

SALBUTAMOL SÜLFATIN DEĞİŞİK ORTAMLARDA  
STABİLİTESİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR.

Ecz. Gülben VURUŞKAN/

Anadolu Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Lisansüstü Öğrenim Yönetmeliği Uyarınca  
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Prof.Dr. Erden GÜLER

Eylül 1989

## ÖZET

Bu çalışmada, salbutamol sülfatın parenteral preparatı hazırlanmış ve bunun stabilitesi incelenmiştir.

Stabilite çalışması, ampullerdeki salbutamol sülfatın spektrokolorimetrik miktar tayinine göre yapılmıştır. Ampuller değişik koşullarda (oda ısısında aydınlıkta, oda ısısında karanlıkta ve buzdolabında) 126 gün bekletilmiş ve oda ısısında bekletilen ampullerde salbutamol sülfat konsantrasyonunda bir miktar azalma tespit edilmiştir.

Buzdolabında bekletilen ampullerdeki salbutamol sülfatın oda ısısında aydınlıkta ve karanlıkta bekletilenlere göre daha stabil olduğu saptanmıştır.

## SUMMARY

The injectable preparation of salbutamol sulphate was prepared and its stability was investigated in this study.

The stability studies were achieved by using spectrophotometric assay of the salbutamol sulphate. The ampules prepared were stored at various conditions (room temperature in light, in dark and in refrigerator) for 126 days. Some degradation was observed in those stored at room temperature.

It was determined that the preparations stored in refrigerator were more stable than the others.

## TEŞEKKÜR

Bizlerden hiçbir zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen ve her konuda yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof.Dr. İhsan SARIKARDAŞOĞLU'na,

Çalışmalarımı yürütürken engin bir anlayış ve iyi niyet göstererek her zaman yardımcı olan, değerli bilgilerini esirgemeyen Danışman Hocam, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Erden GÜLER'e,

Her türlü olanaklarından yararlandığım Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof.Dr. Kemal Hüsnü Can BAŞER'e,

Değerli Hocalarım Sayın, Yard.Doç.Dr. Hadi BİLAÇ, Yard.Doç.Dr. Zeki USKAN, ve Yard.Doç.Dr. Yasemin YAZAN'a,

Her konuda ve her zaman yardımcı olan Farmasötik Teknolojisi Anabilim Dalı'nda, diğer Anabilim Dallarında ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi'nde görevli diğer hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Gösterdikleri büyük anlayış, maddi ve manevi destekleri ile hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Ailem'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET .....	iv
SUMMARY .....	v
TEŞEKKÜR .....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. KURAMSAL KISIM .....	3
2.1. Küçük Hacimli Parenteral Preparatlar Hakkında Genel Bilgiler .....	3
2.2. Stabilite Hakkında Genel Bilgiler .....	15
2.3. Salbutamol Sülfatın Fiziksel Özellikleri .....	23
2.4. Salbutamol Sülfatın Kimyasal Özellikleri .....	24
2.4.1. Tanınması .....	24
2.4.1.1. Renk testleri .....	24
2.4.1.2. Kristal testi .....	24
2.4.1.3. Kromatografisi .....	25
2.4.1.4. U.V. spektrumu .....	25
2.4.1.5. I.R. spektrumu .....	25
2.4.2. Miktar tayini .....	25
2.4.2.1. Titrimetrik yöntem .....	26
2.4.2.2. Spektrokolorimetrik yöntem ...	26
2.5. Salbutamol Sülfatın Farmakolojik Özellikleri .	28
2.6. Salbutamol Sülfatın Stabilitesi Üzerine Çalışmalar .....	35
3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER .....	40
3.1. Gereçler .....	40
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler .....	40
3.1.2. Kullanılan aletler .....	40
3.2. Yöntemler .....	40
3.2.1. Salbutamol sülfatın miktar tayini .....	40

## İÇİNDEKİLER (devam)

	<u>Sayfa</u>
3.2.2. Salbutamol sülfat ampullerinin hazırlanması .....	41
3.2.3. Hazırlanan ampullerde salbutamol sülfatın stabilitesi .....	43
3.2.4. Salbutamol sülfat ampullerinin ince tabaka kromatografisi .....	43
4. BULGULAR .....	44
4.1. Salbutamol Sülfatın U.V. Spektrumu ve Kalibrasyon Eğrisi .....	44
4.2. Salbutamol Sülfat Ampullerinin Kontrolü .....	46
4.3. Salbutamol Sülfat Ampullerinin Stabilitesi ..	46
4.4. Salbutamol Sülfat Ampullerinin İnce Tabaka Kromatografisi .....	52
5. SONUÇ VE TARTIŞMA .....	53
KAYNAKLAR DİZİNİ .....	55
ÖZGEÇMİŞ	

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Salbutamol sülfatın U.V. spektrumu.....	44
4.2. Salbutamol sülfatın kalibrasyon eğrisi.....	45
4.3. Oda ısısı ve aydınlıkta bekletilen ampullerin yüzde konsantrasyon-zaman eğrisi.....	50
4.4. Oda ısısı ve karanlıkta bekletilen ampullerin yüzde konsantrasyon-zaman eğrisi.....	50
4.5. Buzdolabında bekletilen ampullerin yüzde konsantrasyon-zaman eğrisi.....	51

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
4.1. Salbutamol sülfatın çeşitli konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerleri ( $\lambda$ max. 485 nm).....	45
4.2. Oda ısısında ve aydınlıkta bekletilen ampullerin zamana göre konsantrasyon ve $k_{gün}^{-1}$ değerleri.....	47
4.3. Oda ısısında ve karanlıkta bekletilen ampullerin zamana göre konsantrasyon ve $k_{gün}^{-1}$ değerleri.....	48
4.4. Buzdolabında bekletilen ampullerin zamana göre konsantrasyon ve $k_{gün}^{-1}$ değerleri.....	49
4.5. Üç değişik koşulda bekletilen ampullerin zamana göre % konsantrasyon, $k_{gün}^{-1}$ , $t_{1/2}$ ve $t_{90}$ değerleri.....	52
4.6. Ampullerin 126. günde yapılan ince tabaka kromatografisi sonuçlarına göre $R_{st}$ değerleri.....	52



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Salbutamol sülfat beta-2- adrenerjik reseptörler üzerine direkt etki eden oldukça etkili sempatomimetik bir ajandır(3). Solunum tıkanıklığı hastalığının sempatomatik tedavisinde, bronşiyal astımın klinik tedavisinde ve astım krizlerinin önlenmesinde kullanılır(2,5,20). Beta-2- reseptörler üzerine selektif etkili ve bronkodilatör etkisi kalbe olan etkisinden üstün olduğu için astım tedavisinde tercih edilir(3,12).

Çok az yöntem salbutamol sülfatın tayini konusunda açıklama getirmiştir. B.P., saf ilacın miktar tayini için susuz titrimetri yöntemini, tabletler için U.V. spektrofotometri yöntemini ve enjektabl preparatlar içinde kolorimetri yöntemini önermektedir(18).

Bu çalışmada, İngiltere'de kullanılmakta olduğu halde Türkiye'de yapımı durdurulmuş olan ve kullanılmayan salbutamol sülfatın enjeksiyonluk preparatının stabilitesinin çalışması amaçlanmıştır.

Salbutamol sülfat oral alınımının ardından karaciğerde ilk geçiş etkisine uğrar ve inaktif konjuge sülfat şeklinde yarım saat içinde atılır. Salbutamol sülfatın farmasötik preparatları içinde en düşük yarılanma ömrü intravenöz verilimlerin ardından elde edilir(12).

Hasta üzerinde en çabuk etkiyi göstermesi, astım krizlerinin tedavisinde başarı ile kullanılmış olması, formülasyonu ve hazırlanması açısından laboratuvar koşullarımıza uygun olması nedeni ile enjektabl preparatı hazırlanmıştır.

Salbutamol sülfatın 5 ml'lik enjeksiyonluk preparatları hazırlanmış ve değişik ortamlarda bekletilerek stabilitesi incelenmiştir. Bu ortamlar laboratuvar olanaklarımıza göre şöyle seçilmiştir:

- a. Oda ısısında ve aydınlıkta,
- b. Oda ısısında ve karanlıkta,
- c. Buzdolabında ve karanlıkta.

Hassas bir yöntem olması, kullanılan alet ve maddelerin laboratuvarımızda bulunması ve gerektiğinde temininin kolay olması nedeni ile ampullerdeki madde miktar tayini, diazo reaksiyonu sonucu oluşan renk şiddetine göre görünür bölgede U.V. spektrofotometresi ile yapılmıştır.

## 2. KURAMSAL KISIM

### 2.1. Küçük Hacimli Parenteral Preparatlar Hakkında Genel Bilgiler

Çözücüsü su veya yağ olan mukozal veya derinin bir veya daha fazla tabakasının içine veya altına, adaleye ve damara enjekte edilen steril, tek veya iki fazlı farmasötik dozaj formlarıdır(8,15).

Parenteral Preparatlar vücut sıvı sistemlerini oluşturan intra- veya extra-selüler sıvı kompartmanlarının, lenfatik sistem veya dolaşım sisteminin içine direkt olarak verilirler. Deri ve mukozanın oldukça etkili koruyucu bariyerlerini geçeceklerinden dolayı mikroorganizmalar ve toksik ajanların girişi kolay ve çok tehlikelidir. Bu yüzden, parenteral preparatlar mükemmel yakın saflıkta, toksisite ve kontaminasyondan uzak olmalıdırlar. Bu nedenden dolayı, bu preparatların üretiminde kalite standartlarını mükemmel yakın sürdürmek için büyük özen gösterilmelidir(27).

Parenteral yolla kullanılacak ilaçların çoğu su içindeki çözeltiler halindedir. Bunun yanında sulu süspansiyon, yağlı süspansiyon, yağlı çözelti ve emülsiyon halinde de olabilirler. Ayrıca çözelti veya süspansiyon halinde dayanıklı olmayan ilaçlar steril toz halindedirler ve enjekte edilmeden hemen önce birlikte verilen çözücüsü ile karıştırılarak kullanılırlar(10).

Enjektabl preparatların avantajları;

1. Çabuk etki elde edilir,
2. Etkin maddenin tam biyoyararlılığı sağlanır,
3. Etkin maddenin mide-barsak kanalından geçişi sırasında görülen absorpsiyon, parçalanma ve tahriş edici etkisi önlenir,

4. Ağız yolu ile ilaç alamama hallerinde kullanılır,

5. Düşük dozlarda etki gösteren ilaçların hassas doze edilmesi ve etkisinin yükseltilmesi sağlanır,

6. Depo etkili preparatların hazırlanmasına elverişlidir.

Enjektabl preparatların dezavantajları;

1. Uygulama için bir yardımcıya ihtiyaç vardır,

2. Maliyet yüksektir,

3. Hasta üzerinde psikolojik olarak korku vericidir(8,10).

Parantral çözeltilerin organizmada geçici veya kalıcı zararlı etki yapmamaları için şu özelliklere sahip olmalıdırlar;

1. İzotonik olmalıdırlar,

2. İzohidrik olmalıdırlar,

3. Steril olmalıdırlar,

4. Pirojensiz olmalıdırlar,

5. Stabil olmalıdırlar,

6. Yabancı madde içermemelidirler(10).

Enjektabl preparatların hazırlanmasında şu sıra takip edilir;

a. Enjektabl çözelti konacak kabın seçimi, yıkanması ve sterilizasyonu.

Küçük hacimli enjektabl preparatların konacakları kaplar yani ampuller 1-20 ml'lik hacimlerde ve camdan yapılmış olmalıdırlar. Yıkama özel cihazlarda yapılır. Basıncı hava püskürtülerek ön temizleme yapılır, sonra iki defa basınçlı deiyonize su ile yıkanır ve bir defa da basınçlı distile su ile yıkandıktan sonra kalan suyu almak için tekrar basınçlı hava verilir. Ampuller, başaşağı olacak şekilde kefeslere yerleştirilip  $170^{\circ}$  de 2 saat etüvde sterilize edilirler(8,10).

b. Enjektabl çözeltilerde kullanılan çözücü ve yardımcı maddeler

Parenteral çözeltilerde en çok kullanılan çözücü su'dur. Bu suyun distile, bidistile, enjeksiyonluk ve pirojensiz su olması gerekir(8).

Su ile karışan çözücülerin bazıları parenteral preparatların formülasyonunda sıvağın bir kısmı olarak çözücü ile birlikte kullanılmaktadırlar. Aslında bu çözücüler bazı ilaçların çözünürlüğüne etki etmek ve hidrolizlerini azaltmak için kullanılırlar. Bu grupta en önemli çözücüler etil alkol, polietilen glikolun sıvı serileri ve propilen glikoldür. Etil alkol özellikle kardiak glikozitlerinin çözeltilerinin hazırlanmasında kullanılır. Barbitüratların, bazı alkaloidlerin ve bazı antibiotiklerin çözeltilerinde ise glikoller kullanılır. Arasına intravenöz verilimler için kullanılmışlarsa da bu tip preparatlar genellikle intramuskuler olarak verilirler(15).

Bunların dışında su ile karışan diğer çözücüler etil oleat, benzil benzoat, izopropilmiristat, aseton ve etoksi etanoldür(8,10).

Su ile karışmayan sıvıların en önemli grubunu sabit yağlar oluşturur. Sabit yağlar oda ısısında sıvı olduklarından ve bozulmaları hızlı olmadığından dolayı bitkisel orjinli olmalıdır. U.S.P. bu tip sıvılar için şartlar vermiştir. Birinci şart mineral orjinli yağlar olmamalıdır, ikinci şart ise hayvansal orjinli yağların hiçbiri kullanılmamalıdır. Diğer şartlar ise karıştırma oranlarını belirlemeyi kapsar. Bir sabit yağın oda ısısında sıvı olabilmesi için, doymamış yağ asitlerinin esterlerini içermelidir. Bu yağların ençok kullanılanları mısır yağı, pamuk yağı, susam yağı ve yerfıstığı yağlarıdır(15). Ayrıca zeytin yağı, badem yağı ve hint yağı da kullanılmaktadır(10).

