

## AEROSOLLER

■ SEVGİ TAKKA

**A**erosoller küçük katı partiküllerin veya sıvı damlacıkların gaz içinde dağıtılmasıyla oluşan kolloidal sistemlerdir.

Farmasötik aerosol ise, terapötik olarak etkin maddelerin itici veya çözücü gaz karışımında, çözelti, süspansiyon veya emülsiyon haline getirilmesi ile hazırlanan ve itici gazın kap içinde oluşturduğu basınca bağlı olarak bu içeriği dışarıya püskürtecek şekilde ambalajlanmış sistemler olarak tanımlanır<sup>1,2</sup>. Farmasötik aerosoller, terapötik etki gösteren etkin maddeleri, oral, topikal veya vücut boşluklarına (burun, göz, kulak, rektum veya vajina gibi) uygulamak üzere hazırlanan ilaç şekilleridir. Son yıllarda aerosollerin inhalasyon yolu ile solunum yolu hastalıklarının tedavisinde kullanılması giderek önem kazanmıştır<sup>3,4</sup>. Farmasötik bileşiklerin inhalasyon yolu ile taşınmasında düşük doz kullanılması ve bununla birlikte yan etkilerin azalması bu tedavi şeklinin en önemli üstünlüğüdür<sup>3</sup>.

İlk basınçlı aerosol ilaç şekli 1950 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde çözelti ve süspansiyon olarak piyasaya çıkmış ve akciğerlere ilaç taşımak amacı ile kullanılmıştır. Formülasyon sadece etkin madde ve itici gaz karışımı kullanılarak hazırlanırken, son 10 yılda günümüzde kullanılan yeni etkin madde ve itici gaz tür ve sayısı oldukça artmıştır<sup>5</sup>. Aerosol ilaç şekli inhalasyon ve nazal yol ile kullanılabildiği gibi, topikal olarak da pek çok etkin maddenin deri yüzeyine, vajinaya ve rektuma taşınmasına imkan vermektedir. Inhalasyon ve nazal yol ile kullanılan aerosoller semptomatik tedavide (astım, kronik akciğer hastalıkları) kullanılırken, topikal

aerosoller dermatolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır<sup>1,2</sup>.

Günümüzde peptit ve proteinlerin pulmoner yolla uygulanması da, inhalasyon ve nazal yol ile tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Diyabet hastalığının tedavisinde insulinin nazal yol ile uygulanması araştırmaları devam etmektedir<sup>1</sup>.

#### **Aerosollerin Üstünlükleri:**

1. Ürün tek bir parçadan oluştuğu için, kullanımı çok kolay ve hızlıdır. Ayrıca yardımcı aletlere gerek yoktur.
2. Ürüne dışarıdan bir bulaşma söz konusu değildir. Ürün steril ise, sterilitesi bozulmaz.
3. Kullanımda ölçülü (metered) valf kullanıldığı için, ilaç doğru ve etkili şekilde uygulanmaktadır.
4. Oksidasyona karşı duyarlı olan maddelerin bozunmaları engellenmiş olur<sup>5</sup>.

#### **Ölçülü Doz İnhaler (ÖDİ) Aerosollerin (Metered Dose Inhaler-MDI) Üstünlükleri (Inhalasyon, Nazal)**

1. Genellikle aşılarda, antiviral bileşikler, hormon gibi parenteral uygulanan ilaçlar aynı zamanda inhalasyon veya intranasal olarak uygulanabilir. Parenteral uygulamaya göre uygulamalarının daha kolay olması ve formülasyonun hazırlanması sırasında sterilizasyona gerek duyulmaması önemli bir avantaj sağlamaktadır.
2. Etkin maddenin mide barsak kanalındaki enzimatik yıkımdan korunması ve karaciğerden geçişte ilk geçiş etkisinin önlenmesi önemlidir.
3. Genellikle düşük dozda ilaç kullanılır bu da yan etkilerin azalmasında önemlidir.
4. Ölçülü doz valfi kullanılarak, kişisel ihtiyaca göre doz ayarlanabilir.
5. Eğer etkin madde kimyasal veya fiziksel olarak diğer ilaçlarla etkileşiyorsa, alternatif yol olarak inhalasyon ve nazal yol tercih edilir.
6. Eğer ilaç oral veya parenteral kullanımda değişken bir farmakokinetik davranış gösteriyorsa, aerosol ilaç şekli uygun bir alternatif olarak düşünülebilir<sup>5</sup>.

#### **Topikal Uygulanan Aerosollerin Üstünlükleri (Deri, Vajina ve Rektum)**

1. Derideki aşınmış bölgelere sprey ve köpük şeklindeki topikal aerosollerin uygulanması, iritasyonu azaltır veya tamamen yok eder.
2. Rektal ve vajinal aerosollerin kullanımında etkin madde rektal ve vajinal mukoza ile doğrudan etkileşir.
3. Ölçülü doz valflerinin kullanılması ile tam doz ürün vajina veya rektuma verilir.
4. Temizlik ve kontaminasyonun önlenmesi amacı ile tek kullanımlık uygulayıcı (aplikatör) kullanılması mümkündür<sup>5</sup>.

#### **Aerosol Sisteminin Bileşenleri**

Aerosoller diğer ilaç şekillerinden farklı olarak basınç altında ambalajlanırlar; böylece kap içinde bulunan basınç içeriği dışarıya iter.

Tüm aerosol ürünler uçucu ve uçucu olmayan kısımlardan oluşmuştur. Uçucu kısımlar ya tamamıyla itici gaz içerir, ya da itici gaz ve etanol benzeri uçucu-çözücü karışımı içerirler. Uçucu olmayan kısımda ise etkin madde, çözücüler ve dispersiyon ajanı bulunur. Formülasyon genellikle çözelti, dispersiyon, emülsiyon veya yarı katı şeklinde olmaktadır. Püskürtücü sistem ise, sıvılaştırılmış veya sıkıştırılmış itici gazdan oluşmaktadır. Kullanılan itici gaz ve farmasötik ürünün yapısına ve bu ürünlerle birlikte kullanılan valf ve uyarıcı kısma (aktuatör) bağlı olarak ürün, sprey, köpük veya yarı-katı ilaç şeklinde kullanılmaktadır<sup>2,5</sup>.

Bir aerosol sistemi aşağıdaki bileşenlerden oluşmaktadır.

1. İtici gazlar
2. Valf ve uyarıcı düğme (aktuatör)
3. Aerosol kabı
4. Etkin maddeyi taşıyan konsantrat

#### **1. İtici gazlar**

Bir aerosol ilaç şeklinin çalışma mekanizması kullanılan itici gazın türüne bağlıdır. İtici gazlar aerosol sistemlerinin en önemli bölümüdür. Ürünü kap içinden püskürtmeye yardımcı olduğu gibi aynı zamanda çözücü ve seyreltici olarak da kullanılmaktadırlar. İtici gazlar 40°C sıcaklıkta, atmosfer basıncından daha yüksek ba-

sınca sahip sıvılaştırılmış veya sıkıştırılmış gazlar olarak da tanımlanmaktadır.

İtici gaz olarak kullanılan bileşikler iki gruba ayrılmaktadır:

- 1.1. Sıvılaştırılmış gazlar
- 1.2. Sıkıştırılmış gazlar

### 1.1. Sıvılaştırılmış gazlar

Sıvılaştırılmış gazlar, etkin maddeleri ince toz veya köpük şeklinde disperse ettiği için, püskürtücü olarak çok yaygın bir kullanıma sahiptir. Bu özelliklerine ek olarak saftır ve toksik değildirler. Normalde oda sıcaklığında ve atmosfer basıncında gaz halde iken, sıcaklığın kaynama noktasının altına düşürülmesiyle veya basıncın artırılmasıyla sıvılaşır. Sıvılaştırılmış gaz kap içine konduğu zaman hızla sıvı ve buhar fazına ayrılır. Molekül sıvı fazı bırakıp buhar fazına geçtiği zaman, kutu içerisinde kademeli olarak bir basınç oluşur. Buhar fazında moleküllerin sayısı arttığı zaman, basınç da artacaktır ve bir süre sonra sıvı fazdan buhar fazına ve buhar fazından sıvı faza geçen moleküller arasında denge durumu oluşacaktır.

Bu noktadaki basınç, buhar basıncı (psia, pounds per square inch absolute veya psig, pounds square inch gauge) olarak tanımlanır ve her itici gaz için belirli sıcaklıkta sabittir. Oluşan bu buhar basıncı kap içindeki miktardan bağımsız olarak tüm yönlere eşit olarak dağılır ve ürünü dalma tüpü aracılığıyla yukarı doğru iter. Sıvılaştırılmış gazlar ambalajlama işlemi sırasında sabit basınç sağlarlar ve çok geniş bir genişleme oranına sahiptirler<sup>2</sup>.

Sıvılaştırılmış gazlar.

- a. Kloroflorokarbonlar
- b. Hidrokarbonlar
- c. Hidrokloroflorokarbonlar
- d. Hidroflorokarbonlar

Kloroflorokarbonlar uçucu ve toksik özellikte olmadığı için çok fazla kullanılırlar. Tablo 17.1'de kloroflorokarbonların özellikleri görülmektedir. Hidrokarbonlar ise kloroflorokarbonlara göre daha ucuzdurlar ve genellikle atmosfere uyumu daha fazladır<sup>1,5</sup>.

### Kloroflorokarbonlar (CFC):

Kloroflorokarbonlar (CFC) inhalasyon ve nazal aerosollerin hazırlanmasında kullanılan itici gazlardır. Metan, etan ve siklobutanın klorlu ve florlu türevleridir. En önemli ve sıklıkla kullanılan tipleri trikloromonoflorometan (CFC-11), diklorodiflorometan (CFC-12) ve diklorotetrafloroetan (CFC-114) 'dır<sup>5</sup> (Tablo 17.1). Ancak 1974 yılında EPA (Environmental Protection Agency), CPSC (Consumer Product Safety Commission) ve FDA (Food and Drug Administration) tarafından CFC itici gazlarının (CFC-11, CFC-12 ve CFC-114) aerosol ozon tabakasına zarar verdiği, dünyanın sıcaklığını ve deniz seviyesini artırdığı bildirilmiştir.

Bunun üzerine CFC itici gazların inhalasyon amacı ile kullanılan farmasötik aerosollerin dışında kullanımı yasaklanmıştır. Astım ve kronik akciğer hastalıklarının tedavisinde CFC itici gazlarını içeren ölçülü doz aerosollerin kullanılmasına izin verilmiştir<sup>1,2,5</sup>.

