

## ÇÖZELTİLER

### ZELİHAGÜL DEĞİM

Çözelti iki veya daha fazla maddenin karıştırılması ile hazırlanan tektür (homojen), yani her tarafta aynı oranda çözünmüş veya dağılmış karışımlardır. Fizikokimyasal olarak çözelti kavramı daha geniştir. Bu tanıma göre bir katı, sıvı veya gazın bir başka katı, sıvı veya gaz içinde tektür bir şekilde dağılmasıdır. Eczacılıkta, çözelti, solutio, solution, liquor ve liqueur gibi sinonimlerle isimlendirilmektedir. Eczacılıkta preparatların büyük bir kısmı çözelti şeklindedir. Aromatik su, posyon, şurup, parenteral çözeltiler, gargaralar, damlalar, v.b. preparatlar çözelti olarak kullanılan preparatlardır<sup>1-3</sup>.

Çözelti türü preparatların tercih nedenleri;

- 1) Katı tipi preparatlara göre alımları daha kolay olduğu ve çocukların kullanımına uygun olduğu için avantajlıdır,
- 2) Çözelti tipi preparatlar daha kolay emilmektedirler,
- 3) Tektür sistemler olduklarından, dozlama daha homojen yapılabilmektedir,
- 4) Üretimleri kolay ve ucuzdur.

Bu avantajlarına karşın dezavantajları da şöyle sayılabilir<sup>1-3</sup>:

- 1) Saklanmaları ve taşınmaları zordur.
- 2) Bazı etkin maddelerin koku ve kötü tadları çözelti tipi preparatlarla maskelenemez.

- 3) Çok çabuk hidroliz veya oksidasyona uğradıkları için stabiliteleri düşüktür.
- 4) Hasta tarafından dozlama tam olarak yapılamaz.
- 5) Mikroorganizma üremesi için uygun ortamlardır. Bu yüzden uzun süre saklanamazlar.

Çözelti tipi karışımlarda bir çözünen, bir de çözen kısım vardır. Çok olan kısım, *çözücü* olarak tanımlanır. Çözünmüş olan kısım ise, *çözünen* olarak isimlendirilir. Gerçek çözeltilerde çözünen madde çözünme ortamında iyice çözünmüştür ve gözle görülmez (örneğin, sakkaroz çözeltisi). Gerçek çözeltilerde çözünen maddenin, çözündükten sonra kimyasal özellikleri değişmez. Çözünen maddeye kimyasal etki yapmayan çözücülere *inert çözücü* denir. Gerçek çözeltilerde, çözünen madde önceden öğütülerek toz edilirse, karıştırılırsa veya ısıtılırsa çözünmesi kolaylaşır<sup>1-3</sup>. Çözünürlük, çözeltiler için önemli bir parametredir. Maddelerin fizikokimyasal özellikleri çözünürlük üzerine değişik etkilerde bulunur. Çözünürlük, sıcaklığın artmasına, çözücünün yapısına, karıştırmaya ya da çözünen maddenin yapısına bağlı olarak değişir. Çözünürlük tanımları (Tablo 12.1)'de bir liste halinde verilmiştir<sup>1-3</sup>.

**Tablo 12.1** Çözünürlük tanımları

Tanımlar	1 kısım madde için gerekli çözücü miktarı (kısım)
Çok çözünür	<1
Kolayca çözünür	1-10
Çözünür	10-30
Az çözünür	30-100
Güç çözünür	100-1000
Çok güç çözünür	1000-10000
Pratik olarak çözünmez	>10000

Çözeltide bulunan çözünmüş madde ile çözücü arasında denge oluşmuş çözeltilere *doymuş çözeltiler* denir. Çözeltinin belli sıcaklıktaki çözünürlük değişmezinden fazla miktarda madde taşıması hali ise, *aşırı doymuşluk* tur. Belli bir sıcaklıkta yapılmış olan doymuş çözeltinin içindeki çözünmüş olan maddenin gram olarak ağırlığı, çözünürlük kavramı olarak ifade edilir ve birimi g/L'dir<sup>1-3</sup>.

Çözelti şekilleri genel olarak:

- 1) Gaz içinde gaz,
- 2) Katı içinde gaz,
- 3) Sıvı içinde gaz,
- 4) Sıvı içinde sıvı,
- 5) Sıvı içinde katı şeklindedir.

Bunlardan *gaz içinde gaz* şeklinde gazın veya buharın özellikleri rol oynar.

*Katı içinde gaz* çözeltilere örnek çok az olmakla beraber, ısıtılarak kızıl hale getirilmiş gümüşün oksijeni tutması örnek verilebilir; ancak gümüş soğuyunca oksijen serbest hale geçer. Bu iki çözelti şekli eczacılıkta önemli değildir.

*Sıvı içinde gaz* şeklindeki çözeltiler ise, eczacılıkta önemlidir. Sıvı içinde çözünen gaz, eğer sıvı içinde kimyasal bir değişikliğe uğramıyorsa, sıvı içinde bir denge halindedir. Bunun derişimi de sıcaklık ve basınca bağlıdır. Örneğin havadaki oksijen ve karbondioksit suda çözünmüş halde bulunabilir. Çözeltide oksijen olduğu takdirde oksidasyona; karbondioksit olduğu takdirde ise pH değişikliğine sebep olur. Karbondioksitin çözünme miktarı ise, basınç veya karıştırma ile artar. Bu gazların tayininde özel cihazlar kullanılır<sup>1-3</sup>.

*Sıvı içinde sıvı* çözelti türlerinde ise, her zaman iki sıvının birbiriyle tam olarak karışması beklenmez. Bununla beraber, birbirleriyle her oranda karışan sıvılar vardır. Örneğin etanol-su, su-gliserin, alkol-eter gibi birbirleriyle karışan sıvılar vardır. Etanol-su birbirleriyle her oranda karışır ve bu karışım eczacılıkta önemlidir. Yine su-gliserin karışımı ilaçların hazırlanmasında taşıyıcı olarak kullanılır. Ancak su-eter, su-kloroform gibi birbirleriyle karışmayan sıvılar da vardır. Bu tip çözelti şekilleri de eczacılıkta kullanılırlar<sup>1-3</sup>.

Diğer çözelti türü ise *sıvı içinde katı* şeklindedir. Eczacılıkta çok kullanılır. Sıvı içindeki katının çözünürlüğünde karıştırma, sıcaklık, pH'yi değiştirme, katı maddeyi öğütme, v.b. gibi pek çok faktör etkilidir ve bu faktörler uygun şekilde değiştirilerek çözünürlükleri artırılabilir (Bkz. Bölüm 18).

### Çözeltilerin Hazırlanması

Çözeltiler hazırlama şekillerine göre<sup>1,4</sup>:

- 1) Basit karıştırma yolu ile hazırlananlar,
- 2) Kimyasal bir reaksiyon sonucu hazırlananlar,
- 3) Ekstraksiyon ile hazırlananlar

olarak sınıflandırabilir.

**Birinci** yolla hazırlananlar basit çözeltiler olarak da tanımlanır<sup>4,5</sup>. Burada katı madde sıvı içinde çözülür. Örneğin borik asit çözeltisi, iyot çözeltisi gibi.

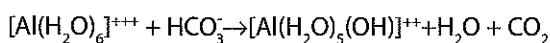
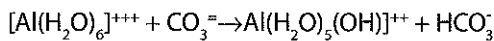
Bunlardan eczacılıkta pratik olarak en çok kullanılanı tentürdiyottur. Bu, basit olarak iyot, sodyum iyodür ve alkolden hazırlanır. Yine povidon-iyot çözeltisi pratik olarak çok kullanılan çözeltilere diğer bir örnektir. Tentürdiyot yerine kullanılır ve 100 mL'lik bir sıvı ilaç şekli için % 10 iyot içeren 10 g. polivinil piroolidon-iyot kompleksini içeren çözeltidir. Basit çözeltilerde bu örnekler oldukça fazladır.