Kullanılacak yağın nötr olması gereklidir. Bunun için önce asitlik derecesi tayin edilir, sonra yağ nötralize edilir(8).

### c. Enjektabl çözeltilerin hazırlanması

#### c.a. İzotonikliğin sağlanması

Enjektabl çözeltilerin, kan serumunun ve gözyaşının osmotik basıncına eşit osmotik basınca (konsantrasyona) sahip çözeltiler olmaları gerekir. Bu tip çözeltilere izotonik çözeltiler denir. Bunun yanında donma noktaları kan serumunun ve gözyaşının donma noktasına eşit olmalıdır. Bu değer  $-0.52$ 'dir. Bu sayede damara, adaleye ve deri altına yapılan enjeksiyonlar sonucu yanma, ağrı ve nekroz olma ihtimali azalmış olur.

Kan yapı olarak serum ve küreyvelerden yapılmıştır. Kan serumunun belli bir konsantrasyonu ve osmotik basıncı vardır. Küreyvelerinki de buna eşittir ve kırmızı küreyvelerin cidarı semipermeabl'dir. Eğer enjeksiyon çözeltisi izotonik hale getirilmezse ve kan serumundan daha yüksek konsantrasyonda bir çözelti kana enjekte edilirse küreyvelerin etrafını saran bu derişik çözelti, küreyvelerin içindeki daha seyreltik çözeltiyi dışarı doğru çeker. Bunun sonucunda küreyvelerin hacmi küçülür. Bu olaya plazmoliz denir. Bunu neden olan çözeltiye de hipertonic çözelti denir. Eğer kana kan serumundan düşük konsantrasyonda bir çözelti enjekte edilirse, küreyveler dengelyi sağlamak için içeriye sıvı çekerek şişerler. Küreyvelerin cidarları ise bu aşırı şişmeye dayanamaz ve patlar. Bu olaya hemoliz, buna neden olan çözeltiye de hipotonik çözelti denir(8).

Çoğunlukla kullanılan çözeltiler hipotoniktir. Bu çözeltilere sodyum klorür ve glikoz ilave edilerek izotonik hale getirilirler(10).

İzotonik çözelti hazırlanması için değişik yöntemler kullanılır.

1. Donma noktası alçalması tayini ile (Raoult Kanunu),
2. Molar konsantrasyona göre,
3. Sodyum klorür ekivalenti ile,
4. Miliekivalent hesabı ile,
5. Grafik yöntemleri ile,
6. Biyolojik yöntem ile, hazırlanabilir(8).

1. Donma noktası alçalması tayini ile

Raoult kanununa göre; bir çözeltinin donma noktasının alçalması çözünen maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılı ve molekül ağırlığı ile ters orantılıdır.

Bu yöntemle göre izotoni hesabında aşağıdaki formül kullanılır.

$$W = \frac{0,52 - \Delta_1}{\Delta_2}$$

W: 100 ml çözeltiliye konulması gereken ayarlayıcı (tuz) miktarı,

$\Delta_1$ : Etken maddenin %1'lik çözeltisinin donma noktası alçalması,

$\Delta_2$ : Ayarlayıcı maddenin %1'lik çözeltisinin donma noktası alçalması (sodyum klorür için 0.576'dır).

Etken maddenin donma noktası alçalmasının bilinmediği hallerde bunun hesaplanması gerekir. Bunun için şu formül kullanılır:

$$\Delta_1 = n.k \frac{1000.g}{M.L}$$

$\Delta_1$ : Etken maddenin %1'lik çözeltisinin donma noktası alçalması,

n: Etken maddenin iyon sayısı,

k: Sabite (1.86),

g: Formüldeki etken madde miktarı

M: Etken maddenin molekül ağırlığı,

L: Toplam çözelti miktarı.

Bulunan  $\Delta_f$  değeri yukarıdaki formülde yerine konur ve 100 ml çözelti için gerekli tuz miktarı bulunur(8).

## 2. Molar konsantrasyona göre

Bir molekül gram non-iyonize madde 100 g suda çözülürse gram molekül konsantrasyonu %1 olur.

Kan plazmasının donma noktası alçalması  $-0.52$ 'dir. Buna göre %1 mol konsantrasyonunda k değeri  $-18.6$  ise  $0.52$  ye denk gelen konsantrasyon,

$$\frac{1 \cdot 0,52}{18,6} = 0,0279 \text{ \% mol konsantrasyondur.}$$

Böylece moleküler konsantrasyonu %0.0279 olan çözelti kan serumu ile izotoniktir.

Buna göre iyonize olmayan maddeye ait izotoni formülü;

$$x = M \cdot 0,03 \text{ 'dür.}$$

İyonize olan maddeye ait izotoni formülü;

$$x = \frac{M \cdot 0,03}{n} \text{ dir.}$$

M: Etken maddenin molekül tartısı,

n: Etken maddenin iyon sayısı.

0.0279 yerine 0.03 alınır(8).

## 3. Sodyum klorür ekivalenti ile

Maddenin 1 gramı ile eşit osmotik basınç gösteren sodyum klorür miktarına sodyum klorür ekivanti (E) denir.



Her maddeye ait sodyum klorür ekivalentleri tablo haline getirilmiştir.

Hesap için; madde miktarı E ile çarpılınca, maddeye karşılık gelen sodyum klorür miktarı bulunur. Buradan fizyolojik sodyum klorür çözeltisine geçilir (%0.9). Fark su ile tamamlanır.

Bu White-Vincent formülü ile hesaplanabilir. Bunun için aşağıdaki formül kullanılır.

$$V = E \cdot W$$

V: Etken maddeyi izotonik hale getirmek için gerekli distile su miktarı,

E: Sodyum klorür ekivalenti,

v: Sabite (1 g sodyum klorürün su içinde çözündürülmesi ile elde edilen izotonik çözeltinin ml miktarı, 111.1),

W: Reçetedeeki etken madde miktarı.

Her madde için Ev değerleri hesaplanmış ve bir cetvel halinde verilmiştir(8).

#### 4. Miliekivalent hesabı ile

Bu bir iyonun ekivalent ağırlığının binde biri olarak bilinir ve iyon ağırlığının (elementlerin atom ağırlığının toplamı) iyon değerine bölünmesi ile bulunur. Buna ait tablo hazırlanmıştır. Buradan gerekli miktar hesaplanır(8).

#### 5. Grafik yöntemleri ile

##### 5.a. Hammarlund-Bjergaard yöntemi

Bu grafiklerden sodyum klorür miktarı direkt olarak okunabilir. Yalnız burada her madde için ayrı grafikler gereklidir. Bu grafiklerden her maddenin konsantrasyonuna karşı gelen sodyum klorürün % miktarı bulunur.

Bu grafikte etken maddenin izotonik olduğu konsantrasyondan 0.9'a bir eğri çizilir. Buna izotoni eğrisi denir. Etken maddenin reçetede ki konsantrasyonu hesaplanır ve bu noktadan eğriye dik çıkılır. Kestiği noktadan ordinata dik inilir. Ordinatı kestiği nokta gerekli % sodyum klorür miktarıdır(8).

#### 5.b. Donma noktası alçalması grafiği

Maddenin izotonik olduğu konsantrasyon değerinden sıfıra maddenin izotoni eğrisi çizilir. % konsantrasyon değerinden eğriye dik çıkılır. Kestiği noktadan ordinata dik inilir. Bulunan değer 0.52'den çıkarılır. Bu noktadan sodyum klorür izotoni eğrisine dik çıkılır. Bunun sodyum klorür izotoni eğrisini kestiği noktadan apsise dik inilir. Bulunan değer % sodyum klorür miktarıdır(8).

#### 6. Biyolojik yöntem ile

Bu yöntemde mikroskopta kırmızı kan küreyvelerinin durumu, denenecek çözelti içinde tetkik edilir. Hemoliz olduğu taktirde çözeltide renklenme olur ve çözelti hipotonik demektir. Eğer küreyveler küçülür plazmoliz gözlenirse çözelti hipertonic demektir(8).

#### c.b. İzohidrikliğin sağlanması

Parenteral yol ile organizmaya verilen ilaçlar kan ve dokular ile hemen ve direkt temasa geçer, oysa organizmanın asit ve alkalilere karşı kendini koruma ve ayarlama gücü sınırlıdır. Bundan dolayı bu yolla verilen ilaçların pH'sı özellikle çok miktarda kullanılacaksa, önceden kanın pH'sına göre ayarlanmış olması gerekir. Kas ve deriye yapılan enjeksiyonlar yavaş yavaş absorbe olduklarından organizmaya zarar vermeyecek duruma gelirse de, fazla asit ve alkalik reaksiyondaki çözeltiler dokuya zarar verir ve acı, yanma duygusu hissedilir, bazen şok görülebilir. Parenteral çözeltilerin pH'sı 3.5'in altında olmamalıdır. Bunun altında dokuya zarar verirler ve ağrı meydana gelir(10).

Kanın pH'sı 7.4'dür, sınırları ise 7.3-7.5 arasındadır. Ancak her ilaç çözeltisinin bu pH'larda hazırlanması ilacın stabilitesi açısından mümkün değildir. İzohidrikliğin sağlanması için, ilacın stabilitesine de dikkat edilerek asit, alkali ve tampon çözeltiler kullanılır (0.01 hidroklorik asit veya sodyum hidroksit, asetik asit, sodyum asetat, sodyum dihidrojen fosfat, disodyum monohidrojen fosfat, sodyum bikarbonat, sodyum karbonat vb.)(8,10).

#### c.c. Koruyucu maddelerin seçimi

Su ile hazırlanmış parenteral çözeltilerden bir dozu 10 ml'yi geçmeyenler mutlaka koruyucu madde içermelidirler. İntravenöz, intratekal, intrasisternal ve peridural yolla kullanılan parenteral preparatlara antimikrobik maddeler ilave edilmemelidir(10).

#### Kullanılan koruyucu maddeler:

Antioksidanlar (Oksijenin etkisini azaltan veya ortadan kaldıranlar)

Oksidasyona engel olmak için azot akımında çalışmak gereklidir. Koruyucu madde olarak; potasyum ve sodyum metabisülfid (%0.01-1), sodyum bisülfid (%0.2-0.8), sodyum formaldehit sülfoksilat (%0.005-0.03), tiyoglikolik asit (%0.5), askorbik asit (%0.05-3), monotiyol gliserol (%0.1-0.5), sistein ve tiyoüre kullanılır(8,10,15).

#### Antimikrobikler

Yağlarla hazırlanmış parenteral çözeltilerde sadece fenol (%0.5), meta-krezol (%0.3) ve klorkrezol (%0.1) kullanılır. Çözücüsü su ve su ile karışabilen sıvılaşlar olan parenteral çözeltilerde ise fenil merkürü nitrat (%0.01), tiomersal (%0.01), benzalkonyum klorür (%0.1), klorbutanol (%0.5), benzil alkol (%2) ve hekzilrezorsinol (%0.5) kullanılır(10,15).

c.d. Hazırlanan çözeltinin süzülmesi

Parenteral çözeltiler;

1. Çözeltiyi berraklaştırmak,

2. Başka yolla sterilize edilemeyen çözeltileri steril hale getirmek,

3. Çözelti içindeki katı taneleri toplamak için süzülürler(10).

Bunun için daha ziyade cam filtre G3 veya membran filtreler kullanılır. Cam filtrelerin gözenek büyüklükleri 2 mikrona kadardır. Steril filtrasyonda ön filtrasyon ve az miktar çözelti için kullanılırlar. Membran filtrelerin büyüklükleri 0.2-0.45 mikron arasında olanları sterilizasyon için kullanılırlar. Alt ve üst yüzeyler arasındaki basınç farkına göre hızlı süzme yapabilirler(8,10).

d. Enjektabl çözeltilerin kaplara doldurulması

İki şekilde doldurulurlar.

1. Çözelti önce tamamen süzülüp temiz bir kapta toplanır, sonra ampullere doldurulur.

2. Süzgeçten doğrudan doğruya ampullere doldurulur.

Her ikisinde de hacim ayarlanması iyi yapılmalıdır. Enjektör yardımı ile alınan çözelti havası boşaltıldıktan sonra istenen hacme ayarlanır ve ampullere doldurulur(10).

e. Ampullerin kapatılması

Ampuller doldurulur doldurulmaz, hiç vakit geçirmeden hemen kapatılmalıdır.

Ampuller ısı ile iki şekilde kapatılırlar.

1. Sürekli döndürülerek, ampulun uç kısmı ısı ile yumuşar ve içe doğru kapanır.

2. Sürekli döndürülerek, ampulün boğazı eritilip üstten çekilerek kapatılır(10).

#### f. Sterilizasyonu

Çözeltideki mikroorganizmaları yok etmek amacı ile yapılır. Bundan dolayı hazır ilaca veya çözelti içindeki etken madde ve yardımcılarına zarar vermemelidir. Bu yüzden her maddenin tabiatına göre en uygun (en az zararlı) sterilizasyon yöntemi seçilmelidir.

Sterilizasyon yöntemleri genel olarak iki grupta toplanabilir.

##### 1. Isı ile sterilizasyon

##### 2. Isı kullanılmadan yapılan sterilizasyon.

Isı ile sterilizasyon 3 şekilde yapılır;

##### 1. Yaş ısı ile sterilizasyon

##### 2. Yaş ısı ve bakterisid yardımı ile sterilizasyon

##### 3. Kuru ısı ile sterilizasyon.

Isı kullanılmadan yapılan sterilizasyon 3 şekilde yapılır;

##### 1. Gazlar yardımı ile sterilizasyon

##### 2. İyonlaştırıcı ışınlar ile sterilizasyon

##### 3. Filtrasyon yolu ile sterilizasyon(8.10).

Bu sterilizasyon yöntemleri içinde hazırlanmış ampullerin sterilizasyonu için en çok kullanılanlar şunlardır:

##### Yaş ısı ile sterilizasyon:

Basıncılı buhar ile sterilizasyon basınç altındaki doymuş su buharı ile  $116^{\circ}\text{C}$  da en az 30 dakika veya  $121^{\circ}\text{C} \pm 1$  de en az 20 dakika süre ile yapılır. Basınç altında buharla sterilizasyon için kullanılan cihazlara otoklav denir(10). Otoklavda sterilizasyon süreleri aşağıdaki gibidir.