**Tablo 17.1** Kloroflorokarbonların özellikleri

Özelligi		Trikloromonoflorometan (CFC-11)	Diklorodiflorometan (CFC-12)	Diklorotetrafloroetan (CFC-114)
Molekül formülü		CCl <sub>3</sub> F	CCl <sub>2</sub> F <sub>2</sub>	CCl <sub>2</sub> FCF <sub>2</sub>
Sayısal Numarası		11	12	114
Molekül Ağırlığı		137.28	120.93	170.93
Kaynama Noktası (1atm)	°C	23.7	-29.8	3.55
Buhar Basıncı (psia)	21°C	13.4	84.9	27.6
Yoğunluk (g/mL)	21°C	1.485	1.325	1.468
Sudaki Çözünürlük (% ağırlık)	23°C	0.11	0.028	0.013

CFC itici gazları özellikle ölçülü doz inhalasyon (ÖDİ) ve nazal aerosol formülasyonlarında düşük toksisiteye sahip olması ve uçucu olmamasından dolayı sıklıkla kullanılmaktadırlar<sup>5</sup>. Bu bileşiklerin isimlendirilmesinde numaralandırma sistemi kullanılmaktadır, böylece sayılardan bileşiğin kimyasal yapısı tayin edilir. Kloroflorokarbonlar 3 rakam ile adlandırılır. İlk hane sıfır olduğunda itici gaz 2 rakam ile adlandırılır. Son hane flor (F) atomunun sayısını verir. İkinci hane, bileşikteki hidrojen (H) atom sayısının bir fazlasına eşittir. İlk hane, bileşikteki karbon (C) atomu sayısının bir eksiğine

eşittir. Bileşikte klor (Cl) atomu sayısı, flor ve hidrojen atomlarının toplamının, bileşikteki toplam atom sayısından çıkarılması ile elde edilir. Örneğin itici gaz 11, bir tane flor atomu ve bir tane karbon atomu içerirken, hidrojen atomu içermez. Dolayısıyla sistemin doyurulabilmesi için üç tane klor (Cl) atomuna ihtiyaç vardır ve formül  $CFCl_3$  olarak tanımlanır. Diğer bir örnek itici gaz 114, etan türevidir, hidrojen (H) atomu içermez, iki tane (C) ve dört tane flor (F) atomu vardır. Karbon zincirlerini doyurabilmek için iki tane klor (Cl) atomuna ihtiyaç vardır. Formül  $CClF_2CClF_2$  olarak tanımlanır. Eğer bileşiğin izomeri varsa, simetrik bileşik normal sayı ile belirlenir, diğer izomerleri ise izomerleşme artışına göre sayıların sonuna sırası ile a,b,c..... harfleri konularak belirlenir.

Örneğin itici gaz 134'a'da: iki tane karbon atomu, dört tane flor atomu ve iki tane hidrojen atomu vardır ve formül  $CF_3CH_2F$  olacaktır.

Nonpolar özellikteki kloroflorokarbonlar geniş bir sıcaklık aralığında bazı nonpolar çözücülerle karışmaktadır. Bir çok madde için de iyi bir çözücüdürler. Bazı itici gazlar ise su ile karışmazlar. Sulu preparatlarda karışabilirliği artırmak için etanol, 2- propanol, dimetileter veya aseton gibi yardımcı çözücüler kullanılır. Bu tip itici gazların diğer bir önemli fizikokimyasal özelliği ise buhar basınçlarıdır. Buhar basıncı atmosferik basıncı aştığı zaman kaynama ve buharlaşma meydana gelir. Ancak buharlaşan moleküllerin aerosol kabını terketmesi önlenirse, bu moleküller kabın tepesindeki boşluğu dolduracak ve basınçta bir artışa sebep olacaktır. Dengede oluşan basınç buhar basıncıdır. Sıvılaştırılan gazın buhar basıncı kullanılan miktardan bağımsız fakat sıcaklık değişiminden etkilenmektedir<sup>1,2</sup>.

Sıvılaştırılmış gazın ideal bir davranış gösterdiği düşünülürse, buhar basıncı üzerine sıcaklığın etkisi aşağıdaki gibi hesaplanır<sup>1,5</sup>:

$$\log P = \frac{\Delta H_{\text{buhar}}}{2.303 R T} \quad (17.1)$$

P: Buhar basıncı

$\Delta H$ : Buharlaşma ısısı

R: Gaz sabiti (1.987 cal derece<sup>-1</sup> mol<sup>-1</sup>)

T: Mutlak sıcaklık

$$\ln P = \frac{\Delta H_{\text{buhar}}}{RT} + C \quad (17.2)$$

ln P'nin 1/T'ye karşı grafiği çizildiğinde, doğrunun eği-

minden buharlaşma ısısı hesaplanabilir.

$$\Delta H_{\text{buhar}} \text{ (kal/mol)} = - (\text{eğim}) (R) \quad (17.3)$$

Bu eşitlikler itici gazların artırılan sıcaklıklarda davranışlarını belirlemede kullanılmaktadır.

Aerosollerde iki itici gaz karışımı birlikte kullanılabilir. Bu durumda, iki veya daha fazla itici gazın karışımının buhar basıncı Rault yasası ile hesaplanmaktadır. Rault yasasına göre, iki itici gazdan oluşan bir karışımın buhar basıncı, herbir gazın ayrı ayrı mol fraksiyonu ile istenilen sıcaklıktaki herbir gazın saf haldeyken gösterdiği buhar basıncı çarpımlarının toplamına eşittir. Matematiksel olarak bu eşitlik aşağıdaki gibidir:

$$P_A = \frac{n_A}{n_A + n_B} P_A^o = N_A P_A^o \quad (17.4)$$

$P_A$ : A bileşenin kısmi buhar basıncı

$P_A^o$ : A bileşenin buhar basıncı

$n_a$ : A bileşenin mol sayısı

$n_b$ : B bileşenin mol sayısı

$N_A$ : A bileşenin mol kesri

B bileşeni için ise aşağıdaki eşitlik yazılabilir.

$$P_B = \frac{n_B}{n_B + n_A} P_B^o = N_B P_B^o \quad (17.5)$$

Sistemin toplam buhar basıncı ise:

$$P_{\text{total}} = P_A + P_B \quad (17.6)$$

Eğer bileşenlerden birinin mol kesri değerine göre daha büyükse, bu durum buhar basıncını etkilemez. Sistem ideal davranışa yaklaşır. Kloroflorokarbonlarda ideal davranıştan sapma çok azdır.

Örnek problem: 21 °C deki CFC 12/11 itici gaz karışımının (30:70) buhar basıncını Tablo 17.1'deki değerleri gözönünde bulundurarak hesaplayınız<sup>6</sup>.

İtici gaz CFC-11'in mol ağırlığı :

$$\text{Mole}_{11} = \frac{\text{ağırlık}}{\text{molekül ağırlığı}} = \frac{70}{137.3} = 0.509$$

İtici gaz CFC-12'inin mol ağırlığı :

$$\text{Mole}_{12} = \frac{\text{ağırlık}}{\text{molekül ağırlığı}} = \frac{30}{120.9} = 0.248$$

Rault's yasasından:

$$p_{11} = \frac{n_{11}}{n_{11} + n_{12}} p_{11}^{\circ}$$

$$p_{11} = \frac{0.509}{0.509 + 0.248} 13.4 = 9.01 \text{ psia}$$

(CFC-11 itici gazının kısmi buhar basıncı)

$$p_{12} = \frac{n_{12}}{n_{12} + n_{11}} p_{12}^{\circ}$$

$$p_{12} = \frac{0.248}{0.248 + 0.509} 84.9 = 27.8 \text{ psia}$$

(CFC-12 itici gazının kısmi buhar basıncı)

CFC 12/11 itici gaz karışımının (30:70) buhar basıncı  
27.8 + 9.01 = 36.81 psia

Basıncı Gauge olarak ifade edersek :

$$\text{psia} - 14.7 = \text{psig}$$

$$36.81 - 14.7 = 22.11 \text{ psig}$$

Kloroflorokarbonların diğer önemli bir özelliği yoğunluklarıdır. Sudan daha ağırdırlar ve yaklaşık yoğunlukları 1.2-1.3 g/mL'dir<sup>5</sup>. Kloroflorokarbonlar kimyasal olarak saf oldukları için aerosol formülasyonlarında itici gaz olarak çok geniş kullanım alanına sahiptir. Ancak formülasyon açısından göz önünde bulundurulması gereken özellikleri hidroliz olmalarıdır. Örneğin itici gaz CFC-11, su varlığında hidroklorik asiti oluşturmaktadır. Bu da ambalaj kabının korozyona uğrama tehlikesini artırmaktadır veya topikal ürünlerde kullanılan köpükler deriye zarar vermektedir. Eğer formülasyonda su var ise, itici gaz CFC-12 veya itici gaz CFC-12 ve CFC-114'ün karışımının kullanılması gerekmektedir<sup>5</sup>.

### Hidrokarbonlar

Hidrokarbonlar buhar basınçları ile isimlendirilmektedirler (Tablo 17.2). Hidrokarbonların karışımları, karışımı oluşturan herbir bileşiğin buhar basıncına bağlı olarak, farklı buhar basınçları oluşturmaktadır<sup>5</sup>.

Hidrokarbonlar topikal aerosollerin hazırlanmasında kullanılmaktadır. Uçucu özellikte olmaları kullanımlarını kısıtlarken, düşük toksisiteye sahip olmaları kullanımlarını artırmaktadır. Yeni tür valf sistemleri ile uçuculuk problemleri önemli ölçüde azaltılmıştır<sup>1</sup>. En belirgin üstünlükleri ucuz olmaları ve hidroklorofloro karbonlara göre daha geniş bir çözünürlük aralığına sahip olmalarıdır. Yoğunlukları 1'den azdır ve su ile karışabilme özelliklerinden dolayı üç fazlı aerosol formülasyonları hazırlanabilmektedir. Sudan daha hafif olduğu için hidrokarbonlar, sulu fazın üzerinde kalır ve kap içindeki ürünün dışarıya püskürtülmesine yardımcı olur. Diğer önemli bir özellikleri ise, yüksek kimyasal stabiliteye sahip olmalarıdır. Kimyasal yapılarında halojen içermedikleri için hidrolize uğramazlar; bundan dolayı hidrokarbonlar ile su bazlı aerosol formülasyonlarının hazırlanması mümkün olmaktadır<sup>1,2</sup>.

**Tablo 17.2** Hidrokarbonların özellikleri

BİLEŞİM (mol %)				
Ticari İsimlendirme	Basınç (psig, 21°C)	n-Bütan	Propan	izo-Bütan
A108	108±4	-	99	1
A-31	31±2	3	1	96
A-17	17±2	98	-	2
A-24	24±2	49.2	0.6	50
A-40	40±2	2	12	86
A-46	46±2	2	20	78
A-52	52±2	2	28	70
A-70	70±2	1	51	48

### Alternatif itici gazlar

Pekçok farmasötik aerosol, toksik ve uçuculuk özelliği göstermediği için CFC-11, CFC-12 ve CFC-114 kullanı-

**Tablo 17.3** Alternatif itici gazlar

İtici gaz	Kimyasal isim	Kaynama noktası (°C)	21°C'deki buhar basıncı (psig)	21°C'deki yoğunluk (g/mL)	21°C'deki çözünürlük (% a/a)
134a	Trifloramonofloraetan	-26	71.1	1.21	0.150
152a	Difloraetan	-24.7	61.7	0.911	0.17
227	Heptafloropropan	-17	43.0	1.41	0.058

olarak geliştirilmiştir. Ancak günümüzde bu itici gazların ozon tabakasına verdiği zarardan dolayı kullanımları (tıbbi amaçlı kullanımı hariç) yasaklanmıştır. İlk kez 1974 yılında CFC itici gazlarında bulunan klorun ozon ile reaksiyona girmesinin ozon tabakasının delinmesine neden olduğunu bildirilmiştir<sup>7</sup>. İnhalasyon ürünlerinde CFC'lerin tüketimi % 0.4'den daha düşük olmasına rağmen, farmasötik endüstri 1987 yılından itibaren CFC'lerin yerine kullanılabilir alternatif itici gazlar aramaktadır. Ancak yeni bulunan itici gazların güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini göstermek oldukça uzun ve karmaşık bir işlemdir. Dolayısıyla 1990 yılında yürürlüğe giren Montreal Protokolüne göre, bu geçiş aşamasında tıbbi amaçlı kullanılan aerosollerde CFC itici gazlarının kullanımına izin verilmiştir. Yapılan araştırmalar sonucu, hidrofloroalkan (HFA) veya hidroflorokarbon (HFC) 'ların CFC'lere alternatif olarak kullanılabileceği saptanmıştır (Tablo 17.3). Bunlardan 134a ve 227'nin CFC-12 yerine kullanılabileceği tespit edilmiştir. Ancak, bugüne kadar CFC-11 ve CFC-114'ün yerine kullanılabilecek herhangi bir itici gaz bulunamamıştır<sup>7,8,9</sup>.

