



FARMASÖTİK TEKNOLOJİ UYGULAMA IV



Sorumlular

- Arş. Gör. Cennet Duran
- Dr. Arş. Gör. Bülent Samancı (8 yy. Lab. Sorumlusu)

Farmasötik Teknoloji Uygulama Dersleri

- F. Teknoloji I Lab.:
Sıvı dozaj şekilleri (oral, topikal çözeltiler)
- F. Teknoloji II Lab.:
Sıvı (süspansiyon, emülsiyon), yarı katı (krem, merhem, Jel) dozaj şekilleri ve suppozituar & ovüller
- F. Teknoloji III Lab.:
Steril farmasötikler (parenteral çözeltiler)
- **F. Teknoloji IV Lab.:**
Katı dozaj şekilleri (Toz karışımları, tablet ve kapsüller)

Değerlendirme

Laboratuvar (Quiz + Preparat + Rapor + Davranış)	% 40
Vize	% 20
Final	% 40

Laboratuvar Kuralları

- Laboratuvara **tam vaktinde** gelinmelidir.
- Laboratuvara beyaz ve temiz önlükle girilmeli, **önlüğün önü ilikli** ve **saçlar toplu** olmalıdır.
- **Çalışma alanlarınız** arasında mesafe bırakmanız, yakın temasta bulunmamanız ve gerekmektedir.
- Öğrenciler **acil bir durum** olmadıkça **laboratuvardan dışarı çıkamazlar**.
- Öğrencinin **%20 (demolar dahil) devamsızlık** hakkı bulunmaktadır. Gelmediği hafta notu **SIFIR (0)** olarak sisteme girilecektir.

Laboratuvar Kuralları

- Her öğrencinin, rapor defterinin ilk sayfasında öğrencinin;
 - **Fotoğrafı**
 - Adı-soyadı
 - Numarası
 - Danışman adı
 - E-posta adresi
- Raporlar **mavi tükenmez kalemle** yazılacaktır.

Laboratuvar Kuralları

- **Her hafta** çalışmalara başlamadan önce **quiz** yapılacaktır.
- Laboratuvarda hesap yapmak için **mutlaka hesap makinesi** getirilecek, cep telefonu ile hesap yapılmasına izin verilmeyecektir.
- **Terazi, banko ve lavabo temizliği !!!!!**

Laboratuvar Malzemeleri

- Havan ve havan eli (cam ve porselen)
- Beher (25, 50, 100 ml)
- Cam baget
- Porselen kapsül
- Mezür (25, 50, 100 ml)
- Merhem kutusu
- Pipet (1 ml, 5ml)
- Damlalık
- Milimetrik Kağıt ve Log-Olasılık Kağıdı
- Temizlik bezi
- Kağıt havlu

Preparat Hazırlanırken;

- Reçetede ki formül incelenir, preparatın türüne karar verilir.
- Farmakopeden formüldeki maddelerin özelliklerine bakılarak formüle hangi amaçla katıldığı belirlenir ve sonuç olarak preparatın hangi amaçla kullanılacağına karar verilir.
- Dozun uygun olup olmadığı kontrol edilir.
- Hesaplar istenen miktar için yapılır ve sonuç reçete yazılır.
- Preparat uygun şekilde hazırlanır, ambalajına konulur, etiketlenir ve teslim edilir.

Rapor Yazarken;

RAPOR ÖRNEĞİ 1

Ad Soyad :
Numara:
Yarıyılı ve Grubu:

Tarih:

Preparatın Adı ve Formülü:

Preparatın Adı ve Formülünün Sinonimleri:

Preparat Tipi:

Hesaplamalar ve Sonuç Reçete:

Preparatta Yer Alan Etkin Maddelerin Terapötik Etkileri:

Preparatta Yer Alan Maddelerin Bu Preparatta Kullanım Amacı:

Hazırlanış ve Hazırlanışta Dikkat Edilecek Noktalar:

Bu Preparat İçin Gereken Ambalaj Tipi ve Etiket Rengi:

Preparatın Kullanım Amacı ve Kullanılış Şekli:

Preparatın Saklanması:

Gerekliyse Etiketle Bulunması Gereken Uyarılar:

RAPOR ÖRNEĞİ 2

Ad Soyad :
Numara:
Yarıyılı ve Grubu:

Tarih:

Deneyin Adı:

Deneyin Yapılma Amacı:

Deneyin Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Kullanım Amaçları:

Deneyde Kullanılan Aletler, Cihazlar ve Bunların Tipleri:

Deneyin Yapılışı:

Deney Sonuçları(Gerekliyse Grafik Çizimi):

Sonuçların Yorumlanması:

Konular

- Tozlarda Yapılan Kontroller ve Toz Karışımları
 - Partikül büyüklüğü ve dağılımının incelenmesi
 - Akış hızı ve yığın açısı tayini
 - Küme dansitesi, sıkıştırılmış dansite ve % sıkışabilirlik
 - Paket
 - Kaşe
- Granüller
 - Efervesan granül
- Ötektik karışımlar ve geçimsizlik
- Kapsüller
 - Kapsül Dolumu
 - Kapsüllerde yapılan kontroller
- Tabletler
 - Direkt basım yöntemi
 - Yaş granülasyon yöntemi
 - Tabletlerde yapılan kontroller
 - Çiğneme tableti

Tozlarda Yapılan Kontroller

Partikül Büyüklüğü ve Dağılımının Tayini

- ✓ Mikroskop
- ✓ Elek
- ✓ Sedimentasyon
- ✓ Coulter sayacı (elektriksel iletkenlik yöntemi)
- ✓ Dinamik ışık saçılımı
- ✓ Lazer difraksiyon
- ✓ Gaz permeabilitesi
- ✓ Adsorpsiyon

Tozların Akış Özelliklerinin İncelenmesi

- ✓ Yığın açısı tayini
- ✓ Akış süresi Tayini
- ✓ Küme dansite ve basılabilirlik

Nem Tayini

- ✓ Gravimetrik Yöntem

Partikül Büyüklüğü ve Dağılımı

- ❑ Küçük partiküllerin şeklini, partikül büyüklüğünü ve dağılımını, spesifik yüzey alanlarını, dansitelerini, küme ve akış özelliklerini inceleyen bilim dalına mikromeritik denir.
- ❑ Partikül büyüklüğü ve dağılımında önemli parametreler:
 - Partikülün şekli ve yüzey alanı
 - Partikül büyüklüğü dağılımı
 - ✓ Partikül sayısı
 - ✓ Partikül ağırlığı

Partikül büyüklüğü, şekli ve dağılımına göre:

- ❑ Yüzey alan değişir; ıslanabilirlik, çözünürlük ve biyoyararlanım değişir.
- ❑ Akışkanlığı değişir; içerik tekdüzeliği değişir.
- ❑ Elektriksel etkileşme, topaklanma gözlenebilir.

Farmasötik Teknolojide Partikül Büyüklüğünün Önemi

- Karıştırma, kurutma ve kaplamada
- Çözünürlük, çözünme hızı ve biyoyararlanımda
- Süspansiyon ve emülsiyonların fiziksel stabilitesinde
- Tablet ve kapsüllerde akıcılık, basılabilirlik ve içerik tekdüzeliğinde
- Topikal sistemlerde etkin maddenin sıvağdan salımı ve deriden emiliminde
- Parenteral sistemlerde enjektörden akabilirliğinde
- İlaç taşıyıcı sistemlerin hedeflendirilmesinde (Pasif Hedeflendirme)

Partikül Büyüklüğü Ölçüm Yöntemleri

- Mikroskop Yöntemi
 - ✓ Optik Mikroskop
 - ✓ Elektron Mikroskobu (SEM, TEM)
 - ✓ Atomik Kuvvet Mikroskobu (AFM)
- Elek Yöntemi
- Sedimentasyon Yöntemi
- Coulter sayacı (elektriksel iletkenlik yöntemi) Yöntemi
- Dinamik ışık saçılımı Yöntemi
- Lazer difraksiyon Yöntemi
- Gaz permeabilitesi Yöntemi
- Adsorpsiyon Yöntemi

Mikroskop Yöntemi

- Toz numune lam üzerinde çözünmedikleri bir sıvıda (sıvı parafin) dağıtılır.
- Üzerine lamel konularak mikroskoba yerleştirilir. En az 500 partikül sayılır.
- Partikül küreselse çapı, küresel değilse $(En+Boy)/2$ temel alınır.
- Veriler tabloya aktarılır.
- Daha sonra log-olasılık kağıdı kullanılarak çeşitli grafikler çizilir.

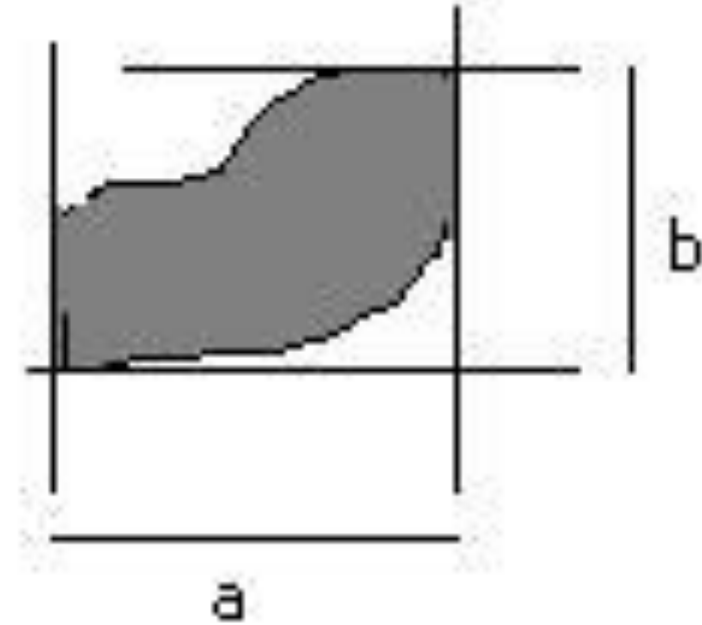


Mikroskop Yöntemi

Mikroskop ile partikül büyüklüğü analizi

Aralık (μm)	Orta değer (d)	Partikül sayısı (n)
2-4	3	2
4-6	5	32
6-8	7	64
8-10	9	48
10-12	11	30
12-14	13	14
14-16	15	6
16-18	17	3
18-20	19	1

$$\sum n = 200$$



FERET çapı: a
MARTİN çapı: $(a+b)/2$

Mikroskop Yöntemi

Hesaplanan kolonlar

%n	Küm.%n	n.d	n.d ²	n.d ³	%n.d ³	Küm.%n.d ³
1	1	6	18	54	0.03	0.03
16	17	160	800	4000	2.31	2.34
32	49	448	3136	21952	12.65	14.99
24	73	432	3888	34992	20.16	35.15
15	88	330	3630	39930	23.01	58.16
7	95	182	2366	30758	17.72	75.88
3	98	90	1350	20250	11.67	87.55
1.5	99,5	51	867	14739	8.49	96.04
0.5	100	19	361	6859	3.95	99.99