TF	1974'e göre	115 <sup>0</sup> -116 <sup>0</sup> 'de	30 dakika
USP	20'e göre	121 <sup>0</sup> 'de	20 dakika
DAB	7'e göre	120 <sup>0</sup> 'de	20 dakika
BP	1980'e göre	115 <sup>0</sup> -118 <sup>0</sup> 'de	30 dakika
		121 <sup>0</sup> -124 <sup>0</sup> 'de	15 dakika
		126 <sup>0</sup> -129 <sup>0</sup> 'de	10 dakika
		134 <sup>0</sup> -138 <sup>0</sup> 'de	3 dakika'dır(4,8).

100<sup>0</sup>'de sterilizasyon su banyosunda yapılan sterilizasyondur. Süresi 15 dakika ile 60 dakika arasında değişir. Kullanılan su kireç içermemelidir. Bunun için suya %1-2 oranında soda eklenebilir(8).

Yaş ısı ve bakterisid yardımı ile sterilizasyon:

Isıya hassas maddelere zarar vermeden sterilizasyon işlemini gerçekleştirmek için kullanılır. Çözeltiye %0.2'lik klorkrezol eklenir ve su banyosunda geri soğutucu altında 98<sup>0</sup>C'da 30 dakika tutulur(10).

Kuru ısı ile sterilizasyon:

Sıcak kuru havanın etkili ısı enerjisi, yaş ısıya oranla daha azdır. Bundan dolayı sterilizasyon süresi daha uzundur. Sıcak kuru hava ile sterilizasyon yapmak için kullanılan cihazlara fırın (etüv) adı verilir.

Yağ (zeytin yağı, hint yağı, badem yağı) ve yağimsı maddeler (etil oleat, sıvı ve katı vazelin, parafin glicerol vb.)'in etüvde sterilizasyonları TF 1974'e göre 150<sup>0</sup> de 2 saattir(10).

g. Kapanma ve yabancı madde kontrolü

Ampuller kapatılırken uçlarında kılcal boşluklar veya çatlaklar oluşabilir. Ayrıca taşınırken, alıp koyma sırasında dipleri çatlayabilir. Bu çatlaklardan içeri mikroorganizma girebilir ve çözelti dışarı sızabilir. Bunu kontrol etmek için, en çok kullanılan yöntem boya çözeltisi ile su banyosunda yapılan kontroldür. Boya çözeltisi olarak %0.5-1 oranında metilen mavisi veya

Amarant çözeltilisi kullanılır. Sterilizasyonu tamamlanmış ampuller özel tel kafeslere yerleştirilir. Sonra başaşağı olacak şekilde boya çözeltilisi içeren su banyosuna yerleştirilir ve bir süre kaynatılır. Çıkarılır, kontrol edilir. Çözeltilisi renklenmiş ampuller ayrılır(10).

Yabancı maddeler inert değildirler, doku reaksiyonlarına neden olabilirler. Yabancı madde aranması gözle veya otomatik çalışan aletlerle de yapılabilir. Otomatik aletler, içinde parçacık bulunan ampulu ayırırlar. Günümüzde gözle yapılan tayin tekniği çok kullanılır. Burada tayini yapanın dikkatli olması ve yorgun olmaması şarttır. Tayin koyu ve beyaz fon üzerinde elektriklerle aydınlatılmış cam zeminde yapılır. Bu suretle ampulün iyi yıkanmamasından veya kapatma hatasından gelen cam parçaları ile, çözeltiliden gelen toz parçaları tespit edilmiş olur(8).

Göz kontrolü ile 40  $\mu\text{m}$  çapında olanlar ve daha büyükleri görülebilir. Elektronik aletler ise 1-2  $\mu\text{m}$  çapındaki parçacıkları görebilirler(10).

Bunların dışında, bakteriyal kontaminasyonu incelemek için sterilite testi ve injeksiyon yoluyla hastaya verilen ilaçların hastada ateş yükselmesi tehlikesini, kabul edilebilir bir düzeye indirmek için pirojen testi yapılır(19).

## 2.2. Stabilite Hakkında Genel Bilgiler

Stabilite, ilacın hazırlanan preparatın içinde değişmeden kalmasıdır. Bu şekilde ilaca stabildir denir. Fakat bu relatif olarak mümkündür, ilaç zamanla bir değişime uğrar. Buna dış ve iç etkenler neden olur. Dış etkenler ışık, ısı ve havadır. İç etkenler ise maddenin kendisi, yardımcı maddeler ve kombine preparatlarda terkibe giren diğer maddelerdir. İlacın dayanıklılık problemi, ilaç ne kadar sade ise yani ne kadar az madde içeriyorsa o kadar basitleşir. Bir çok maddenin bir araya

getirilmesi ile hazırlanan preparatta ise durum güçleşir. Stabil ilaç ile hastanın iyileşmesi bir yandan garanti altına alınmış, diğer yandan bozunma-ürününün zararlı etkisinden hasta korunmuş olur.

İlacın stabilitesine ait bilgiler, sadece sanayide üreticiler için değil, eczane ve depoda ilacı bekletirken gerekli koruma şartlarına uymak için de gereklidir.

Stabilite üzerine etki eden etkenler 3'e ayrılır.

1. Fiziksel etkenler,
2. Kimyasal etkenler,
3. Biyolojik etkenler.

#### 1. Fiziksel etkenler

##### a. Işığın etkisi

Işık elektromagnetik titreşimlerden ibaret olup foton halinde etrafa yayılırlar ve enerji içerirler. Bu fotonlar bir madde üzerine çarpınca kütleleri dolayısıyla o madde üzerinde bir etki meydana getirirler. Işığın madde üzerinde meydana getirdiği olaylar; izomerizasyon, madde bünyesinde değişiklik, fotooksimasyon, hidrojen atomu yer değiştirmesi, fotoaddisyon, fotoeliminasyon ve fotooksidasyondur.

Işık etkisinden ilacı korumak için bu tip maddeler alüminyum teneke, porselen kap veya siyah kağıda sarılı olarak veya kahverengi şişelerde saklanırlar.

##### b. Isının etkisi

Genellikle soğuk iyi bir koruma şartı olarak kabul edilir. Soğuk, yağ ve esanslarda ve bazı doymuş çözeltilerde çökme ve kristalizasyon yapabilir. Kolloidal çözeltiler ve aşı, serum, insülin gibi protein yapısındaki preparatlarda çökme nedeniyle yapı değişikliği görülebilir. Herhangi bir kayıt olmadığı hallerde + 20°C'da saklama en uygunudur.



### c. Nemin etkisi

Havanın nemi; çiçeklenme, nemlenme, hidroliz, transesterifikasyon, izomerizasyon, raseminasyon ve mutarotasyon yapar. İlaçlar, havanın nemine göre rutubet çeker veya içerdiği suyu (billur suyu) verirler, buna çiçeklenme denir. Nem çekme veya nemlenme ile madde yumuşayabilir. Çiçeklenmede ise maddenin kristal yapısı bozulur. Gerek nem çekmeye, gerekse çiçeklenmeye karşı koruma için şişe dolu ve sıkı kapalı olarak saklanmalıdır.

### d. İzomerizasyon

İzomerizasyon olayında ısı, ışık ve nem rol oynar. İzomerizasyon üç grupta incelenir.

i. Strüktürel izomerizm; zincir, fonksiyonel grup, tautomerizm ve pozisyon olmak üzere farklı şekiller gösterir. Bunlara ilaç şekilleri içinde pek rastlanmaz.

ii. Stereoizomerizm; ilaç şekilleri içinde görülür. İlaçta optikçe ve geometrikal değişim meydana gelmesidir.

iii. Polimorfizm; maddenin katı halde iken kristal veya amorf şekline bağlı farklı özellik göstermesidir. Buna bağlı olarak maddenin erime derecesi, çözünürlüğü, infraruj ve NMR spektrumu gibi özellikleri değişir. Bunun yanında farmakolojik etkide de farklılık görülebilir.

### e. Adsorbsiyon ve absorbsiyon

Adsorbsiyon sıvı, katı ve gaz sistemlerinde yüzeysel tutunma olarak tanımlanır. Absorbsiyon ise hacim içinde tutulmalıdır. İlaç alanında adsorbsiyonun önemi etken maddenin diğer bir etken madde veya preparatın hazırlanmasında kullanılan yardımcı bir madde tarafından tutulması nedeniyle etkinin azalması veya kaybolmasıdır. İlaç kaplarını kapatmak için kullanılan kauçuk tıpların reaksiyona girmesi, çözünür madde vermesi absorbsiyondur. İlaç kabı olarak kullanılan plastik maddeyi absorbe edebilir. Absorbsiyon ayrıca çözeltilerde mikroorganizma üremesini

engellemek için kullanılan antibakteriyel ajanlar ile kauçuk kapaklar arasında da görülebilir.

## 2. Kimyasal etkenler

### a. pH'nın etkisi

Her maddenin stabil olduğu optimum bir pH'sı vardır. Bu pH değerinin dışında ilaç değişmeye uğrar. Değişme molekülün değişikliğe uğraması ve hidroliz olması şeklinde görülebilir.

### b. Oksidasyon

Oksidasyona havanın oksijeni, oksidanlar, enzimler ve mikroorganizmalar neden olabilir. Işık ve ağır metaller oksidasyonu hızlandırırlar. Oksidasyona bağlı renkli madde oluşumu veya çifte bağa oksijen katılması ve sonra molekülün parçalanması ile bir çok yeni ürünün oluşması değişmeye ait sonuçlardır.

### c. İyonların etkisi

Ağır metaller oksidasyonu hızlandırırlar, maddelerin parçalanmasına ve aktivite kaybına neden olurlar.

### d. Maddeler arası reaksiyon

Asit, baz karakterli maddeler arasındaki reaksiyon, organik maddelerin taşıdığı fonksiyonel grupların reaksiyona girmesi ile oluşur.

### e. Sıvağın etkisi

Sıvağ olarak kullanılan yağlar veya PEG reaksiyona neden olabilir. Bunun sonucu aktivite azalması veya kaybı görülebilir.

### f. Koruma kaplarının etkisi

Koruma kabının nem ve hava geçirmesi, kabın pH'sı, kabın içine konan madde ile reaksiyona girmesi değişmeye etkenler arasında gösterilir.

Plastik en kötü malzemedir. Plastikten, materyal preparata geçebilir veya tersine preparattaki maddeyi absorbe edebilir. Plastiğin, su buharı, oksijen, karbondioksit geçirgenliği de değişmeye neden olur. Sonuçta kaba konan maddede oksidasyon veya hidroliz olayı görülür.

Metal kap; pat, jel, krem ve merhemlerin ambalajlanmasında kullanılır. Bu tüpler kalay, plastik kaplı kalay, alüminyum ve laklı alüminyumdan yapılmıştır. Laksız tüplerin stabilite testi kolay, laklı tüplerin stabilitesi ise kolay değildir.

Cam malzeme; en uygun malzeme olarak kabul edilir. Camın tipi, silikonlama, yıkama şekli, sterilizasyon ısısı ve süresi, çözeltinin bekleme süresi ilacın dayanıklılığına etki eder.

Kauçuk; plastik, cam veya metal kapları kapamada kullanılır. Kauçuk sorpsiyon yapabilir ve yapısına giren dolgu antioksidanları, stabilizanları, kaydırıcı ve pigmentleri çözeltiliye verebilir.

### 3. Biyolojik etkenler

İlaç üzerinde mikroorganizma üremesi, katı şekilde iken nemin, çözelti halinde iken şekerin varlığı ile olur. Mikroorganizmler ve mantarlar kimyasal maddeleri parçalayabilirler. Bu değişmeler oksidasyon ve hidroliz sonucu meydana gelir. Mikroorganizm ortamın pH'sını değiştirerek renk değişimi de meydana getirir.

Bir ilacın dayanıklılığı yukarıda belirtilen şartlarda uzun süre belli zaman aralıklarında dozajı yapılarak tespit edilir. Bu denemeler 2-5 yıl gibi bir zaman alır. Bugün bunun yerine daha hızlı olarak kimyasal değişimin hızını tayin ederek bir ilacın dayanıklılığı, yarılanma süresi ve yarı ömrü hesaplanabilir. Buna hızlandırılmış stabilite testi denir.

Kimyasal değişme hızının tayini yapıldığı deneylerde reaksiyona giren maddelerin ve reaksiyon sonunda oluşan maddelerin değişik zamanlardaki konsantrasyonları tayin edilir. Deney sırasında ısı sabit tutulur.

Değişme hızları teorik olarak reaksiyona giren ve bazı hallerde oluşan maddelerin konsantrasyonlarının fonksiyonu,

$$\frac{dc_1}{dt} = k (c_1, c_2, \dots, c_n)$$

şeklindeki diferansiyel denklemlerle ifade edilir.

Reaksiyon dereceleri şöyledir.

#### 1. Birinci dereceden reaksiyonlar

Bu reaksiyonlarda reaksiyonun hızı maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Reaksiyona giren maddenin zamanla azalma hızı olarak tanımlanır. Madde konsantrasyonunun zamanla azalma hızı;

$$- \frac{dc_A}{dt} = kC_A$$

şeklinde ifade edilir. Bunun entegrasyonu ile

$$\ln C_A = -kt + \text{sabit}$$

elde edilir. Eğer başlangıçta  $t=0$  için  $C_1=0$  ise

$$\ln C_A = -kt + \ln a \text{ veya } C_A = ae^{-kt} \text{ 'dir.}$$

Eğer  $t_1$  zamanında  $C_A=C_1$ ,  $t_2$  zamanında  $C_A=C_2$  ise;

$$k = \frac{2.303}{t_2 - t_1} \cdot \log \frac{C_1}{C_2} \text{ 'dir.}$$

$$c = -kt + C_0$$

elde edilir. Burada;

$$t = 0 \text{ için } C = C_0 \text{ 'dır.}$$

$$t = t_1 \text{ için } C = C_1, t = t_2 \text{ için } C = C_2 \text{ ise}$$

$$k = - \frac{C_1 - C_2}{t_1 - t_2} \text{ 'dir.}$$

$$t = t_{1/2} \text{ için } C = \frac{1}{2} C_0 \text{ olacağından,}$$

$$\frac{1}{2} C_0 = -kt_{50} + C_0 \text{ elde edilir. Buradan}$$

$$t_{1/2} = \frac{C_0}{2k} \text{ bulunur.}$$

$$t = t_{90} \text{ için } C = 0.1 C_0 \text{ olacağından}$$

$$t_{90} = \frac{0.1 C_0}{k} \text{ bulunur.}$$

Isının reaksiyon hızına etkisi Arrhenius denklemi ile hesaplanır. Bu denklem;

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

A: İntegrasyon sabiti, frekans faktörü

E<sub>a</sub>: Aktivasyon enerjisi

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

T: Absolu sıcaklık

k: Maddenin parçalanma hız sabitidir.

