MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ UYGULAMALARI

AYLA GÜRSOY
JÜLİDE AKBUĞA
BETÜL DORTUNÇ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ UYGULAMALARI 2

AYLA GÜRSOY
JÜLİDE AKBUĞA
BETÜL DORTUNÇ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Marmara Üniversitesi Yayın no 505
Eczacılık Fakültesi Yayın no 9
ISBN - 975 - 400 - 047 - 6 (T.k. no)
ISBN - 975 - 400 - 049 - 2 (2. cilt no)

Dizgi - Mizampaj	: **E & C** Tel: 357 54 00
Kapak	: Eda PAŞAMEHMETOĞLU
Çizimler	: K. Cem AKDAĞ
Ofset Hazırlık	: İmaj grafik & İç mimarlık Tel: 175 65 01
Baskı	: Papirus Basım Sanayii Tel: 506 73 39
Basım Yılı	: 1992

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VII
PRATİK ÇALIŞMALARDA ÖĞRENCİNİN UYMASI GEREKEN KURALLAR IX
RAPOR X
TOZLAR 1
Paket 2
Toz Kontrolleri 2
Partikül Büyüklüğü Tayini 2
Tozların Akış Özelliğinin İncelenmesi 9
Küme Dansitesi ve Sıkışabilirlik 9
Yığın Açısı Tayini 10
Akma Süresi Tayini 11
GRANÜLLER 13
Granül Kontrolleri 13
Granül Büyüklüğü ve Dağılımı Tayini 13
Granül Akış Özelliği Tayini 13
Nem Tayini 13
SERT JELATİN KAPSÜLLER 15
Sert Jelatin Kapsül Kontrolleri 16
Ağırlık Sapması Tayini 17
İçerik Düzgünlüğü Tayini 17
Dağılma Süresi Tayini 17
Çözünme Hızı Tayini 18
MİKROKAPSÜLLER 19
Mikrokapsül Kontrolleri 19
Mikrokapsül Büyüklüğünün Tayini 19
Mikrokapsüllerde Tutulan Yüzde Etken Madde Miktarı Tayini 19

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Mikrokapsülden Etken Madde
Salım Hızı Tayini 20
TABLETLER 21
Tablet Hazırlama Yöntemleri 22
Direkt Basım Yöntemi 23
Kuru Granülasyon Yöntemi
(Çift Basım Yöntemi) 23
Yaş Granülasyon 24
Tablet Basımı 27
Tablet Formülasyonu 30
Tablet Kontrolleri 31
Granül Kontrolleri 31
Partikül Büyüklüğü ve Dağılımı Tayini 31
Akış Özelliği Tayini 31
Nem Tayini 31
Tablet Kontrolleri 31
Ağırlık Sapması Tayini 31
Sertlik Tayini 32
Çap ve Yükseklik 33
Dağılma Süresi Tayini 33
Friabilite Tayini 34
Etken Madde Miktar Tayini 34
Çözünme Hızı Tayini 34
Tablet Tipleri 34
Efervesan Tablet 34
Kaplanmış Tablet 36
Şeker Kaplama 37
Film Kaplama 37
Barsakta Dağılan Kaplama 37
Tablet Kaplama Teknikleri 37
Kazanda Kaplama 37

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Akışkanlaştırılmış Yatak Sisteminde Kaplama 37
Kaplanmış Tablet Kontrolleri 39
Ağırlık Sapması Tayini 39
Çap, Yükseklik Tayini 39
Dağılma Süresi Tayini 39
Midede Dağılan Tabletler 39
Barsakta Dağılan Tabletler 39
Çözünme Hızı Tayini 39
PARENTERAL PREPARATLAR 48
Enjeksiyonluk Preparatların Veriliş Yolları
Hacimleri ve Dozları 48
İlacın Çözündürüleceği veya
Süspande Edileceği Ortam 49
Enjeksiyonluk su 49
Su ile Karışabilen Çözücüler 49
Su ile Karışmayan Sıvağlar (yağlı sıvağlar) 50
Çözeltiye İlave Edilecek Yardımcı
Maddelerin Seçimi 50
Antibakteriyel Maddeler 50
Antioksidanlar 51
pH Ayarı (İzohidri Ayarı) 52
İzotonik Çözelti Hazırlanması 52
İzotonik Çözelti Hazırlama Yöntemleri 53
Donma Noktası (D.N.) Tayini Yöntemi 53
White - Vincent Yöntemi 57
Sodyum Klorür Ekivalanı Yöntemi 61
Grafik Yöntemi 62
Ampullerin Doldurulması ve Kapatılması 64
Cam Kapların, Kauçuk Tıpa ve
Alüminyum Kapakların Temizlenmesi 64
Ampullerin Doldurulması 65
Sterilizasyon 66

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Isı ile Sterilizasyon 66
Otoklav Sterilizasyonu 66
Kuru Isı ile Sterilizasyon 68
Filtrasyonla Sterilizasyon 68
Ampullerde Yapılan Kontroller 69
Parenteral Süspansiyonlar 69
Parenteral Emülsiyonlar 70
Elektrolit Çözeltileri 77
GÖZE UYGULANAN ÇÖZELTİLER 83
BURUN DAMLALARI 83
KULAK DAMLALARI 83
STABİLİTE 87
Hızlandırılmış Stabilite Testleri 87
DİSTİLE SUDA YAPILAN KONTROLLER 91
AMBALAJ MATERYELİ KONTROLÜ 92
Cam Kapların Kontrolü 92
Plastiklere Uygulanan Fizikokimyasal Deneyler 95
Polietilen Kapların Kontrolü 96
Enjeksiyonluk Çözeltiler İçin Kullanılan
Kauçuk Tıpaların Kontrolü 97
CERRAHİ MALZEME KONTROLÜ 101
Hidrofil Pamuk Kontrolü 101
Hidrofil Gaz Bezi 102
Plasterde Yapılan Kontroller 103
YUNAN ALFABESİ 105
LATİNCE KISALTMALAR 107
YARARLANILAN KAYNAKLAR 114
İNDEKS 116

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

ÖNSÖZ

Farmasötik teknolojide edinilen bilgilerin kalıcı olmasında uygulama çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle yol gösterici kitapların varlığı öğrenci ve eczacılar için daha verimli bir çalışma olanağı sağlamaktadır. "Farmasötik teknolojide uygulamalar I ve II" kitapları bu amaçla hazırlanmıştır. İkinci kitap birincinin devamıdır ve öğrencilerin VII ve VIII yarıyıllarda hazırlayacakları preparatları içermektedir. Bu kitabın ilk bölümünde katı dozaj şekillerinin hazırlanması ve kontrolleri, ikinci bölümünde parenteral preparatların hazırlanması ve kontrolleri, stabilite çalışması, distile su, ambalaj ve cerrahi malzeme kontrolleri anlatılmıştır. Konu ile yeni karşılaşacak öğrenciye yardımcı olmak amacıyla hazırlanacak preparatlar ile ilgili temel ve teknik bilgilerin yanısıra örnekli açıklamalara da yer verilmiştir. Bu bilgiler (pratik çalışma konuları, uygulama çalışmaları) ile paralel yürütülecek teorik dersler ile tamamlanacaktır.

Uzun süredir istememize rağmen mali imkansızlıklar nedeni ile bugüne kadar basımını gerçekleştiremediğimiz bu kitap İlaç İşverenler Sendika'sının yardımı ve mali desteği ile öğrenciye ulaştırılabilmiştir. Eczacılık eğitimine yaptıkları bu katkı dolayısıyla İlaç İşverenler Sendikası'na teşekkürü bir borç biliriz. Ayrıca kitabın düzeltmelerinde yardımcı olan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı araştırma görevlileri Ajda Çakır,Filiz Kalkan,Hülya Ulukan ve Zühal Aydın'a yazıları daktilo eden Zeynep Karataş'a ve kitabın dizgi ve basımında titizlikle çalışan Cem Akdağ ve Eda Paşamehmetoğlu' na teşekkür ederiz.

Kitabın öğrencilere ve konu ile ilgilenen kişilere yardımcı olması dileğiyle...

Prof.Dr. Ayla Gürsoy

Doç.Dr. Jülide Akbuğa

Doç.Dr. Betül Dortunç

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

PRATİK ÇALIŞMALARDA ÖĞRENCİLERİN UYMASI GEREKEN KURALLAR

Pratik çalışmaların düzenli ve verimli olabilmesi için öğrenci laboratuvara zamanında gelmeli, çalışma süresince izinsiz dışarı çıkmamalı ve laboratuvardan bildirilen saatte ayrılmalıdır. Çalışma sırasında beyaz ve temiz bir önlük giyilmelidir.

Her öğrenci pratik çalışmalarda kullanmak üzere ilan edilen malzemeleri beraberinde getirmelidir.

Çalışmaya başlamadan önce eller, kullanılacak kaplar ve banko temiz olmalı ve çalışma sırasında bu temizliğe titizlikle dikkat edilmelidir. Çalışma sırasında yerlere ve lavabolara hiç birşey atılmamalı, her zaman temiz tutulmalı ayrıca öğrenci malzeme dolapları temiz ve düzenli olmalıdır. Çalışmasını bitiren öğrenci bankosunu ve çevresini temiz bırakmalıdır.

Aletler temiz ve dikkatli kullanılmalıdır. Öğrenci bozduğu, kaybettiği ve kırdığı aletlerden sorumludur. Terazi vezin kutuları eksiksiz teslim edilmelidir.

Her öğrenci pratik çalışmaya başlamadan önce hazırlayacağı preparatlar hakkında bilgi edinerek gelmeli, çalışmasını kendi başına yürütmeli herhangi bir sorunu olduğu zaman, arkadaşları ile değil, kendi başına laboratuvardaki kitaplar yardımıyla çözmelidir, çözemediği durumlarda asistana danışmalıdır. Böylece öğrenci pratik sorunları tek başına çözme alışkanlığını ve kendine güveni kazanabilir.

Hazırlanan preparatlara uygun etiket yapıştırıldıktan sonra etiket üzerine tarih, öğrencinin numarası, adı - soyadı, preparatın adı veya yerine göre bileşimi, farmasötik şekli ve kullanılışı yazılmalıdır.

Pratik çalışmasını tamamlayan öğrenci preparatını sayfa x da gösterildiği şekilde hazırlamış olduğu raporu ile birlikte teslim etmelidir.

Öğrenciler yapılacak duyurular için Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'na ait ilan dolabını izlemelidir.

RAPOR

Tarih

Öğrencinin
Yarıyılı ve Grubu :

Numara, İsim, Soyadı :

Preparat Formülü :

Formüldeki maddelerin Latince karşılıkları ve kullanılma nedenleri :

Hesaplar :

Hazırlanış :

Ambalaj şekli ve etiket :

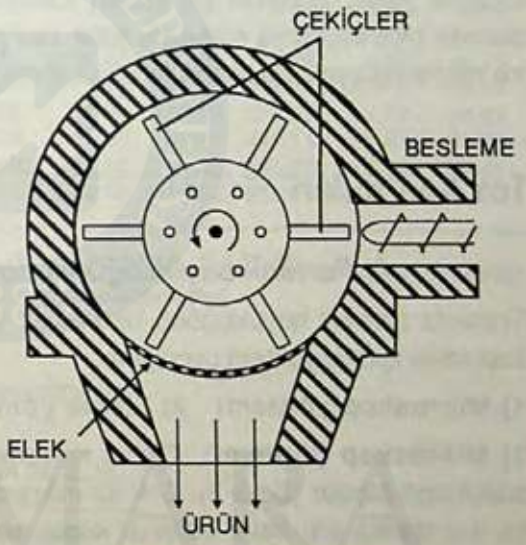
Kullanılış :

İmza

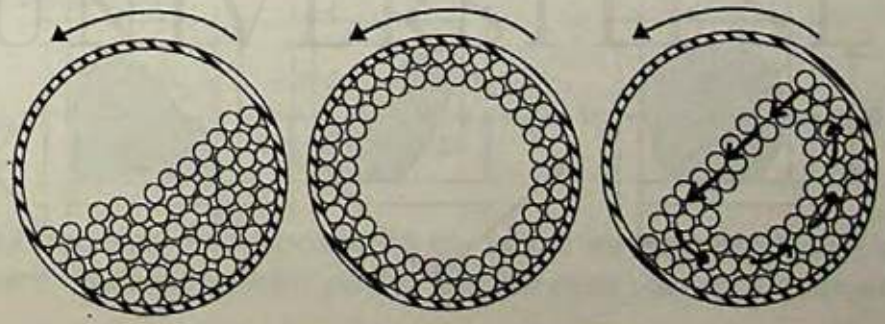
TOZLAR

Tozlar dahilen veya haricen kullanılan, inceltilmiş madde veya karışımlardır. Ambalajlanmaları değişik şekillerde olur; dahilen kullanılacak tozlar paket, kaşe ve kapsül şeklinde hazırlanır, haricen kullanılacak tozlar ise doğrudan ambalajlanır. Toz preparatların istenilen özellikleri göstermesi için toz etme derecesi, tozların homojen karıştırılmış olması ve akış özelliği önemlidir.

Toz etme: Toz etme; maddeleri ufak parçacıklara ayırmak anlamında kullanılır. Toz etmenin yararı partikül büyüklüğünü ayarlayarak maddenin etkinliğini arttırmak ayrıca preparatın hazırlanışını ve alınmasını kolaylaştırmaktır. Eczane pratiğinde toz etme havan ve havan eli ile yapılır, havan porselen veya cam olabilir. Cam havan renkli ve boyar maddelerle çalışırken kullanılır. Toz etme sırasında havan eli bastırılarak çevrilir, havan kenarına yapışan tozlar spatülle ortaya toplanır. Ayrıca değişik tip değirmenler de bu amaçla kullanılır (Şekil1,2).



Şekil 1: Çekiçli Değirmen



Şekil 2: Bilyalı Değirmenin Çalışma Prensibi

Karıştırma: Çalışma sırasında her madde ayrı ayrı toz edilip elendikten sonra tartılarak karıştırılır. Karıştırma önce formüldeki en az miktardaki maddeyi havana koyarak geometrik seyreltme yöntemine göre yapılır.

Paket

Bölünmüş tozların takdim şeklidir. Paketlerdeki toz miktarı en az 0.10 g olmalıdır. Daha az miktarlar laktoz ile tamamlanır. İnceltilmiş, elenmiş ve tartılmış tozlar geometrik seyreltme ile karıştırılır. Narkotik maddeler haricindeki tozlarda paket adedinin bir fazlası kadar miktarlarla çalışılır. Narkotik maddelerde ±%5 sapmaya müsaade edilir. Her paket için toz tek tek tartılır. Boyutları toz miktarına uygun, temiz beyaz bir kağıtla paketlenir .

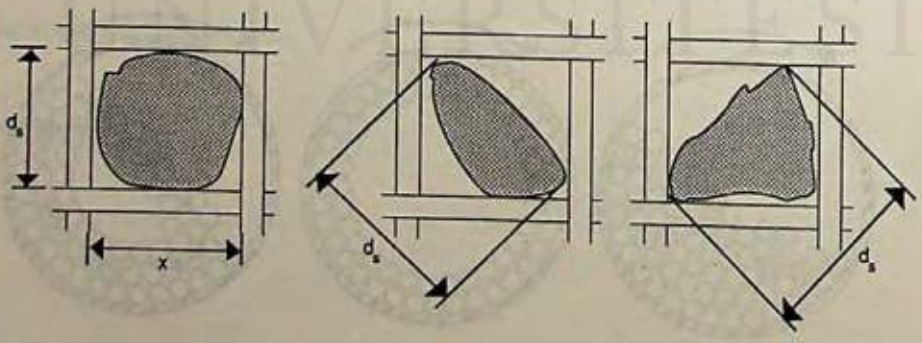
Toz kontrolleri

A) Partikül büyüklüğü ve dağılımı tayini (Mikromeritik)

Tozlarda partikül büyüklüğünü belirlemek ve homojen dağılıp dağılmadıklarını saptamak için üç yöntem uygulanır.:

1) Mikroskop yöntemi 2) Eleme yöntemi 3) Çökme hızı yöntemi

1) Mikroskop yöntemi: Oküler mikrometresi takılmış mikroskop ile partikül büyüklüğü ölçülür (Şekil 3). Çok az miktarda toz temiz bir lam üzerine konulur ve 1-2 damla sıvı ilave edilerek küçük bir cam bagetle homojen bir karışım



Şekil 3: Parçacık Boyutu Ölçümü

hazırlanır, kullanılan sıvı tozu çözmemelidir. Bu yöntemde en az 500 - 1000 partikül sayılır. Mikroskoptaki ölçümler aşağıda gösterilen şekilde tabloya geçirilir ve aritmetik ortalama çap, yüzey çap ve hacim çap hesaplanır. Ayrıca partikül dağılımını ve ortalama partikül büyüklüğünü göstermek için grafik çizilir.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Alan sınırı	Ortalama büyüklük	Her alan daki partikül sayısı		Alan sınırı altında kalan % yığılmalı				nd^3	Alan sınırı altında kalan yığılmalı %
µm	µm d	n	% n	n	nd	nd^2	nd^3	(ağırlık)	ağırlık
0.5 - 0.9	0.7	2	1.69	1.69	1.40	0.98	0.69	0.06	0.06
1.0 - 1.4	1.2	10	8.48	10.17	12.00	14.40	17.28	1.12	1.18
1.5 - 1.9	1.7	22	18.64	28.81	37.40	63.58	108.09	6.97	8.15
2.0 - 2.4	2.2	54	45.76	74.57	118.80	261.36	574.99	37.10	45.25
2.5 - 2.9	2.7	17	14.41	88.98	45.90	123.93	334.61	21.57	66.82
3.0 - 3.4	3.2	8	6.78	95.76	25.60	81.92	262.14	16.27	83.09
3.5 - 3.9	3.7	5	4.24	100.00	18.50	68.45	253.27	16.33	99.42
		118			259.60	614.62	1551.1		

Tablo 1- Tozlarda aritmetik ortalama çap ile ortalama hacim, yüzey - çap hesaplanması ve sayısal dağılımın ağırlık dağılımına çevrilmesi.

Tozun aritmetik ortalama çapının hesaplanması

$$d_{ort} = \frac{\Sigma nd}{\Sigma n} = \frac{\text{Partikül çaplarının toplamı}}{\text{Toplam partikül sayısı}}$$

Örnek: n_1 , n_2 , n_3 partikül sayısı ve d_1 , d_2 , d_3 bu partiküllerin sırasıyla çapları ise ortalama çap:

$$d_{ort} = \frac{n_1d_1 + n_2d_2 + \ldots + n_nd_n}{n_1 + n_2 + \ldots + n_n} = \frac{\Sigma nd}{\Sigma n} \qquad d_{ort} = \frac{259.6}{118} = 2.20\ \mu m$$

Tozun çözünmesi ve adsorbsiyonu söz konusu ise partiküllerin yüzey alanı önemli olduğu için partikül büyüklüğü "ortalama yüzey - çap" ($d_{yç}$) olarak verilir.

$$d_{yç}=\sqrt{\frac{\Sigma nd^2}{\Sigma n}}$$ Tablo I' e göre bu tozun $d_{yç}$ değeri $d_{yç}=\sqrt{\frac{614.62}{118}}=2.28\ \mu m$

Tozun paketlenmesi sırasında hacim önemlidir, dolayısıyla paketlenme söz konusu ise "ortalama hacim - çap" ($d_{hç}$) olarak partikül büyüklüğü ifade edilir.

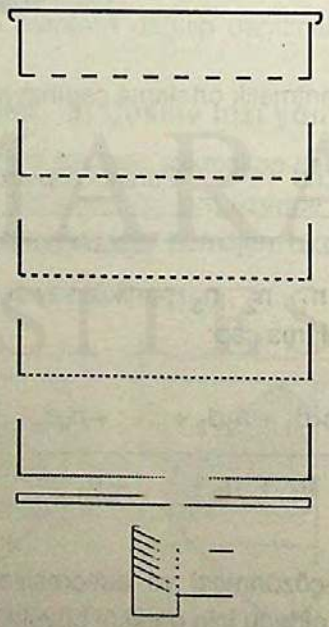
$$d_{hç}=\sqrt[3]{\frac{\Sigma nd^3}{\Sigma n}} \qquad d_{hç}=\sqrt[3]{\frac{1151.1}{118}}=2.36\ \mu m$$

Diğer bir hesaplama şekli

$$d_{hyç}=\frac{\Sigma nd^3}{\Sigma nd^2}=\frac{1151.1}{614.62}=2.52\ \mu m$$

2) Eleme yöntemi: Elekler delik numaraları ve deliğin ortalama genişliğine (mm) göre sınıflandırılırlar (Tablo 2). Tozlar elendikleri eleğin delik numarasına bağlı olarak kaba, orta kaba, orta ince, ince, çok ince toz olarak değerlendirilirler. Eleme yöntemine göre partikül büyüklüğü tayininde vibrasyonlu elek sisteminden yararlanılır (Şekil 4).

Vibrasyonlu elek sistemi: Elekler numaraları küçükten büyüğe doğru üst üste dizilir ve bu sistem bir vibratöre yerleştirilir. Tartılı miktar toz



Şekil 4: Vibrasyonlu Elek Sistemi

dikkatlice tartılır. Eleklerin üstünde kalan miktarlar tabloya geçirilir. Buna ait bir örnek Tablo 3 de verilmiştir.

Delik numarası	Deliğin ortalama çapı (mm)
5	3.350
8	2.000
10	1.680
22	0.710
25	0.600
30	0.500
36	0.420
44	0.355
60	0.250
85	0.180
100	0.150
120	0.125
150	0.105
170	0.090
200	0.075
300	0.053

Tablo 2 - TF 1974'e göre elek delik numarası ve deliğin ortalama çapı.

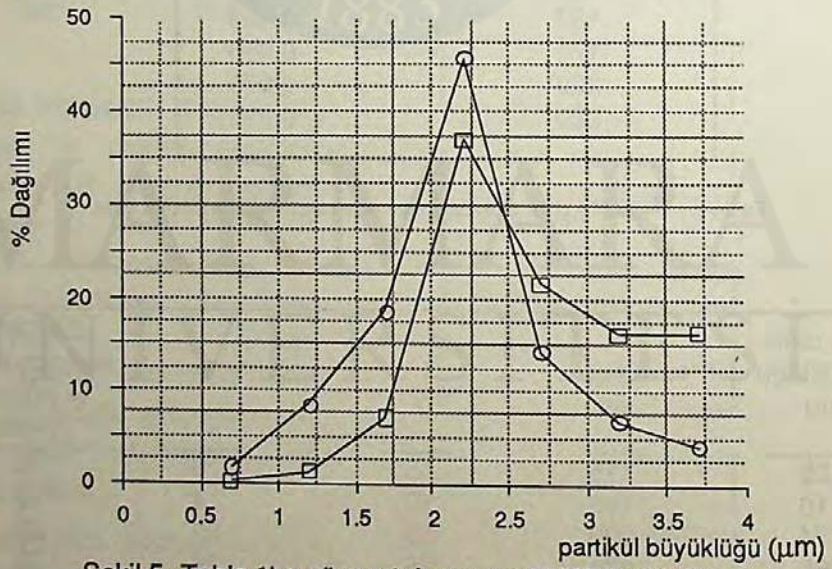
Elek delik büyüklüğü µm	Elek no	g	%	Eleklerin üstünde kalan % yığılmalı miktar
125	115	15	6	6
110	140	10	4	10
74	200	55	22	32
55	270	95	38	70
45	325	50	20	90

Tablo 3- Eleme yöntemi ile tozlarda partikül büyüklüğü dağılımı.

Partikül büyüklüğü tayini için mikroskop yönteminde belirtilen formüller uygulanır, ancak partikül sayısı yerine elek üstündeki toz ağırlıkları alınır. Partikül büyüklüğü dağılımı için de aynı tablodan yararlanılır ve grafiği çizilir.

Tozların partikül büyüklüğü dağılımının grafiğe geçirilmesi: Mikroskop ve eleme yönteminde görüldüğü gibi tozlar çeşitli büyüklükte partiküllerden oluşur. Ortalama partikül çapını bulmak için diğer bir yol, bulunan sonuçları grafiğe geçirmektir. Aşağıda verilen grafikler her iki yöntem ile de çizilebilir.

Örneğin mikroskop yöntemine göre sonuçların grafiğe geçirilmesinde Tablo 1 den yararlanılır. Şekil 5 de partikül büyüklüğünün % dağılım eğrisi sayısal değer (Tablo 1, sütun 2 ve 4' e göre) ve ağırlık (Tablo 1, sütun 2 ve 9' a göre) olarak verilmiştir. Ortalama partikül büyüklüğünü bulmak için sayısal değerlere (Tablo 1, sütun 2 ve 5) ve ağırlığa (Tablo 1, sütun 2 ve 10) göre grafik çizilir (Şekil 6). Burada alan sınırı altında kalan % yığılmalı miktarların sayısal (Tablo 1, sütun 5) ve ağırlık (Tablo 1, sütun 10) olarak değerlerinin partikül büyüklüğüne karşı grafikleri çizilmiştir.

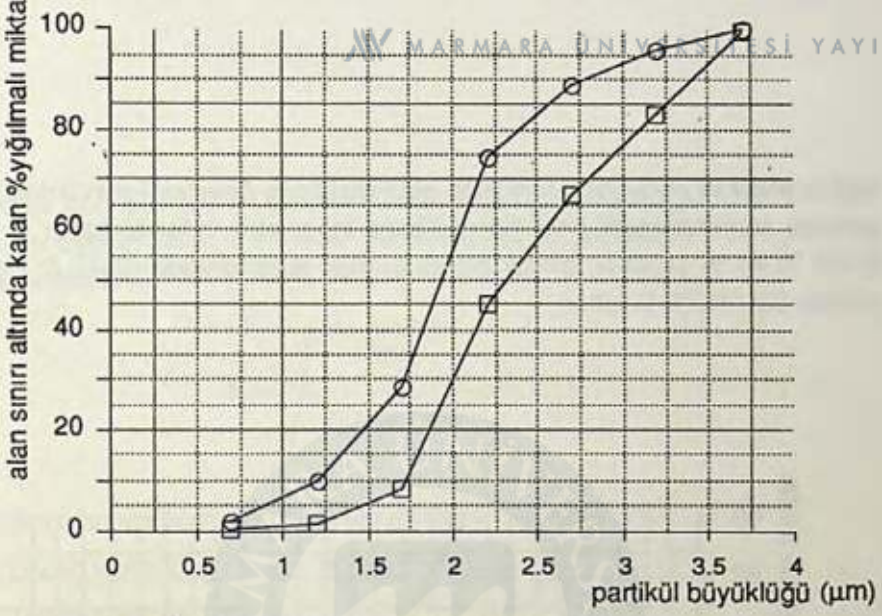


Şekil 5- Tablo 1' e göre ortalama partikül büyüklüğü.