Sütunlar toplanarak aşağıdaki toplamalar hesaplanır.

$$\Sigma n.d = 1718$$

$$\Sigma n.d^2 = 16416$$

$$\Sigma n.d^3 = 173534$$

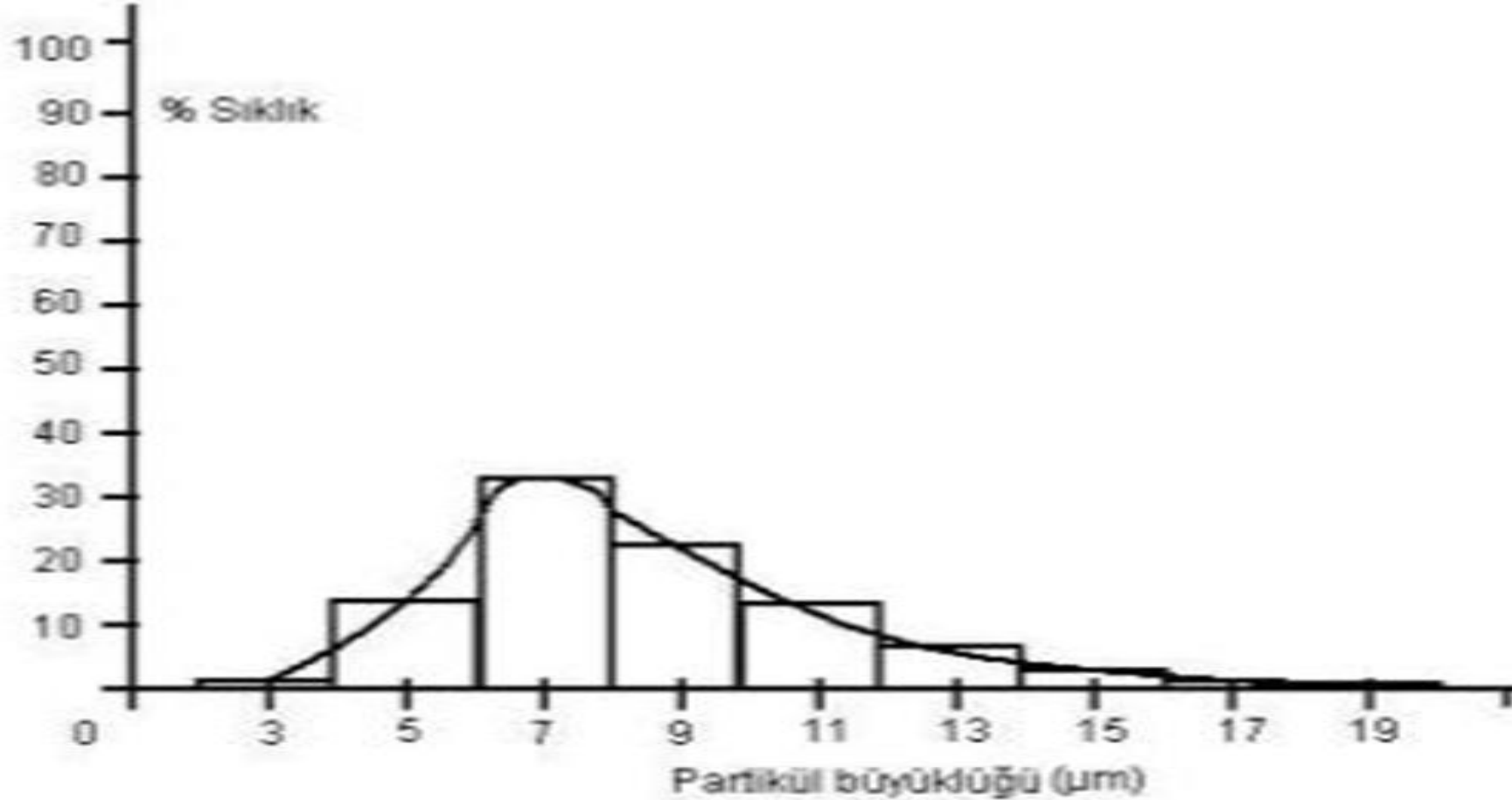
Mikroskop Yöntemi

1.Sütun	2. Sütun	3. Sütun	4. Sütun	5. Sütun	6. Sütun	7. Sütun	8. Sütun	9. Sütun	10. Sütun
İrilik aralığı (µm)	Partikül sayısı (n)	Orta değer (d)	% n	Kümülatif % n	n.d	n.d ²	n.d ³	% n.d ³	Kümülatif % n.d ³
14,7 - 29,4	416	22,05	83,034	83,03	9172,8	202260	4459838	11,8618	11,86183739
29,5 - 44,1	27	36,8	5,3892	88,423154	993,6	36564,5	1345573	3,57882	15,4406592
44,2 - 58,8	22	51,5	4,3912	92,814371	1133	58349,5	3004999	7,9924	23,4330594
58,9 - 73,5	15	66,2	2,994	95,808383	993	65736,6	4351763	11,5744	35,0074486
73,6 - 88,2	12	80,9	2,3952	98,203593	970,8	78537,7	6353702	16,8989	51,90639643
88,3 -102,9	2	95,6	0,3992	98,602794	191,2	18278,7	1747446	4,64768	56,55407972
103 - 117,6	1	110,3	0,1996	98,802395	110,3	12166,1	1341920	3,56911	60,12318527
117,7 - 132,3	3	125	0,5988	99,401198	375	46875	5859375	15,5842	75,70737217
132,4 – 147	2	139,7	0,3992	99,800399	279,4	39032,2	5452796	14,5028	90,2101792
147,1 - 161,7	1	154,4	0,1996	100	154,4	23839,4	3680797	9,78982	100
161,8 - 176,4	0	169,1	0						
Toplam	501				14374	581640	37598209		
Toplamlar==>									

Partikül büyüklüğü dağılımı için;

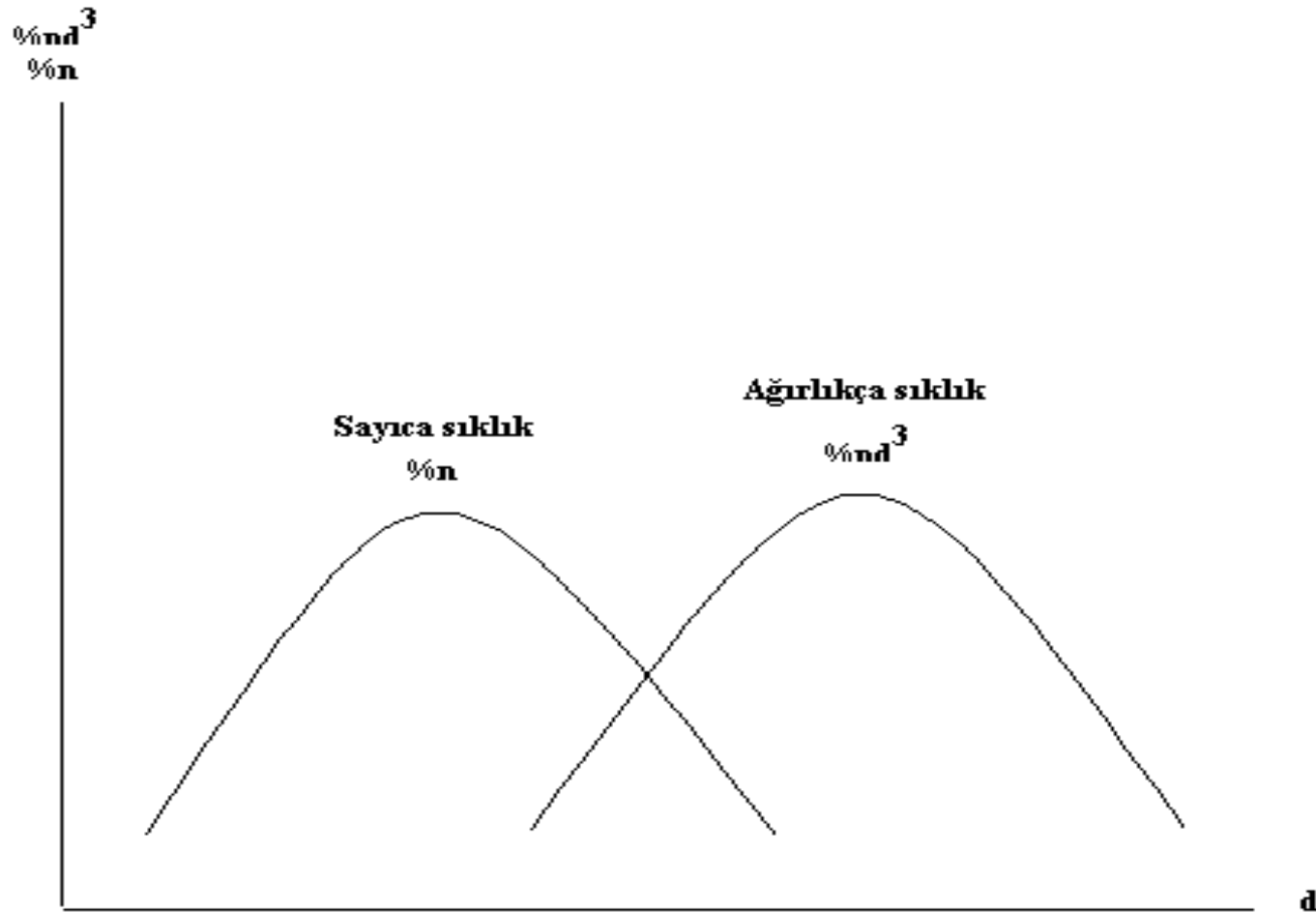
- % Sıklık partikül büyüklüğü,
- Kümülatif % sıklık-partikül büyüklüğü
- log-olasılık kağıdında Kümülatif % sıklık (olasılık ekseninde-y)- Partikül büyüklüğü (logaritmik eksen-x) grafikleri çizilir