**İkinci** grup hazırlama yönteminde ise, iki veya daha fazla katı maddenin uygun bir sıvı içinde çözünmesi sonucunda kimyasal bir reaksiyon oluşturarak etkin maddenin meydana gelmesi şeklindeki çözeltilerdir. Örnek olarak Alüminyum subasetat çözeltisi verilebilir. Preparatın formülü şöyledir<sup>1</sup>:

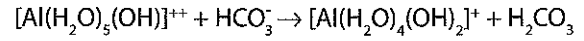
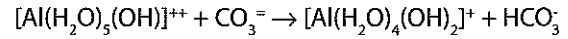
Rx

Alüminyum sülfat	145 g
Kalsiyum karbonat	70 g
Asetik asit	160 mL

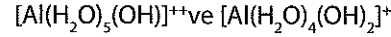
Alüminyum sülfat, 600 mL soğuk suda çözülür. Çözelti süzülür ve kalsiyum karbonat ilave edilerek çöktürülür. Bir süre karıştırılır ve üzerine yavaşça asetik asit ilave edilerek, karışım yirmidört saat dinlenmeye bırakılır ve oluşan magma, soğuk su ile yıkanarak süzülür. Süzüntü 1000 mL olana kadar yıkama işlemine devam edilir. Meydana gelen reaksiyon aşağıda yazıldığı gibidir:



Reaksiyonun ikinci kısmında karbonat ve bikarbonat oluşur.



Sonuçta;



katyonları oluşur.

Ayrıca kireç suyu ve kalsiyum sülfür çözeltileri de bu tür çözelti hazırlama yöntemine örnek olarak verilebilir.

**Üçüncü** grup, hazırlama yöntemi ile hazırlananlar, ekstraksiyon yöntemi ile hazırlanan çözelti türleridir. Bu grupta bitkisel ya da hayvansal kaynaklı droglar, su veya su içeren diğer maddelerle ekstre edilir. Daha sonra süzülerek kullanılır. Belladon ekstresi, Hyosiyamus ekstresi örnek olarak verilebilir<sup>1</sup>.

Basit çözeltilerin büyük miktarda hazırlanmalarında uygun büyüklükte ve uygun karıştırma kapasitesinde tanklar kullanılır. Çözeltilerin hazırlanmasında temel prensip, preparatın homojen şekilde hazırlanmış olmasıdır. Çözelti türü preparatların hazırlanmalarında, tanklar, ısıtıcılar, değirmenler ve filtreler kullanılır. Endüstride kullanılan bu ekipmanın paslanmaz çelikten olması gerekir. Ekipmanın metalik yüzeyi ile çözeltinin etkileşimini en aza indirmek için yüzeyleri teflon ile kaplanabilir. Kullanılan bütün ekipmanın kullanmadan önce çok iyi temizlenmiş olması ve gerekirse sterilize edilmiş olması gereklidir. Çözeltiler en az 3 µm gözenek çapı olan filtrelerden süzülmalıdır. Bu işlem, berrak çözelti elde etme açısından önemlidir. Seyreltik çözeltileri hazırlarken maddeler çözücüye ilave edilerek homojen bir karışım elde edinceye kadar karıştırılırlar. Derişik çözeltileri hazırlamada ise, katı maddeleri çözmek için gerekirse ısı kullanılır. Katılar ve boya maddeleri karışıma ilave edilmeden evvel çözünmüş halde olmalıdır. Kural olarak, tüm çözeltinin görüşünü homojen olmalıdır. Mikrobiyal üremenin en aza indirilmesi için yüksek kalitede saf su sisteminin kullanılması gerekmektedir.<sup>4,5</sup>

Büyük hacimdeki çözeltilerin doldurulması, ağırlık, basınç veya vakum kullanılarak yapılır. Ağırlık veya yerçekimine göre doldurmak yavaş, fakat basittir. Basınçla

doldurma işleminde, basınç pompaları kullanılarak, basınç altında ve yarı otomatik olarak yapılır. Vakum ile doldurma işlemi genellikle çok büyük hacimde hazırlanmış çözeltilerin doldurulmasında kullanılır ve işlem tam otomatize edilmiştir. Çok viskoz çözeltilerin doldurulması için özel ekipman gereklidir. Sıcaklığı kontrol altında tutabilen ceketli tanklar ve büyük çapta sıvı taşıyabilen borular kullanılır. Çözeltideki köpürmeyi en aza indirmek için, türbülansı önleyen kapalı sistemlerde doldurma işlemi yapılır. Doldurma esnasında kontaminasyonun önlenmesi gerekmekte, çalışanların uygun kıyafet, eldiven ve maske giymesi, ayrıca çalışılan ortamın temiz olması gerekmektedir.<sup>4,5</sup>

### Çözelti Formülasyonlarında Kullanılan Maddeler

**1) Etkin madde:** Çözeltilere konulacak etkin madde/maddelerin saflık derecesinin ve fizikokimyasal özelliklerinin iyi bilinmesi gerekir.

**2) Çözücü:** Eczacılıkta çözücü olarak kullanılan sıvılar polar çözücüler ve nonpolar çözücüler olmak üzere ikiye ayrılır:

*a- Polar çözücüler:* Bu grupta yer alan çözücüler başta su olmak üzere, su ile karışabilen çözücülerdir. Bunlar: etanol, gliserin, propilen glikol, izopropil alkol ve aseton gibi çözücülerdir. En çok kullanılanı sudur.

*b- Nonpolar çözücüler:* Bu grupta ise su ile karışmayan çözücüler vardır. Örneğin, sıvı yağlar, benzen, karbon tetraklorür, kloroform ve sıvı parafin gibi çözümler kullanılır<sup>1</sup>.

**3) Tatlandırıcılar:** Oral olarak kullanılan çözeltilere ilave edilir. Çok yaygın olarak kullanılırlar. En çok kullanılan tatlandırıcı, pahalı olmaması ve kolay bulunur olması nedeniyle sakkarozdur. Kimyasal ve fiziksel stabilitesi pH 4-8 arasında en iyidir. Kristallenmeyi önlemek amacıyla sıklıkla sorbitol, gliserin ve diğer poliollerle kombine olarak kullanılır. Kullanılan diğer bir tatlandırıcı, sıvı glukozdur. Sıvı glukoz, nişastanın kuvvetli asitlerle kısmi hidrolizi ile hazırlanır. Ancak saf olarak elde edilmesi zordur. Üretimden üretime farklılık gösterir.

Bunların yanısıra yapay tatlandırıcılar da kullanılır. Bunlardan sakarin, sakkarozdan 250-500 kez daha tatlıdır. Ancak formülasyonda uygun şekilde kullanılmazsa, ağızda acı bir tat bırakır. Diğer bir yapay tatlandırıcı olarak aspartam örnek verilebilir. Aspar-

tam, fenilalanin ve aspartik asidin metil esteridir. Sakkarozdan 200 kez daha tatlıdır. Sakarin gibi acı tat bırakmaz. Kuru toz halinde oldukça dayanıklıdır, ancak sulu çözeltilerinin stabilitesi pH ve sıcaklığa bağlıdır. En dayanıklı olduğu pH 3-5 arasındadır.

**4) Viskozite artırıcılar:** Çözeltilerde viskozitenin iyi ayarlanması preparatın akıcılığı açısından önemlidir. Bu, sakkaroz derişimi ayarlanarak ya da viskozite artırıcı maddelerle sağlanabilir. Polivinil piroldon, çeşitli selüloz türevleri (örneğin, metil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz) gibi maddeler örnek olarak verilebilir<sup>4,5</sup>.

**5) Lezzet ve koku vericiler:** Oral olarak kullanılan ve ağız boşluğuna uygulanan çözeltilere ilave edilir. İstenmeyen tat ve kokuların düzeltilmesinde çok önemli bir yer tutarlar<sup>5</sup>. Aşağıdaki tabloda (Tablo 12.2) tat ve koku vericilerin seçiminde tercih edilebilecek aromalar verilmiştir<sup>4</sup>.

**Tablo 12.2** Koku ve lezzet vericilerin seçiminde kullanılacak maddelere örnekler

Hissedilen tat	Önerilen madde
Tuzlu	Kayısı, şeftali, vanilya, nane, v.b.
Acı	Kiraz, ceviz, çikolata, anason, v.b.
Tatlı	Meyva, vanilya, v.b.
Ekşi	Limon v.b.

**6) Renk vericiler:** Çözeltilerde preparatın rengi ve berraklığı gözönünde bulundurulmalıdır. Tat ve kokuya uygun renk seçilmelidir. Örneğin nane tadında olan bir çözelti türü preparat için mavi veya yeşil renk, kiraz tadında olan bir preparat için kırmızı renk seçilmelidir. İlaç şekillerinde kullanılacak boyalar FDC (Food, Drug and Cosmetics) koduyla anılan boyalar olmalıdır. Bu boyaların stabilitesini çeşitli faktörler etkileyebilir. Bunlar arasında çözeltinin pH aralığı, mikrobiyolojik aktivitesi, kullanılacak ambalaj materyali ve kullanılan diğer yardımcı maddeler dikkate alınmalıdır. Çözeltilerde kullanılacak boyar maddelerin derişimi % 0.001'den az olmalıdır<sup>4,5</sup>.

