

## 5. AMBALAJ MALZEMESİ VE İLAÇ KAPLARI

Ambalaj malzemesi ilacı dış etkilere korumak, depolamak ve nakletmek amacıyla kullanılan materyallerdir. İlaç kapları ise farmasötik kullanıma yönelik olarak ilaç formunu içinde bulunduran ve bir kısmı onunla doğrudan temas eden koruyucu ve muhafaza edici malzemelerdir.

Ambalaj malzemesi ve ilaç kaplarının yapımında cam, metal, plastik, selüloz bazlı malzeme ve çeşitli sentetik materyal kullanılır. İlaç kapları şişe, blister, kutu, tüp, kavanoz, poşet, torba, kapak, ventil, tıpa, kağıt gibi çeşitli yapıda ana gövde ve parçalardan oluşur.

Ambalaj malzemesi ve ilaç kaplarının tercihinde müstahzara uygunluğu, işleme ve üretim kolaylığı, hacmi ve ağırlığı, maliyeti, temininde kolaylık gibi özellikler göz önüne alınarak ilacın yapısına ve formuna yönelik seçim yapılır.

Bir ilaç kabı içeriğindeki ilacı kullanıma uygun bir şekilde verebilmeli ve ürünün doğasına, bekletildiği ve kullanıldığı ortamın tahrip ediciliğine bağlı olarak değişik derecelerdeki koruyuculukta ve içeriğindeki ilaç kaybını en az düzeyde tutacak şekilde üretilmiş olmalıdır. İlaç kapları belirlenmiş sınırların ötesinde kalitesini değiştirecek şekilde fiziksel, kimyasal ve biyolojik olarak hiç bir şekilde içeriğindeki ilaçla etkileşmemelidir.

İlaç kapları ve ambalaj malzemesi kullanım amacına yönelik olarak ilaçla doğrudan temas eden bir ana kap (şişe, blister, kavanoz, tüp, v.b.), ana kabın konulduğu bir koruyucu dış kap (karton kutu, ambalaj kağıdı gibi) ve ilaçların topluca taşınmasında kullanılan nakliye ambalajı (büyük karton kutu, tahta sandık gibi) şeklinde gruplandırılırlar.

İlaç kapları kullanım şekillerine ve içindeki ilacın özelliklerine göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır:

- Tek dozlu kaplar: Tek dozlu bir kap tek bir uygulamada tümüyle veya kısmen kullanılmak üzere ilacı muhafaza eder. Kalan ilaç bir daha bu kaptan alınarak kullanılmaz.
- Çok dozlu kaplar: Çok dozlu bir kap ilacın iki veya daha çok dozunu barındırır.
- İyi kapatılmış kaplar: İyi kapatılmış bir kap içindeki ilacı normal şartlar altında dışarıdan gelebilecek katı veya sıvıların bulaşmasından ya da içindeki maddenin kaybından saklama ve taşıma sırasında korur.
- Sıkı kapatılmış kaplar: Bunlar normal şartlar altında katıları, sıvıları ve gazları saklama ve taşıma sırasında içeriden dışarı veya tersine geçirmez. Eğer kap bir defadan fazla açılmak için tasarlanmışsa yeniden kapatıldığında hava sızdırmazlığını devam ettirecek şekilde tasarlanmalıdır.
- Hermetik kapatılmış kaplar: Bu kaplar kabı oluşturan malzemenin eritilerek kaynaştırılması suretiyle çok sıkı kapatılmış kaplardır.
- Kurcalanamaz kaplar: Açıldığını belli eden veya geri kapatılmayacak şekilde bir kapağa sahip olan kaplardır.
- Çocuk korumalı kaplar: Çocuklar tarafından açılmasını önleyecek kapak ile kapatılmış kaplardır.

### 5.1. Kauçuk Tıpa Kontrolleri

Kauçuk tıplar, elastik, yarı saydam veya opak ve kullanılan katkı maddelerine bağlı olarak değiştiğinden belli bir renge sahip değildir. Hemen hemen tetrahidrofuranda çözünmezler ancak önemli miktarda geri dönebilen bir şişme gösterebilirler. Homojendirler, göze çarpan yabancı maddeler (örneğin, lifler, yabancı partiküller, artık kauçuk parçaları) içermezler.