Topikal farmasötik aerosoller, itici gazlar 152a, dimetiler (DME); hidrokarbonlar ve sıkıştırılmış gazlar kullanılarak yeniden kullanıma girmişlerdir (Tablo 17.3). Formülasyonlarda yapılan değişiklikler (itici gaz karışımları ve uygun valfler) topikal aerosollerin hazırlanmasına yardımcı olmuştur<sup>1,2</sup>.

### 1.2. Sıkıştırılmış gazlar

İtici gaz olarak sıkıştırılmış gazın kullanıldığı aerosoller oldukça yaygın kullanılmaktadır. Bu itici gazlardan özellikle azot ve karbondioksit atmosfere zarar vermemesi açısından tercih edilmektedir. Formülasyon yapısına ve valfin tasarımına göre, farmasötik ürün yaş sprej, köpük veya yarıkatı olarak püskürtülebilir. Bu gazlar aerosol kabı içine basınçla doldurulur ve bu basınç ürünün püskürtülmesi için gerekli kuvveti sağlar.

Kap içindeki ürün dışarıya püskürtülürken gazın hacmi artacak; bu da Boyle Yasası'na göre basıncın düşmesine neden olacaktır. Bu nedenle itici gaz, kap içinde 90-100 psig halde basınç oluşturacak miktarda doldurulur. Aksi halde, formülün tamamı püskürtülmeden, basınç püskürtme için gerekli düzeyin altına düşeceğinden kaptaki ürünün tamamı kullanılamaz. Sıvılaştırılmış gazların aksine, sıkıştırılmış gazlar genleşme özelliğine

sahiptir ve hazırlanan yaş sprej ve köpük aerosoller sıvılaştırıcı gazlarla hazırlanan aerosollere göre daha az stabildir. Tablo 17.4'de sıkıştırılmış itici gazların özellikleri verilmiştir. Sıkıştırılmış itici gazlar diğ macunlarında, saç boyalarında ve kozmetik kremlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır<sup>1,2,4,5</sup>.

**Tablo 17.4** Sıkıştırılmış itici gazların özellikleri

Özellik	Karbon dioksit	Azot Monoksit	Azot
Molekül formülü	CO <sub>2</sub>	N <sub>2</sub> O	N <sub>2</sub>
Molekül ağırlığı	44	44	28
Kaynama noktası (°C)	- 42	- 52	- 160
Buhar basıncı, 70 psia	852	735	492
Suda çözünürlük	0.7	0.5	0.014
Yoğunluk (g/mL)	1.53	1.53	0.967

### 2. Valf ve uyarıcı düğme (aktüatör)

Bir aerosol sistemin en basit kısmı valf mekanizmasıdır. Valfin en önemli görevi, istenilen şekilde ve istenildiği zaman kaptan ürünün püskürmesini sağlamak diğer zamanlarda ise, kaybını önlemektir.

Valf aynı zamanda püskürtülen ürünün özelliğini belirlemede de önemlidir. Örneğin inhalasyon ile kullanılacak sıvı formülasyon sprej şeklinde püskürtülmeli veya topikal olarak kullanılacak olan emülsiyon formülasyonu ise köpük olarak püskürtülmelidir. Ayrıca farmasötik ürünün istenilen miktarda püskürtülmesi için de ölçülü valfler geliştirilmiştir<sup>1,2,5</sup>.

### Kesintisiz püskürtme yapan sprej valfler

Sprej valf en yaygın kullanılan valf türüdür. Şekil 17.1'de sprej valf görülmektedir. Valfin en üst kısmında basılarak valfin açılıp kapanmasını sağlayan uyarıcı düğme (aktüatör) bulunur. Ayrıca düğme üzerinde ürünün istenildiği şekilde püskürtülebilmesi için 0.33 – 0.51 mm arasında değişen sprej deliği vardır. Bu delik küçük miktardaki buharlaşan püskürtücünün ürün ile birlikte geçmesine izin vermektedir. Sprej valf, genellikle sulu ve hidroalkolik (çok miktarda su ve % 50'den az itici gaz) ürünler için kullanılır<sup>1,2,5</sup>.

**Köpük valfler**

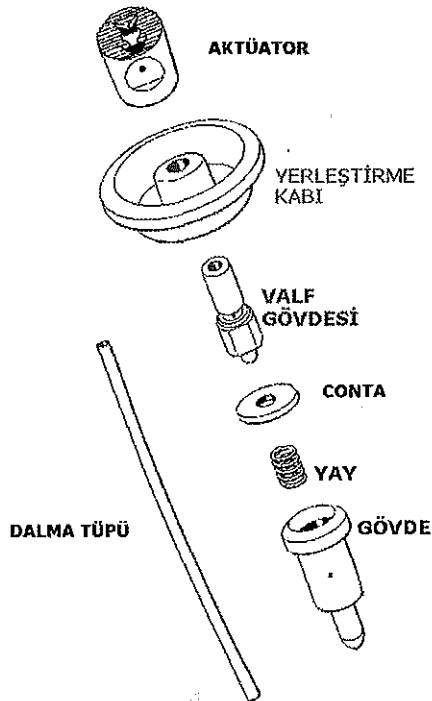
Köpük veya gazlı ürünlerde kullanılan valfler sadece geniş bir deliğe sahiptir. Bu delik, basınçla sıkıştırılmış ürünün hızla genişlemesine izin verecek şekilde geniş hacme sahiptir<sup>5</sup>.

**Ölçekli valfler**

Ölçekli valfler alüminyum ve cam kaplarla birlikte inhalasyon ve nazal aerosol formülasyonlarını uygulamada kullanılır. Ölçekli valf, belirli miktarda ürünün doğru olarak püskürtülmesini sağlar. Püskürtülen miktar her doz için ve aynı zamanda farklı ambalajlar içinde tekrarlanabilir olmalıdır.

İki farklı tipte ölçekli valf kullanılmaktadır:

- Ters çevrilen ölçekli valf
- Dik kullanılan ölçekli valf

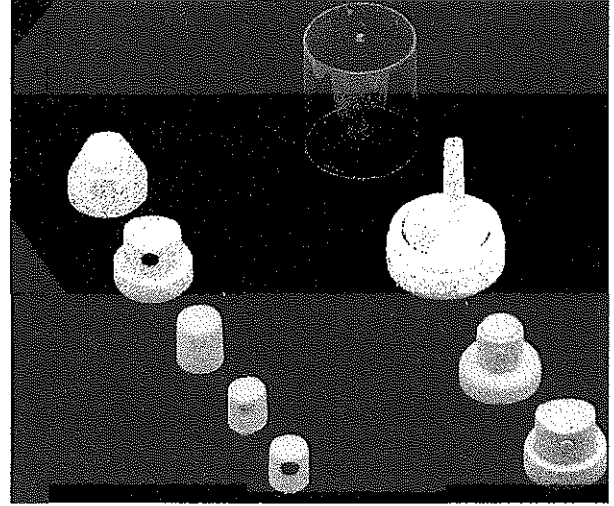


**Şekil 17.1** Sprey, köpük ve yarı katılarda kullanılan sürekli-sprey aerosol valfi<sup>1</sup>

Dik olarak kullanılan ölçekli valfler içinde ince kapiler bir dalma tüpü vardır. Buna karşılık ters çevrilen ölçekli valf de ise dalma tüpü yoktur. Bu valflerin iç kısmında ölçekli bir bölüm vardır ki bu bölüm formülasyonun istenilen miktarda püskürtülmesini sağlar. Ölçekli bölümün büyüklüğü, 25-150 µL arasında ürünü püskürtmeye yetecek değişkenliktedir<sup>5</sup>.

**Uyarıcı düğmeler (Aktüatörler)**

Uyarıcı düğme, valfin kolay açılıp kapanmasını sağlar. Basınçlı kaptan formülasyonun hızlı ve aynı zamanda ürünün istenilen şekilde (yaş sprey, köpük veya katı halde akış) dağılmasına yardımcı olmaktadır. Ayrıca farmasötik ve tıbbi aerosollerde kullanılmak üzere ürünün ağız, burun, boğaz, vajina veya göze püskürtülmesine yardımcı olan, özel tasarlanmış uyarıcı düğmeler de bulunmaktadır<sup>2</sup> (Şekil 17.2).



**Şekil 17.2** Sprey, köpük ve yarı katılarda kullanılan bazı aktüatörler<sup>1</sup>

**3. Aerosol kabı****3.1. Kalaylanmış çelik:**

Hafif ve ucuz bir aerosol kabı üretmek için kalaylanmış çelik plakalar kullanılmaktadır. Bazı ürünler için kalay gerekli korumayı sağlamaktadır. Saç boyaları genellikle bu tür kaplar içinde ambalajlanır. Ancak kalaya zarar verecek su ve diğer aşındırıcı maddeler ilave edilirse, ambalaj materyalinin ilave koruyucu kaplama içermesi gerekmektedir. Bu kaplama genellikle oleoresin, fenol, vinil veya epoksi kaplama olabilir<sup>1,2,5</sup>.

**3.2. Alüminyum**

Genelde topikal olarak kullanılan aerosoller alüminyum kap içinde ambalajlanır. Alüminyum ayrıca ölçülü doz inhaler aerosollerin (ÖDİ) ambalajında da tercih edilmektedir.

Alüminyum aerosol kapların ölçüleri 10-1330 mL arasında değişmektedir. Alüminyum ağırlıkça çok hafiftir ve aynı zamanda saf bir materyal olmasına rağmen, bazı çözücü kimyasal maddelerle reaksiyona girebilir.

Bundan dolayı kabın iç kısmı epoksi, vinil veya fenolik reçinelerle kaplanarak dayanıklılık artırılır<sup>1,2,5</sup>.

### 3.3. Cam

Cam, estetik olduğu kadar geçimsizlik de göstermediği ve aşınma sorunu olmadığı için farmasötik ve tıbbi ürünlerde tercih edilmektedir. Ancak yüksek basınçlara dayanıksız olup düşük oranda itici gaz içeren sistemlerde kullanılır. Düşük basınç ve düşük miktarda itici gaz içeren ürünler için cam kaplar kullanılmaz. Cam kaplar genellikle parfüm, kolonya, kozmetikler, farmasötik ve tıbbi aerosol ürünlerin ambalajında kullanılır. Cam ambalaj bazı metal kaplara göre daha dayanıklı olsa da, en önemli sakıncası yere düştüğü zaman kırılmasıdır. İki tip cam aerosol kap bulunmaktadır. Kaplanmamış cam kap, düşük maliyet ve yüksek berraklık avantajına sahiptir. Plastik kaplanmış cam kaplarda ise, plastik kaplama camın kırılması durumunda parçalanmasını önlemektedir. Genellikle çözelti aerosolleri ambalajlamak için plastik kaplanmış camlar kullanılır<sup>1,2,5</sup>.

### 4. Etkin maddeyi taşıyan konsantrat

Bir aerosol sisteminde etkin maddeyi taşıyan konsantrat itici gaz ile birlikte aerosol formülasyonunu oluşturur. Etkin madde konsantratu; aerosol kabı içinde çözelti, süspansiyon, emülsiyon veya yarı-katı halde, itici gaz ile sıvılaştırılmış veya sıkıştırılmış olarak yer alabilir.

### Aerosol Sistemler ve Kullanışları

#### 1-Sıvılaştırılmış itici gazlar kullanılarak hazırlanan aerosol sistemler

##### 1.1. İki fazlı sistemler

Aerosol sistemlerinin hazırlanmasında yararlanılan en basit sistemlerdir. Sıvı itici gaz veya çözücü sıvı itici gaz karışımı içinde etkin maddenin çözelti veya süspansiyon halde bulunduğu sistemlerdir. Sıvı ve buhar fazı birlikte bulunur ve valfe basıldığı zaman çözünmüş

etkin madde ve diğer çözeltileri içinde bulunduran sıvılaştırılmış itici gaz açığa çıkar. Kullanılan itici gazın yapısı, miktarı ve valf mekanizmasına bağlı olarak ince duman veya yağ sprej oluşturulur.

