlerinde hatalar ortaya çıkabilir.

Ayrıca Arrhenius eşitliği 0-100°C arasında tanımlıdır.

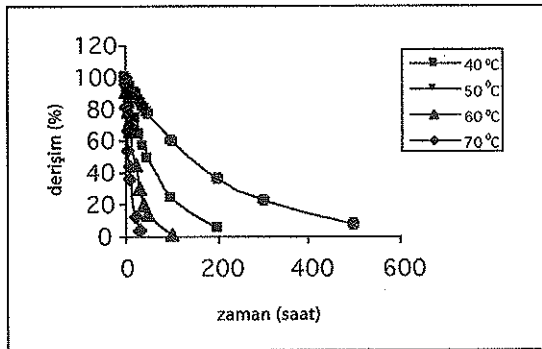
Örnek Problem 6: Antibiyotik içeren bir ilacın dört farklı sıcaklıkta hızlandırılmış stabilite testleri yapılarak aşağıdaki veriler elde edilmiştir. İlacın birinci derece

reaksiyon kinetiğine uyarak bozunduğu bilinmektedir. Bu verilere göre :

- Her sıcaklık için hız değişimini
- Aktivasyon enerjisini
- 25°C'deki reaksiyon hız değişimini ve kimyasal olarak raf ömrünü hesaplayın.

Zaman (saat)	Derişim (%)			
	40°C	50°C	60°C	70°C
0	100	100	100	100
2	99.0	96.18	91.52	80.86
4	97.04	93.47	84.62	66.06
6	96.13	90.79	78.24	53.89
8	95.16	88.26	72.34	43.98
10	94.23	85.76	66.87	35.84
20	89.71	74.3	45.07	12.56
30	85.40	64.35	30.28	3.98
40	81.30	55.72	20.23	
50	77.21	48.22	13.4	
100	60.48	23.23	1.05	
200	36.80	4.86		
300	22.24			
500	7.77			

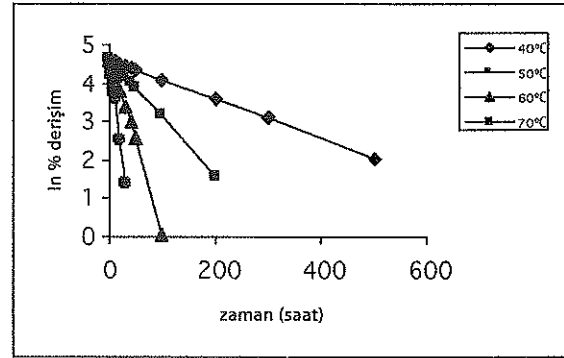
% derişim ve ln % derişime karşı zaman grafikleri Şekil 10.13 ve 10.14'de gösterilmiştir.



Şekil 10.13 Sıcaklığa bağlı olarak değişen % derişim-zaman ilişkisi

Farklı sıcaklıklar için zamana karşı ln derişim değerleri aşağıda gösterilmiştir.

Zaman (saat)	ln derişim			
	40°C	50°C	60°C	70°C
0	4.605	4.605	4.605	4.605
2	4.585	4.566	4.517	4.393
4	4.575	4.538	4.438	4.191
6	4.566	4.509	4.360	3.987
8	4.556	4.480	4.281	3.784
10	4.546	4.452	4.203	3.579
20	4.497	4.308	3.808	2.531
30	4.447	4.164	3.411	1.381
40	4.398	4.020	3.007	
50	4.347	3.876	2.595	
100	4.102	3.145	0.005	
200	3.606	1.581		
300	3.102			
500	2.05			



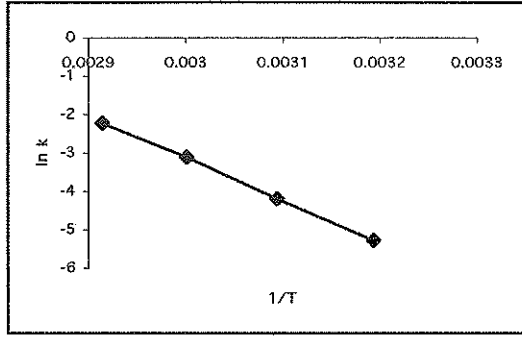
Şekil 10.14 Sıcaklığa bağlı olarak değişen ln % derişim-zaman ilişkisi

Bu grafiklerden hareketle dört farklı sıcaklık için hesaplanan eğim ve kesişim değerleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Sıcaklık (°C)	Eğim (k) (saat ⁻¹)	Kesişim (ln A ₀)
40	0.00506	4.601
50	0.0150	4.608
60	0.0446	4.666
70	0.107	4.625

ln k'ya karşı 1/T grafiğe geçirilerek Arrhenius grafiği çizilir (Şekil 10.15). Arrhenius grafiğinin çizilmesi için kullanılan parametreler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

T(°C)	T(K)	1/T	k _t (s ⁻¹)	ln k
40	313.15	0.0031934	0.00506	-5.286
50	323.15	0.0030945	0.0150	-4.200
60	333.15	0.0030017	0.0446	-3.110
70	343.15	0.0029142	0.107	-2.235



Şekil 10.15 Farklı sıcaklıklar için Arrhenius grafiği

Çizilen doğrunun denklemi

$$\ln k = 29.9 - \frac{11016}{T}$$

$$E_a = 11016 \times R = 11016 \times 1.987$$

$$E_a = 21889 \text{ cal/mol}$$

$$\ln k_{25} = 29.9 - \frac{21889}{1.987 \times 298.15}$$

$$\ln k_{25} = -7.048$$

$$k = e^{-7.048} = 8.69 \cdot 10^{-4} \text{ saat}^{-1}$$

$$t_{\%10} = \frac{0.105}{8.69 \cdot 10^{-4}} = 121 \text{ saat} = 5.03 \text{ gün}$$

olarak hesaplanır.

Çözücü Etkisi

İlaçların bozunma hızları üzerine çözücünün etkisinin bilinmesi eczacı açısından çok önemlidir. Pek çok ilaç şeklinin hazırlanabilmesi için etkin maddeyi çözmek amacıyla su ve suyla karışan çözücüler kullanılır. Bu çözücüler etanol, propilen glikol, gliserin gibi düşük molekül ağırlıklı alkoller veya polietilen glikoller gibi polimerik alkollerdir. Çözücünün reaksiyon hızı üzerine olan etkisi oldukça karmaşıktır. Genelleme yapmak ve önceden olası etkiyi tahmin etmek oldukça zordur⁴. Çözücü sisteminin değişmesi pK_a , yüzey gerilimi ve viskozite gibi fiziko-kimyasal özelliklerin değişmesine neden olur ve dolaylı olarak reaksiyon hızı etkilenir.

Ayrıca çözücü değişikliği, farklı reaksiyon yollarının oluşmasına neden olabilir. Örneğin çözücü içine artan derişimde etanol ilave edildiğinde, aspirin farklı bir yoldan bozunur ve asetilsalisilik asidin etilester formu oluşur. Diğer bir örnek ise, bir anjiyotensin dönüştürücü enzim olan moeksipril için verilebilir. Moeksipril, hidroliz ve siklizasyon reaksiyonuna uğradığında, dike-topiperazinler oluşur. Karışık bir çözücü sistem (% 70-90 etanol) içinde hidroliz reaksiyonu baskılanır, ancak siklizasyon reaksiyonunun hızı 5.5-29 kat artar⁹.

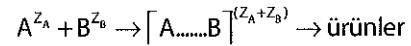
Çözücü değişikliği ilacın stabilitesini olumlu etkileyerek artırabilir. Örneğin aspirinin stabilitesi çözücü olarak polietilenglikol kullanıldığında artar⁴. Bir diğer örnek barbitüratlar için verilebilir. Barbitüratların su içindeki hidroliz hızı, % 50 etanol içeren çözeltiye göre 6.7 kat, % 50 gliserin içeren çözeltiye göre ise 2.6 kat daha fazladır⁹.

Çözücünün polaritesi, iyonik şiddeti ve dielektrik sabiti reaksiyon hızını etkileyen parametrelerdir.

İyonik Şiddetin Etkisi

Pek çok ilaç çözeltisinde formülasyonun pH'sını optimum düzeyde tutmak için tampon tuzları kullanılır. Bu tuzlar ilacın bozunma hızını çeşitli yollarla etkiler.

İyonlar arasındaki bir reaksiyonda elektriksel yükleri Z_A ve Z_B olan A ve B reaktanları reaksiyona girdiğinde,



Reaksiyon hızı ile iyonik şiddet arasında:

$$\ln k = \ln k_0 + 1.02 Z_A Z_B \sqrt{\mu} \quad (10.74)$$

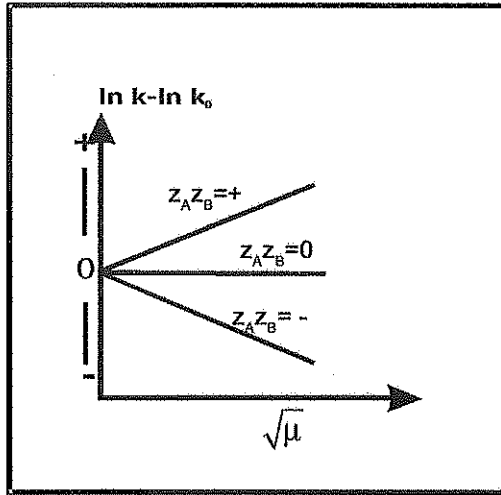
ilişkisi vardır^{3,7}. Burada,

k = reaksiyon hız değişmezi

k_0 = sonsuz seyreltik çözeltinin reaksiyon hız değişmezi ($\mu=0$)

μ = iyonik şiddet

$\ln k$ 'ya karşı $\sqrt{\mu}$ grafiğe geçirildiğinde elde edilen doğrunun eğimi $1.02 Z_A Z_B$ ve keşimi de $\ln k_0$ 'dır⁷. Bu doğrunun grafiği Şekil 10.16'da gösterilmiştir.



Şekil 10.16 İyonik şiddet - reaksiyon hızı ilişkisi⁷

Reaksiyona giren maddelerin yüklerine göre üç farklı durum söz konusudur:

- Reaksiyona giren maddelerin yükleri aynı ($Z_A Z_B = +$) ise, iyonik şiddet arttıkça reaksiyon hızı artar.
- Reaksiyona giren maddelerin yükleri farklı ($Z_A Z_B = -$) ise, iyonik şiddet arttıkça reaksiyon hızı azalır.
- Reaksiyona giren maddeler yüksüz ($Z_A Z_B = 0$) ise iyonik şiddetin reaksiyon hızına etkisi yoktur.

Buna göre sıvı formülasyonlarda kullanılan tampon tuzlarının derişimlerinin, reaksiyon hızını artırdığı, azalttığı veya etkilemediği sonucuna varılabilir.

Dielektrik Sabitinin Etkisi

Bir cismin *dielektrik sabiti*, arasına girdiği iki elektrik yükü arasındaki çekim kuvvetini azaltan orandır.

Dielektrik sabiti ile reaksiyon hız değişmezi arasındaki ilişki aşağıdaki eşitlikle verilmiştir^{3,7}:

$$\ln k = \ln k_{\epsilon=0} - \frac{NZ_A Z_B e^2}{RT r^* \epsilon} \quad (10.75)$$

Burada:

k = reaksiyon hız değişmezi

$k_{\epsilon=0}$ = sonsuz dielektrik sabitine sahip ortamdaki reaksiyon hız değişmezi

N = Avogadro sayısı

Z_A, Z_B = iyonların yükü

e = Elektrik yük birimi

r^* = Aktif komplekste iyonlar arası uzaklık

ϵ = Çözücünün dielektrik sabiti

R = Gaz sabiti (1.987 cal/derece.mol)

T = Sıcaklık ($^{\circ}K$)

$\ln k$ 'ya karşı $1/\epsilon$ grafiğe geçirildiğinde bir doğru elde edilir. Bu doğrunun eğimi farklı yükteki maddeler için pozitif, aynı yükteki maddeler için negatiftir³.

Farklı elektriksel yüke sahip iki iyon reaksiyona girdiğinde, dielektrik sabiti arttıkça reaksiyon hızı azalır. Benzer yükteki iyonlar reaksiyona girdiğinde ise, dielektrik sabiti arttıkça reaksiyon hızı artar.

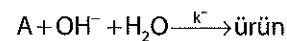
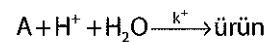
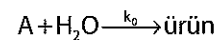
pH Etkisi

Çözeltinin pH'sı sulu çözeltide reaksiyon hızını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Pek çok ilacın bozunması aşırı pH değişikliklerinden etkilenir. Sudaki H^+ veya OH^- iyonlarının katalitik etkisi ile reaksiyon hızı artar. Sudaki reaksiyon katalitik de olmayabilir.

Reaksiyon hızına pH'nın etkisini incelemek amacıyla pH-hız profilleri çizilir. Bu profilleri çizmek için pH dışındaki, reaksiyon hızını etkileyen bütün faktörler sabit tutulup, sadece pH değiştirilir. Bu amaçla pH'sı 0-14 arasında değişen bir dizi tampon çözelti hazırlanır ve her pH'da reaksiyonun hız değişmezi belirlenir. pH'ya karşı reaksiyonun hız değişmezi (k) veya hız değişmezinin logaritması grafiğe geçirilerek pH-hız profilleri oluşturulur. V, sigmoid eğri ve çan eğrisi şeklinde olmak üzere başlıca üç tip pH hız profili çizilmektedir^{3,10}.

V-şeklindeki pH-hız Profilleri

Spesifik asit/spesifik baz katalizine maruz kalan reaksiyonlarda ortaya çıkan profillerdir. Noniyonize reaktan bir molekülün (A), suda katalizlenmediğini, spesifik asit katalizine veya spesifik baz katalizine maruz kaldığını düşünelim:



H^+ = spesifik asit katalizörü

OH^- = spesifik baz katalizörü

Reaksiyonun hız eşitliği:

$$\frac{dA}{dt} = k_0 [A] [H_2O] + k^+ [A] [H_3O^+] + k^- [A] [OH^-] \quad (10.76)$$

$$\frac{dA}{dt} = k' [A] \quad (10.77)$$

$$k' = k_0 + k^+ [H_3O^+] + k^- [OH^-] \quad (10.78)$$

$$\text{Hız} = k_0 [A] + k^+ [A] [H_3O^+] + k^- [A] [OH^-] \quad (10.79)$$

veya

$$\text{Hız} = k_1 [A] [H_3O^+] + k_2 [A] + k_3 [A] [OH^-] \quad (10.80)$$

k_1 = spesifik asit ile katalizlenen reaksiyonun hız değişmezi

k_2 = katalizlenmeyen bir reaksiyonun hız değişmezi

k_3 = spesifik baz ile katalizlenen reaksiyonun hız değişmezi

$$\text{Hız} = k [A]$$

$$k = k_1 [H^+]^n + k_2 + k_3 [OH^-]^m \quad (10.81)$$

n ve m hidrojen ve hidroksil iyonları ile ilişkili derecelerdir.