Parenteral kullanılmak üzere sıvı içeren preparatların konduğu kaplarda kullanılan kauçuk tıplar, uygun katkıları kullanılarak makromoleküler organik maddelerin (elastomer) vulkanizasyonu (çapraz bağlanma) elde edilen malzemeden yapılırlar. Bu özellikler liyofilize ürünlerin ve tozların konduğu kaplarda kullanılan tıplar için de geçerlidir. Silikon elastomerden yapılmış tıplar, çok tabakalı tıplar ve laklı tıplar için bu özellikler geçerli değildir. Elastomerler doğal veya sentetik maddelerden polimerizasyon, polikondensasyon ve poliadisyon ile üretilir. Asıl bileşenlerin ve katkıların (örneğin;

vulkanizasyon yapıcıları, hızlandırıcıları, stabilizörler, pigmentler) yapısı sonuç üründen istenen özelliklere bağlıdır.

Kauçuk tıplar iki tipte sınıflandırılabilir:

- Tip I tıplar, en üst düzeyde istenen özellikleri sağlarlar ve genellikle tercih edilirler.
- Tip II tıplar, özel kullanımlar için (birçok defa delinme gibi) gerekli mekanik özelliklere sahiptirler ve kimyasal bileşimleri nedeniyle ilk sınıftaki tıplar kadar katı koşulları karşılayamazlar.

#### 5.1.1.Fiziksel kontroller (TS 5540)

##### 1. Boyut muayenesi

Tıpların, 0.5 cm'den küçük boyutları 0.01 mm duyarlılıkta, 0.5 cm'den büyük boyutları 0.1 mm duyarlılıkta ölçülür.

##### 2. Görünüş ve yapılış

Tıpların üzerinde, toz, lif, nodül, pürüz, boya lekeleri, yağ gibi yıkamakla giderilemeyen yabancı maddeler; çapak, kesik, delik ve benzeri diğer kusurlar bulunmamalı ve tıpların rengi homojen olmalıdır.

Giriş kanalı olan tıpların üst yüzeyinde iğnenin gireceği yer belli olmalıdır. Kaplanmış tür tıplarda en azından tıpanın şişenin içine giren ve şişeye temas eden yüzeyleri kaplanmış olmalıdır.

3. Sertlik tayini, sterilizasyona dayanım ve parçacık verme tayini gibi fiziksel bazı kontrollerin yapılabilmesi için ekstraksiyon çözeltisi hazırlanır.

Fiziksel deneyler için ayrılmış numuneler yaklaşık 60 oC sıcaklıktaki suyla iki defa yıkanır, uygun büyüklükte bir behere konularak 121 oC'de, 30 dakika otoklavda tutulur. Daha sonra 60 oC'de en çok 60 dakika kurutulur.

##### a)Sertlik tayini (TS 1324)

##### b)Sterilizasyona dayanım

Analizi yapılacak numuneler 121±1 oC sıcaklıktaki otoklavda 30 dakika tutulur. Otoklavdan çıkarıldıktan sonra tıplarda yapışma, şekil bozukluğu, yumuşama, süngerleşme veya kullanımı engelleyecek başkaca bir kusur meydana gelmemeli, fiziksel özelliklerinde bir değişiklik olmamalıdır.

### c)Parçaçık verme tayini (TS 4397)

#### 5.1.2. Fizikokimyasal kontroller

Deneylerin yapılacağı ekstraksiyon çözeltisi hazırlanır. Deneyler için ayrılmış örnekler yaklaşık 60 oC sıcaklıktaki suyla iki defa yıkanır. 60 oC'de en çok 60 dakika kurutulur ve 100±5 cm<sup>2</sup> tıpa yüzeyi için 200 ml taze arıtılmış su kullanılarak ağzı beherle kapatılmış erlene konularak otoklavda 121±1 oC'de, 30 dakika tutulur. Aynı şartlarda karşılaştırma çözeltisi olarak kör ekstraksiyon çözeltisi hazırlanır.

