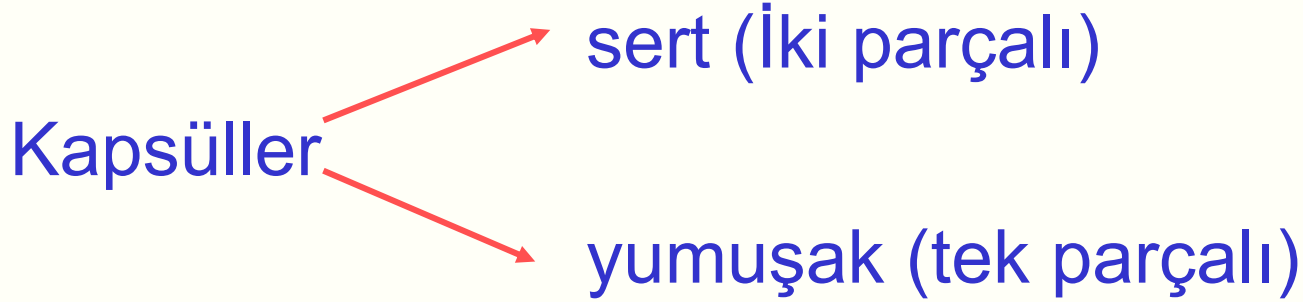


# **KAPSÜLLER**

## **Farmasötik Teknoloji-III**

### **3. Hafta**

# “Capsula”



**Çeşitli şekil ve kapasitedeki çözünebilen iki parçadan oluşan kap ve kabuk içine etkin maddenin doldurulmasıyla hazırlanan tek dozluk katı oral dozaj şekilleridir.**

# Tarihçe

1730	De Pauli	terpentini için oval şekilli kapsül
1833	Mothes	yumuşak jelatin kapsül
1834	Dublanc ve Mothes	ilk patent
1846	J.C. Lehuby	sert jelatin kapsül patenti
1865		iki parçalı sert jelatin kapsül patenti
1931	A. Colton (Parke, Davis & Co.)	ilk iki parçalı kapsül üretim makinesi
1942		Kapsüller ilk kez farmakopeye girdi (USP XII)

# Sert kapsüller

- Jelatin
- Nişasta
- Selüloz türevleri (HPMC)\*
- Polivinil alkol/vinil asetat karışımları

# Sert kapsüller

## Üstünlükleri:

- Tabletlerle göre biyoyararlanımları daha iyi
- Formülasyonları tabletlerle göre daha basit ve kolay
- İmalatında validasyon ölçütleri daha az
- İstenmeyen tat, aroma ve görünüş maskelenebilir
- Etkin madde salımı değiştirilebilir
- Birden çok etkin madde bir arada verilebilir

# Sert kapsüller

## Sakıncaları:

- Jelatin bazlı olanlar %12-16 oranında su içerir
- Bazı maddeler jelatin ile reaksiyona girebilir
- Jelatinden imal edilenler çevresel koşullardan etkilenir (nem)
- Çözünürlüğü fazla olan maddeler için uygun değildir. İlacın hızlı salınımı nedeniyle gastrik iritasyon gözlenebilir.
- Tabletlerle kıyasla ösofagusa yapışabilme ihtimalleri daha fazladır
- Jelatin bazlı olanlar hayvansal kaynaklı olmaları nedeniyle kısıtlı kullanıma sahiptir.

# Sert HPMC kapsüller

- Jelleştirme maddesi olarak karragen, jelleşmeyi destekleyici olarak ise potasyum klorür kullanılmaktadır.
- Fiziksel ve kimyasal olarak dayanıklıdır.
- Nem içerikleri %4-6 dır.
- Kuru ortamda nemini kaybetse de jelatin gibi kırılmaşmazlar.
- Statik elektriklenmeye karşı daha az hassastırlar.
- Çapraz bağlanma riski yok.
- İçine 80°C'ye kadar sıvı doldurulabilir. 10°C de bile çözünebilirler.
- Koruyucu madde içermezler.
- Bitkisel kaynaklı olduklarından kullanımlarında kısıtlama yoktur.