I-% Sıklık-partikül büyüklüğü

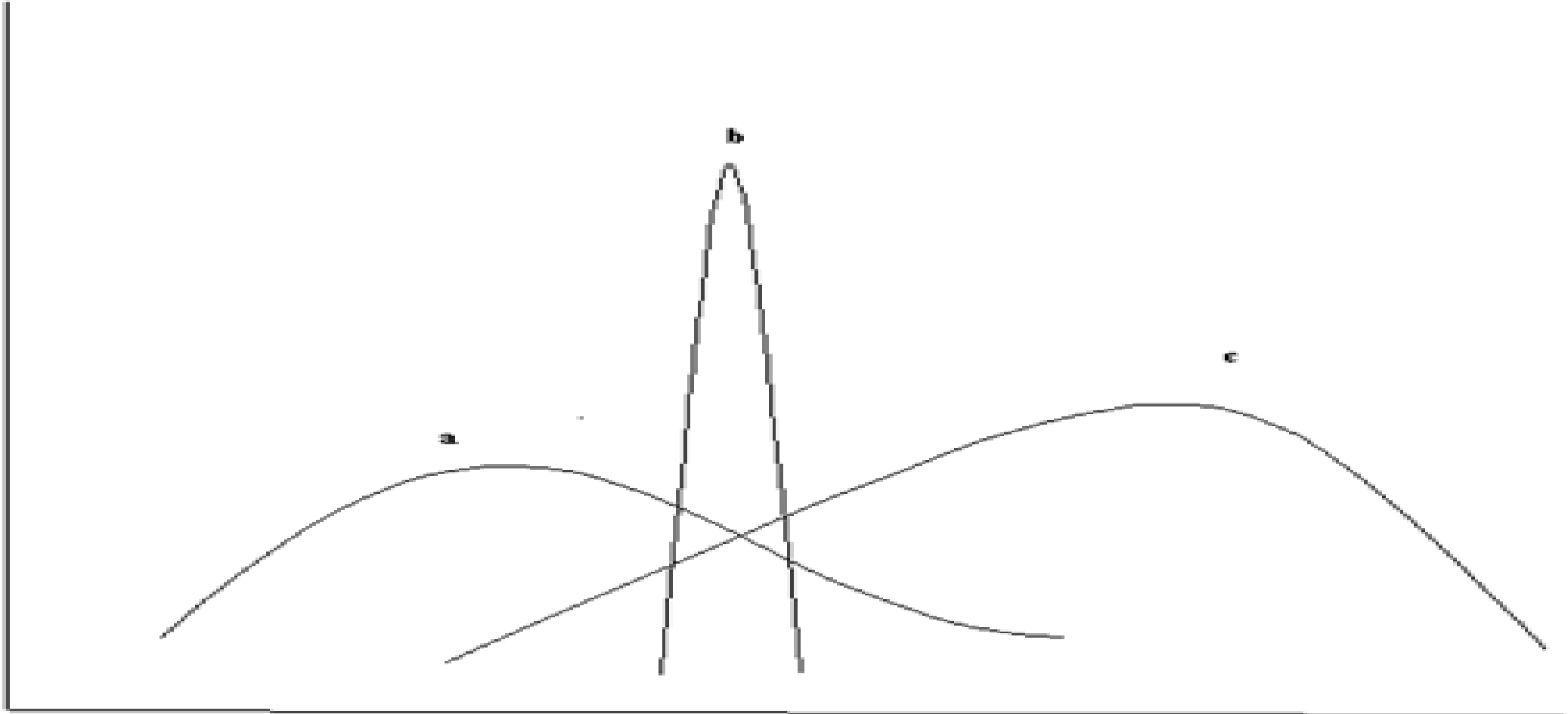


%sıklık-partikül büyüklüğü grafiği

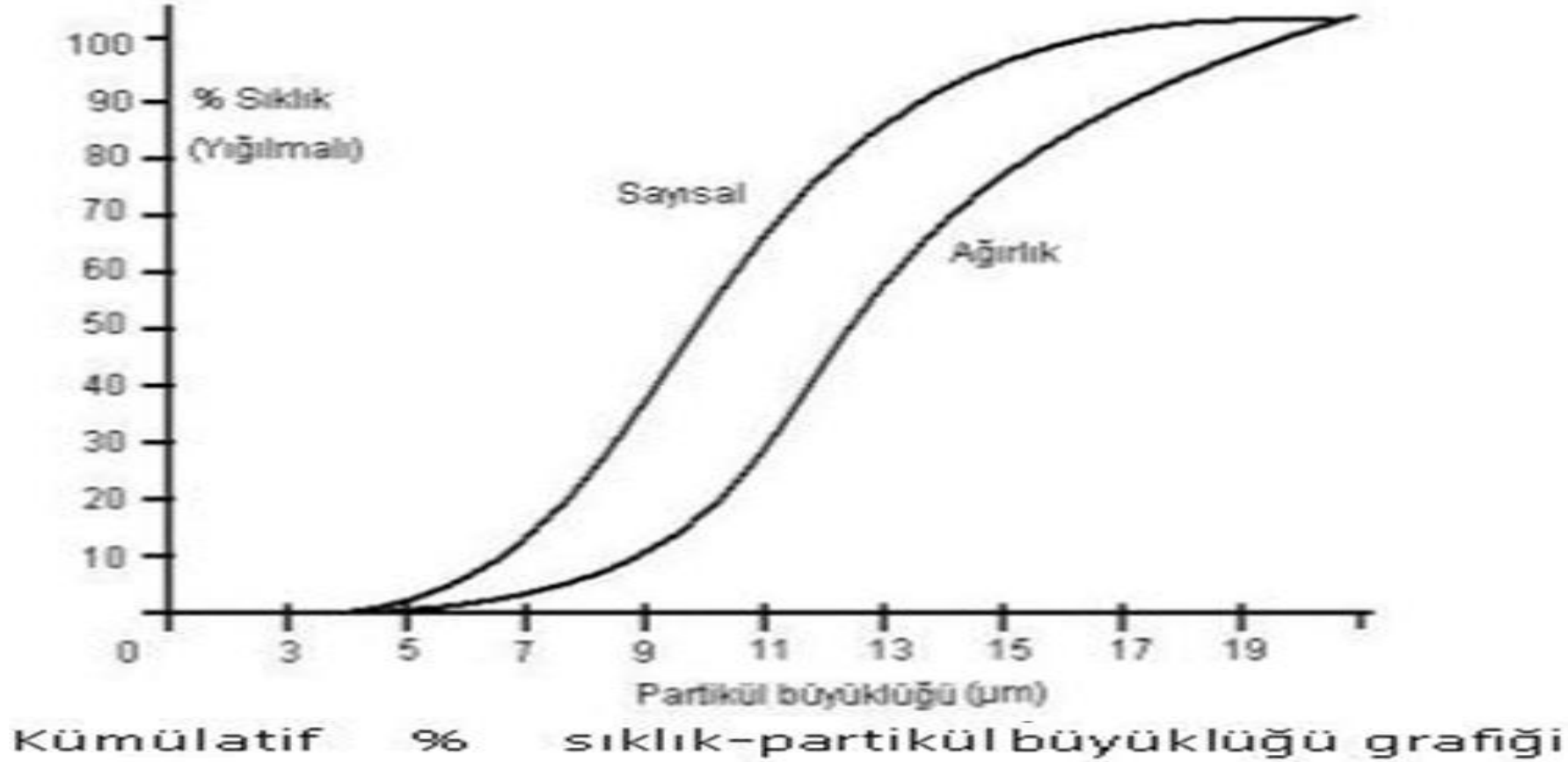
I-% Sıklık-partikül büyüklüğü



I-% Sıklık-partikül büyüklüğü



II- Kümülatif % sıklık-partikül büyüklüğü

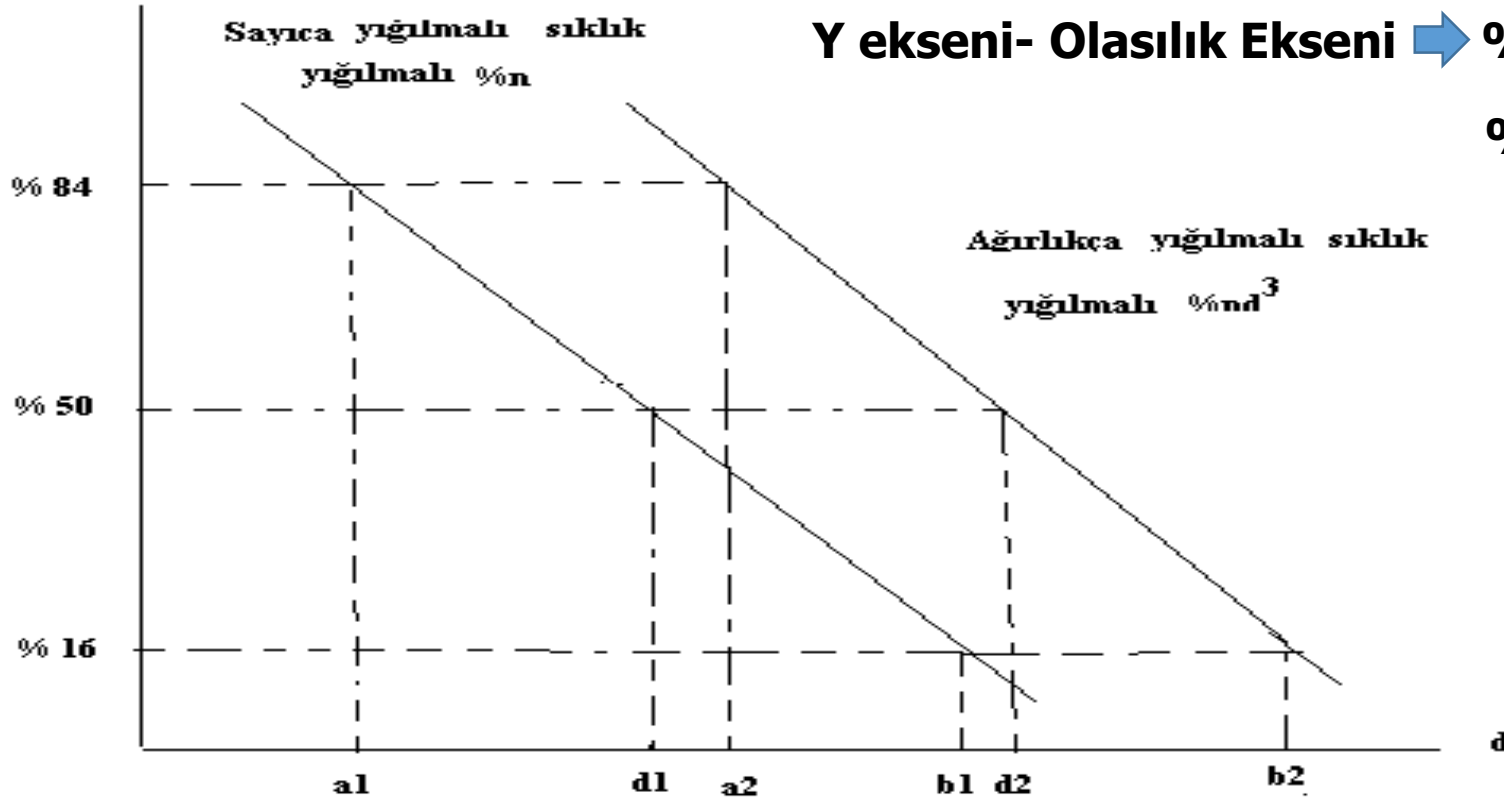


III-Kümülatif % sıklık-partikül büyüklüğü/Log-Olasılık kağıdı

yığılmalı $\%nd^3$
yığılmalı $\%n$

X eksenini-Logaritmik eksen \rightarrow Partikül büyüklüğü (d)