Arrhenius denklemi 10 tabanına göre (log) çevrilirse;

$$2.303 \log k = - \frac{E_a}{RT} + 2.303 \log A \text{ olur.}$$

$$\log k = \log A - \frac{E_a}{2.303 RT} = - \frac{E_a}{2.303 R} \cdot \frac{1}{T} + \log A$$

şeklinde de yazılabilir.

Reaksiyon hız sabitinin ısıya bağımlılığının bulunması için en az iki ayrı ısı için hız sabiti tayin edilmelidir.  $\log k$  ile  $1/T$  grafiğe geçirilirse bir doğru elde edilir. Doğrunun eğimi,

$$- \frac{E_a}{2.303 R}$$

dir. Buradan aktivasyon enerjisi ( $E_a$ ) hesaplanabilir. Ayrıca iki ayrı ısıdan elde edilen hız sabitleri ( $k_1$  ve  $k_2$ ) ve Arrhenius denkleminde yararlanılarak da  $E_a$  hesaplanabilir. Eğer  $T=T_1$  için  $k=k_1$  ve  $T=T_2$  için  $k=k_2$  olursa;

$$\log k_1 = - \frac{E_a}{2.303 R} \cdot \frac{1}{T} + \log A$$

$$\log k_2 = - \frac{E_a}{2.303 R} \cdot \frac{1}{T} + \log A \text{ bulunur.}$$

$\log k_2$ 'den  $\log k_1$  çıkartılırsa

$$\log \frac{k_2}{k_1} = \frac{E_a}{2.303 R} \left( \frac{T_2 - T_1}{T_2 \cdot T_1} \right) \text{ elde edilir(9).}$$

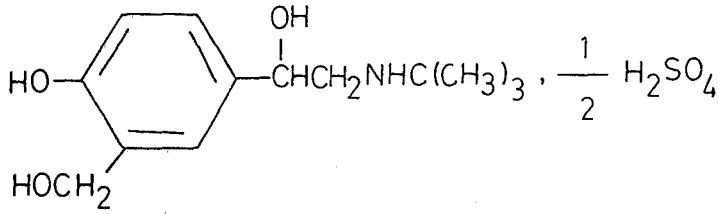
### 2.3. Salbutamol Sülfatın Fiziksel Özellikleri

Beyaz veya beyazımsı, hafif acımsı lezzette, kokusuz tozdur(12).

1 kısım salbutamol sülfat 4 kısım suda çözünür, etanol (%96'lık), kloroform ve eterde az çözünür(4). 1.2 mg salbutamol sülfat yaklaşık 1 mg salbutamole eşdeğerdir. Işıktan uzakta iyi kapalı kaplarda saklanmalıdır(12).

## 2.4. Salbutamol Sülfatın Kimyasal Özellikleri

Salbutamol sülfat, 1-(4- hidroksi -3- hidroksimetil) -2- (tert-butilamino) etanol hemisülfat kimyasal yapısında, kapalı formülü  $C_{13}H_{21}NO_3 \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$  olan bir maddedir. Molekül ağırlığı 288.4'dür. Açık formülü ise aşağıdaki gibidir(4).



### 2.4.1. Tanınması

#### 2.4.1.1. Renk testleri

Sülfürik asit testi - sarı (duyarlılık 1.0  $\mu$ g).

Sülfürik asit + formaldehit testi - donuk sarı (duyarlılık 1.0  $\mu$ g).

Amonyum molibdat testi - yeşil  $\rightarrow$  sarı (duyarlılık 0.1  $\mu$ g).

Amonyum vanadat testi - kenarı mavi  $\rightarrow$  kenarı kahverengi (duyarlılık 0.1  $\mu$ g).

Vitali testi - donuk sarı /donuk sarı/ parlak portakal rengi (duyarlılık 0.1  $\mu$ g)(6).

#### 2.4.1.2. Kristal testi

Altın bromür çözeltisi - düzensiz plakalar (duyarlılık 100'de 1)(6).

### 2.4.1.3. Kromatografisi

Salbutamol sülfatın kağıt kromatografisi için;

Whatman No: 1 kağıdının %5'lik sodyum dihidrojen sitrat çözeltisine batırılıp 25°C da 1 saat kurutulmasından sonra, salbutamol sülfatın 2 N asetik asit, 2 N hidroklorik asit, 2 N sodyum hidroksit veya etanoldeki %1'lik çözeltisinin 2,5 ml'si kağıda uygulanmıştır. 130 ml su, 890 ml n-butanol ve 4,8 g sitrik asit içeren solvan sisteminde leke potasyum permanganat reaktifi ile saptanmıştır. Rf değeri 0.28'dir.

Salbutamol sülfatın ince tabaka kromatografisi için;

plaklar, Silikajel G ile 0.25 mm kalınlığında kaplanmıştır. Salbutamol sülfatın 2 N asetik asitteki çözeltisinin 1.0 ml'si plağa uygulanmıştır. Hareketli faz derişik amonyak: metanol (1.5:100)'dür. Oluşan lekenin Rf değeri 0.6'dır. Leke potasyum permanganat reaktifi ile saptanmıştır(6).

### 2.4.1.4. U.V. Spekturumu

Salbutamol sülfat 0.1 N Hidroklorik asitte 225 nm ve 276 nm'de maksimum, 246 nm'de minimum göstermiştir(6).

### 2.4.1.5. I.R. Spektrumu

Salbutamol sülfatın potasyum bromür diski ile 2000 - 600  $\text{cm}^{-1}$  aralığında I.R. spektrumu çekildiğinde 1333, 1228, 1263 veya 1075 veya 1038  $\text{cm}^{-1}$ 'de karakteristik pikler görülmüştür(6).

### 2.4.2. Miktar tayini



#### 2.4.2.1. Titrimetrik yöntem

0.9 g salbutamol sülfat, uygun hacimde glasiyel asetik asitte çözündürülür. Oracet blue B çözeltisi eklenerek 0.1 M perklorik asit VS ile titre edilir. 0.1 M perklorik asit VS'nin her ml'si 0.05767 g  $C_{13}H_{21}NO_3 \cdot \frac{1}{2} H_2SO_4$ 'e eşdeğerdir(4).

#### 2.4.2.2. Spektrokolorimetrik yöntemler

Shingbal ve Joshi (17), diazotize p-nitroanilin kullanarak salbutamol sülfat için miktar tayini yöntemi geliştirmişlerdir. Bu yöntem diazotize p-nitroanilinle alkali ortamda salbutamol sülfatın birleştirilmesi sonucu oluşan renk şiddetinin görünür bölgede (485 nm) U.V. spektrofotometresi ile absorbansının ölçümüne dayanmaktadır. 1-8  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonları arasında Lambert Beer Yasasına uymaktadır. Yöntemi tabletlerden ve şuruplardan alınan numunelere uygulayarak olumlu sonuçlar elde etmişlerdir. Yöntemin salbutamol sülfat ve dozaj formlarının miktar tayini için basit ve hassas bir yöntem olduğunu ve rutin analiz çalışmalarında kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Chatterjee ve arkadaşları (5), bakır -2- iyonları tarafından kelat oluşumu ile asit ortamda sodyum nitrit ile salbutamolun nitrozasyonu sonucu oluşan renk şiddetini görünür bölgede (525 nm) U.V. spektrofotometresi ile absorbansını ölçerek, yeni bir miktar tayini yöntemi geliştirmişlerdir. Lambert Beer Yasasına 24 - 128  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonları arasında uymaktadır. Bu yöntemle dayanarak tablet ve şurupta miktar tayini yapılmış; basit, tekrar edilebilir ve rutin analiz çalışmalarında kullanılmaya uygun olduğunu tespit etmişlerdir.

Shingbal ve Sawant'ın (18) geliştirdikleri miktar tayini yöntemi, sodyum hidroksit ile alkalilendirilen ortama Folin Ciocalteu's Phenol (FCP) reaktifinin konulması sonucu elde edilen renk şiddetinin görünür bölgede (650 nm) U.V. spektrofotometresi ile ölçümüne dayanmaktadır. 2 - 36 µg/ml'lik konsantrasyon aralığında Lambert Beer Yasasına uymaktadır. Yöntem, tablet ve ampullerdeki salbutamol sülfatın miktar tayini için başarı ile uygulanmış ve yöntemin basit, hızlı ve hassas olduğunu belirtmişlerdir.

Sane ve arkadaşları (16), bazik ortamda salbutamol sülfatın 4-aminofenazon ve potasyum ferrisiyanid ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan renk şiddetini görünür bölgede (505 nm) U.V. spektrofotometresi ile ölçerek, yeni bir miktar tayini yöntemi gerçekleştirmişlerdir. Yöntem 4 - 20 µg/ml'lik konsantrasyon aralığında Lambert Beer Yasasına uymaktadır. Geliştirilen yöntemi tabletlerdeki salbutamol sülfatın miktar tayini için kullanmışlar ve başarılı sonuçlar elde etmişlerdir. Yöntemin, salbutamol sülfatın farmasötik preparatlarının rutin kalite kontrol analizlerinde de kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Alba Delgado ve Lara Gonzales (1), salbutamol sülfatın 200 µg/ml'lik konsantrasyondaki enjektabl preparatının 0.1 N hidroklorik asit içeren ortamda 276 nm'de; propilen glikol, edatamil kalsiyum disodyum ve sodyum metabisulfit bileşenlerinin varlığında bu dalga boyundaki absorpsiyonla, ortaya çıkan bir hiperkromik (spektrum pikinin yükselmesi ve absorpsiyonun artması) etki sonucu U.V. spektrumu ile miktar tayinini gerçekleştirememişler ve Sane ve arkadaşları'nın (16) geliştirdikleri yöntem ile kolorimetrik olarak gerçekleştirmişlerdir. Metodun U.V. metodunda olduğu gibi, komponentleri içermediği bulunmuştur.

Ayrıca, salbutamol sülfatın stabilite çalışması ve kontrollü salınan tabletlerdeki miktar tayini (20) ve LVP (Large Volume Perfusions-Büyük Hacimli Perfüzyonlar)'larda ve katılan ilaçların varlığında salbutamol sülfatın stabilitesi ve geçimliliği çalışılırken, karışımındaki salbutamol sülfatın miktar tayini (3) yine aynı yöntemle yapılmıştır.

## 2.5. Salbutamol Sülfatın Farmakolojik Özellikleri

Bronkodilatör ilaçlar, bronş ve bronşiyollerin düz kaslarını gevşetmek suretiyle hava yollarının rezistansını düşüren ilaçlardır.

Bronş ve bronşiyal düz kaslarının tonusu, normal durumda esas olarak sempatik sinirlerin gevşetici etkisi ile parasempatik sinirlerin daraltıcı etkisi arasındaki dengeye bağlıdır. Sempatik sinir uçlarından salıverilen bir nörotransmitter olan noradrenalin bronş düz kaslarında beta -2- adrenerjik reseptörleri uyararak bu kasları gevşetir. Patolojik durumlarda lokal olarak salıverilen otakoidler de direkt veya refleks etkileri ile bronş ve bronşiyollerin açıklığının ayarlanmasında rol oynarlar. Bu otakoidlerin en fazla incelenenlerinden biri, mast hücrelerinden salıverilen histamindir. Histamin insanda güçlü bir bronkokonstriktör etki yapar.

Bronkodilatör ilaçların en önemli ve en yaygın kullanılış yerleri, bronşiyal astma ve onun gibi bronkospazmın eşlik ettiği diğer tür allerjik hastalıklardır. Bronşiyal astma, başka bir hastalığa bağlı olmayan reversibl hava yolları tıkanması halidir. Hava yollarının tıkanması, olguların yaklaşık 1/3'ünde allerjiye bağlı spazmdan ileri gelir (ekstrinsik astma). Geri kalanlarda ise bronş düz kasları, bundan öncekilerde olduğu gibi, hiperreaktif durumdadır ve allerji olmayan çeşitli etkenler (alt solunum yolları enfeksiyonu, soğuk hava,

sigara dumunu gibi hava içindeki tahriş edici kimyasal etkenler, egzersiz vb.) spazmı artırarak solunum yetmezliğine kadar giden soluma güçlüğü yaparlar. Spazma genellikle mukoza ödemi ve aşırı mukus salgılanması eşlik eder. Bronşiyal astmalılarda devamlı, fakat hafif bir bronkospazm zemini vardır; allerjenik veya non-allerjenik teşvik edici faktörlerin etkisi altında bronkospazm aşırı derecede olur ve astma krizi denilen akut dispne durumu ortaya çıkar(11).

Astma tedavisinde kullanılan bronkodilatör ilaçlar, etki mekanizmalarına göre ikiye ayrılırlar:

1. Beta-adrenerjik reseptörleri aktive eden ilaçlar. Bunlara beta-mimetik ilaçlar da denir. Bu gruptaki ilaçlar, bronş düz kaslarının beta -2- reseptörlerini uyararak bronş ve bronşiyolleri genişletirler. Beta-mimetik ilaçlar selektifliklerine göre ikiye ayrılır.

a. Selektif olmayan beta-mimetik ilaçlar. Beta -2- reseptörlerinin yanında beta -1- reseptörlerini de belirgin derecede uyarırlar; sık olarak ve oldukça güçlü bir şekilde kalp ile ilgili yan etkiler yaparlar, hatta bazılarının ilave olarak alfa-mimetik etkileri de vardır ve kan basıncını yükseltirler.

b. Selektif etkili beta-mimetik ilaçlar. Bu gruptaki ilaçlar, bronş ve bronşiyollerin beta -2- reseptörleri üzerindeki afiniteleri, kalpteki beta -1- reseptörler üzerinden daha fazla olan selektif bronkodilatör ilaçlardır.