# Sert Jelatin kapsüller

- Jelatin (Tip A-Tip B)
- Boya (Suda çözünenler: FD&C, F&C)  
(Suda çözünmeyenler: Pigment-TiO<sub>2</sub>)
- Koruyucu madde (55°C↓ bakteri üremesi)  
(Metil paraben, propil paraben)
- Su (sıcakve demineralize)



# Jelatin

- Non-toksik
- Vücut sıcaklığında kolayca çözünür
- Kolay film oluşturur
- Nakledilme kolaylığı
- Sol-gel geçişi

İki tip:

Tip A - asit hidroliz (deri)

Tip B - bazik hidroliz (kemik)

# Jelatin eldesi

Hayvansal kaynaklı (doku, deri, kemik)  
Kollajenin hidrolizi

Deri

asit  
hidroliz

Bloom A

İzoelektrik noktası  
7,0-9,0

esneklik, şeffaflık

Kemik

bazik  
hidroliz

Bloom B

İzoelektrik noktası  
4,8-5,0

sağlamlık, dayanıklılık

# Sert jelatin kapsüller

- Jelatininin
  - fizikokimyasal özellikleri
    - Jel kuvveti (Bloom strength)
    - viskozitesi
  - demir içeriği
  - viral saflığı

# Sert Kapsüllerin Üretimi

## Daldırma (Dipping) Yöntemi

### Prensip:

Paslanmaz çelikten yapılmış çubukların eritilmiş kapsül duvarı çözeltisine (jelatin veya HPMC) batırılarak, bu çubukların yüzeyinde kapsül duvarı filminin oluşturulmasıdır.

# Sert Kapsüllerin üretimi

Dünyada iki büyük üretici var

- Shionogi Qualicaps (Eli Lilly&Co.) 1897
- Warner Lampert's Capsugel (Parke, Davis&Co.) 1902

“Daldırma” yöntemi ile hazırlanır.

Aşamaları:

- 1- Daldırma
- 2- Döndürme
- 3- Kurutma
- 4- Kesme
- 5- Traşlama
- 6- Birleştirme

# Kapsül Formülasyonu

- Etkin madde
- Dolgu maddesi
  - Nişasta, laktoz
    - Starch 1500 ®
    - Fast-Flo Laktoz ®
    - Ditab ®, Emcompress ®
    - Avicel PH 101, 103, Microcel, Emcocel
- Glidant
  - Aerosil ®, mısır nişastası, talk, Mg stearat
- Lubrikant
  - Mg stearat, Ca stearat, stearik asit
- Dağıtıcı
  - AcDiSol ®
  - Primojel ®, Explotab ®
  - Polyplasdone® XL
- Yüzey etkin madde
  - Na lauril sülfat, Na doküsat

# Sert kapsüllerin doldurulması

- ✓ Formülasyon doğru dozda doldurulmalı
- ✓ Etkin madde kapsülden yeterli miktarda salınmalı
- Aşamaları:
  - Doğrultma
  - Kapak ve gövdenin ayrılması
  - Doldurma
  - Kapatma

# Doldurma yöntemleri

- **Bağımlı doldurma**
  - Burgu-Auger yöntemi
- **Bağımsız doldurma**
  - Vakumla doldurma yöntemi
  - Titreşimle doldurma yöntemi
  - Pistonla sıkıştırarak doldurma yöntemi
    - Dozlama diski makineleri
    - Dozlama tüpü / Dosator makineleri



# Sert kapsüller içine sıvı ve yarı katı materyalin doldurulması (Semi-solid matrix )

- Etkin maddenin çözünürlüğünü artırmak
- Biyoyararlanımını artırmak
- Düşük dozlu etkin maddeler için içerik tekdüzeliğini iyileştirmek
- Sitotoksik ve potensi yüksek ilaçlar için güvenli ve tozsuz üretim yapmak
- Etkin madde salımını modifiye etmek
- Neme duyarlı etkin maddelerin stabilitelerini artırmak
- İmalatlarında iki yöntem kullanılır.
  - Termokap yöntemi
  - Tiksokap yöntemi