Y eksenini- Olasılık Eksenini \rightarrow % Sayıca kümülatif sıklık ($\%n$)
% Ağırlıkça kümülatif sıklık ($\%n.d^3$)



Ortalama partikül büyüklüğü;

➤ Standart sapmalar

Sayıcı partikül büyüklüğü için standart sapma=

a_1/d_1 veya d_1/b_1 (iki değer teorikte aynı çıkmalıdır)

Ağırlıkça standart sapma=

a_2/d_2 veya d_2/b_2 (iki değer teorikte aynı çıkmalıdır)

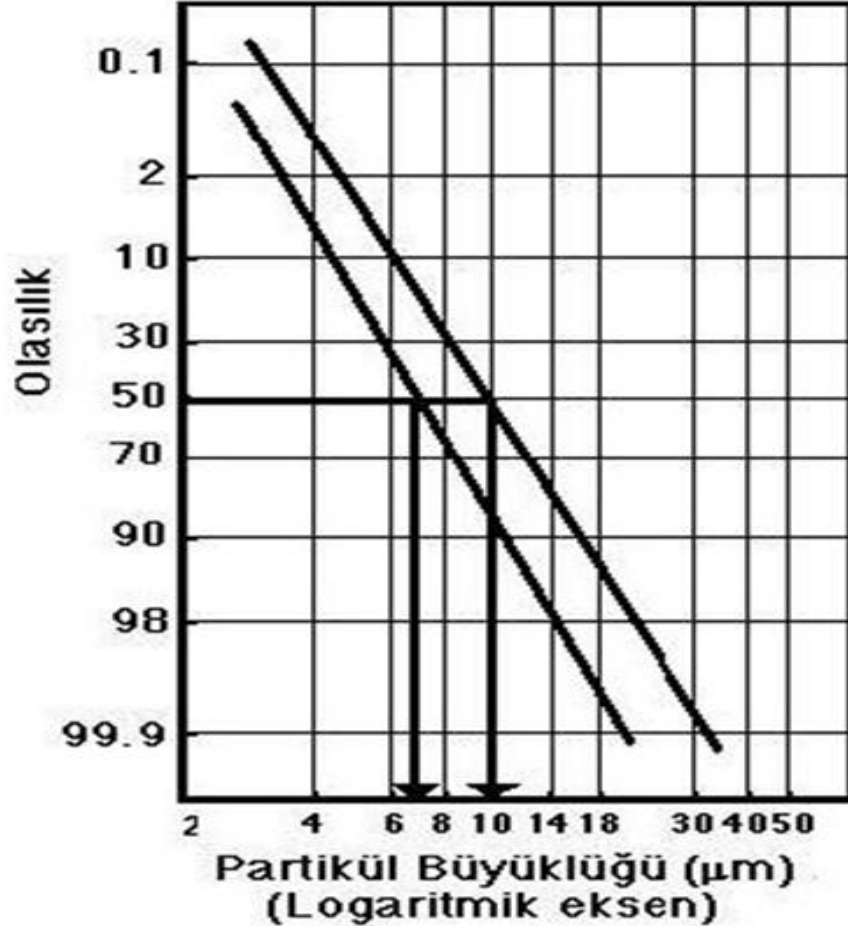
➤ Sayıcı ortalama partikül büyüklüğü

$d_1 \pm a_1/d_1$ (veya d_1/b_1)

➤ Ağırlıkça ortalama partikül büyüklüğü

$d_2 \pm a_2/d_2$ (veya d_2/b_2)

Kümülatif % sıklık-partikül büyüklüğü/Log-Olasılık Kağıdı



Burada ortalama partikül büyüklüğü:

%50'ye karşılık gelen değer \pm SS olarak belirtilir.

$$SS = \frac{\%50_{\text{ye karşılık gelen değer}}}{\%16_{\text{ya karşılık gelen değer}}}$$

olarak hesaplanır.

Örnekte:

$$7,10 \pm (7,10/4,95) = 7,10 \pm 1,43 \mu\text{m}.$$

log-olasılık kağıdında kümülatif % sıklık grafiği

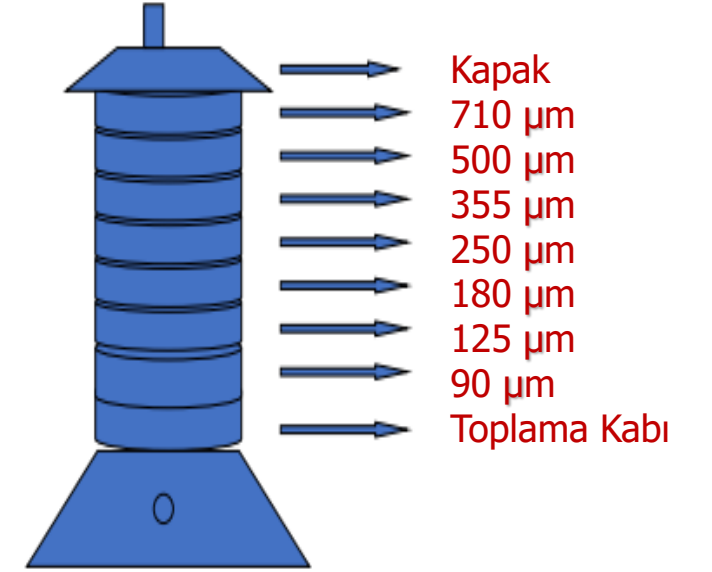
Elek yöntemi

- Hazırlanan granül veya toz karışımı en üstteki eleğe konup kapağı kapatılır ve cihaz 10 dakika süre ile ve aralıklı olarak çalıştırılır.
- İşlem sonunda her bir eleğin üstünde kalan toz veya granül miktarı hassas olarak tartılır ve tabloya kaydedilir



Elek yöntemi

	Ortalama (μm)	Daha küçük eleğin üstünde kalan miktar		% Kümülatif miktar
		(g)	(%)	
<90 toplama kabı	45			
90 – 125	107.5			
125 - 180	152,5			
180 - 250	215			
250 - 355	302.5			
355 - 500	427.5			
500 - 710	605			
710<				
		Toplam		
	I. Sütun	2. Sütun	3. Sütun	4. Sütun



Elek yöntemi

- % Sıklık partikül dağılımı
 - X-eksenine -ortalama partikül çapı
 - y-eksenine -% miktar

Konularak grafiği çizilir. Sütunların orta noktaları birleştirilerek elde edilen çan eğrisinin tepe noktasına gelen partikül çapı (d_{mod}) kaydedilir.

- Kümülatif partikül dağılımı eğrisi
 - x-eksenine- ortalama partikül çapı
 - y-eksenine -% kümülatif Miktar

%50 Kümülatif değere karşılık gelen partikül çapı (d_{medyan}) kaydedilir.

Elek yöntemi

- Kümülatif partikül dağılımı eğrisi (Log-Olasılık Kağıdı)
 - Logaritmik eksene (x eksen)- Ortalama partikül çapları
 - Olasılık eksenine (y eksen)- % Kümülatif miktar
- Grafikten geometrik ortalama çap (d_{geo}) ve standart sapma hesaplanır.
Eğim standart sapmayı verir.
 - $SS = \%84'e \text{ karşılık gelen büyüklük} / \%50'ye \text{ karşılık gelen büyüklük}$
veya
 - $SS = \%50'ye \text{ karşılık gelen büyüklük} / \%16'ya \text{ karşılık gelen büyüklük}$

Tozlarda yapılan kontroller

Partikül Büyüklüğü ve Dağılımının Tayini

- ✓ Mikroskop
- ✓ Elek
- ✓ Sedimentasyon
- ✓ Coulter sayacı (elektriksel iletkenlik yöntemi)
- ✓ Dinamik ışık saçılımı
- ✓ Lazer difraksiyon
- ✓ Gaz permeabilitesi
- ✓ Adsorpsiyon

Tozların Akış Özelliklerinin İncelenmesi

- ✓ Yığın açısı tayini
- ✓ Akış süresi Tayini
- ✓ Küme dansitesi, sıkıştırılmış dansite ve basılabilirlik

Nem Tayini

- ✓ Gravimetrik Yöntem

Yığın açısı ve akış süresi tayini

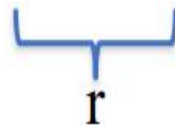
❑ Belirli hacimdeki granül veya toz 5 cm yükseklikteki huniden grafik kağıdı üzerine akıtılır. Akış süresi tayin edilir ve tozun oluşturduğu koninin açısı hesaplanır.

❑ $\tan \alpha = h/r$

$\alpha < 30^\circ \rightarrow$ akıcılık iyi

$\alpha \sim 45^\circ \rightarrow$ akıcılık güç

$\alpha > 60^\circ \rightarrow$ akıcı değil



Yığın açısının değerlendirilmesi (EP 9.0)

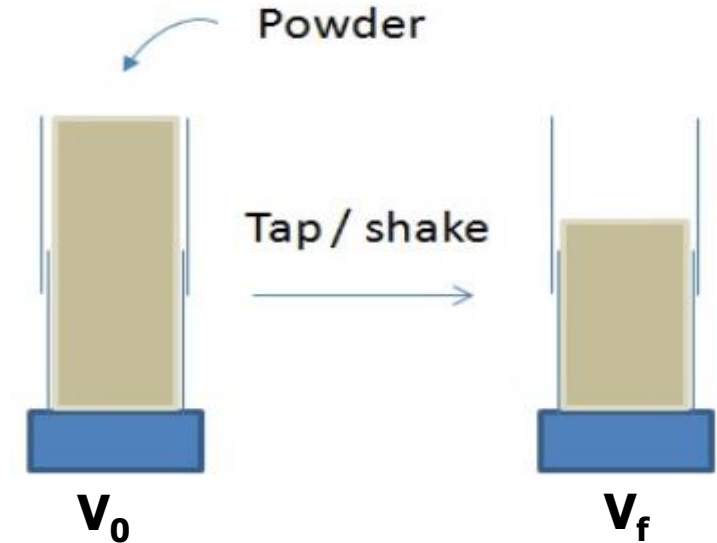
Akış Özelliği	Yığın Açısı
Mükemmel	25-30
İyi	31-35
Uygun	36-40
Orta	41-45
Zayıf	46-55
Çok Zayıf	56-65
Çok çok zayıf	> 66

Küme (bulk) dansitesi

- Belirli miktardaki toz veya granül mezüre konulur ve hacmi ölçülür. Tozun kütlesinin ölçülen bu ilk sıkıştırılmamış hacmine oranı **küme dansitesini** (bulk dansitesi) verir. Partiküller arası boşluğu da içerir
- Küme dansitesi g/mL veya g/cm³ olarak ifade edilir.