Çözelti aerosolleri etkin maddenin saf itici gaz veya itici gaz ve çözücü karışımındaki çözeltisidir. Çözücü etkin maddeyi çözmek için ve/veya itici gazın buharlaşmasını geciktirmek için kullanılmaktadır. Etkin maddeyi itici gaz içinde çözünür halde vermek için çözelti aerosollerinin hazırlanması oldukça kolaydır. Ancak, püskürtücüler nonpolar özelliktedir ve pek çok durumda bazı etkin maddeler için zayıf çözücüdür. Polietilen glikol, dipropilen glikol, etil asetat, aseton, glikol eterleri çözücü olarak kullanılmasına rağmen, etil alkolün en çok kullanılan çözücü olduğu bildirilmektedir<sup>1,2,5</sup>. İtici gaz veya itici gaz/çözücü karışımında çözünmeyen maddeler için dispersiyon veya süspansiyon formu hazırlanmaktadır. Bu durumda etkin madde mikronize edilerek 10 µm partikül boyutuna getirilir.

Süspansiyon sistemlere antibiyotikler, steroidler ve çözünürlüğü düşük bileşikler örnek verilebilir. Bu tür sistemlerde formülasyonlarda topaklanma, kekleşme, partikül boyutu büyümesi ve valf tıkanıklığı görülmektedir. Bu problemlerin çoğu izopropil miristat, mineral yağı gibi lubrikan maddeler kullanılarak çözümlenebilir. Lubrikan maddeler partikül ile valf arasında kaydırıcı görevi üstlenirler. Aynı zamanda sürfaktan maddelerde partikülleri disperse etmek için kullanılmaktadır. Sorbitan trioleat, oleil alkol, oleik asit, lesitin veya mısır yağının dispersiyon ajanı olarak kullanılması süspand olmuş partikülleri topaklanmadan korur<sup>1,2,5</sup>.

Tablo 17.5'de çözelti veya süspansiyon aerosol formülasyonlarına örnekler verilmiştir. İtici gaz CFC-12 kendi başına veya kombine olarak kullanılabilir. İtici gazların karışım oranı, kap içinde oluşması istenilen basınca ve uygun partikül büyüklüğü dağılımına bağlı olarak de-

**Tablo 17.5:** Ölçülü doz aerosol formülasyonlarına örnekler

	Çözeltiler	Süspansiyon (CFC)	Süspansiyon (HFC)
<b>Etkin madde</b>	çözünür	Mikronize veya süspande edilmiş	Mikronize veya süspande edilmiş
<b>Çözücü</b>	Su, etanol, glikol	-	Etanol
<b>Dispersiyon ajanı</b>	-	Sorbiton trioleat, oleik asit, lesitin	Sorbiton trioleat, oleik asit, lesitin
<b>İtici gaz</b>	12, 12/11, 12/114 134a, 227, 134/227	12, 12/11, 12/114 12/11/114	134a, 227, 134a/227



ğişmektedir<sup>5</sup>. İtici gazlar formülasyonda genelde %60, bazı durumlar da ise %85 – 90 oranında kullanılmaktadırlar<sup>1</sup>.

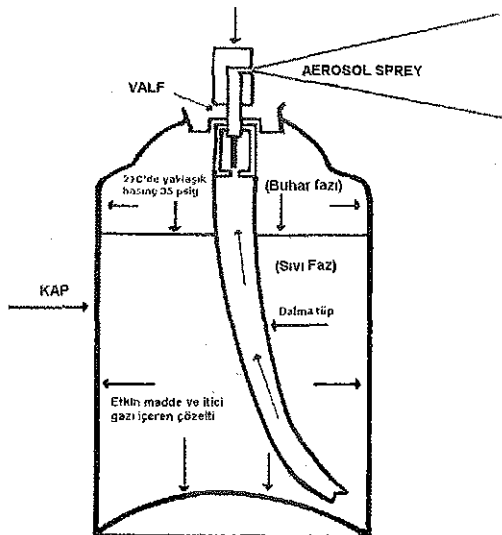
Bu sistem genellikle inhalasyon ve nazal uygulamalarda kullanılmak üzere aerosol formülasyonu hazırlamak için kullanılır. CFC itici gazlarından, özellikle trikloromonoflorometan (CFC-11), diklorodiflorometan (CFC-12) ve diklorotetrafloroetan (CFC-114) nazal ve inhalasyon tipi aerosollerde kullanılmaktadır<sup>1,2,5</sup>.

### 1.1.1. Boşluk aerosolleri

Boşluk aerosoller genellikle % 2 – 20 etkin madde ve % 80 – 98 itici gaz içerirler. Boşluk aerosol içindeki basınç 30 – 40 psig olduğu zaman, oluşan partiküllerin çapı 50  $\mu\text{m}$ 'den küçüktür ve bu partiküller havada uzun süre asılı halde kalmaktadırlar. Havada uçan böcekleri öldüren çözeltiler, oda deodorantları ve uçucu spreyle boşluk aerosollere örnektir.

### 1.1.2. Yüzey kaplayıcı aerosoller

Bu tip aerosoller, kaynama derecesi düşük itici gazların oranı azaltılarak ve etkin madde ile çözücülerin oranı artırılarak hazırlanmaktadır. Etkin madde ve katkı maddeleri % 20 – 75, itici gaz miktarı ise %25 – 80 arasında değişmektedir. Oluşan damlaların boyutu 50 – 200  $\mu\text{m}$  arasındadır. Bu sistemlerdeki basınç boşluk aerosol sistemlerindeki basınçtan daha düşüktür. Saç spreyle, parfümler, kolonyalar, boyalar ve haşere öldürücüler yüzey kaplayıcı aerosollere örnek olarak verilebilir. Şekil 17.3 boşluk veya yüzey kaplayıcı aerosol sistemlere örnek olarak verilmiştir.

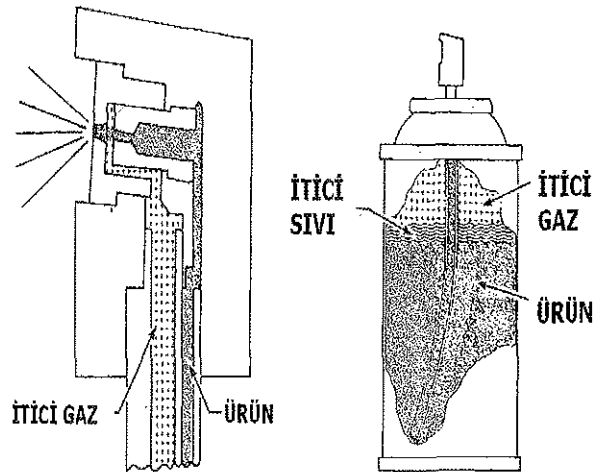


Şekil. 17.3 Boşluk veya yüzey kaplayıcı aerosol sistemler<sup>1</sup>

**1.2 Üç fazlı sistemler:** Bu tip aerosolde, etkin maddeyi çözmek için kullanılan çözücü, itici gaz ile karışmaz. Örneğin çözücü olarak su kullanıldığında, sıvılaştırılmış itici gazlarla karışmaz ve etkin maddenin suda çözündüğü durumlarda, bu durum sorun yaratmaktadır. Bu sorun üç fazlı sistemlerin kullanımı ile çözümlenmiştir. Özellikle aerosol sistemlerde organik uçucu bileşiklerin kullanımının azalması, üç fazlı sistemlerin kullanımının önemini artırmaktadır<sup>1,2,5</sup>.

Üç fazlı sistemler iki ayrı grupta incelenir:

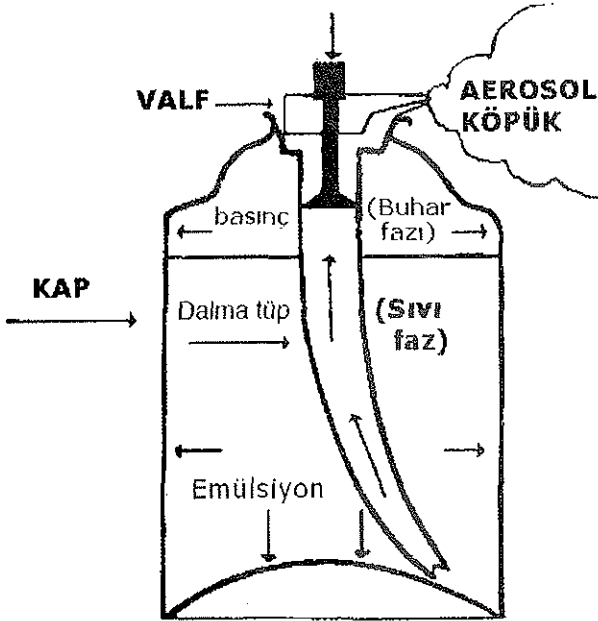
**1.2.1. İki tabakalı aerosoller:** Bu tip aerosollerde, itici gaz su ile karışmadığı için gaz fazı, su fazı ve buhar fazı olmak üzere üç fazdadır. Bu sistemlerde çözücü olarak su kullanılarak etkin madde çözeltisi hazırlanır. Sıvı itici gaz ve su karışmadığından dolayı, sıvı itici gaz, karışmayan ayrı bir tabaka olarak bulunacaktır. Hidroalkolik çözelti kullanıldığı zaman, itici gaz ve hidroalkolik çözeltisi karışacak ve tek bir tabaka oluşturacaktır. Eğer itici gaz florokarbon türü ise, sudan daha ağır olacak ve kabın dibine çökecektir. Diğer taraftan, hidrokarbonlar sudan daha hafiftir ve suyun üzerinde tabakalanır. Üç fazlı aerosol sistemi Şekil 17.4'de görülmektedir. Bu sistem küçük miktarlarda itici gazı (hidrokarbon veya CFC) kullanarak sıkıştırılmış ürünün püskürtülmesi amacı ile tasarlanmıştır.



Şekil 17.4. Üç fazlı aerosol sistemi<sup>1</sup>

Bu sistemde itici gazın buhar fazı ve ürün farklı kanallardan gelerek uyarıcı kısımda (aktüatör) karışırlar. Bu sistemlerin en önemli özelliği, itici gaz bileşenlerine bağlı olarak itici gaz tabakasının ayarlanmasıdır. Kullanılan valf ve uyarıcı kısma bağlı olarak da ürün kuru veya yağ sprey olarak püskürtülür.

**1.2.2 Köpük aerosoller:** Ağırlıkça % 10'u geçmeyen etkin madde çözeltisinin itici gaz ile emülsiyonu hazırlanır. Emülsiyon sistemlerde etkin madde sulu veya sulu olmayan taşıyıcı faz, yüzey etkin madde ve itici gaz bulunur. Valfe basılınca emülsiyon dışarıya çıkar ve emülsiyon içindeki itici gaz hava ile karşılaşınca buharlaşır ve emülsiyon köpük şekline dönüşür. Bu tip aerosol sistemlerde dalma tüpü kullanılması isteğe bağlıdır ve dalma tüp kullanılırsa kap yukarıya püskürtülecek şekilde tasarlanmıştır. Eğer dalma tüp kullanılmayacaksa kap ters çevrilerek kullanılmalıdır. Köpük türü aerosollerde % 4 - 7 oranında itici gaz kullanılır ve aerosol içi basınç 21°C sıcaklıkta 40-50 psig civarındadır. Şekil 17.5'te köpük tipi aerosol görülmektedir. Hidrokarbon itici gazların yoğunlukları CFC'lere göre çok düşük olduğu için düşük derişimde kullanılırlar.