- Sert kapsüllere sıvı ve yarı katı matris teknolojisinde kullanılacak yardımcı maddeler 3 gruba ayrılır:
  - Sıvı yağlar ve orta zincirli trigliseritler
    - Miglyol ® 810, 812
    - Labrafac ® CC,PG
    - Lauroglycol
  - Yarı katı lipofilik taşıyıcılar ve lipofilik taşıyıcılar için viskozite değiştiriciler
    - Setil alkol, setostearil alkol
    - Aerosil ®,
    - Gelucire ®
  - Çözünürlüğü artıran, absorpsiyonu artıran, yüzey etkin maddeler
    - PEG, Tween 80,
    - Poloxamer® F68

# Kontroller (EP 5)

- Dağılıma kontrolü
- Çözünme kontrolü
- İçerik tekdüzeliği
- Etkin madde miktar tayini
- Kütle tekdüzeliği
- Nem içeriği tayini
- Mikrobiyolojik kontroller

# Yumuşak kapsüller

Sıvı bir içeriğin, kapsül duvarı ile çevrelenmesi şeklinde hazırlanırlar.

Sert kapsüllere göre daha esnektirler ve tek parçadan oluşurlar.

# Yumuşak kapsüllere dolum

- Çözeltiler
- Süspansiyonlar
- Yarı-katılar
- Tozlar
- Çözünmeyen maddeler,
- Dozu düşük etkin maddeler
- Tadı kötü maddeler
- Yüksek aktivite gösteren bileşikler
- Oksijene duyarlı maddeler

## Üstünlükleri:

- Etkin madde sıvı veya çözünmüş/dağıtılmış halde olduğu için dozun tekrarlanabilirliği daha fazla
- Sıvı olduğu için etkin madde hızlı salınır, emilimi yüksek ve biyoyararlanımı daha iyi
- Hermetik olarak kapatıldığı için sıvı ve uçucu maddeler için uygun
- Sahip oldukları yumuşak duvar oksijene karşı etkili bir bariyer

## Sakıncaları:

- Kapsül duvarı ile sıvı bileşik arasında etkileşim
- Etkin madde yağlı sivağdan kapsül duvarına göç edebilir
- Kısıtlı sayıda firma kapsül doldurma makinelerine sahiptir.

# Yumuşak kapsüllerin üretimi

- Kapsül duvarı temel olarak: Kılıf materyali, esneklik verici (plastizer), su, boya, koruyucu  
Plastizer – gliserin, sorbitol, propilen glikol

Doldurulan sıvağlar iki grup:

Suyla karışmayan, uçucu veya uçucu olmayan sıvağlar –  
bitkisel yağlar,  
aromatik ve alifatik HK  
orta zincirli trigliseritler  
asetillenmiş gliseritler

Suyla karışan, uçucu olmayan sıvağlar –

PEG 400, 600

gliserin, triasetin

gliseril esterleri, sorbitan esterleri, poligliseril esterleri

# Yumuşak kapsül üretim yöntemleri

- Plaka (tabak) yöntemi
- Döner kalıp (Rotary die) yöntemi
- Accogel yöntemi
- Damlatma yöntemi



# Kontroller

- İn-proses kontroller
  - Kılıf şerit kalınlığı
  - Enkapsülasyon anındaki yumuşak jel mührün kalınlığı
  - Dolu matris ağırlığı ve kapsül duvarının ağırlığı
  - Yumuşak jel duvarın nem düzeyi ve kurutma aşamasının sonunda yumuşak jelin sertliği
- Bitmiş ürün testleri
  - Görünüş
  - Etkin madde miktar tayini
  - Dolum ağırlığı
  - İçerik tekdüzeliği
  - Mikrobiyal kontroller

# KATI DISPERSİYONLAR

# **Katı dispersiyon nedir?**

**Katı dispersiyonlar, tablet, granül veya kapsül gibi bir dozaj şekli değildir.**

**Etkin maddenin bazı özelliklerini amaca uygun değiştirmeye yönelik bir işlemdir.**

**Çözünürlüğü iyi olmayan bir etkin maddenin çözünürlüğü iyi olan inert bir taşıyıcı içinde katı halde dağıtıldığı sistemlere “Katı Dispersiyon” denir.**