Sıkıştırılmış (tapped) dansite

- Toz örneğini içeren mezürün mekanik olarak vurulmasıyla ölçülür. Başlangıç hacmi ölçüldükten sonra, hacim değişikliği olmayana kadar mekanik vuruş (f) yapılır. Tozun kütesinin vuruş hacmine oranı sıkıştırılmış (vuruş) dansiteyi verir.
- Görünür hacim = V_0
- Vuruş Hacmi = V_f



% Sıkışabilme (Basılabilirlik İndeksi)

% Sıkışabilme
(Carr İndex)

$$I = \frac{100 \times [V_0 - V_f]}{V_0}$$

$$= \frac{\text{sıkıştırılmış dansite} - \text{küme dansitesi}}{\text{sıkıştırılmış dansite}} \times 100$$

Compressibility (Carr Index)	Flowability
5-12	Free flowing
12-16	Good flow
18-21	Fair
23-35	Poor
33-38	Very Poor
>40	Extremely Poor

Hausner Oranı

$$\text{Hausner oranı} = \frac{\text{sıkıştırılmış dansitesi}}{\text{küme dansite}}$$

$$= \frac{\text{Görünür hacim}}{\text{Sıkıştırılmış hacim}} = \frac{V_0}{V_f}$$

□ Bu oran 1,25' den küçükse akış iyidir. Kohezif tozlarda bu oran 1,6' dır

Toz Karışımlar

- ❑ Tozlar, toz edilmiş bir veya daha fazla katı maddenin homojen karışımından oluşan farmasötik katı dozaj şekilleridir. Tozlar, dahilen veya haricen kullanılmak amacıyla hazırlanırlar.

- ❑ **Bölünmüş toz karışımlar:**

Her bir pakette istenen doz kadar karışım bulunur. Paket, kaşe, pilül, granül, pastil, sert jelatin kapsül ve liyofilize flakonlar gibi.

- ❑ **Bölünmemiş toz karışımlar:**

Verilen reçetede kaç paket içinse toplam toz karışımının miktarı yazılıdır. Kaşık ölçüleri ile verilirler. Antiasit tozlar, laksatif tozlar, diş tozu, banyo tozu, kozmetik tozlar gibi.



Tozlar Karıştırılırken;

- ❑ Tozlar, ilaç halinde verilirken çok iyi karıştırılmış olmalıdır.
- ❑ Tozlar, havan ve havaneli ile spatül ile veya karıştırmada kullanılan aletler vasıtasıyla karıştırılır.
- ❑ Eczanelerde küçük miktar tozlar karıştırılırken havan kullanılabilir. Renkli maddeler, boyalar ve toksik maddelerin ezilme ve karıştırılması için cam havan tercih edilmelidir. Aksi durumda porselen havan kullanılır.



Karıştırma Kuralları;

- Tozlar havanda karıştırılırken **geometrik seyreltme kuralına** göre karıştırılmalıdır.
- Miktarı az olan madde havana alınır; az miktardaki madde önce kendi ağırlığı kadar diğer madde ile karıştırıldıktan sonra her defasında havandaki toz kadar diğer madde ilave edilerek iyice karıştırılır.

Karıştırma Kuralları;

- Partiküllerin yaklaşık olarak aynı büyüklüğe getirilmesi gerekir .
- Farklı dansite ve geniş partikül büyüklüğü dağılımına sahip olan toz karışımlarında ayrışma meydana gelir.
- Küresel yapıdaki partiküllerin karışımı daha kolay ve hızlı olur.
- Tozun akıcılığı ne kadar fazla ise karışabilirliği o kadar iyidir.
- Toz kütlesinin yüklenmemesi için yüzey aktif madde kullanılır ve elektriksel yük bertaraf edilir.
- Zehirli maddelerin karıştırılmasında homojeniteyi sağlamak için renkli laktoz kullanılır.



Karıştırmada Görülen Problemler

- **Adsorbsiyon**
- **Topaklanma (Agregasyon)**
- **Segregasyon (Ayrışma)**

Bölünmüş Tozlar

- Tozlar uygun şekilde hazırlandıktan sonra çeşitli yöntemler ile kaşe, kapsül veya paketlere bölünürler.
- Her paket ve kaşeye konulacak miktar tartılmalıdır. Göz kararı ile bölünmemelidir.
- Paket ve kaşeler hazırlandıktan sonra kutulara konup etiketlenmelidir.
- Nem çeken maddeler kağıt paket ve kaşelere değil kapsüllere konulmalıdır.

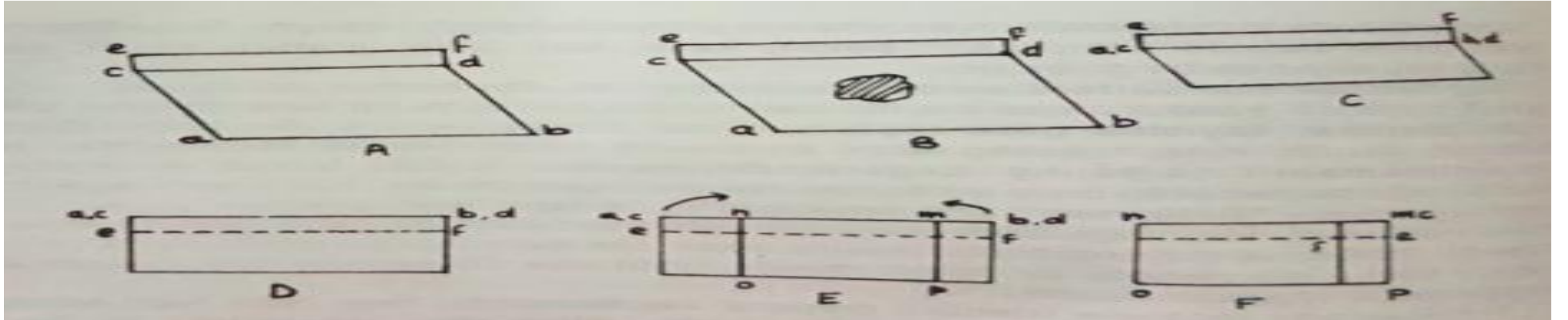
Paket

- Bu preparatlar bölünmüş toz halinde verilir.
- Toz preparatların hazırlanması esasına göre üretilir ve bir pakete tekabül eden miktar hesaplanıp teker teker tartılarak paketlere bölünür.
- Paket hazırlanırken istenen paket sayısının bir fazlası üzerinden çalışılır. (Kırmızı ve yeşil reçeteye tabi ürünler hariç).



Paket

- Uygun büyüklükte dikdörtgen şeklinde muntazam kesilmiş kağıt alınarak eczacı paketi şekline getirilir. Toz karışımlar paketlerin orta kısmına denk gelecek şekilde yerleştirilir ve kapatılır.
- Paketler en son karton kutu içinde hastaya sunulur.
- Neme hassas maddeler mumlu kağıtla ambalajlanıp daha sonra alüminyum veya benzeri ambalaj ile paketlenir.



Paket-1

Rx

Extrait de belladonna.....0.04 g

Bicarbonate de soude.....1.00 g

Carbonate de magnesie.....0.50 g

m.ft. Mist. s.a. d.t.d. Chart. No: V

Karıştır, sanatına göre, bu dozdan ver, 5 adet kağıt paket.

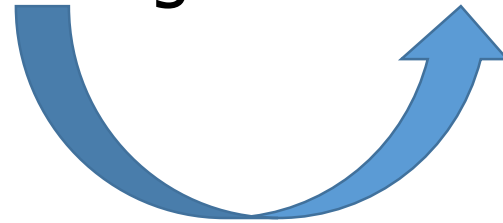
Paket-1

Rx

1

5

Extrait de belladonna.....	0.04 g	0.2 g
Bicarbonate de soude.....	1.00 g	5 g
Carbonate de magnesie.....	0.50 g	2.5 g



1 fazlası üzerinden yapılmaz!

Paket-2

Rx

Calcium carbonicum.....4 g

Natrium bicarbonicum....2 g

Carbo medicinalis.....0.08 g

m.ft. Mist. Div. in Chart. No: IV

Karıştır, böl, 4 adet kağıt paket.

Paket-2

Rx

4

1

5

Calcium carbonicum

4 g

1 g

5 g

Natrium bicarbonicum

2 g

0.5 g

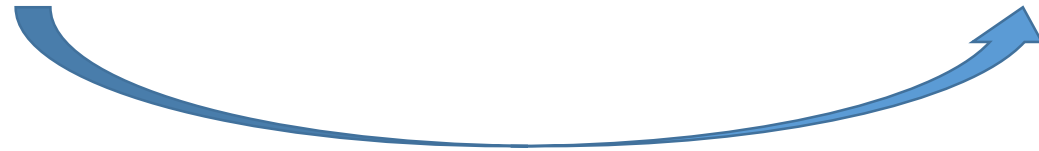
2.5 g

Carbo medicinalis

0.08 g

0.02 g

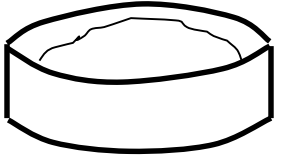
0.1 g



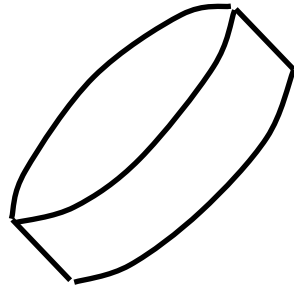
1 fazlası üzerinden çalışılır.