Sadece spesifik asit ile katalizlenen bir reaksiyonda k_2 ve k_3 ihmal edilebilir ve hız eşitliği:

$$k = k_1 [H^+]^n \quad (10.82)$$

şeklinde yazılabilir. Bu eşitliğin logaritması alınır:

$$\log k = \log k_1 + n \log [H^+] \quad (10.83)$$

$$-\log [H^+] = \text{pH} \quad (10.84)$$

$$\log k = \log k_1 - n \text{pH} \quad (10.85)$$

Reaksiyon kuvvetli asidik ortamda oluşuyorsa pH ile log k arasında eğimi -n olan doğrusal bir ilişki söz konusudur.

Eğer reaksiyon kuvvetli bazik ortamda meydana geliyorsa bu durumda k_1 ve k_2 ihmal edilebilir ve eşitlik (10.86) yazılabilir.

$$k = k_3 [OH^-]^m \quad (10.86)$$

$$k_{su} = [H^+] [OH^-] \quad (10.87)$$

$$[OH^-] = \frac{k_{su}}{[H^+]} \quad (10.88)$$

$$k = k_3 \frac{k_{su}^m}{[H^+]^m} \quad (10.89)$$

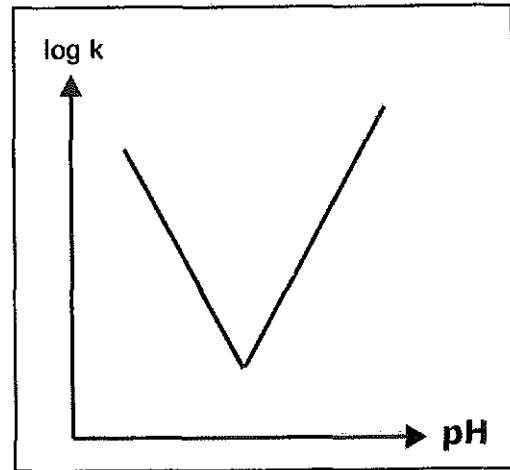
$$\log k = \log k_3 + \log k_{su} - m \log [H^+] \quad (10.90)$$

$$\log k = \log k_3 - m \log [H^+] \quad (10.91)$$

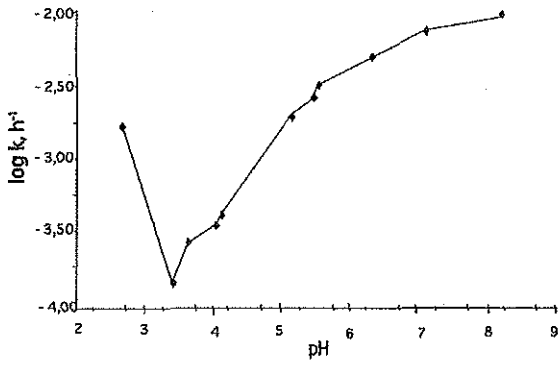
$$\log k = \log k_3 + m \text{pH} \quad (10.92)$$

Reaksiyon kuvvetli bazik ortamda oluşuyorsa, pH ile log k arasında eğimi +m olan doğrusal bir ilişki söz konusudur. Bu şekilde spesifik asit ve baz katalizine maruz kalan reaksiyonlarda V tipi pH-hız profilleri çizilir¹⁰⁻¹².

V şeklindeki profillerde profilin en alt kısmı stabilitenin en yüksek olduğu noktadır.



Şekil 10.17 V şeklindeki pH hız profili

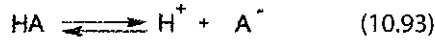


Şekil 10.18 Vazopresinin 50°C'deki pH-hız profili¹³

Şekil 10.18'de vazopresinin pH-hız profili V şeklindeki profillere örnek olarak gösterilmiştir.

"S" Sigmoid Şeklindeki pH-hız Profilleri

İlaç molekülünün asit-baz disosiasyonu sonucu oluşan eğrilerdir. Asit disosiasyon sabiti K_a olan bir zayıf asit molekülü düşünelim:



$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (10.94)$$

Konjuge asit (f_{HA}) ve konjuge baz (f_{A^-}) formu içinde reaktanların fraksiyonları belirlenir¹⁰⁻¹². Fraksiyon HA,

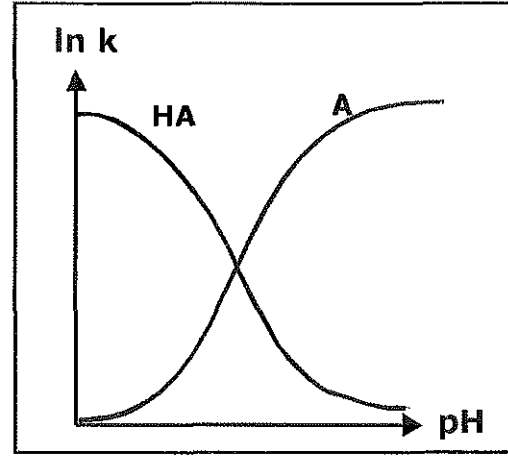
$$f_{HA} = \frac{[HA]}{[HA] + [A^-]} \quad (10.95)$$

$$f_{HA} = \frac{[H^+]}{[H^+] + K_a} \quad (10.96)$$

Fraksiyon A^- ,

$$f_{A^-} = \frac{[A^-]}{[HA] + [A^-]} = \frac{K_a}{[H^+] + K_a} \quad (10.97)$$

Eşitlik 10.96 ve 10.97 sigmoidal eğrilerdir ve büküm noktalarında ($f_{HA} = f_{A^-} = 0.5$) $pH = pK_a$ 'ya eşittir (Şekil 10.19).



Şekil 10.19 Sigmoid şeklinde pH-hız profilleri

Reaktanın bu iki formu farklı hızlarla reaksiyona girer ve teorik hız eşitliği,

$$\text{Hız} = K_{HA}[HA] + K_{A^-}[A^-] \quad (10.98)$$

$[HA]$ ve $[A^-]$ için eşitlikler yerine konulduğunda,

$$\text{Hız} = \left\{ [HA] + [A^-] \right\} (K_{HA}f_{HA} + K_{A^-}f_{A^-}) \quad (10.99)$$

Bu eşitlikte, eşitlik 10.96 ve 10.97 yerine konduğunda,

$$\text{Hız} = \left\{ [HA] + [A^-] \right\} \frac{K_{HA}H^+ + K_{A^-}K_a}{([H^+] + K_a)} \quad (10.100)$$

Tüm olarak

$$\text{Hız} = K \left\{ [HA] + [A^-] \right\} \quad (10.101)$$

$$K = \frac{K_{HA}[H^+] + K_{A^-}K_a}{[H^+] + K_a} \quad (10.102)$$

Eğer $K_{HA} \gg K_{A^-}$ (düşük pH) ise,

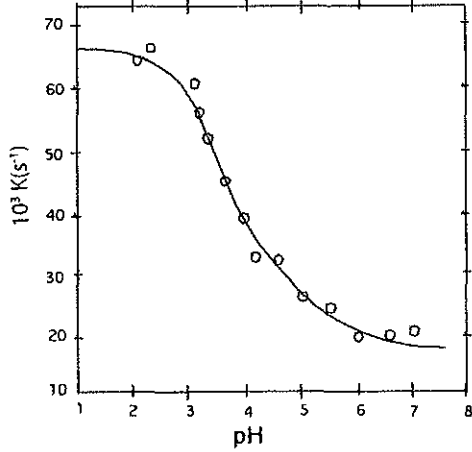
$$K = \frac{K_{HA}[H^+]}{[H^+] + K_a} \quad (10.103)$$

ve $K_{A^-} \gg K_{HA}$ (yüksek pH) ise,

$$K = \frac{K_{A^-}K_a}{[H^+] + K_a} \quad (10.104)$$

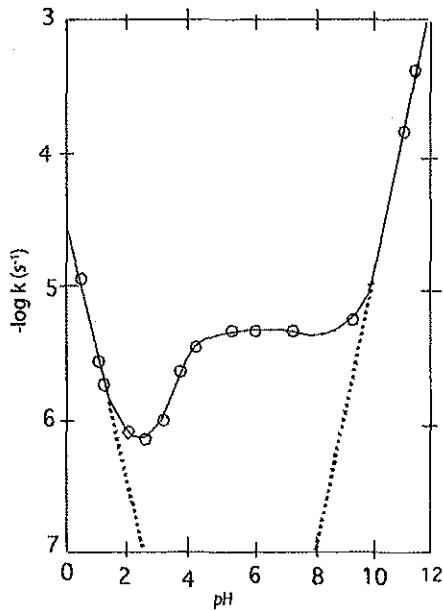
Eğer K' 'ya karşı pH grafiğe geçirilirse sigmoid eğri elde edilir. Düşük ve yüksek pH'lara karşı gelen doğrusal kı-sımlardan K_{HA} ve K_A bulunabilir. Eğrinin dönüşüm nok-tası pK_a 'ya karşılık gelir ($(K_{HA}+K_A)/2$).

Şekil 10.20'de susuz sitrik asidin 25°C'deki pH-hız pro-fili görülmektedir.



Şekil 10.20 Susuz sitrik asidin 25°C'deki pH-hız profi-li¹⁴

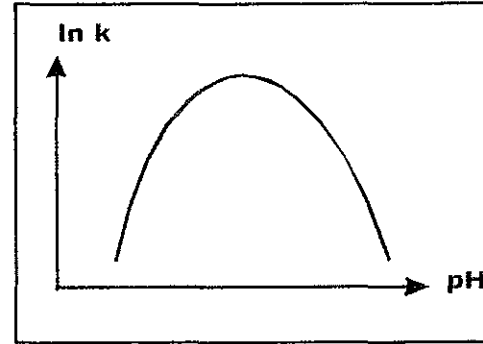
Aspirinin pH-hız profili Şekil 10.21'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi hem V hem de S şeklindeki profiller-den oluşmaktadır. Düşük pH'larda (pH<2) hidroliz spesifik asit kataliz sonucu oluşmaktadır ve birinci de-recedendir. Yüksek pH'larda (pH>9.5) ise, spesifik baz katalizine maruz kalmaktadır ve reaksiyon yine birinci derecedendir.



Şekil 10.21 Aspirinin pH-hız profili¹⁰

Çan Eğrisi Tipindeki pH-hız Profilleri

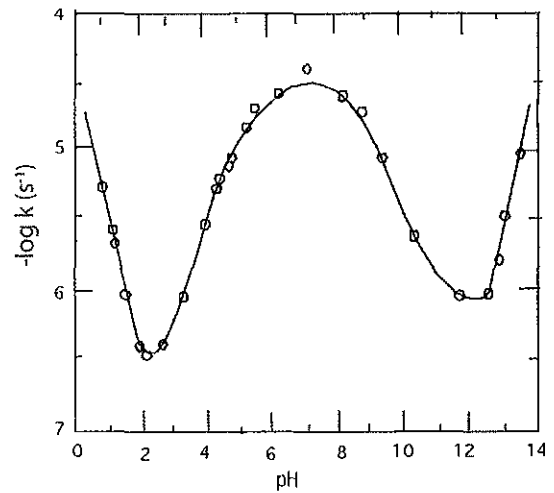
Bazı pH-hız profilleri çan şeklinde bir maksimum gös-terirler. Bu eğriler reaktanda iki asit-baz disosiasyonun oluştuğunu gösterir. Maksimum pikin oluştuğu bölge stabilitenin en düşük olduğu bölgedir.



Şekil 10.22 Çan eğrisi tipinde pH-hız profili

Hidroklorotiazitin hidrolizi sonucu elde edilen çan eğ-risi şeklindeki pH-hız profili Şekil 10.23'de görülmekte-dir¹⁰.

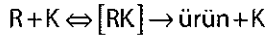
pH-hız profillerine göre reaksiyon hızının en düşük ol-duğu nokta veya aralıkta ilaç tamponlandığı takdirde stabilite artmış olur. Örneğin aspirin çözeltisinin, reak-siyon hızının en düşük olduğu pH aralığında (pH 3-4) tamponlanması ile stabilitesi artmış olur.



Şekil 10.23 Hidroklorotiazitin çan eğrisi şeklindeki pH-hız profili¹⁰

Katalizör Etkisi

Katalizörler, reaksiyon hızını kendileri kimyasal olarak de-ğişmeksizin etkileyen maddelerdir. Katalizörler re-aksiyon sonunda değişmeden çıkarlar¹⁰.



İki tür katalizlenme söz konusudur:

Homojen kataliz: Reaktan ile katalizör aynı fazda ise, homojen katalizlenme görülür. Örn: asit-baz katalizlemesi

Heterojen kataliz: Reaktan ile katalizör ayrı fazlarda ise, örneğin reaktan sıvı fazda, katalizör katı fazda ise görülür.

Katalizör ile yürüyen reaksiyonların aktivasyon enerjisi katalizör olmadan yürüyen reaksiyonun aktivasyon enerjisinden daha düşüktür. Katalizörler reaksiyonun aktivasyon enerjisini düşürerek veya reaksiyon mekanizmasını değiştirerek etkili olurlar.

Reaksiyonu inhibe eden katalizörlere *negatif katalizör* veya *inhibitör* denilir.

Kimyasal reaksiyonlarda altı tür katalizör etki söz konusudur¹⁰. Bunlar:

- 1) *Spesifik asit katalizörleri:* Sudan gelen H⁺ iyonu ile katalizlenme söz konusudur.
- 2) *Spesifik baz katalizörleri:* Sulu çözeltide sudan gelen OH⁻ iyonu ile katalizlenme söz konusudur.
- 3) *Genel asit katalizörleri:* Sulu çözeltide sudan gelen H⁺ iyonundan başka bir protonla, örneğin tamponlardan gelen protonla katalizlenmez.
- 4) *Genel baz katalizörleri:* Sulu çözeltide, suyun kendi OH⁻ iyonundan başka bir OH⁻ iyonuyla katalizlenmez.
- 5) *Nükleofilik katalizörler:* Protondan başka bir atom ile (genellikle C atomu) bir e⁻ çiftinin paylaşımı sonucunda nükleofilik bir madde oluşur. Bu nükleofilik madde ile katalizlenme söz konusudur.
- 6) *Elektrofilik katalizörler:* Bir e⁻ çiftinin oluşumunda rol oynayan asit katalizörlerle katalizlenme söz konusudur.