**7) Koruyucular:** Genel olarak çözeltilerde kullanılan koruyucu maddeler şu şekilde sınıflandırılabilir<sup>2,3,6,7</sup>:

**a) Antioksidanlar:** Kendileri oksitlenerek oksidasyonu önleyen maddelerdir. Butil hidroksi anisol (BHA) ve bütil hidroksi toluol (BHT), yağlar

için antioksidan olarak kullanılır. Yine yağlı çözeltilerde propil gallat kullanılır. Bunlar % 0.02 oranında kullanılırlar. Butil hidroksi anisol, butil hidroksi toluol ve propil gallat % 0.005-0.02 oranında ve  $\alpha$  tokoferol 0.05-0.075 oranında kullanılır. Yine butil hidroksi anisol ve butil hidroksi toluol emülsiyonlarda % 0.02 oranında kullanılırlar. Sulu çözeltilerde ise, en çok sodyum sülfid, sodyum bisülfid, sodyum metabisülfid % 0.1-0.2 oranında; askorbik asit % 0.01-0.05 oranında kullanılır<sup>2,3,6,9</sup> (Bkz. Bölüm 10). Bunlardan bazılarının özellikleri aşağıda verilmiştir:

**Propil gallat:** Beyaz kristal yapıda ve hafif acı tadı olan bir tozdu. Suda 1/1000 ve alkolde 1/3 oranında çözünür ve antioksidan olarak kullanılır<sup>1,7</sup>.

**Sodyum bisülfid:** Açık havada dayanıklı değildir 1 gramı 4 mL suda çözünür; alkolde güç çözünür. Antioksidan olarak kullanılır. Çok az miktarları epinefrin hidroklorürü stabilize eder. Aldehit ve ketonların tanınmasında da reaktif olarak kullanılır<sup>1,7,8</sup>.

**Sodyum metabisülfid:** İndirgeyici bir ajandır. Özellikle hızla okside olan farmasötik ürünler (askorbik asit, fenilefrin HCl gibi) için antioksidan olarak kullanılır. Oksidasyonu geciktirir<sup>1</sup>.

**b) Antibakteriyeller:** Bakterisit etki yaparak etkilerini gösterirler.

Çözelti türü preparatlar, benzalkonyum klorür, % 0.01, klorbutanol % 0.3-0.5 ve klorkrezol % 0.03-0.05 oranında kullanılır. Nipa esterleri (p-hidroksi benzoik asidin metil, etil ve propil esterleri) % 0.1-0.3 oranında, sorbik asit % 0.2 ve fenol % 0.5 oranında kullanılır. Civalı bileşiklerden fenil merkürü nitrat, fenil merkürü borat, fenil merkürü asetat % 0.002-0.005 oranında kullanılır. Tiyomersal % 0.001 oranında formülasyonlara ilave edilebilir<sup>2,3,7</sup>.

**Benzalkonyum klorür:** Jel kıvamında sarı bir maddedir. Alkol ve suda çok çözünür. Isıya hassas aletlerin dezenfeksiyonunda germisit ve antiseptik amaçlar için çok kullanılır. Ayrıca açık olmayan yaraların dezenfeksiyonunda da kullanılır<sup>1,9</sup>. Sulu çözeltisi 1/750, alkolü çözeltileri yaraların ve deri yüzeyleri-

nin dezenfeksiyonu için kullanılır. Buruna ve göze uygulanacaksa, 1/5000 oranında seyreltilmelidir. Benzer katyonik deterjanlar gibi anyonik deterjanlarla geçimsizdir (Klasik olarak bilinen sabunlar). Organik ürünlerle birlikte etkisi zayıflar. Clostridium sporlarına karşı etkisizdir. Mantar enfeksiyonlarında da sınırlı etkiye sahiptir<sup>1,7</sup>.

**Klorbutanol:** Renksiz ve beyaz kristal şeklinde bir maddedir. Antiseptik ve lokal anestetik olarak kullanılır. Oral olarak da aynı terapötik etkilerle kullanılır. Ek olarak sedatif ve hipnotik etkisi de vardır. Veterinerlikte antiseptik ve lokal anestetik olarak ve oral olarak yine sedatif ve hipnotik olarak kullanılır<sup>7</sup>.

**Benzoik Asit:** Sodyum benzoat en çok ve geniş olarak kullanılan türevlerindedir. Yiyeceklerde, şuruplarda, çözeltilerde ve benzer preparatlarda geniş olarak kullanılan bir maddedir<sup>1,7,10</sup>.

Çözeltilerde kullanılan koruyucular ve kullanılan miktarları Tablo 12.3'de liste şeklinde verilmiştir<sup>5</sup>:

**Tablo 12.3** Eczacılıkta kullanılan koruyucular

Koruyucu Madde	Genelde kullanılan miktar (%)
<b>Asidik olanlar</b>	
Fenol	0.2-0.5
Klorkrezol	0.05-0.1
$\alpha$ -fenilfenol	0.005-0.01
p-hidroksi Benzoik asidin alkil esterleri	0.001-0.2
Benzoik asit ve tuzları	0.1-0.3
Borik asit ve tuzları	0.5-1.0
Sorbik asit ve tuzları	0.05-0.2
<b>Nötral olanlar</b>	
Klorbutanol	0.5
Benzil alkol	1.0
$\beta$ -fenil etil alkol	0.2-1.0
<b>Civa içerenler</b>	
Tiyomersal	0.001-0.1
Fenil merkürü asetat ve nitrat	0.002-0.005
Nitromersol	0.001-0.1
<b>Katerner amonyum bileşikleri</b>	
Benzalkonyum klorür	0.004-0.02
Setil piridinyum klorür	0.01-0.02

## Oral Çözeltiler

### Aromatik Sular

Aromatik sular uçucu yağ ve diğer hoş kokulu maddelerin ya da bitkilerin suda çözünebilen kısımlarını içeren doymuş sulu çözeltilerdir. Bu preparatlar eski Mısırlılardan beri bilinmektedir. Aromatik sular taşıyıcı olarak, koku ve lezzet düzeltici olarak kullanılmakla beraber, uçucu yağların kendine özgü tıbbi özelliklerinden dolayı da kullanılırlar. Genel olarak şu yöntemlerle hazırlanırlar<sup>1-6</sup>:

- 1) *Damıtma (distilasyon) yöntemi*: Su buharı distilasyonu yapılır. Bu yöntemle elde edilen distilaya hidrola denir. Hidrola elde edildikten sonra süzgeç kağıdından süzülür.
- 2) *Uçucu yağların suda basit çözünmesi yöntemi*: Uçucu yağın doğrudan çözücü içine karıştırılması ile hazırlanır.
- 3) *Uçucu yağların bir yardımcı madde ya da dağıtıcı bir ajan kullanılarak çözündürülmesi yöntemi*: Bu yöntem de kendi arasında ikiye ayrılabilir:
  - a) Uçucu yağ, talk gibi bir adsorbana emdirilir. Bu amaçla ayrıca silisyum toprağı ve filtre kağıdı hamuru da kullanılabilir. Böylece bu yöntemle aromatik su elde edilmesinde oluşabilecek bulanıklık problemi ortadan kalkmış olur. Bu amaçla kalsiyum fosfat da denenmiştir. Ancak hafif sarı renk görüldüğünden vazgeçilmiştir. Talk gibi bir adsorbana emdirilen uçucu yağ, daha sonra su ile defalarca çalkalanır, bir süre dinlendirildikten sonra süzülür. Dinlendirme işlemi preparata göre, birkaç saatten birkaç güne kadar değişir.
  - b) Bu yöntemde uçucu yağ önce alkol içinde çözülür. Kaynatılmış ve sonra belli sıcaklığa getirilmiş su ile çalkalanır. Üzerine talk ilave edilir. Kuvvetle çalkalanır, sonra bir süre dinlenmeye bırakılır ve süzülür.

Aromatik suların hazırlanmasında yüzey etkin madde ilavesi de çözünmeyi kolaylaştıran etmenlerdendir.

Hazırlanan aromatik sular taze halde tüketilmesi gereken sulardır. Bununla beraber, uzun süre saklanabilen aromatik sular da vardır.

### Limonatalar

Organik veya inorganik asit içeren, etkin madde ya da taşıyıcı olarak kullanılan, sakkaroz veya şurupla tatlandırılmış preparatlardır. Bunlar berrak çözeltilerdir, ancak içerdikleri sakkaroz kolayca invert şekere dönüştüğü için saklanmaları zordur. Sakkaroz miktarı % 10 gibi düşük bir oranda olduğu için, kısa zamanda fermentasyona uğrayarak küflenirler. Fermentasyon sonucunda karbondioksit, laktik asit ve sitrik asit oluşur. Limonataların içine tatlandırıcı olarak sakkarin konulmasına izin verilmez. Bu yüzden taze hazırlanmalı ve kısa zamanda tüketilmelidir<sup>1-6</sup>.