**Bir etkin maddenin çözünürlüğünü artırmak için;**

- **Ortam pH'ı ayarlanabilir.**
- **Çözücü ortamı değiştirilebilir.**
- **Etkin maddenin tuz formu oluşturulabilir.**
- **Partikül büyüklüğü küçültülebilir.**
- **Karıştırma işlemi uygulanabilir.**
- **Çözücü ortamına yüzey aktif maddeler ilave edilebilir.**

**Katı dispersiyonlarda ana amaç; çözünürlüğü kötü olan bir etkin maddenin çözücü ortamındaki çözünürlüğünü artırmaktır. Böylece absorpsiyonu sağlanmış olur.**

**Oluşan bu yeni bileşik; çözücü ortamında iyi çözünen taşıyıcı ile çözünürlüğü kötü olan etkin maddeden oluşan bir karışımdır. Bu şekilde etkin maddenin çözünürlüğü artırılmış olur.**

**Hazırlama biçimlerine göre katı dispersiyonlar 6 çeşittir.**

**1. Ötektik Karışımlar**

**2. Katı Çözeltiler**

**3. Cam Çözeltiler ve cam süspansiyonlar**

**4. Kristal yapıda bir taşıyıcı içinde etkin maddenin amorf halde presipitasyon**

**5. Etkin madde ve taşıyıcı arasında etkileşme ile yeni bir bileşik/kompleks oluşumu**

**6. Bu 5 olasılığı birlikte taşıyan sistemler**

# ÖTEKTİK KARIŞIMLAR

Oda sıcaklığında katı halde olup birbiri içindeki çözünürlükleri ihmal edilecek kadar az olan iki maddenin birbirleriyle karıştırıldıkları zaman yeni bir bileşiğe dönüşmeden sıvılaşıyorlar oluşturdukları sistemlere “**Ötektik Karışım**” denir.

**Burada kimyasal bir reaksiyon yoktur.** Bu iki madde birbirlerinin erime noktalarını düşürüp sıvılaşır.

Örn: Timol ile Salol birbiri ile havanda karıştırıldıklarında sıvı bir ötektik karışım oluştururlar.

❖ Taşıyıcı ve etkin madde ötektik nokta üzerindeki bir sıcaklıkta eritilip hızla soğutulur.

❖ Soğutma ile oluşan katı kütle uygun şekilde öğütülerek ötektik karışıma uygun granüller elde edilir ve uygun bir dozaj şekli haline getirilir.

❖ Bütün ötektik karışımlarda taşıyıcı oranı arttıkça etkin maddenin çözünürlüğü de artar.



# KATI ÇÖZELTİLER

Katı dispersiyon hazırlamada ana amaç katı çözeltiliye ulaşmaktır. **Katı çözeltiler; bir katının diğer bir katı içinde birlikte çözünerek tek faz oluşturduğu sistemlerdir. Yani katı bir çözünenin katı bir çözücü içindeki sistemleridir.**

**Katı dispersiyonlarda aranan optimum koşul katı çözeltilere ulaşabilmektir.**

**NEDEN???**

**Çünkü;**

**Katı çözeltilerde etkin madde katı çözücü içinde moleküler büyüklükte dağılır ve çözünme ortamıyla temas edince çözünme ortamı içinde de moleküler büyüklükte dağıldığından çözünürlüğü artmış olur.**

**Katı çözeltiler kendi aralarında bileşenlerin karışabilirliğine ve bileşenlerin oluşturduğu çözeltinin kristal yapısına göre iki temel gruba ayrılır.**

# Katı Çözelti

**Bileşenlerin Karışabilirliğine  
Göre**

**Kesintisiz  
(Devamlı)**

**Kesintili  
(Devamsız)**

**Katı Çözeltinin Kristal  
Yapısına Göre**

**Arayer**

**Yerdeğiřtirmeli**

Katı Çözeltilerde; -Katı çözücü  $\longrightarrow$  Taşıyıcı  
-Katı çözünen  $\longrightarrow$  Etkin Madde

**Kesintisiz Katı Çözelti:** Etkin madde ve taşıyıcının birbiri ile her oranda karışıp çözünebildiği katı çözelti oluşturabildiği sistemlerdir.