(o) sayısal değerlere göre (sütun 2 ve 4)

(□) ağırlık değerlerine göre (sütun 2 ve 9)

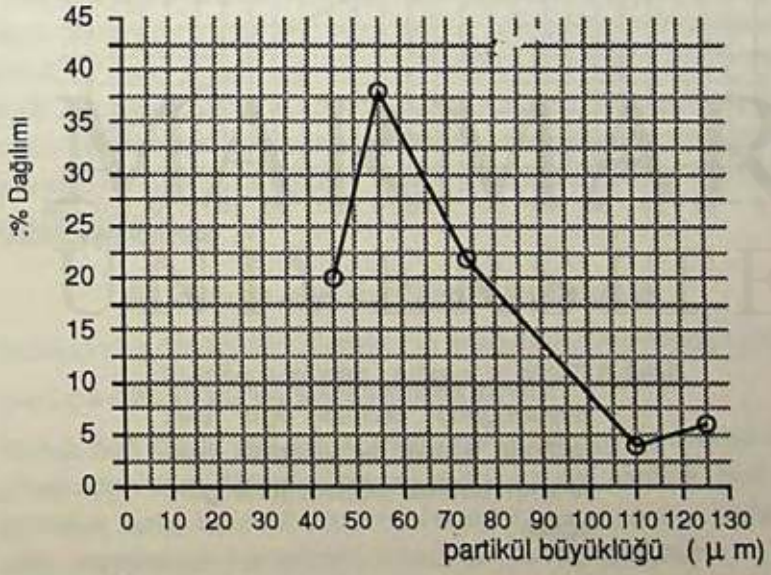
MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 6 - Tablo 1' e göre partikül büyüklüğü dağılım eğrisi.

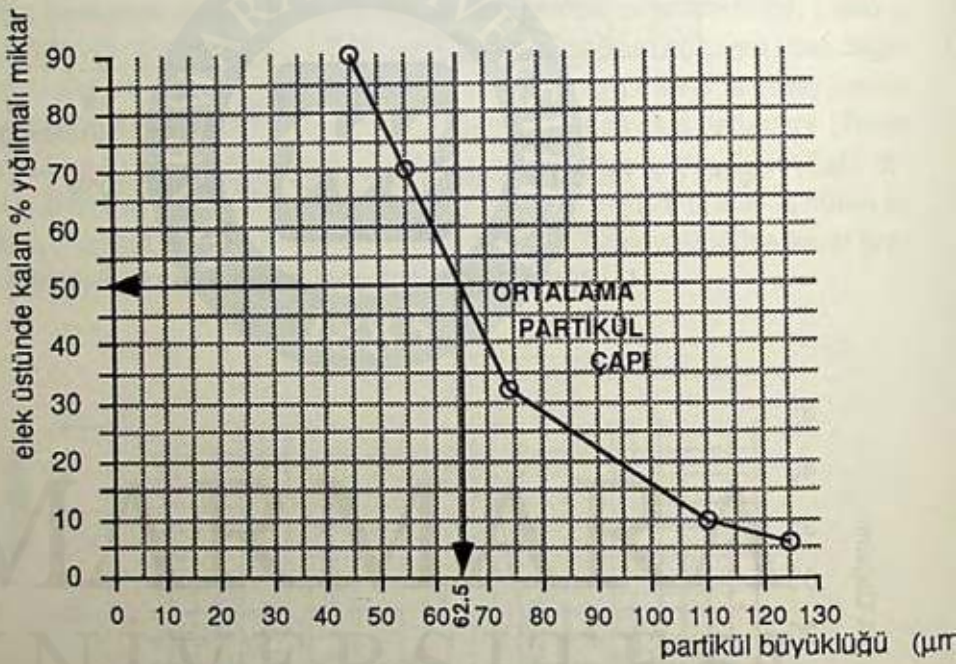
(O) sayısal değerlere göre (sütun 2 ve 5)

(□) ağırlık değerlerine göre (sütun 2 ve 10)



Şekil 7 Tablo 3' e göre partikül büyüklüğü % dağılımı eğrisi

Eleme yöntemi sonuçlarının grafiğe geçirilmesinde örneğin Tablo 3'deki eleme yöntemi sonuçları elek delik büyüklüğüne karşı elek üstünde kalan % miktar (Şekil 7) ve % yığılmalı miktar olarak grafiğe geçirildiğinde (Şekil 8) ortalama partikül büyüklüğü bulunur.



Şekil 8 Tablo 3' e göre ortalama partikül büyüklüğünü bulmak için elek üstünde kalan % yığılmalı miktarların partikül büyüklüğüne göre eğrisi.

3) Çökme hızı yöntemi : Çok ince tozlarda partikül büyüklüğü tayini için Stokes Yasası uygulanabilir. Bu yöntem farklı büyüklükte partiküllerin farklı hızlarda çökmesine dayanır.

$$d_{st} = \sqrt{\frac{18h\eta}{(\rho_s - \rho_0)\, gt}}$$

d_{st} = Çökme hızına bağlı olarak bulunan partikül ortalama çapı (μm)

η = Ortamın viskozitesi (su için 20° de 0.01 poise'dır)

ρ_s = Partikül dansitesi (g/mL)

ρ_0 = Sıvının dansitesi (g/mL)

g = Yerçekimi (981 cm/sn^2)

h = (t) zamanında kaptaki dispersiyonun yüksekliği (cm)

t = zaman (dakika)

Dansitesi bilinen ve partikül çapı tayin edilecek olan tozun visikozitesi ve dansitesi bilinen bir sıvıda %1 veya %2 lik süspansiyonu hazırlanır ve 550 mL'lik ölçülü bir kaba konur. İyice karıştırıldıktan sonra kap içindeki sıvının başlangıç (t=0) yüksekliği saptanır. Sonra belli zaman aralıklarında süspansiyonu bozmadan10mL örnek çekilir. Her seferinde kalan sıvının yüksekliği saptanır ve bu işleme belli süre devam edilir. Veriler yukarıdaki formüle uygulanarak ortalama çap hesaplanır.

B) Tozların akış özelliğinin incelenmesi

Tozların akış özelliğini incelemek için aşağıdaki yöntemlerden yararlanılır.

1-Küme dansitesi ve sıkışabilirlik tayini

Ağırlığı belli toz bir mezüre koyulup işgal ettiği hacim okunarak kaydedilir. Masa yüzeyinden dikey olarak 2 cm yukarıdan tutulan mezüre, belli aralıklarla, 15 - 200 kere vuruş hareketi yaptırılır. Hacim değişmeyinceye kadar vuruşa devam edilir, değişmeyen hacim (sıkıştırılmış toz hacmi) kaydedilir.

$$\text{Yığın dansitesi (g/mL)} = \frac{\text{Toz ağırlığı}}{\text{Toz hacmi}}$$

$$\text{Sıkıştırılmış toz dansitesi (g/mL)} = \frac{\text{Toz ağırlığı}}{\text{Sıkıştırılmış toz hacmi}}$$

$$\text{Sıkışabilme (\%)} = \frac{\text{Sıkıştırılmış toz dansitesi} - \text{Yığın dansitesi}}{\text{Sıkıştırılmış toz dansitesi}} \times 100$$

Sıkışabilme ile akıcılık arasındaki ilişki şöyledir.

% Sıkışabilme	Akıcılık
5 - 15	çok iyi
12 - 16	iyi
18 - 21	orta
23 - 35	az
33 - 38	çok az
> 40	çok kötü

2 - Yığın açısı tayini

Yığın açısı tozların akıcılığını saptamak için kullanılan bir yöntemdir. Bu yöntemde standart boyutlara sahip bir huni kullanılır. Bu amaçla huni halkaya yerleştirilir ve altına milimetrik kağıt konur. Huni ile milimetrik kağıt arasında 5 cm mesafe olmalıdır. Akma deliği kağıtla kapatılarak huniye yaklaşık 10 g toz konulur, daha sonra delik açılarak tozun akması sağlanır. Elde edilen toz yığınının bir kenarının yatay düzlemle yaptığı açı saptanır (Şekil 9).

$$\tan \alpha = \frac{h}{r}$$

h = Toz yığınının yüksekliği

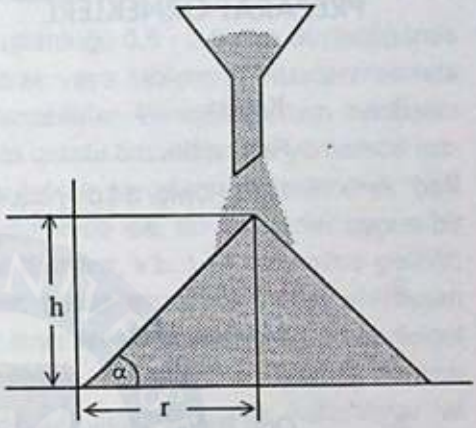
r = Toz yığınının yarıçapı

Yığın açısına (α) göre tozların akıcılığı

α≤30° ise serbest akış

α≥40° ise zor akış

α≥60° ise akış yoktur



Şekil 9: Yığın Açısı Tayini

3 - Akma süresi tayini

Yığın açısı tayin edilirken kronometre yardımı ile akma süresi de tayin edilebilir. Bu süre tüm tozun milimetrik kağıt üzerinde toplanması için geçen zamandır ve iyi akış gösteren tozlar için 5 saniye civarında olmalıdır. En az 5 ayrı toz örneği ile çalışılıp ortalama akış hızı gram/saniye olarak bulunur.

PREPARAT ÖRNEKLERİ

1- Kafein..... 0.08 g
Fenasetin..... .....0.15 g
M.Ft.Pulvis. d.t.d. paquet No:.....

2- Luminal .....0.05 g
p.l paquet No.....

3- Oral Rehidrasyon tozu (BP 1988)
Sodyum klorür..... 1.0 g
Potasyum klorür..... 1.5 g
Sodyum bikarbonat..... 1.5 g
Susuz glikoz..... 36.4 g
veya glikoz ..... 40.0 g

Yukarıdaki miktarlar 1 L içindir, 200 mL'lik 4 doz rehidrasyon tozu hazırlayınız ve ayrı ayrı ambalajlayınız. Kullanılacağı zaman maddeler taze kaynatılıp soğutulmuş suda çözündürülür.

4- Undesilenik asit.....0.5 g
Çinko undesilanat ..... 0.5 g
Borik asit ..... 5.0 g
Salisilik asit ..... 2.0 g
Nişasta..... 5.0 g
Talk . ..... y.m.100.0 g
... g hazırlayınız.

5- Değişik toz örneklerinde,
a) Partikül büyüklüğü ve dağılımını
b) Akış özelliklerini inceleyiniz.

GRANÜLLER

Granüller birbirine kenetlenmiş tozların oluşturduğu 0.5 - 2.0 mm büyüklüğünde asimetrik agregatlardır. Doğrudan ilaç olarak veya tabletlerin hazırlanmasında kullanılırlar. Kuru ve yaş yöntem ile hazırlanabilirler. Genellikle etken maddenin su ile bozulduğu durumlarda kuru yöntemle granül hazırlanır. Bu yöntemde tozlar basınçla tablet haline getirilir sonra tablet parçalanır ve elenerek belli büyüklükte granüller haline getirilir. Yaş yöntemde ise, toz maddeler uygun bir bağlayıcı çözeltisi (jelatin, nişasta, selüloz türevleri, v.b.) ile pat haline getirilir, elekten geçirilip 50°C'lik etüvde kurutulur, tekrar elenir. Granüller efervesan özellikte de hazırlanabilir. Bu tip granüller suya ilave edildiklerinde karbondioksit çıkarırlar. Karbondioksit asit ve alkali özellikteki maddelerin reaksiyonu sonucu oluşur. Efervesan granüller etken madde için taşıyıcı olarak kullanılırlar ve formüllerinde asit olarak sitrik asit, tartarik asit ve alkali olarak sodyum bifosfat veya sodyum bikarbonat içerirler. Sitrik ve tartarik asidin belli orandaki karışımı da kullanılabilir.

Granül kontrolleri

Granüllerde yapılan kontroller aşağıda bildirilmiştir.

1- Granül büyüklüğü ve dağılımı tayini

Tozlarda kayıtlı olduğu gibi eleme ve mikroskop yöntemleri ile yapılır, bulunan değerler tabloya geçirilir ve grafiği çizilerek ortalama granül büyüklüğü ve dağılımı saptanır. (Bkz.S. 2)

2- Granül akış özelliği tayini

Tozlarda belirtildiği gibi küme dansitesi, yığın açısı ve akma süresi tayini yöntemleri uygulanır. (Bkz.S. 9)

3- Nem tayini

Gravimetrik yöntemle çalışılır. Belli miktar granül etüvde veya nem terazisinde sabit ağırlığa gelene kadar tutularak % ağırlık kaybı hesaplanır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

PREPARAT ÖRNEKLERİ

1-a)

Sodyum bikarbonat ..... 15.0 g
Tartarik asit ..... 9.0 g
Sitrik asit (billur sulu) ..... 6.0 g
Şeker ..... 5.0 g
... g hazırlayınız.

Maddeler ayrı ayrı toz edilir, elenir ve bir kapsülde karıştırılır ,105° deki etüvde 5 dakika tutularak sitrik asidin billur suyu serbest hale geçirilir. Tozlar bir baget veya porselen spatülle karıştırılarak birbirine kenetlenir. Kenetlenen kütle 50° - 60° de etüvde kurutulur, 3 no'lu elekten elenir, sıkı kapalı kutuda teslim edilir.

b) Magnezyum sitrat efervesan granülü

Magnezyum karbonat ..... 5.0 g
Sitrik asit (susuz) ..... 23.0 g
Sodyum bikarbonat ..... 17.0 g
Alkol (95°) ..... y.m.
...g hazırlayınız.

Magnezyum karbonat ve sodyum bikarbonat havanda karıştırılır. Üzerine sitrik asit ilave edilerek homojen karışım sağlanır. Alkol damla damla ilave edilerek tozlar bağlanır. Kütle elekten geçirilir, 50° - 60° de kurutulur, tekrar elenir, sıkı kapalı kaba konulur.

2- Laktoz granüllerinde granül kontrollerini yapınız.

SERT JELATİN KAPSÜLLER

Sert jelatin kapsüller içerisine toz ilaç konulan bir kap ve onun üstüne kapatılan kapak olmak üzere iki kısımdan oluşur. Sekiz değişik büyüklükte sert jelatin kapsül vardır. (Tablo 4) Bir kapsüldeki etken madde miktarı en az 0.1g olmalıdır, reçetede kayıtlı olan miktar bu miktarın altında ise dolgu maddesi (laktoz, nişasta, kalsiyum dihidrojen fosfat, v.b.) kullanılır. Ayrıca dağıtıcı olarak değişik nişasta tipleri ve kaydırıcı olarak magnezyum stearat v.b. maddeler de ilave edilebilir.

Kapsül seçimi ve hazırlanması: Kapsül hazırlamak için aşağıdaki işlemler sıra ile yapılır.

1 - Formüldeki kapsül sayısı için toplam tozun ağırlığı hesaplanır. Formülde narkotik maddeler yoksa hesap kapsül sayısının bir fazlası üzerinden yapılır.

2 - Dansitesi bilinen maddeler için ağırlık/dansite formülünden toplam tozun hacmi (mL) bulunur. Eğer tozun dansitesi bilinmiyor ise mezüre koyularak yığın hacmi bulunur.

3 - Yukarıda bulunan toplam toz hacmi kapsül sayısına bölünerek bir kapsül için alınması gereken toz hacmi hesaplanır.

4 - Tablodaki yaklaşık kapsül hacimlerinden uygun kapsül boyutu seçilir.

5 - Kapsülü istenilen hacme tamamlamak için kullanılacak dolgu maddesinden alınacak miktar (mL) saptanır.

Kapsül hacmi - Tozun hacmi = Dolgu maddesinin hacmi

Dolgu maddesinin hacmi X Kapsül sayısı = Dolgu maddesinin toplam hacmi (mL)

6 - Dolgu maddesinin yığın dansitesi hesaplanır.

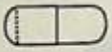
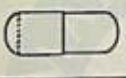
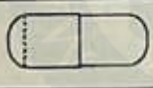
7 - Dolgu maddesinin yığın dansitesi ile hacminin çarpımı kullanılacak dolgu maddesinin toplam ağırlığını verir.

8 - Dolgu maddesi ve etken madde geometrik seyreltme yöntemine göre karıştırılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

9 - Toplam toz karışımına kaydırıcı ilave edilir.

10 - Yarı otomatik kapsül doldurma makinesinde toz karışımı kapsüllere doldurulur ve kapatılır.

No:	GERÇEK BOYUT	Hacim ml	Aldığı miktar asetil salisilik asit için) (g)
5		0.13	0.10
4		0.20	0.15
3		0.27	0.20
2		0.37	0.25
1		0.48	0.32
0		0.67	0.50
00		0.95	0.65
000		1.36	1.00

Tablo 4: Sert Jelatin Kapsül Boyutları ve Kapasiteleri

Sert jelatin kapsül kontrolleri

Farmokopelerde sert jelatin kapsüller için ağırlık sapması, içerik düzgünlüğü, dağılma ve çözünme hızı testlerinin yapılması istenir.

1 - Ağırlık sapması tayini (BP 1988)

Bir kapsül tartıldıktan sonra açılır, içeriği dikkatlice boşaltılır ve boş kapsül tartılır. Dolu kapsülle boş kapsülün tartım farkı kapsül içeriğinin ağırlığını verir. Rasgele seçilmiş 19 kapsülde aynı işlem tekrarlanır, ortalama ağırlık bulunur. Toplam 20 kapsülün iki tanesinden fazlasının aşağıdaki tabloda verilen değerler dışında olması istenmez. Kapsüllerin hiç biri bu değerlerin iki katından fazla sapma göstermemelidir. İçerik düzgünlüğü testi istenen kapsüllerde ağırlık sapması tayini yapılmayabilir.

Kapsül içeriğinin ortalama ağırlığı	Yüzde sapma
300 mg'dan az	± 10
300 mg veya daha çok	± 7.5

2 - İçerik düzgünlüğü testi (USP XX)

Bu test, kapsülün farmakopedeki monografında belirtilmiş ise uygulanır. Kapsül birden fazla etken madde içeriyorsa test her biri için ayrı ayrı yapılır. Uygun bir analitik yöntemle, rasgele seçilmiş 10 kapsülde etken madde miktar tayini yapılarak ortalama etken madde miktarı saptanır. Eğer 9 kapsül % 85-115 sınırları içinde ise ve hiç biri % 75-125 sınırlarını geçmiyor ise test uygun bulunur. Eğer 3 kapsül % 85 - 115 sınırları dışında ve hiç biri % 75 - 125 sınırlarını geçmiyor ise test 20 kapsülde tekrarlanır. Toplam 30 kapsülden 27 tanesi % 85-115 sınırları içinde ise ve hiçbiri % 75-125 sınırını aşmıyor ise test uygundur. Multivitamin ve eser element içeren kapsüllere bu test uygulanmaz.

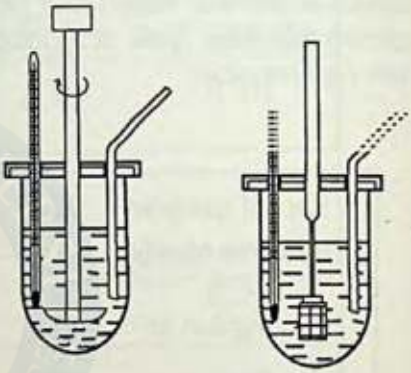
3 - Dağılma süresi tayini (USP XXII)

Kaplanmamış tabletler için verilen dağılma testi sert jelatin kapsüllere de uygulanır, ancak kapsüller üzerine disk yerine 10 mesh'lik bir tel konur. Dağılma aletindeki her bir tüpe kapsül yerleştirilir ve içerisinde 37 ± 2° de su veya tampon çözelti olan kaba daldırılır ve alet çalıştırılır. Farmakopede belirtilen sürede

bütün kapsüller dağılmalıdır. Eğer 1 veya 2 kapsül tamamen dağılmamışsa, deney 12 kapsülde tekrarlanır. Deneyin geçerli olması için 18 kapsülden 16' sı istenilen süre içinde tamamen dağılmış olmalıdır.

4 - Çözünme hızı tayini (USP XXII)

USP XXII döner sepet yöntemi veya palet yöntemi ile çalışılır (Şekil 10). Çözünme ortamı olarak farmakopede söz konusu kapsül monografında kayıtlı tampon çözelti kullanılır ve bildirilen süre içinde kapsülün çözünmesi istenir.



Şekil 10 : Dissolusyon Aleti

Sonuçların değerlendirilmesi: Deney 6 kapsülle yapılır. Çözünen % etken madde miktarı farmakope monografında öngörülen miktar ± % 5 den az olmamalıdır. Eğer bu aşama uygun değilse deney 6 kapsülle tekrarlanır. Toplam 12 kapsülün ortalama çözünen madde miktarı monografta belirtilen miktar kadar veya daha fazla olmalı, hiçbir kapsülde çözünen miktar öngörülenden %15 eksik olmamalıdır. Eğer bu aşamada da uygun sonuç alınmaz ise deney 12 kapsülde tekrarlanır. 24 kapsülde çözünen ortalama miktar monografta belirtilen değere eşit olmalı veya ondan büyük olmalıdır. Çözünen miktar iki kapsülden fazlasında öngörülenden % 15 eksik ve hiçbir kapsülde öngörülenden % 25 eksik olmamalıdır.

PREPARAT ÖRNEKLERİ

1 - a) Parasetamol..... 0.30 g
.... kapsül hazırlayınız.

b) Teofilin ..... 0.02 g
.... kapsül hazırlayınız.

2- Hazırladığınız preparatlarda kapsül kontrollerini yapınız.

PREPARAT ÖRNEKLERİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MİKROKAPSÜLLER

Mikrokapsüller çapları birkaç mikrometreden milimetreye kadar değişen ve etken madde taşıyan sistemlerdir. Mikrokapsül içindeki maddenin dış çevre ile ilişkisi kapsül membranı tarafından engellenmiştir. Çok çeşitli amaçlar için hazırlanırlar, örneğin etken maddenin kontrollu serbestleştirilmesi, dış etkilerden (ısı,ışık,nem) korunması, akıcılığının düzeltilmesi, mide ortamına dayanıklı olması gibi.

Mikrokapsül membranı başlıca doğal ve sentetik polimerlerden hazırlanır. Membranın kalınlığı ve yapısı etken maddenin serbestleşme hızını kontrol eden başlıca faktördür. Ayrıca yapıya ilave edilen bazı maddeler (viskozite verici ve yüzey etken madde gibi) mikrokapsüllerin oluşma hızına, şekline, büyüklüğüne ve tutulan % ilaç miktarına etki eder. Mikrokapsüller oral ve parenteral yolla uygulanır.

Mikrokapsüller değişik yöntemlerle hazırlanır. Başlıca yöntemler şunlardır:

a) Faz ayrışması yöntemi: Fazların ayrışması esasına dayanır. Basit koaservasyon, kompleks koaservasyon, polimerin çözünürlüğünün değiştirilmesi (sıcaklık, pH değişimi, başka bir polimer ilavesi, elektrolit ilavesi, nonsolvan ilavesi)

b) Polimerizasyon yöntemi

c) Mekanik yöntem: Değişik tekniklerle etken maddenin kaplanması esasına dayanır.

Mikrokapsül kontrolleri

1- Mikrokapsül büyüklüğünün tayini

Mikrokapsül büyüklüğü eleme yöntemi veya mikroskop yöntemi uygulanarak yapılır.(Bkz.S. 2)

2- Mikrokapsüllerde tutulan % etken madde miktarı tayini

Analitik yöntemler ile tayin yapılır.

3-Mikrokapsülden etken madde salım hızı tayini

Mikrokapsülden ilaç salım hızı tayini için genellikle USP' nin döner palet yöntemi uygulanır.

PREPARAT ÖRNEĞİ

1-Sülfatiyazol mikrokapsüllerinin hazırlanması *:

Faz ayrışması yöntemine göre aşağıda anlatıldığı şekilde çalışılarak mikrokapsül hazırlanacaktır.

Sülfatiyazol mikrokapsülleri : 60° ye ısıtılmış % 1.03 g Na_2HPO_4 çözeltisi içinde pH kontrol edilerek 2.8 g selüloz asetat ftalat (CAP) çözündürülür. Cam filtreden süzülür ve 100 mL ye tamamlanır. %1 Tween 80, %0.5 HPMC ve %0.5 gliserin ilave edilerek çözündürülür. Bu çözelti içinde sülfatiyazolün %1 lik süspansiyonu hazırlanır. Mikrokapsüllerin oluşmasını ve sertleşmesini sağlamak için %15 glasiyel asetik asit çözeltisi kullanılır. 80 devir/dakika hızla karıştırılan glasiyel asetik asit çözeltisi içerisine sülfatiyazol süspansiyonu ince uçlu bir enjektör aracılığıyla dakikada 60 damla olacak şekilde damlatılır. Mikrokapsüller oluştuktan sonra sistem 10 dakika daha 80 devir/dakika hızla karıştırılmaya devam edilir. Oluşan mikrokapsüller süzülerek alınır ve distile su ile asit reaksiyon vermeyinceye kadar yıkanır, 50° lik etüvde 48 saat bekletilerek kurutulur.

2- Kontroller :

Hazırlanan mikrokapsüllerde, büyüklük, tutulan sülfatiyazol % miktarı, dağılma ve çözünme hızı tayinleri yapılacaktır.

Dağılma testi için, 50 mg mikrokapsül 50 mL yapay mide vasatında 37° de bir saat bekletilir, hiç bir dağılma olmamalıdır. Mikrokapsüller süzülerek alınır 3 defa distile su ile yıkanır ve 50 mL yapay barsak vasatında dağılma süresi saptanır. Çözünme hızı tayini barsak vasatında yapılır.

* D.Milanovic, J.G-Nairn, Drug Dev. & Ind. Pharm. 12,1249-1258(1986)

TABLETLER

Tabletler basınçla hazırlanan katı preparatlardır. Formüllerinde etken madde dışında 4 temel madde bulunur:

1 - Dolgu maddeleri (Seyreltici maddeler)

Tableti belli bir ağırlığa getirmek amacıyla kullanılırlar. Genellikle bir tabletin ağırlığının en az 100 mg olması istenir. Dolgu maddesi olarak laktoz, nişasta, sakkaroz, mikrokristal selüloz, kalsiyum sülfat dihidrat gibi maddeler kullanılır.

2 - Dağıtıcı maddeler (Dezentegran maddeler)

Dağıtıcı maddeler tabletin mide ortamında parçalanıp dağılmasını sağlayan maddelerdir. Dağıtıcı madde örnekleri ve kullanıldıkları konsantrasyonlar Tablo 5 de gösterilmiştir.

Dağıtıcı maddeler	Kullanılma konsantrasyonları (%)
Aljinik asit ve aljinatlar	2 - 10
Mikrokristal selüloz	10'a kadar
Na CMC	1 - 2
Nişasta	2 - 10
Sodyum nişasta glikolat	1 - 10
Ac - Di - Sol	2

Tablo 5: Dağıtıcı maddeler ve önerilen kullanılma konsantrasyonları.

3 - Bağlayıcı maddeler (Adhesif maddeler)

Bağlayıcı maddeler toz parçacıklarını birbirine bağlayarak onları granüle haline geçirir, aglomerasyonu sağlar. Bunların miktarları, toz kütlesine ilave şekilleri ve konsantrasyonları tablet imalinde önemlidir. Bağlayıcı madde örnekleri ve konsantrasyonları Tablo 6 da gösterilmiştir

Bağlayıcı maddeler	Kullanılma konsantrasyonları (% a/h)
Jelatin	5 - 20
PVP	2 - 10
Nişasta müsilajı	5 - 10
Glikoz	50
Arap zamkı müsilajı	20' ye kadar

Tablo 6: Bağlayıcı maddeler ve konsantrasyonları.

Bağlayıcı çözeltisi veya müsilajı formülasyonda çok az kullanılırsa yumuşak, çok fazla kullanılırsa sert granüller oluşur.