### Limonata Formüllerine Örnekler

#### Laktik Asit Limonatası (Limonade Lactique, Limonade Lactica – T.K.1954)<sup>12</sup>

Rx

Laktik asit	1 k
Distile su	89 g
Basit şurup	10 g

*Hazırlanışı*: Laktik asit suda çözülür ve basit şurupla karıştırılarak 100 gram limonata hazırlanır.

#### Magnezyum Sitrat Limonatası (Limonade Citro Magnésienne, Limonade Magnesii Citrici, Limonade Rogé – T.K.1954)<sup>12</sup>

Rx

Sitrik asit	32 g
Magnezyum karbonat	20 g
Distile su	300 g
Basit şurup	100 g
Limon tentürü	1 g

*Hazırlanışı*: Sitrik asit suda çözülür. Üzerine magnezyum karbonat azar azar ilave edilir. Reaksiyon bitene kadar (CO<sub>2</sub> çıkışı bitene kadar) karıştırma işlemine devam edilir. Çözelti iyice berraklaşınca reaksiyonun bittiği anlaşılır. Süzülür ve limon tentürü ile basit şurup ilave edilir. Yukarıdaki formül sonuçta 50 gram magnezyum sitrat içerir. Pürgatif olarak kullanılır.

**Hidroklorik Asit Limonatası (Limonade Chlorhydrique, Limonade Hydrochlorica – T.K.1954)<sup>12</sup>**

Rx

Seyreltik hidroklorik asit (% 12.5)	8 k.
Distile su	892 k
Basit şurup	100 k

*Hazırlanışı:* Maddeler birbirleriyle karıştırıldıktan sonra reçeteye göre 1000 gramlık limonata hazırlanır.

**Posyonlar**

Bir veya birkaç etkin madde içeren çözelti veya koloidal şeklindeki preparatlardır. Posyon hazırlarken su, alkol, infüzyon ve dekoksion gibi taşıyıcılar kullanılır. Hazırlanmalarında infüzyon veya dekoksion varsa önce bunlar hazırlanır. Alkol ve uçucu maddeler daima en son ilave edilir. Bu preparatların bozulmaları kolay olduğundan, bir veya iki gün içerisinde tüketilecek şekilde az miktarda hazırlanırlar (150 – 200 mL). Bunlar az miktarda sakkaroz içerdiklerinden ve alkolik fermentasyona uğradıklarından kolay bozulurlar. Bozunma sonucunda pH değişimi olur, bu da posyon formülünün içerdiği maddelerin açığa çıkmasına neden olur. Dolayısıyla çözünürlüğe bağlı olarak çökelme meydana gelebilir. Bu değişim mikroorganizma üremesini meydana getirebilir. Yine bozunma sonucu renk değişimi meydana gelebilir. Bunu önlemek için posyon formülüne sodyum benzoat veya Nipa esterleri ilave edilir<sup>1-6</sup>.

**Posyon Formüllerine Örnekler****Kordiyal Posyon (Potion Cordiale, Potio Cordialis – T.K.1954)<sup>12</sup>**

Rx

Nane suyu	45 k
Melisa suyu	45 k
Tarçın suyu	45 k
Turunç çiçeği suyu	45 k
Basit şurup	20 k

*Hazırlanışı:* Formülde verilen maddelere tartılarak karıştırılır.

**Riviere Posyonu (Potion de Rivière, Potio Rivierii – T.K.1954)<sup>12</sup>**

Rx

No I: Sitrik asit	3 g
Distile su	82 g
Sitrik asit şurubu	15 g
No II: Sodyum bikarbonat	4 g
Distile su	81 g
Basit şurup	15 g

*Hazırlanışı:* Sitrik asit, No I'in formülündeki suda çözülür ve üzerine sitrik asit şurubu ilave edilerek karıştırılır. Aynı şekilde sodyum bikarbonat, No II'nin formülündeki suda çözülür ve basit şurup ile karıştırılır. Her iki karışım ayrı ayrı şişelenerek hastaya verilir. Kullanılışı hastaya tarif edilir: Önce No I'den bir kaşık içilir, sonra No II'den bir kaşık içilir. Geçimsizlik düşünülerek böyle kullanımı önerilir. Bulantıya karşı kullanılır.

**Todd Posyonu (Potion de Todd, Potio Toddii – T.K.1954)<sup>12</sup>**

Rx

Seyreltik etanol	40 g
Tarçın tentürü	5 g
Basit şurup	30 g
Su	75 g

*Hazırlanışı:* Formüldeki maddeler tartılır. Tarçın tentürü ile şurup karıştırılır ve sonra diğer maddeler ilave edilerek karıştırılır, süzülür. Kuvvet verici ve iştah açıcı olarak kullanılır<sup>1-6</sup>.

**Eliksirler**

Su, alkol, aromatik su, sakkaroz ve gliserin gibi maddeler içeren ve oral olarak kullanılan tatlı çözeltilerdir. Genellikle taşıyıcı olarak kullanıldıkları gibi tedavi amacı ile de kullanılırlar. Çözücü olarak alkol ve suyun dışında formüllerinde gliserin ve şurup bulunur. Ayrıca eliksir formülleri toz ya da granül halinde bulunur ve kullanılacakları zaman sulandırılırlar<sup>1-6</sup>.

**Eliksir Formüllerine Örnekler****Aromatik Eliksir (Simple Elixir – U.S.P. XXVII)<sup>13</sup>**

Rx

Uygun bir uçucu yağ	12 mL
Basit şurup	375 mL
Talk	30 g
Alkol	250 mL
Distile su ym.	1000 mL

**Hazırlanışı:** Uygun bir uçucu yağ (Bu uçucu yağ USP'nin daha önceki sayılarında Bileşik Portakal Ruhu olarak belirtilmiştir) üzerine 250 mL'ye tamamlanincaya kadar alkol ilave edilir. Şiddetle çalkalanarak azar azar basit şurup ilave edilir. Yine yavaş yavaş su katılarak 1000 mL'ye tamamlanır. Talk ilave edilerek çalkalanır ve berrak olması için süzülür. Tat ve koku verici ajan olarak diğer preparatlarda kullanılır.

**Fenobarbital Eliksiri (Phenobarbital Elixir – U.S.P. XXVII)<sup>13</sup>**

Rx

Fenobarbital	4 g
Portakal esansı	0.75 g
Amarant çözeltisi	10 mL
Alkol	150 mL
Gliserin	450 mL
Basit şurup	150 mL
Su y.m.	1000 mL

**Hazırlanışı:** Formüldeki maddeler tartılır. Fenobarbital çözülür. Diğer maddeler ilave edilir. Hipnotik olarak kullanılır.

**Şuruplar**

Şuruplar, sakkaroz veya diğer şekerlerin yüksek derişimdeki çözeltilerinin içindeki etkin madde ve yardımcı maddelerin çeşitli yöntemlerle çözünmesi ile oluşmuş sıvı ilaç şekilleridir. Yoğunlukları daima birden büyüktür. Şuruplara kristalizasyonu önlemek, tadını düzeltmek ve çözünürlüğünü değiştirmek amacıyla gliserin ve sorbitol gibi polioller de ilave edilir. Sadece % 64 oranında sakkarozun suda çözünmesi ile hazırlanmış şuruplara basit şurup (Sirupus Simplex) denir. Şurupların hazırlama yöntemleri şöyle sınıflandırılabilir<sup>1-6</sup>:

- 1) *Sıcakta veya soğukta basit çözündürme yoluyla hazırlananlar:* Bunlardan Basit Şurup, Kodein Şurubu, Sitrik Asit Şurubu gibi şuruplar sıcakta hazırlama yöntemine göre hazırlanan şuruplara örnektir. Morfin Şurubu, Turunç Çiçeği Şurubu, Tarçın Şurubu, Nane Şurubu gibi şuruplar da soğukta hazırlama yöntemine göre hazırlanan şuruplara örnek olarak verilebilir.
- 2) *Ekstre ve tentürlerle hazırlanan şuruplar:* Ratanya Şurubu, Kekik şurubu, Belladon Şurubu, İpeka Şurubu gibi şuruplar bu yöntemle hazırlanır.
- 3) *Maserasyon veya dijestiyon yöntemi ile hazırlananlar:* Maserasyon yöntemiyle hazırlama, sıcaklık kullanılarak hazırlama yöntemlerindedir. Menekşe Şurubu, Pektoral Şurup gibi. Dijestiyon yönteminde ise sıcaklık daha düşüktür. Kınakına Şurubu, Turunç Kabuğu Şurubu gibi.
- 4) *Meyva usareleri ile hazırlanan şuruplar:* Kiraz, Akdiken, Ağaç Çiçeği, Ahududu Şurubu gibi
- 5) *Kimyasal yolla hazırlananlar:* Ferro İyodür Şurubu ve İyodotanen Şurubu bu yolla hazırlanan şuruplara örnek verilebilir.
- 6) *Perkolasyon yolu ile hazırlananlar:* Islak pamukla dibi tıkanmış olan bir perkolatöre granül halinde şeker konur ve şeker eriyinceye kadar sıvı geçirilir alınan sıvı şeker eriyinceye kadar tekrar perkolatörden geçirilir. Konulan şeker mutlaka granül halinde olmalı ve perkolatör silindirik veya yarı silindirik şekilli olmalıdır. NF'de Tolu Balsamı Şurubu'nun ve USP'de Kiraz Şurubu'nun bu yöntemle hazırlanışları vardır<sup>13</sup>.
- 7) *Tekrar çözündürme yöntemi:* Bu yöntemde de mikrobiyal üremeyi en aza indirmek ve çözeltinin stabilitesini artırmak amacıyla kuru şurup formülasyonu hazırlanır ve kullanılacağı zaman saf su ile çözülerek hazırlanır.

Şuruplar eğer sıcakta hazırlanıyorsa, sıcaklığın 100°C olması mikroorganizmaları öldürme açısından önemlidir. Ancak sıcaklığa bağlı olarak sakkarozun inversiyonu (dönüşümü) ile invert şeker haline geçmesi kolaylaşır. Ayrıca ortamın pH'sının da asit olması şekerin inversiyonunu (sakkaroz inversiyon sonucunda dekstroz ve levüloza dönüşür) kolaylaştırır. Şurubun içindeki etkin maddelerin bu pH değişiminden etkilenmeyecek şekilde olmalarına dikkat etmek gerekir. Invert şekerin



hem rengi koyudur, hem de fermentasyona uğraması daha kolaydır. Şurubun fermentasyondan ya da küflenmeden korunması için, şurubun içine Nipa esterleri, sodyum benzoat, sorbik asit gibi koruyucu ajanlar konulmalıdır.

Ayrıca şurup sıcakken temiz ve steril şişelere doldurulmalı ve sıcak doldurmadan dolayı şişenin boğazında sonradan oluşacak su damlaları çalkalanarak şurubun içine alınmalıdır. Şurupların sıcak hazırlanmasında inversiyon meydana gelebilir. Dolayısıyla büyük imalatlar sırasında doğrudan ateş ile şurup hazırlanmaz. Bu amaçla buharla ısınan ve sıcaklığı kontrol edilebilen kazanlar tercih edilir. Şuruplarda şeker derişimi % 64 ve daha üzeri olduğu durumlarda mikroorganizma üremesi gecikecektir. Ancak şekerin çok derişik kullanıldığı durumlarda da kristalizasyon görülür. Şeker oranı mikroorganizma üremesine mani olacak şekilde ayarlanmalıdır. Kristalizasyonun önlenmesi için şurubun şişelere sıcakken doldurulması ya da % 0.1 oranında sitrik asit ilavesi önerilir. İnvart şeker-sakkaroz karışımı, şeker olarak şurup formülasyonunda kullanıldığı takdirde, kristalizasyon daha az görülür. Sıcaklık 200°C'nin üstüne çıktığı takdirde ise karamelizasyon görülecektir. Bu da istenmeyen renk ve koku derişimine neden olur. Dolayısıyla şurup gereğinden fazla ısıtılmamalıdır.

Özetle, şuruplarda meydana gelen derişim olayları; inversiyon, karamelizasyon ve fermentasyon ve küflenme şeklinde söylenebilir. Soğukta hazırlanan şuruplarda şekerin inversiyonu söz konusu değildir, ancak altı hafta bekledikten sonra çok az da olsa şekerin inversiyonu olayı görülür. Şuruplar hazırlandıktan sonra temiz ıslak bezlerden süzölmeli ya da vakumla süzgeçten geçirilmelidir. Saklanmaları ışıktan uzakta olmalı ve steril, temiz, renkli şişelere konulmalıdır<sup>1-6</sup>.

### Şurup Formüllerine Örnekler

#### Basit Şurup (Sirupus simplex, Sirop simple – T.F.1974)<sup>14</sup>

Rx

Sakkaroz	64 g
Su	36 g

*Hazırlanışı:* Formüldeki maddeler tartılır. Yüksek olmayan bir sıcaklıkta sakkaroz ve su karıştırılarak eritilir ve bir kez kaynatıldıktan sonra azalan su yerine kaynar su ilave edilir. Sıcakken tülbentten geçirilerek süzölür. USP'de ise, ısıtılmadan perkolasyon ile hazırlanır. Taşıyıcı olarak kullanılır.

#### İpeka Şurubu (Ipecacuanhae Sirupus – T.F.1974)<sup>14</sup>

Rx

İpeka tentürü	10 g
Basit şurup	90 g

*Hazırlanışı:* Formüldeki maddeler tartılır. İpeka tentürü ile şurup karıştırılarak hazırlanır. Kusturucu olarak kullanılır.

#### Afyon Şurubu (Sirupus Opii – T.K.1954)<sup>12</sup>

Rx

Afyon ekstresi	2.5 k
Basit şurup	992.5 k
Su	5 k

*Hazırlanışı:* Formüldeki maddeler tartılır. Afyon ekstresi ile şurup karıştırılarak hazırlanır. Sedatif olarak kullanılır.

#### Çikolata şurubu (Chocolate Syrup – N.F. XXII)<sup>13</sup>

Rx

Çikolata	180 g
Sakkaroz	600 g
Sodyum klorür	2 g
Sıvı glukoz	180 g
Vanilin	0.2 g
Gliserin	50 mL
Sodyum benzoat	1 g
Su y.m.	1000 mL

*Hazırlanışı:* Formüldeki maddeler tartılarak karıştırılır. Aromatizan taşıyıcı olarak kullanılır.

**Ferro Sülfat Şurubu (U.S.P. XXVII)<sup>13</sup>**

Rx

Demir sülfat	40 g
Sitrik asit (sulu)	2.1 g
Nane ruhu	2 mL
Sakkaroz	825 g
Distile su y.m.	1000 mL

*Hazırlanışı:* Formüldeki maddeler tartılır ve karıştırılarak distile su içinde çözülür. Distile su ile gerekli hacime tamamlanır. Gerekirse süzülür. Demir eksikliği anemisinde kullanılır.

**Kodein Şurubu (Sirupus codeini, Sirop de codéine – T.F. 1974)<sup>14</sup>**

Rx

Toz edilmiş kodein tozu	0.2 k
Seyreltik etanol	5 k
Basit şurup	95 k

*Hazırlanışı:* Kodein etanolde eritilip, basit şurup ile karıştırılır. Sedatif olarak kullanılır.

**Akasya şurubu (Acacia Syrup – N.F. XXII)<sup>13</sup>**

Rx

Arap zamkı	100 g
Sodyum benzoat	1 g
Vanilya tentürü	5 mL
Sakkaroz	800 g
Distile su ym	1000 mL

*Hazırlanışı:* Arap zamkı, sodyum benzoat ve sakkaroz 425 mL. distile suda karıştırılır. Su banyosu üzerinde ısıtılarak çözülünceye kadar karıştırılır. Soğuduktan sonra vanilya tentürü ilave edilerek istenen hacme distile su ile tamamlanır. Şuruplarda kıvam verici ve taşıyıcı olarak kullanılır.

**Portakal şurubu (Orange Syrup – N.F. XXII)<sup>13</sup>**

Rx

Tatlı portakal kabuğu tentürü	50 mL
Susuz sitrik asit	5 g
Talk	15 g
Sakkaroz	820 g
Distile su ym	1000 mL

*Hazırlanışı:* Tentür ve sitrik asit 400 mL. su azar azar ilave edilerek karıştırılır. Sonra berrak oluncaya kadar süzülür. Havanda kalanlar 50 mL distile su ile yıkanarak alınır ve bu da süzülerek, önceki süzüntünün üzerine ilave edilir. Sonra distile su ile 1000 mL'ye tamamlanır. Aromatizan ve taşıyıcı olarak kullanılır.