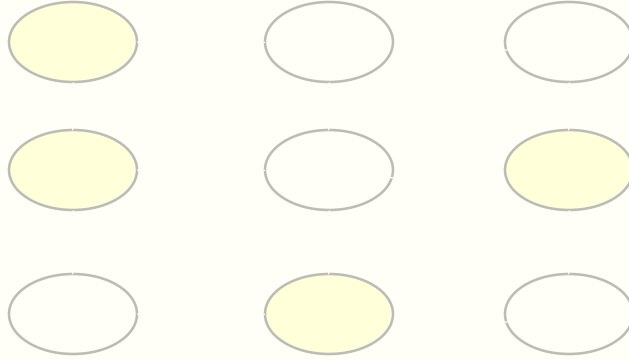
Örn: Polietilen glikol (PEG)

**Kesintili Katı Çözelti:** Etkin madde ve taşıyıcının birbiri ile ancak belirli oranlarda karışabilip çözünebildiği ve katı çözelti oluşturabildiği sistemlerdir.

Örn: Polivinil prolidon (PVP)

**Yerdeğiştirmeli Katı Çözelti:** Etkin madde taşıyıcının molekülleri ile yer değiştirir. Taşıyıcının ana yapısı içine yerleşir.

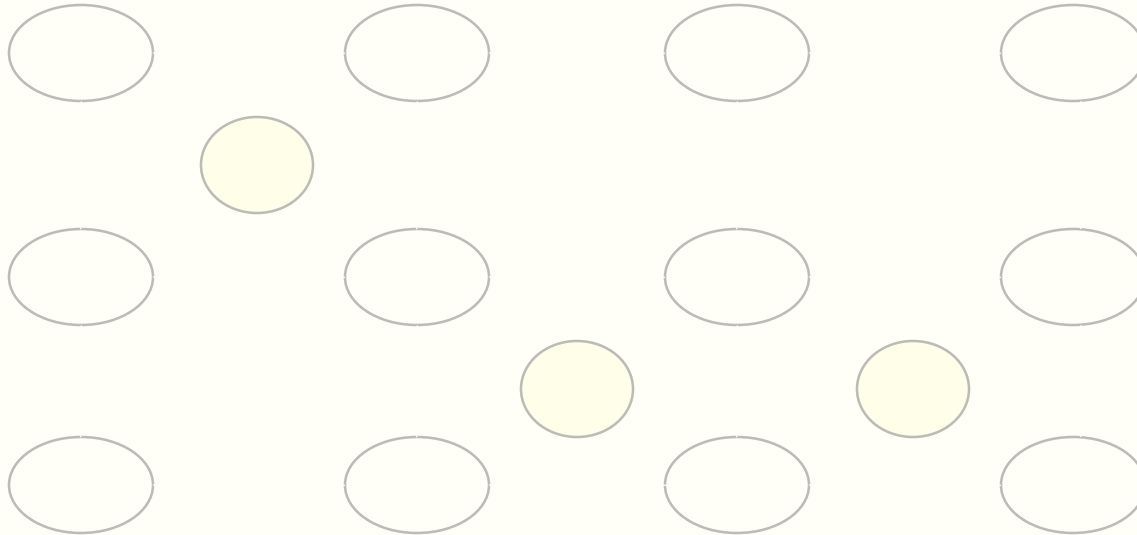
Örn:



Bunun gerçekleşebilmesi için etkin madde ile taşıyıcının moleköl büyüklüklerinin birbirine yakın olması gerekir. Bu tip katı çözelti aynı zamanda hem sınırlı (kesintili) hem de sınırsız (kesintisiz) katı çözelti oluşturabilirler.

**Arayer Katı Çözeltileri:** Çözünme ortamında çözünen etkin madde molekülleri, taşıyıcı maddenin kristal yapısındaki ara boşluklara yerleşirler. Genelde bunlar etkin maddenin molekül büyüklüğünün taşıyıcının molekül büyüklüğünden çok farklı olduğu durumlarda yer alan sistemlerdir.