4 - Kaydırıcı maddeler

Bu grup maddeler tablet basımındaki sorunları gidermek amacıyla kullanılırlar ve farklı başlıklar altında toplanırlar.

a- Lubrikantlar : Tablet ve mühre yüzeyi arasındaki sürtünmeyi azaltan maddelerdir, örneğin metalik stearatlar, stearik asit.

b- Glidantlar: Partiküller arasındaki sürtünmeyi azaltırlar, örneğin nişasta, Aerosil.

c- Antiadhesif maddeler: Tablet ve mühre yüzeyi arasındaki sürtünmeyi azaltıp tabletin yapışmasını önleyen maddelerdir, örneğin talk, nişasta.

Tablet hazırlama yöntemleri

Tablet haline getirilecek tozda aranılan iki önemli özellik akıcılık ve basılabilirliktir. Granülasyon bu özellikleri göstermeyen tozlara uygulanır.

Tablet hazırlamada kullanılan üç temel yöntem:

1- Direkt Basım

2- Kuru granülasyon

3- Yaş granülasyon

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1- Direkt Basım Yöntemi

Tozlar doğrudan basınç uygulanarak tablet halinde basılabilir. Bu yöntemde etken maddenin kristal yapısı, kristal şekli, partikül büyüklüğü gibi faktörler önemlidir. Bazı maddeler kolaylıkla tablet halinde basılabilir; bir çok madde ise ancak direkt basım maddeleri yardımıyla tablet haline getirilebilirler.

Direkt basım maddelerine örnek olarak laktoz tipleri, Avicel, dikalsiyum fosfat gösterilebilir.

Hesaplama örneği

	1 tablet için
Askorbik asit	250 mg
Mikrokristal selüloz	155 mg
Stearik asit	9 mg
Cab - O- Sil	2 mg

100 tablet hazırlayınız.

Hesaplama

250 X 100 = 25000 mg Askorbik asit

155 X 100 = 15500 mg Mikrokristal selüloz

9 X 100 = 900 mg Stearik asit

2 X 100 = 200 mg Cab - O- Sil

Bütün tozlar V - karıştırıcıda karıştırılıp 416 mg ağırlığında tabletler halinde basılır. (Tablet basımı için bkz.S. 27)

2- Kuru Granülasyon Yöntemi (Çift basım yöntemi)

Bu yöntemde toz karışımı, yüksek basınçla briket tablet halinde basılır, daha sonra bu tablet kırılarak granül haline getirilir, elenir ve kaydırıcı ilave edilerek tekrar tablet basılır.

Hesaplama örneği

Fenobarbital sodyum ..... 65.0 mg
Laktoz ..... 26.0 mg
Nişasta ..... 20.0 mg
Talk ..... 20.0 mg
Magnezyum stearat ..... 0.3 mg
100 tablet hazırlayınız

Hesaplama

65 X 100 = 6500 mg Fenobarbital sodyum
26 X 100 = 2600 mg Laktoz
20 X 100 = 2000 mg Nişasta
20 X 100 = 2000 mg Talk
0.3 X 100 = 30 mg Magnezyum stearat

Tozlar V - karıştırıcıda karıştırılıp briket tablet halinde basılır, basılan tabletler kırılır, elenir ve kaydırıcı ilave edilerek tekrar tablet basılır. (Tablet basımı için bkz. S. 27)

3- Yaş Granülasyon Yöntemi

Basımı güç olan tozlar bir bağlayıcı yardımı ile ıslatılarak nemli bir kütle haline getirilir. Bu kütle granülatörden geçirilip etüvde kurutularak tozun granül haline gelmesi sağlanır, böylece toza akıcılık ve basılabilirlik kazandırılır.

Yaş granülasyondaki aşamalar şu şekilde özetlenebilir:

a- Tartım: Maddeler formüle uygun olarak dikkatle tartılır. Eğer maddede topaklar varsa tartımdan önce toz edilir ve elenerek homojen hale getirilir.

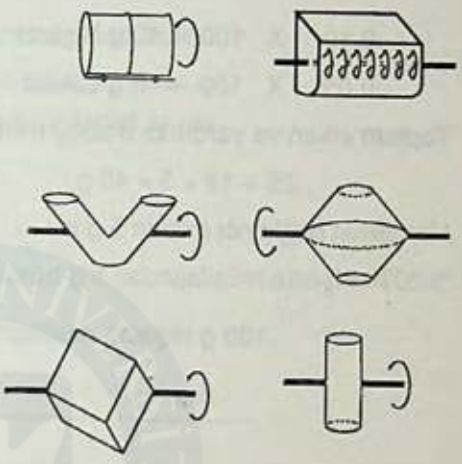
b- Karıştırma: Toz maddeler karıştırıcıda (V-karıştırıcı, kübik karıştırıcı) karıştırılarak homojenite sağlanır. Yeterli karıştırma süresi 5 - 15 dakika arasında değişebilir (Şekil 11)

c- Kütleyi bağlama(pat hazırlama): Toz karışım karıştırıcıya koyulur, daha önce hazırlanmış ve tam tartılmış bağlayıcı çözeltisi, dönen karışımın üzerine damla damla ilave edilerek kütlenin ıslanıp bağlanması ve pat haline gelmesi sağlanır,

kalan bağlayıcı çözeltisi tartılarak harcanan bağlayıcı miktarı hesaplanır. Burada dikkat edilecek husus toz karışımının homojen ıslanmasıdır. Yetersiz veya aşırı bağlayıcı çözeltisi ilavesinden kaçınmak gerekir.

d- Granülasyon ve kurutma: Hazırlanan kütle granülatörden geçirilir ve 50° - 60°'lik etüvde tepsiler içinde kurutulur.

e- Eleme: Kurutma sırasında oluşan topakları gidermek ve homojen büyüklükte granül elde etmek için granüller uygun elekten geçirilir. Bu işlem sırasında granül yapısını bozacak zorlamalardan kaçınmak gerekir. Kurutulup elenen bu kütle tartılarak pratik kütle bulunur.



Şekil 11: Değişik Şekillere Sahip Karıştırıcılar

f- Kaydırıcı ilavesi: Pratik kütleye hesaplı miktar kaydırıcı ilave edilip karıştırıcıda (V - karıştırıcı veya kübik karıştırıcı) karıştırılır ve tablet basılır (Tablet basımı için bkz. S. 27).

Hesaplama örneği

Parasetamol ..... 0.25 g
Nişasta ..... 0.10 g
Laktoz ..... 0.05 g
Nişasta müsilajı(%20) ..... y.m.
Talk- Nişasta - Magnezyum
stearat karışımı ..... % 1.
(50:40:10)
100 tablet hazırlayınız

Önce 100 tablet için gereken etken ve yardımcı madde miktarları hesaplanır.

0.25 X 100 = 25 g Parasetamol

0.10 X 100 = 10 g Nişasta

0.05 X 100 = 5 g Laktoz

Toplam etken ve yardımcı madde miktarı bulunur.

25 + 10 + 5 = 40 g

Harcanan bağlayıcı miktarı 5 g ise

%20'lik nişasta müsilajından 5 g harcandığına göre nişasta miktarı,

100 g Nişasta müsilajında	20 g Nişasta
5 g	x

x =1 g Nişasta

40 + 1 = 41 g toz maddeler + nişasta (bağlayıcı) (Teorik Kütle)

Kurutulduktan sonra tartılarak bulunan pratik kütle örneğin 40 g ise toplam granülün % 1'i kadar kaydırıcı ilave edileceğinden pratik kütle için,

40 x 1 / 100 = 0.4 g kaydırıcı gerekmektedir.

Kaydırıcı karışımındaki maddeler ayrı ayrı hesaplanır:

0.4 x 50 / 100 = 0.20 g Talk

0.4 x 40 / 100 = 0.16 g Nişasta

0.4 x 10 / 100 = 0.04 g Magnezyum stearat

Bundan sonra basılacak tablet sayısı ve bir tablet ağırlığı hesaplanır.

Teorik kütleden	100 tablet basılırsa
Pratik kütleden	x sayıda tablet basılır

x = tablet sayısı

$$\text{Bir tablet ağırlığı} = \frac{\text{Kaydırıcılı pratik kütle}}{\text{Basılacak tablet sayısı}}$$

Örneğimizde:

41.41 g	100 tablet
40.40 g	x

$$x = \frac{4040}{41.40} = 97.56 \text{ tablet basılır.}$$

$$\text{Tablet ağırlığı} = \frac{40.40}{97.56} = 0.414 \text{ g}$$

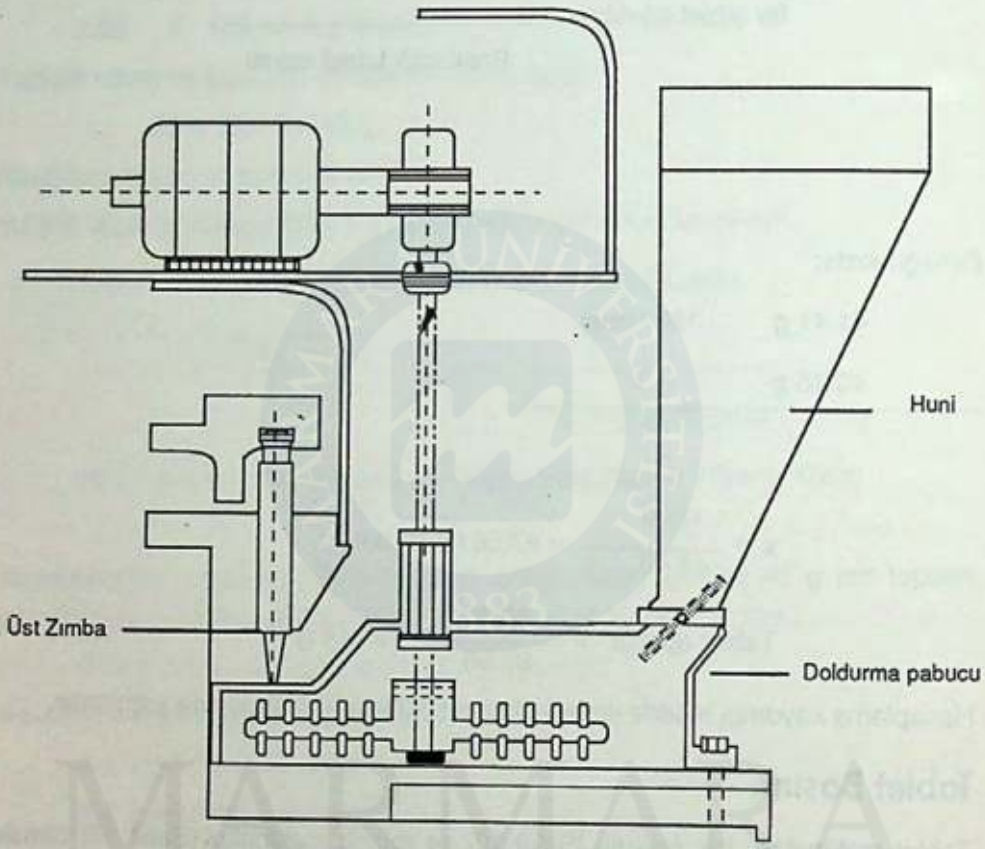
Hesaplama kaydırıcı madde ilave edilmemiş kütleler üzerinden de yapılabilir.

Tablet Basımı

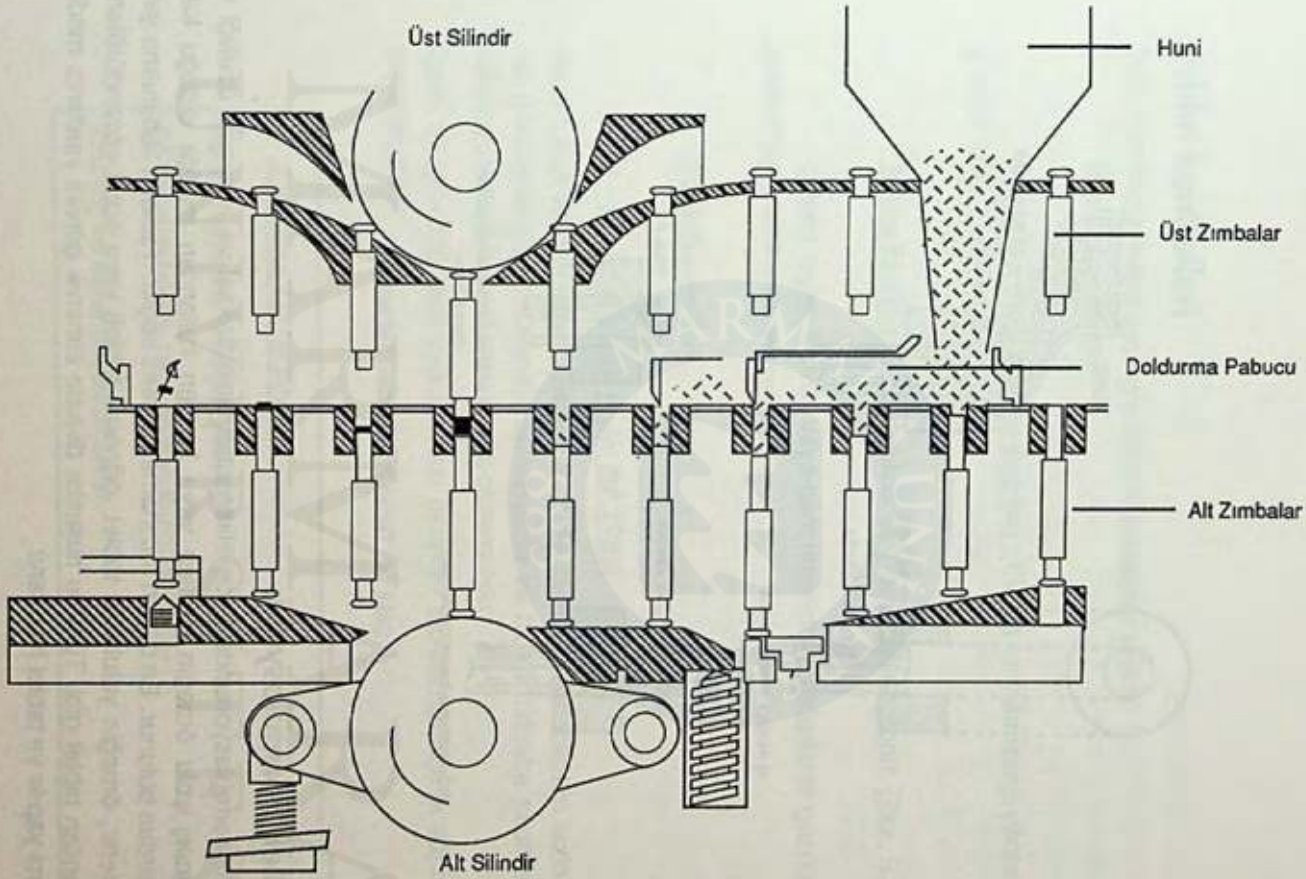
Tablet makinaları; tek zımbalı (Şekil 12) ve rotarik makinalar (Şekil 13) olmak üzere 2 başlık altında toplanır.Tablet basımı için laboratuvar pratiklerinde tek zımbalı tablet makinası kullanılacaktır. Tablet makinesi granülün doldurulacağı huni, doldurma pabucu, alt - üst zımbalar ve mühreden oluşmuştur.

Tablet makinasını ayarlamak için bir tablet ağırlığında tam tartılmış granül mühreye yerleştirilerek alt zımba ayarı yapılır ve basınç uygulanarak tablet basılır, basılan bu ilk tabletlerde ağırlık kontrolü yapılır, uygun ise sertlik kontrolüne geçilir. Bu şekilde ağırlık ve sertlik açısından ayarlama yapıldıktan sonra tablet basımına başlanır. (Şekil 14) Basılan tabletler pens ile tutularak temiz bir kap içine koyulur.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

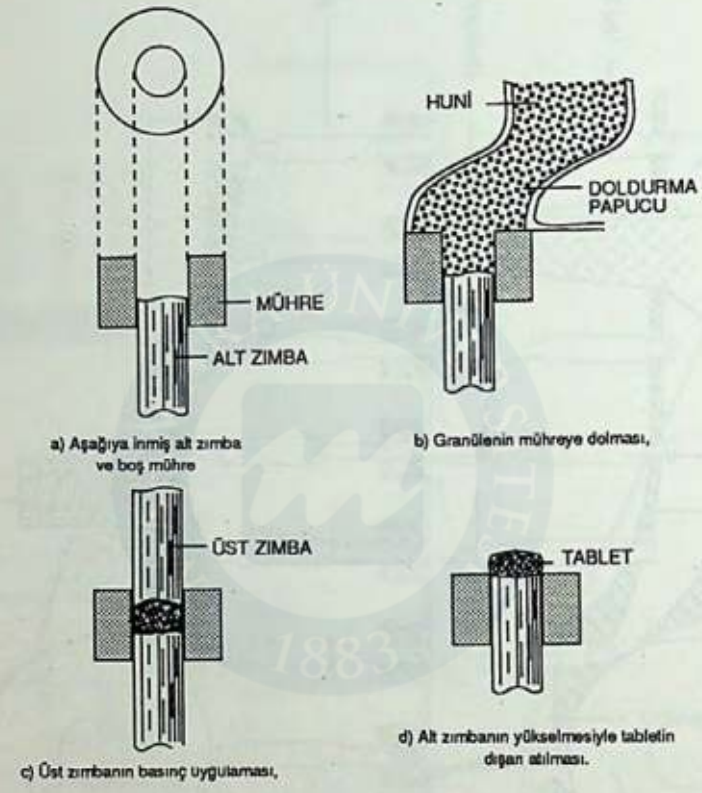


Şekil 12 : Tek Zımbalı Tablet Makinası



Sekil 13 : Rotari Tip Tablet Makinası

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ



Şekil 14 : Tablet Basımındaki Safhalar

Tablet Formülasyonu

Tablet formülasyonunda önce etken maddenin fiziksel ve kimyasal özelliği ve kullanılış yolu örneğin dahilen veya haricen kullanılan madde olduğu kaynaklardan bulunur. En uygun hazırlama yöntemi seçilir. Tabletin kullanılma şekli belirlenir, örneğin yutulacak tablet, çiğneme tableti veya suda çözündürülerek kullanılan tablet gibi. Tüm bu hususlar dikkate alınarak gerekli yardımcı madde seçimi yapılır ve tablet hazırlanır.

Tablet kontrolleri

Tablet kontrollerinden önce granüllerde kontroller yapılır.

Granül kontrolleri

1-Partikül büyüklüğü ve dağılımı : Eleme ve mikroskop yöntemi uygulanır. (Bkz. S. 2)

2-Akış özelliği: % sıkışabilirlik ve yığın açısı saptanır. (Bkz. S. 9)

3-Nem tayini: Etüvde veya nem terazisinde çalışılarak gravimetrik yöntem uygulanır.

Tablet kontrolleri

1 - Ağırlık sapması tayini (BP 1988)

Yirmi tablet tek tek tartılır, ortalama ağırlık bulunur. İki tabletten fazlası Tablo 7 'de gösterilen yüzde sapmayı aşmamalıdır ve hiç bir tablette sapma müsaade edilen yüzdenin iki mislinden büyük olmamalıdır.

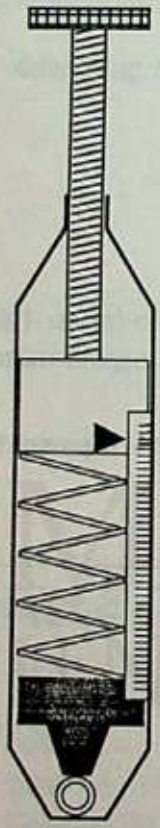
İçerik düzgünlüğü testi uygulanması gereken tabletlerde ağırlık sapması tayini yapılmayabilir.

Ortalama Tablet Ağırlığı	% Sapma
80 mg veya daha küçük tabletler	10.0
80 mg dan büyük 250 mg dan küçük tabletler	7.5
250 mg ve daha büyük tabletler	5.0

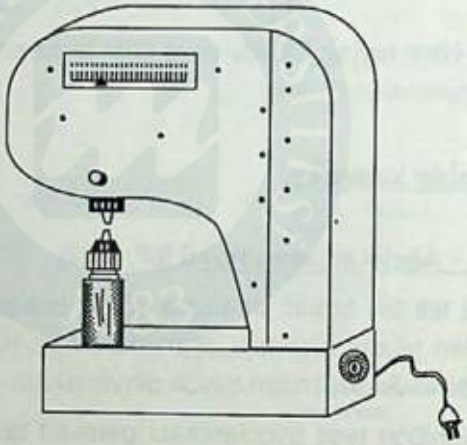
Tablo 7 : Ortalama tablet ağırlığı ve kabul edilen sapma sınırları.

2 - Sertlik tayini

Monsanto sertlik tayini aleti kullanılır (Şekil15). Tablet dik olarak alete yerleştirilir ve bu durumdaki değer skaladan okunur, daha sonra basınç verilir, tabletin kırıldığı andaki değer okunur, iki okuma arasındaki fark kg cinsinden tablet sertliğini verir. Tayin 5 tablette yapılarak ortalama sertlik ve sapma hesaplanır. Erweka sertlik tayin aleti kullanılarak da sertlik tayini yapılabilir (Şekil 16). Doğru sonuç alabilmek için aletin temiz olması gerekir.



Şekil 15 : Monsanto Tablet Sertlik Aleti



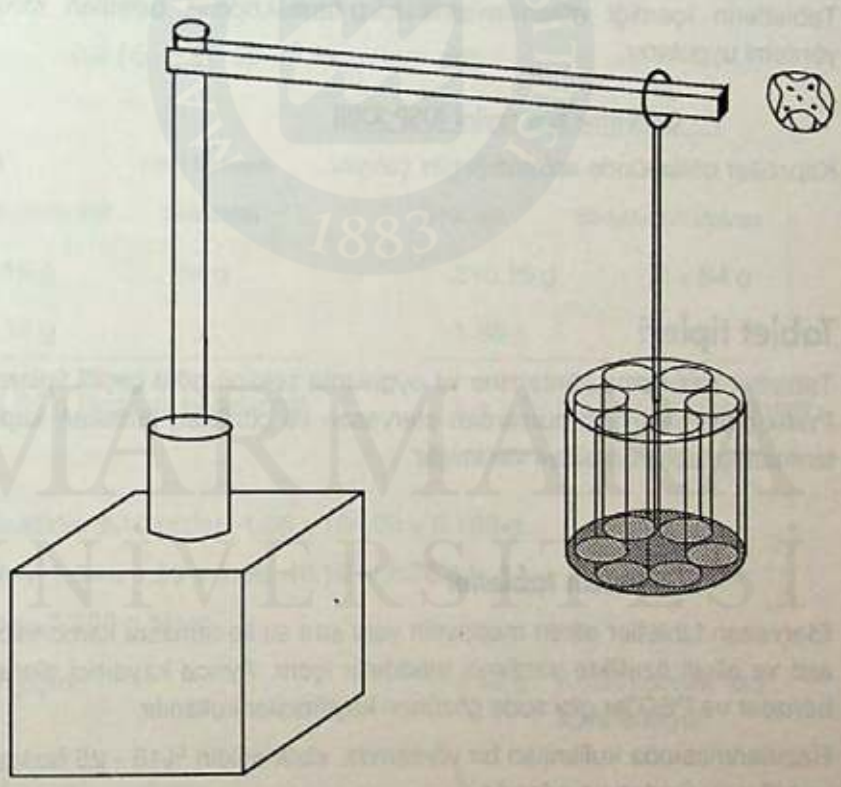
Şekil 16 : Erweka Tablet Sertlik Aleti

3 - Çap ve yükseklik tayini

10 tabletin çapı ve yüksekliği kumpasla ölçülerek kaydedilir, tablo haline getirilir, standart sapma hesaplanır.

4 - Dağılma süresi tayini (BP 1988)

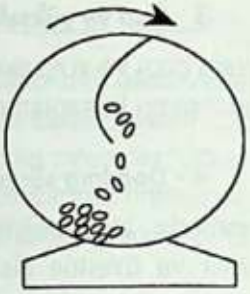
Monografında aksi belirtilmediği sürece 6 tabletle çalışılır. Tabletler alete yerleştirilir ve üzerine disk koyulur (Şekil 17). 37° C'de su içindeki dağılma süreleri saptanır. Monografında aksi belirtilmedikçe tabletler 15 dakika içinde dağılmalıdır. Eğer tabletler diske yapışarak dağılmaz ise test 6 tablet ile disk kullanılmadan tekrarlanır. 6 tabletin hepsi dağılmalıdır.



Şekil 17: Tablet Dağılma Aleti

5 - Friabilite (Ufalanma ve aşınma) tayini

Tozları temizlenmiş 20 tablet tam olarak tartılır, friabilitöre yerleştirilir (Şekil 18), 4 dakika süre ile 100 devir/dakika hız ile çalıştırılır. Tabletler alınıp tozları temizlenir ve tekrar tartılır. İki tartım arasındaki farktan yüzde kayıp hesaplanır.



Şekil 18: Friabilatör (Roche)

6 - Etken madde miktar tayini

Tabletlerin içerdiği etken madde için farmakopede belirtilen miktar tayini yöntemi uygulanır.

7 - Çözünme hızı tayini (USP XXII)

Kapsüller bölümünde anlatıldığı gibi çalışılır.

Tablet tipleri

Tabletler hazırlama yöntemine ve uygulama şekline göre çeşitli tiplerde olabilir. Pratik çalışmalar için bunlardan efervesan ve çözünen tabletler, kaplı ve kaplanmamış tablet örnekleri verilmiştir.

Efervesan tabletler

Efervesan tabletler etken maddenin yanı sıra su ile temasta karbondioksit veren asit ve alkali özellikte yardımcı maddeler içerir. Ayrıca kaydırıcı olarak sodyum benzoat ve PEG'ler gibi suda çözünen kaydırıcılar kullanılır.

Hazırlanmasında kullanılan bir yöntemde, sitrik asidin %15 - 25 fazlası kullanılır ve billur suyundan yararlanılır.

Hesaplama örneği

Asetil salisilik asit ..... 0.5 g
Sitrik asit ..... 0.2 g
Sodyum bikarbonat veya
kalsiyum karbonat ..... y.m.
Kaydırıcı ..... % 5
1/6 oranında çalışınız, 50 tablet hazırlayınız.

Hesaplama

0.5 / 6 X 50 = 4.16 g Asetil salisilik asit
0.2 / 6 X 50 = 1.66 g Sitrik asit

1 mol Asetilsalisilik asit	1 mol Sodyum bikarbonat	1 mol Sitrik asit	3 mol Sodyum bikarbonat
180.15 g	84 g	210.15 g	3 x 84 g
4.16 g	x	1.66 g	x

x = 1.94 g Sodyum bikarbonat

x = 1.99 g Sodyum bikarbonat

Sitrik asidin %10 fazlası 1.66 x 10/100 = 0.166 g

Teorik kütle = 1.94 + 1.99 + 1.66 + 0.16 = 5.75 g

Pratik kütle = 5.200 g olsun

5.75 g için	4.16 g	Asetil salisilik asit ilave ediliyor.
5.2 g	x	

x = 3.76 g Asetil salisilik asit

Teorik kütle = 5.75 + 4.16 = 9.91 g

Pratik kütle = 5.2 + 3.76 = 8.96 g

100 g için	5 g Sodyum benzoat
8.96 g	x

x = 0.45 g Sodyum benzoat

Pratik kütle = 8.96 + 0.45 = 9.41 g basıma hazır kütle

9.91 g	50 tablet
8.96 g	x

x = 45.21 tablet

Bir tablet ağırlığı = 9.41 / 45.21 = 0.208 g

Hazırlanışı:

Asit ve alkali faz karıştırıcıda karıştırılır, 105° lik etüvde bekletilerek efervesan granüle hazırlanır. Granüle 3 No'lu elekten geçirilir ve asetil salisilik asit ve kaydırıcı ile karıştırılıp tablet basılır.