## 2. Fosfodiesteraz inhibitörleri

Sitoplazmada siklik AMP'yi yıkan fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek bu maddenin yıkımını azaltırlar. Böylece hücrede siklik AMP düzeyini yükselterek düz kasları gevşetirler(11).

Selektif etkili beta-mimetik bronkodilatör ilaçlardan olan salbutamol, reversibl bronkospazm yani geçici solunum tıkanıklığı hastalığının semptomimetik tedavisinde bronkodilatör olarak kullanılır(2).

Salbutamol, beta-adrenerjik reseptörleri uyarır ve alfa-adrenerjik reseptörler üzerine ya biraz etkilidir

veya hiç etkisizdir(2). Ayrıca beta -2- reseptörler üzerine selektif etkilidir ve bu tip ilaçlar astım tedavisinde tercih edilirler(12). Salbutamolun bronşlar, rahim ve vasküler düz kasların (beta -2- reseptörler) beta-adrenerjik reseptörleri üzerine olan uyarıcı etkisi, kalbin (beta -1- reseptörler) beta-adrenerjik reseptörleri üzerine olan uyarıcı etkisinden daha büyüktür.

Salbutamolun oral inhalasyonunun veya oral alınımının ardından oluşan ana etki, bronşların düz kaslarının gevşemesinden ileri gelen bronkodilatasyondur. Salbutamol periferel damarlarda bazı vazodilate edici etkiye sahiptir ve diastolik kan basıncı bir derece azalabilir. Salbutamol, alışılmış doza oranla özellikle yüksek dozda refleks taşikardiye neden olabilir(2).

Salbutamol beta-adrenoreseptör antagonistidir. Beta -2- adrenoreseptörlerinin harekete geçirilmesi uterusun düz kaslarının, bronşların ve iskelet kaslarındaki kan damarlarının gevşemesine neden olur. Bunun yanında salbutamolun, glikozun ve esterleştirilmemiş yağ asitlerinin plazma seviyelerinde bir artış ve plazmadaki  $K^+$ 'un azalması gibi bir takım metabolik etkileri vardır.

Ayrıca salbutamol erken doğum sancısında doğumu 24-72 saat ertelemek için kullanılır. Ancak tedavi kesildiği zaman gebeliğin devamına ve premature doğumun duracağına dair çok az delil vardır(13).

Salbutamol gastro-intestinal kanalda kolayca absorblanır ve midede sülfat konjugasyona maruz kalmaz. Karaciğerde ilk-geçiş metabolizmasına uğrar, oral alınımın ardından bir inaktif konjuge sülfat şeklinde yaklaşık yarım saat içinde idrarla atılır, oysa intravenöz alınımın ardından üçte birinden az konjugat şeklinde atılır.

Salbutamolun yarılanma ömrünün 2-7 saat arasında değiştiği hesaplanmıştır. Genelde daha kısa değerler intravenöz alınımın ardından, orta değerler oral alınımın

ardından, daha uzun değerler de oral inhalasyonun ardından görülür. İnhalasyonun ardından görülen bir miktar uzatılmış yarı ömrün akciğerden aktif ilacın yavaş taşınması sonucu olabileceği belirtilmektedir(12).

Salbutamolun oral inhalasyonundan sonra 5-15 dakika içinde bronkodilatasyon başlar. 0.5-2 saat içinde maksimum etki oluşur ve genellikle etki 3-4 saat devam eder. Bazı hastalarda etki, 6 saat kadar devam edebilir. Etki başlangıcının çabukluğu ve plazma salbutamol konsantrasyonları ile bronkodilatasyon arasında bir korelasyonun olmayışı nedeniyle oral olarak inhale edilen salbutamolun bronkodilatasyon etkisinin lokal bir etkiden kaynaklandığı öne sürülür.

Salbutamol sülfat oral alınımını takiben çok iyi absorbe edilir. 2.5 saat içinde maksimum plazma salbutamol konsantrasyonu görülür. Bronkodilatasyon oral alımdan sonra 30 dakika içinde başlar, maksimum etki 2-3 saat içinde gelişir ve 4-6 saat kadar devam eder.

Salbutamol başlıca karaciğerde metabolize edilir, çok az veya hiç beta-adrenerjik uyarıcı etkisi olmayan ve hiç beta-adrenerjik bloker etkisi bulunmayan salbutamol 4' -0- sülfata metabolize olur. Salbutamol ve metabolitleri idrar ve feçesle hızlı bir şekilde atılır. Astımlı hastalarda salbutamolun oral inhalasyonundan sonra bir dozun %70'i 24 saat içinde değişmemiş ilaç ve metabolitleri olarak atılır, bu oran 72 saat içinde %80-100 arasındadır. Dozun %30 kadarı 24 saat içinde idrarla değişmeden atılır. Dozun %10 kadarı feçesle atılabilir. Sağlıklı kişilere salbutamol sülfatın oral vermesinden sonra tek bir dozun %75 kadarı 72 saat içinde idrarla atılır, dozun %4 kadarı feçesle atılır(2).

Astımlı 6 hastaya 4 veya 8 mg dozda ağızdan verilen salbutamol iyice absorblanarak en yüksek plazma konsantrasyonuna 3 saat içinde ulaşır ve 24 saat içinde idrarla %78'inden fazlası atılır. 4 hastada yapılan ölçümler

göstermiştir ki; %1.2 - 7 arasında feçesle atılır. Astımlı diğer 6 hastaya 40 - 100 µg dozda aerosol yoluyla verildiği zaman, en yüksek plazma konsantrasyonu 3-5 saat arasında gözlenir, 24 saat içinde idrarla %89.6'sından fazlası atılır. 2 hastada verilen dozun %10.2 ve %12'si feçesle geri alınır. Her iki grupta da, dozun yarısının hemen altında salbutamol da aynı oranda tıpkı bir metabolit gibi idrarla atılır(12).

Yetişkinler ve 12 yaşında veya daha büyük olan çocuklar için salbutamolun oral inhalasyonunun alışılmış dozu her 4-6 saatte bir 180 µg (2 inhalasyon)'dır. İki inhalasyon arasında hastanın 1'er dakika beklemesi önerilmektedir. Bazı klinik tedavi uzmanları ise, semptomimetik ajanın bronşiyal penetrasyonunu ve bronkodilatasyon etkisini artırmak için oral inhalasyonun birinci ve ikinci inhalasyonları arasında 10-20 dakika beklenilmesini tavsiye etmişlerdir. Salbutamol daha sık alınmamalı veya fazla sayıda inhalasyonu yapılmamalıdır. Bazı hastalarda her 4 saatte bir 90 µg (1 inhalasyon) yeterli olabilir.

12 yaşından daha küçük olan hastalarda her inhalasyonda 100 µg madde içeren bir preparatla, günde 4 kez 1 veya 2 inhalasyon dozda salbutamolun oral inhalasyonu verilmektedir.

Yetişkinler ve 12 yaşında veya daha büyük çocuklar için salbutamolun alışılmış başlangıç oral dozu günde 3 veya 4 defa 2 veya 4 mg'dır. Sonraki doz hastanın tolerans ve cevabına göre ayarlanmalıdır. Günde 4 defa 4 mg'dan daha büyük dozlar sadece hastada alışılmış dozla cevap elde edilemediği zaman kullanılmalıdır; eğer gerekli ise, doz günde 4 defa maksimum 8 mg'a kadar tedbirli ve derece derece artırılabilir. Yaşlı hastalarda ve semptomimetik aminlere karşı hassas olanlarda, başlangıç oral doz günde 3 veya 4 defa 2 mg'dır; eğer gerekli ise doz günde 3 veya 4 defa 8 mg'a kadar derece derece artırılabilir(2).

Tedavinin diğ er şek illeri ile birlikte, astım tedavisinde ve ş iddetli bronkospazmın diğ er şek illerinde; %0.5'lik (10 mg) salbutamole eş değ er salbutamol sül fat solüsyonunun 2 ml'si, yaklaşık 3 dakikalık periyotlar halinde intermitent pozitif-basınç lı ventilatör aracılığ ı ile oksijenle zenginleşt irilmiş hava sisi içinde günde 4 defadan daha fazla inhale edilebilir. Yeterli oksijenasyon hipoksia'dan korunmak için önemlidir. Alternatif olarak salbutamol ihtiyaca göre her 4 saatte bir 500 µg dozda subkutan veya intramuskuler injeksiyon yolu ile yada 50 µg/ml iç eren solusyon gibi 250 µg'lık intravenöz injeksiyonu yavaş olarak verilebilir. Sodyum klorür veya dekstrozun intravenöz infüzyonu gibi infüzyonlarla da 500 ml'de 5 mg (10 µg/ml) iç eren solusyonu da verilebilir. İnfüzyon hız ı hastanın ihtiyacına göre dakikada 3-20 µg olacak şekilde ayarlanmalıdır; daha yüksek dozlar güç lükle nefes alıp verebilen hastalarda kullanılmaktadır(12).

Salbutamolun infüzyon preparatları hastaya verilmeden önce Sodyum Klorür ve Dekstroz İnjeksiyon (BP) veya Sodyum Klorür İnjeksiyon (BP) veya Dekstroz İnjeksiyon (BP) ile seyreltilmelidir. Bir ampul eklenir 500 ml'ye seyreltilirse salbutamol sül fatın konsantrasyonu 10 µg/ml; eğ er iki ampul eklenir 500 ml'ye seyreltilirse 20 µg/ml salbutamole eş değ er olur(13).

500 ml'de 5 mg (10 µg/ml) iç eren infüzyonları prematüre doğ umları önlemek için de kullanılır. İnfüzyon hız ları genellikle hastanın cevabına göre dakikada 10-45 µg'dır. İlk 5 dakika için 1 µg/dak'lık dozda kullanılmalıdır. Sonra her 5 dakikada bir rahim kaslarındaki kasılmaların ş iddetinde, tekrarlılığ ında veya sürekliliğ inde bir azalma oluncaya kadar doz iki katına çıkarılabilir. İnfüzyon 1 saat süreyle kasılmaların durduğ u hız da devam etmelidir. Sonra 6 saatlik aralarla %50'lik düş üş lerle azaltılır. İnfüzyon boyunca annenin doğ al kan basınc ı



gözlenmeli ve kullanılan doz dakika başına 140 atıştan daha büyük bir taşikardiye neden olmamalıdır. Ayrıca fetus kalp hızı da gözlenmeli ve infüzyon süresince fetal taşikardi ihtimali göz önünde tutulmalıdır. Bu tedavinin ardından salbutamol günde 3 veya 4 defa 4 mg'lık dozlarda ağızdan verilmelidir(12,13).

Salbutamolun en yaygın yan etkileri dozla ilgilidir ve semptomimetik ajanların karakteristikleridir. Bu yan etkiler başlıca uterus dışındaki bölgelerde bulunan beta-adrenoseptörler üzerindeki etkilerden dolayıdır ve doz arttıkça bu muhtemel etkilerde çoklukla görülmeye başlar. Seyrek olmasına rağmen, salbutamolun başlıca yan etkileri; taşikardi, çarpıntı, periferik vazodilatasyon, titreme ve sinirliliktir. Nadiren mide bulantısı, kusma, kas krampları, kan basıncında artma veya azalma, baş ağrısı, baş dönmesi, uykusuzluk ve sersemlik görülebilir. Alışılmamış tat, geniz yanması, sık sık işeme güçlüğü ve öksürük de görülebilir. Salbutamolun oral inhalasyonu plazma glukoz konsantrasyonunda geçici küçük bir artışa neden olabilir(2,13).

Hayvan çalışmalarının sonuçları, salbutamolun kan-beyin engelini aşmadığını fakat plasentaya geçtiğini göstermiştir. Salbutamolun süte geçip geçmediği bilinmemektedir(2,13).

Salbutamolun insanlarda tümör yapıcı etkisi olduğuna dair herhangi bir delil yoktur; fakat farelerde yapılan bir çalışmada, salbutamol sülfat mezovaryumun iyi huylu leyomiyomunun oluşma olasılığında doza bağlı artışa neden olmuştur. Diğer bir çalışma da, bu tümör yapıcı etki propranololun uygun alınımı ile bloke edilmiştir. Salbutamolle yapılan çalışmalar mutajenezis oluşumu ile ilgili hiç bir delil göstermemiştir. Salbutamol çok fazla dozlarda tavşan ve farelerde teratojeniktir. Farelerde üreme çalışmaları, salbutamolun azalmış doğurganlığa sebep

olduğuna dair hiç bir delil göstermemiştir. Salbutamolun insanlarda doğurganlığı etkileyip etkilemediği bilinmemektedir(2).

## 2.6. Salbutamol Sülfatın Stabilitesi zerine alışmalar

Salbutamol sülfatın pH 6.9'dan yukarı artmasıyla sulu fosfat tamponundaki stabilitesi azalır. Salbutamol sülfat %5'lik dekstrozu zeltisinde çok stabildir ve 50°C da yaklaşık 19.9 haftada etkisinin %10'unu kaybeder (2,20). Ayrıca tampon zeltiler salbutamol sülfatın stabilitesini etkilemektedir(7).

Bhalla ve arkadaşları(3), LVP (Large Volume Perfusion-Büyük Hacimli Perfzyonlar)'lerde yani %5'lik dekstrozu ve %0.9'luk sodyum klorür injeksiyonlarında ve hidrokortizon sodyum süksinat, deksametazon sodyum fosfat, ampisilin sodyum ve aminofilin gibi ilaçların varlığında salbutamol sülfatın stabilitesini ve geimliliğini değişik ısı şartlarında (4° ± 1°C, oda ısısı, 45° ± 1°C) ve pH'larda çalışmışlardır. Örnekler 0., 4., 8. ve 24. saatlerde alınmış ve örneklerde salbutamol sülfat içeriği, pH ve çökelek, gaz veya bulanıklık oluşumu ve renk veya koku gelişmesi gibi fiziksel değişiklikler kontrol edilmiştir.