Örn:



- **Bunlar genelde sınırlı oranda karışabilen sistemlerdir.**
- **Burada da etkin madde molekülleri taşıyıcı moleküllerin hacminin en fazla %20'si kadar olmalıdır.**
- **Örn: Etkin maddenin molekül büyüklüğü 2.000 ise katı çözelti oluşumu için taşıyıcı olarak PEG'in molekül büyüklüğü 10.000 veya 20.000'in olan formlarının kullanılması gerekir.**

# CAM ÇÖZELTİLER

Etkin maddenin cam çözücü içinde çözünmesi ile oluşan saydam cam benzeri çözeltilerdir. Genelde maddelerin molekül büyüklükleri, aradaki bağlar ve bu bağların uzunluğu ile orantılıdır.

Bunlar daha çok şeker bazlı taşıyıcılar ile hazırlanan sistemlerdir. Kolay kırılabilirler ve camsı görünümündedirler. Stabiliteleri çok iyi olmayan, dayanıksız sistemlerdir.

Örn: Akide şekeri gibi



# CAM SÜSPANSİYONLAR

- Bir maddenin camsı bir çözücü içinde presipite partiküller halinde bulunduğu karışımlardır. Bir camsı sistemin özellikleri soğutma yöntemi ve hızına bağlıdır .

# KRİSTAL BİR TAŞIYICI İÇİNDE AMORF PRESİPİTATLAR

- Kristal yapıdaki taşıyıcı içinde, etkin maddenin amorf yapıda presipite olması durumudur. Amorf yapı, saf bir etkin madde için en yüksek enerjili form olduğundan kristal formuna göre daha hızlı bir çözünme ve absorpsiyon gösterir.

# BİLEŞİK VEYA KOMPLEKS OLUŞUMU

- Katı dispersiyon oluşumu sırasında sıklıkla etkin madde ve inert çözüner taşıyıcı arasında bir bileşik-kompleks oluşumu gözlenebilmektedir.
- Kompleksin çözünürlüğü, dissosiyasyon sabiti ve absorpsiyon hızına bağlı olacaktır.
- PVP-penisilin, -novakain, -kinin, arasında kompleks oluşumu ile çözünme hızı gecikmesi gözlenmiştir.
- PEG-fenobarbital, çözünmeyen bir kompleks oluşturmaktadır.

**Taşıyıcı: Etkin maddenin çözünmesini sağlayan maddedir.**

## **İdeal Bir Taşıyıcının Başlıca Özellikleri:**

- **Etkin madde ile reaksiyona girmemeli,**
- **Çözünme ortamındaki çözünürlüğü çok ve çabuk olmalı,**
- **Fizyolojik olarak inert olmalı,**
- **Toksik olmamalı,**

# Taşıyıcıların Sınıflandırılması

## 1. Polimer grubu taşıyıcılar:

En kolay çalışılan ve stabiliteleri yüksek olan gruptur.

\***PVP**: Hem suda hem de alkol başta olmak üzere organik çözücülerde çözünür. Bu yüzden iyi bir taşıyıcıdır. Polimerin molekül büyüklüğü arttıkça katı dispersiyon yapma özelliği iyileşir.

\***PEG**: Suda çok iyi çözünür. İnerttir. USP tarafından ilaç imalatında kullanıma yönelik olarak onaylanmış 5 tipi mevcuttur. PEG 400, 600, 1500, 4000, 6000.



Katı dispersiyon hazırlamada katı olan formların kullanılması gerektiğinden PEG 4000 ve 6000 sadece kullanılan formlarıdır. Molekül ağırlığının büyümesi etkin madde moleküllerinin polimer tarafından daha çok taşınması anlamına geldiğinden çözünürlük molekül ağırlığı artıkça artar.

