

Eczanelerde İlaç Üretimi-II

Katı ilaç Şekillerinden Kapsüllerin Eczanelerde Hazırlanmaları

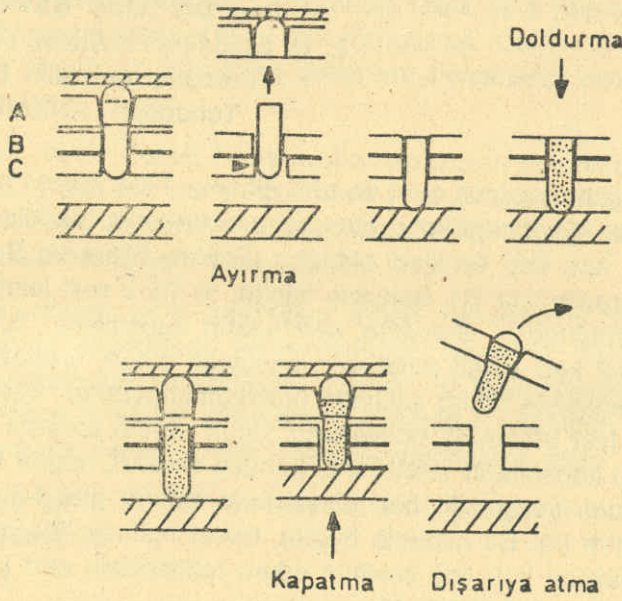
Doç. Dr. Tamer BAYKARA

A. Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik
Teknoloji Anabilim Dalı
Tandoğan - ANKARA

Ülkemizde yapılmış olan ve tüm ülkenin 1984 yılında başlayarak iki yıllık ilaç tüketimini konu alan bir araştırmada, tüketilen ilaçların % 49.1 in katı ilaç şekilleri olduğu (Tablet, Draje ve Sert Jelatin kapsül) öğrenilmiştir (1). Bunların içinde, % 7.3 ü sert jelatin kapsüller oluşturmaktadır. Gerçekte, sert jelatin kapsüllere doldurularak verilebilecek katı etken maddeler, sanayide büyük üretimde yüksek maliyeti nedeniyle tablet şeklinde hazırlanmaktadırlar. Eğer ülkemizde bu maliyet unsuruna bakılmayıp, onun yerine modern şekil olan sert jelatin kapsüllerin tercihi söz konusu olsaydı, bugün için, % 7.3 olan kullanım yaygınlığı, batı ülkelerinde olduğu gibi 4-5 katına kadar artacaktı (2). Bu nedenle bugün, tablet halinde ilaç piyasasında bulunan pekçok katı ilaç şeklinin etken maddelerin sert jelatin kapsül içinde vermek mümkündür.

Eczane ölçeğinde sert jelatin kapsüllerin doldurulması, yani hazırlanabilmesi için, hangi gereçlerin gerektiğini, I. no'lu yazımda belirtmiştim. Elimizdeki, kapsül doldurma aleti, hangi büyüklükteki kapsüle göre imal edilmişse, doldurma, o büyüklük numarasındaki kapsüllere yapılacaktır. Ve tüm hesaplar da yine buna göre düzenlenecektir. Aşağıdaki şekilde (Şekil-1) bu aletin yan kesiti görülmektedir. Boş jelatin kapsüller, ilk aşamada gövde (hazne) kısımları aşağıya ve kapak kısımları da yukarıda gelecek şekilde aletin deliklerine yerleştirilir. Dört plakadan oluşan aletin, üst üste bulunan (B) ve (C) plakalarından (C) plakası iki adet vida yardımıyla sıkıştırılarak, kapsüllerin gövde kısımları (B) ve (C) plakaları arasında tespit edilmektedir. Daha sonra, (A) plakası yukarıya doğru çekilip alınmakta, böylece kapsüllerin kapak kısımları gövdelerinden ayrılmış olmaktadır. (C) plakasını ileriye iten vidalar gevşetilerek gövde kısımları (B) plakasıyla aynı dikey konuma getirilmekte ve deliklere tamamen yer-

leşen kapsül gövdeleri üzerine, hazırlanmış olan toz karışımı boşaltılmaktadır. Aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi (Şekil-2) toz karışımı bir spatülle dağıtılarak, tabla üzerindeki deliklerin içindeki kapsül gövdelerine kendi kendine akıtmak suretiyle yerleştirilir. Eğer hesaplar doğru yapılmışsa, toz karışımının hepsi kapsüllerin içine aynı miktarda dolmuş olacaktır. Ne fazla gelip artma ve ne de eksik gelip, bazılarının tam olarak dolmamış olması söz konusu olacaktır.