Kaplanmış Tabletler

Tabletler, istenmeyen lezzet ve kokuyu maskelemek, etken maddeyi korumak, geçimsizlik gösteren maddeyi ayırmak, etken maddenin serbestleşmesini kontrol etmek ve ayrıca iyi bir görünüm sağlamak amacıyla kaplanır.

Kaplamada kullanılan maddeler şeker(şeker kaplı tablet), suda çözünen film oluşturucu maddeler (film kaplı tablet) veya mide vasatına dayanıklı, barsakta dağılan maddeler (enterik kaplama) olarak gruplandırılır.

1- Şeker Kaplama (Draje hazırlama)

Tablet bir şeker tabakası ile kaplanarak ilacın kötü lezzet ve kokusu maskelenebilir veya oksidasyona hassas etken maddeler bu şekilde korunabilir. Şeker kaplamada çoğunlukla kazanda kaplama tekniği uygulanır.

2- Film Kaplama

Tablet genellikle suda çözünen bir madde ile kaplanır.Doğal maddeler (şellak v.b.) selüloz türevleri (HPMC v.b.) ve akrilatlar (Eudragit v.b.) gibi pek çok madde bu amaçla kullanılabilir. Kaplamada genellikle kazanda kaplama yöntemi uygulanır.

3- Barsakta Dağılan Kaplama

Bu tip kaplama mide vasatına dayanıklı, ancak barsakta dağılan bir kaplamadır. Mide vasatında aktivitesini kaybeden, parçalanan veya mideyi tahriş eden etken maddelerle hazırlanan tabletlere uygulanır, ayrıca geciktirilmiş etki istendiği durumlarda barsakta dağılan tablet kaplamadan yararlanılır. Bu amaçla selüloz asetat ftalat (CAP), polivinil asetat ftalat ve akrilatlar gibi değişik maddeler kullanılır.

Tablet kaplama teknikleri

Tablet kaplamada iki teknik kullanılır.

1- Kazanda Kaplama

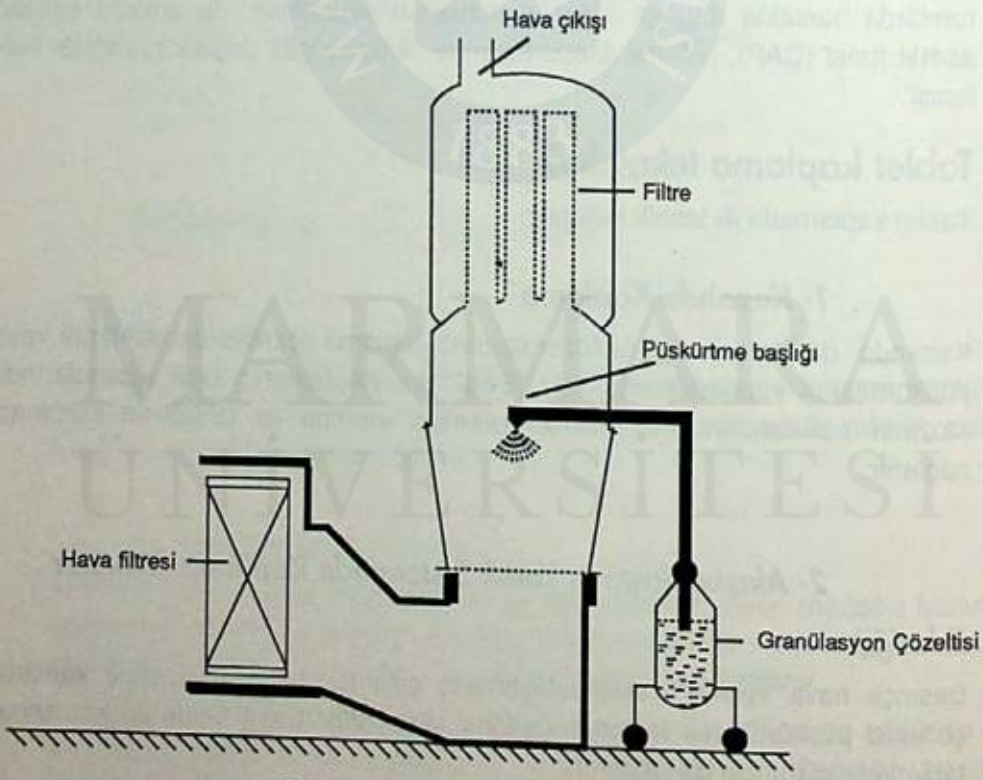
Kazanda dönen çekirdek tabletler üzerine kaplama çözeltisi damlatılarak veya püskürtülerek yapılan kaplamadır (Şekil 19). Kaplamanın belli aşamalarında kazanın havalandırma ve ısıtma sistemleri yardımı ile tabletlerin kuruması sağlanır.

2- Akışkanlaştırıcı Yatak Sisteminde Kaplama (Wurster Tekniği)

Basınçlı hava verilerek akışkanlaştırılmış çekirdek tabletler üzerine kaplama çözeltisi püskürtülerek tabletler kaplanır (Şekil 20). Hava akımı ile kaplanmış tabletlerin kuruması da sağlanır.



Şekil 19: Kazanda Tablet Kaplama



Şekil 20 : Akışkanlaştırıcı Yatak Sistemi

Kaplanmış tablet kontrolleri

1- Ağırlık Sapması Tayini (BP 1988)

Monografında aksi belirtilmedikçe kaplanmamış tabletlerdeki yöntem uygulanır.

2- Çap, Yükseklik Tayini

Kaplanmamış tabletlerdeki yöntem uygulanır.

3- Dağılma Süresi Tayini (BP 1988)

a) Midede dağılan tabletler

Monografında aksi belirtilmedikçe kaplanmamış tablet ve kapsüllere uygulanan test uygulanır. Film kaplı tabletler 30 dakika, şeker kaplı tabletler 60 dakika içinde dağılmalıdır. Test 6 tablete uygulanır, eğer bir tablet dağılmaz ise test 6 tablet ile tekrarlanır. Ancak vasat değiştirilir, su yerine 0.1 M HCl kullanılır. 6 tabletin de vasatta dağılması gerekir.

Bütün kaplı tabletlerde, film kaplılar da dahil olmak üzere eğer tablet diske yapışıyor ise test 6 tablette disk kullanılmadan tekrarlanır. 6 tabletin de dağılması gerekir.

b) Barsakda dağılan tabletler

Monografında aksi belirtilmedikçe önce 0.1 M HCl de disk kullanılmadan çalışılır.120 dakika sonra tabletler sıvıdan çıkarılıp incelenir. Tabletlerde değişiklik olmamalıdır. Beherdeki sıvı pH 6.8 fosfat tamponu ile değiştirilir. Tabletler ve diskler yerleştirilir. Tabletlerin hepsi 60 dakika içinde dağılmalıdır.

4- Çözünme Hızı Tayini

Tablet kontrolleri bölümüne bakınız.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

PREPARAT ÖRNEKLERİ

1-a)

Allopurinol .....0.500 g
Mikrokristal selüloz..... 0.075 g
Nişasta ..... 0.025 g
Kaydırıcı .....% 1
. . . tableti direkt basım yöntemi ile hazırlayınız.

b)

Dipiridamol.....0.050 g
Laktoz ..... 0.050 g
Mikrokristal selüloz..... 0.025 g
Primojel ..... 0.010 g
Kaydırıcı .....% 1
. . . tableti direkt basım yöntemi ile hazırlayınız.

2-a)

Fenobarbital sodyum.....75.0 mg
Laktoz ..... 35.0 mg
Nişasta ..... 20.0 mg
Talk ..... 20.0 mg
Magnezyum stearat ..... 0.3 mg
. . . tableti çift basım yöntemi ile hazırlayınız.

b) Asetil salisilik asit.....325.0 mg
Mısır nişastası ..... 32.5 mg
Cab - O - Sil ..... 0.1 mg
. . . tableti çift basım yöntemi ile hazırlayınız.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

3-a) Parasetamol.....0.10 g
Laktoz ..... 0.05 g
Nişasta ..... 0.05 g
Nişasta müsilajı ..... y.m.
Talk-magnezyum stearat (9:1).....% 1
. . . tablet hazırlayınız.

b) Allopurinol.....0.100 g
Nişasta ..... 0.025 g
Jelatin çözeltisi ..... y.m.
Talk-nişasta -magnezyum
stearat (50:40:10).....% 1
. . . tablet hazırlayınız.

c) Teofilin susuz.....0.10 g
Nişasta ..... 0.05 g
Laktoz ..... 0.05 g
Jelatin çözeltisi ..... y.m.
Talk-magnezyum stearat (9:1) . . . . % 1
. . . tablet hazırlayınız.

4- Karbamazepin.....0.100 g
Mısır nişastası ..... 0.050 g
Jelatin çözeltisi ..... y.m.
Kaydırıcı .....% 1
. . . tablet hazırlayınız.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

5- Rivanol.....0.080 g
Laktoz .....0.060 g
Glikoz çözeltisi (%2)..... y.m.
Kaydırıcı .....% 1
. . . tablet hazırlayınız.

6- Tablet formülasyon çalışması

a) Kodein.....0.01 g
Dionin.....0.01 g
Asetil salisilik asit .....0.10 g
. . . tablet hazırlayınız.

b) Asetil salisilik asit.....0.15 g
Fenasetin .....0.15 g
Kafein.....0.05 g
. . . tablet hazırlayınız.

7- Efervesan tablet
Asetil salisilik asit .....0.5 g
Sitrik asit .....0.2 g
Sodyum bikarbonat veya
kalsiyum karbonat.....k.m.
Sodyum benzoat.....% 2
1/5 oranında çalışınız, . . . tablet hazırlayınız.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

8- Aşağıdaki tablet kontrollerini yapınız.
a) Ağırlık sapması tayini
b) Sertlik tayini
c) Çap ve yükseklik tayini
d) Dağılma süresi tayini
e) Friabilite (Ufalanma ve aşınma) tayini
f) Çözünme hızı tayini

9- Şeker kaplama çalışması

Şeker kaplama (draje hazırlanması)

40 gram çekirdek tablet elenerek tozundan kurtarılır, 10 tanesi tek tek tartılıp bir tabletin ortalama ağırlığı ve ağırlık sapması hesaplanır.

Alt tabaka

40 gram çekirdek tablet tartılarak draje kazanına yerleştirilir, kazan döndürülür ve 50°C ye kadar dıştan ısıtılır. Isıtmayı kesip dönen kazana 50°C deki basit şuruptan damla damla ilave edilir. Damlatılan miktar çekirdeklerin birbiri üzerinden kaymalarını engellememelidir. Bu işlem sırasında kazana hava verilmez ve 300 mg magnezyum oksit veya talk kazanda dönen tabletler üzerine yavaş yavaş serpilir. Tozlar tabletlerin üzerine yapışınca içeriye 60°C' yi geçmeyen sıcak hava verilir.

Kurutma işlemi tamamlanınca tabletlerin üzerine tabletlerle aynı sıcaklıkta olan (50°-60°C) basit şuruptan ilave edilerek yukarıdaki işlem tekrarlanır ve kuruyuncaya kadar hava verilir. İşlem bitince tabletler kazandan çıkarılır. Kazan iyice temizlenip kurutulur. Yapışmış olan tabletler varsa ayrılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Düzleme tabakası

Yıkanıp kurutulan kazan içerisine alt tabakası kaplanmış tabletler koyulup 50°-60°C civarında ısıtılır (kazan içine hava tutarak). Tabletlerle aynı sıcaklıkta olan şuruptan (% 50 şeker) 10-15 damla azar azar ilave edilir, bu esnada kazana hava verilmez. 250-300 mg talk kazanda dönen tabletler üzerine yavaş yavaş serpilir. Tozlar tabletlerin yüzeyine yapışınca hava vererek tabletler kurutulur, bu işlem 10 kez tekrarlanır.

Düzlemede kullanılan karışım

Talk ..... 2.5 g
Şurup (%50 şeker) ..... 15.0 g

Şeker kaplama

Temizlenmiş kazana tabletler yerleştirilir, kazan dıştan 50°C' ye kadar ısıtılır. Çekirdek tabletler üzerine 50°C' deki şurup (1 seferde 10 damla koyarak) damla damla ilave edilir. Şurup çekirdeklerin yüzeyini homojen halde kapladıkdan sonra sıcak hava vererek kurutulur. Bu şekilde 5 tabaka kaplanır. Bu tabakalamanın sonunda çekirdek yüzeyinde pürüz görülüyorsa kaplamaya devam edilir. İşlem bitince çekirdekler kazandan çıkarılıp kazan temizlenir.

Renk tabakası

Şekerle kaplanmış ve iyice kurutulmuş çekirdek tabletler temiz kazana alınır. Kazan ve çekirdekler sıcak hava ile 50°C' ye kadar ısıtılır. 50°C sıcaklıktaki boya içeren şuruptan 10 damla tabletler üzerine damlatılır. Renkli şurup çekirdeklerin yüzeyini kaplayınca sıcak hava vererek kurutulur. Kurumuş ve 50°C' ye ısıtılmış çekirdekler üzerine aynı sıcaklıktaki renkli şuruptan damla damla ilave edilir, bu işlem 5 kez tekrarlanır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

Cila tabakası

Renklendirilmiş drajeler soğuduktan sonra cila kazanına konur. Üzerine 20 damla cila çözeltisi* damlatılır.

İşlem sonunda 10 adet draje tartılarak çekirdek tablet ve draje arasındaki ağırlık farkı bulunur, her bir tabletin kaç gram kaplandığı hesaplanır. Drajeler tek tek tartılarak standart sapma hesaplanır.

10- Midede dağılan film kaplama çalışması

Midede dağılan kaplama

Kaplama çözeltisi:

Karboksi metil selüloz ..... 1 g

Etanol (%50) y.m. ..... 100 mL

Midede dağılan kaplama için karboksi metil selülozun 50°' lik etanoldeki %5 a/h çözeltisi kullanılır (1000 g çekirdek tablet için 625 mL). 25 g çekirdek tablet ile çalışılır. 25°C'de çözeltinin 1/10'u tabletler üzerine püskürtülür. 50°C' de sıcak hava verilerek tabletler 2 dakika kurutulur. Aynı işlem 10 kez tekrarlanır. Tabletlerde yapışma görülürse talk serpilerek ayrılmaları sağlanır.

Aynı çözelti kullanılarak Wurster tekniği ile de kaplama yapılır.

11- Barsakda dağılan film kaplama çalışması

Barsakda dağılan kaplama

İki farklı kaplama maddesi ile çalışılacaktır.

* Cila çözeltisi: 9 k Balmumu +1 k Karnauba mumu + 98 k Benzen

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

1- Selüloz asetat ftalat çözeltisi (CAP) ile kaplama

Temizlenmiş, kurutulmuş kazan içine 40 g çekirdek tablet konur. Dönen tabletler üzerine 3 dakikada 10 damla hesabı ile selüloz asetat ftalat çözeltisi ilave edilerek film kaplama yapılır.

CAP Çözeltisi

CAP	12.0 g
Etil Asetat	67.5 g
İzopropil alkol	67.5 g
Aseton	135.0 g

2 - Şellak çözeltisi ile kaplama

Temizlenmiş, kurutulmuş kazan içine 40 g çekirdek tablet konur. Dönen tabletler üzerine bir kaç kez 30 - 35 damla şellak çözeltisi damlatılır ve her defasında iyice kuruması beklenir. Daha sonra miktar azaltılarak (10 - 15 damla) tabletler homojen kaplanıncaya kadar damlatmaya devam edilir.

Şellak çözeltisi

Şellak	450 g
Etanol	1800 g

Kaplama çözeltisi

Etanoldeki şellak çözeltisi	100 .00 g
Titandioksit	25.35 g
Hint yağı	1.26 g

12- Kaplanmış Tablet Kontrolleri

a) Ağırlık sapması tayini

b) Çap ve yükseklik tayini

c) Dağılma süresi tayini

d) Çözünme hızı tayini

PARENTERAL PREPARATLAR

İlaçların oral yol dışında bir yoldan vücuda verilişi parenteral tedavi olarak isimlendirilir, bu tanım parenteralin kelime anlamını karşılamaktadır. Ancak ofisinal olarak, parenteral preparatlar enjeksiyon, infüzyon ve implantasyon yolu ile vücuda verilen steril preparatlar olarak tanımlanır. Pratik çalışmalarımıza dahil edilmediğinden burada implantlardan bahsedilmemiştir. Enjeksiyonluk preparatlar vücudun doku içi, doku arası veya damar sıvı sistemine verilirler ve etken maddelerin özelliğine, veriliş yoluna göre steril olarak çözelti , süspansiyon veya emülsiyon şeklinde hazırlanırlar.

Bir enjeksiyonluk preparatın hazırlanmasında aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir.

1- Enjeksiyonluk preparatın veriliş yolu ve hacmi gözönünde tutularak etken madde dozunun kontrolu

2- İlacın çözündürüleceği çözücü veya süspande edileceği ortam ve yardımcı çözücülerin seçimi

3- Çözeltiye ilave edilecek yardımcı maddelerin seçimi (antibakteriyel, antioksidan maddeler)

4- Çözeltinin hidrojen iyonu konsantrasyonu ayarı (izohidri ayarı)

5- Çözeltinin ozmotik basınç ayarı (izotoni ayarı)

6- Çözeltinin tek dozluk (ampul) veya çok dozluk (flakon veya infüzyon şişesi) kaplara konulması ve kapatılması.

7- Sterilizasyon

8- Kontroller

1- Enjeksiyonluk preparatların veriliş yolları, hacimleri ve dozları

Enjeksiyonluk preparatlar deri arasına (0.1-0.2 mL), deri altına (1 mL veya daha az), kas içine (en çok 2 mL), damar içine(1 mL'den az veya 500 mL' den fazla), intratekal (genellikle l0 mL'yi geçmez) ve intraperitonal yollarla uygulanan şekillerdir.Etken madde dozunun saptanması için farmakopelerde etken madde

ile ilgili monograflardan yararlanılarak ve veriliş yolu ile hacmi gözönünde bulundurularak doz saptanır. Kullanılacak etken maddenin fiziksel ve kimyasal saflığı önemlidir.

2- İlacın çözündürüleceği veya süspande edileceği ortam

Paranteral preparatların hazırlanmasında değişik tip çözücü veya yardımcı çözücülerden yararlanılır. Bunlar aşağıdaki şekilde gruplandırılabilir.

a) Enjeksiyonluk su:

Su ile hazırlanacak enjeksiyonluk preparatlarda çözücü olarak enjeksiyonluk su kullanılmalıdır.

Büyük hacimli enjeksiyonluk preparatlarda kullanılan çözücü ve kaplar pirojenik reaksiyon vermemeli ve T.F. 1974'deki pirojen testine uymalıdır.

Diğer taraftan zayıf asit özellikteki bazı maddeler (barbitüratlar, sülfonamidler, aminofilin gibi) suda güç çözünürler ve enjeksiyonluk preparatlarını hazırlamak için suda çözünen tuzları tercih edilir. Ancak kullanılan enjeksiyonluk su karbondioksit içeriyorsa ortam hafif asit olacağından bu tuzlar baz halinde çökerler.Bu durumu önlemek için suyun karbondioksitinin giderilmesi gerekir. B.P.1988'e göre karbondioksitsiz su, birkaç dakika kaynatılmış su olup, soğutma ve saklama sırasında havanın karbondioksitinden korunmalıdır.

Bazı preparatlar (klorfeniramin enjeksiyonluk preparatı, fenilefrin enjeksiyonluk preparatı gibi) ise etken maddenin oksijen etkisi ile bozulmasını engellemek için, çözünmüş havadan arındırılmış su ile hazırlanır. Bu durumda enjeksiyonluk su içinden azot veya uygun bir inert gaz geçirilerek havanın uzaklaştırılması gerekir. Enjeksiyonluk su bir kaç dakika iyice kaynatılır ve ilaç çözündürülmeden önce çözücü içinden azot gazı geçirilir, çözelti kaplara doldurulduktan sonra tekrar azot gazı geçirilir.

b) Su ile karışabilen çözücüler:

Etken maddenin çözünürlüğünü arttırmak için, bazı durumlarda, su ile karışabilen çözücüler kullanılır. Su ile karışabilen yardımcı çözücülerin başlıcaları butilen glikol, polietilen glikol 400 ve 600, sorbitol, propilen glikol, gliserin, benzil

ve etil alkollerdir. İ.m. yolla kullanılacak enjeksiyonluk çözeltilerde benzil ve etil alkol dokuya zararlı olmayacak konsantrasyonlarda kullanılmalıdır. Bu çözücülerin su veya sıvı yağlara hangi oranlarda karıştırılacağı farmakopelerde belirtilmiştir.

c) Su ile karışmayan sıvağlar (Yağlı sıvağlar):

İlacın suda çok az veya hiç çözünmediği durumlarda veya uzun etki istendiğinde ve bazı teşhis amacıyla kullanılan preparatlarda yağlı sıvağlar kullanılır. Bu amaçla genellikle bitkisel kaynaklı sıvı veya sabit yağlar (susam yağı, pamuk yağı, mısır yağı), yüksek yağ asitlerinin sentetik veya doğal esterleri (etil oleat, izopropil miristat, benzil benzoat) veya farmakopede kayıtlı başka bir sıvağ kullanılır. Çözücü olarak yağlar kullanıldığında farmakopelerin öngördüğü testlerin uygulanması gerekir.Bu testlerin başlıcaları, asitlik derecesi,iyot indeksi, sabunlaşma indeksi ve mineral yağ aranmasıdır. Ayrıca yağların fiziksel özellikleri (dansite, viskozite, polarite), stabilitesi ve toksisitesi de bilinmelidir.

3- Çözeltiye ilave edilecek yardımcı maddelerin seçimi

Enjeksiyonluk çözeltilerin hazırlanmasında antibakteriyel, antioksidan gibi stabilizanlar, izotoni ve pH ayarlayıcı maddeler formüle ilave edilebilir. Bunlardan izotoni ve izohidri ayarlayıcı maddeler ayrı bir başlık altında anlatılacaktır.

Yardımcı maddelerin kullanılma oranları farmakopelerde kayıtlıdır. Beş mL den fazla hacimdeki enjeksiyonluk preparatlarda yardımcı madde seçimine dikkat etmek gerekir. Seçilen yardımcı maddelerin formüldeki maddelerle geçimli olması, preparatın stabilitesini etkilememesi ve toksik olmaması önemlidir, ayrıca enjeksiyonluk preparatlara renk maddesi ilavesi de istenmez.

a - Antibakteriyel maddeler:

Antibakteriyel maddeler bakteriyostatik konsantrasyonlarında formülasyona ilave edilir. En çok kullanılan antibakteriyel maddeler ve kullanılma konsantrasyonları aşağıda belirtilmiştir:

Benzil alkol..... (% 0.5-10.0)
Benzetonyum klorür ..... (%0.01)
Butil paraben..... (% 0.015)
Klorbutanol ..... (% 0.25-0.5)
Metakrezol ..... (%0.1-0.25)
Metil paraben ..... (%0.01-0.18)
Propil paraben .....(%0.005-0.035)
Fenol.....(%0.065-0.5)
Fenilmerküri nitrat ..... (% 0.001)
Fenilmerküri asetat ..... (%0.001)
Klorkrezol ..... (%0.2)
Tiyomersal .....(%0.001-0.02)

Antibakteriyel maddeler büyük hacimli enjeksiyonluk çözeltilere,intratekal, intrasisternal ve peridural enjeksiyonlara ilave edilmemelidir.

b) Antioksidanlar:

Oksidasyona hassas etken maddeleri oksijenin etkisinden korumak için ilave edilir. Kullanılan başlıca antioksidan tipleri ve kullanılma konsantrasyonları aşağıda verilmiştir:

Redüktör tip antioksidanlar:

Askorbik asit..... (% 0.02-0.1)
Sodyum bisülfit..... (% 0.1-0.l5)
Sodyum metabisülfit ..... (% 0.1-0.15)

Bloke edici antioksidanlar:

Askorbik asit esterleri..... (% 0.0l-0.0l5)
Butilhidroksitoluen (BHT)(% 0.005-0.02)
Tokoferoller..... (% 0.05-0.075)

Şelat yapıcı maddeler:

Etilen diamin tetra asetik asit tuzları (% 0.0l-0.075)

Oksijen mevcudiyetinde oluşan parçalanma reaksiyonlarını önlemek için çözeltideki oksijeni uzaklaştırmak gerekir. Bunun için azot veya karbondioksit gazı, çözelti ampullere doldurulmadan önce ve doldurulduktan sonra geçirilerek ampul kapatılır.

4- pH ayarı (İzohidri ayarı)

Çözeltilerin hidrojen iyonu konsantrasyonu, yani ortamın pH'sı preparatın özelliklerinde ve farmakolojik etkisinde oldukça önemlidir. Preparatın stabilitesini sağlamak, ağrı,iritasyon ve nekrozu önlemek, ilacın bozulmasını kontrol etmek, fizyolojik aktiviteyi arttırmak açısından pH ayarı önemlidir.

Kanın pH'sı 7.3-7.5 arasındadır. Kullanılacak çözeltinin ağrı, iritasyon ve nekroz yapmaması için plazma ile aynı pH'da olması, yani izohidrik olması istenir. Ancak öncelikle preparatın stabilitesi ve biyoyararlanımı söz konusu olduğu için çözeltinin pH 'sının etken maddenin dayanıklı olduğu pH'ya getirilmesi tercih edilir. Eğer stabilite söz konusu değilse çözeltilerin izohidrik yapılması uygundur. Preparatın ayarlanacağı pH değeri farmakopelerde belirtilmiştir. Çözeltilerde pH ayarlanması pH - metrede veya pH kağıtları yardımı ile yapılabilir.

pH - metrede çalışma: Temiz ve usulüne uygun çalışılmalıdır. Aletin standardize edildiği sıcaklık ile çözelti sıcaklığının aynı olması gerekir. Önce çözeltinin pH'sı ölçülür, sonra elektrot çözeltiden çıkarılır ve pH' yı ayarlamak için gereken çözelti kontrollu şekilde ilave edilir, her ilaveden sonra pH ölçülür. Elektrot çözelti içindeyken ayarlayıcı çözelti ilave edilmez. Ayarlama tamamlandıktan sonra elektrot yıkanır ve temiz su içine daldırılıp, alet kapatılır. Ayarlamalar doğrudan asit, alkali veya tampon ilavesi ile yapılır.

5- İzotonik çözelti hazırlanması

Daha önce de belirtildiği gibi izotoni ayarı enjeksiyonluk çözeltiler için önemlidir.İki çözelti eş ozmotik basıncı gösteriyorsa bu çözeltiler izo-ozmotiktir. Bir çözelti vücut sıvısı (kan sıvısı, göz yaşı) ile eş ozmotik basıncı gösteriyorsa bu çözelti izotoniktir, diğer bir ifade ile çözeltinin izotonik olması için mutlaka kan sıvısı veya gözyaşı ile eş ozmotik basıncı göstermesi gerekir. Kanın ozmotik basıncı % 0.9 NaCl çözeltisinin ozmotik basıncına eştir. Çözeltilerin izo-ozmotik olması izotonik olmasını gerektirmez, örneğin borik asit çözeltisi hem kan hem de gözyaşı ile izo-ozmotik olmasına rağmen sadece gözyaşı ile izotoniktir, çünkü borik asit çözeltisi eritrositlerde hemolize neden olur.