Etkin Maddenin Çözünürlüğünün Etkisi

Sulu çözeltide bir etkin maddenin bozunması için, önce maddenin çözünerek suya geçmesi gerekir⁴. Örneğin, penisilinler β-laktam halkasının yarılması ile

kolayca hidroliz olurlar. Hidrolizi engellemek amacıyla penisilinin suda çözünmeyen tuzları sentezlenerek süspansiyonu hazırlanmıştır. Penisilinin çözünürlüğü düşüğü için süspansiyon halinde bozunması gecikir.

Örneğin, çözünürlüğü 10 mg/mL olan penisilinin çözeltili halinde iken yarı ömrü bir yıl iken, çözünürlük 1 mg/mL'ye düşürülerek hazırlanan penisilin tuzu süspansiyonunun yarı ömrü 7.3 yıldır⁹.

Yardımcı Madde Etkisi

Ortama ilave edilen yardımcı maddeler reaksiyon hızını değiştirebilir. Örneğin yüzey etkin maddeler reaksiyon hızını her iki yönde de etkileyebilir. Bir steroid olan prednisolonun bozunması polisorbata 80 varlığında hızlanır⁴. Tiamin hidroklorürün hidrolizi de talk varlığında hızlanır¹⁵. Askorbik asidin sulu çözeltilerinin stabilitesi ise sakaroz ilave edilerek artırılabilir¹⁵.

Bazı durumlarda yüzey etkin maddeler ortamdaki koruyucu maddeyle reaksiyona girerek koruyucu etkiyi ortadan kaldırır. Örneğin polisorbata 80 metil parabenin etkisini ortadan kaldırır.

Kompleks yapıcı maddeler stabiliteyi değiştirebilir. Aromatik aminlerle kafein arasında etkileşim söz konusudur. Prokain HCl, benzokain ve tetrakainin stabilitesini artırmak amacıyla ortama % 2.5 kafein ilave edilmiş ve bu maddelerin stabilitesinin 2-5 katı arttığı gözlemlenmiştir⁴.

Son yıllarda eczacılıkta geniş bir kullanım alanına sahip olan siklodekstrinlerin (CD) etkin maddenin yapısına bağlı olarak stabiliteyi genel olarak artırdığı görülmektedir.^{16,17} Siklodekstrinlerin etkin maddeyle oluşturduğu kompleksin stabilitesi artmaktadır. Örneğin, nifedipinin ışığa karşı stabilitesi β-CD, hidroksi propil-β-CD ve dimetil-β-CD kullanılarak artırılmıştır¹⁸. Benzer şekilde β-CD ve hidroksi propil-β-CD, güneş koruyucu bir ajan olan 2-etilheksil-p-metoksisinamatın stabilitesini artırmaktadır¹⁹.

β-CD ve türevleri sulu çözeltide peptit yapıda bir madde olan salmon kalsitoninin stabilitesini de artırmaktadır²⁰.

Etkin maddenin stabilitesini ortamdaki diğer bir etkin madde de etkileyebilir. Örneğin aspirin tabletlerinin

bir antasit madde olan magaldrat varlığında raf ömrü azalmaktadır²¹.

Işık Etkisi

Normal güneş ışığı veya oda ışığı ilaç moleküllerinde bozunmaya sebep olabilir.

Işık, sıcaklık gibi reaksiyonu doğrudan başlatan etkenlerden biridir. Işık enerjisinin bozunma reaksiyonunu başlatması için molekül tarafından soğurulması (emilmesi) gerekir. Doymuş moleküller görünür saha veya ultraviyole ışınlarından etkilenmez. Ancak π -elektronu içeren moleküller bu dalga boylarındaki ışınları absorbe ederler. Işık enerjisinin molekül tarafından absorbe edilmesiyle elektronlar düşük enerji seviyesinden yüksek enerji seviyesine çıkarlar ve bir dizi kimyasal reaksiyon başlar. Bu enerji (foton) aşağıdaki reaksiyonlara neden olur^{12,22}:

- bozunma
- tutulma veya transfer
- ısı enerjisine dönüşüm
- ışığın farklı bir dalga boyunda yayılması (floresans veya fosforesans)

Işık ile oluşan bozunma reaksiyonlarına *fotoliz* reaksiyonları denir. Fotoliz reaksiyonlarında dalga boyu küçük ve enerjisi yüksek olan ışınlar etkilidir. Dalga boyu ile enerji arasında ters bir ilişki söz konusudur. Tablo 10.1'de UV, görünür ve IR ışınlarının dalga boyları ve enerjileri gösterilmiştir¹².

Tablo 10.1 UV, görünür ve IR ışınlarının dalga boyları ve enerjileri¹²

Işık türü	Dalga boyu (nm)	Enerji (Kcal/mol)
UV	50-400	286-72
Görünür	400-750	72-36
IR	750-10000	36-1

Genel olarak 280 nm'nin altındaki dalga boylarındaki ışığı absorblayan ilaçlar güneş ışığına, 400 nm'nin üzerindeki ışığı absorblayan moleküller ise hem güneş ışığına, hem de oda ışığında bozunmaya karşı duyarlıdır.

Fotoliz reaksiyonlarına ilaçların maruz kaldığı UV ve görünür saha ışınları neden olur. Özellikle dalga boyu küçük olan UV ışınları en tehlikelidir. Örneğin folik asit,

sulu çözeltisinde UV ışığına maruz kaldığı takdirde floresan özellik gösteren bozunma ürünleri oluşmaktadır²³.

Görünür saha ışınları daha çok renkli maddeler üzerinde etkilidir. Renkli maddelerin bozunma kabiliyeti renksiz olanlara göre fazladır.

Aromatik hidrokarbonlar, bunların heterosiklik analogları, aldehitler ve ketonlar fotoliz reaksiyonlarına karşı duyarlıdır. Fotoliz reaksiyonları genellikle oksidasyon reaksiyonları ile birlikte yürür, çünkü ışık oksidasyon reaksiyonlarını başlatan bir etkidir. Işık ile oluşan bozunma reaksiyonlarında, maddenin bozunup aktifitesini kaybetmesinin dışında ortaya çıkan bozunma ürünleri de toksik olabilir. Örneğin 1,4 diazepinlerin, UV ile oluşan bozunma ürünleri dermatit ve ödem gibi istenmeyen reaksiyonlara sebep olabilir¹². Bir diğer örnek amilorit için verilebilir: Amilorit kullanan hastalar güneş ışığına maruz kaldıklarında güneş yanığına benzeyen bir reaksiyon oluşmaktadır²⁴. Fototoksik ilaçlar içinde furosemit, asetazolamit, triamteren, tiyokolşikosit ve klortalidon sayılabilir⁹.

Siyanokobalamin (Vit B_{12a}) ışığa hassastır. Sulu çözeltide bozunması sonucunda hidroskobalamin (Vit. B_{12b}) meydana gelir. Nikotinamit varlığı bozunmayı hızlandırır. Nikotinamit içeren sıvı vitamin preparatının pH 6.0-7.0 arasında görünür ışığa karşı dayanıklı olduğu belirtilmiştir²⁵.

Çarpıcı bir örnek, akut hipertansiyon tedavisinde intravenöz infüzyonla kullanılan sodyum nitropürisit çözeltisi için verilebilir. Bu preparatın normal oda ışığında raf ömrü 4 saat iken, ışıktan korunduğunda raf ömrü en az 1 yıldır⁹.

Işığa hassas maddeler hem imalat aşamasında özel yöntemlerle hazırlanmalı, hem de özel ambalaj yapılmalıdır.

Işığa hassas maddelerin imalatı sırasında, gün ışığının geçmeyeceği şekilde özel bir karartma sistemi uygulanmalıdır. Fotoliz reaksiyonlarının engellenmesi için ürünün ambalajlanması amacıyla amber renkli şişeler, renkli blister veya alüminyum alu-alu sistemi kullanılabilir.

Fotostabilite Testleri

Yeni bir etkin maddenin veya bir ürünün ışığa karşı olan duyarlılığını incelemek amacıyla fotostabilite testleri yapılır. Bu testler sırasında sıcaklığın etkisini en az düzeye indirmek amacıyla ortam sıcaklığının kontrollü olması gerekir.

Etkin madde ve ilaç şekillerinin fotostabilite testlerinin gerçekleştirilmesi amacıyla Uluslararası Harmonizasyon Komisyonu (ICH-International Commission of Harmonization) tarafından bir kılavuz yayınlanmıştır²⁶. Bu kılavuza göre fotostabilite testlerinde ışık kaynaklarının seçiminde iki seçenek söz konusudur:

Işık kaynağı seçeneği 1:

- Görünür ve UV ışığı donanımlı yapay gün ışığı veren floresan lambaları
- Ksenon lambası
- Metal halojenür lambası kullanılması mümkündür.

Bu lambaların verdiği ışık D65/ID65 yayılan (emisyon) ışık standardına uygun olmalıdır. D65, uluslararası kabul edilmiş ve ISO 10977 (1993)'de tanımlanmış olan dış gün ışığı standardıdır.

ID165 ise, oda içi dolaylı gün ışığı standardına eşdeğerdir.

Işık kaynağı seçeneği 2:

- Soğuk beyaz ışık veren floresan lambalar kullanılabilir. Bu lambaların verdiği ışık ISO 10977 (1993)'de tanımlanan ışığa benzer olmalıdır.
- Spektrumu 320-400 nm arasında olan ve maksimum enerji emisyonu 350-370 nm arasında olan yakın UV floresan lambaları.

Fotostabilite çalışmaları sırasında numune, ışığa maruz bırakıldığında tüm ışımaya 1.2 milyon lux.saatten ve yakın UV enerjisi 200 watt.saatt/m²'den az olmamalıdır²⁴. Etkin madde üzerinde yapılan fotostabilite testleri ikiye ayrılır:

- Hızlandırılmış bozunma testleri
- Onay testleri

Hızlandırılmış bozunma testlerinin amacı etkin maddenin ışığa karşı olan duyarlılığını ve ışık ile oluşan bozunma mekanizmasını tam olarak ortaya koymak ve valide edilmiş yöntem geliştirmektir. Bu testler ya toz etkin maddeye ya da etkin maddenin çözelti/süspansiyonuna uygulanır. Numuneler kimyasal olarak inert ve saydam (transparan) kaplara konulur.

Onay testleri ise etkin maddenin kullanımı, paketlenmesi ve etiketlenmesi için gereken bilgiyi sağlamak amacıyla yapılır.

Normalde testler, ilaç geliştirme aşamasında tek seri etkin madde üzerinde yapılır.

Önformülasyon aşamasında, etkin maddenin ışıktan etkilenip etkilenmediği mutlaka saptanmalıdır. Bu aşamada hızlandırılmış ışık testleri uygulanabilir. Hızlandırılmış ışık testleri için bazı ticari test kabinleri kullanılabilir. Örneğin Q-Sun bu amaçla hazırlanmış ticari bir stabilite test kabinidir²⁷. Bu kabinde ışık kaynağı olarak enerjisi yüksek ve güneş ışığının tüm spektrumunu sağlayan ksenon ark lambası kullanılmıştır.

Bozunma Mekanizmaları

İlaçlarda karşılaşılan başlıca bozunma mekanizmaları aşağıdaki gibi sıralanabilir^{28,29}:

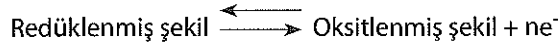
- Oksidasyon
- Hidroliz
- Rasemizasyon
- Dekarboksilasyon
- Enolizasyon
- Epimerizasyon
- Dehidrasyon
- Dimerizasyon
- Siklizasyon (halka kapanması)
- Fotoliz reaksiyonları

Oksidasyon Reaksiyonları

İlaçlarda en çok rastlanan bozunma reaksiyonudur. Oksidasyon reaksiyonlarına uğrayan etkin maddeler arasında, riboflavin, streptomisin, sülfadiazin, tetrasiklin, penisilinler, novobiosin, norepinefrin, hidrokortizon, siyanokobalamin, klorpromazin, ergometrin, A, B, C ve E vitaminleri sayılabilir¹².

C vitamini sulu çözeltilerde pH 6-8'de düşük derişimde (≤ 10) oldukça stabil olmasına rağmen, derişimi % 25'e çıktığında stabilitesi azalmaktadır³⁰.

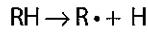
Oksidasyon ve redüksiyon birlikte yürüyen reaksiyonlardır. Bunlara redoks reaksiyonları veya e^- transferi reaksiyonları da denir.



Oksidasyon reaksiyonlarındaki en önemli etken havanın oksijendir; ancak ışık ve ağır metal iyonları da oksidasyon reaksiyonlarını uyarır.

Oksidasyon reaksiyonları serbest radikal reaksiyonlarıdır. Serbest radikaller bir veya birden fazla ortaklanmış elektron taşıyan atom veya moleküllerdir. Oksidasyon reaksiyonlarının mekanizması oldukça karmaşıktır. Oksidasyon reaksiyonları zincirleme yürür. Reaksiyonun başlangıç (initiation), ilerleme (propagation) ve bitiş (termination) olmak üzere üç aşaması vardır⁷.

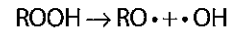
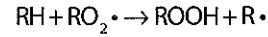
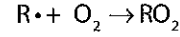
Başlangıç aşaması:



Bu aşamada ısı, ışık, veya ağır metallerin uyarıcı etkisiyle kovalan bağlar kırılır ve serbest radikaller açığa çıkarak aktif hale geçer.

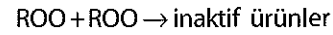
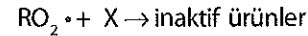
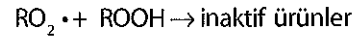
İlerleme aşaması:

Bu serbest radikaller oksijen ile etkileşerek oksitlenir ve peroksitler oluşur.



Ortamda etkin madde tükenene kadar hidroperoksit ve serbest radikaller oluşur.

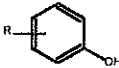
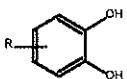

Bitiş aşaması:



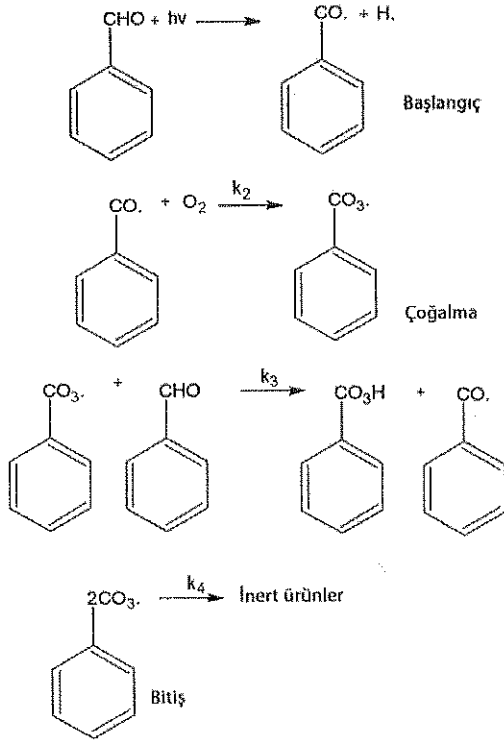
X= serbest radikal inhibitörüdür, ortamdaki yardımcı maddelerden kaynaklanır.

