

14-15-16 Kasım 1986 tarihlerinde Antalya Talya Otelde yapılan 23. Dönem 1. Bölge-lerarası toplantıda "Eczanelerde Üretim" konusunda yapılan çalışmalar kapsamında yer alan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç.Dr. Tamer BAYKARA'nın yapmış olduğu konuşmanın tam metnini yararlı olacağı inancı ile yayımlıyoruz.

TEB HABERLER

ECZANELERDE İLAÇ ÜRETİMİ

Doç.Dr. Tamer BAYKARA*

Kapsüller bugün, gerek hasta ve gerekse doktor tarafından en çok tercih edilen oral katı ilaç şekillerindedir. Dört Avrupa ülkesinde yapılan bir araştırmaya göre, sert jelatin kapsüllerin kullanımı diğer katı ilaç şekillerinin içinde, 1970 yılında % 8 iken, 1975 yılında % 21'e çıkmış, 1980'de ise, % 36'lık bir seviyeye ulaşmıştır.

Kapsüller ilk kez 1733 yılında Viyanalı bir eczacı tarafından, terpentinin kötü lezzetini maskeleyerek amacıyla nişasta kökenli kaşelerin kullanılmasıyla eczacılık alanında önem kazanmıştır. Daha sonra, 1833 yılında MOTHES ve DUBLANC adlı iki Fransız eczacı, yumuşak jelatin kapsülü kullanmış, 1846 yılında ise, yine bir Fransız eczacı LEHUBY tarafından bugünkü sert jelatin kapsülün ilk adımı atılmıştır.

Jelatin kapsülleri;

- Yumuşak jelatin kapsüller
- Sert jelatin kapsüller

olarak iki gruba ayrılmaktadırlar. BP 1958'de 9 adet BP 1980'de ise 50 adet kapsül preparatı mevcuttur. Bu sayı, USP XVI da 53 iken USP XX 110'a ulaşmış, USP XXI'de ise 131'e erişmiştir. TF- 1974'de ise; sadece altı tane kapsül monografisi bulunmaktadır.

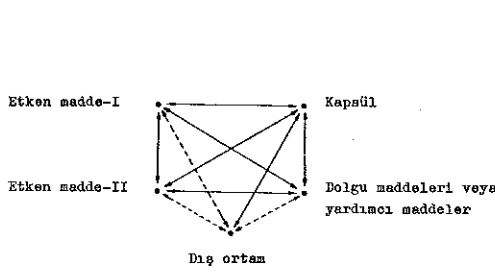
Kapsüllerin, diğer katı ilaç şekillerine kıyasla çok sayıda yararlı tarafı mevcuttur. Bunlardan birkaç tanesini şöyle açıklayabiliriz.

- Teknolojik problemi olan duyar farmasötik maddelerin en iyi biçimde ilaç şekli olarak hazırlanmasını temin eder.

- Kapsüller etken maddeleri, optimal ölçüde güvenle verebilirler.
- Kapsüllerin renkli ve opak gövdeleri, farklı dalgaboyundaki ışığa duyar etken maddelerin stabil saklanması temin eder.
- Kapsüllerin modern renk fizyolojisine uygun bir biçimde renklendirilmesiyle hasta uyuncu (patient-compliance) optimize edilebilir.

Tüm bu olumlu yanlarına karşın kapsüller, her ilaç şeklinde olduğu gibi ortamla, yardımcı maddelerle, etken maddelerle etkileşebilirler. Bu etkileşme bazende maddelerin kendi aralarında meydana gelebilir. Şekil 1'de görüldüğü gibi, bu tehlike sert jelatin kapsüllerde daha fazladır. Bu nedenle, sert jelatin kapsüllerin boş veya dolu olarak saklanmaları ancak sınırlı iklim koşullarında olasıdır. Sert jelatin kapsüller, % 10-15 a/a oranında nem içermektedirler. Eğer bu nem miktarı, taban sınırının yani, % 10'un altına düşerse, kapsüller, kırılabilir ve gevrek bir hal alırlar. Tersine, tavan sınırı olan % 15'in üzerine çıkılırsa, bu kez de birbirlerine yapıştıkları için kullanılamazlar. Tüm bu nedenlerden dolayı, sert jelatin kapsüller; 15-25°C'ler arasında ve bağıl nemi % 30-70 olan ortamlarda ve nem geçirmeyen kaplar içinde muhafaza edilmelidirler. Eğer eczanede ilaç üretimi için bulundurulmaları söz konusu ise; dağıtımlarının tek elden ve nem geçirmeyen ambalajlar içinde, örneğin, 1000'er adetlik kaplar içinde yapılması uygundur.