Vücut sıvısından veya % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisinden daha düşük ozmotik basınç gösteren sıvılara hipotonik, daha fazla ozmotik basınç

gösterenlere de hipertonik sıvılar denilir. Bir çözeltinin hipotonik veya hipertonik olarak vücuda verilmesi istenmez. Bu nedenle izotoni ayarı yapılır ve izotonik çözeltiler kan ve gözyaşı ile herhangi bir ters ve irrite edici etki yapmadan karışabilir. Dolayısı ile kan sıvısı veya göze uygulanacak çözeltilerin izotoni ayarları yapılmalıdır.

İntravenöz verilecek sıvıların izotonik olması ideal bir durumdur.Ancak bazı çok ufak hacimli hipertonik i.v. çözeltiler plazma tarafından tolere edilebilir. İntratekal, intrasisternal ve peridural enjeksiyon preparatlar ise mutlaka izotonik olmalıdır. İzotoni ayarı için çeşitli yöntemler ve yardımcı maddeler kullanılır. Bazı maddeler izo-ozmotik konsantrasyonda olsalar bile izotonik olamazlar ve hemoliz yaparlar, örneğin amonyum klorür, borik asit,üre, gliserin, propilen glikol. İzotoni ayarı için genellikle sodyum klorür kullanılır, ayrıca dekstroz da kullanılmaktadır. Sadece göze uygulanan çözeltilerde sodyum klorürün yanısıra borik asit de izotoni ayarında kullanılabilir.

İzotonik çözelti hazırlama yöntemleri

A- Donma noktası (D.N.) tayini yöntemi

Maddelerin donma noktaları çözeltideki konsantrasyonlarına göre değişir. Bazı maddelerin % 1- 5 a/h lik konsantrasyonlarının D.N. sını gösteren tablolar kitaplarda kayıtlıdır. Kanın ve gözyaşının D.N.sı 0.52°C dir. Dolayısı ile bizim D.N. sına göre izotonik çözelti hazırlayabilmemiz için çözeltinin D.N. sını kanın veya gözyaşının D.N sına eşitlememiz gerekir. D.N. sını ayarlayarak izotonik çözelti hazırlanmasında aşağıdaki formülden yararlanılır:

$$x = \frac{0.52 - \Delta_1}{\Delta_2}$$

x = Hazırlanan çözeltinin izotonik olması için ilave edilecek NaCl miktarı (% g olarak)

Δ_1 = İlacın D.N.sı

Δ_2 =İzotoni ayarı için kullanılacak NaCl 'ün % 1 lik çözeltisinin D.N. s (0.576° C)

Hesaplama Örnekleri

Örnek1: % 1a/h atropin sülfat çözeltisini izotonik yapmak için ilave edilecek sodyum klorür miktarı ne olmalıdır?

% 1 lik atropin sülfat çözeltisinin D.N. sı = 0. 074°

$$x = \frac{0.52-0.074}{0.576}$$

Örnek 2: % 4 lük atropin sülfat çözeltisinden 20 mL izotonik göz damlası hazırlanması:

Önce % 4 lük çözeltinin D.N. sı bulunur.

%1	0.074°
% 4	x

x=0.296°

Alınacak NaCl miktarı :

$$x = \frac{0.52-0.296}{0.576} = 0.38\ g$$

100 mL için 0.38 g

20 mL x

x= 0.076 g NaCl

0.076 g NaCl ve 0.08 g atropin sülfat bir miktar suda çözündürülür 20 mL ye tamamlanır.

Maddelerin D.N. sı bilinmiyorsa aşağıdaki formülle bulunur:

$$\Delta_1 = n\,k\,\frac{g\ 1000}{M.L}$$ **(RAOULT Kanunu)**

Δ_1 = Suya göre çözeltinin D.N. alçalması (l00 mL için)

k = Kriyoskopik orantı sabiti (çözücünün molar D.N. alçalması) (su için k= 1.86). Bu değer her çözücü için farklıdır. 100 g çözücüde 1 molekül gram madde çözündüğünde meydana gelen D.N. alçalmasıdır.

n = Çözünen maddenin iyon sayısı

g = Çözünen maddenin ağırlığı

M = Çözünen maddenin molekül ağırlığı

L = Çözelti hacmi (mL)

Daha sonra izotonik yapılması için gerekli yardımcı madde miktarı (sodyum klorür veya borik asit) bir önceki formülle bulunur.

Hesaplama Örneği

Örnek 1: % 0.5 (a/h) susuz kalsiyum klorür içeren bir çözeltiyi izotonik yapabilmek için gerekli sodyum klorür miktarı nedir?

$$\Delta_1 = 3 \times 1.86\,\frac{0.5 \times 1000}{110.99 \times 100} = 0.25 \text{ (hipotonik)}$$

$$x = \frac{0.52-0.25}{0.576} = \%0.46\ (g/mL)$$

Susuz kalsiyum klorür yerine kalsiyum klorür hekzahidrat kullanılırsa hesaplamalar aşağıdaki gibi yapılır:

110.99 g $CaCl_2$ = 219.1 g $CaCl_2 . 6H_20$ ile eşdeğer olduğuna göre,

0.5 g $CaCl_2$ = 0.99 g $CaCl_2 . 6H_20$ ile eşdeğerdir..

$$\Delta_1 = 3 \times 1.86 \frac{0.99 \times 1000}{219.1 \times 100} = 0.25°$$

Örnek 2:

Prokain hidroklorür ..... 1.0 g
Klorbutanol ..... 0.5 g
Sodyum klorür ..... y.m.
Distile su ..... y.m.100 mL
M.Ft . Isot. Soln.

Prokain hidroklorür için

$$\Delta_1 = 2 \times 1.86 \frac{1 \times 1000}{272.78 \times 100} = 0.136°$$

Klorbutanol için

$$\Delta_2 = 1 \times 1.86 \frac{0.5 \times 1000}{177.47 \times 100} = 0.052°$$

$$x = \frac{0.52 - (0.136 + 0.052)}{0.576} = 0.57\ g\ NaCL\ (100\ mL\ için)$$

B-White-Vincent yöntemi

White-Vincent yönteminde formüldeki maddelerin miktarına göre bunları izotonik çözelti haline getirmek için kullanılacak distile su miktarı bulunur ve gerekli miktara serum fizyolojik ile tamamlanır.

$$V = W \times E_v$$

V = Formül için gereken distile su miktarı (mL)

W = Etken madde miktarı (g)

E = Maddenin sodyum klorür ekivalanı (1 g madde 100 mL suda çözündürüldüğündeki ozmotik basınca eş ozmotik basınç veren NaCl miktarı)

v = 1 g sodyum klorürün izotonik olması için gerekli su miktarı (111.1 mL).

Maddelerin E veya Ev değerleri tablolar halinde verilmiştir. (Tablo 8) Maddelerin ev değeri bilinmiyorsa reçetede kayıtlı % konsantrasyonun sodyum klorür ekivalanı ile 111.1 çarpılarak hesaplanır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MADDE	M	E	V	ΔT_f %1
Amfetamin Sülfat	368.49	0.22	7.30	0.13
Aminofilin	456.46	0.17	5.70	0.10
Amonyum Klorür	53.50	1.08	36.00	0.64
Antipirin	188.22	0.17	5.70	0.10
Apomorfin hidroklorür	312.79	0.14	4.70	0.08
Askorbik Asit	176.12	0.18	6.00	0.11
Atropin Sülfat	694.82	0.13	4.30	0.07
Bakır Sülfat $5H_2O$	249.69	0.18	6.00	0.11
Barbital Sodyum	206.18	0.29	10.00	0.29
Borik Asit	61.84	0.50	16.70	0.29
Çinko klorür	139.29	0.62	20.30	0.37
Çinko sülfat $7H_2O$	287.56	0.15	5.00	0.09
Dekstroz H_2O	198.17	0.16	5.30	0.09
Efedrin hidroklorür	201.69	0.30	10.00	0.18
Efedrin sülfat	428.54	0.23	7.70	0.14
Emetin hidroklorür	553.56	0.10	3.30	0.06
Epinefrin hidroklorür	219.66	0.29	9.70	0.17
Etilmorfin hidroklorür (Dionin)	385.88	0.16	5.30	0.09
Fenilefrin hidroklorür	203.67	0.32	9.70	0.18
Fenobarbital sodyum	254.22	0.24	8.00	0.14
Fenol	94.11	0.35	11.70	0.20
Fluoressein sodyum	376.00	0.31	10.30	0.18
Gliserin	92.09	0.34	11.30	0.20
Gümüş nitrat	169.89	0.33	11.00	0.19
Homatropin hidrobromür	356.26	0.17	5.70	0.10
Kafein	194.19	0.08	2.70	0.05
Kafein ve Sodyum Benzoat	-	0.25	8.70	0.28
Kafur	152.23	0.20	6.70	0.12
Kalsiyum Glikonat	448.39	0.16	5.30	0.09

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MADDE	M	E	V	ΔT_f %1
Kalsiyum Klorür $2H_2O$	147.03	0.51	17.00	0.30
Kalsiyum Laktat	308.30	0.23	7.70	0.14
Kinin hidroklorür	396.91	0.14	4.70	0.08
Kloramfenikal	323.14	0.10	3.30	0.06
Klorobutonol	177.47	0.24	8.00	0.14
Kokain hidroklorür	339.81	0.16	5.30	0.09
Laktoz	360.31	0.07	2.30	0.04
Magnezyum sülfat $7H_2O$	246.50	0.17	5.70	0.10
Mentol	156.26	0.20	6.70	0.12
Merküri klorür	271.52	0.13	4.30	0.12
Morfin hidroklorür	375.84	0.15	5.00	0.09
Morfin sülfat	758.82	0.14	4.80	0.08
Neomisin sülfat	-	0.11	3.70	0.06
Nikotinamid	122.13	0.26	8.70	0.15
Penisillin G potasyum	372.47	0.18	6.00	0.11
Pilokarpin nitrat	271.27	0.23	7.70	0.14
Potasyum asit fosfat	136.13	0.43	14.20	0.25
Potasyum iyodür	166.02	0.34	11.30	0.20
Potasyum klorür	74.55	0.76	25.30	0.45
Prokain hidroklorür	272.77	0.21	7.00	0.12
Skopolamin hidroklorür	438.32	0.12	4.00	0.07
Sodyum asit fosfat	138.00	0.40	13.30	0.24
Sodyum benzoat	144.11	0.40	13.30	0.24
Sodyum bikarbonat	84.00	0.65	21.70	0.38
Sodyum bisülfit	104.07	0.61	20.30	0.36
Sodyum borat $10H_2O$	381.43	0.42	14.00	0.25
Sodyum iyodür	149.92	0.39	13.00	0.23
Sodyum klorür	58.45	1.00	33.30	0.58
Sodyum nitrat	85.01	0.68	22.70	0.39

MADDE	M	E	V	ΔT_f %1
Streptomisin sülfat	1457.4	0.07	2.30	0.04
Sulfadiazin sodyum	272.27	0.24	8.00	0.14
Susuz Alkol	46.07	0.70	23.30	0.41
Susuz sodyum fosfat	141.98	0.53	17.70	0.31
Sülfamerazin sodyum	286.29	0.23	7.70	0.14
Sülfanilamid	172.21	0.22	7.30	0.13
Sülfatiazol sodyum	304.33	0.22	7.30	0.13
Tetrasiklin hidroklorür	480.92	0.14	4.70	0.08
Üre	60.06	0.59	19.70	0.35

M - Maddenin molekül ağırlığı

E - Maddenin sodyum klorür ekivalanı

V - 0.3 g maddeye distile su ilave ederek hazırlanan izotonik çözeltinin mL olarak hacmi

ΔT_f %1 - Maddenin %1 lik çözeltisinin donma noktası alçalması

Tablo 8: Bazı Maddelerin İzotonik Değerleri

Hesaplama Örneği

Örnek 1:

Prokain hidroklorür ..... 1.0 g

Enjeksiyonluk su . ..... y.m100 mL

M.Ft. Isot.Soln.

Prokain hidroklorürün E değeri 0.21

$V = W \times Ev$

$V = 1.0 \times 0.21 \times 111.1$

$V = 23.3$ mL

1 g prokain hidroklorür alınıp 23.3 mL suda çözündürülürse çözelti izotonik olur. Reçetede 100 mL çözelti hazırlanması istendiğine göre izotonik NaCl çözeltisi ile 100 mL' ye tamamlanır.

İzotonik sodyum klorür çözeltisi 0.9 g sodyum klorür suda çözündürülüp 100 mL' ye tamamlanarak hazırlanır.

Örnek 2:

30 mL % 1 lik izotonik tetrakain çözeltisi hazırlamak için;

Tetrakain HCl'ün E değeri 0.18 dir.

$$V = Wx\ Ev$$

$$V = 0.3 \times 0.18 \times 111.1 = 5.59\ mL$$ distile su ilave edilmesi gereklidir.

0.3 g tetrakain tartılır, 5.59 mL distile suda çözündürülür. Serum fizyolojik ilavesi ile 30 mL ye tamamlanır.

C-Sodyum klorür ekivalanı yöntemi

Maddelerin sodyum klorür ekivalanı, belirli hacim içinde belirli miktar sodyum klorürün meydana getirdiği ozmotik basınca eşit ozmotik basınç oluşturan madde konsantrasyonunu ifade eder. Örneğin potasyum klorürün sodyum klorür ekivalanı 0.76 dır, yani 1g KCl 100 mL distile su içinde 0.76g NaCl ile aynı ozmotik basınca sahiptir.

Hesaplama Örneği

Örnek:

Efedrin hidroklorür ..... 1.0 g
Klorbutanol ..... 0.5 g
Dekstroz ..... q.s.
Distile su ..... q.s.100.0 mL
M.Ft. Isot.Soln.

% 1 (a/h) Efedrin HCl'ün NaCl ekivalanı 0.30 dur.

% 1 (a/h) Klorbutanol'un NaCl ekivalanı 0.18 dir.

1.0 x 0.30 = 0.30

0.5 x 0.18 = 0.09

Toplam sodyum klorür ekivalanı = 0.39 dur.

100 mL izotonik sodyum klorür çözeltisi hazırlamak için gerekli sodyum klorür miktarı 0.9 g dır.Reçetede kayıtlı maddeler 0.39 g NaCl' e ekivalan olduğuna göre reçeteyi izotonik yapmak için gerekli NaCl miktarı 0.90 - 0.39 = 0.51 g dır. Reçete dekstroz ile izotonik yapılıyorsa % 1 (a/h) dekstrozun NaCl ekivalanı 0.l8 dir.

0.5l g NaCl'e ekivalan dekstroz miktarı

1 g	0.18 g
0.51 g	X

$$x = \frac{0.51}{0.18} = 2.83\ g$$

D- Grafik Yöntemi

İzotonik çözelti hazırlamak için Enternasyonel Farmakopedeki grafik yöntemi kullanılabilir. (Şekil 21)

Bu grafikte apsiste % madde konsantrasyonu, ordinatta ilave edilecek % sodyum klorür miktarı belirtilmiştir.Maddenin izotonik olduğu konsantrasyon ile ordinattaki 0.9 noktası birleştirilerek grafiği çizilir.

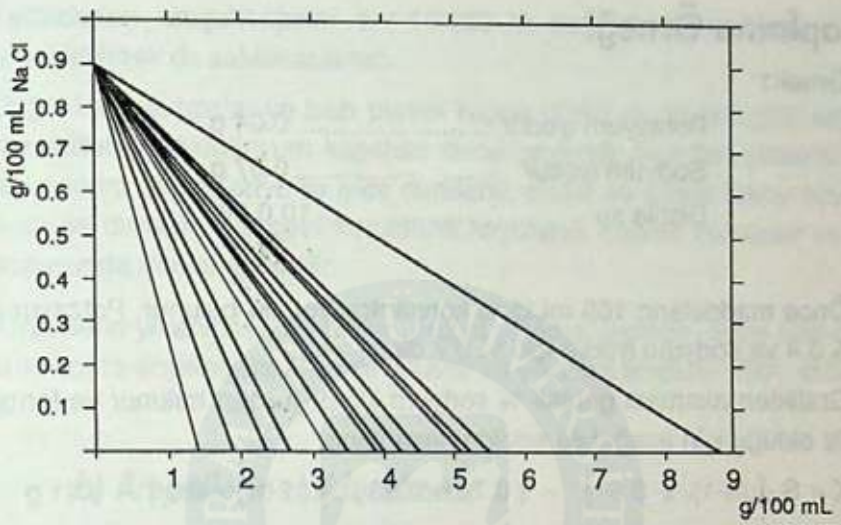
Bu grafik yardımı ile izotoni ayarı için gerekli sodyum klorür miktarı bulunur. Reçetede kayıtlı maddenin konsantrasyonu absisde bulunarak karşılık gelen noktadan maddenin izotoni eğrisine dik çıkılır. Eğrinin kestiği noktadan ordinata dik inilir. Bu nokta maddeyi izotonik yapmak için gerekli yüzde (a/h) sodyum klorür miktarını verir. Eğer reçetede birden fazla madde varsa

$$X = S - [(n-1) \times 0.9]$$ formülü uygulanır.

X = Sodyum klorür miktarı (%)

S = Her madde için gerekli sodyum klorür miktarları toplamı

n = Madde sayısı



Şekil 21 : İzotoni Grafiği

Sodyum bikarbonat	% 1.39
Borik asit	% 1.9
Sodyum İyodür	% 2.37
Potasyum İyodür	% 2.59
Efedrin hidroklorür	% 3.2
Epinefrin hidroklorür	% 3.47
Kafein - sodyum benzoat	% 3.92
C vitamini	% 5.04
Glikoz (susuz)	% 5.05
Fenobarbital sodyum	% 3.95
Tiyamin hidroklorür	% 4.24
Çinko sülfat ($7H_2O$)	% 4.52
Homatropin hidrobromür	% 5.67
Atropin sülfat	% 8.85

Tablo 9 : Bazı Maddelerin İzotonik Konsantrasyonları

Hesaplama Örneği

Örnek1:

Potasyum iyodür ..... 0.04 g
Sodyum iyodür ..... 0.07 g
Distile su ..... 10.0 mL

Önce maddelerin 100 mL'deki konsantrasyonları bulunur. Potasyum iyodür için % 0.4 ve sodyum iyodür için % 0.7 dir.

Grafikten alınması gerekli % sodyum klorür miktarı bulunur ve formülde iki madde olduğu için aşağıdaki şekilde hesaplanır:

$X = S - [(n-1) \times 0.9] = (0.75 + 0.56) - [(2-1) \times 0.9] = 0.41$ g

Formül 10 mL olduğu için 0.041 g sodyum klorür alınır.

Formüldeki maddeler tartılır, çözündürülür ve 0.041 g NaCl ilave edilir.

6- Ampullerin doldurulması ve kapatılması

Çözeltinin kaplara doldurulmasından önce tüm ambalaj materyalinin temizlenmesi gerekir. Bu nedenle önce ambalaj materyalinin temizlenmesi ele alınacaktır.

a) Cam kapların, kauçuk tıpa ve alüminyum kapakların temizlenmesi

Serum şişeleri ve flakonlar deterjanlı su ile temizlenip çeşme suyu ile iyice durulanır. Daha sonra kimyasal temizleme çözeltisi* içinde bekletilir ve distile su ile iyice yıkanır. Enjeksiyonluk su ile en az üç defa çalkalanır ve etüvde kurutulur.

Kauçuk tıpalar % 0.5 lik deterjan çözeltisi ile çalkalanır, sonra iyice yıkanarak deterjan uzaklaştırılır, enjeksiyonluk su ile birçok defa yıkandıktan sonra enjeksiyonluk su içinde otoklavda sterilize edilir, bunu takiben düşük derecede kurutulur, kapalı kapta saklanır.

* Kimyasal temizleme çözeltisi: 70 g potasyum bikromat 40 mL distile suda çözündürülür ve 1000 mL' ye konsantre sülfürik asitle tamamlanır, bu sırada kap soğutulmalıdır.

Temizlenen kauçuk tıpalar 1 / 10.000 lik benzalkonyum klorür çözeltisi içinde bekletilerek de saklanabilirler.

Doğal kauçuk tıpalar ve bazı plastik kaplar (PVC ve naylon gibi) otoklavda sterilize edilebilir. Alüminyum kapaklar önce seyreltik deterjan çözeltisi içinde kaynatılır sonra çeşme suyu ile iyice durulanır, distile su içinde tekrar kaynatılıp, distile su ile durulanır ve petri kutularına koyularak etüvde kurutulur ve kapalı petri kutusunda muhafaza edilir.

Ampullerin yıkanması: Ampuller, ampul yıkama aletinde, önce basınçlı distile su ile sonra enjeksiyonluk su ile yıkanır ve yıkanan ampuller 150° etüvde kurutulur.

b) Ampullerin doldurulması

Laboratuvar şartlarında çalışmada çözelti temiz bir enjektöre çekilir ve ampullere doldurulur. Enjeksiyonluk çözelti tek doz içeren kaplara koyuluyorsa hacim fazlalığı olmalıdır. USP XXII' ye göre hacim fazlalıkları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir.

Çözelti Hacmi (mL)	Akışkan sıvılar (mL)	Viskoz sıvılar (mL)
0.5	0.10	0.12
1.0	0.10	0.15
2.0	0.15	0.25
5.0	0.30	0.50
10.0	0.50	0.70
20.0	0.60	0.90
30.0	0.80	1.20
50.0 veya fazlası	%2	%3

Tablo 10: Enjeksiyonluk çözeltiler için gerekli hacim fazlalıkları

Çözeltilerin ampullere doldurulması sırasında enjektörün iğnesi ampulün boyun kısmına değmemelidir aksi halde ampul kapatılırken bulaşan çözelti karbonize olur.

Işık etkisi ile bozulan maddeler renkli ampul veya flakonlarda ambalajlanır. Enjeksiyonluk çözeltilerin koyulacağı ampul, flakon ve serum şişelerinin ve plastik kapların farmakope standartlarına uygun olması istenir ve bunlara farmakopelerin öngördüğü testler uygulanır (Alkalilik kontrolü, hidrolitik dayanıklılık, plastik materyalde eterde çözünen madde kontrolü gibi).

Ampullerin kapatılması: Yarı otomatik ampul kapatma makinesi kullanılır.

7- Sterilizasyon

Enjeksiyonluk preparatlar steril olarak hazırlanmalıdır. Sterilizasyondan amaç mikroorganizmaları ortamdan uzaklaştırmaktır. Etken madde ve yardımcı maddelerin, çözücünün, kullanılan alet ve kapların, ambalaj malzemelerinin, çalışılan yerin ve çalışan kişilerin kontaminasyon kaynağı olabileceği düşünülerek gereken önlem alınmalıdır. Parenteral çözeltiler genel olarak ısı ile (kuru ve nemli ısı), kimyasal maddeler, radyasyon ve aseptik şartlarda filtrasyonla sterilize edilir. Bu bölümde laboratuvar şartlarında uygulanacak stirilizasyon yöntemlerinden bahsedilecektir.

A- Isı ile sterilizasyon

Isının mikroorganizmaları öldürücü etkisi, sıcaklığa, çalışma süresine ve nem oranına bağlıdır. Bu yöntem nemli ısı ile ve kuru ısı ile sterilizasyon olarak uygulanır. Nemli ısı kuru ısıdan daha etkili bir sterilizasyon yöntemidir.

a) Nemli ısı ile sterilizasyon (otoklav sterilizasyonu)

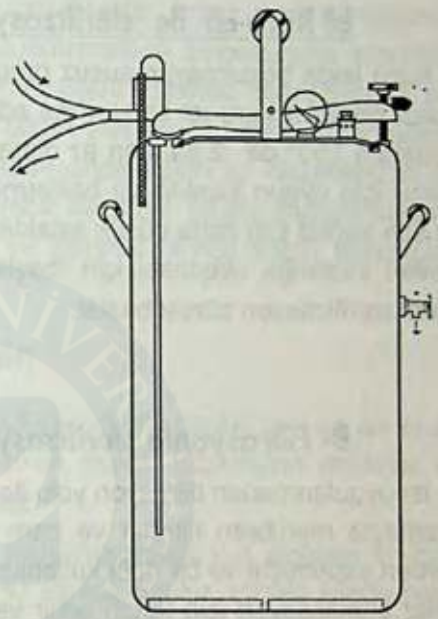
b) Kuru ısı ile sterilizasyon (etüv sterilizasyonu)

a) Otoklav sterilizasyonu:

Bunun için sterilize edilecek maddenin otoklav şartlarında bozulmaması gerekir. Otoklav basınçlı doymuş su buharı ile çalışır. Çözeltilerin otoklav sterilizasyonunun koşulları farmakopelerdeki monograflarında belirtilmiştir; genellikle121 derecede 15 dakika sterilizasyon uygulanır (BP 1988).

Sulu enjeksiyonluk preparatlar, kauçuk tıpalar, cam eşya, çeşitli tipteki filtreler nemli ısı ile sterilize edilebilir. Susuz preparatlar bu yolla sterilize edilemez, çünkü vasatta su bulunmadığı için buhar oluşamaz ve sterilizasyon gerçekleşemez.

Otoklavda çalışma: Otoklav kazan ve kapak olmak üzere 2 kısımdan oluşur(Şekil 22). Kapakta hava çıkış musluğu, manometre, termometre, emniyet musluğu vardır. Basınç azami sınırı aşarsa bu musluk açılır. Çalışma sırasında basınç sürekli kontrol edilmelidir. Çalışmada sırasıyla şunlar yapılır:



Şekil 22: Otoklav

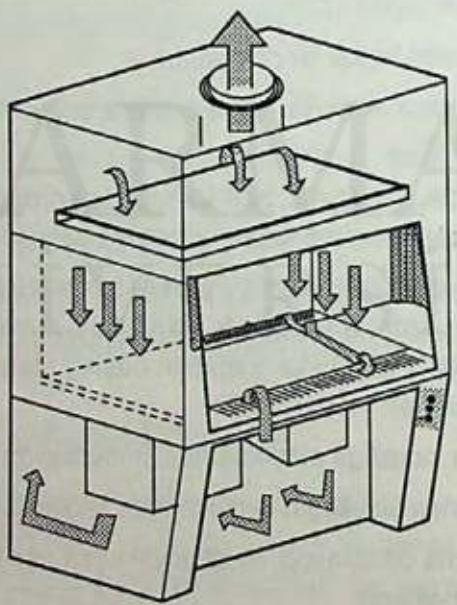
- Vidalar gevşetilerek kapak açılır.
- İçindeki raf seviyesine kadar su doldurulur.
- Tel sepete yerleştirilen ampuller veya sterilize edilecek diğer materyal raf üzerine yerleştirilir.
- Sıcaklık kontrolu için, içinde e.d. belli bir madde (örneğin antipirin) bulunan ve iki ucu kapalı bir cam kapiler otoklava yerleştirilir.
- Otoklavın kapağı kapatılarak, vidaları karşılıklı sıkıştırılır. Otoklavın hava çıkış musluğu açılır, ısıtmaya başlanır, içerdeki havanın çıkması için birkaç dakika bekletilir ve musluk kapatılır, basınç manometreden ve sıcaklık termometreden kontrol edilir.
- İstenilen basınç ve sıcaklığa ulaşıldığında sterilizasyon başlar.
- Sterilizasyon boyunca sıcaklığın aynı kalması sağlanır.
- Süre sonunda ısıtma durdurulup, musluk yavaşça açılarak, iç basıncın normale düşmesi beklenir.
- Kapaktaki vidalar sırasıyla gevşetilerek kapak açılır.

b) Kuru ısı ile sterilizasyon

Kuru ısıda bozulmayan susuz preparatlar, yağlar ve yağlı maddeler, tozlar ve bazı gereçler kuru ısı ile sterilize edilebilir. 180° de 30 dakika veya 170° de bir saatten 160° de 2 saatten az olmamak üzere yapılır (B.P 1988). Bazı preparatlar için uygun sıcaklık ve bekletme süresi ayarlamaları yapılabilir, örneğin bazı sıvı yağlar için daha düşük sıcaklık gerekebilir. Sterilize edilecek maddenin istenilen sıcaklığa ulaşması için "başlangıç sıcaklık dönemi" gereklidir, sonra normal sterilizasyon süresi başlar.