%5'lik dekstrozu ve %0.9 sodyum klorür injeksiyonlarına salbutamol sülfatın katılması sonucu, salbutamol sülfat içeriğinde bir değişiklik olmamıştır. Sadece pH 4.5 ve 5.5 arasında 45°C'da 24 saat içinde salbutamol sülfat kaybı %2'den az bulunmuştur.

Hidrokortizon sodyum süksinat ve salbutamol sülfat karışımının, %5'lik dekstrozu ve %0.9'luk sodyum klorür injeksiyonlarında pH 5.1 ve 6.0 arasında, karışımdaki hidrokortizon sodyum süksinat ve salbutamol sülfat içeriğinde hiçbir değişiklik gözlenmemiştir.

%5'lik dekstroz ve %0.9'luk sodyum klorür injeksiyonlarında deksametazon sodyum fosfat ve salbutamol sülfat karışımının pH 4.1 ve 5.2 arasında toplam madde miktarında hiçbir değişiklik gözlenmemiş, çözeltide bulanıklık ve çökelek oluşmamıştır.

Bu injeksiyonlara ampisilin ve salbutamol sülfat karışımının eklenmesi sonucu fiziksel ve kimyasal değişiklikler gözlenmiştir. pH 8.6'da sodyum ampisilin katılımlında hafifçe sarı renk gözlenmiş ve rengin şiddeti zamanla artmıştır. Salbutamol sülfat içeriğinde hafif bir değişiklik gözlenmiştir. Değişikliğin %5'lik dekstroz çözeltisinde daha fazla olduğu saptanmıştır.

Salbutamol sülfat ve aminofilin karışımının %5'lik dekstroz ve %0.9'luk sodyum klorür injeksiyonlarına katılması sonucunda ve pH 8.8 ve 8.7'de sadece fiziksel değişiklikler gözlenmiştir. 45°C'da 24 saat sonunda hafif sarı renk oluşmuştur. Fakat salbutamol sülfat ve aminofilin içeriği çalışma boyunca sabit kalmıştır.

Udupa ve arkadaşları (20), salbutamol sülfatı PEG 4000 ve PVP K-30 ile disperse etmişler ve stabilitesini çalışmışlardır. Stabilite hızlandırılmış stabilite testi şeklinde yapılmış ve stabiliteye dielektrik sabitinin ve pH'nın etkisi çalışılmıştır. Bunun yanında salbutamol sülfatın dissolüsyonu da çalışılmıştır. Katı dispersiyonların difüzyon çalışması lokal olarak yapılmış difüzyon hücrelerinde gerçekleştirilmiştir.

Salbutamol sülfatın stabilitesinin ve dissolüsyonunun pH 3.0-5.0 arasında yapılamayacağı tespit edilmiştir. Ayrıca salbutamol sülfatın stabilitesinin dielektrik sabiti düşük olan çözücülerde daha iyi olduğu bulunmuştur. Salbutamol sülfatın dissolüsyon hızı PVP K-30 varlığında artmıştır.

Salbutamol sülfatın PEG 4000 ve PVP K-30 ile disperse edilmesinden sonra, PEG 4000 gibi polimerlerin ve PVP K-30'un salbutamol sülfat ile etkileşebileceği ve salbutamol sülfatın difüzyonunu geciktirebileceği tespit edilmiştir.

Salbutamol sülfatın stabilitesi, kompleks formülasyonda kullanılan PVP K-30 tarafından iyileştirilmiş, fakat PEG 4000 varlığında ise salbutamol sülfatın stabilitesi tatmin edici olmamıştır.

Udupa ve arkadaşları(21), bir başka çalışmalarında, salbutamol sülfat, ibuprofen, tinidazol, lorazepam ve amoksisilin trihidrat'ın katı dispersiyonlarını PVP ve PEG 4000 ile hazırlamışlar ve bunların etkileşimlerini tayin etmek için de I.T.K., U.V. ve I.R. spektrumları ve X-Ray difraksiyon çalışmalarını kullanmışlardır. İlaçların stabilite çalışmalarını yüksek nem, sıcaklık, basınç ve güneş ışığında yapmışlardır.

Katı dispersiyondaki ilaçların absorpsiyonu üzerine PVP ve PEG 4000'nin etkisini aydınlatmak için Doluisio tekniği kullanılarak sıçan barsağında çalışılmıştır. İbuprofen, tinidazol, lorazepam gibi sudaki çözünürlüğü zayıf olan ilaçların absorpsiyon hızları artmış, suda çözünebilir ilaçlardan olan salbutamol sülfat ve amoksisilin trihidratın absorpsiyon hızları PVP ve PEG 4000 varlığında azalmıştır.

PEG 4000'nin yüksek nem, sıcaklık ve ışık varlığında ibuprofen, tinidazol, salbutamol sülfat ve amoksisilin trihidratla etkileşebileceği ve bozulmalarına neden olabileceği belirtilmiştir.

Hakes ve arkadaşları(7), bu çalışmalarında salbutamol sülfatın stabilite çalışması için bir ters fazlı yani iyon çiftli HPLC miktar tayini metodu geliştirmişlerdir. Bu teknik bir SP-Sefadex C-25 katyon değiştirme kolonundan geçirme ile non-bazik parçalanma ürünlerinin ilkel bir

ayrımını kapsamaktadır. Salbutamol ve non-bazik degradesyon ürünleri sonra dilue amonyakla elue edilerek alınır ve alıntılarının 10 µl'si, hareketli faz olarak %0.06 perklorik asit ve %0.004 dodesil sülfatın %20 asetonitril'deki çözeltisi kullanılarak 10 cm'lik Spherisorb S5 ODS kolonuna enjekte edilmiştir. İnterstandart olarak 1-(4-hidroksi-3-metilfenil) -2- (-tersier butilamino) etanol kullanılmış ve belirleme 278 nm'de yapılmıştır. Miktar tayini bir Pye-Unicam DP88 minigratörün yardımıyla elde edilen pik alanı oranları ile yapılmıştır.

Kinetik çalışmalar %0.1-2'lik salbutamol sülfat konsantrasyonları ile yapılmıştır. Solüsyondan oksijen geçirildiği zaman 1. derece kinetik noktaları %30 kadar salbutamol sülfat kalana kadar lineerite vermiştir. Parçalanma hızı ısıya, pH'ya ve ilaç konsantrasyonuna bağlıdır, fakat iyonik şiddete bağlı değildir.

Powell ve arkadaşları(14), inaktif bağlayıcıları farklı 4 mg'lık iki tablet formülasyonunun ve bir şurup formülasyonunun biyoyararlanımını çalışmışlardır. Bu üç dozaj formları 12 normal erkek gönüllüye oral olarak verilmiştir. Plazma örnekleri 12 saatlik zaman boyunca belirli zamanlarda toplanmış ve özel bir GC-MASS metodu ile salbutamol içeriği analiz edilmiştir. Salbutamolun bu üç formülasyondan hızla absorbe edildiği tespit edilmiştir. 1.8-2.0 saat arasında elde edilen maksimum ilaç konsantrasyonlarının üç formülasyon için karşılaştırılabilir olduğu tespit edilmiştir. Plazma konsantrasyonunu zaman eğrisi altında kalan alanı 68-78 saat ng/ml olarak bulunmuştur. İlacın yarı-ömrü 4.8-5.5 saat arasında bulunmuştur. Elde edilen verilerin analizleri, tablet formülasyonundan elde edilen salbutamolun biyoyararlılığının, solüsyondan (şurup) elde edileninkine eşit olduğu gösterilmiştir. Ayrıca inaktif bağlayıcıları farklı olan tablet

formülasyonlarının oral veriliminin ardından elde edilen sonuçlar bunlar arasında biyoeşitlik olduğunu göstermiştir. Bunun yanında tablet formülasyonlarının, şurup formülasyonlarına biyoeşit olduğu görülmüştür.

### 3. GEREÇLER VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Salbutamol sülfat	Glaxo
p-nitroanilin	Merck
Sodyum nitrit	Panreac
Sodyum hidroksit	Merck
Hidroklorik asit %37	Merck
Sodyum klorür	Delta Kimya Sanayii
Metanol	Tekel
Amonyak %25	Merck
Silikajel 60 HF <sub>254</sub>	Merck

##### 3.1.2. Kullanılan aletler

UV spektrofotometresi	(Shimadzu UV-240)
Kaydedicisi	(Shimadzu Graphic Printer PR-1, OPI-4)
pH metre	(Consort pl14 tipi)
Otoklav	(V/O Medexport BK-75 USSR)

#### 3.2. Yöntemler

##### 3.2.1. Salbutamol sülfatın miktar tayini

Salbutamol sülfatın miktar tayini spektrokolorimetrik olarak yapılmıştır. Maksimum dalga boyunu tespit etmek için 10 µg/ml konsantrasyondaki çözeltisi 350-700 nm arasında taranmıştır.

Maksimum absorbans tespit edildikten sonra, salbutamol sülfatın su içindeki 25 µg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle 1-8 µg/ml konsantrasyonda

çözeltileri hazırlanmıştır. Bu konsantrasyonları elde etmek için stok çözeltiden 1-8 ml çözeltili alınmış, üzerine 1 ml 0.1 N hidroklorik asit, 2.5 ml %10'luk hidroklorik asit içinde %0.1'lik p-nitroanilin, 1 ml %0.5'lik sodyum nitrit ve 8 ml %5'lik sodyum hidroksit çözeltisi eklenmiş reaksiyon tamamlandıktan sonra distile su ile 25 ml'ye tamamlanmış ve köre karşı 485 nm'de absorbanları ölçülmüştür. Bulunan değerlerin Lambert-Beer yasasına uygunluğu gösterilmiştir. Doğru denklemi, eğimi, kesimi ve regresyon katsayısı hesaplanmıştır.

Hesaplanan doğru denklemden yararlanılarak ampullerdeki madde miktar tayini şöyle yapılmıştır:

Ampuldeki çözeltiden 0.5 ml alınmış ve yukarıdaki yöntemle göre diazo reaksiyonu oluşturulduktan sonra 100 ml'ye distile su ile tamamlanmış ve köre karşı 485 nm'de absorbanı okunmuş, denklemde yerine konularak hesap yapılmış ve ampuldeki madde miktarı tespit edilmiştir.

### 3.2.2. Salbutamol sülfat ampullerinin hazırlanması

Salbutamol sülfatın 5 ml'lik ampulleri 5 mg salbutamole eşdeğer salbutamol sülfat içerirler (1 mg salbutamol 1.2 mg salbutamol sülfata eşdeğerdir). Ampullerin pH'sı 3.4-5 arasında olmalıdır(12).

Ampulleri hazırlamadan önce izotonikliğin sağlanması için sodyum klorür hesabı donma noktası alçalması tayini yöntemi (Raoult Kanunu) ile yapılmıştır. Hesaplamalar aşağıdaki gibidir:

$$\Delta_1 = n \cdot k \cdot \frac{1000 \cdot g}{M.L.}$$

$\Delta_1$ : salbutamol sülfatın donma noktası alçalması

n: iyon sayısı (2)

k: sabite (1.86)



g: formüldeki salbutamol sülfat miktarı (0.006 g)

M: Salbutamol sülfatın molekül ağırlığı (288.4)

L: Çözelti hacmi

$$\Delta_1 = 2 \times 1,86 \frac{1000 \times 0,006}{288,4 \times 5}$$

$$\Delta_1 = \frac{22,32}{1442} = 0,0155$$

0.0155 salbutamol sülfatın donma noktası alçalmasıdır.

Bulunan değer aşağıdaki formülde yerine konularak 100 ml çözelti için gerekli sodyum klorür miktarı bulunur.

$$W = \frac{0,52 - \Delta_1}{\Delta_2}$$

W: 100 ml çözelti için gerekli sodyum klorür miktarı

$\Delta_1$ : Salbutamol sülfatın donma noktası alçalması (0.0155)

$\Delta_2$ : Sodyum klorürün donma noktası alçalması (0.576)

$$W = \frac{0,52 - 0,0155}{0.576} = 0,876 \text{ g sodyum klorür}$$

Buradan 5 ml çözelti için gerekli sodyum klorür miktarına geçilir.

100 ml için 0,876 g sodyum klorür gerekliyse

5 ml için X

$$X = 0,0438 = 0,044 \text{ g}$$

X = 44 mg sodyum klorür gereklidir.

5 ml'lik ampul çözeltisinin formülü şöyledir:

Salbutamol sülfat	6 mg
Sodyum klorür	44 mg
Dilue sülfürik asit km.	pH 3.4 - 5 için
Distile su km.	5 ml

Hazırlanacak toplam çözelti hacmine göre hesaplanan salbutamol sülfat ve sodyum klorür tartılmış, bir miktar distile suda çözündürülmüş ve pH ayarlamak için gerekli miktar 0.2 N sülfürik asit eklenerek distile su ile istenilen hacme tamamlanmıştır. pH'sı ölçülmüş ve 3.6 olarak tespit edilmiştir. Ampul çözeltisi süzöldükten sonra, önceden yıkanmış ve sterilize edilmiş (170°C - 2 saat) ampullere doldurulmuş ve ampuller hemen kapatılmıştır. Otoklavda 120° - 121°C'da 1 atmosfer basınçta 20 dakika sterilize edildikten sonra, ampullerde kapanma ve yabancı cisim kontrolü yapılmıştır. Daha sonra Bölüm 3.2.1.'de anlatıldığı gibi ampullerden numune alınarak 0. gün için miktar tayini yapılmıştır.

### 3.2.3. Hazırlanan ampullerde salbutamol sülfatın stabilitesi

Hazırlanan ampuller laboratuvar koşullarımıza göre üç değişik ortamda bekletilmiştir. Bu ortamlar:

1. Oda ısısı ve aydınlık.
2. Oda ısısı ve karanlık
3. Buzdolabı ve karanlık'tır.

Beklemeye bırakıldıktan sonra iki haftada bir numune alınmış ve bölüm 3.2.1.'de anlatıldığı gibi miktar tayini yapılarak stabilitesi çalışılmıştır.