##### 1. Görünüş (TS 5540)

Ekstraksiyon çözeltisinin bulanıklığı, karşılaştırma çözeltisinin bulanıklığından, daha az olmalıdır.

Çözelti kokusuz ve renksiz olmalıdır.

##### 2. pH (TS 5540)

20 ml ekstraksiyon çözeltisi ve 20 ml kör çözeltiliye 1 ml potasyum klorür çözeltisi (% 0.1 a/h) ilave edilir. Çözeltilerin pH'sı hemen ölçülür ve aralarındaki fark 0.5 den az olmalıdır.

##### 3. Absorbans (EP 5)

##### 4. Uçmayan artık (EP 5)

#### 5.1.3. Kimyasal kontroller (EP 5)

Deneylerin yapılacağı ekstraksiyon çözeltisi hazırlanır. Kimyasal deneyler için ayrılmış örnekler yaklaşık 60 oC sıcaklıktaki suyla iki defa yıkanır. 60 oC'de en çok 60 dakika kurutulur ve 100±5 cm<sup>2</sup> tıpa yüzeyi için 200 ml taze arıtılmış su ilave edilip, ağzı beherle kapatılmış erlene konularak otoklavda 121±1 oC'de yaklaşık 30 dakika tutulur. Aynı şartlarda karşılaştırma çözeltisi olarak kör ekstraksiyon çözeltisi hazırlanır.

##### 1. Asitlik ve alkalilik

20 ml ekstraksiyon çözeltisine 0.1 ml bromtimol mavisi ilave edilir. Bu çözelti karışımına en fazla 0.3 ml 0.01 M sodyum hidroksit ilave edildiğinde mavi renk yada en fazla 0.01 M 0.8 ml hidroklorik asit ilave edildiğinde sarı renk oluşmamalıdır.

##### 2. İndirgen madde

20 ml ekstraksiyon ve karşılaştırma çözeltisine 1 ml dilüe sülfirik asit çözeltisi ve ardından 20 ml 0.002 M potasyum permanganat çözeltisi ilave edilir. Bu çözeltiler 3 dakika kaynatılır ve soğutulur. Daha sonra bu çözeltilere 1 g potasyum iyodür ilave edilir ve 0.01 M sodyum tiyosülfat çözeltisi ile açık kahverengine kadar titre edilir. İndikatör olarak 0.25 ml %1'lik nişasta çözeltisi damlatıldıktan sonra renk gidinceye kadar titrasyon sürdürülür. İki deney farkı harcanan miktar hesaplanır. Tip I kauçuk tıplar için bu fark 3 ml'den fazla olmamalı ve Tip II kauçuk tıplar için 7 ml'den fazla olmamalıdır.

3. Ekstre edilebilir ağır metaller

4. Amonyum

5. Uçucu sülfürler

6. Ekstre edilebilir çinko

7. Kendi kendine kapanma testi

8. Geçirgenlik testi

9. Dağılma testi (EP 5)

5.1.4. Biyolojik kontroller (TS 4397)

1. Toksikite

2. Pirojenite

3. Hemolitik etki

5.1.5. Sıcaklıkla ilgili özelliklerin tayini (TS 5540 ve TS 1324)

1. Soğutmaya dayanım

2. Sıcaklığa dayanım

## 5.2. Cam Kap Kontrolleri

Farmasötik kullanım için cam kaplar, farmasötik ürünlerle doğrudan temas etmesi amaçlanan camdan malzemelerdir.

Renksiz cam görünür dalga boyundaki ışığa karşı geçirgendir. Renkli cam, arzu edilen spektral absorpsiyonu sağlamak için metal oksitlerin küçük miktarlarda ilavesiyle elde edilir. Nötral cam, önemli miktarda boroksit, alüminyum veya toprak alkali oksitler içeren borosilikat camdır. Nötral cam yapısından dolayı, yüksek termal dirence ve çok yüksek hidrolitik dirence sahiptir. Soda-kireç-silisyum camı, alkali metal oksitler, sodyum oksit ve toprak alkali oksitler, başlıca da kalsiyum oksit içeren silisyum camıdır. Soda-kireç-silisyum camı, yapısından dolayı ancak orta düzeyde hidrolitik dirence sahiptir.