B- Filtrasyonla sterilizasyon

Isı uygulanmadan filtrasyon yolu ile mikroorganizmaların uzaklaştırılmasıdır. Bu amaçla membran filtreler ve cam filtreler kullanılır. Membran filtreler polimerden yapılmıştır ve bir defa kullanılır.Por büyüklüğü 0.2 µm veya daha küçük olanlar sterilizasyon için tercih edilir veya bakteri tutan diğer filtre cinsleri kullanılır. Filtrasyonun aseptik şartlarda yapılması gereklidir, bunun için çalışma steril odalar veya steril kabinde yapılır (Şekil 23).



Şekil 23 : Laminer Hava Akımı Kabini

Laboratuvarda steril kabinde çalışma yapılacaktır. Amaç steril bir ortamda çalışarak filtrasyonla uzaklaştırılan mikroorganizmaların ambalajlama sırasında preparata kontaminasyonunu engellemektir. Steril kabinde sterilizasyon ultraviole lambası ile sağlanır ve kabindeki bütün alet ve gereçlerin, maddelerin steril olması gerekir. Çalışmaya başlamadan önce kabin içi dezenfektan bir madde ile temizlenmeli ve ultraviyole lamba ile steril ortam sağlanmalıdır. Çalışma sırasında steril eldiven giyilmeli ve çalışma bitince kabin temizliğine özen gösterilmelidir.

8) Ampullerde yapılan kontroller

a) Ampullerin kapanma kontrolü: Ampul ve içindeki çözelti renksiz ise otoklavdan hemen sonra % 0.5 - 1.0 lik metilen mavisi çözeltisine daldırılır ve içindeki çözelti boyanan ampuller kullanılmaz.

.Renkli ampullerde bu tip bir kontrol yapılamayacağı için otoklavı takiben ters çevrilen ampullerin alt tarafları akan su altında tutulur, çözelti içinde hava kabarcıkları oluşmuşsa ampuller iyi kapanmamıştır. Isı ile sterilize edilemeyen ampuller boya çözeltisi içine koyulur ve vakum desikatörüne yerleştirilir, vakum uygulandığında kapanmamış ampullerdeki çözeltiler renklenir.

b) Ampullerde parçacık kontrolü: Ampullerin içindeki çözeltiler berrak olmalı parçacık içermemelidir. Kontrol, ampulle ışıklandırılmış kutularda büyüteç altında göz ile yapılır.

Parenteral Süspansiyonlar

Parenteral süspansiyonlarda katı madde konsantrasyonu % 0.5 - 5.0 arasında değişir ancak bazı antibiyotik süspansiyonlarında % 30'a çıkabilir. Preparatın partikül büyüklüğü, flokülasyon, sedimentasyon, çözünme, biyoyararlanım ve stabilite açısından önemlidir. Parenteral süspansiyonlara ayrıca yüzey etken madde (Polisorbat 80, lesitin, Emulphor EL-620, Pluronic F-68), koruyucu kolloid (CMC, jelatin, MC, PVP gibi) ilave edilebilir.

Enjeksiyonluk süspansiyonlar i.m. verilir. Adale dokusu süspansiyonu tolere edebilir. Hazırlanmalarında enjeksiyonluk preparatların hazırlanmasında dikkat edilecek şartlara uyulur. Parenteral süspansiyonlar aseptik şartlarda hazırlanır.

Parenteral Emülsiyonlar

Enjeksiyonluk emülsiyonlar i.m. (S/Y) ve i.v. (Y/S) uygulanır. i.v. enjeksiyonlarda iç fazdaki yağ damlacıklarının büyüklüğü emboliyi önlemek için 0.5-1 µm arasında olmalıdır. Genel olarak enjeksiyonluk preparatların hazırlanmasında dikkat edilecek şartlara uyulur. Yağlı faz, enjeksiyonluk sıvı yağların özelliklerine sahip olmalıdır. Normal emülsiyon hazırlama tekniğine göre yağlı ve sulu fazlar birbiri ile karıştırılır. Emülgatör olarak lesitin, Pluronic F-68, koruyucu olarak ise tokoferoller kullanılır. Viskozite arttırıcı olarak kullanılan maddeler hemolize neden olmamalıdır.

Sulu kısım glikoz, sorbitol veya gliserin ilavesi ile izotonik yapılır, preparatın sterilizasyonu ise otoklavda yapılır.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

PREPARAT ÖRNEKLERİ

1- a) Enjeksiyonluk glikoz çözeltisi

Glikoz ..... 50 g
0.I N hidroklorik asit ..... 1 mL
Enjeksiyonluk su y.m.1000mL
10 mL'lik.....amp. hazırlayınız.

Sterilizasyon: Otoklav

b) Kafein ve sodyum benzoat enjeksiyonluk çözeltisi

(USP XXII)
Kafein
Sodyum benzoat / aa 12.5g
Enjeksiyonluk su ..... y.m.100 mL
2 mL'lik.....amp hazırlayınız.

Sterilizasyon: Otoklav

2- a) Askorbik asit enjeksiyonluk çözeltisi (USP XXII)

Vit. C ..... 2.5 g
Sodyum bikarbonat ..... 2.5 g
Enjeksiyonluk su . ..... y.m.100 mL
1 mL' lik..... amp. hazırlayınız.
(pH 5.5-7.0), azot gazı geçirilerek çalışılır.

Sterilizasyon: Otoklav

MARMARA. ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

b) Promazin enjeksiyonluk çözeltisi (BP 1988)

Promazin hidroklorür 50 mg / mL
Enjeksiyonluk su ..... y.m.
(çözünmüş havadan arındırılmış)
1 mL'lik .....amp. hazırlayınız.
(pH 4.4 - 5.2)
Sterilizasyon: Otoklav

3- Çok dozlu enjeksiyonluk çözeltiler

a) Siyanokobalamin enjeksiyonluk çözeltisi (BP 1988)

Vit. B 12 ..... 250 µg / mL
5 mL'lik.....flakon hazırlayınız.
(pH 4.0 e hidroklorik veya asetik asitle ayarlanır)
Sterilizasyon: Otoklav

b) Tiyamin hidroklorür enjeksiyonluk çözeltisi (BP 1988)

Tiyamin hidroklorür ..... 25 mg/mL
Klorkrezol ..... % 0.1
Enjeksiyonluk su ..... y.m.
5 mL' lik .....flakon hazırlayınız.
(pH 2.5 - 4.5) (Azot gazı altında çalışma)
Sterilizasyon: Filtrasyon

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

4- Streptomisin sülfat enjeksiyonluk çözeltisi (BP 1988)

Streptomisin sülfatın enjeksiyonluk sudaki çözeltisidir.

10 mL'lik.....amp hazırlayınız.

(pH 5-6.5)

Sterilizasyon: Filtrasyon

Hesaplamalar baz streptomisin üzerinden yapılır. 1 mL' deki baz streptomisin miktarı 250 mg'dan az 500 mg'dan çok olmamalıdır.

ÖRNEK

Baz streptomisin 500 mg / mL ise 10 mL için 5 g baz streptomisin gereklidir.

Streptomisin sülfat M.A. = 1457.40

Baz streptomisin M.A. = 581.70

M.A. orantısına göre 5 g baz streptomisin sülfat 6.4635 g streptomisin sülfata eşdeğerdir.

5- Steril nötral zeytin yağı (TF 1974)

10 g hazırlayınız.

Zeytin yağının asitlik derecesi tayini:

5 g tam tartılmış zeytinyağı üzerine 30 mL alkol:eter (1 : 1) karışımı ilave edilir.1mL fenolftalein çözeltisi(1 k fenolftalein ve 99 k % 70 lik alkol) ilavesinden sonra 0.1N KOH çözeltisi ile renk 10 saniye sabit kalana kadar titre edilir. 0.1 N KOH' in harcanan miktarı N KOH miktarı olarak hesaplanır. Sonra 100 g yağ için gerekli N KOH miktarı orantıyla bulunur. Bu değer yağın asitlik derecesidir. Bulunan değer 0.6 ile çarpılarak kullanılacak sodyum karbonat miktarı bulunur veya asitlik derecesinden faydalanarak 100 g yağda bulunan serbest oleik asit miktarı hesaplanır, elde edilen değer 2.5 ile çarpılır.

100 g yağdaki oleik asit miktarı:

Oleik asidin M.A. 282 dir, eğer 100 g yağdaki serbest oleik asidi nötralize etmek için (a) g 1 N KOH harcanırsa;

$$x = \frac{282 \times a}{1000} = 0.282 \times a$$

asitlik derecesi 0.282 ile çarpılırsa bulunan değer serbest oleik asit miktarını verir. Bu değer 2.5 ile çarpılarak nötralizasyon için gerekli $Na_2CO_3 .10\ H_2O$ miktarı bulunur. Bu hesaplamada bulunan değer 100 g yağı nötralize etmek içindir. Orantı ile kullanılan yağ miktarına göre gerekli $Na_2CO_3 .10\ H_2O$ miktarı hesaplanır.Çalışma sırasında $Na_2CO_3 .10\ H_2O$ nun bulamaç yapılacağı suyun miktarı fazla olmamalıdır. Aksi halde süzmede güçlük olur, emülsiyon oluşabilir ve etüvde (su buharlaşacağı için) patlama yapabilir.

Hazırlanması: Steril nötral zeytinyağının hazırlanması için önce zeytinyağının asitlik derecesi (içerdiği serbest oleik asit miktarı) hesaplanır. Daha sonra asitlik derecesi yardımı ile zeytinyağını nötralleştirecek kristal sodyum karbonat miktarı hesaplanır. Saptanan miktar kristal sodyum karbonat ($Na_2CO_3 .10\ H_2O$)ağırlığının 1/10' u kadar su ile bulamaç haline getirilir ve su banyosunda 45°C' ye getirilmiş yağa ilave edilir ve hemen kuvvetle çalkalanır, 24 saat dinlendirilir sonra kuru süzgeç kağıdından küçük şişelere süzülür. Ağzı kapatılır, etüvde 150°C de 2 saat sterilize edilir.

Steril nötral zeytinyağı ile hazırlanan preparatlar

a) Testosteron propiyonat enjeksiyonluk preparatı

Testosteron propiyonat .....:... 25 mg/mL

1 mL'lik ..... amp. hazırlayınız.

Sterilizasyon: Kuru ısı

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

b) Fenol enjeksiyonluk çözeltisi

Fenol % 5 (a/h)

1 mL'lik ..... amp. hazırlayınız.

Sterilizasyon: Kuru ısı

6- a) Sodyum fenobarbital enjeksiyonluk çözeltisi (BP 1988)

Sodyum fenobarbital ..... 20 g

Propilen glikol..... 90 mL

Enjeksiyonluk su ..... 10 mL

1 mL'lik..... amp. hazırlayınız. (pH 10 . 0 -11.0)

Sterilizasyon: Otoklav

Propilen glikol ve enjeksiyonluk su karışımında sodyum fenobarbital çözündürülür.

b) Pediatrik digoksin enjeksiyonluk çözeltisi (BP 1988)

Digoksin ..... 10 mg

Etanol (% 80) ..... 12.5 mL

Propilen glikol..... 40 mL

Sitrik asit monohidrat ..... 75 mg

Sodyum fosfat ..... 0.45 g

Enjeksiyonluk su ..... y.m.100 mL

1 mL'lik.....amp. hazırlayınız.

(pH 6.7-7.3)

Digoksin etanolde çözündürülür, sırasıyla propilen glikol ve sitrik asit monohidrat ile sodyum fosfatın sudaki çözeltisi ilave edilir ve enjeksiyonluk su ile istenilen hacme tamamlanır.

Sterilizasyon: Otoklav

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

7- Parenteral süspansiyon

Kortizon asetat enjeksiyonluk süspansiyonu

Mikronize kortizon asetat	2.5 g
Polisorbat 80	0.4 g
Sodyum CMC	0.5 g
Sodyum klorür	0.9 g
Benzil alkol	0.9 g
Enjeksiyonluk su	y.m.100 mL

Hazırlanışı: Genel süspansiyon hazırlama yöntemine göre hazırlanır.

Sterilizasyon: Aseptik şartta hazırlanır.

8- Parenteral emülsiyon

a)

Soya veya pamuk yağı	100 g
Lesitin	12 g
Tokoferol asetat	0.1 g
Sorbitol	25 g
Tampon çözelti (pH 6.8)	y.m. 1000 g
2 mL' lik	amp. hazırlayınız.

Sterilizasyon: Otoklav

b)

	%
Soya yağı	10.0
Dekstroz	4.0
Emülsifiyan *	3.0
Su y.m.	100.0

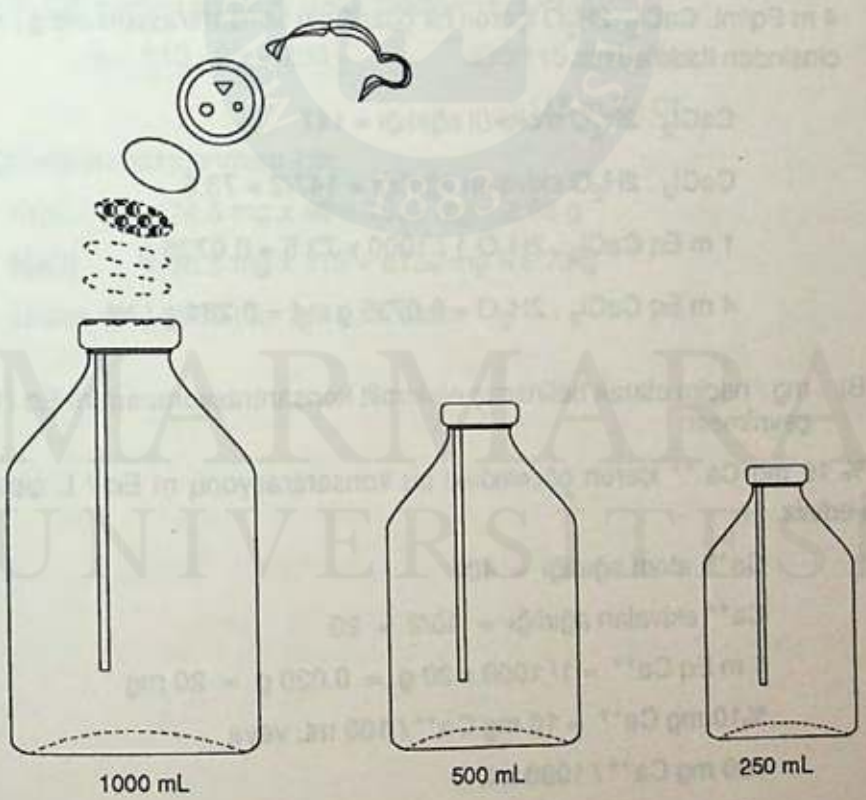
95° deki sulu faz 95° deki yağlı faza ilave edilir ve mekanik olarak 45 dakika karıştırılır.

Sterilizasyon: Otoklav

*(Lesitin + Pluronic F.68, HLB 10]

Elektrolit çözeltileri

Elektrolit çözeltileri vücuttaki elektrolit ve sıvı dengesindeki bozuklukların tedavisinde kullanılan büyük hacimli çözeltilerdir (Şekil 24). Hazırlanışları ve kontrolları diğer enjeksiyonluk preparatlar gibidir. Bu çözeltilerdeki elektrolit konsantrasyonu fiziksel birimlerle, örneğin g / 100 mL olarak ifade edildiğinde çözeltinin kimyasal değeri hakkında doğrudan fikir vermez, bu ifadeden mevcut iyon sayısı ve bu iyonların taşıdığı yük anlaşılmaz. Bu nedenle kimyasal bir birim olan miliekivalan kullanılır, bu birim elektrolit çözeltisindeki iyonik yüklerin toplam sayısının bir ölçüsüdür, iyonların değerini de hesaba katar.Bir miliekivalan (m Eq), bir elektrolitin ekivalan gram ağırlığının binde birine eşit olan miktarının mg cinsinden ifadesidir.



Şekil 24: Farklı Büyüklükte İnfüzyon Şişeleri

$$\text{1 iyonun 1 ekivalan gramı} = \frac{\text{iyon ağırlığı}}{\text{iyon değeri}}$$

$$\text{1 molekülün 1 ekivalan gramı} = \frac{\text{molekül ağırlığı}}{\text{iyon sayısı x iyon değeri (katyon veya anyon)}}$$

Hesaplama örnekleri

A) m Eq/ hacim olarak belirtilmiş elektrolit konsantrasyonunun mg / hacim'e çevrilmesi:

4 m Eq/mL $CaCl_2 .2H_2O$ içeren bir çözeltinin konsantrasyonunu g / mL cinsinden ifade ediniz.

$CaCl_2 . 2H_2O$ molekül ağırlığı = 147

$CaCl_2 . 2H_2O$ ekivalan ağırlığı = 147/2 = 73.5

1 m Eq $CaCl_2 . 2H_2O$ 1 / 1000 x 73.5 = 0.0735 g

4 m Eq $CaCl_2 . 2H_2O$ = 0.0735 g x 4 = 0.284 g / mL

B) mg / hacim olarak belirtilmiş elektrolit konsantrasyonunun m Eq / L'ye çevrilmesi:

% 10 mg Ca^{++} içeren çözeltideki bu konsantrasyonu m Eq / L cinsinden ifade ediniz.

Ca^{++} atom ağırlığı = 40

Ca^{++} ekivalan ağırlığı = 40/2 = 20

1 m Eq Ca^{++} = 1/ 1000 x 20 g = 0.020 g = 20 mg

%10 mg Ca^{++} = 10 mg Ca^{++} / 100 mL veya

100 mg Ca^{++} / 1000 mL

100 mg / 20 = 5 m Eq / 1L

C) Elektrolit çözeltilerini izoozmotik hale getirmek için çözeltilerin iyonik konsantrasyonları yardımı ile hesaplama:

Kan plazması 155 mEq katyon ve 155 mEq anyon içerir, iyonik konsantrasyonu 310 m Eq/L dir. İzoozmotik çözelti hazırlamak için aşağıdaki eşitlik kullanılır:

$$b = 310 - a$$

b = İzoozmotik dengeyi sağlamak için ilave edilecek maddenin ekivalan değeri

a = Mevcut maddenin litredeki ekivalan değeri

40 m Eq / L K^+ ve 40 m Eq / L Cl^- iyonu içeren çözeltiyi izoozmotik hale getirmek için gerekli sodyum klorür miktarını bulunuz.

$b = 310 - 80 = 230$ 230:115 m Eq Na^+

115 m Eq Cl^-

Çözeltinin hazırlanması için;

KCl : 74.5 mg x 40 = 2980 mg = 2.98 g

NaCl : 58.5 mg x 115 = 6730 mg = 6.73 g

Distile su : 1000 mL için y.m. alınır.

Formül	İyon	Değerliği	Atom veya formül ağırlığı	Miliekivalan ağırlığı (mg)
Na^{+}	Sodyum	1	23	23
K^{+}	Potasyum	1	39	39
Ca^{++}	Kalsiyum	2	40	20
Mg^{++}	Magnezyum	2	24	12
NH_4^{+}	Amonyum	1	18	18
Li^{+}	Lityum	1	7	7
Cl^{-}	Klorür	1	35.5	35.5
HCO_3^{-}	Bikarbonat	1	61	61
SO_4^{--}	Sülfat	2	96	48
CO_3^{--}	Karbonat	2	60	30
$H_2PO_4^{-}$	Fosfat	1	97	97
HPO_4^{--}	Fosfat	2	96	48
$C_2H_3O_2^{-}$	Asetat	1	59	59
$C_6H_5O_7^{---}$	Sitrat	3	189	63
$C_6H_{11}O_7^{-}$	Glukonat	1	195	195
$C_3H_5O_3^{-}$	Laktat	1	89	89

Tablo 11: Bazı önemli iyonlara ait değerler

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

PREPARAT ÖRNEKLERİ

1- a) Aşağıdaki formülü % a/h olarak ifade ediniz.

Sodyum iyonu (Na^+) ..... 147 mEq
Potasyum iyonu (K^+) ..... 4 mEq
Kalsiyum iyonu (Ca^{++}) 4 mEq
Klorür iyonu (Cl^-) ..... 155 mEq
Enjeksiyonluk su ..... y.m.1 L
..... mL hazırlayınız.

b) 70 mEq sodyum, 2 mEq potasyum, 4 mEq kalsiyum ve 76 mEq klorür içeren 500 mL intravenöz çözelti hazırlayınız.

2- a)

	% a/h
Disodyum hidrojen fosfat	0.179 g
Sodyum klorür	0.059 g
Potasyum klorür	0.224 g
Magnezyum klorür	0.051 g

Yukarıdaki çözeltiyi miliekivalan (mEq) cinsinden ifade ediniz ..... ve mL hazırlayınız.

b)

Kalsiyum klorür $2H_2O$ ..... 8.11 g
Magnezyum klorür $6H_2O$ ..... 5.34 g
Potasyum klorür ..... 5.22 g
Sodyum klorür..... 204.55 g
Sodyum asetat $3H_2O$ ..... 181.00 g
Distile su.....y.m.1000.00 mL

Yukarıdaki hemodializ çözeltisinden 100 mL hazırlayınız.

1-Çözeltinin pH'sını ölçünüz ve sonra laktik asit veya sodyum hidroksit çözeltisi ile pH yı 7.2 - 7.5 arasında olacak şekilde ayarlayınız.

2-Bu çözeltinin 100 mL'sini distile su ile 35 defa seyreltiğinizde içinde bulunan iyonların konsantrasyonunu mEq/L olarak hesaplayınız.

GÖZE UYGULANAN ÇÖZELTİLER

Oftalmik çözeltiler göze uygulanan steril çözeltilerdir, göz damlası veya göz banyosu şeklinde kullanılırlar. Göz damlalarının hacmi genellikle 10 mL'yi geçmez. Oftalmik çözeltiler genel olarak parenteral çözeltiler gibi hazırlanırlar. Göz yaşı sıvısının pH sı 7.3-7.7 dir ve kan sıvısı ile izoozmotiktir. Oftalmik çözeltilerin izotonik ve izohidrik olması istenir. İzotoni ayarı parenteral preparatlarda kayıtlı olan yöntemlerle yapılır, izotoni ayarı için sodyum klorür ve borik asit kullanılır.

Bazı maddeler göz pH'sında stabil değildir veya bu pH'da çözünmezler. Bu gibi durumlarda maddeyi stabil olduğu ve en iyi biyoyararlanım göstereceği pH ya ayarlamak gerekir. Çözeltinin gözde daha uzun süre kalabilmesi için viskozite arttırıcı maddeler (MC, HPMC, PVA, PVP) ilave edilir. Metil selüloz ısı ile çökebilir, bu nedenle metil selüloz içeren çözeltiler ısı ile sterilize edilmemelidir. Oftalmik çözeltilerde kullanılan koruyucu maddeler formüldeki maddelerle geçimli olmalı ve stabiliteyi bozmamalıdır. Kullanılan başlıca koruyucular; benzalkonyum klorür (% 0.01), klorhekzidin asetat (% 0.01), parabenler (% 0.01-0.02), klorkrezol (% 0.05) ve klorbutanol (% 0.5) dur.

Yaralı göze uygulanacak preparatlar tek dozluk olmalıdır. Çok dozluk oftalmik çözeltilere koruyucu madde ilave edilmesi gerekir. Oftalmik preparatlarda sterilite çok önemlidir. Eğer etken madde ısıya dayanıksız ise bu preparatların sterilizasyonu steril şartlarda filtrasyon tekniği ile yapılır. Ayrıca çözeltilerin doldurulacağı kaplar ve kapaklar parenteral preparatlar kısmında belirtildiği gibi temizlenmelidir.

BURUN DAMLALARI

Küçük hacimli steril, izotonik sulu çözeltilerdir. Burun mukozasının tampon kapasitesi zayıf olduğu için pH' nın 6.8' e ayarlanması uygundur. Selüloz türevleri ile viskozite ayarlanabilir. Lokal etki için antibiyotik, antienflamatuvar ve dekonjestan maddeler kullanılır.

KULAK DAMLALARI

Dış kulağa damlatılarak uygulanan çözeltilerdir. Çözücü olarak su, gliserin, propilen glikol veya alkol/su karışımı kullanılır. En çok kullanılan maddeler antibiyotik, antiseptik, temizleyici ve yağ yumuşatıcılardır.

PREPARAT ÖRNEKLERİ

1-

Homatropin hidrobromür ..... % 1 (% 1-5)
M. Ft. Collyr.....mL

2- a)

Atropin sülfat ..... 0.25 g
Klorhekzidin asetat..... 0.05 g
Sodyum klorür ..... y.m.
Distile su ..... y.m.50 mL
M.Ft .Collyr..... mL

b)

	% a/a
Epinefrin hidroklorür	0.5
Çinko sülfat	0.3
Distile su.	y.m.

M. Ft. Collyr.....g

3- Göz banyosu
İzotonik borik asit çözeltisi
..... mL hazırlayınız.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

4- Efedrin hidroklorür burun damlası

Efedrin hidroklorür..... 0.5 g
Sodyum klorür..... 0.5 g
Klorbutol..... 0.5 g
Distile su y.m.100.0mL
.....mL hazırlayınız.

5- a) Benzokain - antipirin kulak damlası

Antipirin..... 0.2 g
Benzokain ..... 0.05 g
Gliserin..... 10.0 g
.....g hazırlayınız.

Hafif ısıtılmış gliserinle çalışılır.

b) Alüminyum asetat içeren kulak damlası(Burow çözeltisi) (BP 1988)

Alüminyum sülfat..... 225 g
Asetik asit (%33) ..... 250 mL
Tartarik asit ..... 45 g
Kalsiyum karbonat ..... 100 g
Distile su ..... 750 mL
..... mL hazırlayınız.

Alüminyum sülfat 600 mL suda çözündürülür, sonra asetik asit ve kalsiyum karbonat ilave edilip karıştırılır, geri kalan su ilave edilir. Serin yerde en az 24 saat arasıra çalkalayarak bekletilir, süzülür, tartarik asit ilave edilerek karıştırılır.

c) Sodyum bikarbonat içeren kulak damlası (BP 1988)

Sodyum bikarbonat 5g
Gliserin..... 30 mL
Taze kaynatılıp soğutulmuş
distile su..... ..... y.m.100 mL
.....mL hazırlayınız.

(Taze hazırlanmalıdır)

STABİLİTE

Stabilite, ilaç olarak kullanılan bir preparatın hazırlanışından kullanılışına kadar geçen sürede sabit kalmasını sağlamaktır.

İlaç stabilitesini saptamada uygulanan yöntemleri

1- Hızlandırılmış stabilite testleri

2- Uzun süreli stabilite testleri

3- Takip stabilitesi

olarak 3 grupta toplayabiliriz.

Bu testlerden hızlandırılmış stabilite testleri laboratuvar pratiklerinde uygulanarak değişik maddelerin stabilitesi araştırılacaktır.