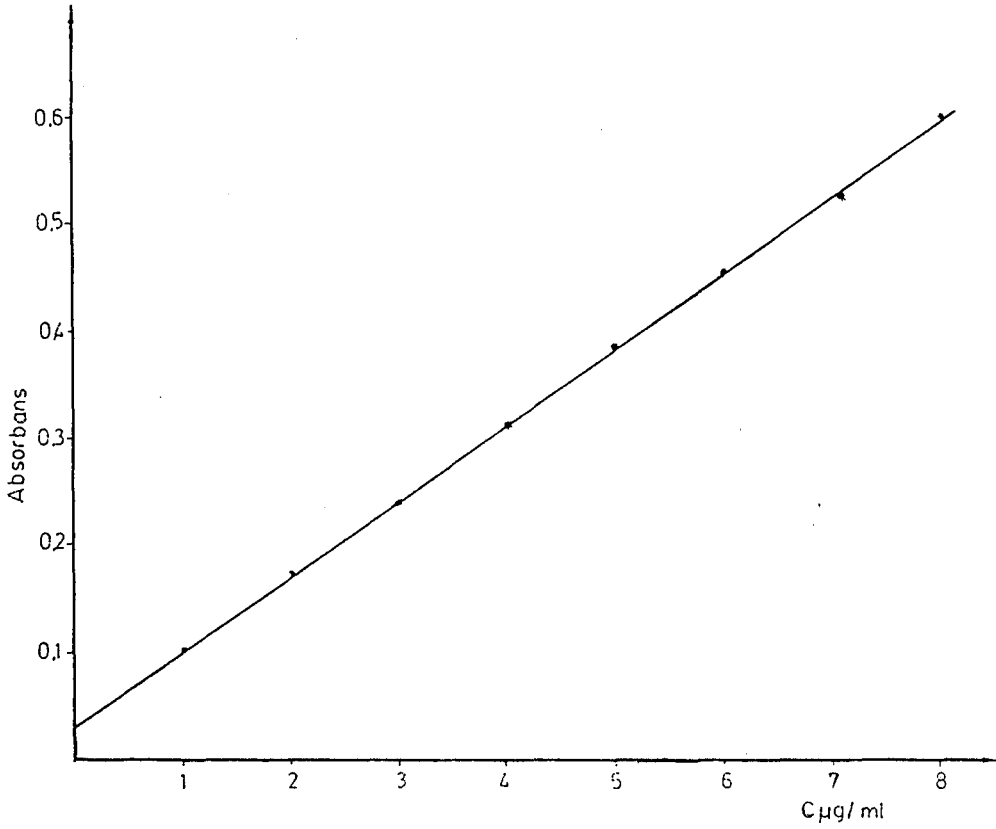
### 3.2.4. Salbutamol sülfat ampullerinin ince tabaka kromatografisi

Plaklar silikajel 60 HF<sub>254</sub> ile 0.25 mm kalınlığında kaplanmış, hareketli faz olarak derişik amonyak: metanol (1.5 : 100) hazırlanmıştır. Taze ampul çözeltisi ve son numunenin alındığı gün 3 ayrı seriden alınan çözeltiler plağa tatbik edilmiş, potasyom permanganat reaktifi (suda %1'lik çözeltisi) püskürterek lekeler tespit edilmiş ve Rst değerleri hesaplanmış ve parçalanma ürünü olup olmadığı incelenmiştir.

#### 4. BULGULAR

##### 4.1. Salbutamol Sülfatın U.V. Spektrumu ve Kalibrasyon Eğrisi

Bölüm 3.2.1.'de anlatıldığı şekilde 10  $\mu\text{g/ml}$  konsantrasyonda elde edilen salbutamol sülfatın U.V. spektrumu Şekil 4-1.'de verilmiştir.  $\lambda$  max. 485 nm olarak tespit edilmiştir.

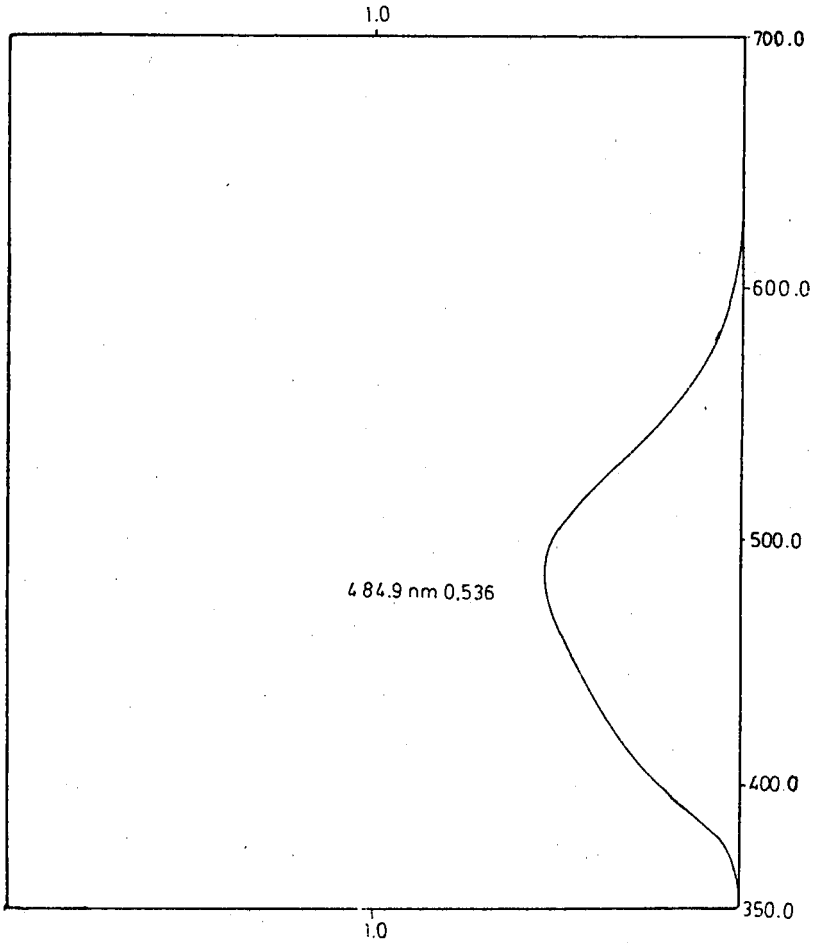


Şekil 4-1. Salbutamol sülfatın U.V. spektrumu

1-8  $\mu\text{g/ml}$  aralığındaki çeşitli konsantrasyonlara karşılık gelen absorbans değerleri Çizelge 4-1'de, kalibrasyon eğrisi ise Şekil 4-2'de verilmektedir.

Çizelge 4-1. Salbutamol sülfatın çeşitli konsantrasyon değerlerine karşılık gelen absorbans değerleri ( $\lambda_{max}$ . 485 nm).

<u>Konsantrasyon (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</u>	<u>Absorbans</u>
1	0.102
2	0.174
3	0.244
4	0.312
5	0.386
6	0.456
7	0.523
8	0.598



Şekil 4-2. Salbutamol sülfatın kalibrasyon eğrisi

Elde edilen eğrinin doğru denklemi;

$$y : 0.0705 x + 0.0318$$

$$\text{eğim} : 0.0705$$

$$\text{kesim} : 0.0318$$

r : regresyon katsayısı: 0.9999 olarak hesaplanmıştır.

#### 4.2. Salbutamol Sülfat Ampullerinin Kontrolü

Bölüm 2.1.g.'de anlatıldığı gibi hazırlanan ampullerde kapanma ve yabancı madde kontrolü yapılmış, kapanmayan ampuller ayrılmış ve ampullerde hiçbir yabancı madde gözlenmemiştir.

#### 4.3. Salbutamol Sülfat Ampullerinin Stabilitesi

Bölüm 3.2.3.'de verildiği gibi belirli şartlarda bekletilen ampullerin miktar tayinleri Bölüm 3.2.1.'de anlatıldığı gibi yapılmış,  $\mu\text{g/ml}$  ve % konsantrasyonları hesaplanmıştır.

$$k = \frac{2,303}{t_1 - t_0} \cdot \log \frac{C_0}{C_1}$$

Yukarıda verilen formülden yararlanılarak  $k_{\text{gün}^{-1}}$  değerleri hesaplanmış ve tüm değerler Çizelge 4-2., Çizelge 4-3. ve Çizelge 4-4.'de verilmiştir.

Yüzde konsantrasyon-zaman değerleri semi-logaritmik kağıda geçirilmiş ve grafikler Şekil 4-3., Şekil 4-4. ve Şekil 4-5.'de verilmiştir.

Çizelge 4-2. Oda ısısında ve aydınlıkta bekletilen ampullerin zamana göre konsantrasyon ve  $k_{\text{gün}^{-1}}$  değerleri.

Zaman (Gün)	Konsantrasyon		$k_{\text{gün}^{-1}}$
	$\mu\text{g/ml}$	%	
0.	1206,25	100,0	—
14.	1150,92	95,4131	$3,3545 \cdot 10^{-3}$
21.	1163,69	96,4717	$1,7108 \cdot 10^{-3}$
28.	1143,82	94,8245	$1,8982 \cdot 10^{-3}$
42.	1167,94	96,8240	$7,6859 \cdot 10^{-4}$
56.	1182,12	97,9996	$3,6091 \cdot 10^{-4}$
70.	1192,05	98,8228	$1,6920 \cdot 10^{-4}$
84.	1149,51	95,2962	$5,7367 \cdot 10^{-4}$
98.	1148,09	95,1784	$5,0436 \cdot 10^{-4}$
112.	1150,92	95,4131	$4,1932 \cdot 10^{-4}$
126.	1175,04	97,4126	$2,0809 \cdot 10^{-4}$

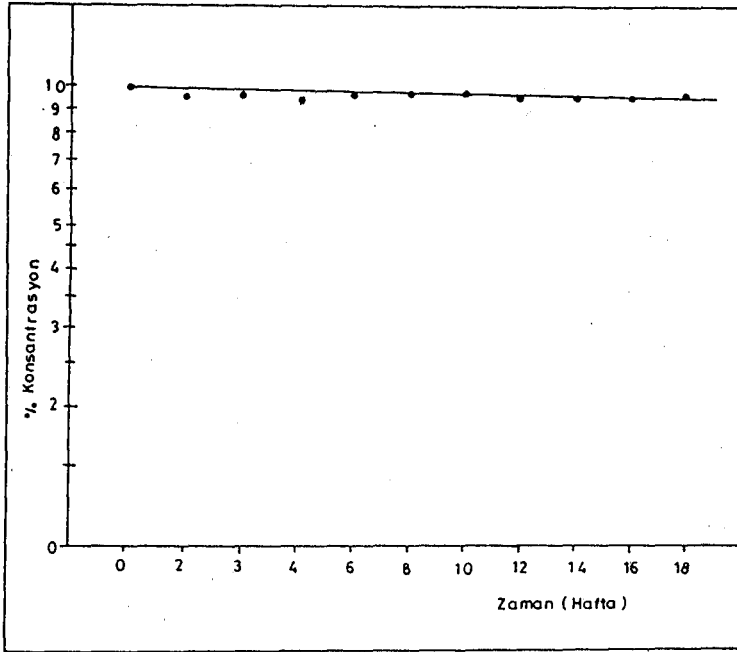
Çizelge 4-3. Oda ısısında ve karanlıkta bekletilen ampullerin zamana göre konsantrasyon ve  $k_{\text{gün}^{-1}}$  değerleri.

Zaman (Gün)	Konsantrasyon		$k_{\text{gün}^{-1}}$
	$\mu\text{g/ml}$	%	
0.	1196,32	100.0	—
14.	1158,02	96,7985	$2,3245 \cdot 10^{-3}$
21.	1165,10	97,3903	$1,2594 \cdot 10^{-3}$
28.	1140,99	95,1364	$1,7809 \cdot 10^{-3}$
42.	1129,64	94,4262	$1,3657 \cdot 10^{-3}$
56.	1199,14	100,2357	$-4,2029 \cdot 10^{-5}$
70.	1153,75	96,4416	$5,1771 \cdot 10^{-4}$
84.	1190,64	99,5252	$5,6671 \cdot 10^{-5}$
98.	1122,56	93,8344	$6,4949 \cdot 10^{-4}$
112.	1129,65	94,4271	$5,1208 \cdot 10^{-4}$
126.	1155,18	96,5611	$2,7779 \cdot 10^{-4}$

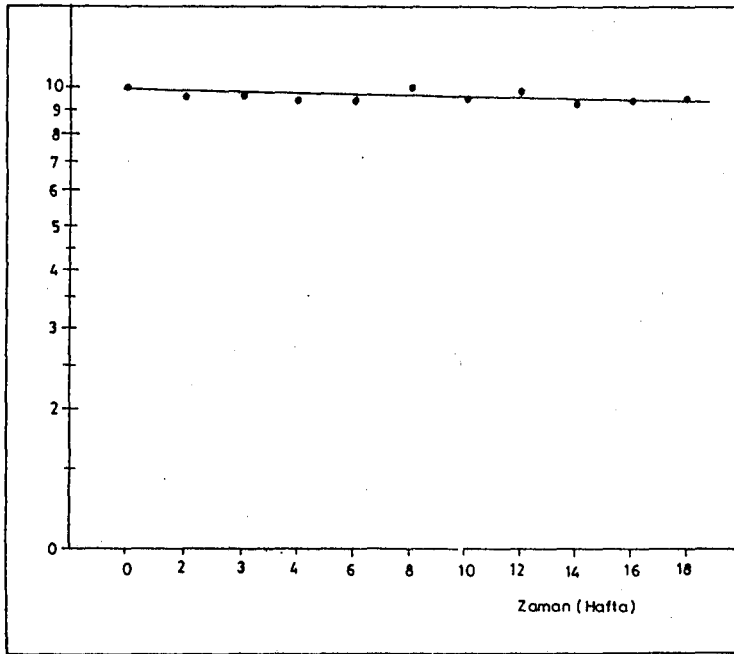
Çizelge 4-4. Buzdolabında bekletilen ampullerin zamana göre konsantrasyon ve  $k_{\text{gün}^{-1}}$  değerleri.