**Şurupların korunması**

Şuruplar ısı ve ışıktan etkilenerek çok çabuk bozunmaya uğrarlar. Hazırlandıktan sonra birkaç ay içerisinde tüketilmelidir ve serin yerde saklanmalıdır. USP XXVII'de 25°C'yi geçmeyen sıcaklıklar önerilmektedir. Ayrıca aşırı doygun olmayan şuruplar için koruyucu ilavesi gereklidir. Şurupların bozulmasına en çok sebep olan mikroorganizmaların mantarlar olduğu düşünülmektedir. Mantarların üremesiyle şuruplar hem fiziksel, hem de kimyasal değişmeye uğrarlar. Dolayısıyla USP'de şuruplara mutlaka koruyucu ilave edilmesi gerektiği bildirilmektedir. Özellikle şuruplarda Nipa esterleri koruyucu olarak kullanılabilir gibi, gliserin, benzoik asit ve sodyum benzoat antibakteriyel ve antifungal olarak kullanılabilir. Şuruplar, ayrıca iyice kurulanmış ve sterilize edilmiş şişelerde saklanmalıdır.

**Ağız Boşluğuna Uygulanan Çözeltiler***Gargaralar*

Ağız boşluğuna uygulanan, diş eti, boğaz enfeksiyonu ve ağızdaki kötü kokuları gidermek için kullanılan hoş koku ve lezette olan çözelti tipi preparatlardır<sup>1-6</sup>. Genellikle antiseptik olarak kullanılırlar. Piyasada pek çok değişik hazır preparatları mevcuttur. Yutulmazlar. Kullanışları ayrıntılı bir şekilde ambalaj üzerinde belirtilmelidir.

**Gargara Formüllerine Örnekler**

Rx

Sodyum klorür	2 g
Sodyum bikarbonat	1 g
Sakkarin sodyum	0.01 g
Nane esansı	1.25 g
Distile su ym	250 mL

*Hazırlanışı:* Maddeler tartılır. Katı maddeler su içinde çözülür. Esans ilave edilerek karıştırılır. Antiseptik özelliğinden yararlanmak üzere kullanılır.

### Kolotuvularlar

Diş etleri ve boğaz boşluğuna uygulanan şurup, bal, sakkaroz ve gliserin içeren preparatlardır. Etkin madde kolotuvuar içindeki sıvılarda çözünmüyorsa, etkin madde doğrudan toz edilerek formülasyona ilave edilir ve "çalkalayınız" etiketi yapıştırılır<sup>1-6</sup>.

### Kolotuvuar Formüllerine Örnekler

#### Metilen mavisi kolotuvuarı (Collutoire Blue de Methylene, Collutorium – Tıbbi Formüller)<sup>15</sup>

Rx		
Metilen mavisi	0.6 g	
Gliserin	30 g	
Distile su y.m.	50 mL	

**Hazırlanışı:** Metilen mavisi birkaç damla su ile ezilerek çözülür. Üzerine gliserin ilave edilerek karıştırılır. Diş etleri ve ağız mukozasında antiseptik olarak kullanılır.

#### İyotlu kolotuvuar (Collutoire Iode, Collutorium Iodatum– Tıbbi Formüller)<sup>15</sup>

Rx		
İyot	1 g	
Gliserin	100 g	

**Hazırlanışı:** İyot bir iki damla gliserin ile ezilir. Gliserinin tamamı sıcak su banyosu üzerinde karıştırılarak ilave edilir, böylece iyodun tamamen çözünmesi sağlanır. Diş etleri ve ağız içi mukozasındaki hastalıklarda kullanılır.

### Rektal Çözeltiler

#### Lavmanlar

Enema ve clysmus olarak da bilinen bu preparatlar, rektal olarak kullanılan yağlı çözelti veya emülsiyon şeklinde hazırlanırlar. Genellikle müshil olarak hastaya verilir. Hastaya verilirken preparatın vücut sıcaklığına getirilerek verilmesi önerilir. Boşaltıcı, pürgatif ve besleyici (retensiyon enemaları) amaçla kullanılan lavmanlar vardır. Boşaltıcı lavmanlara gliserin lavmanı örnek verilebilir. Pürgatif lavmanların içinde hint yağı bulunur. Besleyici lavmanlar da, bazı amino asitlerin ilavesi ile hazırlanır<sup>1-6</sup>.

### Göz, Kulak ve Buruna Uygulanan Çözeltiler

#### Damlalar

Damla şeklinde kullanılan çözelti türü ilaç şekilleri derişik çözeltiler olup, damlalık ile doze edilerek hastaya verilir. Bu gruptaki ilaçlar göz, kulak, burun damlaları şeklinde kullanılır. Hasta tarafından kolay doze edilir ve özellikle çocuklar için çok uygun ilaç şekilleridir. Damla oluşumunda sıvının viskozitesi, sıcaklık ve yüzey gerilimi rol oynar. Dolayısıyla ölçümlerde standart damlalık kullanılmalıdır. Göz damlaları aseptik koşullarda hazırlanmalı ve steril olmalıdır. Piyasada analjezik ve antienflamatuvar amaçla kullanılan pek çok damla şeklinde çözelti vardır<sup>1-6</sup>.

#### Linimentler

Genellikle haricen kullanılırlar. Formüllerinde sabunlar, yağlar, yağ alkolleri gibi yardımcı maddeler bulunur. En bilinen örneği Kireç Linimentidir.

### Liniment Formüllerine Örnekler

#### Kireç linimenti (Linimentum calcicum, Liniment oleo calcaire – Tıbbi Formüller)<sup>15</sup>

Rx		
Zeytinyağı	1 k	
Kireç suyu	1 k	

**Hazırlanışı:** Zeytinyağı bir şişeye konur, üzerine kireç suyu ilave edilir ve şiddetle çalkalanır. Yanıklarda kullanılır ve taze hazırlanmalıdır.

### Yıkama (İrigasyon) Çözeltileri

Bu çözeltiler cerrahi operasyon sonrası yaralı dokuları yıkamak için kullanılırlar. Bu çözeltiler steril olmalıdır ve injeksiyonluk su ile hazırlanmalıdır. Yaraların yıkanmasında kullanılan sodyum klorür çözeltisi ve mesanenin yıkanmasında kullanılan Asetik Asit İrigasyon Çözeltisi örnek olarak verilebilir<sup>1</sup>.

### İnhalasyon Çözeltileri

İnhalasyon çözeltileri, bronşiyal ve nazal semptomlarda, hastaya rahatlık sağlamak amacıyla soluk yoluyla kullanılan çözeltilerdir. Bu çözeltiler lokal veya sistemik

etkili olabilirler. İn hale edilebilmeleri için aerosol veya nebulizörler aracılığıyla kullanılırlar. Steril su veya sodyum klorür çözeltisi içinde hazırlanırlar ve inert, itici bir gaz içerirler<sup>6</sup> (Bkz. Bölüm 17).

### Lens Çözeltileri

Lensler,

- 1) Sert lensler
- 2) Yumuşak Lensler

olmak üzere genel olarak ikiye ayrılabilir<sup>16-20</sup>.

Lens türleri ve yapıldıkları polimerler tablo 12.4'de görülmektedir<sup>16,19</sup>:

### Kontakt Lenslerin Taşınması Gereken Özellikler

1. Yumuşak olmalı
2. Tahriş edici olmamalı
3. Belirli bir gaz permeabilitesi olmalı (Oksijen geçirgenliği)
4. Zaman içinde saydamlığını kaybetmemeli

5. Çok miktarda antimikrobik maddeleri absorbe ederek saydamlığı azalmamalı
6. Belli bir su tutma kapasitesi olmalı ve gözün kurumasına neden olmamalı
7. Kolay ıslanabilir olmalıdır<sup>16,19</sup>.

### Kontakt Lens Çözeltilerinin Taşınması Gereken Özellikler

1. Steril ve izotonik olmalı
2. Tahriş edici olmamalı
3. İslatma açısından, yüzey gerilimi düşük olmalı
4. Koruyucu madde içermelidir<sup>16,19</sup>.