Hızlandırılmış Stabilite Testleri

Değişik formüllerin stabilite açısından değerlendirilmesi, fiziksel ve kimyasal değişimlerin erken safhada belirlenmesi amacı ile kısa süreli hızlandırılmış stabilite testleri uygulanır. Hızlandırılmış testlerde reaksiyon kinetiklerinden yararlanılarak etken maddenin preparattaki parçalanması izlenir. Reaksiyon kinetikleri, bir reaksiyonun aşamalarını, bunların oluş hızlarını, bu hız üzerine komponentlerin ve reaksiyon ürünlerinin konsantrasyonlarının, ayrıca sıcaklığın, basıncın, çözücünün, katalizörlerin etkisini araştıran bir konudur. Bir reaksiyonun hızı, bu reaksiyona giren maddelerin kimyasal değişime uğrama süresidir. Kinetik yönden kimyasal reaksiyonlar sıfırıncı, birinci, ikinci ve üçüncü derece reaksiyonlar olarak gruplandırılır. Reaksiyon derecelerine ilişkin formüller Tablo 12 de gösterilmiştir.

Reaksiyon dereceleri	Linear Şekil	k	t_{50}	t_{90}
Sıfırıncı	$C = C_0 - k_0 . t$	$kons^{-1}.zaman^{-1}$	$\frac{0.5\ C_0}{k_0}$	$\frac{0.1\ C_0}{k_0}$
Birinci	$\log C = \log C_0 - \frac{kt}{2.303}$	$zaman^{-1}$	$\frac{0.693}{k}$	$\frac{0.105}{k}$

Tablo 12: Reaksiyon Dereceleri

Sıcaklık, ışık, çözücü gibi pek çok faktör maddelerin reaksiyon hızını etkileyebilir.

Sıcaklığın Etkisi; etken maddenin stabilitesine sıcaklığın etkisini saptamada en uygun yol Arrhenius'un kantitatif yöntemidir.

Arrhenius eşitliği aşağıda gösterildiği şekilde;

$$k = A . e^{-Ea/RT}$$

veya $$\log k = \log A - \frac{Ea}{2.303\ RT}$$

k = Hız sabitesi

A = Frekans faktörü

Ea = Aktivasyon enerjisi (k cal . mol^{-1})

R = Gaz sabitesi (1.987 $cal.mol^{-1}$. $derece^{-1}$)

T = Absolü sıcaklık (Kelvin)

olarak ifade edilebilir.

Diğer taraftan

$$\log \frac{k}{k_1} = \frac{Ea}{2.303\ R} \cdot \frac{(T_2 - T_1)}{(T_1 \cdot T_2)}$$

eşitliği kullanılarak gerektiğinde, yüksek sıcaklıktaki (k) değeri bulunduğunda oda sıcaklığındaki (k) değeri veya iki farklı temperatürdeki hız sabitesi bilindiğinde Ea değeri hesaplanabilir.

Stabilitede analiz yöntemi geliştirilmesi stabilite çalışmalarında önemlidir, analiz yöntemi geliştirilmesinde 3 yaklaşım söz konusudur.

1- Molekülün parçalanan kısmı ölçülür.

2- Parçalanma ürünü veya ürünleri saptanır.

3- Parçalanmadan kalan ilaç maddesi ölçülür.

ASETİL SALİSİLİK ASİT STABİLİTESİNİN ARAŞTIRILMASI

Asetil salisilik asit..... 2 g
Sodyum asetat..... 2 g
Distile su ..... y.m.100 mL

Asetil salisilik asit çözeltisi yukarıdaki formülde olduğu gibi hazırlanıp kapaklı erlene aktarılır. Bu çözeltiden herbiri 100 mL olacak şekilde kapaklı erlenlere yerleştirilip 80° ± 1 deki su banyosu ve 60° ± 1 deki etüve yerleştirilir. Zaman kaydedilir ve sıcaklığı sürekli kontrol edilerek sabit kalması sağlanır. Oda sıcaklığındaki çözeltide miktar tayini yapılarak asetil salisilik asit miktarı saptanır (USP XXII). Bu miktar başlangıçtaki asetil salisilik asit konsantrasyonudur. Farklı temperatürlerde bekletilen çözeltilerden birer saatlik aralıklarla örnek alınıp asetil salisilik asit miktarları hesaplanır.

ASETİL SALİSİLİK ASİT MİKTAR TAYİNİ

10 mL asetil salisilik asit çözeltisine birkaç damla fenolftalein çözeltisi ilave edilir ve ayarlı 0.1N NaOH ile titre edilir. Sarf edilen alkali miktarından asetil salisilik asit miktarına geçilir. Reaksiyonun başında gereken 0.1N NaOH miktarı a ise reaksiyon sonunda 2a olacaktır. Hidrolize olmuş ve olmamış asetil salisilik asit için gereken ise b dir. Buna göre herhangi bir (t) anındaki asetil salisilik asit miktarı ise

$$\frac{2a - b}{a} \times 100 \text{ dür.}$$

Zamana karşı asetil salisilik asit konsantrasyonu grafikte işaretlenir, reaksiyon derecesi ve reaksiyon hız sabitesi saptanır. 60° ve 80°deki verilerden hareketle Arrhenius eşitliğinden yararlanılarak asetil salisilik asidin oda temperatüründeki reaksiyon hız sabitesi ve raf ömrü saptanır.

DİSTİLE SUDA YAPILAN KONTROLLER (TF 1974)

Özellikleri: Berrak, renksiz, kokusuz ve lezzetsiz sıvı

Reaksiyon : 10 mL 'sine 2 damla metil kırmızısı TS ilave edilir. Kırmızı renk olmamalıdır. 10 mL'sine 5 damla bromtimol mavisi TS ilave edilir. Mavi renk olmamalıdır.

Kalsiyum : 100 mL' sine 2 mL amonyum oksalat TS ilave edilir. Bulanıklık olmamalıdır.

Bakır, demir ve kurşun : 100 mL' sine bir damla sodyum sülfür TS ilave edilir. Berrak ve renksiz kalmalıdır.

Klorür : 10 mL sine1 mL gümüş nitrat TS ilave edilir ve 5 dakika bekletilir, çözelti berrak ve renksiz kalmalıdır.

Nitrat : 5 mL difenilamin TS üzerine, tabaka teşkil edecek şekilde 5 mL distile su koyulur, iki tabakanın temas ettiği satıhda mavi renk hasıl olmaz.

Nitrit : Renksiz camdan silindirik bir kaba 50 mL distile su koyulur, 2 mL sülfanilik asit TS ve 2 mL difenilamin asetat TS ilave edilir ve karıştırılır, kap beyaz bir satıh üzerine koyulur ve ekseni istikametinde bakılır; beş dakika zarfında pembe renk görülmez.

Sülfat : 10 mL' sine 1 mL baryum klorür TS konulur. 5 dakika bekletilir. Sıvı berrak ve renksiz kalmalıdır.

Amonyak : 50 mL' sine 2 mL alkalen potasyum merküri iyodür TS ilave edilir, beyaz bir satıh üzerine konmuş bir Nessler tübünde bakılır, renk 2 mL dilüe amonyum klorür(Nessler) TS ilave edilmiş 50 mL amonyaksız su R ' nin aynı şartlar altında verdiği renkten daha koyu değildir.

Karbon dioksit : 25 mL' sine 25 mL kalsiyum hidroksit TS ilave edilir. Karışım 5 dakika müddetle berrak kalmalıdır.

Okside olabilen madde :100 mL' si 10 mL dilüe sülfürik asit R ve 0.5 mL 0.01 N potasyum permanganat ile üç dakika kaynatılır. Renk tamamen kaybolmamalıdır.

Uçmayan artık : Su banyosunda kuruluğa kadar uçurulduğunda yüzde 0.001 a/h den fazla artık bırakmaz.

AMBALAJ MATERYALİ KONTROLU

Cam Kapların Kontrolü (USP XXII)

Cam kapların kimyasal direnç açısından kontrolü:

Tabloda farmakopede kayıtlı preparatları ambalajlamak için kullanılan cam kapların sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tip	Genel Tanım	Deney Tipi	Deney sonuçlarına göre sınırlar	
			Hacim* (mL)	0.02 N asit (mL)
I	Yüksek dirençli borosilikat camı	Toz edilmiş cam	Tüm	1.0
II	İşlem görmüş soda-kireç camı	Su etkisi	100 veya daha az	0.7
			100den fazla	0.2
III	Soda-kireç camı	Toz edilmiş cam	Tüm	8.5
NP (parenteral olmayan)	Genel amaçlı soda-kireç camı	Toz edilmiş cam	Tüm	15.0

Tablo 13: Cam kapların sınıflandırılması

* Hacim ağzına kadar dolu kabın kapasitesidir.

Cam tipleri:

Tabloda verilen cam tiplerinden Tip 1, yüksek dirençli borosilikat camıdır ve genellikle parenteral amaçlı preparatlar için kullanılır. Tip 1 veya Tip 2 cam alkali olmayan soda-kireç camıdır ve genellikle asit ve nötral parenteral preparatları koymak için kullanılır. Tip 1 veya Tip 2 cam kaplara (stabilite verilerine göre uygun bulunanlara) alkali özellikteki parenteral preparatlar koyulur. Tip 3 soda-kireç camı kaplar genellikle parenteral preparatlar için kullanılmazlar, ancak stabilite test sonuçları, Tip 3 cam kapların içine konulan parenteral preparatlar için uygun olduğunu gösterdiğinde bu sınıflamanın dışında tutulurlar. Tip NP (parenteral olmayan) cam kaplara ise parenteral olmayan oral ve topikal preparatlar koyulur.

Reaktifler :

Yüksek saflıkta su: Bu suyun 25°deki elektriksel iletkenliği 0.15 µho/cm den daha fazla olmamalıdır. Saf su için belirtilen ağır metal testlerine uygunluk göstermeli ve bakır içermemelidir.

Metil kırmızısı çözeltisi: 24 mg metil kırmızısı sodyum tuzu suda çözündürülür ve 100 mL'ye tamamlanır. Gerekirse 0.02 N sodyum hidroksit ile nötralize edilir veya 0.02 N sülfürik asit ile asitlendirilir. 5 damla reaktif damlatılmış ve pH'sı 5.6 olan yüksek saflıktaki suyun renk değişimi için gerekli 0.02 N NaOH miktarı 0.02 mL' den fazla olmamalıdır.

Toz edilmiş cama uygulanan deney

Aşağıdaki deney ilk defa kullanılacak cam kaplara uygulanır. Rasgele seçilen altı veya daha fazla cam kap saf su ile iyice çalkalanır ve kuru, temiz hava akımında kurutulur. Cam kaplar yaklaşık 25 mm büyüklüğünde parçalara toz edilir. 100 g parçalanmış cam üç eşit kısma ayrılır. Bir kısmı çelik bir havana konur ve çekiç ile ezilir, 20 No'lu elekten geçirilir. Geri kalan kısımlar da ayrı ayrı aynı işleme tabi tutulur.Kısa bir süre elemeyi takiben 20 No'lu ve 40 No'lu eklerden aktarılan cam tozları tekrar ezilir ve bir önceki şekilde elenir. Bu ezme ve eleme işlemi tekrar edilir. Eleklerin altındaki kapta toplanan cam tozları (parçaları) mekanik vibratör çalkalayıcıda 5 dakika veya el ile aynı süre elenir. 5 No'lu eleğin üstünde kalan ve 10 g dan fazla olan toz edilmiş cam, kapalı bir kaba alınır ve deney yapılana kadar bir desikatörde bekletilir.

Cam parçaları parlak yüzeyli bir kağıt üzerine yayılır ve ezme sırasında havandan bulaşabilecek demir tozları bir mıknatıs ile uzaklaştırılır. Toz edilen cam dirençli camdan imal edilmiş 250 mL lik bir erlene aktarılır ve 6 kez 30 mL aseton ile yıkanır. Her seferinde aseton ile 30 saniye çalkalanır ve aseton dikkatlice aktarılır. Yıkama sonucunda cam tozu, aglomerlerinden ve yüzeye yapışmış küçük parçacıklardan arındırılmış olmalıdır. 20 dakika 140°de kurutulur ve darası alınmış bir kaba aktarılır ve bir desikatörde bekletilir. Kurutmayı takiben 48 saat içinde deney uygulanmalıdır.

Deney:

İçinde yüksek saflıkta su bulunan bir erlen 90° lik su banyosunda en az 24 saat veya 121°de bir saat bekletildikten sonra deney için kullanılmalıdır. Bu erlene tam tartılmış 10.0 g toz edilmiş cam konur ve 50 mL yüksek saflıkta su ilave edilir. Aynı şekilde tanık çözelti hazırlanır. Erlenlerin ağzı ters çevrilmiş beher ile kapatılır. Beherin dibi erlenin ağzına tam oturmuş olmalıdır ve beherler aşağıda erlenler için anlatıldığı gibi hazırlanmalıdır.

Erlenler otoklava yerleştirilir ve 121° ± 2 °de 30 dakika tutulur. Otoklavdan çıkarılan erlenler akar su altında soğutulur ve içlerindeki su temiz bir kaba aktarılır ve bakiye toz edilmiş cam 4 kez 15 mL yüksek saflıkta su ile yıkanır. Yıkama suları daha önce aktarılan suya ilave edilir. 5 damla metil kırmızısı çözeltisi konur ve hemen 0.02 N sülfürik asitle titrasyon yapılır. Titrasyon çözeltisinin tamamı 10 mL' den az ise mikro büret kullanılır.

10 g toz edilmiş cam için harcanan 0.02 N sülfürik asit miktarı, tanık çözeltiye göre düzeltme yapılarak saptanır. Harcanan miktardan Tablo da verilen sınırlara göre camın tipi belirlenir.

121° hidrolitik direnç testi

Deney:

Rastgele seçilmiş üç veya daha fazla sayıdaki kap yüksek saflıktaki su ile iki kere iyice çalkalanır. Kap hacminin % 90 ı yüksek saflıkta su ile doldurulur ve yukarıdaki işlem "kapların kapatılması" bölümünden itibaren uygulanır. Otoklav süresi 30 dakika yerine 60 dakika olmalıdır. Kapların içindeki su 100 mL'lik bir mezürde toplanır. 250 mL'lik bir erlene aktarılan bu suya 5 damla metil kırmızısı çözeltisi ilave edilir ve 0.02 N sülfürik asitle titre edilir. Otoklavdan çıkarmayı ta-

kiben 60 dakika içinde titrasyon işleminin tamamlanmış olması gerekir. 100 mL yüksek saflıkta su ile tanık deney aynı şekilde yapılır. 0.02 N sülfürik asitten kullanılan miktardan tanık deney için harcanan miktar çıkarıldıktan sonra kalan hacim deneyde kullanılan cam tipi için harcanan miktardır. Tabloda verilen hacme uygun olmalıdır.

Arsenik aranması: Hacimleri 35 mL su alabilecek Tip 1 cam kaplar veya daha küçük kaplar söz konusu ise 35 mL su alabilecek şekilde birkaç Tip 1 cam kap kullanarak deney suyu hazırlanır. Bu suya 121°deki hidrolitik direnç deneyi uygulanır. Sınır 0.1 ppm olmalıdır.

Plastiklere Uygulanan Fizikokimyasal Deneyler

Plastiklerin fiziksel ve kimyasal özelliklerini saptamak için yapılan kontrollerdir. Bu deneyler için plastikler aksi belirtilmedikçe saf su ile ve 70 ° de ekstre edilir ve bu ekstraksiyon çözeltisinde kontroller yapılır.

Test:

Örnek hazırlama: Homojen bir plastikten, 20 mL ekstraksiyon sıvısı için iki yüzünün toplamı l20 cm^2 olan bir parça alınır. Bu parça mümkün olduğu kadar muntazam bir şekilde 3 mm genişliğinde ve 5 cm uzunluğunda parçalara bölünür ve 250 mL'lik Tip1 cam kapaklı bir mezüre konur, üstüne l50 mL saf su ilave edilir. 30 saniye çalkalanır, su aktarılarak alınır, ikinci bir yıkama yapılır.

Hazırlanan örnek bir ekstraksiyon kabına alınır ve belirtilen miktarda ekstraksiyon sıvısı ilave edilir. 70° lik su banyosunda 24 saat ısıtılır, sonra 20° ye soğutulur. Tampon kapasitesini ölçmek için, uygun bir kaba bu sıvıdan pipetle 20 mL aktarılır. Geri kalan ekstraksiyon sıvısı temiz bir kaba alınır ve ağzı kapatılır. Tanık çözelti söz konusu olan deneylerde saf su kullanılır.

Uçucu olmayan artık tayini: Asitle temizlenmiş iki silisyum krözeden birine 50 mL ekstraksiyon sıvısı diğerine tanık çözelti konur.Uçucu kısımlar su banyosunda buharlaştırılır. Eğer yağlı bir artık söz konusu ise buharlaştırma ve kurutma sırasında yağlı kısmın kröze çeperlerine bulaşmamasına dikkat edilir, gerekirse sıcaklık düşürülür.105°de bir saat kurutulur.

İki çözelti arasındaki artık farkı 15 mg dan fazla olmamalıdır.

Kömürleşme artığı: Her iki krözedeki artık üzerine gerekirse sülfürik asit ilave ederek kömürleştirme yapılır. İki artık arasındaki fark 5 mg dan fazla olmamalıdır.

Ağır metallerin aranması: Ekstraksiyon sıvısından 20 mL pipetle alınır, gerekirse süzülür ve renk karşılaştırması yapılacak 50 mL'lik tüpe konur. pH 3.0 ve 4.0 e N asetik asit veya 6 N amonyum hidroksit kullanarak ve pH kağıdı ile kontrol edilerek ayarlanır. Su ile 35 mL'ye seyreltilir ve karıştırılır. Diğer bir renk karşılaştırma tübüne 2 mL standart kurşun çözeltisi konur ve 20 mL tanık çözelti ilave edilir. 1 N asetik asit veya 6 N amonyum hidroksit çözeltisi ile pH 3.0 ve 4.0 'e pH kağıdı ile kontrol ederek ayarlanır. 35 mL su ile seyreltilir. Her iki tübe taze hazırlanmış 10 mL hidrojen sülfit TS ilave edilir ve su ile 50 mL'ye seyreltilir, karıştırılır. 10 dakika içinde ekstraksiyon çözeltisinde oluşacak kahverengi renk, standart kurşun çözeltisinden fazla olmamalıdır. Her iki tüp beyaz bir zemin üstüne tutularak incelenir.

Tampon kapasitesi: Ekstraksiyon çözeltisinin 20 mL'si 0.01 N hidroklorik asit veya 0.01 N sodyum hidroksit kullanarak potansiyometrik titrasyonla pH 7.0 ye ayarlanır. 20 mL boş deney aynı şekilde hazırlanır. Eğer iki çözelti titrasyonu için aynı titrasyon çözeltisi kullanılmışsa iki hacim arasındaki fark l0 mL'den fazla olmamalıdır. Eğer bir çözelti için asit, diğeri için alkali titrasyon çözeltisi kullanılmışsa ayrı ayrı harcanan iki hacmin toplamı 10 mL'den fazla olmamalıdır.

Polietilen Kapların Kontrolü (USP XXII)

Aşağıda anlatılan kontroller, yüksek dansiteli ve alçak dansiteli polietilenden hazırlanmış, katı ilaç şekillerini koymak için kullanılan kaplar içindir. Burada, polietilen kapların infrared ve termal analizleri, ışık ve su buharı geçirgenlik tayinlerinin dışındaki kontroller anlatılacaktır.

Ağır metal ve uçucu olmayan artık tayini:

Bu deney için örnekler "plastiklerin fizikokimyasal deneyleri" bölümündeki gibi hazırlanır, sadece her 20 mL ekstraksiyon sıvısı için kalınlığına bakılmaksızın 60 cm^2 polietilen kullanılır.

Ağır metallerin aranması: Plastiklerde anlatıldığı gibi yapılır.

Uçucu olmayan artık tayini: Plastikler bölümünde anlatıldığı gibi yapılır. Sadece tanık çözücü olarak, aşağıda anlatılan deneylerin her birindeki çözücü kullanılır. Eğer ekstraksiyon sıvısı olarak 70°deki su kullanılıyorsa bilinmeyen ve tanık arasındaki miktar farkı 12.0 mg, 70°de alkol kullanılıyorsa 75.0 mg, 50°de hekzan kullanılıyorsa yüksek dansiteli polietilenler için 100.0 mg, alçak dansiteli polietilenler için 350.0 mg'ı geçmemelidir. (Hekzanlar ve alkol alev alabileceği için deney su banyosu üzerinde hava akımı altında yapılmalı, artığı kurutma sırasında patlamayacak etüvler kullanılmalıdır.) Plastik ve polietilen kapların kontrolunda kullanılan reaktifler şunlardır:

Standart kurşun çözeltisi: 159.8 mg kurşun nitrat, içerisine 1 mL nitrik asit ilave edilmiş 100 mL suda çözündürülür ve su ile 1000 mL' ye tamamlanır. Kullanılacağı zaman 10.0 mL kurşun nitrat stok çözeltisi su ile 100.0 mL ' ye seyreltilir. Standart kurşun çözeltisi 10 µg/mL kurşun içerir.

Hidrojen sülfür çözeltisi: Soğuk su içinden H_2S geçirilerek doymuş hidrojen sülfür çözeltisi hazırlanır. Ağzına kadar dolu olarak, koyu renkli şişelerde saklanır. Kuvvetli H_2S kokusu olmadıkça ve aynı hacimde ferri klorür çözeltisine ilave edildiğinde çökelti vermedikçe kullanılmamalıdır. Soğuk ve karanlıkta saklanır.

Enjeksiyonluk Çözeltiler İçin Kullanılan Kauçuk Tıpaların Kontrolu (USP XXII)

Doğal veya sentetik kauçuk bir tıpa genellikle birçok maddenin karışımından hazırlanır. Yapılarına başlıca polimer, dolgu maddeleri, akselatörler, vulkanizasyon maddeleri ve pigmentler girer. Ancak kauçuk tıpaların özelliklerini sadece yapıya giren bu maddeler belirlemez. Hazırlanmaları sırasında uygulanan karıştırma, öğütme, kullanılan tozlama maddeleri, şekillendirme ve dinlendirme gibi işlemler de önemlidir. Ayrıca temizleme işlemi, temasta olduğu ortam ve saklama koşulları gibi bazı faktörler de kullanım amacına göre kauçuk tıpaları etkileyebilir. Dolayısıyla kauçuk tıpayı seçerken yapısına giren maddeler araştırılmalı, karsinojenik ve toksik maddelerin ilave edilmemiş olduğundan emin olunmalıdır.

USP XXII'ye göre kauçuk tıpalara in vitro, gerektiğinde in vivo biyolojik testler ve fizikokimyasal kontroller uygulanır. Burada sadece fizikokimyasal kontrollerden bahsedilecektir.

Fizikokimyasal kontroller

Fizikokimyasal deneyler ekstraksiyon yöntemine dayandığı için kauçuk tıpaların yüzey alanları önemlidir.

Ekstraksiyon sıvıları

A -Saf su

B -İlacın imalatında kullanılan sıvağ (Uygun olduğu durumda)

C -İzopropil alkol

Aletler:

Otoklav: 121 ± 2° de çalışan

Etüv : 105 ± 2° de çalışan

Geri çeviren soğutucu: 500 mL kapasiteli

Deney:

Örnek hazırlanması: Yüzey alanı 100 cm^2 olacak şekilde yeterli miktar kauçuk tıpa ekstraksiyon kabına konur. 300 mL saf su ilave edildikten sonra ağzı bir beherle kapatılır, 30 dakika 121° ± 0.5°de otoklavda tutulur. Bir çelik elek yardımı ile kauçuk tıpaların kaptan düşmemesi sağlanarak su aktarılır. Kauçuk tıpalar 100 mL su ile yavaşça çalkalanır ve çalkalama suyu dökülür. 100 mL saf su ile yıkama tekrarlanır. Boş kaplar da aynı işlemlere tabi tutularak tanık çözelti hazırlanır.

(A) Çözelti ile ekstraksiyon:

Hazırlanan kauçuk tıpalar yüzey alanı 100 cm^2 olacak şekilde uygun bir kaba konur ve 200 mL saf su ilave edilir. Kabın ağzı ters çevrilmiş bir beher ile

kapatılarak 2 saat 121°deki otoklavda ekstraksiyon yapılır. Belli süre beklenerek kabın içindeki sıvının ekstraksiyon sıcaklığına gelmesi sağlanır. Otoklav soğutularak oda sıcaklığına getirilir. Tanık çözeltiler de aynı şekilde hazırlanır.

(B) ve (C) çözücüleri ile ekstraksiyon:

Daha önce anlatıldığı gibi hazırlanan ve yüzey alanı 100 cm^2 olan kauçuk tıpalara 200 mL ekstraksiyon çözücüsü ilave edilerek 30 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtılır. Tanık çözelti de aynı şekilde hazırlanır.

Bulanıklık:

[(A), (B) veya (C) ekstraksiyon çözücüsü ile hazırlanan ekstraktlarda yapılır.]

Ekstrakttaki bulanıklık nefelometre ile saptanır. Bulanıklık tanık ile bilinmeyen çözelti arasındaki değer farkıdır ve Nephelos ünitesi ile belirtilir.

İndirgen madde:

(A) ekstraksiyon çözücüsü ile hazırlanan ekstraktlar kullanılır.

Kauçuk tıpaların bulunduğu kapları çalkalayarak 50 mL ekstraksiyon sıvısı uygun bir kaba aktarılır. 3 mL nişasta reaktifi ilave edilerek 0.01 N iyot çözeltisi ile titre edilir. Tanık ve bilinmeyen çözücü aynı işleme tabi tutulur. Aralarındaki fark 0.01 N iyodun mL' si olarak ifade edilir.

Ağır metal:

[(A) veya (B) ekstraksiyon çözücüsü ile hazırlanan ekstraktlara uygulanır.]

Bilinmeyen ve tanık çözeltiden 20 mL ekstraksiyon çözücüsü ve standart kurşun çözeltisinden 2, 6 ve 10 mL ayrı ayrı renk mukayese tüblerine konur. Her tübe 2 mL 1 N asetik asit ilave edilir ve saf su ile 25 mL'ye tamamlanır. Her tübe 10 mL taze hazırlanmış hidrojen sülfür çözeltisi ilave edilir, karıştırılır, 5 dakika bekletilir ve başaşağı çevrilerek beyaz bir zemin üzerinde incelenir. Tanık ve bilinmeyen çözeltideki ağır metal saptanır. Ağır metal miktarı bu iki çözelti arasındaki farktır.

pH değişimi:

[(A) veya (B) ekstraksiyon çözeltisi ile hazırlanan ekstraktlara uygulanır.] [(A) çözücüsü ile hazırlanan ekstrakta son konsantrasyon % 0.1 olacak şekilde potasyum klorür ilave edilir.]

(A) ve (B) ekstraktları potansiyometrik olarak titre edilir. Aynı şekilde (A) ve (B) tanık ekstraktları da gerekli düzeltmeler yapılarak titre edilir. pH değişimi boş ile bilinmeyen çözelti arasındaki farktır.

Total ekstraktlar:

[(A), (B) veya (C) çözücüleri ile hazırlanan ekstraktlara uygulanır.]