Bu zincirleme reaksiyon sonucunda ortamdaki etkin madde tükenir. Oluşan ürünler aktif değildir. Toksik de olabilir.

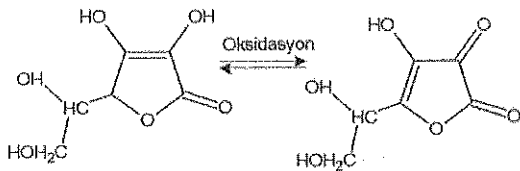
Tablo 10.2 Oto-oksidasyona uğrayan bazı fonksiyonel gruplar⁹

İlaç tipi	Örnek
Fenoller	 Steroidlerdeki fenoller
Kateşoller	 Kateşolaminler (dopamine, isoproterenol)
Eterler	R-O-R' Dietileter
Tiyoller	RCH ₂ SH Dimerkaprol (BAL)
Tiyoeterler	R-S-R' Fenotiyazinler(klorpromazin)
Karboksilik asitler	RCOOH Yağ asitleri
Nitritler	RNO ₂ Amil nitrit
Aldehidler	RCHO Paraldehyt
Aminler	 Morfin, klozapin

Isı, ışık veya ağır metal iyonları gibi herhangi bir uyarı olmaksızın kendiliğinden başlayan oksidasyon reaksiyonlarına **oto-oksidasyon** reaksiyonları denir. Bu reaksiyonlarda da aynı aşamalar mevcuttur. Oto-oksidasyona uğrayan bazı fonksiyonel grup örnekleri Tablo 10.2'de gösterilmektedir⁹. Formülasyonda görülen renk değişikliği, oksidasyon reaksiyonunun oluştuğunun bir göstergesidir. Şekil 10.24 ve 10.25'de oksidasyon reaksiyonu örnekleri verilmiştir³.



Şekil 10.24 Benzaldehidin oksidasyonu³



Oksidasyondan korunmak için:

- 1) Ortamdaki oksijen uzaklaştırılmalı
- 2) Çözelti içinden azot gazı geçirilmeli veya azot gazı altında dolum yapılmalı
- 3) Ortamdaki ısı, ışık ve ağır metaller gibi uyarıcı etkilere madde korunmalı
- 4) Ortama antioksidan maddeler ilave edilmelidir.

Antioksidanlar

Antioksidanlar oksidasyondan korunmak istenen bileşiğe göre daha yüksek oksidatif potansiyeli olan veya oluşan radikaller üzerinde inhibitör etki yaparak radikallerin oksijenle birleşmesini engelleyen maddelerdir.

Antioksidanlar ilk uyarıyla kendileri oksitlenirler veya oynak H⁺lerini peroksitlere vererek kendi bünyelerinde aktif olmayan radikallerin oluşmasını sağlarlar.

Antioksidan bir maddenin etkili olabilmesi için bulunduğu ortamda mutlaka çözünmesi gerekir. Antioksidanları aşağıdaki şekilde sınıflandırabiliriz⁷:

1-Sentetik antioksidanlar

- a) *Inorganik kükürtlü bileşikler*: Sodyum sülfid, potasyum sülfid, sodyum metabisülfid, sodyum bisülfid, potasyum bisülfid gibi bileşikler % 0.1-0.2 oranında kullanılır. Bu antioksidanlar çözeltiye ilave edildiklerinde H₂SO₄ oluşumu söz konusudur. Bunun sonucu pH değişikliği meydana gelir. Bu konuda dikkatli olunmalıdır.
- b) *Organik kükürtlü bileşikler*: Tiyoure, tiyoglikolik asit, ve dimerkaptopropanol, % 0.1-0.2 oranında kullanılan antioksidanlardır.
- c) *Fenol bileşikleri*: Bütilhidroksianisol (BHA) ve bütilhidroksitoluol (BHT) % 0.005-0.02 oranında kullanılır. Örneğin bir antifungal ajan olan ketokonazolün sulu çözeltideki stabilitesi BHT ilavesiyle artmaktadır³¹.
- d) *Gallik asit ve esterleri (Pirogallinler)*: Metil gallat (Pirogallin M), etil gallat (Pirogallin A), propil gallat (Pirogallin P) % 0.05-0.1 oranında kullanılır.

2-Doğal antioksidanlar

- α-tokoferol % 0.05-0.075 oranında kullanılır
- Mısır yağı, koniferil benzoat, gayak reçinesi, nordihidroguayeretik asit (NDGA), sistein, askorbik asit ve sodyum askorbat % 0.01- 0.025 oranında kullanılır.

Antioksidanlar çözünürlüklerine göre de sınıflandırılabilirler:

Suda çözünenler: Örnek olarak inorganik kükürtlü bileşikler, askorbik asit ve sistein verilebilir.

Yağda çözünenler: Pirogallinler, BHA, BHT, α -tokoferol, NDGA ve koniferil benzoat yağda çözünen antioksidanlardır.

Antioksidanlarla birlikte kullanılan bazı maddeler, kendilerinin antioksidan etkisi olmamakla birlikte, etkiyi artırır. Bu grup maddeler aşağıdaki gibi sınıflandırılır:

Sinerjik etki gösterenler: Sitrik asit, tartarik asit ve fosforik asit, fenol tipi antioksidanlarla birlikte kullanıldığında sinerjik etkilidir.

Şelat yapıcı maddeler: Etilendiamintetraasetik asit (EDTA) örnek verilebilir. Askorbik asit çözeltisi, şelat yapıcı ajan ve antioksidanın birlikte kullanımı ile stabilize edilebilir³².

Gerekirse reaksiyon zincirini kırmak için birden fazla antioksidan birlikte kullanılabilir.

α -tokoferol, BHA, BHT ve propil gallat A ve D₃ vitaminlerini stabilize eder³².

Hidroliz Reaksiyonları

Spesifik asit-baz reaksiyonlarıdır. Yani sudaki H⁺ ve OH⁻ iyonlarının etkisiyle yürürler.

Hidroliz reaksiyonları ile ester, amit ve β -laktam gruplarının parçalanması söz konusudur. Örneğin, asetilsalisilik asitdeki asetil ester yapısı nem varlığında hidroliz olarak asetik asit ve salisilik asit oluşur. Kuru ortam koşullarında ise asetil salisilik asidin hidrolizi ihmal edilebilir düzeydedir.

En sık karşılaşılan hidroliz reaksiyonu ester bağlarının parçalanmasıdır. Fakat bazı esterler uygun şekilde formüle edildiklerinde yıllarca stabil kalabilirler. Amit bağları ester bağlarına göre daha yavaş hidrolize uğrar. Örneğin prokain (ester) otoklav sterilizasyonu ile hidroliz olur, ancak prokainamit hidrolize uğramaz.

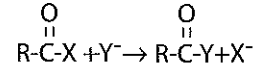
İlaçlarda genel olarak dört tür hidroliz reaksiyonu vardır:

- 1) Karboksilik asit hidrolizi
- 2) Alkil halojenürlerin hidrolizi

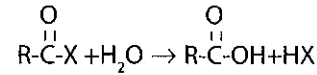
3) Kondensasyon reaksiyonları

4) Hidrasyon reaksiyonları

Karbonil bileşikleri C-X bağlarıyla karakterizedir. Hidroliz reaksiyonları ile bu bağların yarılması söz konusudur. C-X bağları yerine C-Y bağları oluşur.

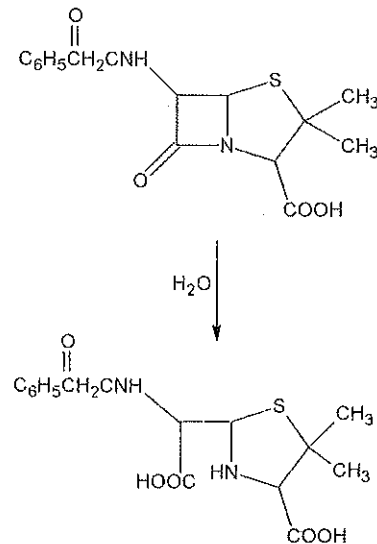


Örneğin su ile oluşan hidroliz reaksiyonlarında reaksiyon aşağıdaki şekilde meydana gelir:



Bu tür reaksiyonlara *açıl transferi* reaksiyonları da denir.

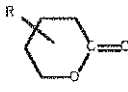
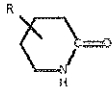
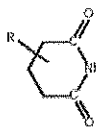
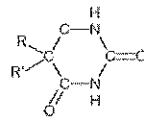
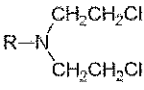
Bir esterin başka bir estere dönüşümü söz konusu ise, bu alkoliz reaksiyonuna '*transesterifikasyon*' reaksiyonu denir. Sonuçta ortamda alkol oluşumu söz konusudur. Hidroliz reaksiyonlarına verilen en tipik örnek benzilpenisilin (penisilin G) hidrolizidir (Şekil 10.26). Molekülde hidroliz sonucunda laktam halkasının parçalanması söz konusudur.



Şekil 10.26 Penisilinin hidrolizi¹⁰

Hidrolizden korunmak için en emin yol, suyun ortamdaki uzaklaştırılmasıdır. Bu amaçla:

Tablo 10.3 Hidrolize uğrayan bazı fonksiyonel gruplar⁹

İlaç tipi		Örnek
Esterler	$RCOOR'$	Aspirin, alkaloidler, deksametason sodyum, nitrogliserin
Laktonlar		Pilokarpin, spirinolakton
Amidler	$RCONR'_2$	Tiasinamit, kloramfenikol
Laktamlar		Penisilinler Sefalosporinler
Oksimler	$R_2C=NOR$	Steroid oksimler
İmidler		Glutetimit Etosüksimit
Malonik üreler		Barbitüratlar
Azot		Melfalan

- Preparat katı ilaç şekli haline getirilir. Ortamın neminin mümkün olduğunca azaltılması gerekir. Tablet şeklinde bir preparat hazırlanacaksa doğrudan basım veya kuru granülasyon tercih edilmelidir.
- Su yerine başka bir çözücü kullanılmalıdır; ancak bu her zaman mümkün değildir.
- Çözelti halinde hazırlanması gerekiyorsa, pH'nın reaksiyon hızının en az olduğu bölgeye getirilmesi gerekir.
- Sıcaklık hidrolizi hızlandıran bir faktördür. Preparatın mümkün olduğunca serin yerde saklanması hidrolizi geciktirir.
- Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler de hidrolizde rol oynar. Amin grubu içeren nükleofilik bir ajan hidroliz reaksiyonlarını başlatabilir.

Hidrolize uğrayan bazı fonksiyonel gruplar ve örnekleri Tablo 10.3'de gösterilmiştir⁹.

Rasemizasyon Reaksiyonları

İlaçlar reseptörlere kimyasal olarak bağlanarak etkili olurlar. İlacın reseptöre sterik olarak uygun olması gerekir. İlaçların bazı tiplerinin izomerleri mevcuttur¹⁵.

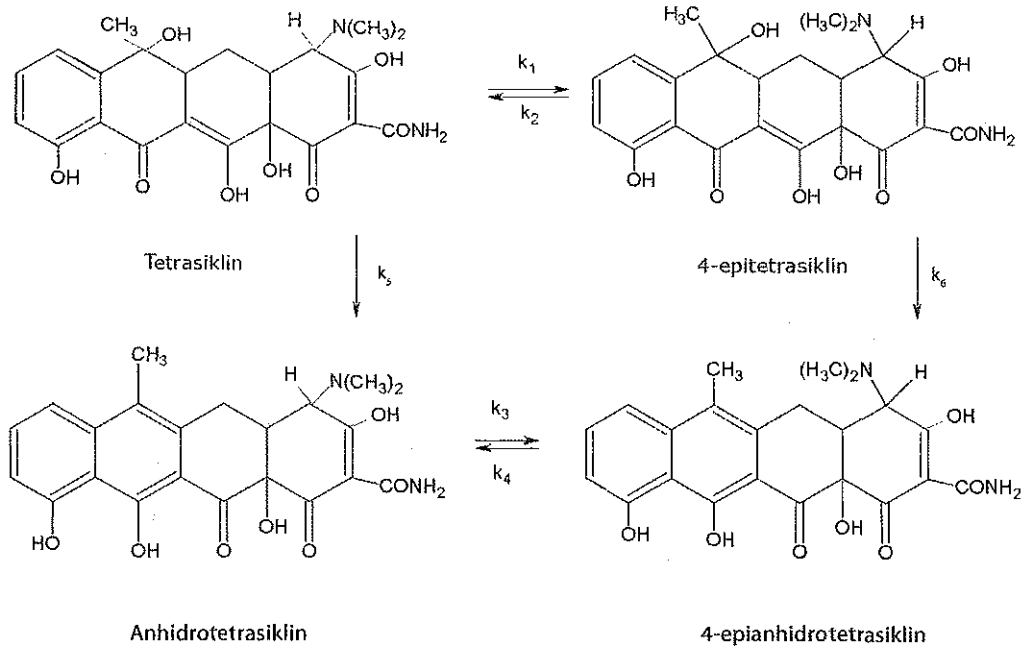
İzomerin reseptörün o bölgesine uygun olarak bağlanması gerekir. Stereoizomerlerin bağlanma, metabolizma, atılım, biyolojik yarı ömür ve dağılma hacmi gibi farmakokinetik parametreleri birbirinden farklıdır³³.

Bazı koşullarda optikçe aktif olan bileşik başka bir izomerine dönüşür ve bu izomer reseptöre oturmadağı için aktivite göstermez. Aktif izomerin aktif olmayan tipine dönüşümüne *rasemizasyon* reaksiyonları denir. Rasemizasyona uğramış olan izomer etkili değildir.

Rasemizasyon reaksiyonuna uğrayan bileşiklere örnek olarak epinefrin, pilokarpin, ergotamin ve tetrasiklin verilebilir.

Dekarboksilasyon Reaksiyonları

p-amino salisilik asit gibi bazı çözülmüş karboksilik asitler ısıtıldıklarında, karboksil grubundan karbon dioksit kaybederler ve sonuçta oluşan bileşiğin farmakolojik aktivitesi azalır. Karbonil grubu içeren bazı antibiyotiklerde β -keto dekarboksilasyon reaksiyonu görülür. Bu antibiyotiklere örnek olarak karbenisilin, tikarsilin ve bunların sodyum tuzları verilebilir².