Zaman (Gün)	Konsantrasyon		$k_{\text{gün}^{-1}}$
	$\mu\text{g/ml}$	%	
0.	1199,15	100,0	—
14.	1204,82	100,4728	$-3,3706 \cdot 10^{-4}$
21.	1165,11	97,1613	$1,3716 \cdot 10^{-3}$
28.	1180,71	98,4622	$5,5354 \cdot 10^{-4}$
42.	1177,87	98,2254	$4,2638 \cdot 10^{-4}$
56.	1197,73	99,8816	$2,1179 \cdot 10^{-5}$
70.	1194,88	99,6439	$5,0962 \cdot 10^{-5}$
84.	1197,73	99,8816	$1,4119 \cdot 10^{-5}$
98.	1155,18	96,3332	$3,8126 \cdot 10^{-4}$
112.	1162,27	96,9245	$2,7896 \cdot 10^{-4}$
126.	1182,14	98,5815	$1,1341 \cdot 10^{-4}$

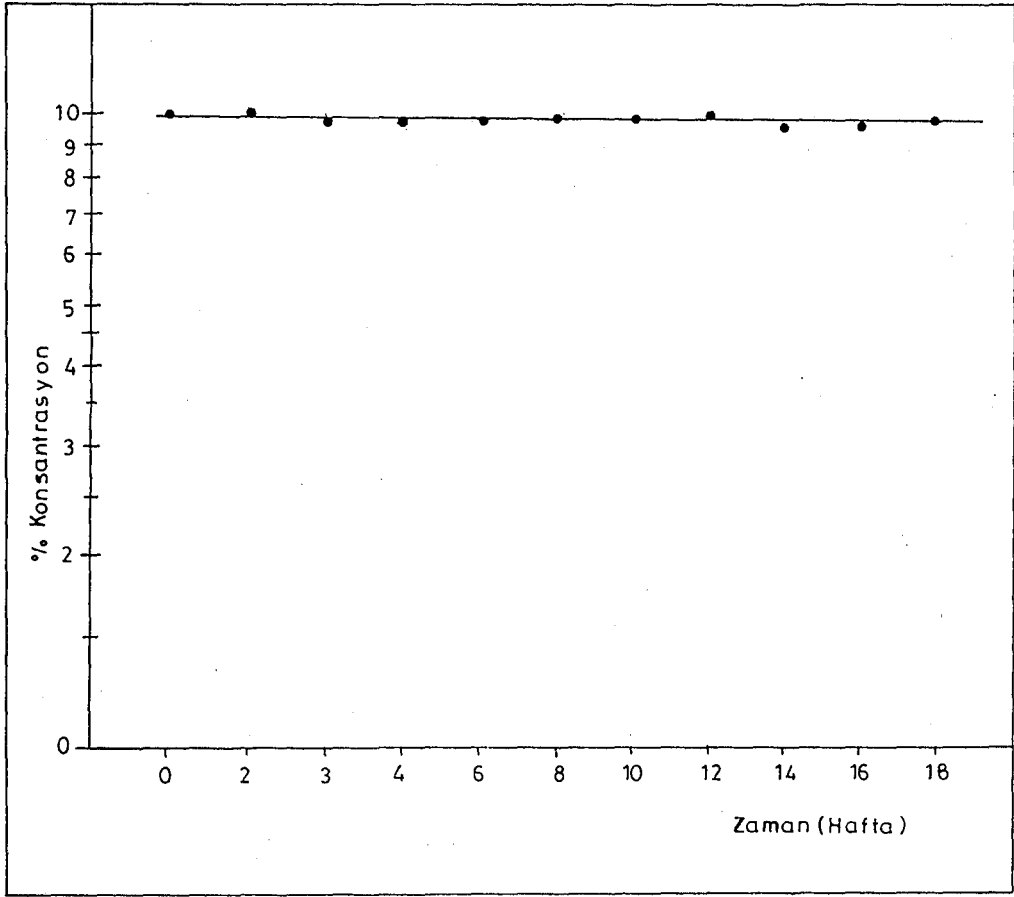




Şekil 4-3. Oda ısı ve aydınlıkta bekletilen ampullerin yüzde konsantrasyon-zaman eğrisi.



Şekil 4-4. Oda ısı ve karanlıkta bekletilen ampullerin yüzde konsantrasyon-zaman eğrisi.



Şekil 4-5. Buzdolabında bekletilen ampullerin yüzde konsantrasyon-zaman eğrisi

Hesaplamalar sonucu elde edilen  $k_{\text{gün}}^{-1}$  değerlerinin sabit olmaması, yüzde konsantrasyon zaman eğrilerinin doğru olması nedeni ile maddenin bozulma reaksiyonu 1. Derece Kinetiğine uymaktadır.

Elde edilen veriler doğrultusunda ampullerin,

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k} \quad \text{ve} \quad t_{90} = \frac{0,1053}{k} \quad \text{formüllerinden yarar-$$

lanılarak  $t_{1/2}$  ve  $t_{90}$  değerleri hesaplanmış ve Çizelge 4-5.'de verilmiştir.

Çizelge 4-5. Üç değişik koşulda bekletilen ampullerin zamana göre % konsantrasyon,  $k_{gün^{-1}}$ ,  $t_{1/2}$  ve  $t_{90}$  değerleri.

Sıcaklık °C ve koşul	20 Aydınlık	+4 Buzdolabı	20 Karanlık
Zaman (gün)	126	126	126
% Konsantrasyon	97,4126	98,5815	96,5611
$k_{gün^{-1}}$	$2,0809 \cdot 10^{-4}$	$1,1341 \cdot 10^{-4}$	$2,7779 \cdot 10^{-4}$
$t_{1/2}$ (gün)	3330,2898	6110,5722	2494,6902
$t_{90}$ (gün)	506,0310	928,4896	379,0633

#### 4.4. Salbutamol Sülfat Ampullerinin İnce Tabaka Kromatografisi

Bölüm 3.2.4.'de anlatıldığı şekilde çalışıldığında, elde edilen sonuçlar çizelge 4-6'da verilmiştir. Ampullerde parçalanma ürünü olmadığı tespit edilmiştir.

Çizelge 4-6. Ampullerin 126. günde yapılan ince tabaka kromatografisi sonuçlarına göre Rst değerleri.

<u>Numuneler</u>	<u>Rst değerleri</u>
Aydınlık	0.976
Karanlık	0.984
Buzdolabı	1.0

## 5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada salbutamol sülfat ile hazırlanan ampullerin stabilitesi incelenmiştir. Miktar tayini Shingbal ve Joshi'nin (17) geliştirdikleri spektrokolorimetrik yöntem ile yapılmıştır. Yöntem, diazo reaksiyonu sonucu oluşan renk şiddetinin U.V. spektrofotometresi ile görünür bölgede ölçümüne dayanmaktadır. Hassasiyetinin ve doğruluğunun tespit edilmiş olması nedeni ile bu yöntem tercih edilmiştir.

Martindale (12) ve B.P. (4) salbutamol sülfat ampullerinin pH'sının 3.4-5 arasında olması gerektiğini belirtmiş olduğu için değişik pH'larda çalışma yapılmamıştır. Bhalla ve arkadaşları (3) yaptıkları bir çalışmada, %5'lik dekstroz ve %0.9'luk sodyum klorür injeksiyonlarında pH 4.5 ve 5.5 arasında 45°C'da 24 saat içinde salbutamol sülfatın kaybını %2'den az bulmuşlardır. Aynı şekilde, deksametazon sodyum fosfat ve salbutamol sülfat karışımında pH 4.1 ve 5.2 arasında salbutamol sülfat içeriğinde azalma olmadığını tespit etmişlerdir. Fakat pH 8.6'da ampisilin ile salbutamol sülfat karışımında, salbutamol sülfat içeriğinde değişiklik gözlemişlerdir. Udupa ve arkadaşları (20) salbutamol sülfatın PEG 4000 ve PVP K-30 ile dispersiyonlarının stabilitesinin pH 3.0-5.0 arasında yapılamayacağını tespit etmişlerdir.

Hakes ve arkadaşları (7) %0.1-2'lik salbutamol sülfat konsantrasyonundaki solüsyonunun 1. derece kinetik noktalarının %30 salbutamol sülfat kalana kadar lineerite verdiğini tespit etmişlerdir. Powell ve arkadaşları (14), hazırladıkları 4 mg'lık tabletlerin insanlara verilmesinden sonra salbutamol sülfatın yarı ömrünün 4.8-5.5 saat arasında olduğunu tespit etmişlerdir.

Bizim literatür araştırmalarımızın içinde salbutamol sülfat ampullerinin stabilitesi ve bunların kinetik çalışması ile ilgili herhangi bir yayına rastlanmamıştır.

Hastada astım krizinin şiddetlenmesi halinde aere-solden daha kısa sürede etki gösteren salbutamol sülfatın injeksiyonluk preparatı Türkiye'de yaklaşık 5 yıl önce piyasadan kaldırılmıştır. Yaptığımız çalışma sonuçlarına göre bu tip preparatın hazırlanmasından sonra buzdolabında saklanarak muhafaza edilebileceği ve aktivitesini kaybetmeyeceği tespit edilmiştir.

Elde edilen deney bulgularının doğrultusunda hesaplanan % konsantrasyon değerlerine göre ampullerin oda ısısında aydınlıkta ve karanlıkta bekletilmesi sonucu madde kaybı buzdolabında bekletilen ampullere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Oda ısısında bekletilen ampullerin raf ömürleri ( $t_{90}$ ) daha kısa, buzdolabında bekletilen ampullerin raf ömrü ise daha uzun bulunmuştur.

126. gün sonunda elde edilen madde konsantrasyonuna göre üç ayrı koşuldaki ampullerin  $t_{90}$  değerleri;

oda ısısında ve aydınlıkta	- 1 yıl beş ay
oda ısısında ve karanlıkta	- 1 yıl 1 ay
buzdolabında	- 2 yıl 7 ay

olarak hesaplanmıştır.

Yapılan ince tabaka kromatografisi sonucu herhangi bir parçalanma ürününe rastlanmamıştır.

Verilerden de anlaşıldığı gibi ampullerin saklanması için en uygun koşulun buzdolabı olduğu tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Alba Delgado, S. and Lara Gonzalez, G.: The influence of components on salbutamol quantification in parenteral preparations. Rev. Cubana Farm., 13(2): 141-147, 1979.
2. American Society of Hospital Pharmacists: Drug Information, Selected Revisions January: pp. 345-346, 1984.
3. Bhalla, H.L., Dias, L. and Sanzgiri, Y.D.: Studies in intravenous admixtures: Part-I: Stability and compatibility of salbutamol sulphate in LVP fluids and drug additives. Indian Drugs, 23(6): 358-363, 1986.
4. British Pharmacopoeia 1980: London Her Majesty's Stationery Office. I: p. 395, p.A-196, 1980.
5. Chatterjee, P.K., Jain, C.L. and Sethi, P.D.: Spectrophotometric determination of salbutamol sulphate through copper chelation. Indian Drugs, 23(11): 635-637, 1986.
6. Clarke, E.G.C.: Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London. II: p.1095, 1978.
7. Hakes, L.B., Corby, T.C. and Meakin, B.J.: The stability of salbutamol solution. J. Pharm. Pharmacol., 31: 25, 1979.
8. Güven, K.C.: Eczacılık Teknolojisi: Enjektabl Preparatlar, Modern Röprodüksiyon, İstanbul. I: s.103-126, 138-168, 1987.
9. Güven, K.C.: Eczacılık Teknolojisi: İlaçların Stabilitesi, Fatih Yayınevi Matbaası. II: s.513-541, 1987.
10. İzgü, E.: Farmasötik Teknolojisi, Ankara Üniversitesi Basımevi, II: s.7-37, 86-89, 95-112, 131-136, 1983.
11. Kayaalp, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Üçüncü Baskı, Ulucan Matbaası, Ankara. II: s.1412-1427, 1986.
12. Martindale-The Extra Pharmacopoeia, 28th Edition, The Pharmaceutical Press, London, by James E.F. Reynolds: pp.29-31, 1982.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

13. Paton, D.M.: Salbutamol sulphate. Med. Actual, 16(8): 269-273, 1980.
14. Powell, M.L., Weisberger, M., Gural, R., Chung M., Patrick, J.E., Radwanski, E. and Symchowicz, S.S.: Comparative bioavailability and pharmacokinetics of three formulations of Albuterol. J. Pharm Sci, 74(2): 217-219, 1985.
15. Remington's Pharmaceutical Sciences: 14th Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania: pp.1519-1532, 1970.
16. Sane, R.T., Najak, V.G., Malkar, V.B., Sapre, D.S., Nadkarni, A.D., Pandit, U.R. and Doshi, V.J.: A simple spectrophotometric method for the determination of terbutaline sulphate, amoxicilin trihydrate, isoxsuprine hydrochloride and salbutamol from pharmaceutical preparations. Indian Drugs, 21(2): 76-78, 1983.
17. Shingbal, D.M. and Joshi, S.V.: Spectrocolorimetric estimation of salbutamol sulphate and its pharmaceutical formulations. Indian Drugs, 21(9): 398-399, 1984.
18. Shingbal, D.M. and Sawant, K.V.: A note on the determination of salbutamol sulphate. Indian Drugs, 18(10): 368-369, 1981.
19. Türk Farmakopesi-1974: Milli Eğitim Basımevi, İstanbul: s. Ek37-851, Ek 38-853, 1974.
20. Udupa, N., Tatwawadi, S.V. and Gode, K.D.: Stability study of salbutamol sulphate dispersions. Indian Drugs, 23(4): 221-224, 1986.
21. Udupa, N., Tatwawadi, S.V. and Gode, K.D.: Interaction of certain drugs with polyvinylpyrrolidone and polyethyleneglycol. Indian Jour. Hosp. Pharm, 23(6): 268-272, 1986.