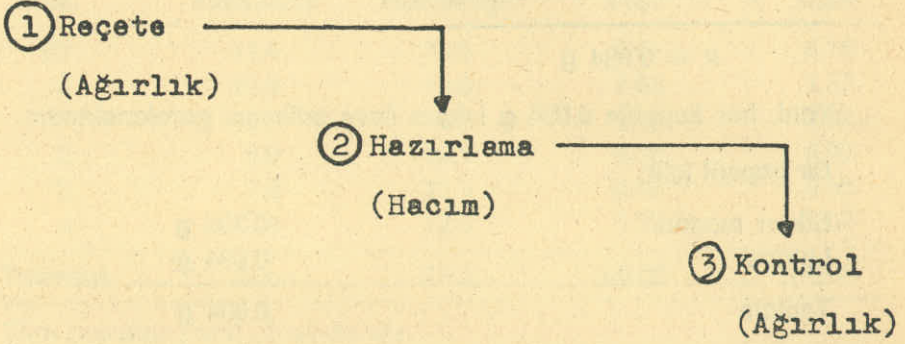
Şekil-1. Sert jelatin kapsül doldurma ve kapatma aletinin yan kesiti.



Şekil-2. Sert jelatin kapsül doldurma ve kapatma aletine etken madde ve yardımcı maddelerden oluşan karışımın doldurulması.

Kapsüllerin doldurulma işlemleri hacim esasına göre yapılmaktadır. Fakat içine konacak maddelerin (Etken madde/ler ve yardımcı maddel/er), yani toz karışımlarının toplam miktarları ise, ağırlık

olarak verilmektedir. Yani reçete ağırlık olarak verilmekte, doldurma ise, hacmen yapılmakta, kontrolünün de yine ağırlık cinsinden yapılması gerekmektedir. İşte bu üç basamaklı merdivenin 2. basamağı ile diğer basamakları arasındaki ilişki, karışıma iştirak eden tozların her birinin ve toz karışımının,



- Stabil bir küme dansitesi
- İyi bir akış özelliği
- İyi bir karıştırma homojenliği

göstermesiyle mümkündür (3-5). Diğer bir deyişle, kapsül içine her hacmen doluşta, aynı ağırlığı verecek miktarda toz kümesi dolmuş olmalıdır. Bunun hesaplanabilmesi nasıl olacaktır. Bunu bir örnekle açıklayalım.

Bizden, her birimde 0.3 g etken madde bulunan 60 kapsül istensin. Etken maddenin küme dansitesi, $\rho_B=0.96 \text{ g/cm}^3$ olsun. Yani 1 ml etken madde 0.96 g geliyor demektir.

1 ml etken madde 0.96 g geliyorsa

x ml etken madde 0.30 g gelir.

$$x=0.31 \text{ ml dir.}$$

2 no'lu kapsüllerin hacmi, 0.37 ml dir. Bunun 0.31 ml si etken madde ile dolacak, geri kalan kısım ise, yani;

$0.37 - 0.31 = 0.06 \text{ ml}$ sinin de bir yardımcı madde ile doldurulması gerekmektedir. Bu yardımcı maddemiz laktoz olsun, Bu amaçla belli bir merkezden ve özellikleri kontrol edilip saptanmış ve bu

karakterleriyle birlikte bize ulaştırılmış laktozun küme dansitesi, $\rho_B = 0.56 \text{ g/cm}^3$ olsun. Yani 1 ml laktoz, 0.56 g gelmektedir ve bize herbir kapsül için, 0.06 ml lik laktoz gereklidir. Acaba 0.06 ml hacimdeki laktoz kaç gram gelmektedir. Şimdi onu bulalım.

0.56 g laktozun hacmi 1 ml ise,

x g laktozun hacmi 0.06 ml dir.

$$x = 0.034 \text{ g}$$

Yani, her kapsüle 0.034 g laktoz ilave edilmesi gerekmektedir.

Bir kapsül için;

Etken madde	0.300 g
Laktoz	0.034 g
<hr/>	
Toplam	0.334 g

30 Kapsül için :

Etken madde	$(0.300 \times 30) = 9.00 \text{ g}$
Laktoz	$(0.034 \times 30) = 1.02 \text{ g}$
<hr/>	
Toplam	10.02 g

Sağlama :

9.00 g etken madde	9.184 ml
1.02 g laktoz	1.821 ml
<hr/>	
10.02 g toz karışımı	11.005 ml

gelmektedir.

30 adet boş kapsülün hacmi ise, $0.37 \times 30 = 11.1 \text{ ml}$ dir.

$11.100 \approx 11.005 \text{ ml}$ dir.

Bu şekilde hesaplanarak hazırlanan tozlar karıştırılır (*). Sonra doldurulur. Doldurma aletinin en üstündeki tablası, yalnız kapsül kapakları içindir. Altteki diğer iki tabla ise, (B) ve (C) kapsül gövdelerine göre oyulmuştur. Aşağıdaki tabloda (Tablo-1) kapsül büyüklüklerine göre kapak ve gövdenin çapları ve yükseklikleri verilmiştir. Yüksekliğe ait tolerans $\pm 0.3 \text{ mm}$ iken, çaplara ait toleranslar

(*) Tozların sert jelatin kapsüle doldurulması amacıyla eczane ölçeğinde nasıl karıştırılacağı ileride III no'lu yazıda anlatılacaktır.

± 0.05 mm dir. Buda bize yapılan işlemdeki duyarlılığı bir kez daha göstermektedir.