Şekil 10.27 Tetrasiklinin epimerizasyon reaksiyonu²⁵

Enolizasyon Reaksiyonları

İlaç olarak kullanılan bazı bileşikler, çözelti içinde 'keto-enol tautomerizasyonu' denilen bir reaksiyona uğrar.

Bu tip reaksiyonlara *enolizasyon* reaksiyonları denir²⁵. Keto formu enol formuna dönüşür, bir denge kurulur ve sonuçta inaktif ürünler ortaya çıkar.

Epimerizasyon Reaksiyonları

Bu reaksiyon sonucunda bileşiğin anhidro türevleri oluşur ve sonuç olarak toksik etkili epimer bileşikler meydana gelir. Bu reaksiyona uğrayan en tipik örnek madde tetrasiklidir¹⁵. Tetrasiklin, pH 3'ün üzerinde epimerizasyon reaksiyonuna uğrar ve dietilamino grupları sterik olarak yeniden düzenlenir. Oluşan epimer bileşiği epitetrasiklinin antibakteriyel aktivitesi azalmıştır veya tamamen kaybolmuştur. Tetrasiklinin epimerizasyon reaksiyonu Şekil 10.27'de gösterilmiştir²⁵.

Dehidrasyon Reaksiyonları

Tetrasiklinin asit-katalizi ile epianhidrotetrasiklin bileşikleri oluşur. Bu bileşiklerin antibakteriyel aktivitesi kaybolmuştur ve toksiktir.

Dimerizasyon Reaksiyonları

Daha çok penisilinlerde görülür. Penisilinler derişime bağlı olarak ya hidroliz olurlar ya da penisilin derişimi

yüksekse dimerizasyona uğrarlar. Bu tip reaksiyonlarda iki penisilin molekülü birleşir. Bir penisilin molekülündeki amino grubu diğer penisilin molekülünün β -laktam halkasındaki karbonil grubuyla reaksiyona girer ve sonuçta 'dimer' oluşur.

Penisilin derişimi daha da yüksekse (% 10-15), ikiden fazla penisilin molekülünün reaksiyona girmesi sonucu 'polimer' denilen yapılar meydana gelir. Bu en çok ampisilinde görülen bir olaydır. Özellikle parenteral kullanılan ampisilinlerde polimerleşme varsa antijenik özellik gösterirler. Bu nedenle başlangıç derişimleri önemlidir.

Siklizasyon (Halka kapanması) Reaksiyonları

Bu tip reaksiyonlar pH'ya bağlıdır. Örneğin diklofenak sodyum asit ortamda halka kapanması reaksiyonuna maruz kalır. Örneğin midenin asit ortamında siklizasyon reaksiyona bağlı olarak maddenin etkinliğinin kaybolması söz konusudur²⁸. Bu nedenle diklofenak sodyumun yemekten sonra veya mide pH'sının çok yüksek olmadığı koşullarda alınması önerilir.

Ambalajın İlaç Şekillerinin Stabilitesi Üzerine Etkisi

İlaç, sıcaklık, nem ve ışıktan koruyacak uygun bir ambalaj seçimi yapılmalıdır. Genel olarak cam, plastik, metal ve kauçuk ambalaj materyalleri kullanılır^{29,34}.

Cam: Bu dört tip ambalaj içinde atmosferik koşullara en dayanıklı materyal camdır. İnert bir materyaldir. Camın kimyasal bileşimi değiştirilerek camın kimyasal ve ışık geçirgenliği özellikleri ayarlanabilir. Camın üstünlüklerine rağmen içinde bulunduğu sıvıya alkali vermesi ve çözünmeyen parçacıkların sıvıya geçmesi en önemli sorunlardır.

Camın soda içeriği azaltılarak veya sodyum oksit diğer oksitlerle yer değiştirilerek bu istenmeyen özellikler azaltılabilir.

Alkali salıma karşı camın dayanıklılığını artırmak için soda kireç camlarının yüzeyleri kükürt dioksit ile işlenebilir. Çözünmeyen parçacık oluşumu, borosilikat yapısında olmayan camların otoklovlanmasından sonra meydana gelir. Bu açıdan cam seçimi önemlidir.

Parçacık oluşumu fosfat, sitrat, tartarat ve alkali çözeltilerde daha fazla oluşur. Camın dilüe asit çözeltisiyle bir ön işlemde geçirilmesi parçacık oluşumunu engeller.

Plastik: Ambalaj materyali olarak polietilen, polipropilen, polistiren, polivinil klorür ve poliviniliden klorür en çok kullanılan plastik materyalleridir.

Plastik farklı dansitelerde olabilir ve içine katılan yardımcı maddelerle kimyasal ve fiziksel özellikleri modifiye edilebilir. Plastik ambalajın en büyük sakıncası, iki yönlü permeasyondur. Yani içeri ve dışarı geçiş söz konusudur. Ayrıca çözelti içindeki materyal plastiğe absorbe veya adsorbe olabilir. Plastik materyalle ilaç etkin veya yardımcı maddeleri kimyasal ve fiziksel geçimsizliğe uğrayabilir.

Metal: Pat, jel, merhem ve krem tipi ilaç şekilleri metal tüplere konulabilir. Metal tüp olarak, kalay, plastik kaplı kalay, alüminyum ve kaplı alüminyum kullanılır. Kalay tüpler, klorür varlığında ve asit koşullarda korozyona uğrar. Vinil ve selülozun lak kaplama ile bu sakıncaları azaltılabilir. Kaplanmış veya kaplanmamış alüminyum tüpler her zaman başarıyla kullanılmaz. Yağ ve alkol içeren emülsiyonlar alüminyum ile reaksiyona girer; pH 6.5-8 sınırları dışındaki pH'larda alüminyum ile geçimsizdir.

Kauçuk: Çok dozlu enjeksiyonluk flakonların kapaklarında kullanılır. Etkin maddeler, antibakteriyel koruyucular veya diğer materyaller kauçuğa adsorbe olabilir. Epoksi kaplama ile bu sorun azalabilir.

Kauçuk içinde ekstre olabilen maddeler etkin madde ile etkileşip toksisite ve pirojeniteyi etkileyebilir. Etkin madde veya koruyucu ile etkileşme sonucunda aktivite kaybı, fiziksel ve kimyasal dayanıksızlık sorunları ortaya çıkabilir.

İlaçların konacağı ambalajların tipi ile ilgili ifadeler aşağıda verilmiştir:

İşığa dayanıklı kap: İçine konulan ilacı ışıktan koruyan ambalaj şeklidir.

Sıkı kapatılmış (Hermetik) kap: Nakil, dağıtım ve saklama sırasında içine katı, sıvı ve gazların girişini engelleyen kaptır.

Stabilite Çalışmaları

Yeni bir ilaç hazırlanırken çeşitli aşamalardan geçer. İlacın farmakolojik ve toksikolojik özellikleri belirlenir; klinik çalışmalar yapılır. Stabilite açısından üç fazdan söz edilir³⁵.

Faz 1: İlacın normal toksikolojik ve düşünülen klinik çalışmalarına ek olarak, etkin madde ve klinik çalışmalarda kullanılabilecek formülasyonlar için gereken ilk stabilite bilgileri toplanır. İlacın klinik araştırmalar boyunca stabil olduğunun bu bilgilerle gösterilmesi gerekir.

Faz 2: Klinik denemelerde kullanılan araştırma formülasyonlarının stabilite değerlendirmesi ve bu veriler piyasaya çıkarılması istenen formülasyonun hazırlanması amacıyla kullanılır. Sonuç formülasyon üzerinde raf ömrünün belirlenmesine yönelik çalışmalar yapılır.

Faz 3: Piyasaya çıkarılması düşünülen sonuç ürün üzerinde yapılan testler bu fazda gerçekleştirilir. Stabilite protokollerinin hazırlanması ve yeni ilaç başvurusu bu fazda yapılır.

Stabilite Testleri

Bir ilacın etkin, emniyetli ve kaliteli olduğunun göstergelerinden biri stabilitesidir. Üretici ilaç firmasının ürettiği ilacın stabilitesini kanıtlaması, hem ilacın kalitesi, hem de ekonomik açıdan önemlidir.

Stabilite testleri, gerek etkin madde, gerekse ürünün raf ömrü sonuna kadar kimyasal, fiziksel, mikrobiyolojik, terapötik ve toksikolojik stabilitesini koruduğunu belirlemek, garanti altına almak ve kanıtlamak amacıyla yapılan testlerdir. Bir etkin maddenin veya farmasötik ürünün ambalajı içinde ve saklama koşullarında raf ömrünün ve kullanım süresinin belirlenmesi için yapılır.

Raf ömrü: Bir etkin maddenin veya farmasötik ürünün önerilen kap/kapak sistemi içinde, uygun koşullarda saklandığında, belirli sayıda seri üzerinde yapılan stabilite çalışmaları ile tespit edilen, spesifikasyonlarına uygun olmasının beklendiği zaman sürecidir. Raf ömrü en düşük stabiliteyi gösteren seri dikkate alınarak saptanmalıdır³⁶.

Son kullanma tarihi: Bir etkin maddenin veya farmasötik ürünün ambalajı/etiketi üzerinde yer alan son kullanma tarihi, uygun koşullarda saklandığı takdirde maddenin veya ürünün spesifikasyon limitleri içinde kalmasının beklendiği süreyi kapsayan ve her seri için üretim tarihi üzerine raf ömrü süresinin eklenmesi ile belirlenen tarihtir. Son kullanma tarihi ay ve yıl olarak belirtilmiş ise, söz konusu ayın son gününe kadar spesifikasyonlara uyulduğu kabul edilir³⁶.

İklim Kuşakları

Stabilite incelemeleri açısından dünya dört iklim kuşağına ayrılmıştır². Bu iklim kuşaklarının ayrımında 'ortalama kinetik sıcaklık' (mean kinetic temperature-MKT) veya 'kinematik sıcaklık' denilen bir kavramdan yola çıkılmıştır. Bu değeri hesaplamak için, hesaplanmak istenen bölgedeki günlük, haftalık ve yıllık en düşük ve en yüksek sıcaklıklar ölçülür ve aşağıdaki formül kullanılır^{2,37}:

$$T_k = \frac{-\Delta H}{R} \ln \left\{ \frac{e^{\frac{-\Delta H}{RT_{IH}}} + e^{\frac{-\Delta H}{RT_{IL}}} + \dots + e^{\frac{-\Delta H}{RT_{IH}}} + e^{\frac{-\Delta H}{RT_{IL}}}}{2n} \right\} \quad (10.105)$$

Bu eşitlikte:

T_k = Ortalama kinetik sıcaklık (°K)

ΔH = Aktivasyon enerjisi (83.144 kJ/mol)

R = Gaz sabiti ($8.3144 \cdot 10^{-3}$ kJ mol⁻¹ °K⁻¹)

n = Ölçüm yapılan hafta sayısı (toplam 52)

T_{IH} = °K olarak bir hafta boyunca ölçülen en yüksek sıcaklık

T_{IL} = °K olarak bir hafta boyunca ölçülen en düşük sıcaklık

T = Mutlak sıcaklık (°K)

°K = °C+273.2

Tablo 10.4 Uluslararası İklim Kuşakları²

İklim Kuşağı	Hesaplanan veriler				Türetilen veriler		
	°C	°C MKT ¹	% RH ²	Mbar ³	°C	% RH	mbar
Ilıman(I) İngiltere, Rusya Kuzey Avrupa Kanada	20.0	20.0	42	9.9	21	45	11.2
Akdeniz, subtropik(II) Amerika, Japonya Güney Avrupa, Türkiye	21.6	22	52	13.5	25	60	19.0
Sıcak, kuru(III) İran, Irak, Sudan	26.4	27.9	35	11.9	30	35	15.0
Sıcak, nemli(IV) Brezilya, Gana Endonezya, Filipinler	26.7	27.4	76	26.6	30	70	30.0

¹Formül 10.106'ya göre hesaplanan ortalama kinetik sıcaklık; ²Bağıl nem; ³Kısmi buhar basıncı

Organik reaksiyonlarda aktivasyon enerjisinin ortalama değerinin 83.144 kJ/mol olduğu bilinerek formül basitleştirildiği takdirde eşitlik 10.106 elde edilir.

$$T_k = \frac{-10.000}{\ln \left\{ \frac{e^{\frac{-10.000}{T_H}} + e^{\frac{-10.000}{T_{HL}}} + \dots + e^{\frac{-10.000}{T_{nH}}} + e^{\frac{-10.000}{T_{nL}}}}{2n} \right\}} \quad (10.106)$$

Ortalama kinetik sıcaklık hesaplanarak dünya dört iklim kuşağına ayrılmıştır. İklim kuşaklarına ait özellikler Tablo 10.4'de gösterilmiştir.

Saklama Sıcaklıkları

İlaç ambalajlarında yer alan saklama koşullarını belirten ifadeler aşağıda verilmiştir:

Kontrollü oda sıcaklığı: İklim kuşaklarına bağlı olarak 20-25°C arasındaki sıcaklığı belirtir. İzin verilen sınırlar 15-30°C'dir. Türkiye için 25°C'dir

Oda sıcaklığı: Bulunulan alanın sıcaklığıdır. Bölgeden bölgeye değişir.

Serin yer: 8-15°C arasındaki sıcaklığı belirtir. Eğer bu sıcaklık sağlanamıyorsa, buzdolabında da saklanabilir.

Soğuk (buzdolabı): 2-8°C arasındaki sıcaklığı belirtir.

Derin dondurucu: (-25) – (-10)°C arasındaki sıcaklığı belirtir.

Stabilite testleri *izotermal* ve *nonizotermal* testler olmak üzere iki ana gruba ayrılır:

A-İzotermal Stabilite Testleri

Bir ilacın raf ömrünün tayini için yasal olarak yapılması gereken testlerdir. Bu testlerde, test boyunca sıcaklık sabit tutulur.

- **Uzun süreli stabilite testleri:** Bir ilacın ruhsat alabilmesi için yapılması gereken yasal testlerdir. Bu testler, ilacın etiketinde saklama koşulu olarak verilen sıcaklık ve nem koşullarında, öngörülen raf ömrü boyunca yapılır.
- **Hızlandırılmış stabilite testleri:** Yasal olarak yapılması gereken stabilite test programının bir parçası olup, yüksek sıcaklık ve yüksek nem gibi hızlandırılmış test koşulları uygulamak suretiyle kimyasal bozunma ve fiziksel değişim hızını artırmaya yönelik olarak yapılan testlerdir.