* A.U.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Tandoğan-Ankara



Şekil-1. Kapsüllerde meydana gelebilecek etkileşimler.

- Kapsüllerde genel olarak meydana gelebilir.
 - - - - - Sert jelatin kapsüllerde ayrıca meydana gelebilir.

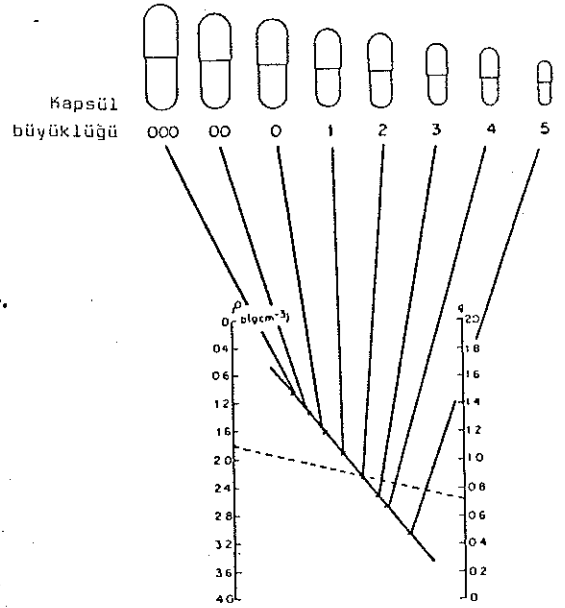
Sert jelatin kapsüller, bugün sayıları en fazla on kadar olan belli kapsül firmalarına ait fabrikalarda, son derece hassas testlerden geçirilerek üretilmekte ve ambalajlanıp, ilaç fabrikalarına doldurulmak amacıyla sevkedilmektedirler.

Hacımlarına göre sekiz farklı büyüklükte olan sert jelatin kapsüllerden en fazla 0, 1, 2, 3, 4 no'lu olanları kullanılmaktadır. Şekil 2 kapsül büyüklüğü numaraları ve bunlara karşit gelen hacimleri görülmektedir. Kapsüllerin doldurulma işlemleri hacim esasına göre yapılmaktadır. Fakat içine konacak maddelerin toplam miktarı ise ağırlık olarak verilmektedir. Diğer bir deyimle, kapsül içine her hacmen doluşta, aynı ağırlığı verecek miktarda toz kümesi dolmuş olmalıdır. Yani, doldurma hacmen yapılmakta fakat kontrolü ise, ağırlık olarak istenmektedir. Bu konudaki başarı ancak, doldurulacak toz veya granül küflesinin önce düzenli bir akış özelliği göstermesi ve sonra da stabil bir küme özelliğine (küme dansitesi ve konsolidasyon) sahip olmasıyla mümkündür.

Sert jelatin kapsüllerin içine doldurulacak maddeler, herhangi bir seyreltmeye lüzum göstermeyecek miktarda iseler, küme dansiteleri hesaplanıp ona göre hangi kapsül büyüklüğünün seçileceği, Şekil 2'den hesaplanabilmektedir. Örneğin; küme dansitesi, $1,8 \text{ g/cm}^3$ olan bir etken maddenin bir kapsülde bulunması gereken miktarı, 700 mg ise, Şekil 2'deki iki nokta birleştirilerek bu miktarın 2 no'lu kapsülün seçilmesiyle gerçekleşeceği bulunabilmektedir.

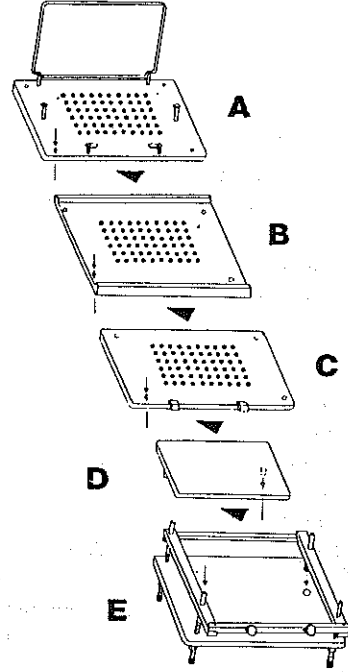
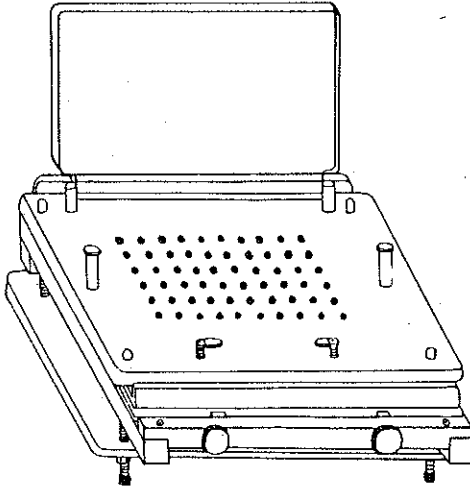
Sert jelatin kapsüllerin içine doldurulacak etken madde veya maddelerin miktarları çok az ise, (0.5-50 mg v.s.) bu miktarların inert, fizyolojik etkiye sahip olmayan dolgu maddeleri içinde sey-