### İslatma Çözeltileri

Bu çözeltiler özellikle polimetil metakrilat, silikon, akrilat ve diğer sert lenslerin hidrofobik yüzeylerini kaplayarak hidrofilik bir özellik kazandırmak amacıyla kullanılırlar. Bunların belirli bir viskozluğu vardır. İçerisinde, viskozluk verici bir ajan, yüzey etkin madde ve koruyucu

**Tablo 12.4** Lens türleri ve özellikleri

Lens Türü	Polimerik Yapısı	Lens Özellikleri	Kullanılan Çözeltiler
Sert, hidrofobik	Polimetil metakrilat	Gaz permeabilitesi az Su içeriği az İslanabilirliği normal	İslatma Çözeltisi Bekletme Çözeltisi Temizleme Çözeltisi Yapay Gözyaşı Çözeltisi
Yumuşak, hidrofilik	Hidroksietil metil metakrilat	Su içeriği fazla Gaz permeabilitesi az İslanabilirliği iyi	Temizleme Çözeltisi Dezenfeksiyon Çözeltisi
Yumuşak, hidrofobik	Silikon kauçuğu	Su içeriği az Gaz permeabilitesi fazla İslanabilirliği az	Temizleme Çözeltisi İslatma Çözeltisi Bekletme Çözeltisi
Sert, hidrofilik	Selüloz asetat bütirat	Gaz permeabilitesi iyi İslanabilirliği iyi	İslatma Çözeltisi Bekletme Çözeltisi Temizleme Çözeltisi Yapay Gözyaşı Çözeltisi

cu maddeler bulunmalıdır. Yüze aktifite ve viskozluk vermek için tek bir madde kullanılabilir. Bunlardan en çok kullanılanları, selüloz türevleri, polivinil alkol, polivinil piroidon ve polietilen glikol türevleridir. Bu çözeltiler oftalmik çözeltilerin taşıdığı özelliklere sahip olmalı ve oftalmik çözeltiler gibi steril olmalıdır<sup>1</sup>. Bunlara örnek olarak hidrokispropilmetil selülozun (100 cps) % 0.3'lük çözeltisi verilebilir<sup>13</sup>. Piyasadaki ürünlere örnek olarak, koruyucu içermeyen LENS PLUS Rewetting Drops isimli preparat, koruyucu olarak sorbik asit/disodyum edetat içeren Clerz 2 Lubricating and Rewetting Drops isimli ilaç şekilleri verilebilir<sup>17,20</sup>.

#### Temizleme Çözeltileri

Temizleme çözeltileri genellikle lens üzerine bulaşan lipitlerin, proteinlerin ve benzeri organik kirliliklerin uzaklaştırılması amacıyla kullanılır<sup>16,17,19</sup>. Bu kirliliklerin birikimi lense ve gözyaşına bağlıdır. Su içeriği fazla olan lenslerde birikim daha fazla sorun oluşturur. Tam olarak temizlenmemiş lenslerin kullanımı hem rahatsızlık verir, hem de oluşturduğu görüntü kalitesi daha zayıftır. Ayrıca bu tür kalıntılar gözde iritasyona neden olurlar<sup>16,19</sup>. Temizleme çözeltilerinin içinde tercihen noniyonik veya amfoterik bir yüzey etkin madde kullanılmalıdır. Temizleme çözeltileri steril olmalı ve uygun bir şekilde korunmalıdır. Genellikle viskozluk verici ajanlar içermezler<sup>19</sup>.

Organik kirliliklerin yumuşak lenslere kontaminasyonu, sert lenslere göre daha fazla olduğundan, yumuşak lenslerde temizleme işlemi daha zordur. Organik kirlilikler, yumuşak lenslere (özellikle HEMA yapılı lenslere) penetre olarak amorf agregatlar, kristaller ve çözünmeyen inorganik tuzlar şeklinde tutulabilirler veya filmleri şeklinde bağlanabilirler<sup>16,19</sup>. Bu çözeltilerin etki ve güvenilirlik açısından FDA (Food Drug Administration) tarafından onaylanması ve lens materyaline özgün olmaları gerekir. Bunlar belli bir yüzey etkinliğine sahip olmalıdır. Özellikle hidrofilik lens materyallerinin günlük olarak dezenfeksiyonlarından önce temizleme çözeltileri içinde bırakılmaları gerekir. Daha etkin kullanımları için yüzey etkin maddelerle beraber proteolitik enzimlerin kullanımı tavsiye edilmektedir. Piyasada bulunan Hydrocare Fizzy® protein artığı giderici tabletin formülü aşağıdaki gibidir<sup>16</sup>:

Rx	
Stabilize papain	10.0 mg
Polietilen glikol 3350	4.0 mg
Sodyum klorür	44.7 mg
Sodyum karbonat (susuz)	31.0 mg
Disodyum edetat	8.0 mg
L-sistein hidroklorür-monohidrat	10.0 mg
Tartarik asit	20.0 mg
Sodyum borat	19.1 mg

1 tablet içindir.

Piyasada bulunan ve yüzey etkin madde taşıyan temizleme çözeltisi ürünlerine örnek olarak Miralflow Extra Strength Cleaner (Ciba Vision), Opti Clean II Ve Opti Free Daily Cleaner (Alcon), Lc,65 Daily Contact Lens Cleaner (Allergan), Sensitive Eyes Daily Cleaner (Bausch & Lomb) verilebilir<sup>17,20</sup>.

#### Dezenfeksiyon Çözeltileri

Bu çözeltilerin de FDA tarafından onaylanmış çözeltiler olması gerekir. Çünkü, benzalkonyum klorür gibi bazı koruyucular yumuşak lenslere penetre olup, bağlanabilir. Bu çözeltiler uygun dezenfeksiyon etkinliğine sahip olmalıdır. Ayrıca izotonik ve uygun pH değerine sahip olması, lens materyali ile etkileşmemesi (bağlanmaması) ve lensin fiziksel, kimyasal ve optik özelliklerini değiştirmemesi ve steril olması istenir<sup>19</sup>.

Dezenfeksiyon çözeltileri; Isı yardımıyla dezenfekte edenler ve soğuk dezenfeksiyon çözeltileri olmak üzere ikiye ayrılır.

- Isı yardımıyla dezenfekte edenler:* Burada lens saklama kabına koruyucu içermeyen izotonik tuz çözeltisi konur ve belli bir sıcaklığa kadar ısıtılır; ancak yüksek su içerikli lensler, günlük ısıtma işlemine dayanamazlar ve bunun dışında ısıtılan lens kabı kısa zamanda eskiyerek sızdırma yapabilir<sup>17</sup>.
- Soğuk dezenfeksiyon çözeltileri:* Bunlarda da lensler ya lensle uyumlu olan bir kimyasal madde çözeltisi içinde tutulurlar ya da hidrojen peroksit çözeltileri kullanılır. Kimyasal madde olarak tiyomersol veya klorheksidin kullanılır. Genellikle klorheksidin tercih edilmektedir.

Örneğin % 3'lük (a/h) hidrojen peroksit çözeltisi yumuşak ve sert kontakt lensler için dezenfeksiyon çözeltisi olarak kullanılmaktadır.

Hidrojen peroksit çözeltisi içinde 2-6 saat bekletilen lensler daha sonra sodyum piruvat veya sodyum tiyosülfat içeren, içinde katalitik platin bir disk bulunan bir kaptaki çözelti içinde bekletilerek nötralize edilirler. Eğer platin disk kullanılmaz ise hastanın gözü tam bir nötralizasyon sağlayamadığı için yanabilir<sup>17</sup>.

Ayrıca % 0.2 (a/h) tiyomersal içeren dezenfeksiyon çözeltileri de kullanılmaktadır<sup>16,17</sup>.

Nötralizasyon maddesi taşıyan tablet içeren ilaç şekilleri vardır. Ultra-Care isimli ürün buna örnek olarak verilebilir. Ayrıca platin diskli kabı da birlikte veren sistemlere örnek olarak da AOSET Pure eyes isimli ürün verilebilir<sup>17</sup>.

#### Saklama Çözeltileri

Lenslerin bekletilmesi, saklanması, sert lenslerin su emebilmeleri için kullanılan ve ayrıca dezenfektan özelliği olan çözeltilerdir. Oftalmik çözeltiler için kabul edilen koruyucular içermelidirler. Klorheksidin ve benzalkonyum klorür gibi maddelerden başka suda çözünen polimerler ve sodyum edetat da içerirler<sup>16,19</sup>.

Rx		
Katalaz	550 IU	
Tiyomersal	0.01 mg	
Sodyum klorür	8.5 mg	
Disodyum edetat	1 mg	
Disodyum hidrojen fosfat	2.1 mg	
Sodyum hidrojen fosfat	0.9 mg	
Distile su ym	1 mL	

#### Yapay Gözyaşı Çözeltileri

Bu tür çözeltiler özellikle sert lenslerde kullanılırlar. Gözyaşı içeriğine benzer yapıdadır. Yeniden ıslatma çözeltileri olarak da bilinirler<sup>16,19</sup>.