Hızlandırılmış stabilite testleri, geçici raf ömrünün tespit edilmesinde veya nakliye sırasında ürünün etiketinde belirtilen saklama koşullarının dışındaki koşullara kısa süre maruz kalması durumundaki sonuçları değerlendirmek üzere kullanılabilir. Ancak hızlandırılmış stabilite testleri, daima beklenen saklama koşullarında, gerçek zamanda yürütülen uzun süreli stabilite testleri ile tamamlanmalıdır³⁶.

- **Zorlayıcı testler (Stres testleri):** Özellikle etkin maddenin kendine özgü stabilitesini ortaya çıkarmak üzere, ilaç geliştirme aşamasında yapılan testlerdir. Stres testleri ile yüksek sıcaklık, nem, ışık, oksidan ajanlar ve pH aralığının stabilizeye olan etkisi incelenir^{38,39}. Bu testler, etkin maddenin zorlanmış koşullardaki parçalanma ürünleri ve parçalanma mekanizmaları hakkında bilgi almak üzere yapılır.

Uluslararası Harmonizasyon Komisyonunun dokümanlarına göre stres testleri hızlandırılmış testlerden en az 10°C yüksek sıcaklıklarda veya yüksek nem koşullarında (% 75 bağıl nem veya daha fazlası) yapılır³⁸. Stres testlerinde, test sıcaklığı olarak 50°C, 60°C, 70°C, 80°C ve 90°C gibi yüksek sıcaklıklar uygulanır^{40,41}.

İzotermal stabilite testlerinin yapılış aşamalarını aşağıdaki şekilde sınıflandırabiliriz:

Etkin Madde Üzerinde Yapılan Testler

Stabilite testleri yeni bulunan bir etkin madde üzerinde yapılan testlerle başlar. Etkin madde üzerinde yapılan testlerin iki ana amacı vardır. Bunlar: etkin maddenin kullanım süresinin yeniden saptanması (re-test) ve preparat hazırlamaya yönelik stabilite kriterlerinin belirlenmesidir.

Etkin maddenin stabilitesine sıcaklık, nem, ışık, pH, oksijen, vb ortam faktörlerinin etkisi hızlandırılmış ve/veya uzun süreli testlerle incelenir. Bozunma ürünleri tayin edilir. Bu testlerde en az üç seri etkin madde kullanılması gerekir.

İklim kuşağı I ve II'de yer alan ülkelerde, oda sıcaklığında saklanması öngörülen etkin maddeler için, ruhsat başvuru dosyasında bulunması gereken stabilite bilgileri Tablo 10.5'de yer alan sıcaklık ve nem şartlarında yapılmış olmalıdır^{35,38}:

Tablo 10.5 Oda sıcaklığında saklanması önerilen etkin madde ve ürünler için stabilite test koşulları

Çalışma	Saklama koşulları (°C/% bağıl nem)	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	25°C±2°C/ % 60 ±% 5	12 ay
Orta	30°C±2°C/ % 65 ±% 5	12 ay
Hızlandırılmış	40°C±2°C/ % 75 ±% 5	6 ay

Hızlandırılmış test ortamında önemli bir stabilite problemi görüldüğü takdirde test, 30°C±2°C/% 60±5 bağıl nem ortamında (orta koşul) bir yıl süreyle tekrarlanır. Önemli stabilite problemi ise, etkin maddenin özelliklerinin spesifikasyonların dışına çıkmasıdır.

Buzdolabında ve derin dondurucuda saklanması önerilen etkin maddeler için ise test koşulları Tablo 10.6 ve 10.7'de gösterilmiştir.

Tablo 10.6 Buzdolabında saklanması öngörülen etkin madde ve ürünler için stabilite test koşulları

Çalışma	Saklama koşulları (°C/% bağıl nem)	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	5°C±3°C	12 ay
Hızlandırılmış	25°C±2°C/ % 60 ±% 5	6 ay

Tablo 10.7 Derin dondurucuda saklanması önerilen etkin maddeler için test koşulu

Çalışma	Saklama koşulları	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	-20°C±5°C	12 ay

Daha düşük sıcaklıkta (-20°C'nin altında) saklanması gereken etkin maddeler için ise, her etkin madde için ayrı değerlendirme yapıp, ona göre deney yapılmaktadır.

Formülasyon Geliştirme Aşamasında Yapılan Testler

Etkin maddenin stabilite özellikleri incelendikten sonra formülasyon geliştirmek amacıyla çeşitli stabilite deneyleri yapılır.

a) *Yardımcı maddelerin stabiliteye etkisi:* Bu amaçla önce etkin maddenin her yardımcı madde ile tek tek stabilitesi incelenir. Eğer bir sorun yoksa, daha sonra tüm yardımcı maddelerle birlikte stabilitesi

incelenir. Bu amaçla diferensiyel tarama kalorimetresi veya X-ışını toz difraktometresi kullanılabilir⁴². Eğer formülasyona giren yardımcı madde sayısı fazla ise, faktöryel tasarım yapılarak deney sayısı azaltılabilir.

b) *Kullanılan üretim yönteminin stabiliteye etkisi:* Preparatın üretim yönteminin ve hazırlama koşullarının (sıcaklık, basınç, karıştırma hızı) stabiliteye olan etkisi incelenir.

c) *Ambalajın stabiliteye etkisi:* Preparatın konacağı son ambalaj şeklini bulmak için ambalajın stabiliteye olan etkisi incelenir.

Formülasyon geliştirme aşamasında hızlandırılmış testler, stres testleri ve uzun süreli testler uygulanır.

Stres testi olarak, örneğin taşıma sırasındaki hareketin katı ve sıvı ilaç şekillerinin fiziksel stabilitesine olan etkisi titreşim (vibrasyon) testleri ile incelenir.

Kontrollü sıcaklıkta bekletilmediği takdirde, ani sıcaklık değişikliklerinin emülsiyon/süspansiyon tipi preparatların fiziksel stabilitesine olan etkisi, dondurup/çözme (freeze/thaw) testleri ile incelenir⁴⁰. Ayrıca süspansiyon-emülsiyon tipi preparatlarda faz ayrışmasını incelemek amacıyla santrifüj testi uygulanır⁴³.

Sıvı dozaj şekillerinde preparatın kapakla etkileşmesi söz konusu olabilir. Bunu incelemek amacıyla da şişeler ters çevrilerek bekletilir ve stabilitesi incelenir.

Formülasyon geliştirme aşamasında ortaya çıkabilecek tüm stabilite sorunları gözönünde bulundurulup değerlendirilerek önlem alınması gereklidir.

Sonuç Ürün Üzerinde Yapılan Testler

Sonuç ürün üzerinde uzun süreli ve hızlandırılmış testler yapılır. Oda sıcaklığında saklanması önerilen ürünler için stabilite test koşulları Tablo 10.5'de gösterilmiştir³⁸.

Hızlandırılmış test ortamında önemli bir stabilite problemi görüldüğü takdirde test, 30°C±2°C / % 60±5 bağıl nem ortamında bir yıl süreyle tekrarlanır.

Önemli stabilite problemleri ise,

- Altı ay içinde % 5 etkin madde kaybı,
- Bozunma ürünlerinden en az birinin belirlenen limitlerin dışına çıkması,
- Fiziksel özelliklerde değişiklik (renk değişikliği, faz ayrışması, yeniden süspand edilebilme, kekleşme, sertlik vb özellikler). Yüksek sıcaklıkta bazı ilaç şekilleri için bazı fiziksel özellik değişiklikleri (supozituarların yumuşaması veya kremlerin erimesi gibi) beklenebilir.
- pH'nın önceden belirlenen sınırların dışına çıkması,
- Çözünme hızının 12 ilaç ünitesi için değişmesidir.

Bir yıllık stabilite testi sonucunda 30°C'de önemli bir değişiklik görülüyorsa, 25°C'deki sonuçlarda bir sorun ortaya çıkmasa bile, bu ilacın kontrollü oda sıcaklığında saklanması ve bunun etikete yazılmasının uygun olmadığı düşünülür. İlacın özel saklama koşullarında saklanması gerekir.

Yarı-geçirgen ambalaj içinde saklanan ürünler için test koşulları ise, Tablo 10.8'de gösterilmiştir.

Tablo 10.8 Yarı geçirgen ambalajda saklanan ürünler için stabilite test koşulları

Çalışma	Saklama koşulları (°C/% bağıl nem)	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	25°C±2°C/ % 40 ±% 5	12 ay
Orta	30°C±2°C/ % 65 ±% 5	12 ay
Hızlandırılmış	40°C±2°C/ % 25 ±% 5	6 ay

Etiketinde 'Buzdolabında saklayınız' yazılı ürünler için stabilite test koşulları Tablo 10.6'da olduğu gibidir.

Etiketinde 'Derin dondurucuda saklayınız' yazılı preparatlar için test koşulları Tablo 10.9'da gösterilmiştir.

Tablo 10.9 Derin dondurucuda saklanan ürünler için stabilite test koşulları

Çalışma	Saklama koşulları	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	-20°C±5°C	12 ay
Hızlandırılmış	5°C±3°C/ ortam nemi	6 ay

İklim kuşağı III ve IV'de yer alan ülkelerde, oda sıcaklığında saklanması önerilen, etkin maddenin kullanım süresinin (re-test) ve bitmiş ürünün raf ömrünün sap-

tanması amacıyla yapılan ve ruhsat başvuru dosyasında bulunması gereken stabilite testleri Tablo 10.10'da gösterilen koşullarda yapılmış olmalıdır⁴⁴.

Tablo 10.10 İklim kuşağı III ve IV'de yer alan ülkelerde oda sıcaklığında saklanması önerilen etkin madde ve ürünler için stabilite test koşulları

Çalışma	Saklama koşulları (°C/% bağıl nem)	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	30°C±2°C/ % 65 ±% 5	12 ay
Hızlandırılmış	40°C±2°C/ % 75 ±% 5	6 ay

Orta süreli stabilite test koşulları, bu iklim kuşakları için önerilmemektedir.

İklim kuşağı III ve IV'de yarı-geçirgen ambalaj içinde saklanan ürünler için test koşulları ise Tablo 10.11'de gösterilmiştir⁴⁴.

Tablo 10.11 İklim kuşağı III ve IV'de yer alan ülkelerde yarı geçirgen ambalaj içinde saklanan ürünler için stabilite test koşulları

Çalışma	Saklama koşulları (°C/% bağıl nem)	Başvuru için en az süre
Uzun süreli	25°C±2°C/ % 35 ±% 5	12 ay
Hızlandırılmış	40°C±2°C/ % 25 ±% 5	6 ay

Biyoteknolojik ve biyolojik ürünler için ürünün özelliğine bağlı olarak uygulanan test koşulları değişmektedir⁴⁵.

Stabilite testlerinde alınan örneklerin test edilme aralıkları

Testler süresince alınan örneklerin test aralıkları preparatın stabilite karakteristiklerini yansıtacak bir sıklıkta olmalıdır. Önerilen örnek alma sıklığı:

- İlk yıl 3 ayda bir (3,6,9 ve 12. aylarda)
- İkinci yıl 6 ayda bir (18 ve 24. aylarda)
- Daha sonra yılda bir kez (36, 48 ve 60. aylarda)

Stabilite testlerinde etkin maddenin miktar tayini ve bozunma ürünlerinin saptanması için mutlaka valide edilmiş stabilite belirleyici analiz (stability-indicating assay) yöntemlerinin kullanılması gereklidir^{35,46}; çünkü kullanılan analiz yöntemi etkin madde ile bozunma

ürünlerini birbirinden ayıran bir yöntem olmalıdır. Bozunma ürünlerinin belirlenmesi, kimyasal stabilitenin saptanması açısından önemlidir. Bu yöntemler ilacın satışa sunulabilmesi için kalite kontrol aşamasında yapılan miktar tayin yöntemlerinden farklı olabilir.

Stabilite Testlerinde Bracket ve Matris Tasarımı

Stabilite testlerinin maliyetini düşürmek amacıyla yapılır.

Bitmiş bir ürünün birden fazla dozu ve farklı ambalaj büyüklüğü veya şekli varsa, tüm zaman noktalarında yapılan stabilite testlerini azaltmak amacıyla iki farklı tasarım yapılabilir^{35,47,48}. Bunlar:

- 1) Bracket tasarım
- 2) Matris tasarım

Bracket tasarım: Eğer ürün birden fazla dozda ve ambalaj büyüklüğünde ise tüm test aralıklarındaki stabilite testlerinin yapılmaması için en uygun alternatif stabilite tasarımıdır. Bu tasarıma göre tüm stabilite test noktalarında test örneklerinin sadece alt ve üst uçlarında olan örnekler test edilir. Bu teste göre, uç noktalarda yer alan örneklerin test edilmesiyle ortada yer alan örneklerin temsil edildiği varsayılır. Bracket tasarımına ait bir örnek Tablo 10.12'de gösterilmektedir.

Matris tasarımı: Eğer ürünün stabilite testlerinde pek çok faktör (farklı seri, doz, kap büyüklüğü) test edilecekse, tüm stabilite test tasarımına alternatif olarak

gerçekleştirilir. Tasarıma göre belirli zaman aralıklarında test edilen her örnek setinin, tüm örnekleri temsil ettiği varsayılır. Matris tasarımı örneği Tablo 10.13'de gösterilmiştir.

Etkin maddelerin re-test edilmesi için matris tasarımı sınırlı olarak uygulanabilir. Ancak Bracket tasarımı genel olarak uygulanmaz.

B-Nonizotermal Stabilite Testleri

Sıcaklığın çalışma süresi boyunca değiştirildiği testlerdir. Formülasyon geliştirme aşamasında kısa sürede sonuç alınması açısından kullanılabilir, ancak resmi testler değildir. Nonizotermal stabilite testlerinde deneysel çalışmaların izotermal testlere göre çok daha kolay ve kısa süreli olmasına karşın bunların sonuçları izotermal testler kadar sağlam temellere oturmamıştır.

Nonizotermal testler her ilaç şekline uygulanamaz. Genelde çözelti veya süspansiyon tipinde sıvı ilaç şekillerinin test edilmesinde uygundur.