**\*Metil Selüloz (MC)**

**\*Hidroksi Etil Selüloz (HEC)**

**\*Hidroksi Propil Metil Selüloz (HPMC)**

**\*Hidroksi Propil Metil Selüloz Ftalat (HP55)**

**\*Siklodekstrinler**

**\*Poliakrilat ve metakrilatlar (Eudragit)**

**2. Şeker yapılı taşıyıcılar:** Cam çözeltileri elde etmek için kullanılırlar.

**\*Sorbitol**

**\*Mannitol**

**\*Glukoz**

**\*Dekstroz**

**\*Laktoz**

**3. Asit yapılı taşıyıcılar:**

**\*Sitrik asit**

**\*Süksinik asit**

**4. Yüzey etkin maddeler:** Islanabilirliği artırma ve çözünürlüğü arttırmada etkilidirler.

**\*Tween**

**\*Na lauril sülfat**

**\*Safra tuzları (kolic asit, deoksikolik asit)**

**\*Kolesterol**

**5. Üre:** İnsan protein mekanizmasının son ürünüdür ve nontoksiktir. Suda çok kolay çözünür.



# KATI DİSPERSİYON HAZIRLAMA YÖNTEMLERİ

Üç temel yöntem vardır. Bu yöntemlerde etkin madde ve taşıyıcının özelliklerine göre kendi aralarında da birtakım alt gruplara ayrılırlar.

**A) Eritme Yöntemi**  
Birlikte Eritme Yöntemi  
Taşıyıcıyı Eritme Yöntemi

**B) Çözme Yöntemi**

**C) Eritme-Çözme Yöntemi**

# BİRLİKTE ERİTME YÖNTEMİ

Bu yöntemin kullanılabilmesi için;

- Taşıyıcı ve etkin maddenin erime noktalarının  $200^{\circ}\text{C}$ 'nin üzerinde olmaması,
- Sıcaklığa dayanıklı olması,
- Nispeten düşük buharlaşma basıncına sahip olması, gerekmektedir.



- Ortamda herhangi bir yardımcı maddenin bulunmaması
- Basit olması
- Ekonomik olması
- Süpersaturasyon sağlanabilmekte ve buna rağmen etkin madde taşıyıcı içinde homojen olarak tutulmaktadır.



- Sıcaklığa dayanıksız maddeler ile çalışılmaz.
- Eritmede uygulanan sıcaklık, hem etkin maddenin hem de taşıyıcının parçalanmasına ve buharlaşmasına neden olabilir.

# TAŞIYICIYI ERİTME YÖNTEMİ

Erimiş taşıyıcıya etkin madde biraz daha düşük sıcaklıkta eklenir. Bu yöntem etkin maddenin termal stabilitesi çok iyi değilse tercih edilir.

# ÇÖZME YÖNTEMİ

Etkin madde veya taşıyıcının termal stabilitesi iyi değilse çözme yöntemi kullanılır. Çözme yönteminde hazırlanan katı dipersiyona “**kopresipitat**” adı verilir.



- Termal stabilitesi iyi olmayan maddelerle çalışmaya olanak verir
- Oda sıcaklığında çalışmaya uygundur



- Ortamda organik çözücü yer almaktadır.
- Bu nedenle organik çözücünün ortamdan tamamen uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu oldukça zaman alan bir işlemdir.
- Uygun organik çözücü bulmak zordur.
- Organik çözücüler çok pahalı ve çoğunlukla toksik özelliktedirler.Örn: Metilen klorür.
- Her seferinde aynı kristal şekilde hazırlama zordur.

Bu yöntemle;

- $\beta$ -karoten-PVP,
- Griseofulvin-PVP,
- Sulfatiazol-PVP,
- Steroid-PVP , hazırlanabilmiştir.

Taşıyıcı olarak PVP seçilmiştir. PVP'nin erime noktası yüksektir bu nedenle çözme yöntemi daha uygun bir hazırlama teknolojisidir.

# ERİTME-ÇÖZME YÖNTEMİ

Eğer etkin madde belirli bir çözücüde çözünüyor buna karşılık taşıyıcı çözünmüyor ise katı dispersiyonu hazırlamak için bu teknikten yararlanılabilir.



- Sadece dozu 50 mg ya da daha düşük olan etkin maddelere uygulanabilir. Yüksek dozlarla çalışılmaz.