Şekil 17.5. Köpük tipi aerosol sistemi<sup>1</sup>

Traş kremleri, şampuanlar ve bazı topikal ilaç şekilleri köpük aerosol olarak hazırlanmaktadır. Genellikle köpük tipi aerosoller için itici gaz olarak propan/ izobütan karışımı kullanılır. Köpük aerosol sistemlerde su/ yağ emülsiyonu ve yağ/su emülsiyonu olarak iki farklı emülsiyon kullanılmaktadır. İtici gaz emülsiyonun iç fazında yer alırsa köpük, dış fazında yer alırsa sprey şeklindedir. Köpük sistemi, emülsiyonlarda kullanılan itici gazın formülasyon özelliğine bağlı olarak stabil ve çabuk kırılan köpük şeklinde olabilir. İtici gazın, emülsiyonun iç fazında olması halinde kalıcı köpükler, dış fazında olması halinde ise çabuk kırılan köpükler oluşur. Kontraseptif amaçlı vajinal olarak kullanılan köpük

aerosollerde CFC 12/114 kullanılmasına izin verilmektedir.

## 2. Derişik ve itici gazın ayrı olduğu sistemler

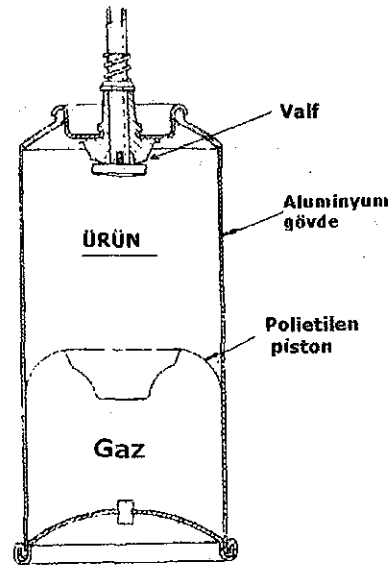
Bu sistemlerde itici gaz üründen bir bariyer ile ayrılmıştır. Bariyerin dışındaki basınç ürünün kaptan püskürtülmesini sağlamaktadır.

### a. Piston sistemleri

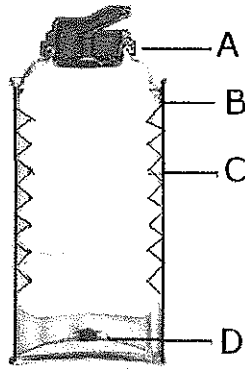
Yarı katı bir ürünün aerosol kabından tamamının püskürtülmesi mümkün olmadığından, piston tipi aerosol sistemler geliştirilmiştir. Piston sistemlerinde, alüminyum kabi ikiye ayıran polietilenden yapılmış bir piston bulunur. Uygulanan basınçla (90-100 psig) itici gaz (azot veya sıvılaştırılmış hidrokarbon) pistonu yukarıya iter, valf açıldığı zaman ürün püskürür. Şekil 17.6'da piston aerosol sistemi görülmektedir. Pasta kremaları, krem peynir ve merhem gibi viskoz ürünlerin ambalajlanmasında kullanılmaktadır<sup>1,2,5</sup>.

### b. Plastik torba sistemler

Bu sistemlerde üç parçalı tenekeden yapılmış kab içinde ayrıca plastik bir torba bulunur (Şekil 17.7). Ürün plastik torba içine konur, itici gaz ambalaj kabının alt tarafına yerleştirilir. Ürün ile itici gaz arasında herhangi bir etkileşme yoktur. Plastik torbadan gazın kaçmasını önlemek ve ürünün püskürtülmesini engellemek için torba akordeon şeklinde olmalıdır. Bu tip sistemler krem, merhem ve jel gibi topikal farmasötik ürünlerin hazırlanmasında kullanılmaktadır.



Şekil 17.6 Piston aerosol sistemi<sup>1</sup>



Şekil 17.7 Plastik-torba aerosol sistemi<sup>1</sup>

- A, valf;  
B, standart üç bölümlü kap;  
C, plastik torba;  
D, gaz dolum bölümü

### c. Kutu içinde kutu sistem:

İç içe yerleştirilmiş iki alüminyum kaptan oluşur. İç kap dış kap içine yapıştırılmıştır ve gazın sıkı kapatılmasını sağlar. İtici gaz, kabın dibinden küçük bir delikten eklenir.

### 3. İnhalasyon yoluyla kullanılan aerosol sistemler

Aerosol sistemler inhalasyon amacıyla kullanımına göre de sınıflandırılmaktadırlar. İnhalasyon yolu ile ilaç taşınması amacıyla üç tip aerosol sistemi bulunmaktadır:

1. Ölçülü doz inhaler (ÖDİ)
2. Kuru toz inhaler (KTİ)
3. Nebulizörler

### 1. Ölçülü doz inhaler (ÖDİ):

Ölçülü doz inhaler oral veya nazal kullanım için tasarlanan farmasötik ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Genellikle bir ÖDİ sistemi, aktive edici kısım (aktüatör), ölçülü valf, süspansiyon veya çözeltiyi içeren basınçlı bir taşıyıcı kap ve itici gaz içermektedir (Şekil 17.8). ÖDİ sistem yüzlerce kez püskürtme yapabilir ve her püskürtmede 25 – 100 µL çözücü içinde 10 -100 µg disperse edilmiş etkin madde bulunmaktadır.

İlk ÖDİ ürünler 1956 yılında Rikers laboratuvarları tarafından geliştirilmiş ve piyasaya sunulmuştur<sup>7</sup>. Bugün pek çok ülkede, bronşiyal astım ve kronik solunum yolu hastalıklarında inhalasyon yolu ile tedavide ÖDİ ilk olarak düşünülen aerosol ilaç şeklidir.

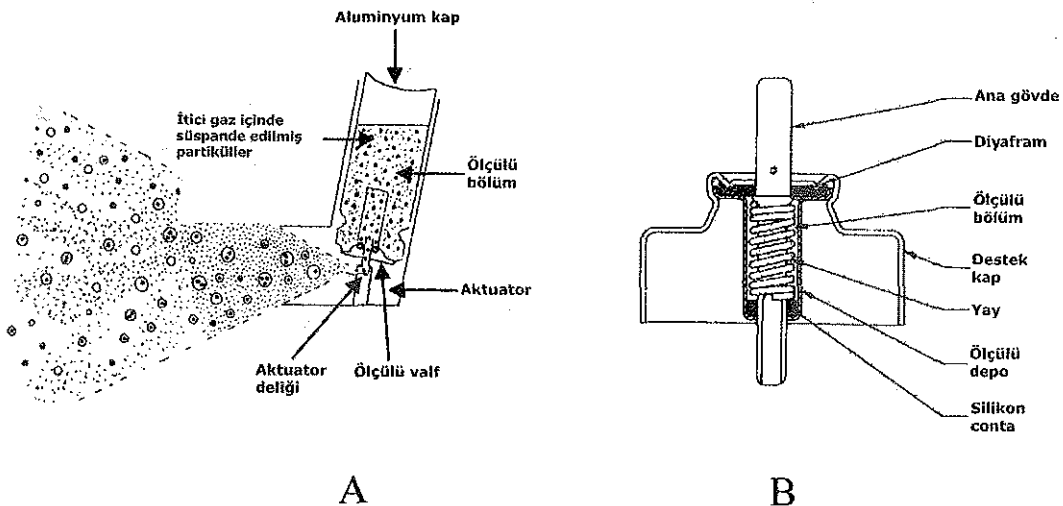
Tablo 17.6'da bugün piyasada en çok kullanılan ÖDİ sistemler ve içerikleri görülmektedir<sup>7</sup>.

Bir ÖDİ sistemde kullanılan ideal itici gaz aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır<sup>7,8,9</sup>:

- Toksik olmamalı
- Saf olmalı
- Kimyasal olarak stabil olmalı
- Kabul edilebilir tat ve kokuda olmalı
- Uygun buhar basıncına sahip olmalı
- Süspansiyonun stabilitesini sağlamak için uygun yoğunlukta olmalı
- Pahalı olmamalı

### ÖDİ formülasyonlarının hazırlanması

Genellikle ÖDİ formülasyonları süspansiyon veya çözelti şeklinde hazırlanmaktadır. En fazla tercih edilen



Şekil 17.8 (A) Ölçülü doz inhaler sistemi, (B) Ölçülü valf<sup>4</sup>

**Tablo 17.6** Tedavide kullanılan ÖDİ sistemler ve içerikleri<sup>9</sup>

Terapötik Etki	Etkin Madde	Yüzey etkin madde/ yardımcı madde	İtici gaz	Formülasyon tipi
<b>Bronkodilatörler</b>				
Maxair	Pirbuterol asetat	Sorbitan trioleat	CFC 11, CFC 12	Süspansiyon
Proventil	Albuterol sulfat	Oleik asit	CFC 11, CFC 12	Süspansiyon
Proventil HFA	Albuterol sulfat	Oleik asit	HFA 143a, etanol	Süspansiyon
<b>Kortikosteroidler</b>				
Beclovent	Beklametazon	Oleik asit	CFC 11, CFC 12	Süspansiyon
Flovent 44	Flutikason propionat		CFC 11, CFC 12	Süspansiyon
QVAR 50, 100	Beklametazon		HFA 143a, etanol	Çözelti
<b>Antienflamatuvar</b>				
Intal	Kromolin sodyum	Sorbitan trioleat	CFC 11, CFC 12	Süspansiyon
Tilade	Nedokromil sodyum	Sorbitan trioleat	CFC 11, CFC 12	Süspansiyon

yöntem ise, mikronize edilmiş etkin maddenin sıvı itici gaz içinde süspand edilmesidir. Bazı durumlarda dispersiyonun özelliklerini iyileştirmek için, yüzey etkin madde ve/veya yardımcı çözücü ilavesi gerekmektedir. Yüzey etkin maddenin partikül büyüklüğü ıslanabilirliği etkileyeceği için, uygun yüzey etkin madde seçimi çok önemlidir. Hidrofloroalkan (HFA) itici gazlarının çok zayıf çözücü özelliklerine rağmen, ÖDİ formülasyonlarının hazırlanmasında, CFC itici gazlarına göre kullanımları daha çok tercih edilmektedir<sup>10</sup>.

#### HFA içeren çözelti ÖDİ formülasyonları

Etkin madde doğrudan sıvılaştırılmış itici gaz içinde yada itici gaz yardımcı çözücü (kosolvan) karışımında çözülür. Yardımcı çözücü olarak genellikle etanol kullanılır. Çözelti formülasyonlarında genelde etkin maddenin noniyonik şekli tercih edilir<sup>11</sup>. HFA'nın çözücü özelliği çok zayıf olduğu için çok az sayıda etkin madde (örneğin beklometazon dipropiyonat) tamamıyla itici gaz içinde çözünür<sup>12</sup>.

#### HFA içeren çözelti ÖDİ formülasyonlarının üstünlükleri<sup>7</sup>:

1. Aynı miktardaki HFA içeren süspansiyona göre akciğerde daha fazla birikirler.
2. Formülasyonda partikül büyümesi gözlenmez.
3. Dolum işlemi süspansiyonlara göre daha basittir.

#### HFA içeren çözelti ÖDİ formülasyonlarının sakıncaları<sup>7</sup>:

1. Çözelti şeklindeki üründe özellikle düşük dozda ilaç kullanıldığında, valf bileşenlerinde etkin madde kaybı daha fazla olur.
2. Yardımcı çözücü olarak etanol dışındaki maddelerin kullanımı sınırlıdır.
3. Etkin maddeyi çözmek için çok fazla etanol kullanıldığında buhar basıncı yeterli püskürtmeyi sağlayacak seviyenin altına düşebilir.
4. Kimyasal stabilitesinde düşme gözlenebilir.