#### Bileşik Çözeltiler

Saklama, ıslatma ve dezenfeksiyon çözeltilerinin ortak özelliklerini taşımaktadırlar. Temizleme çözeltisiyle temizlenen lensler bu çözeltilere konarak saklanırlar<sup>16</sup>.

Rx		
Polikuaterniyum-1		0.001 mg
Sodyum sitrat(dihidrat)		0.56 mg
Sodyum klorür		0.516 mg
Sitrik asit(monohidrat)		0.021 mg
Disodyum edetat(dihidrat)		0.05 mg
Distile su ym		1 mL

ReNu Multi-plus Multi-Purpose, ReNu Multi-Purpose Disinfecting Sol., Opti-Free Express, SOLO-care, Complete ve Consept piyasa ürünlerine örnek olarak verilebilir<sup>17</sup>.

#### Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

Kullanıcı, klorheksidin çözeltisi içeren ürünü katerner amonyum bileşikleri içeren (Allergan, Hydrocare gibi) ürünlerle karıştırılmaması konusunda uyarılmalıdır. Karıştırıldığı takdirde, gözde toksik keratopati denilen rahatsızlık meydana gelebilir. Diğer bir konu, dezenfeksiyon işlemi için klorheksidin içeren bir çözelti kullanıcısı, ortalama bir süre sonunda hidrojen peroksit sistemine dönmelidir; oysa klorheksidin lens yapısında siyah bir çökelek oluşturur. Diğer kimyasal temizleme ürünlerinden kalan kalıntılar da hidrojen peroksit çözeltisi ile pembe, sarı ve kahverengi renklenme yapabilir<sup>17</sup>.

#### Çözeltilerin Dayanıklılığı ve Korunması

Çözeltilerin herhangi bir fiziksel ve kimyasal değişikliğe uğramadan dayanıklı kalması ve etkin maddenin preparat tüketilinceye kadar bozulmadan kalması, çözeltilerin stabilitesinde önemlidir. Çözeltilerin ambalajları üzerinde son kullanma tarihi ve saklanma şartları mutlaka belirtilmelidir. Bu saklama şartları ayrıca hastaya da bildirilmeli ve hatırlatılmalıdır<sup>19</sup>.

Çözelti tipi ilaçlar, çok kolay bozulabilen ilaç şekilleridir. Bozunma olayında etkin madde, çözücü ve yardımcı maddeler arasında, etkileşme olabileceği gibi, hidroliz gibi reaksiyonlar da meydana gelebilir. Ayrıca, sıcaklık, ışık, hava, nem, oksijen ve mikroorganizma kontaminasyonu, çözeltilerin dayanıklılığına etki eder<sup>19</sup>.

Reaksiyon mekanizması gözönüne alındığında, pH, tampon ve çözücünün özelliklerinin ilaç stabilitesine

en uygun koşullarda olması gerekir. Maksimum stabilite için ideal şartlar sağlanmış olsa bile, ilaç hazırlama esnasında uygunsuz koşullar meydana gelmiş olabilir. Çünkü maksimum stabilite ilacın kabul edilen hazırlama koşulları ile aynı anda sağlanamayabilir. Bunlar, ilacın saklanma şartları veya hazırlanma esnasındaki hatalardan kaynaklanan bir viskozite değişimi olabilir. Viskozitenin artması kristalizasyona veya derişiminin değişmesine sebep olur<sup>19</sup>.

Yine çözeltilerin dayanıklılığının değişmesine sebep olan en önemli olaylardan biri olan hidroliz, aynı zamanda pH'ya bağlı ve hızla ilerleyen bir reaksiyondur. Bu nedenle çözeltide pH'yı ayarlamak ve ortama tampon ilave etmek çok önemlidir<sup>19</sup>. İlk defa Higuchi ve Lachman tarafından yapılan bir çalışmada<sup>19</sup> etkin maddenin özel bir kompleks şekli kullanılmıştır. Bu çalışmada benzokainin ester şeklinin hidroliz hızı ölçülmüş ve bu kompleks yapılmış olan ilaç şeklinin hiç hidroliz olmadığı gösterilmiştir.

Diğer çözeltiler türü ilaç şekillerinde görülen bir bozunma reaksiyonu oksidasyondur. Oksidasyon reaksiyonunu önlemek için, çözeltiler azot veya karbondioksit gazı altında hazırlanır. Eğer laboratuvarında elle hazırlanıyorsa, çözeltiliyi içinde erimiş halde bulunan oksijenden kurtarmak için kullanılan suyu kaynatmak gerekir. Taze distillenmiş su da aynı amaç için kullanılabilir. Ortama antioksidan maddeler ilave edilmesi de uygun bir yoldur. Çözeltiler içinde bulunan metaller (demir ve bileşikleri) de oksidasyona sebep olurlar<sup>16,19</sup>.

Çözeltilerin ambalajı açıldıktan sonra mikroorganizma bulaşması ve kullanılma esnasında kontamine olması bozunmaya neden olur. Bunu önlemek için koruyucu maddeler ilave edilmelidir<sup>16-19</sup>.

## Kaynaklar

- 1- Nairn JG, "Solutions, emulsions, and suspensions, extractions", *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., (Ed: AR Gennaro), Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 1990, s. 1519-1544.
- 2- Geçgil Ş, *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*, Cihan Matbaacılık, İstanbul, 1991, s.17-170.
- 3- İzgü E, Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II, Ankara Üniv. Basımevi, Ankara, 1983, s. 221-230.
- 4- Boylan JC, "Liquids", *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd ed., (Ed: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanig), Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, s. 457-478.
- 5- Parasrampur J, "Liquid oral preparations", *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 1st ed., (Ed: J Swarbrick, JC Boylan), Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 2002, s. 1674-1685.
- 6- Nairn JG, "Solutions, emulsions, and suspensions", *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th ed., (Ed: AR Gennaro), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore Maryland USA, 2000, s. 721-737.
- 7- Reilly WJ, "Pharmaceutical necessities", *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 20th ed., (Ed: AR Gennaro), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore Maryland USA, 2000, s. 1015-1022.
- 8- Geiser L, Varesio E, Veuthey J-L, "Simultaneous analysis of metabisulfite and sulfate by CE with indirect UV detection. Application to and validation for a pharmaceutical formulation", *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 31, 1059-1064, 2003.
- 9- Di Mambro VM, Azzolini AECS, Valim YML, Fonseca MJV, "Comparison of antioxidant activities of tocopherols alone and in pharmaceutical formulations", *Int.J.Pharm.*, 262, 93-99, 2003.
- 10- Heinänen M, Barbas C, "Validation of an HPLC method for the quantification of ambroxol hydrochloride and benzoic acid in a syrup as pharmaceutical form stress test for stability evaluation", *J. Pharm. Biomed Anal.*, 24, 1005-1010, 2001.
- 11- Hood DJ, Cheung H Y, "A chromatographic method for rapid and simultaneous analysis of codeine phosphate, ephedrine HCL and chlorpheniramine maleate in cough-cold syrup formulation", *J. Pharm. Biomed Anal.*, 30, 1595-1601, 2003.
- 12- Türk Kodeksi II. Baskı, İstiklal Matbaacılık ve Gazetecilik Koll. Ort., Ankara, 1954.
- 13- The United State Pharmacopeia/The National Formulary (USP 27, NF22), United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, 2004.
- 14- Türk Farmakopesi, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
- 15- Güven KC, *İlaç ve Kozmetik Formülleri*, Modern Reprodüksiyon Ofset Basımevi, 1988.
- 16- Ağabeyoğlu İ, Doğanay T, Çelebi N, Acartürk F, Ocak F, Ocak Ö, Değim T, Değim Z, Takka S, Türkyılmaz A, Teksin Z, Coşkun Ö, Uslu A, Yetkin G, Parlatan Z, Şenköylü A, İmren S., Sever S., *Farmasötik Teknoloji Laboratuvar Elkitabı 3. Baskı*, Ertem Matbaa, 1999, s. 66-68.

- 17- Değim T, "Yumuşak lenslerin bakımı (Kontakt Lensler)", Eczacı (AEO), 3, 20-23, 2003.
- 18- Karlgard CCS, Wong NS, Jones LW, Moresoli C, "In vitro uptake and release studies of ocular pharmaceutical agents by silicon-containing and p-hema hydrogel contact lens materials", Int. J.Pharm., 257, 141-151, 2003.
- 19- Mullins JD., Hecht G., "Ophtalmic preparations", Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., (Ed: AR Gennaro), Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania, 1990, s. 1581-1595.
- 20- Chowhan M, "Lens care products", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 1st ed., (Ed: J. Swarbrick, JC Boylan) Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 2002, s. 1645-1658.