Kaşe

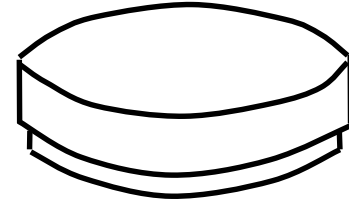
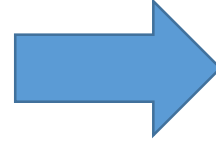
- Toz halindeki ilaçların **lezzetini gizlemek** ve bunların **alınmasını kolaylaştırmak** için ağız yoluyla kullanılırlar.
- Alt ve üst kapaktan oluşan kaşeler pirinç unu veya buğday nişastasından su ile hamur hazırlanması ve kütlenin şekillendirilip kurutulmasıyla meydana gelir.



Alt Kapak



Üst Kapak



Kaşe

Kaşe

- Alt kısma ilaç konur ve üzerine kapak konularak kapatılır.
- Alınmadan önce, kaşeler birkaç saniye suya batırılır, dil üstüne koyulur ve su ile yutulur.

Numara	Ağırlık
00	0.10-0.25 g
0	0.25-0.50 g
1	0.50-0.75 g
2	0.75-1.00 g

Kaşe-1

R_x

Salisilik Asit.....22.7 g

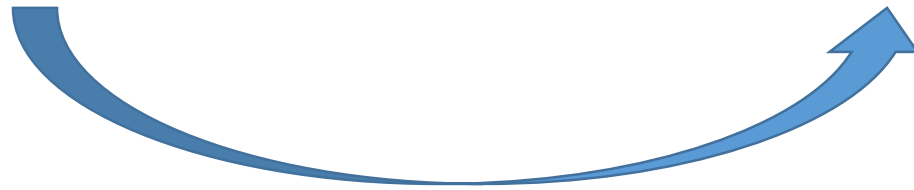
Laktoz.....16.2 g

Kafein.....3.2 g

m.ft. Mist. Div. 100 Cach

Kaşe-1

<i>R_x</i>	<u>100</u>	<u>1</u>	<u>101</u>
Salisilik Asit	22.7 g	227 mg	22,927 g
Laktoz	16.2 g	162 mg	16,362 g
Kafein	3.2 g	32 mg	32,32 g



1 fazlası üzerinden çalışılır!

Kaşe-2

R_x

Aminopirin.....22.7 g

Kodein.....16.2 g

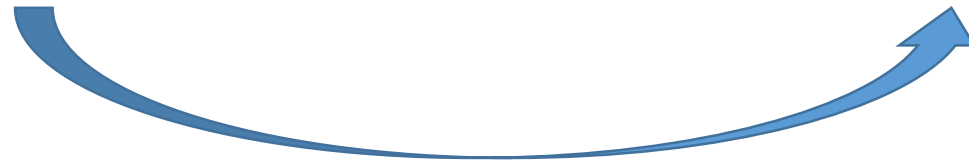
Papaverin Klorür.....3.2 g

Luminal.....0.02 g

P.2. Cach No. X

Kaşe-2

<i>R_x</i>	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>10</u>
Aminopirin	22.7 g	11,35 g	113,5 g
Kodein	16.2 g	8.1 g	81 g
Papaverin Klorür	3.2 g	1.6 g	16 g
Luminal	0.02 g	0.01 g	1 g



1 fazlası üzerinden çalışılmaz!!

Kapsüller

- Kapsüller genellikle jelatinden (bunun dışında HPMC, aljnat) üretilen değişik büyüklük ve görünüme sahip sert veya yumuşak kabuklardır.
- Yumuşak jelatin kapsüller genellikle balık yağı, yağda eriyen vitaminler, yağlar ve kozmetik ürünler için tercih edilir. Sıvı etkin maddeler, çözelti ve süspansiyonlarla doldurulur.
- Sert jelatin kapsüllere toz, granül veya pellet doldurulabilir.



Sert Jelatin Kapsül

- Tozların gerçek ve küme dansiteleri farklı olduğu için her bir kapsülün aldığı toz miktarının belirlenmesi gerekir.

Kapsül hacmi (ml)	1,37	0,95	0,63	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13
Kapsül büyüklüğü	000	00	0	1	2	3	4	5

Sert Jelatin Kapsül



Stora Mac 3345129



Sert Jelatin Kapsüllerin Üstünlükleri

- Tabletlerle göre biyoyararlanımların daha iyi olduğu düşünülmektedir.
- Formülasyonların hazırlanması tabletlerle göre daha basit ve kolaydır.
- İmalat işlemlerin validasyon ölçütleri daha azdır.
- Birbiriyle geçimsiz maddeler ayrı ilaç olarak hazırlanıp, aynı kapsül içinde doldurulabilir.

Sert Jelatin Kapsül

Rx

Flurbiprofen 0.2 g

Prejelatinize nişasta qs

M.ft. mixtura d.t.d. 50 Capsulae

Capsulae No:00 ($d_{\text{flurbiprofen}} : 0.39 \text{ g/mL}$, $d_{\text{prejelatinize nişasta}} : 0.59 \text{ g/mL}$)

Sert Jelatin Kapsül

- 1 kapsüldeki flurbiprofenin kapladığı hacim: $0.39 = 0.2/V \Rightarrow 0.5 \text{ ml}$
- **00 nolu** kapsülün hacmi **0.95 ml**'dir. Flurbiprofen prejelatinize nişasta ile bu hacme tamamlanacaktır.
- Prejelatinize nişasta (dolgu maddesi) $\Rightarrow 0.95 - 0.5 = 0.45 \text{ ml}$
- $0.59 = m / 0.45 \Rightarrow 0.26 \text{ g}$ dolgu maddesi (1 kapsül için) kullanılmalıdır.
- 1 kapsülün toplam içeriği $\Rightarrow 0.2 + 0.26 = 0.46 \text{ g}$ 'dır.
- 50 kapsül için **%10 fazlası üzerinden** (55) hesap yapılır.
- $0.2 \times 55 = 11 \text{ g}$ etkin madde ve $0.26 \times 55 = 14.3 \text{ g}$ dolgu maddesi karıştırılmalı ve kapsül dolum cihazında kapsüllere doldurulur.

Sert Jelatin Kapsül-1

Rx

Flurbiprofen

Prejelatinize nişasta

1

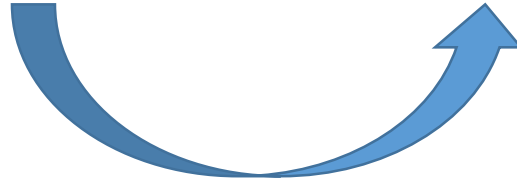
0.2 g

0.26 g

55

11 g

14.3 g



%10 Fazlası üzerinden hesap yapılır!

Kapsüllerde Yapılan Kontroller

- Ağırlık sapması
- Dağılma süresi
- İçerik tekdüzeliği
- Çözünme hızı Testi
- Etkin madde miktar tayini

Granülayon

➤ Toz partiküllerinin bir bağlayıcı ilavesi veya mekanik güç yardımı ile birleştirilerek gözenekli kuru topaklar (granül) haline getirilmesi işlemidir.

- **Yaş granülasyon:**

Tozlar, tektür olarak karıştırıldıktan sonra bağlayıcı bir çözelti yardımıyla pat kıvamına getirilir. Granülatörden geçirilip etüvde kurutulur.

- **Kuru granülasyon:**

Su ile bozunabilen etkin maddeler bu yöntemle granül haline getirilir. Tozlar önce basınç altında basılır sonra kırılır.

Granülasyonun Amacı

- Toz karışımında tekdüze bir tanecik şekli ve çap dağılımı sağlamak
- Toz karışımının akış özelliklerinde iyileşme sağlamak
- Toz karışımındaki bileşenlerin segregasyonunu önlemek
- Tozlaşmanın azalmasını sağlayarak çapraz bulaşma riskini azaltmakta ve çalışanın emniyetini artırmak
- Higroskobik materyallerin saklanmalarını kolaylaştırmak
- Tablet basımından önce tozun akış, sıkışabilme ve basılabılme özelliğinin iyileştirilmesi

Granüller

- Birbirine kenetlenmiş tozların oluşturduğu asimetrik agregatlardır.
- Etkin madde miktarları 50 mg'dan az olduğu durumlarda ağırlıkları dolgu maddeleri ile tamamlanır.
- Hazırlanmaları yaş granülasyon, kuru granülasyon, ekstrüder-sferonizer, akışkan yatak gibi farklı yöntemler ile gerçekleştirilebilir.
- Laboratuvar  l eėinde en çok yaş granülasyon kullanılmaktadır.



Granüller

- Etkin madde laktoz, nişasta vb dolgu maddesi ile karıştırılır.
- Bağlayıcı çözelti (jelatin veya arap zamkı çözeltisi gibi) yardımıyla agregasyon sağlanır.
- Agregatlar elekte elendikten sonra kurutulmaya bırakılır.
- Kuru granüller elekte elenir.
- Verim hesabı yapılır (\geq %80 olmalı) ve granüller paketlenir.

Granül-Reçete

R_x

Mikrokristalin Selüloz 50 g

Nişasta 20 g

Jelatin Çözeltisi (%5 a/a) ym

Not: 10 g bağlayıcı çözeltisi kullanılmış ve 61 g granül elde edilmiştir.