Deney süresince sıcaklık belirli bir programa göre değiştirilir. Nonizotermal testlerde kullanılmak üzere çeşitli sıcaklık programları geliştirilmiştir. Bunları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz⁴⁹:

- 1) Denetimli olmayan sıcaklık programları
- 2) Esnek sıcaklık programları
- 3) Çevrimsel (Siklik) sıcaklık programları
- 4) Doğrusal sıcaklık programları

Tablo 10.12 Bracket tasarımı⁴⁷

Doz		50 mg			75 mg			100 mg		
Seri		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Ambalaj Büyüküğü	15 mL	T	T	T				T	T	T
	100 mL									
	500 mL	T	T	T				T	T	T

Tablo 10.13 Matris tasarımı⁴⁷

Zaman (ay)		0	3	6	9	12	18	24	36	
D O Z	S1	Seri 1	T	T		T	T		T	T
		Seri 2	T	T		T	T	T		T
		Seri 3	T		T		T	T		T
	S2	Seri 1	T		T		T		T	T
		Seri 2	T	T		T	T	T		T
		Seri 3	T		T		T		T	T

- 5) Polinomial sıcaklık programları
- 6) Logaritmik artan ve logaritmik azalan sıcaklık programları
- 7) Hiperbolik sıcaklık programları
- 8) Basamaklı sıcaklık programları

Örneğin, çevrimsel sıcaklık programlarında

$$T = T_1 + T_2 \sin(2\pi t) \quad (10.107)$$

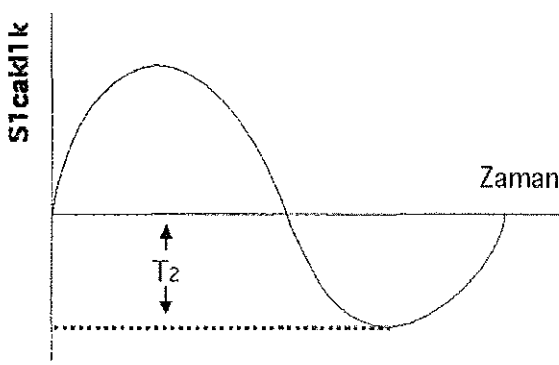
denklemini uygulanır. Burada,

T_1 = Ortalama sıcaklık

T = T_1 'den düzgün şekilde dalgalanmasına izin verilen sıcaklık

T_2 = Sinusoidal değişim genliği

t = zaman



Şekil 10.28 Siklik sıcaklık programı grafiği⁴⁹

İlacın bozunma profili hakkında önceden kabaca bilgi sahibi olunmalıdır. Bu bilgiye dayanarak bu programlardan biri seçilir.

Yapılan bir çalışmada famotidin ve nizatidin için izotermal ve nonizotermal testler birlikte uygulanarak aktivasyon enerjileri ve bozunma hız değişmezleri hesaplanmıştır. Her iki test sonuçlarının benzer olduğu görülmüştür³⁵.

Stabilite Test Protokolü

Stabilite testlerine başlanmadan önce testle ilgili stabilite protokolü hazırlanır. Uygun şekilde hazırlanmış bir stabilite test protokolünde aşağıdaki hususlar yer almalıdır³⁵:

- Etkin madde veya preparat için mi hazırlandığı
- Saklama koşulları
- Örnek alma planı
- Test periyotları
- Test yöntemleri
- Yöntemlerin validasyonu
- Etkin madde ve yardımcı maddelerin teknik özellikleri ve kaynakları
- Teste alınan serilerin tipi, büyüklüğü ve sayısı
- Kap ve kapakların tipi, büyüklüğü ve sayısı
- Test parametreleri
- Kabul ölçütleri
- İstatistiksel değerlendirme
- Sonuçların verilmesi
- Gerekliyse testin tekrarlama süreci
- Belirlenen raf ömrü

Stabilite Test Raporu

Stabilite testleri tamamlandıktan sonra stabilite test raporu hazırlanır. Stabilite raporu genel olarak aşağıdaki bilgileri içermelidir³⁵:

1. Bölüm: Etkin madde veya preparatla ilgili genel bilgiler:

- Adı ve kaynağı
- İmalat yeri ve tarihi
- İlaç şekli
- Formülasyon içeriği
- Kap ve kapakların bileşimi, tipi, kaynağı, büyüklüğü

2. Bölüm: Spesifikasyonlar ve test metodolojisi

- Fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik spesifikasyonlar
- Bu spesifikasyonların belirlenmesi için gereken test metodolojisi
- Kullanılan yöntemlerin validasyonu

3. Bölüm: Test tasarımı ve test koşullarının belirlenmesi

- Örnek alma planı
- Seçilen seriler ve bunların sayıları
- Farklı kap-kapak sistemi varsa, türü ve sayısı

- Farklı dozaj üniteleri varsa, seçilen dozaj ünitelerinin sayısı
- Test periyodu ve sıklığı
- Testin süresi
- Saklama koşulları (sıcaklık, nem, vb)

4. Bölüm: Stabilite sonuçları ve bilgileri

- Seri numaraları
- Üretim tarihleri
- Analiz tarihleri
- Her analizin tek tek sonucu ve istatistiksel değerlendirmesi
- Saklama koşullarının kayıt sonuçları

5. Bölüm: Verilerin analizi

- Verilerin ve grafiklerin değerlendirilmesi
- Kullanılan istatistiksel yöntemlerin ve dokümanların verilmesi
- İstatistiksel analiz sonuçları
- Tahmin edilen raf ömrü hesapları
- Mikrobiyolojik testler için gereken istatistiksel sonuçların verilmesi

6. Bölüm: Yorum bölümü

Bulunan tüm sonuçlar değerlendirilerek raf ömrü tekli yapılr.

Stabilite test sonuçlarına ait bir çizelge örneği Ek 10.1'de gösterilmektedir.

Sonuçların İstatistiksel Değerlendirilmesi

Stabilite testleri en az üç seri ilaç ile yapılır. Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi amacıyla dört farklı model kullanılabilir. Bu modellerin uygulanmasında aşağıdaki genel eşitliklerden faydalanılır^{51,52}:

$$Y_{ij} = \alpha_i + \beta_j X_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (10.108)$$

Bu denklem bir doğru denklemdir. Burada:

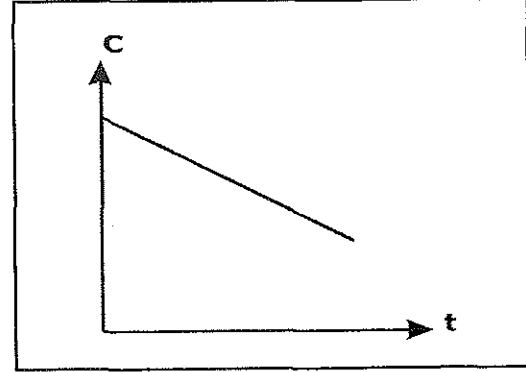
- i = Serilerin sayısı
- j = Test edilen nokta sayısı (3.,6.,9...ay)
- Y_{ij} = i . serinin j . zamanda ürün karakteristiği
- X_{ij} = i . serinin j . ölçümü (zaman)
- ϵ_{ij} = Ölçüm hatası (normal dağılım olduğu düşünülürse)

α_i, β_j = Regresyon parametreleri: kesişim ve eğim

Test edilen seri sayısı ve test edilen zaman kullanılarak regresyon yapılır, eğim ve kesişim hesaplanır.

1. Model

Hesaplanan eğim ve kesişim değerleri ortak olan modeldir.



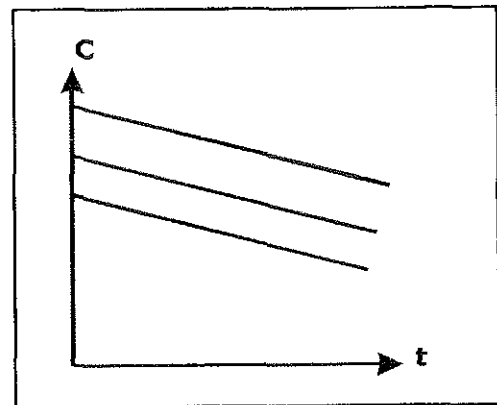
Şekil 10.29 Model 1

$$Y_{ij} = \alpha + \beta X_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (10.109)$$

eşitliği ile gösterilir. Bu modele göre α ve β değerleri her üç seri için aynıdır.

2. Model

Eğimler ortak, kesişim değerleri farklıdır.



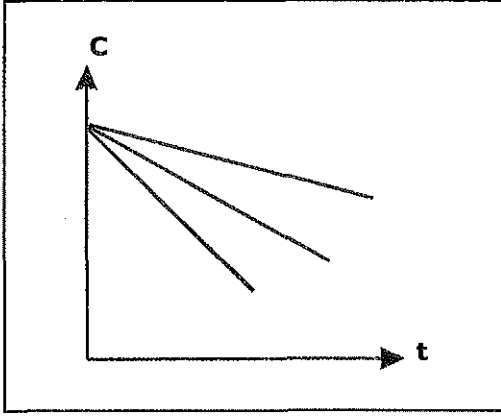
Şekil 10.30 Model 2

$$Y_{ij} = \alpha_i + \beta X_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (10.110)$$

eşitliği ile gösterilir Bu modele göre üç serinin α değerleri farklı, β değerleri aynıdır.

3. Model

Eğimler farklı, kesişim değerleri aynıdır.



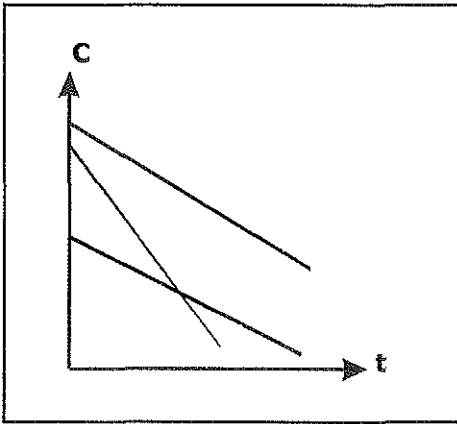
Şekil 10.31 Model 3

$$Y_{ij} = \alpha + \beta_j X_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (10.111)$$

eşitliği ile gösterilir. Bu modele göre üç serinin α değerleri aynı, β değerleri farklıdır

4. Model

Eğim ve kesişim değerleri farklıdır.



Şekil 10.32 Model 4

$$Y_{ij} = \alpha_i + \beta_i X_{ij} + \epsilon_{ij} \quad (10.112)$$

eşitliği ile gösterilir. Bu modele göre her üç serinin α ve β değerleri farklıdır.

Elde edilen regresyon doğrularının % 95 olasılıklı çift-tek yönlü güven aralıkları hesaplanır. Alt ve üst güven aralıklarının hesaplanması amacıyla aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$\hat{Y}_{ij} \pm t(f_{0,95}) \sqrt{\hat{V}(\hat{Y}_{ij})} \quad (10.113)$$

Bu eşitlikte;

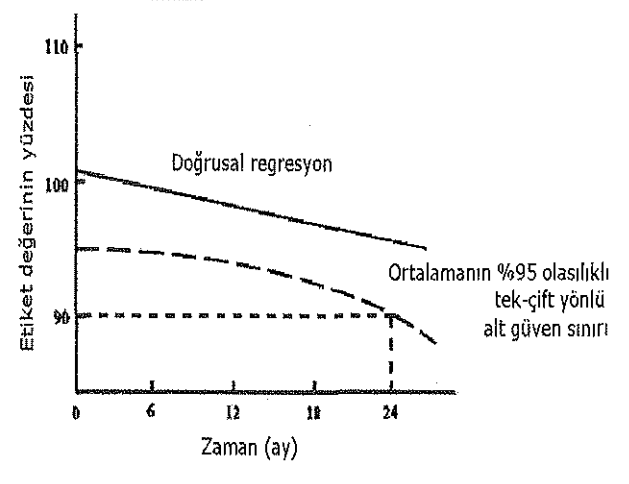
\hat{Y}_{ij} = Y_{ij} 'nin hesapla bulunan değeri

$t(f_{0,95})$ = f serbestlik derecesinde % 95 olasılıklı t değeri

$$\hat{V}(\hat{Y}_{ij}) = \frac{1}{n} + \left[\frac{(X_{ij} - \bar{X})^2}{\sum \sum (X_{ij} - \bar{X})^2} \right] s^2 = \text{Varyans} \quad (10.114)$$

Eşitlik 10.113'e göre ortalamanın alt ve üst güven aralıkları hesaplandıktan sonra Şekil 10.33 çizilir.

Etkin madde miktarının % 90'nın alt güven kuşağını kestiği zamana karşı gelen nokta raf ömrü olarak belirlenir. Örneğin Şekil 10.33'e göre etiket değerinin % 90'a indiği süreye, yani raf ömrüne karşılık gelen değer 24 aydır.



Şekil 10.33 Ortalama bozunma eğrisinin % 95 olasılıklı güven sınırı

Değişik İlaç Şekilleri İçin Stabilite Test Parametreleri

Stabilite testleri boyunca farklı ilaç şekilleri için değişik stabilite test parametreleri incelenmektedir. Bu parametreler sıvı, katı ve yarı katı dozaj şekillerine göre farklılıklar gösterir^{2,35,53}.

Sıvı İlaç Şekilleri

Çözeltiler için stabilite test parametreleri

- Görünüş (berraklık, çökelme)
- Renk

- Koku
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- pH
- Kimyasal veya mikrobiyolojik gaz oluşumu
- Mikrobiyolojik tayinler, koruyucu içeriği

Süspansiyonlar için test parametreleri

- Görünüş
- Renk
- Koku
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- pH
- Mikrobiyolojik tayinler, koruyucu içeriği
- Partikül büyüklüğü ve dağılımı, kristal büyümesi
- Reolojik özellikler
- Yeniden süspande olabilme

Emülsiyonlar için test parametreleri

- Görünüş
- Faz ayrışması
- Renk
- Koku
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- pH
- Viskozite
- Mikrobiyolojik tayinler, koruyucu içeriği
- Damlacık büyüklüğü ve dağılımı

Parenteral preparatlar için stabilite test parametreleri

- Görünüş (berraklık, bulanıklık)
- Renk
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- Gaz oluşumu
- Koruyucu tayini (varsa)
- Partiküler materyal
- pH
- Sterilite
- Pirojenite

Inhalasyon Aerosolleri ve Nazal Aerosoller için Stabilite Test Parametreleri

- Görünüş (içerik, kap, valf ve valf bileşenleri)
- Renk, tat

- Miktar tayin
- Bozunma ürünleri
- Yardımcı çözücü (kosolvan) tayini
- İçerik tekdüzeliği (content uniformity)
- Doz homojenliğine karşılık gelen ölçülü dozda püskürme sayısı
- Aerodinamik partikül büyüklüğü dağılımı
- Su içeriği
- Mikrobiyolojik sınırlar
- Valften püskürme hızı
- Kap, kapak ve valfteki plastik veya elastomerik maddelerden ekstre edilebilen maddeler

Katı İlaç Şekilleri

Yeniden Oluşturulan(Rekonstitüye) oral tozlar için stabilite test parametreleri

- Görünüş
- Renk
- Koku
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- Nem
- Yeniden oluşturulma süresi

Sert jelatin kapsüller için stabilite test parametreleri

- Renk
- Koku
- Kırılabilirlik, yumuşama
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- Dağılıma, çözünme
- Nem
- Mikrobiyolojik tayinler