Tablo - 1. Sert jelatin kapsüllerin büyüklük no'larına göre boyutlarının değişimi.

Kapsül No.	Kapak Yüksekliği	Gövde Yüksekliği	Kapak Çapı	Gövde Çapı
00	11.4	20.2	8.51	8.16
0	10.9	18.6	7.63	7.33
1	9.7	16.5	6.90	6.62
2	8.9	15.1	6.35	6.07
3	7.9	13.5	5.82	5.56
4	7.2	12.3	5.32	5.06
Tolerans	$0.3 \pm$	± 0.3	± 0.05	± 0.05

Tüm boyutlar (mm) cinsindedir.

Ülkemiz eczanelerinde ve hastane eczanelerinde bu olayın başarılı olabilmesi ve başarılı ile sürdürülebilmesi için, ilaç üretimi ile ilgili tüm etkinliklerin kontrollu bir biçimde tek elden yönetilmesi ve yönlendirilmesi gerekmektedir.

1979 yılında Brighton/İngiltere deki F.I.P. kongresinde Milliger in (6) teklifi ile gerçekleşen ilaç üretimindeki İşlem-Geçerliliği kapsamına eczanelerdeki üretimde rahatlıkla girebilir. İşlem-Geçerliliği (Process Validation), European Organization for Quality Control (EOQC) ye göre, 1980 yılında,

- Doğru
- Güvenli
- Etkili

● Dayanıklı ilaç üretimi için, üretimin tüm yönleri ile ölçülüp, kontrol edilmesiyle elde edilen bilgilerin, DATA ların **hazırlanması** ve **yorumlanması** diye tarif edilmektedir (7). Aynı ilke, 1981 yılında Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da onaylanmıştır (8).

Bu amaca uygun olarak,

- Hammadde
- Alette
- Yöntemde
- Bitmiş üründe

bir birliğe ve standarta gitmek zorunluluğu vardır. Eğer, bu amaçla kullanılan veya kullanılacak olan etken ve yardımcı maddelerin yalnız miktar tayinleri ve saflık muayeneleri değil, aynı zamanda, diğer fiziko-farmasötik özellikleri, örneğin; akış özellikleri, partikül irilikleri ve dağılımları, kümesel özellikleri (küme hacimleri ve dansiteleri, konsolidasyonları, partiküller arası boşlukları ve poroziteleri) nin tek elden kontrolu gerekmektedir. Eğer söz konusu edilen maddenin kaynağından bir değişiklik olursa veya aynı kaynaktan temin edilen maddenin kazan değişikliği varsa, tüm özelliklerin merkezde tekrar kontrol edilerek (validation) başlangıç standartını bozmaya çağına güvenilmesi gerekmektedir. Eğer güvenilemiyorsa, İşlem-Geçerliliği parametrelerinin yeni duruma göre uyarlanması gerekmektedir (Revalidation). Kullanılacak aletler konusunda ve diğer gereçler konusunda zaten Türk Eczacıları Birliği Merkez Heyeti tarafından bir birlik sağlanacaktır.

İşlem-Geçerliliğinde üçüncü basamak ise, yöntem birliğidir. Satın alınacak kapsül doldurma aletleri ile birlikte bir elkitabının da eczacıya verilmesi gerekmektedir. Bu elkitabında, hammaddelere (Etken ve yardımcı) ait özellikler, kritik parametrelerin neler olabileceği ve kullanılacak yöntemler, çalışma yeri ve imalatla ilgili iyi imalat tekniği (GMP) kurallarının yer alması gerekmektedir. Bitmiş ürüne ait kontrol yöntemlerinin neler olduğu da yine bu elkitabında yer almaktadır.

KAYNAKLAR

- 1 — Üstel, İ., Şahin, F., İstanbullu, İ. ve Gündüz R., Türkiyedeki ilaç fiyatları konusunda retrospektif bir önaraştırma, T.E.B., 2. Bölge Ankara Eczacı Odası Bülteni (AEOB), 8, Sayı 4, 235-248 (1986)
- 2 — Baykara, T., Eczanelerde İlaç üretimi -I, T.E.B. 6. Bölge Samsun Eczacı Odası Bülteni, 5, Sayı 17, 28-33 (1987)
- 3 — Baykara, T., Katı ilaç şekilleri-II, A. Ü. Eczacılık Fakültesi, Doktora Dersi, 1986/1987 Öğrt. Yılı.
- 4 — Fahrig, W. und Hofer, U., Die Kapsel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Sayfa 87-97 (1983)
- 5 — Herzfeldt, C.-H., Herstellung von Hartgelatine-kapseln in der Apotheke, APV Pharmazie in der Praxis, 2, 3-6 (1986)
- 6 — Melliger, G.W., Process Validation on practical experience in industry, Pharm. Ind., 42, 1199-1202 (1980)
- 7 — Sucker, H., Praxis der Validierung, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, Sayfa 19, (1983)
- 8 — Baykara, T. ve Yüksel, N., Farmasötik üretimde işlem geçerliliği, T.E.B. 2. Bölge Ankara Eczacı Odası Bülteni, 8, Sayı 4, 279-283 (1986)