#### HFA içeren süspansiyon ÖDİ formülasyonları

Mikronize etkin maddenin HFA itici gazında veya HFA itici gazlar karışımında süspansiyonu hazırlanır. Hazırlanışı kolaydır ve formülasyonda yardımcı maddelere gerek duyulmaz. Formülasyonun etkinliği kullanılan etkin madde ve itici gazın özelliklerine bağlıdır. Etkin maddenin yoğunluğunun itici gazdan fazla olduğu durumlarda süspansiyonda çökme gözlenebilir. Stabil olmayan bir süspansiyon formülasyonunun püskürtülen doz ve partikül büyüklüğü özellikleri değişebilir<sup>7</sup>.

Süspansiyon formülasyonlarının stabilitesini tayin etmek için sedimentasyon hızı ve yüksekliği, partikül büyüklüğü ve içerik tekdüzeliği testi yapılır. Sürfaktan ilave edilerek etkin madde ile kompleks oluşturmanın çözünürlük ve stabiliteyi artırmak için alternatif bir yaklaşım olacağı önerilmektedir<sup>7,9,13</sup>.

#### Kalite kontrol

ÖDİ ürünlerinin kalite kontrol testleri üretim sırasındaki işlem içi (in process) kontrolleri ve üretim sonrası ya-

pılan kontrolleri içerir. Bu testler aerosol sistemi oluşturan herbir parça üzerinde yapılmaktadır. Alüminyum kaplarda, boyut, ağırlık, kuvvet ve temizlik kontrolü yapılmaktadır. Kuvvet testi, üretici firma tarafından hidrolik basınç testi yapılarak gözlenir. Ölçülü valf, ürünün etkinliğini ölçmede kullanılan en önemli bölümdür.

Monte edilmeyen valf bileşenlerinde boyut doğruluğu ve yüzey kalitesi test edilirken, monte edilen valflerde doğru ölçüm ve formülasyonun taşınıp taşınmadığı kontrol edilir.

Partikül büyüklüğü ölçümü ve püskürtülen doz özellikleri ÖDİ sistemin kalitesini göstermek için yapılan in vitro testlerdir. Partikül büyüklüğü dağılımının incelenmesi ÖDİ ve diğer inhaler ürünlerde uygulanan en önemli testlerden biridir. Sprey damlacık büyüklüğü, akciğerlerde depolanma bölgesini ve miktarını etkilemektedir. Sprey damlacıkları aynı zamanda mikroskopik olarak da analiz edilmektedirler. Bu amaçla mikroskopik lazer holografi ve lazer video görüntüleme teknikleri kullanılarak damlacık büyüklüğü dağılımı ölçülebilir<sup>7,12</sup>.

Bir ÖDİ sistemin in vivo yararlılığını ölçmek için farmakokinetik/ farmakodinamik testler yapılır. Farmakokinetik çalışmalarda plazmadaki ilaç derişimi izlenirken, farmakodinamik çalışmalarda fizyolojik işaretleyici derişimleri ve bunların klinik yararlılık ve toksisite çalışmaları ile korelasyonu incelenir<sup>9</sup>.

## 2. Kuru toz inhaler (KTİ)

İlk kuru toz inhaler (KTİ) sistem 1960-1970 yıllarında, kloroflorokarbon (CFC) itici gazlarının ozon tabakasına vermiş olduğu zarardan dolayı ÖDİ sistemlere alternatif olarak geliştirilmiştir<sup>14</sup>.

Kuru toz ağızdan inhalasyonla akciğer dokularına hedeflendirilir. Akciğerlere ilaç taşıyan tüm sistemlerde başlıca amaç, istenilen miktarda ilacı tekrarlanabilir olarak akciğer dokularına hedeflemektir. KTİ sistemler yalnızca toz etkin madde veya etkin madde ile yardımcı maddenin karıştırılmasıyla hazırlanır. Yardımcı madde olarak genelde laktoz kullanılır. Turbahaler® sadece toz etkin madde (budenosit) içeren KTİ sistemlere örnek olarak verilebilir<sup>15</sup>. Tablo 17.7'de piyasada bulunana KTİ sistemlere örnekler verilmiştir.

**Tablo 17.7** Piyasada bulunan kuru toz inhaler sistemler<sup>15</sup>

İsim	Üretici Firma	Ambalaj tipi
Pulvinal®	Chiesi	Rezervuar
Easyhaler®	Orion	Rezervuar
Clickhaler®	ML Labs	Rezervuar
Discus®	Glaxo	Çok dozlu blister
Monohaler®	Astra	Tek doz
AIR®	Alkermes	Tek Doz
Spiros®	Dra	Çok dozlu blister

Tozu paketten çekip alabilmek için bir enerji gerekmektedir. Bu enerji hastanın soluma fonksiyonu ile gerçekleştirilir. Bazı durumlarda ise, gerekli enerji hastanın aleti harekete geçirmesi ile sağlanır.

Gelecek yıllarda, kuru toz inhalasyon sisteminin pek çok antibiyotik, analjezik, antikor, hormonlar, proteinler ve gen tedavisi için iyi bir taşıyıcı sistem olacağı bildirilmektedir<sup>15,16</sup>.

KTİ sistemlerinin hazırlanmasında, etkin maddenin özellikleri, tozun formülasyonu, tozun üretim işlemi ve ambalajlama gibi pek çok faktör etkilidir. KTİ sistemlerde partikül boyutunun 1-5 µm arasında olması istenir<sup>15</sup>. Çok küçük partikül boyutuna sahip tozlarda akış ve içerik tek düzeliği problemi görülmektedir. Formülasyonların hazırlanmasında yardımcı madde kullanılması bu problemleri ortadan kaldırmaktadır. Küçük partikül boyutuna sahip tozlar öğütme veya püskürterek kurutma yolu ile elde edilir. Amorf yapıdaki tozlar fiziksel ve kimyasal olarak stabilite problemi gösterdikleri için, kuru toz inhaler formülasyonların kristal halde olması istenir. Ancak sıvı fazdan püskürterek veya dondurarak kurutma yöntemi ile elde edilen kuru toz partiküller amorf yapıdadır. Amorf tozlarla hazırlanan formülasyonların stabilitesi için camsı geçiş sıcaklığının (Tg) altında saklanması veya taşınma ve saklama sırasında nemden korunması gerekmektedir<sup>8,16</sup>.

Kuru toz inhaler sistemde, tozların sadece partikül büyüklüğünün ölçülmesi yeterli değildir. Tozların yığın özellikleri de (partikül büyüklüğü, partikül büyüklüğü dağılımı, küme dansitesi ve yüzey alan) tozların akışını, sıkışabilirliğini ve aerosol sistemin etkinliğini belirlemektedir. Partikülün büyüklüğü, yoğunluğu ve şekli, akciğerde istenilen bölgede alıkonmasını belirler<sup>16</sup>.

### Kuru toz inhaler formülasyonların hazırlanması

KTI sistemlerin hazırlanmasında en önemli faktör üretilen tozun akciğerlerde tutunmasıdır. Çok ince toz partiküllerin üretilmesi tekrarlanabilirlik açısından zordur. Dolayısıyla ince toz partiküllerin kontrollü üretimi için etkin maddenin yapısına bağlı olarak, farklı hazırlama teknikleri önerilmektedir. Bu tekniklerden en çok kullanılanı öğütme ve karıştırma'dır. Son yıllarda ise püskürterek kurutmada en çok tercih edilen yöntemdir<sup>13,16</sup>.

#### 1. Kontrollü kristalizasyon veya çökme

Pek çok farmasötik ürün, üretim işleminin son basamağı olan kristallenme yolu ile elde edilmektedir. Kristallenmiş ürünün partikül boyutu çok büyüktür ve bu boyutun küçültülmesi gereklidir.

#### 2. Öğütme

Kaba partiküllerin boyutlarının yüksek enerji kullanılarak 5 µm ve daha ufak boyuta küçültülmesidir. Öğütme için sıvı enerji vebilyalı değirmenler kullanılmaktadır. Inhalasyon yoluyla kullanılan sistemlerde partikül boyutunu küçültmek uzun yıllardan beri kullanılan bir tekniktir. Ancak son yıllarda, seriler arasında tekrarlanabilirlik ve stabilite problemleri görülmektedir. Öğütme işleminin kontrol edilmesi ile bu sorunun daha azaltılacağı bildirilmektedir. Öğütme işlemindeki bu sorunlar ilaç firmalarını alternatif yol aramaya itmektedir.

#### 3. Karıştırma

Küçük boyutlu kohesif partiküllerin akışkanlığını, dolulukunu ve dağılılırılığını artırmak için, etkin madde büyük partikül boyutuna sahip yardımcı maddelerle karıştırılır. Yaklaşık 60 µm boyutundaki yardımcı maddeler 5 µm'den daha küçük etkin maddelerle karıştırıldığında küçük partiküller büyük partiküllerin yüzeyine yapışmaktadır. Etkin madde ile yardımcı madde arasındaki adhezyon kuvveti, ürünün saklanması sırasında ayrışmasını önleyecek şekilde kuvvetli olmalıdır. Ürünün kalitesi, karışımı oluşturan etkin madde, yardımcı maddeler ve karıştırma işlemine bağlıdır.

#### 4. Püskürterek kurutma

Püskürterek kurutma tekniği de kuru toz inhaler hazırlamak için kullanılan önemli tekniklerden biridir. Püskürtme işlem parametrelerinin kontrol altına alınmasıyla dar partikül büyüklüğü dağılımı elde edilmektedir.

#### 5. Liyofilizasyon

Pahalı bir yöntem olmasına rağmen stabilite problemi olan maddeler için oldukça iyi sonuçlar vermektedir. Liyofilizasyon tekniği ile kuru toz hazırlama işlemi uzundur, ancak bu yöntemle tozun katı hal kontrolünün daha kolay olduğu belirtilmektedir<sup>16</sup>.

#### Ambalaj

Kuru tozların ambalajlanmasında en önemli unsur gerçek dozun hastaya verilebilmesidir<sup>16</sup>.

Kuru toz ilaç üç şekilde ambalajlanır:

- 1. Tek dozlu sistemler:** Her doz bireysel olarak jelatin kapsüllere doldurulmuştur ve kullanımdan önce kapsül inhaler sisteme yerleştirilir. Spinhaler® (sodyum kromoglycate) ve Rotahaler® (salbutamol -beklometazon) tek dozlu sistemlere örnek olarak verilebilir.
- 2. Çoklu tek doz sistemler:** Çok sayıda bireysel doz çoklu jelatin kapsüllere konur veya blister olarak ambalajlanırlar. Aerohaler® (fenoterol-ıpratropium bromür) ve Diskus® (salmeterol) çoklu tek doz sistemlere örnek verilebilir. Toz deposunda çok sayıda doz saklanır.
- 3. Çok dozlu sistemler:** İlaç inhaler sistemin toz deposunda saklanır ve ölçülü olarak bireysel dozlar uygulanır. Turbahaler® (budesonide) ve Easyhaler® (salbutamol sulfat) Diskhaler® (Şekil 17.9) çok dozlu sistemlere örnek olarak verilebilir.



Şekil 17.9 Diskhaler® KTI sistemi<sup>17</sup>

### 3. Nebülizörler

Nebülizörler akciğerlere ilaç taşınmasında kullanılan ve genellikle hastanede yatan hastaların kullanımı için uygun olan aerosol ürünlerdir. Çok ince sıvı partiküllerin gaz içinde disperse edilmesiyle hazırlanırlar<sup>8</sup>.

Ticari olarak jet ve ultrasonik olmak üzere iki tip nebülizör bulunmaktadır (Şekil 17.10 ve 17.11).