Yumuşak jelatin kapsüller için stabilite test parametreleri

- Görünüş
- Renk
- Koku
- Miktar tayini,bozunma ürünleri
- Dağılıma, çözünme hızı
- Nem
- Mikrobiyolojik tayinler
- pH
- Sıvı kısımda çökme ve bulanıklık

Tabletler için stabilite test parametreleri

- Görünüş (şişme, yapışma, kristal oluşumu, şişenin dibinde toz oluşumu, çatlama, kırılma)
- Renk (beneklenme, rengini kaybetme)
- Koku
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- Çözünme hızı
- Nem
- Sertlik
- Aşınma
- Mikrobiyolojik sınırlar

Kaplı tabletler için test parametreleri

- Görünüş (çatlama, kırılma, kaplamanın yapışması, tabletlerin birbirine yapışması)
- Renk (beneklenme, rengini kaybetme)
- Koku
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- Dağılım
- Çözünme hızı
- Nem

Yarı Katı İlaç Şekilleri*Topik preparatlar için test parametreleri (krem-merhem)*

- Görünüş
- Renk
- Koku
- Homojenite (faz ayrışması, kristal büyümesi, su kaybına bağlı olarak kuruma, suyun ayrılması-bleeding, sürüldüğünde pütürlük)
- pH
- Kıvam, viskozite
- Partikül büyüklüğü dağılımı
- Miktar tayini, bozunma ürünleri tayini
- Koruyucu ve antioksidan tayini
- Mikrobiyolojik tayinler
- Ağırlık kaybı

Transdermal preparatlar için stabilite test parametreleri

- Görünüş
- Miktar tayini

- Bozunma ürünleri
- Sızma
- Mikrobiyolojik sınırlar
- Yapışma ve kopma gücü
- İlaç salım hızı

Supozituarlar için stabilite test parametreleri

- Görünüş (yumuşama veya sertleşme, yağ damlacıkları birikimi)
- Renk
- Miktar tayini, bozunma ürünleri
- Partikül büyüklüğü
- Erime sınırları
- Mikrobiyolojik tayinler
- Çözünme, ilaç salım hızı

Sonuç olarak stabilite testleri çok iyi planlanmış olmalıdır. Stabilite testlerinin tasarımında ve uygulanmasında yapılan hatalar hem zaman kaybına hem de ekonomik kayba neden olacaktır.

Kaynaklar

1. Vadas EB, "Stability of Pharmaceutical Products", Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (Ed: AR Gennaro), 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2002, s. 986-994.
2. USP XXVI, 11 th ed., The United States Pharmacopeial Con. Inc., Twinbrook Parkway, Rockville, 2003.
3. Martin A, Physical Pharmacy, Fourth Ed., Lea & Febiger, Philadelphia ve London, 1993, s. 284-323.
4. Fung H, "Chemical kinetics and drug stability", Modern Pharmaceutics, (Ed: GS Banker, CT Rhodes), Second Ed., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1990, s. 209-237.
5. Sarıkaya Y, Fizikokimya, Gazi Kitabevi, Ankara, 2003, s. 681-722.
6. Jordan RB, Reaction Mechanism of Inorganic and Organometallic Systems, Second Ed., Oxford University Press, New York, Oxford, 1998, s.1-24.
7. Lachman L, DeLuca P, Akers MJ, "Kinetic principles and stability testing", The Theory and Practice of industrial Pharmacy, (Ed: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig), Third Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, s. 760-803.
8. Irwin WJ, Kinetics of Drug Decomposition, Elsevier, Amsterdam, New York, 1990.
9. Guillory JK, Poust RI, "Chemical kinetics and drug stability", Modern Pharmaceutics, (Ed: GS Banker, CT Rhodes), Fourth Ed., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 2002, s. 139-166.

10. Connors KA, Amidon GL, Stella VJ, Chemical Stability of Pharmaceuticals, Second Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1986.
11. Carstensen, JT, Drug Stability, Marcel Dekker, New York, 1990.
12. Wells JI, Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances, Ellis Horwood Limited, England, 1988, s.152-191.
13. Bi M, Singh J, "Effect of pH, buffer concentration and skin with or without enzyme inhibitors on the stability of (Arg⁸)-vasopressin", Int.J.Pharm. 197, 87-93, 2000.
14. Repta AJ, Higuchi T, "Synthesis, isolation and some chemistry of citric acid anhydrid" J.Pharm.Sci., 58, 1110-1114, 1969.
15. Yoshika S, Stella VJ, Stability of Drugs and Dosage Forms, Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000.
16. Acartürk F, "Siklodekstrinlerin ilaçların fiziksel ve kimyasal stabilitesine etkisi I. Katı haldeki stabiliteye etkisi", FABAD Farm. Bil. Derg., 18,77-85, 1993.
17. Acartürk F, "Siklodekstrinlerin ilaçların fiziksel ve kimyasal stabilitesine etkisi II. Sulu çözeltideki stabiliteye etkisi", FABAD Farm. Bil. Derg., 18,87-94, 1993.
18. Bayomi MA, Abanumay KA, Al-Angary AA, "Effect of inclusion complexation with cyclodextrins on photostability of nifedipine in solid state", Int.J.Pharm., 243, 107-117, 2002.
19. Scalia S, Casolari A, Iaconinoto A, Simeoni S, "Comparative studies of the influence of cyclodextrins on the stability of the sunscreen agent, 2-ethylhexyl-p-methoxycinnamate", J. Pharm. Biomed. Anal., 30, 1181-1189, 2002.
20. Sigurjonsdottir JF, Loftsson T, Masson M, "Influence of cyclodextrins on the stability of the peptide salmon calcitonin in aqueous solution", Int.J.Pharm., 186, 205-213, 1999.
21. Al-Gohary OMN, Al-Kassas RS, "Stability studies of aspirin-magaldrate double layer tablets", Pharm.Acta Helv., 74, 351-360, 2000.
22. Tonnesen HH, "Introduction: Photostability testing of drugs and drug formulations-why and how?", Photostability of Drugs and Drug Formulations, (Ed: HH Tonnesen), Taylor and Francis, London, 1996, s. 1-7.
23. Akhtar MJ, Khan MA, Ahmad I, "Photodegradation of folic acid in aqueous solution", J.Pharm.Biomed.Anal., 25, 269-275, 1999.
24. Li YNB, Moore DE, Tattam BN, "Photodegradation of amiloride in aqueous solution, Int.J.Pharm., 183, 109-116, 1999.
25. Ahmad I, Ansari IA, Ismail T, "Effect of nicotinamide on the photolysis of cyanocobalamin in aqueous solution", J. Pharm.Biomed.Anal., 31. 369-374, 2003.
26. International Conference on Harmonisation (ICH), "Stability testing: Photostability testing of new drug substances and products", ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1B, 6 November 1996.
27. <http://www.g-panel.com>
28. Racz I, Drug Formulation, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1989, s.28-175.
29. Richards JH, Aulton ME, "Kinetics and stability testing", Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design, (Ed: ME Aulton), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988, s. 117-128.
30. Zhan X, Yin G, Ma B, "Improved stability of 25 % Vitamin C parenteral formulation", Int.J.Pharm., 173, 43-49, 1998.
31. Skiba M, Skiba-Lahiani M, Marchais H, Arnaud P, "Stability assessment of ketoconazole in aqueous formulation", Int.J.Pharm., 198, 1-6, 2000.
32. Crowley PJ, "Excipients as stabilizers", PSST, 2, 237-243, 1999.
33. Dyar SC, Notari RE, "Hydrolysis kinetics and stability predictions for a mixture of R and S temocillin isomers", Int.J.Pharm., 173, 221-232, 1998.
34. Ansel HC, Allen LV, Popovich NG, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed., Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore, 1999, s. 75-87.
35. FDA, Guidance for Industry: Stability Testing of Drug Substances and Drug Products (Draft Guidance), Food and Drug Administration, Rockville, MD, 1998.
36. İlaç Ruhsat Başvuruları için Stabilité Çalışmaları Rehberi, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü, Ankara, 1996.
37. Haynes, "Worldwide virtual temperature for product stability testing", J.Pharm.Sci., 60, 927-929, 1971.
38. International Commission for Harmonisation (ICH), "Stability testing of new drug substances and products", ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1A (R2), 6 February 2003.
39. Ojha T, Bakhji M, Chakraborti AK, Singh S, "The ICH Guidance in Practice: Stress decomposition studies on three piperaziny quinazoline adrenergic receptor-blocking agents and comparison of their degradation behaviour", J.Pharm.Biomed.Anal., 31,775-783, 2003.
40. Acartürk F, "Ranitidin hidroklorürün enjektabel şeklinin stabilitesi üzerine bir çalışma", FABAD Farm.Bil.Der., 14, 69-78, 1989.
41. Gil-Alegre ME, Bernabeu JA, Camacho MA, Torres-Suarez AI, "Statistical evaluation for stability studies under stress storage conditions", Il Farmaco, 56, 877-883, 2001.
42. Mura P, Bettinetti GP, Faucci MT, Manderioli A, Parrini PL, "Differential scanning calorimetry in compatibility testing of picotamide with pharmaceutical excipients", Thermochimica Acta, 321, 59-65, 1998.
43. Jumaa M, Müller BW, "Parenteral emulsions stabilized with a mixture of phospholipids and PEG-660-12-hydroxy-stearate: Evaluation of accelerated and long term stability", Europ.J. Pharm. Biopharm., 54, 207-212, 2002.
44. International Conference on Harmonisation (ICH), "Stability data package for registration applications in climatic zones III and IV", ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1F, 6 February, 2003.
45. International Commission for Harmonisation (ICH), "Quality of biotechnological/biological products", ICH Q5C, 30 November 1995.
46. Bakshi M, Singh S, "Development of validated stability-indicating assay methods- critical review", J.Pharm.Biomed.Anal., 28, 1011-1140, 2002.

47. International Conference on Harmonisation (ICH), "Bracketing and matrixing design for stability testing of new drug substances and products", ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1D, 7 February, 2002.
48. Matthews BR, "Regulatory aspects of stability testing in Europe", Drug Dev. Ind. Pharm., 25, 831-856, 1999.
49. Hakyemez, G, "İzotermal olmayan stabilite testlerinde kullanılan sıcaklık programları", Pharmacia-JTPA, 28, 10-18, 1988.
50. Değim Z, Ağabeyoğlu İ, "Nonisothermal stability tests of famotidine and nizatidine", Il Farmaco, 57, 729-735, 2002.
51. Lin KK, Lin YD, Kelly RE, "Stability of drugs", Statistics in the Pharmaceutical Industry, (Ed: CR Buncher, J Tssay), Second Ed, Marcel Dekker, New York, 1994, s. 419-444.
52. Chow S, Liu J, Statistical Design and Analysis in Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, New York, 1995, s. 271-293.
53. EMEA Step 4 Consensus Guideline, Note for Guidance Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances, 6 October 1999.
54. Kim C, Advanced Pharmaceutics-Physicochemical Principles, CRC Press, Boca Raton, 2004.

Problemler:

- 1) Başlangıç derişimleri $A_0=0.1 \text{ mol/L}$ ve $B_0=0.50 \text{ mol/L}$ olan iki madde reaksiyona giriyor ve aşağıdaki veriler elde ediliyor. Bu verilerden hareketle reaksiyonun ikinci derece hız değişmezini, birinci maddenin yarı ömrünü ve kimyasal olarak raf ömrünü hesaplayınız.

Zaman (ay)	$A_t(M)$
0	0.1
2	0.0959
4	0.0921
6	0.0884
10	0.0816
20	0.0670
30	0.0553
50	0.0382
100	0.0158

- 2) Diazepamın bir tampon çözeltide, 80°C ve 90°C'de hidrolizi sonucunda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir⁵⁴. Bu verilere göre:

- Reaksiyon derecesini
- 80°C ve 90°C'deki reaksiyon hız değişmezlerini
- Aktivasyon enerjisini
- 25°C'deki hız değişmezini
- 25°C'deki kimyasal olarak raf ömrünü hesaplayınız

Zaman (dak)	Diazepam	
	80°C	90°C
0	0.2000	0.2000
45	0.1334	0.0883
120	0.0679	0.0226

- 3) Bir antibiyotiğin beş farklı sıcaklıkta stabilite testleri yapılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. İlacın birinci derece reaksiyon kinetiğine uyararak bozulduğu bilinmektedir. Bu verilere göre:

- Her sıcaklık için hız değişmezini
- Aktivasyon enerjisini
- 5°C ve 25°C'deki reaksiyon hız değişmezini
- 5°C ve 25°C'deki kimyasal olarak raf ömrünü hesaplayın.

Zaman (saat)	Kalan % Derişim				
	54°C	62.1°C	70.2°C	78.3°C	86.4°C
0	100	100	100	100	100
2	98.27	97.34	95.36	91.37	83.84
4	97.57	95.73	91.88	84.35	70.99
6	96.87	94.14	88.52	77.85	60.09
8	96.17	92.58	85.28	71.85	50.84
10	95.48	91.05	82.16	66.31	42.98
20	92.1	83.75	68.17	44.31	18.34
30	88.84	77.03	56.53	29.5	
40	85.7	70.84	46.86	19.53	
50	82.66	65.14	38.8	12.82	
100	69.01	42.75	14.84		
200	48.02	18.14			
300	33.32				
500	15.82				

4) Bir etkin maddenin 25°C'de stabilite deneyleri yapılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. Bu verilere göre bu madde hangi derece kinetiğe uyarak bozunmaktadır?

Zaman (saat)	C (mg/mL)
0	100
1	95.1
2	91.6
3	88.3
4	85.2
5	82.3
7.5	75.9
10	70.4
15	61.5
20	54.6
25	49.0
30	44.5
35	40.7
40	37.5
45	34.2
50	32.3

Ek 10.1**Stabilite Test Sonuç Çizelgesi Örneği³⁵**

Ürün ismi/dozu:

Çalışma No:

Seri numarası:

Seri büyüklüğü:

İmalat tarihi:

İmalatçı firma:

Ambalajlama tarihi:

Ambalajlayan firma:

Saklama koşulları:

Saklama orientasyonu:

Çalışmanın amacı:

Başlama tarihi:

Kap/büyüklüğü/firma:

Kapak temin edilen firma:

Conta temin edilen firma:

Etkin madde imalatçı firma/seri No:

Kabul edilen/önerilen raf ömrü:

Test	Metot	Spesifikasyon	Zaman(ay)						
			0	3	6	9	12	18	24
Parametresi	SOP* No	Alt/üst sınır							
Görünüş									
Miktar tayini									
Bozunma ürünü A									
Bozunma ürünü B									
Bozunma ürünü C									

*SOP: Standart çalışma prosedürü (Standart Operating Procedure)