Öyleyse; herhangi bir katı dispersiyonu hazırlamak için;

1. Taşıyıcı seçilmeli
2. Hazırlama yöntemi seçilmeli
3. Seçilen yöntem valide edilmeli
4. Ürün hazırlanmalı



- \*Kaç derece sıcaklık uygulanacak
- \*Ne kadar süre karıştırılacak
- \*Hangi sıcaklıkta ve ne derece soğutulacak



- Eğer üretim yöntemi olarak Eritme yöntemi tercih ediliyor ise taşıyıcı sıcaklığa dayanıklı olmalı yani termal stabilitesi iyi olmalı ve erime derecesi düşük olmalı,
- Eğer üretim yöntemi olarak Çözme yöntemi kullanılıyor ise taşıyıcı birkaç organik çözücüde çözünebilmeli,
- İyi bir taşıyıcı, etkin madde ile oluşturduğu katı dispersiyonda etkin madde ile çok kompleks bağlar oluşturmamalıdır.

# KATI DISPERSİYON İNCELEME YÖNTEMLERİ

- Katı dispersiyonun tipi belirlenmelidir. Örn: Ötektik? Katı çözelti?
- Hazırlanan katı dispersiyonların erime noktası tayin edilmelidir.
- Stabiliteleri incelenmelidir.

Bunların yapılabilmesi için ise bir çok tayin ve kontrol yöntemi vardır!!!!

1. Termoanalitik Analiz Yöntemleri  
(DSC, DTA, hot stage microscopy-ısıma tabakalı optik mikroskop: donma ve erime dereceleri saptanır)

Katı  
dispersiyon  
oluşup  
oluşmadığını  
belirleyen  
yöntemler

2. X-Işını Kırınımı Yöntemi

3. Spektroskopik Yöntemler (FTIR, IR)

4. Mikroskopik Yöntemler (Optik, SEM)

5. Çözünürlük

6. Çözünme Hızı Deneyleri

7. Stabilite İncelemeleri

# Katı Dispersiyon Oluşumu ile Çözünürlük ve Çözünme Hızını Artırma Mekanizmaları

- Katı dispersiyon oluşumu ile çözünme ortamında etkin maddenin çok ince partiküller halinde dağılıp ıslanabilirliğinin artması sağlanabilmektedir. Bu şekilde ıslanan partiküller daha kolay çözünmektedir.
- Katı dispersiyon oluşumu ile çözünme için gerekli olan enerji miktarı azalmakta ve partiküller daha kolay çözünmektedir.
- Oluşan katı dispersiyon nedeniyle ortamdaki gevşek bağlar çözünmeyi kolaylaştırmaktadır.

# Çalışılan Etkin Maddeler

- Griseofulvin  
(PEG ile ticari prep: Gris-PEG®)
- Piroxicam
- Oxazepam
- Kloramfenikol
- Prednisolon
- İndometazin ..vs.

# Ticari Örnekler

Etkin madde

Dozaj formu

Ticari preparat ismi

**Griseofulvin**

**tablet**

**Gris-peg®**

**Nifedipin**

**tablet**

**Kardilat ®,  
Adalat ®**

**kapsül**

**Nidilat ®**

# Katı Dispersiyonların Saklanması

- Ötektik karışımlarda ince partiküllerin yüzey alanları büyüdüğü ve buna bağlı olarak yüzey enerjileri arttığı için kristaller büyüme eğilimindedir.
- Karışımın görünümü ve sertliği değişebilmektedir. Bu değişiklikler sıcaklık ve nem gibi saklama koşullarına ve zamana bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Çözünme hızı testi değişikliklerin incelenmesi için uygun yöntemdir.

- Katı çözeltilerde etkin maddenin denge çözünürlük değeri aşılmış olduğundan bekletme ile çökme gözlenebilir.
- Presipitasyon zamanının bir fonksiyonu olarak ortaya çıkar.
- Presipitasyon hızı sıcaklıkla değişebilmektedir. Düşük sıcaklıklarda moleküllerin difüzyon hızı düşük olduğu için presipitasyon da yavaştır.