#### 3.1 Jet nebülizör:

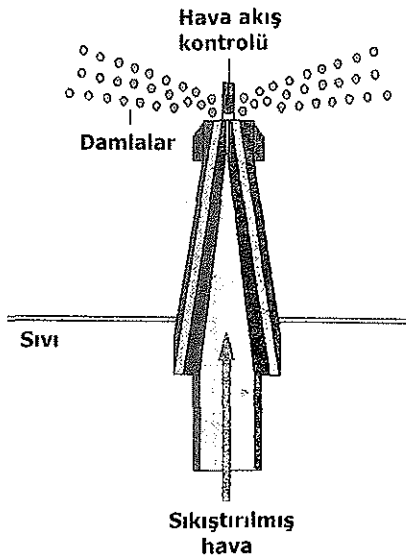
Jet nebülizör sistemler, solunum yolu hastalıklarını gerek klinikte gerekse evde tedavi etmek için kullanılmaktadırlar. Sistem sıvı ilaç çözeltisinin sıkıştırılmış gaz yardımı ile küçük bir delikten geçirilerek damlacıklara ayrılması sonucu çalışmaktadır<sup>4</sup>. Damlacıkların büyüklüğü, ilacı püskürtmek için kullanılan kinetik enerjiye, püskürtülen delik çapına ve sıvı formülasyonun fiziksel özelliklerine (viskozite, yüzey gerilimi) bağlı olarak değişmektedir. Bir jet nebülizör'de kullanılan hava basıncı 20—40 psi'dir. Nebulizör sistemlerde etkin maddenin taşınması ve partikül büyüklüğü en önemli parametrelerdir. Bir nebülizör sistemle ürünün taşınma yararlılığı aşağıdaki eşitlikle bulunur<sup>12,18</sup>:

$$E = \frac{M_p - M_d}{M_p} \quad (17.7)$$

E: İlaç taşıma verimi

M<sub>p</sub>: Püskürtme yapmadan önce nebülizöre yüklenen ilaç miktarı (mg)

M<sub>d</sub>: Püskürtmeden sonra nebülizörde kalan ilaç miktarı (mg)

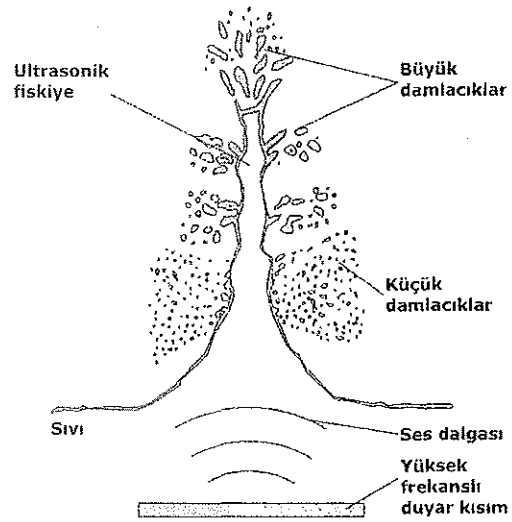


Şekil 17.10 Jet nebülizör sisteminde damlacık dağılımı mekanizması<sup>5</sup>

#### 3.2. Ultrasonik nebülizör:

Ultrasonik nebülizörler, bir elektrik akımı yardımı ile ses dalgaları üretir; bu da suyun damlacıklara ayrışmasına neden olan sıvı titreşimini sağlar. Bu nebülizör sistem, 1960 yılından beri kullanılsa da, jet nebülizör ve basınçlı ÖD'ler kadar yaygın kullanılmamaktadır. Jet nebülizörle kıyaslandığında dışarıya püskürtülen ilaç miktarı daha fazla ve daha büyük partikül dağılımına sahiptir<sup>18</sup> (Şekil 17.11).

Ultrasonik nebülizördeki depo sıcaklığı kullanım sırasında, hızla artmakta bunun da etkin maddenin parçalanmasına neden olabileceği bildirilmektedir<sup>19</sup>.



Şekil 17.11 Ultrasonik nebülizörde damlacık dağılımı mekanizması<sup>5</sup>

#### Aerosollerin Üretimi ve Doldurulması<sup>5,6</sup>

Aerosollerin üretiminde soğukta doldurma, basınçla doldurma ve sıkıştırılmış gazla doldurma yöntemleri kullanılmaktadır.

**1. Soğukta doldurma yöntemi:** Etkin maddeyi içeren çözelti veya süspansiyon bir tank içerisinde -60°C'ye kadar soğutulur. Üzerine soğutulmuş haldeki itici gaz ilave edilir. Ürün doğrudan soğuk aerosol kabına doldurulur ve valf sistemi yerleştirilerek kapatılır.

Ölçülü doz ve nasal aerosollerin doldurulmasında tercih edilen bir yöntemdir. Yöntemin en önemli avantajı basit olması ve minimum değişikliklerle her valf için uygun olmasıdır. Çok yüksek enerjiye ihtiyaç duyulması ve itici gazın buharlaşmasına bağlı olarak doluluklarının düzensiz olması yöntemin dezavantajı olarak belirtilmektedir.

**2. Basınçla doldurma yöntemi:** Farmasötik aerosollerin doldurulmasında tercih edilen bir yöntemdir. Basınç altında dolum genellikle oda sıcaklığında yapılır. Çözelti veya süspansiyon içeren konsantrat uçucu çözelti veya itici gazın buharlaşmasını önlemek için yavaşça soğutulur (15 – 20°C). Daha sonra ana kaba dökülerek valf kapatılır. İtici gaz valf üstündeki bir delikten doldurulur veya valf kapağının altından doldurulur.

**3. Sıkıştırılmış gazla doldurma yöntemi:** Yoğun ürün aerosol kabına konularak valf kapatılır. Bir vakum pompasıyla aerosol kabının havası alınır. Doldurma başlığı valf deliğine sokularak aerosol kabına gaz akışı sağlanır. Aerosol kabı içindeki basınç istenilen seviyeye ulaştığında gaz akışı durur.

### Aerosol Kabı Üzerindeki Uyarılar<sup>20,21</sup>

Basınçla spreylenmiş hazırlanmış vücut deodorantı, traş köpüğü, saç spreyi, oda deodorantı ve mobilya cilası gibi ürünlerin ambalajları üzerinde bazı uyarıların yer alması zorunludur. Dikkat başlığı altında genellikle aşağıdaki uyarılara rastlanır:

- Kutu basınçlıdır. Doğrudan güneş ışığına ve 50°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız. Boşaldıktan sonra bile kutuyu delmeyiniz, yakmayınız.
- Aleve veya kızgın cisimlerin üzerine püskürtmeyiniz. Sigara içerken kullanmayınız.
- Doğrudan solumayınız ve gözünüzü koruyunuz.
- Çocuklarda uzak tutunuz.

### Aerosollerde Yapılan Kalite Kontrol Testler<sup>22</sup>

#### 1. Topikal aerosollerde yapılan denetimler:

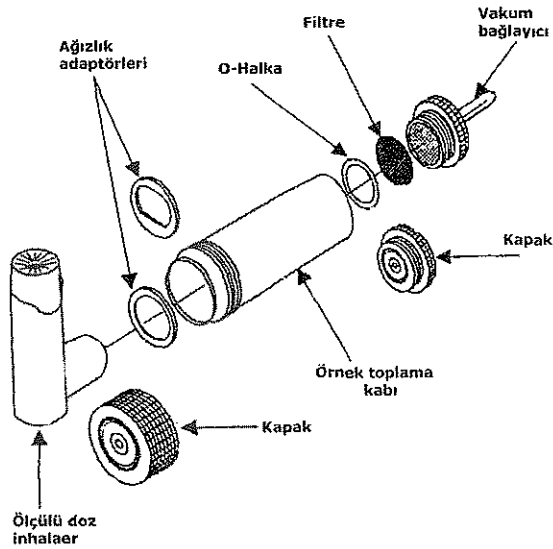
- Ürünün taşınan miktarı ve ürün taşınma hızı:** Yalnızca sürekli valf bulunan aerosol kaplarına uygulanır.
- Basınç testi:** Yalnızca sürekli valf bulunan aerosol kaplarına uygulanır.
- Minimum dolum testi:** Yalnızca sürekli valf bulunan aerosol kaplarına uygulanır.
- Sızma testi:** Yalnızca sürekli valf bulunan aerosol kaplarına uygulanır.

- Herbir kaptaki püskürtme sayısı:** Ölçülü doz valfi bulunan aerosol kaplarına uygulanır.

#### 2. Ölçülü doz aerosollerde (ÖDİ) yapılan denetimler:

Ölçülü doz aerosol sistemlerinde ürün denetimleri olarak yapılan testlerin çoğu katı ilaç şekillerinde yapılan testlere benzemektedir. Tanıma, miktar tayini, mikroorganizma tayini, nem içeriği, parçalanma ürünleri ve safsızlık tayini etkin madde üzerinde yapılan testlerdir. Bitmiş üründe ise aşağıdaki testler yapılmaktadır:

**a. Birim spreyl içeriği:** Bu test Amerikan Farmakopesinde (USP 27) kayıtlıdır<sup>22</sup>. Hasta tarafından adaptör vasıtasıyla her bir dozda alınan ortalama etkin madde miktarı bulunur. Herbir püskürtmedeki dozu tayin edebilmek için, USP 27 ve Avrupa Farmakopesi tarafından önerilen örnek toplama kabı şekil 17.12'de görülmektedir<sup>22,23</sup>.



Şekil 17.12 Aerosol örnek toplama kabı<sup>22</sup>

**b. Sızma hızı:** USP 27'de kayıtlı bir testtir<sup>22</sup>. Bir yıl boyunca aerosol kabındaki ortalama ağırlık kaybı tespit edilir. Ölçülü doz valflerinde çok sayıda sızdırmayan contalar bulunduğu için, bu test contaların düzgün çalışıp çalışmadığını kontrol etmek için yapılmaktadır.

**c. İçerik tek düzeligi:** Bu test ile aynı seriden, ancak farklı kapların ağzından her bir püskürtmedeki etkin madde miktarı bulunur. FDA kılavuzuna göre test edilen aerosol kaplarından % 90'ı etiket dozunun %



80-120 arasında etkin madde taşınmalıdır. Tüm aerosol kapları test edildiğinde ise, etiket dozunun % 75-125'i arasında etkin madde bulunmalıdır<sup>24</sup>.

**d. Herbir kaptaki doz sayısı tayini:** Her kaptaki püskürtme sayısı bulunur.

**e. Sprey şekli:** Bu test bir aerosol kabından ölçülü valf, ağız adaptörü ve formülasyonun özelliğine bağlı olarak püskürtülen spreyn şeklini belirlemek için yapılır.

**f. Valf taşıma kontrolü:** Bu testte valf aracılığı ile taşınan ürün miktarının tekrarlanabilirliği kontrol edilir.

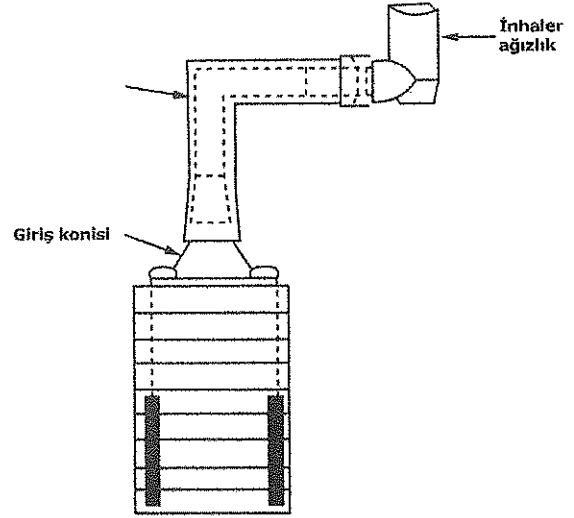
**g. Partikül büyüklüğü ve dağılımı testi:** Ölçülü doz aerosollerde ve diğer inhalasyon ürünlerinde partikül büyüklüğü dağılımının karakterizasyonu ve kalite kontrolü uygulanan en önemli testlerden biridir. Aerosol sistemlerde partikül büyüklüğü tayini için iki farklı yöntem kullanılmaktadır<sup>7,12</sup>.