Granül-Reçete

- Jelatin miktarı : $10 \text{ g} \cdot 5/100 = 0.5 \text{ g}$
- Teorik Kütle = $50+20+0.5=70.5 \text{ g}$
- Pratik Kütle = 61 g
- % Verim = $61/70.5 \cdot 100 = 86.5$
- % Kayıp = $100-86.5 = 13.5$

Rx

Mikrokristalin Selüloz 50 g

Nişasta 20 g

Jelatin Çözeltisi (%5 a/a) ym

Efervesan Granül

- Sitrik asit veya tartarik asit gibi asidik maddeler ve sodyum bikarbonat gibi bazik maddeler içerirler
- Bu maddelerin sulu ortamda tepkimeye girmesinden yararlanılır.
- Daha çok billur suyu içeren sitrik asit kullanılır

Efervesan Granül-Reçete-1

Rx

Sitrik asit monohidrat 2.1 g

Tartarik Asit 2.4 g

Sodyum bikarbonat 5.0 g

Efervesan Granül-Reçete-2

- *Rx*

- Sitrik asit (billur sulu) 6 g
- Tartarik Asit 9 g
- Sodyum bikarbonat 15 g

- 10 g granül hazırlayınız

MA Sitrik asit 6H₂O: 300.12

MA Sitrik asit Anhidrat: 192.12

Efervesan Granül-Reçete-2

300.12 g sulu sitrik asit

6 g

192.12 g sitrik anhidarata eşdeğer ise

$x=3.84$ g sitrik anhidrata eşdeğer

Toplam reçete: $15+9+3.84$ g = 27.84 g

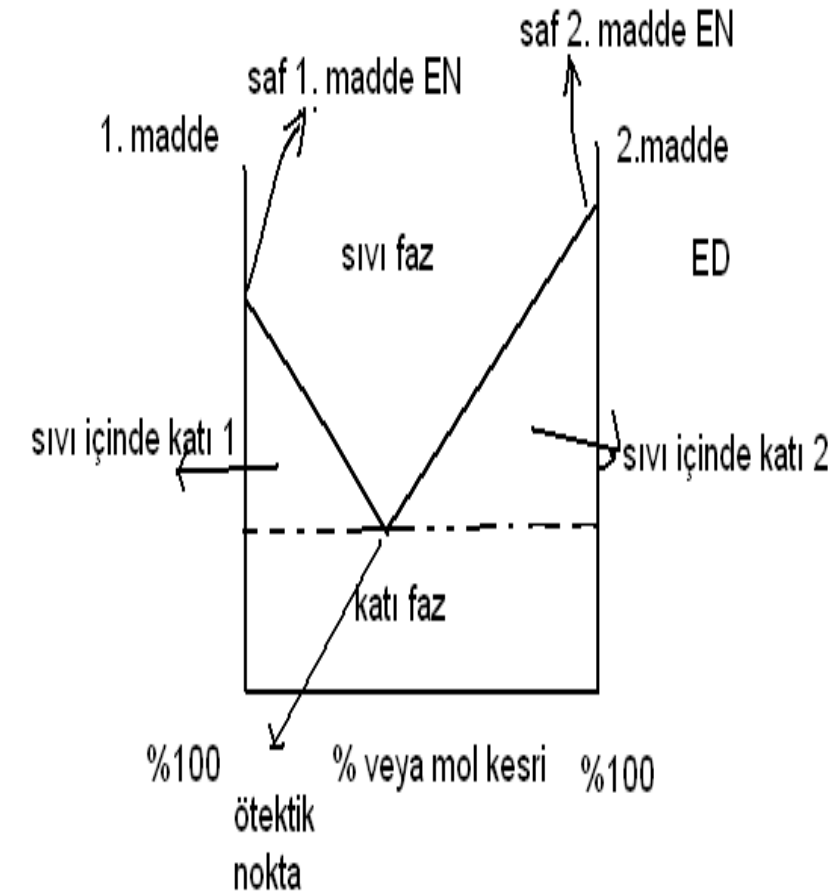
Teorik kütle: 27.84 g

Ötektik Karışım

- Bazı maddeler bir arada ezilerek karıştırıldıklarında birbiri içinde çözündüklerinden dolayı veya meydana gelen karışımın erime noktası her bir maddenin erime noktasından daha düşük olduğu için oda ısısında bile kolayca sıvı haline geçerler. Böyle karışımlara **ötektik** karışım denir.
- Mentol ile fenol; antipirin ile betanaftol; salol ile timol; kafur ile fenol buna örnek verilebilir.

Ötektik Karışım

- Bu maddeler bir arada formüle edileceği zaman ayrı ayrı adsorban özellikte inert bir maddeye (kaolin, kalsiyum fosfat, mg karbonat gibi) adsorbe ettirilip daha sonra porselen spatül ile **ezmeden** karıştırılmalıdır.
- Bir tür geçimsizlik örneği olmakla birlikte bazı durumlarda istenmektedir (Diş dolguları)

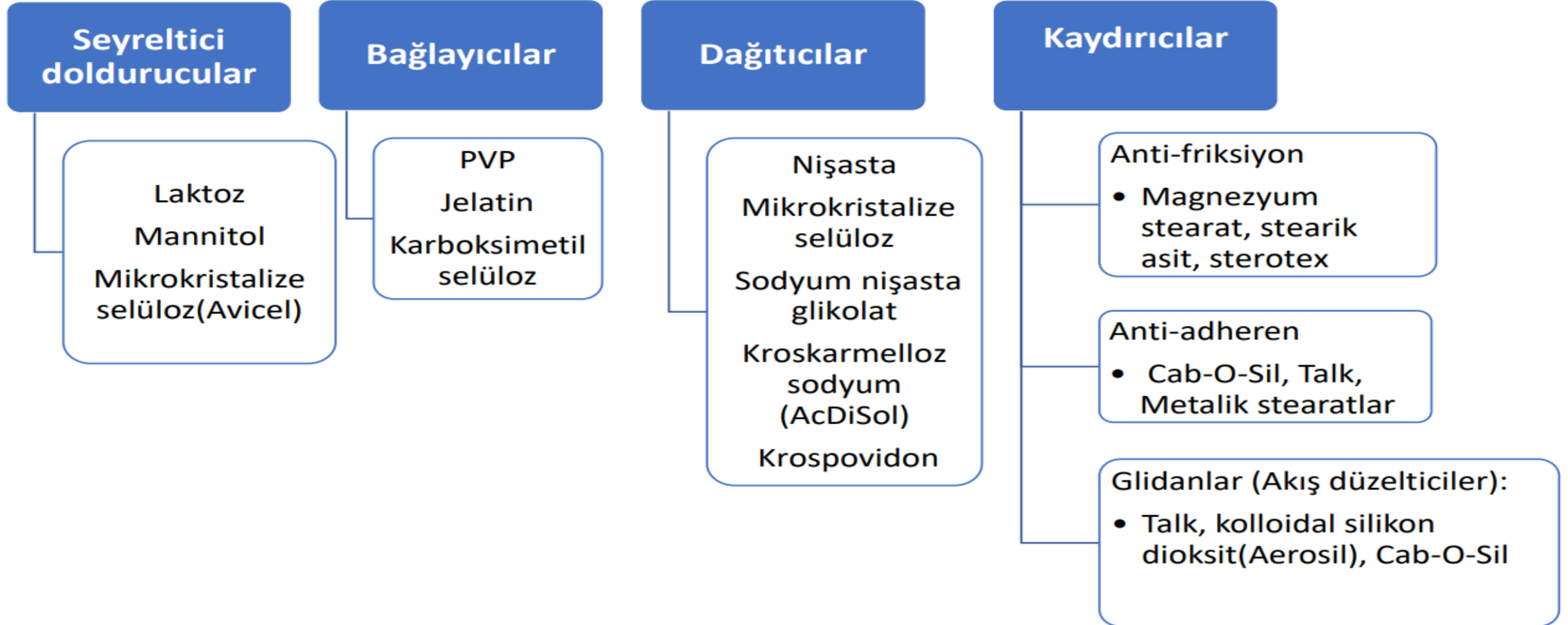


Tabletler

- Bir veya birden fazla etkin maddenin bazı yardımcı maddeler ile formülasyonu oluşturulduktan sonra basınç altında sıkıştırılması ile elde edilen katı ilaç şekilleridir.
- Tabletler etkin madde dışında 4 temel yardımcı madde grubu içerirler.



Tabletler



Tablet Çeşitleri

Konvansiyonel tablet (IR)

Film kaplı tablet

Şeker kaplı tablet (draje)

Efervesan tablet

Çiğneme tableti

Bukkal ve sublingual tabletler

Vajinal tablet

Çok katlı tabletler

Tablet Hazırlama Yöntemleri

(a) Direkt Basım

API ve yardımcı maddelerin karıştırılması

Tablet Basımı

(b) Kuru Granülasyon

API ve yardımcı maddelerin karıştırılması

Briket Basım

Öğütme ve eleme

Granüllerin yardımcı maddelerle karıştırılması

Tablet basımı

(c) Yaş Granülasyon

API ve yardımcı maddelerin karıştırılması

Bağlayıcı çözeltisinin hazırlanması

Granülasyon

Islak kütlenin elenmesi
Yaş granüllerin kurutulması

Kuru granüllerin yardımcı maddelerle karıştırılması

Tablet Basımı

Tablet Hazırlama Yöntemleri-Direkt Basım

Rx

Etkin madde	10 mg
Avicel PH200 (mikrokristal selüloz)	86.2 mg
Aerosil 200 (kolloidal silikon dioksit)	1.5 mg
Magnezyum stearat	1.3 mg

Etkin madde ve Avicel tartılır. Kübik karıştırıcıda 10 dk karıştırılır. Daha sonra tartılan Aerosil ve magnezyum stearat bu karışıma eklenir. Birlikte elenir ve kübik karıştırıcıda 5 dakika daha karıştırılır. Tablet makinasında basılır.

Tablet Hazırlama Yöntemleri-Yaş

Granülasyon

Rx

Parasetamol	0.5 g
Mısır nişastası	0.08 g
Sakkaroz	0.07 g
Jelatin çözeltisi (%12)	ym
Kaydırıcı	% 5

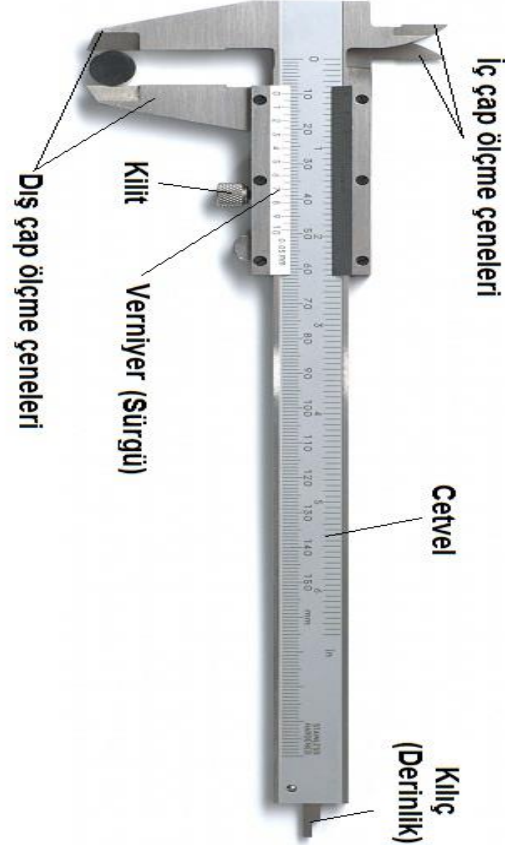
Tablet Hazırlama Yöntemleri-Yaş Granülasyon

- Sakkaroz havanda toz edilir. Parasetamol ve mısır nişastası ile kübik karıştırıcıda 15 dakika süreyle karıştırılır. Havana alınır. Bir beherde içerisinde bulunan damlalıkla birlikte tartılır. Azar azar karışıma eklenerek topaklanma sağlanır. Harcanan miktarın belirlenmesi için beherdeki bağlayıcı çözelti ve damlalık tekrar tartılır. Harcanan jelatin miktarı saptanır. Buradan teorik kütle saptanır.
- Nemli kütle 1.5 mm elekten geçirilir. 50 °C'de kurutulur. Elde edilen granüller 1 mm elekten geçirilir. İyice kurutulur. Kurutulmuş granüller tekrar tartılır bu bize pratik kütleyi verir.
- $\% \text{ Verim} = (\text{Pratik kütle} / \text{Teorik kütle}) * 100$ formülü ile hesaplanır.
- Daha sonra granüller kaydırıcı ile kübik karıştırıcıda 5 dakika daha karıştırılır. Baskıya geçilir.
- $\% \text{ verim } \%80'$ den az olmamalıdır.