Darası alınmış buharlaştırma kaplarına 100 mL tanık ve bilinmeyen çözeltiden ayrı ayrı konur. Su banyosu üstünde [(C) ekstraksiyon çözücüsü ile hazırlanan ekstrakt)] veya 100° deki bir etüvde kuruluğa kadar tutulur. 105°de bir saat kurutulur, desikatörde bekletilerek soğutulur ve tartılır. Aşağıdaki formül yardımı ile total ekstrakt (mg) olarak hesaplanır:

$2 (W_u - W_B)$

W_u = Bilinmeyen çözelti ekstraktının bakiyesinin (mg) olarak ağırlığı

W_B = Tanık çözelti bakiyesinin (mg) olarak ağırlığı

CERRAHİ MALZEME KONTROLU

Hidrofil Pamuk Kontrolü (TF 1974)

Alkalenlik ve asitlik: 10 g pamuğa yeni kaynatılmış ve soğutulmuş 100 mL su emdirilir, bir cam çubukla bastırarak yirmibeşer mL , ayrı iki porselen kapsüle alınır, birine 3 damla fenolftalein TS, diğerine 1 damla metiloranj TS ilave edilir; her ikisinde de pembe renk görülmez.

Klorür; Sülfat; Kalsiyum; Redüktör maddeler: 10 g 100 mL su ile kaynatılır, süzülür, süzüntüye aşağıdaki testler tatbik edilir:

Klorür: 10 mL sine 0.5 mL gümüş nitrat TS ilave edilir; bulanıklık meydana gelmez.

Sülfat: 10 mL sine birkaç damla baryum klorür TS ilave edilir; derhal bulanıklık meydana gelmez.

Kalsiyum: 5 mL sine birkaç damla amonyum oksalat TS ilave edilir; derhal bulanıklık görülmez.

Redüktör maddeler: 10 mL sine 1 mL dilüe sülfürik asid R ve 3 damla potasyum permanganat TS ilave edilir; pembe renk en az beş dakika sabit kalır.

Yağ maddeleri: 10 g eter R ile tüketilir, eter uçurulur, artık 105° de yarım saat kurutulur, tartılır; artık, 0.030 g dan fazla değildir.

Boyar maddeler: Takriben 10 g dar bir perkolatör içine yerleştirilir, 50 mL ekstrakt elde edilinceye kadar etanol (% 95) R ile ekstraksiyon yapılır. 20 cm yüksekliğindeki ekstrakta üstten bakıldığı zaman ancak hafif sarımsı görülmeli fakat mavi veya yeşil renk görülmemelidir.

Kül miktarı: Yüzde 0.3 den fazla değildir.

Hidrofilliği: Yaklaşık 1000 mL lik, alçak bir kristalizuvar 15° deki su ile doldurulur. Bu suyun yüzeyine, takriben 0.5 g lık bir parça pamuk dikkatle koyulur. Pamuğun suya konulması ile bütün liflerinin ıslanarak su yüzeyini terk etmesi arasında geçen zaman ölçülür, bu süre on saniyeden fazla olmamalıdır.

Hidrofil Gazbezi (TF 1974)

Hidrofil gazbezi, yağı alınmış pamuk ipliği ile dokunmuş bir tülbenttir.

Özellikleri :Beyaz, çirişsiz, kokusuz, sağlam doku olmalıdır.

Atkı çözgü sayısı: Hidrofil gazbezinin iç kısmının üç ayrı yerinde yapılacak saymada; her bir santimetre karede atkı ipliği sayısı 10, çözgü ipliği sayısı 10 ve toplam atkı ve çözgü iplikleri sayısı 20 den az değildir.

Ağırlık: Bir metre karesinin ağırlığı, oda sıcaklığında altı saat bekletildikten sonra, en az 24 g dır.

Kuru artık; Asitlik; Alkalenlik; Klorür; Sülfat; Kalsiyum; Dekstrin veya nişasta: 10 g 150 mL su ile on beş dakika kaynatılır. Bezle beraber suyu, ağzında bir huni bulunan 250 mL lik bir balona aktarılır, cam baget yardımı ile huni içindeki bezin suyu sızdırılır, huni içindeki bez üzerinden geçirerek aynı balona iki defa 50 şer mL sıcak su ilave edilir. Balon ve içindeki sıvı soğutulur ve ekstrakt su ile 250 mL ye tamamlanır, iyi kalite süzgeç kağıdından süzülür, ilk süzüntünün birkaç mL si atılır.

Kuru artık: Ekstraktın 100 mL si su banyosunda uçurulur, 105° de sabit ağırlığa kadar kurutulur, tartılır; artık, 0.020 g dan fazla olmamalıdır (Hidrofil gazbezi üzerinden hesaplandığında, %0.50).

Asidlik : Ekstraktın 20 mL sine bir damla metiloranj TS koyulur; renk pembeye dönmez.

Alkalenlik: Ekstraktın 20 mL sine iki damla fenolftalein TS koyulur; renk pembeye dönmez.

Klorür: Ekstraktın 20 mL sine bir damla gümüş nitrat TS koyulur; hemen bir bulanıklık görülmez(çok hafif bir değişiklik gösterebilir).

Sülfat: Ekstraktın 20 mL sine iki damla baryum klorür TS koyulur; bir bulanıklık görülmez.

Kalsiyum: Ekstraktın 20 mL sine iki damla amonyum oksalat TS koyulur; hemen bir bulanıklık görülmez.

Dekstrin veya nişasta: Ekstraktın 25 mL sine bir damla iyot TS koyulur; kırmızı, mavi veya mor bir renk görülmez.

Boyalar: 10 g'ı dar bir cam perkolatöre yerleştirilir, 50 mL perkola elde edilinceye kadar etanol (% 95) R ile ekstraksiyon yapılır. Perkola, yüksekliği 20 cm olan cam bir kaba konarak üstten diklemesine bakılır; mavi veya yeşil renk görülmez (sarımsı renk görülebilir).

Eterde eriyebilen maddeler: 10 g' ı Soxhlet veya benzeri bir ekstraksiyon cihazına yerleştirilir. Beş saat eter R ile ekstraksiyon yapılır. Eter uçurulur, artık 105° de sabit ağırlığa kadar kurutulur, tartılır; artık 0.50 g dan fazla değildir.

Hidrofillik (Su emme hızı): Geniş ağızlı 500 mL lik bir beher su ile doldurulur. Hidrofil gazbezinin orta kısmından 1 g lık bir parça kesilir. Bu parça bir pens yardımı ile dört defa 2 ye katlanır (16 kat) ve beherdeki suyun üzerine yatay olarak 1 cm yükseklikten bırakılır. Bezin su üzerine bırakılması ile suya batması arasında geçen zaman, on saniyeden fazla değildir.

Plasterlerde Yapılan Kontroller

Dış görünüş: Plasteri gözle kontrol edip görülenler yazılır. Yapışkan maddenin bulaşıp bulaşmadığı kontrol edilir. Yapışkan karışım bezin diğer yerlerine geçmiş olmamalıdır.

Uzunluk: Belirtilen uzunluğun % 98'inden az olmamalıdır.

En: İstenilen enin 1.6 mm' sinden daha dar olmamalıdır. 20 cm uzunluğundaki bir parça kesilir ve temiz bir yerin üzerine düzgün bir şekilde yayılır. Bantın orta çizgisi boyunca eşit aralıklı beş yerinden genişliği ölçülür. Beş ölçümün ortalaması alınır.

Atkı ve çözgü sayısı: 5 cm uzunluğunda plaster kesilir. Beyaz bir kağıt üzerine 1 cm^2 lik bir kare açılır. Plasterin üzerine koyulur ve bir büyüteç yardımıyla bezin atkı ve çözgü adedi sayılır. 1 cm^2 deki atkı sayısı 22'den, çözgü sayısı 27 den az olmamalıdır.

Yırtılabilme: Plaster bir ucundan küçük bir ende yırtıldığı zaman, en az bir metresi takriben aynı ende düz olarak yırtılabilmelidir.

YUNAN ALFABESİ

A	α	Alfa
B	β	Beta
Γ	γ	Gama
Δ	δ	Delta
E	ε	Epsilon
Z	ζ	Zeta
H	η	Eta
Θ	θ	Teta
I	ι	İota
K	κ	Kappa
Λ	λ	Lambda
M	μ	Mü
N	ν	Nü
Ξ	ξ	Ksi
O	ο	Omikron
Π	π	Pi
P	ρ	Ro
Σ	σ	Sigma
T	τ	Tau
Y	υ	Upsilon
Φ	ϕ	Fi
X	χ	Şi
Ψ	ψ	Psi
Ω	ω	Omega

MARMARA ÜNİVERSİTESİ

LATİNCE KISALTMALAR

KISALTMA	LATİNCE	TÜRKÇE
aa. , A	ana	herbirinden
a.c.	ante cibum	yemekten önce
ad.	ad	tamamlayın
ad. oll. relat.	ad ollam relatum	geriye getirilecek kap
ad neutral	ad neutralisandum	nötralize olana kadar
ad part. dolent	ad partes dolentes	ağrılı yerlere
ad sat	ad saturandum	doymuş hale gelinceye kadar
ad. scat.	ad scatulam	karton kutu ile
ad. tert. vic.	ad tertiam vicem	üçüncü kez için
Add.	addendum	ilave edilecek
add	adde	ilave edilsin
a.h	alternis horis	iki saatte bir
a.j.	ante jentaculum	kahvaltıdan önce
a.m	ante meridiem	öğleden önce
agit	agita	çalkalayın, karıştırın
altern. d	alterno die	gün aşırı
altern. hor.	alterna hora	saat aşırı
amp	ampulla	ampul
ante	ante	önce
a.p	ante prandium	akşam yemeğinden önce
applic.	applicandus	uygulanacak
aq.	aqua	su
Aq.ad..	Aquam ad	kadar su
aq.bull.	aqua bulliens	kaynar su
aq.calid	aqua calida	ılık(veya sıcak)su
aq. comm.	aqua communis	içme suyu
aq. dest	aqua destillata	distile su
aq. ferv	aqua fervens	kaynar su
aq. font	aqua fontana	kaynak suyu
aq. gel.	aqua gelida	soğuk su
aq.pur.	aqua pura	saf su
ad.aur.	ad aurem	kulağa
aurist	auristillae	kulak damlası
b	bis	iki kez
baln	balneum	banyo
bid	biduum	iki gün

KISALTMA	LATİNCE	TÜRKÇE
bis d.	bis in d.	günde iki kez
bull.	bulliat	kaynasın
c.l.q.s.	cuilibet quantum sufficiat	yeterli miktarda verilsin
cap.	capsula	kapsül
chart.cerat	charta cerata	mumlu kağıt
chart	chartulla	kağıt paket
cito disp.	cito disponcetur	derhal kullanın
cib.	cibus	yemek
circ.	circa, circiter	yaklaşık, civarında
coch.	cochleare	kaşık dolusu
coch. amp.	cochleare amplum	çorba kaşığı
coch. mag.	cochleare magnum	büyük bir kaşık
coch. med.	cochleare medium	tatlı kaşığı
coch. parv.	cochleare parvum	çay kaşığı
cocts.	coctus	kaynatılmış
colat.	colatus	süzülmüş
colet.	coletur	süzülsün
collut.	collutorium	kollutuvar
collyr.	collyrium	kolir, göz damlası
conc.	concentratus	konsantre, derişik
consperg.	consperge	toz edin
conspers.	conspersus	pudra
corp.	corpori	vücuda
c.f.	cum formula	reçete formülü ile
d.	dosis	doz
d.	dies	gün
da. , det. ,dent.	da, detur, dentur	verin, veriniz
dand.	dandus	verilsin
d.d.	de die	günlük
dec. , decont.	decoctum	dekoksiyon
de. d.	de die	günlük
deglut.	deglutiatur	yutulsun
dent. ad. scat.	dentur ad scatulam	kutuya konulsun
det.	detur	verilsin
dieb. altern.	diebus alternis	gün aşırı
dil.	dilutus	seyreltik
dim.	dimidium	yarım, yarısı
d. in p. aeq.	divide in partes aequales	eşit parçalara böl
div.	divide	böl

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

KISALTMA	LATİNCE	TÜRKÇE
dol. urg.	dolore urgente	ağrı olduğunda
dolent. part.	dolenti parti	ağrıyan kısma
donec dol. exulav.	donec dolor exulaverti	ağrı geçinceye kadar
dos.	dosis	doz
d.p.	directione propria	tarif üzere
d.p.c.	dosi pedetentim crescente	doz derece derece artarak
d.s.	detur, signetur	verilsin ve etiketlensin
d. secund.	diebus secundis	her iki günde bir
d. seq.	die sequente	takip eden gün
d.t.d.	dentur tales doses	bu dozdan verilsin
dulc.	dulcis	tatlı
dup.	duplex	çift, iki katı
dur. dol.	durante dolore	ağrı varken
dx.	duplex	çift, iki katı
e.	ex , e	birinden
ead.	eadem	aynı
e.m.p.	ex modo praescripto	talimata göre
ejusd.	ejusdem	-nın aynı
emet.	emeticum	emetik , kusturucu
emp.	emplastrum	plaster , yakı
enem.	enema	enema , lavman
e paul. aq.	e paulo aquae	biraz suda
e quol. vehic. idon.	e quolibet vehiculo idoneo	uygun bir taşıyıcıda
esur.	esuriens	yemekten önce
ex aq.	ex aqua	suda
ex aq. coch. ampl.	ex aquae cochleari amplo	bir yemek kaşığı su içinde
ex paul.	ex paulo	biraz
exprim.	exprime	sıkın
ex.	extractum	ekstre
extempl.	extemplo	derhal
extend.	extende	yay, dağıt
f. ,ft.	fiat , fiant	yapılsın
f.m. , ft. mist.	fiat mistura	karışım yapılsın
f.s.a.	fiat secundum artem	mesleğe göre yapılsın
filtr.	filtra	filtre
fl.	fluidus	sıvı
flav.	flavus	sarı
fol.	folium	yaprak , folya
fort.	fortis	kuvvetli

KISALTMA	LATİNCE	TÜRKÇE
frust.	frustillum	küçük parça
frust.	frustillatim	küçük parçalar halinde
ft. pil.	fiat pilula	pilül yapılsın
ft. pulv.	fiat pulvis	toz yapılsın
garg.	gargarisma	gargara
gtt.	guttae	damla
guttat.	guttatim	damla damla , damla ile
guttur. appl.	gutturi applicandus	boğaza uygulanmak üzere
h.	hora	saat
h.d.	hora decubitus	gece yatarken
h.s.	hora somni	gece yatarken
hab.	habeat, habeantur	alsın, alınsın
hac noct.	hac notce	bu gece
i.c.	inter cibos	yemekler arasında
id.	idem	aynı
in d.	in dies	günden güne
inhal.	inhalatio	inhalasyon buğu
in loc. frig.	in loco frigido	serin bir yerde
in p. åeq.	in partes aequales	eşit parçalarda
inter noct.	inter noctem	geceleyin
infus.	infusa	infüzyon hazırla
int.	inter	arasında
jentac.	jentaculum	kahvaltı
ling.	lingua	dil
luc. p.	luce prima	sabah erken
m.	mane	sabahları
mass.	massa	pilül kütlesi
m.d.	more dicto	tarif üzere
M.D.S.	mices, da, signa	karıştır, ver ve etiketle
m.d.u.	more dicto utendus	tarif üzerine kullanılacak
m. et. v.	mane et vespere	sabah ve akşam
mens.	mensura	ölçü ile
m. ft. mist.	misce, fiat mistura	karışsın, karışımı yapılsın
m.s.	more solito	genellikle yapıldığı üzere
m.s.a.	mices sesundum artem	sanatınıza göre
mod.	modo	yazıldığı gibi
mod. praesc.	modo praescripto	yazıldığı gibi
mor.	more	reçetede yazıldığı gibi
moll.	mollis	yumuşak

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

KISALTMA	LATİNCE	TÜRKÇE
n.	nocte (noct .)	akşamları
narist.	naristillae	burun damlaları
n. etm.	nocte etmane	gece ve sabah
no.	numerus	sayı
noct.	nocte	akşamları
non rep.	non repatatur	tekrarlanmayacak
ocul.	oculo	göze
oculent.	oculentum	göz merhemi
o.d.	oculus dexter	sağ göz
o.h.	omni hora	her saat
o.l.	oculus leavus	sol göz
ol.	oleum	yağ
olla alba	olla alba	beyaz kavanoz
omn. bid	omni biduo	her iki günde
omn. hor.	omni hora	her saatte
o.m.	omni mane	her sabah
o.n.	omni nocte	her gece
opt.	optimus	en iyi
o.s.	oculus sinister	sol göz
ov.	ovum	yumurta
P.	pondere	ağırlıkça
p.a.	phiala agitata	şişeyi çalkalayın
p.a.a.	parti affectae applicandus	ilgili yere uygulanacak
p.aeq.	partes aequales	eşit kısımlara
part. dolent.	parti dolenti	ağrıyan kısma
part.vic.	partitis vicibus	bölünmüş dozlarda
parv.	parvus	küçük
p.aur.	pone aurem	kulak arkasına
p.c.	per centum, post cibum	yemekten sonra
p.d.	pro dosi	bir doz için
ped.	pedetentim	derece derece
per bid. , (trid)	per biduum ,(triduum)	iki (üç) gün için
p.m.	post meridiem	ögleden sonra
p.m.	primo mane	sabah erken
post jentac.	post jentaculum	kahvaltıdan sonra
post prand.	post prandium	akşam yemeğinden sonra
ppt.	praecipitatus	çöktürülmüş
p.r.n.	pro re nata	istendiğinde
praep	praeparatus	hazırlanmış

KISALTMA	LATİNCE	TÜRKÇE
pro pot . s	pro potu sumendus	içecek olarak alınır
pro rat . aet .	pro ratione aetatis	yaşa göre
prox. luc.	proxcima luce	ertesi gün
pulv.	pulverisatus	toz edilmiş
pulv.	pulvis	toz
pv.	parvus	küçük
q.d	quater die	günde dört gün
q.dx	quantitas duplex	iki katı miktarda
q.l.	quantum libet	istediğiniz kadar
q.p	quantum placet	istediğiniz kadar
qq.	quaque	herbir
q.q.h	quarto quaque hora	her dördüncü saate
q.s.	quantum satis	yeterli miktarda
q.s.p.	quantum satis purum	yeterli miktarda
quot	quotidie	günlük
q.v.	quantum volueris	dilediğiniz kadar
R.	recipe	al
redic. in pulv.	redicatur in pulverem	toz haline getirilsin
rep.	repetat	tekrarlansın
rep.	repatatur	tekrarlansın
r. in pulv.	redactus in pulverem	toz haline getirin
s.	sumat	alsın, alınsın
s.	sumatur	alsın, alınsın
s. a.	secundum artem	sanata göre
scat.	scatula	kutu
sem. in die.	semel in die	günde bir kez
semih.	semi hora	yarım saat
seq. luc.	sequenti luce	ertesi gün
sesquih.	sesquihora	bir buçuk saat
sicc.	siccus	kuru, kurutulmuş
sig.	signa (signetur)	etiketle, etiketlensin
sing. auror	singulis auroris	her sabah
sing. hor. quad	singulis horae guadrantibus	her çeyrek saatte bir
s. n.	secundum naturam	bilindiği gibi
s.o.s	si opus sit	gerektiğinde, gerekiyorsa
solv.	solve	çöz
solv.	solvellae	çözelti tabletleri
ss.	semisse	yarım
st.	stet	dursun

KISALTMA	LATİNCE	TÜRKÇE
succ.	succus	öz suyu
suff.	sufficiens	yeterli
sum.	sumat	alsın
sum.	sumantur	alınsın
sum.	sumendus	alınacak
sum. tal.	sumat talem	böyle (bu kadar) alınsın
sumend.	sumendus	alınacak
supp.	suppositorium	supozituvar
S.V.M.	sipiritus vini methylatus	metil alkol
syr.	syrupus	şurup
tab.	tabletta	tablet
t.d.d.	ter de die	günde üç kez
t.d.s.	ter die sumendus	günde üç kez alınacak
t.i.d.	ter in die	günde üç kez
tinct.	tinctura	tentür
tr.	tinctura	tentür
trit.	tritura	ez, öğüt
troch.	trochiscus	pastil
tuss. urg.	tussi urgente	öksürük rahatsız edince
u.	utendus	kullanılır
ung.	unguentum	merhem
ut ant.	ut ante	önceki gibi
ut dict.	ut dictum	tarif üzere
ut direct.	ut directum	tarif üzere
utend.	utendus	kullanılacak
ut supr.	ut spura	yukarıdaki gibi
v.	vespere	akşamları, akşamleyin
v. ampl.	vitrum amplum	geniş ağızlı şişe
v. gutt.	vitrum guttatodum	damlalıklı şişe
vitrell.	vitrella	kırılabilir ampul

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

YARARLANILAN KAYNAKLAR

I. Ağabeyoğlu, T. Doğanay, N. Çelebi, F. Acartürk, G. Üstün, P.Ataberk, F.Ocak, M. İşcanoğlu, T.Değim, N.Erden, Z. Değim, S. Takka, Ö. Kışlalı, "Farmasötik Teknoloji Laboratuvar El Kitabı" 2. Baskı, Romar, Ankara 1990.

M.E. Aulton, "Pharmaceutics, The science of Dosage Form Design", 2. Ed. Churchill Livingstone, New York, 1988.

K.H. Bauer, K.H., Frömming, C. Führer, "Pharmazeutische Technologie" 1. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986.

G. Bayraktar Alpmen, "Kozmetik Preparatlar", Nurettin Uycan Matbaası, İstanbul, 1978.

British Pharmacopoiea, Vol I, II, Her Majesty's Stationary Office, London. 1988.

S.J.Carter, "Dispensing for Pharmaceutical Students", 12. Ed., Pitman Medical, London, 1975.

D.M. Collett, M.E. Aulton, "Pharmaceutical Practice", 1. Ed. Churchill Livingstone, New York, 1990.

K.A. Connors, G. L Amidon, L. Kennon, "Chemical Stability of Pharmaceuticals" John Wiley & Sons, New York 1979.

L.W.Dittert, "American Pharmacy" 7. Ed, J.B. Lippincott Comp, Philadelphia, 1974.

Ş. Geçgil, "İlaç Formülasyonunda Hesaplamalar", Yörük Matbaası, İstanbul, 1981.

Ş. Geçgil, "Farmasötik Teknolojiye Başlangıç", Cihan Matbaacılık, İstanbul ,1991.

E. Graf, H. Hamacher, "Propaedeutische Arzneiformenlehre", 2. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1982.

W.Grimm, G. Schepky, "Stabilitaetsprüfung in der Pharmazie", 1. Auflage, Editio Cantor Aulendorf, 1980.

F. Gstirner, "Einführung in die Verfahrenstechnik der Arzneiformung, 5. Auflage, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1973.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

K.C. Güven, "İlaç ve Kozmetik Formülleri", Modern Reprodiksiyon, Baskı, İstanbul 1985.

E. İzgü, "Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I", Ankara Üniversitesi Basımevi,1984

E. İzgü, "Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II", Ankara Üniversitesi Basımevi,1983

K.A. Korar, "Der Pharmaziepraktıkant", 2. Ed., Wissenschaftleche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1983.

L. Lachman, H.A.Lieberman, J.L.Kanig, "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3. Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.

A. Martin, J.Swarbrick, A. Cammarata, "Physical Pharmacy", 3. Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1983.

Martindale "The Extra Pharmacopoeia, 28. Ed., Pharmaceutical Press, London, 1982.

E.A. Rawlins, "Bentley's Textbook of Pharmaceutics", 8. Ed., Cassel & Collier Mac Millan Publishers, London, 1977.

Remington's Pharmaceutical Sciences, 15 Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1975.

E. Shotton, K. Ridgway, "Physical Pharmaceutics" Clarendon Press, Oxford, 1974.

M.J. Stoklosa, H.C. Ansel, Pharmaceutical Calculations", 8. Ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1986.

S.Turco, R.E.King, "Sterile Dosage Forms", 3. Ed., Lea&Febiger, Philadelphia, 1987

Türk Farmakopesi, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.

R. Voigt, "Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie", Verlag Chemie, Weinheim, New York, 1982.

USP/NF XXII The United States Pharmacopeia, 22. Ed., Mack Printing Comp., Easton, PA, 1990.

R.C. Weast, "Handbook of Chemistry and Practice"64. Ed.,CRC Press Inc.,Florida, 1984.

J. II. Wells, "Pharmaceutical Preformulation" , John Wiley & Sons, New York, 1988.

İNDEKS

Ac-Di-Sol 21
Adhesif maddeler 21
Aerosil 22
Akışkanlaştırıcı yatak sistemi 37, 38
Akma süresi 11
Akrilatlar 37
Aktivasyon enerjisi 88
Aljinik asit 21
Ambalaj materyali kontrolleri 92
Antibakteryel maddeler 50
Antioksidanlar 51
Arrhenius eşitliği 88, 90
Bağlayıcı maddeler 21
Bilyeli değirmen 1
Borosilikat camı 92
Burun damlası 83
Cab - O - Sil 23
Cam tipleri 93
CAP 37, 46
Cerrahi malzeme kontrolu 101
CMC 45, 69
Çökme hızı yöntemi 9
Çözünme hızı tayini 18
Dezentegran maddeler 21
Dissolüsyon aleti 18
Donma noktası tayini yöntemi 53
Draje 43
Efervesan granül 13
Efervesan tablet 34
Elektrolit çözeltileri 77
Eleme 4
Emulphor EL-620 69
Enjeksiyonluk su 49
Enterik kaplama 36, 37
Erweka tablet sertlik aleti 32
Eudragit 37
Filtrasyonla sterilizasyon 68
Friabilitör 34
Geometrik seyreltme 2
Glidant 22
Grafik yöntemi 62
Granüller 13
Hidrofil gaz bezi 102
Hidrofil pamuk kontrolleri 101
Hidrofillik 103
Hidrojen sülfür çözeltisi 97
HPMC 37.38
Implant 48
İnfüzyon şişesi 77
İntraperitonal enjeksiyon 48
İntratekal enjeksiyon 48
İzo - ozmotik 52, 79, 83

İzohidri 48, 52
İzotoni 83
Karbondioksitsiz su 49
Karıştırıcılar 25
Karıştırma 2
Kazanda kaplama 37
Kimyasal temizleme çözeltisi 64
Kriyoskopik orantı sabiti 55
Kulak damlası 83
Küme dansitesi 9
Laminer hava akımı kabini 68
Lesitin 69, 70
Lubrikant 22
Membran filtre 68
Mikromeritik 2
Mikrokapsüller 19
Mikrokristal selüloz 21
Monsanto aleti 32
Oftalmik çözelti 83
Otoklav 67, 98
Paket 2
Palet yöntemi 18
Parenteral emülsiyon 70
Parenteral preparat 48
Parenteral süspansiyon 69
Partikül büyüklüğü 2
PEG 400 49
PEG 600 49
pH ayarı 52
pH metre 52
Plasterde yapılan kontroller 103
Pluronic F-68 ..... 69, 70
Polietilen kap kontrolu 96
Polisorbat 80 69
Polivinil asetat ftalat 37
PVP 22, 69, 83
Raoult kanunu 55
Rotari tip tablet makinesi 29
Sert jelatin kapsül 15
Sıkışabilirlik 9
Soda-kireç camı 92
Sodyum klorür ekivalanı 61
Sodyum nişasta glikolat 21
Stabilite 87
Sterilizasyon ..... 65 , 66
Stokes yasası 9
Şellak 37, 46
Tablet 21
Tablet basıncı 27
Tablet formülasyonu 30
Toz etme 1
Tozlar 1
Vibrasyonlu elek 4
White-Vincent yöntemi 57
Wurster tekniği 37, 38, 45
Yaş granülasyon 24
Yığın açısı 10

MARMARA ÜNİVERSİTESİ YAYINEVİ

MARMARA ÜNİVERSİTESİ 1883

MARMARA
ÜNİVERSİTESİ