- Optik (lazer) yöntem
- "Inertial impaction" yöntemi

**Optik (lazer) yöntemi:** Kalitatif ölçüm için uygun bir yöntemdir. Küçük miktarlardaki örneklerde çok detaylı ve hızlı sonuç alınır. Ancak alınan sonuç aerosol kabındaki tüm ürünü temsil etmez. Yöntemin diğer bir sakıncası ise, ilacı oluşturan partiküller yardımcı madde veya diğer madde partiküllerinden ayırt edilemez. Bugün ilaç endüstrisinde mikroskopik lazer holografi ve lazer difraksiyon aleti kullanılarak damlacık büyüklüğü dağılımı tayin edilmektedir. Damlacık büyüklüğü dağılımı akciğerler de toplanan ilaç miktarı ve ilacın akciğerin hangi bölgelerinde biriktiğini göstermesi açısından önemlidir.

**"Inertial impaction" yöntemi:** Partikül büyüklüğü dağılımını tayin etmek için kullanılan bir yöntemdir. Çok fazla miktarda örnek tayini yapıldığı için, özellikle ÖDİ sistemlerin partikül büyüklüğü tayininde kullanılır. Bu yöntemin avantajı aerodinamik ölçüm yapılması, yani partikül şekli ve yoğunluğu dikkate alınarak ölçüm yapılmasıdır. Partiküllerin aerodinamik çapı Stokes eşitliği kullanılarak hesaplanır. Anderson Cascade Impactor, partikül büyüklüğü dağılımını tayin etmek için en çok kullanılan alettir (Şekil 17.13). Bu alette partiküller hava akımı ile açıklıklardan geçerek farklı partikül boyutuna

sahip eleklerde toplanırlar. Ağır ve büyük partiküller en alttaki geniş çaplı toplama kabında toplanır.



Şekil 17.13 Anderson Cascade Impactor<sup>7</sup>

### 3. Kuru toz inhaler sistemler (KTİ) de yapılan kalite kontrol testleri<sup>15</sup>

- Görünüş ve renk
- Nem içeriği
- Rezervuara dolan tozun ağırlık tayini
- Miktar tayini
- Safsızlıklar ve parçalanma ürünleri
- Ürün performans testi

Bir KTİ sistemin performansı in vitro olarak iki şekilde incelenir:

1. **Taşınan ilacın içerik tekdüzeliği:** KTİ sistemlerden ilacın taşınmasını kontrol etmek için yapılan bir testtir. Püskürtülen doz bir filtrede tutularak ölçülür, inhaler sistemde kalan doz ayrıca ölçülerek gerekli doz ve gösterdiği değişkenlik hesaplanır.
2. **Partikül büyüklüğü dağılımının aerodinamik tayini:** USP 27'ye göre büyüklük dağılımı kütle ortalama aerodinamik çapı (KOAÇ) ve geometrik standart sapma (GSS) hesaplanarak bulunur<sup>22</sup>. KOAÇ aerosollerin aerodinamik büyüklüğünü gösteren bir istatistiksel ölçümdür. Kütle ağırlığına göre partikül büyüklüğü dağılımını iki eşit parçaya bölen çap olarak tanımlanır.

**Tablo 17.8** KTI sistemlerde kalite kontrol testi<sup>15</sup>

Farmakope	İlk test (N=10)	İkinci test (İlave 20)
<b>Amerikan</b>	10 testten ancak 1 tanesi etiket dozunun % 75-125'ini geçebilir. Hiçbiri % 65-135'ini geçmemeli, eğer 2-3 tanesi % 75-125 sınırı dışında ve hiçbiri % 65-135 sınırını aşmıyorsa ikinci test yapılır.	30 testten ancak 3 tanesi etiket dozunun % 75-125'ini geçebilir, hiçbiri % 65-135 sınırını geçmemeli
<b>İngiliz</b>	10 testten ancak 1 tanesi ortalama değer % 75-125'ini geçebilir. Hiçbiri % 65-135'ini geçmemeli, eğer 2-3 tanesi % 75-125 sınırı dışında ve hiçbiri % 65-135 sınırını aşmıyorsa ikinci test yapılır	30 testten ancak 3 tanesi ortalama değer % 75-125'ini geçebilir, hiçbiri % 65-135 sınırını geçmemeli
<b>Avrupa</b>	10 testten ancak 1 tanesi ortalama değer % 75-125'ini geçmemeli, hiçbiri ortalama değer % 65-135 sınırını geçmemeli. Eğer 2-3 tanesi % 75-125 sınırı dışında ve hiçbiri % 65-135 sınırını aşmıyorsa ikinci test yapılır	30 testten ancak 3 tanesi ortalama değer % 75-125'ini geçebilir, hiçbiri % 65-135 sınırını geçmemeli
<b>FDA</b>	10 testten ancak 1 tanesi etiket dozunun % 80-120'ini geçmemeli. Hiçbiri % 75-125'ini geçmemeli, eğer 2-3 tanesi % 80-120 sınırı dışında ve hiçbiri % 75-125 sınırını aşmıyorsa ikinci test yapılır	30 testten ancak 3 tanesi etiket dozunun % 80-120'ini geçebilir, hiçbiri % 65-135 sınırını geçmemeli
<b>Japon</b>	Spesifikasyon yok	

Her iki denetime ait ürün spesifikasyonları USP 27, Avrupa Farmakopesi ve FDA kılavuzunda belirtilmiştir<sup>22,23,24</sup>. Tüm aerosol performans testlerinin belirli sıcaklık ve nem koşullarında yapılması önerilmektedir. Taşınan ilacın içerik tekdüzeliğine ait istekler Amerikan Avrupa ve İngiliz Farmakopelerinde farklıdır<sup>15</sup>. Amerikan Farmakopesi ve FDA kılavuzunda kabul edilme sınırları daha dardır. Tablo 17.8'de dört farmakope ve FDA kılavuzu arasındaki farklılıklar görülmektedir<sup>16</sup>.

KTI sistemlerde ilaç taşınmasını kontrol etmek için in vivo testler de yapılmaktadır. Püskürtülen dozun akciğerlerin farklı bölgelerinde dağılan miktarı, radyonüklit görüntüleme tekniği kullanılarak bulunmaktadır. Uygun gama ışınlarını absorbe eden radyonüklit formülasyona ilave edilir ve akciğerlerdeki ilaç miktarı gamasintigrafi, SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) veya PET (pozitron emisyon tomografi) teknikleriyle tayin edilir<sup>4,25</sup>.

### Kaynaklar

1. Sciarra JJ, "Aerosols", Remington: The Science and Practice of Pharmaceuticals, (Ed: AR Gennaro), Mack Pub Com. Vol II, Pennsylvania, 1995, s.1676-1692.
2. Sciarra JJ, Sciarra, CJ, "Aerosols", Remington: The Science and Practice of Pharmaceuticals, (Ed: AR Gennaro), Lippincot Williams & Wilkins, Maryland, 2000, s.963- 979.
3. Dalby R, Suman J, "Inhalation therapy technological milestones in asthma treatment", Adv. Drug Del., 55, 779-791, 2003.
4. Hickey AJ, "Delivery of drugs by the pulmonary route", Modern Pharmaceutics, 4<sup>th</sup> (Ed., Ed: GS Banker, CT Rhodes), Marcel Dekker Inc., New York, , 2002, s.479-499.
5. Sciarra JJ, "Pharmaceutical aerosols", Modern Pharmaceutics, (Ed: GS Banker), CT Rhodes, Marcel Dekker Inc., Newyork, 1996, s. 547-574.
6. Sciarra JJ, Cutie AJ, Pharmaceutical Aerosols The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, (Ed: L Lachman, HA Lieberman, JL Kanlg), Lea&Febiger, Philadelphia, 1986, s.589-618.

7. Munro SJM, Cripps AL, "Metered Dose Inhalers", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology", (Ed: J Swarbrick, JC Boylan), Vol II, Marcel Dekker Inc., New York, s.1735-1752, 2002.
8. Dalby RN, Hickey AJ, and Tiano SL. "Medical Devices for the Delivery of Therapeutics Aerosols to the Lungs", (Ed: AJ Hickey), Marcel Dekker Inc., New York, 1996, s.442-472.
9. Smyth HDC, "The influence of formulation variables on the performance of alternative propellant-driven metered dose inhalers", *Adv. Drug Del.*, 55, 807-828 2003.
10. Vervaet C, Byron PR, "Drug-surfactant-propellant interactions in HFA formulations", *Int.J.Pharm.*, 186, 13-30, 1999.
11. Ruffin RE, Southcott AM, "Chlorofluoro- carbon-free inhalation devices in asthma: Are there clinical implications?", *Biodrugs*, 10, 91-96, 1998.
12. Wright P, "Inhalation dosage forms", *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, (Ed: M Gibson), InterPharm/ CRC, New York, 2004, s.355-378.
13. Harnor KJ, Perkins AC, Wastie M, Wilson CG, Sius EE, Freely LC, Farr SJ, "Effect of vapor pressure on the deposition pattern from solution phase metered dose inhalers", *Int.J.Pharm.*, 95, 111-116, 1993.
14. Smith, IJ, Billings, MP, "The inhalers of the future? A review of dry powder devices on the market", *Pulm.Pharmacol.Ther.*, 16, 79-95, 2003.
15. Newman SP, Busse WW, "Evaluation of dry powder inhaler design, formulation, and performance", *Respiratory Medicine*, 96, 293-304, 2002.
16. Campen LV, Venthoye G, "Inhalation, dry powder", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Ed. J Swarbrick, JC Boylan), Vol II, Marcel Dekker Inc., New York, 2002, s.1529-1544.
17. <http://www.asthma.ca/adults/treatment/diskhaler.php>
18. Placke ME, Ding J, Zimlich WC, "Inhalation, liquids", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, (Ed. J Swarbrick, JC Boylan), Vol II, Marcel Dekker Inc., New York, s.1545-1572, 2002.
19. Greenspan BJ, "Ultrasonic and electrohydrodynamic methods for aerosol generation", *Inhalation Aerosols*, (Ed: AJ Hickey), Marcel Dekker, Inc., New York, 1996, s. 313-335.
20. Gönül N, "Aerosol Sistemler", *Farmasötik Teknoloji-Temel Konular ve Dozaj şekilleri*, (Ed: AZ Gürsoy), Kontrollü Sağlık Sistemleri Derneği Yayını, 2004, s. 383-397
21. İzgu E, *Aerosoller, Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1984 s.160-174,.
22. *United States Pharmacopoeia (USP 27)*, The United State Pharmacopoeia Convention Inc., Rockville, MD 2003.
23. *European Pharmacopoeia, Fifth Edition*, Council of Europe, Strasbourg, France, 2005.
24. FDA Centre for Drug Evaluation and Research (CDER), *Draft Guidance for Industry Metered Dose Inhaler (MDI) and Dry Powder Inhaler (DPI) Drug Products*, Nov 1998.
25. Vidgren M, Arppe J, Vidgren P, Vainio P, Silvasti M, Tukiainen H, "Pulmonary deposition of  $^{99m}Tc$ -labelled salbutamol particles in healthy volunteers after inhalation from a metered-dose inhaler and from a novel multiple-dose inhaler", *S.T.P. Pharma Sci.*, 4, 29-31, 1994.