Tabletlerde Yapılan Kontroller

- Görünüş
- Çap, kalınlık Tayini
- Sertlik tayini
- Ağırlık sapması
- İçerik tekdüzeliği
- Nem içeriği
- Ufalanma aşınma
- Dağılma süresi tayini
- Çözünme hızı tayini
- Etkin madde miktar tayini

Çap-Kalınlık Tayini



○ Tablet Çapı → Mühre Çapı

○ Kalınlık ile,
Ağırlık,
Tablet porozitesi
Dansite arasında ilişki vardır.

İstatistiksel Değerlendirme n=20

Ort, SS, %VK

Sertlik Tayini



Tabletlerin depolama, taşınma ve kullanılmasından önce aşınmaya ve kırılmaya karşı dirençleri sertlikleriyle ilişkilidir.

İstatiksel Değerlendirme: $n=10$

Ort, SS, %VK

Tabletlerin Friyabilitesi (EP-2008)

- Metod : 20 Tablet ($\leq 0.65 \text{ g}$)
10 Tablet ($> 0.65 \text{ g}$)
- Friyabilitör 100 devir dönecek şekilde 4 dk çalıştırılır. (25 tur/dk)
- $B = 100 (1 - W/W_0)$
- İyi bir tablet formülasyonu için bu değer %1 'i aşmamalıdır.
- Ağırlık kaybı %1'den fazla ise ya da sonuçlar şüpheli ise test üç kez tekrarlanıp ortalaması alınır.
- Sonuçlar kullanılan tablet sayısı da belirtilerek tablet ağırlığındaki % kayıp olarak ifade edilir.



Ağırlık Sapması Testi (TF-74)

- 20 tablet tartılır ve ortalama ağırlıkları hesaplanır (20 tablet temin edilemediği takdirde 10 tablette alınabilir)
- Tabletler teker teker tartılır. 2 tabletten fazlasının ağırlıklarındaki sapma aşağıdaki cetvelde bildirilen en az (A) yüzde oranında veya hiçbir tablette en çok (B) yüzde oranından fazla olmamalıdır.

Ortalama Ağırlık

% sapma

	<u>A</u>	<u>B</u>
80 mg veya daha az	± 10	± 15
80 mg ile 250 mg	± 7.5	± 12.5
250 mg'dan daha fazla	± 5	± 10

Dozaj Birimlerinin Tekdüzeliliği Testi

Dozaj biriminin tekdüzeliliği dozaj birimleri arasında etkin madde miktarının tekdüzeliliğinin derecesi olarak ifade edilir.

Dozaj birimlerinin tekdüzeliliği iki yöntemle gösterilir.

- Ağırlık değişkenliği (Weight Variation)
- İçerik Tekdüzeliliği (Content Uniformity)

Ağırlık Değişkenliği Testi (EP 9.0)

- 25 mg veya daha fazla miktarda ya da ağırlıkça %25'ten daha yüksek oranda etkin madde içeren sert kapsüller, kaplı olmayan ve film kaplı tabletler için uygulanmaktadır.
- 10 tablet tek tek tartılır.
- Her bir tabletin kütlesinden etiketinde verilen etkin madde içeriği hesaplanır.
- Tablet içeriğinin homojen olduğu varsayılır.

İçerik Tekdüzeliliği Testi (EP 9.0)

- 25 mg'dan daha az ya da ağırlıkça %25'ten daha az oranda etkin madde içeren sert kapsüller, kaplı olmayan ve film kaplı tabletler için uygulanmaktadır.
- Rastgele seçilen 10 tablet üzerinden uygun bir analitik yöntem kullanılarak tabletlerdeki etkin madde miktarı tayin edilir.

Dağılma Testi

Tabletlerin suda ve yapay mide ortamında ne kadar sürede dağılacağını ölçmek için yapılır.

TF 1974, USP 29'a göre,

- $n=6$
- 1000 mL ortam (veya distile su)
- $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ distile su



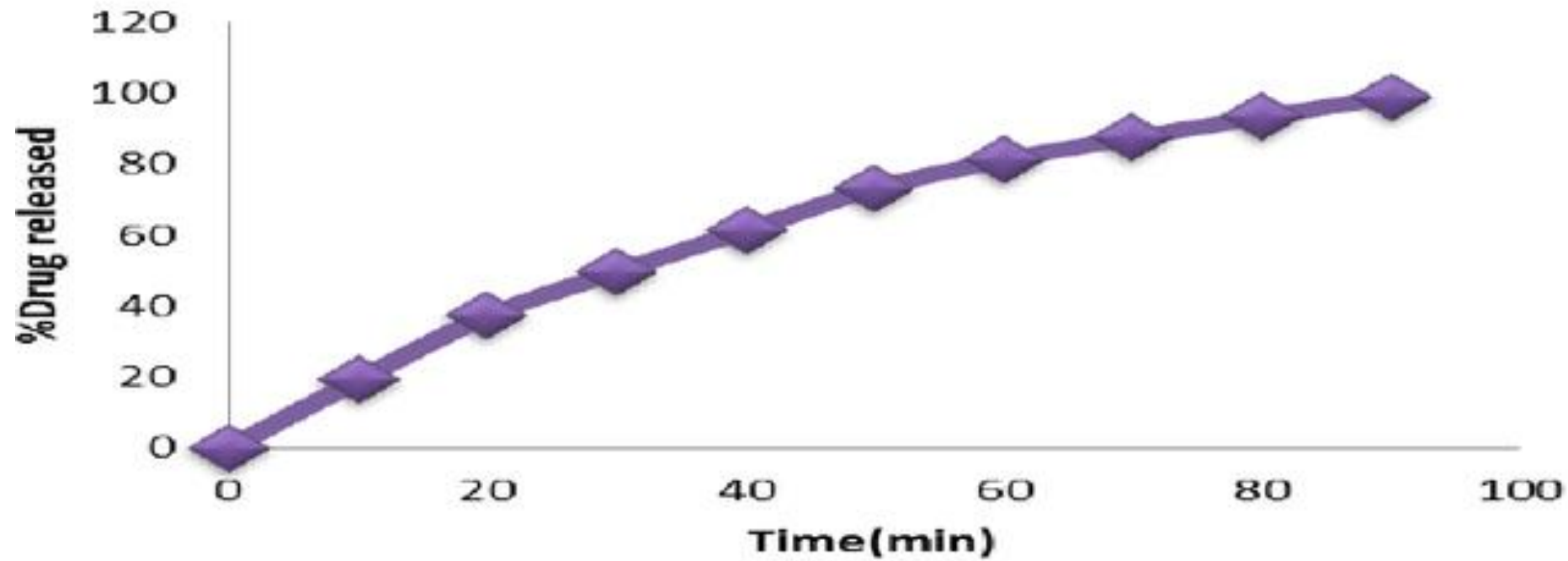
Çözünme Hızı Testi

- Etkin maddenin ilaç şeklinden belirli bir ortamda zamana karşı çözeltiye geçme hızının belirlenmesidir.
- Bu amaçla farmakopelerde belirtilen yöntemler kullanılır (Sepet, palet yöntemi gibi)
- Test 37°C'de belirli hacimde su, yapay mide ve bağırsak ortamları kullanılarak yapılır.
- Cihazın beherlerine bir seri (6, 8 veya 12) tablet atılır. Belirli hızda çalıştırılır. Belirli aralıklar ile numune alınır. Uygun yöntem ile analiz edilerek disolüsyon profilleri çıkartılır.



Çözünme Hızı Testi

Dissolution profile of F2



Çözünme Hızı –Sepet Yöntemi

	Aspirin Tablet	Nitrofurantoin Tablet	Asetozolamid Tablet
Dissolüsyon Ortamı	0,05 M Asetat Tamponu, 500 mL	pH 7,2 Fosfat Tamponu, 900 mL	0,1 N HCl, 900 mL
Devir Hızı	50 rpm	100 rpm	100 rpm
Süre	30 dk	60 dk, 120 dk	60 dk
Limit	30 dk'da en az %80'i çözünmeli	60 dk'da en az %25'i, 120 dk'da en az %85 'i çözünmeli	60 dk'da en az %80'i çözünmeli



Çözünme Hızı –Palet Yöntemi

	Kalsiyum Glukonat Tablet	Teofilin Tablet	Furosemid Tablet
Dissolüsyon Ortamı	Su 900 mL	Su 900 mL	pH 5,8 fosfat tamponu
Devir Hızı	50 rpm	50 rpm	50 rpm
Süre	45 dk	45 dk	30 dk
Limit	45 dk'da en az %75'i çözünmeli	45 dk'da en az %80'i çözünmeli	30 dk'da %65'i çözünmeli



Referanslar

- G.Ü.E.F. Farmasötik teknoloji laboratuvar kitabı. 4.Baskı. 2007.
- İ.Ü.E.F. Farmasötik teknoloji ve kozmetoloji laboratuvar kitabı. Rektörlük Yayın No: 4253. İstanbul, 2000.
- H.Ü.E.F. Steril farmasötikler; teknoloji ve uygulamaları. Hacettepe Üniversitesi Yayınları. Ankara, 2005.
- A.Ü.E.F. Farmasötik teknoloji deneysel uygulamalar kitabı. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No:95. Ankara, 2007.
- Farmasötik teknoloji: temel konular ve dozaj şekilleri. Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını No:2. Ed.Ayla Z. Gürsoy. İstanbul, 2004.
- Modern farmasötik teknoloji. Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayınları. Ankara, 2009.
- Prof.Dr. Yıldız Özsoy hocanın ders notları, istanbul Üniversitesi eczacılık fakültesi farmasötik Teknoloji ABD.
- <https://www.youtube.com/watch?v=bIWYVoyykQY>
- <https://www.youtube.com/watch?v=bIWYVoyykQY>



**İLGİNİZ İÇİN
TEŞEKKÜRLER...**