Kapsül hacmi (ml) 1,37 0,95 0,63 0,50 0,37 0,30 0,21 0,13



reltilmeleri gerekmektedir. Bu farmasötik yardımcı maddeler, hem seyreltici (Nişasta, Laktoz v.s.) olmalı ve hemde bir fonksiyona sahip (Avicel, Polyplaston -XL, Primojel, Ac-Di-Sol) olmalıdırlar. Bu kez de yine, tüm karışımın küme dansitesinin bulunması gerekmektedir. Bu amaçla, eldeki tozun (toz karışımının) hacmine uygun bir mezür kullanılarak küme hacmi hesaplanır. Toz kümesinin ağırlığı hacmine bölününce (g/cm^3) cinsinden küme dansitesi hesaplanmış olur. Bir evvelki örnekte olduğu gibi, yine Şekil 2'den hangi kapsül büyüklüğünün seçileceği bulunur.

Eczanelerde sert jelatin kapsüllerin doldurulması için, aynı anda 30, 60 veya 100 kapsüllü doldurabilen aparatlar mevcuttur. Bu aletlerin bazı tipleri, yalnız tek bir kapsül büyüklüğü numarasına göre tasarlanmıştır. Bazı tiplerinde ise, aynı gövde üzerine farklı adaptör takılarak en çok peşpeşe üç farklı kapsül büyüklüğünü doldurma imkanı ortaya çıkmaktadır. Şekil 3'de şematik olarak görülen alet, beş kısımdan oluşmaktadır. Tek büyüklüğü doldurabilen aletlerin 30 kapsüllük olanları, 45.000.-TL'sinin karşılığı olan dış para fiyatıdır. Adaptörlü olanları ise, yine 30



- A :Kapsüllerin üst-kapak kısmını ayıran ve sonra kapatan plaka.
 B/C:Kapsül alt kısmını(hazneyi) muhafaza eden plakalar.
 D :Sıkıştırma plakası.
 E :Aletin ana gövdesi.

Şekil-3. Sert jelatin kapsül doldurma ve kapatma aleti (Aponorm, 60 kapsüllük).

kapsüllük olursa, 100.000.-TL'si karşılığı dışpara fiyatınadır.

Sert jelatin kapsüllerin eczanelerde hazırlanmaları için, yukarıda bahsedilen doldurma ve kapatma aletine, 50 veya 100 ml'lik bir mezüre, hazırlanması gereken ilaçların etken maddelerine, belli miktardaki boş sert jelatin kapsüle ve yine yukarıda bahsedilen bazı farmasötik yardımcı maddelere ihtiyaç vardır. Eczanelerdeki tüm bu ihtiyaçların tek elden temini ve dağıtımı gerekmektedir. Boş kapsüllerin ambalajlanıp dağıtılması, "Türk Eczacıları Birliği Merkez Heyeti (TEB)" tarafından yapılabilir. Böylece, dağıtılan kapsüllerin saklama ve doldurulması konusunda yurt genelinde bir homojenite sağlanabilir. Yine farmasötik etken ve yardımcı maddelerin dağıtılması ve bilinmesi gereken DATA'larının (Örneğin; parti-

kül irilikleri ve dağılımları, gerçek, efektif ve görünen dansiteleri) tek elden saptanıp, hep aynı kaliteyi tutturacak şekilde muhafaza edilmesi gerekmektedir. Yine bu amaçla kullanılacak etken ve yardımcı maddelerin bu özelliklerini dikkate alarak, formülasyonların nasıl yapılacağı hakkındaki bilgilerin, bir elki abı veya broşür halinde eczane eczacılarına ulaştırılması ve konu hakkında eczacının devamlı olarak bilgilendirilmesi gerekmektedir. Eğer bu konuda gereçde, hammaddede, bilgilendirmede ve yöntemde tek elden yönlendirilen ve yönetilen bir birlik sağlınırsa, ilaç sanayinde ancak 6 yıl önce başlayıp, bugün güncel olma çabasındaki işlem-geçerliliği (process-Validation) konusunun, eczanede hazırlanan ilaçlara da uygulanabilir hale gelmemesine neden yoktur.