Farmasötik kullanım için olan cam kapların kimyasal stabilitesi, hidrolitik dirençle gösterilir. Bu özellik belirli koşullar altında, kabın iç yüzeyi ile temasta olan veya toz edilmiş camdan suya geçerek çözünen maddelerin salınma direncidir. Hidrolitik direnç, oluşan alkaliliğin titre edilmesiyle değerlendirilir.

Cam kaplar hidrolitik dirence göre aşağıdaki şekilde sınıflandırılır (EP 5):

- Tip I cam kaplar; nötral camdan yapılırlar, kullanılan camın kimyasal yapısından dolayı yüksek hidrolitik dirence sahiptirler.
- Tip II cam kaplar; genellikle soda-kireç-silisyum camdan yapılırlar ve yüzeylerine uygulanan bir kimyasal işlem sonucunda yüksek bir hidrolitik dirence sahiptirler.
- Tip III cam kaplar; genellikle soda-kireç-silisyum camdan yapılırlar ve orta düzeyde hidrolitik dirence sahiptirler.

Farklı şekildeki farmasötik preparatlar için kullanılacak cam kap tipleri genel kurallar çerçevesinde aşağıdaki koşullara göre saptanır. Bir farmasötik ürünün üreticisi uygun özellikteki kabın seçiminden sorumludur.

- Tip I cam kaplar; parenteral amaçlar için olsun veya olmasın, tüm preparatlar için kullanılmaya uygundur.
- Tip II cam kaplar; parenteral amaçlar için olsun veya olmasın, genel olarak asidik ve nötral sulu preparatlar için uygundur.
- Tip III cam kaplar; parenteral kullanım için olan susuz preparatlar, parenteral kullanılan toz preparatlar (freze-dried preparatlar hariç) ve parenteral amaçlar için olmayan preparatlar için uygundur.

Özel tipteki preparatlar için yukarıda önerilenden daha yüksek hidrolitik dirence sahip cam kaplar kullanılabilir.

Parenteral olmayan preparatlar için renkli veya renksiz cam kaplar kullanılabilir. Parenteral kullanım için olan preparatların renksiz cam kap içinde olması gerekir. Bununla birlikte ışığa duyarlı olduğu bilinen maddeleri içeren preparatlar için renkli cam kap kullanılabilir. Parenteral kullanım için olan tüm sıvı ve toz preparatların bulunduğu cam kapların içeriğinin kontrolüne imkan vermesi önerilir. Tip I cam kaplar hariç farmasötik preparatlar için olan cam kaplar yeniden kullanılmamalıdır. Ayrıca insan kan ve kan ürünleri için olan kaplar yeniden kullanılmamalıdır.

### 5.2.1. Fiziksel kontroller (TS 4865)

#### 1. Gözle muayene

2. Silindirik kısımların toleransı

3. Yükseklik toleransı

4. Eğrilik kontrolü

5. Doldurma hacmi

5.2.2. Hidrolitik direnç testi (EP 5)

A. Toz edilmiş camda hidrolitik direnç testi

EP 5'te belirtilen şekilde toz edilerek hazırlanmış numunelerden 10 g örnek alınarak erlene aktarılır ve 30 ml aseton ile yıkanır. Tanecikleri süspende etmek için çalkalanır ve süzülür. İşlem birkaç kez tekrarlanır. Cam tanecikleri bir kurutma tepsisine konur, asetonun tamamen uçması için 140°C'lik etüvde 20 dakika kurutulur ve soğuması beklenir.

10 g kurutulmuş cam tozu, bir erlene konur ve üzerine 50 ml arıtılmış su ilave edilir ve tartılır. Aynı şekilde ikinci bir erlene kör olarak kullanılmak üzere 50 ml arıtılmış su konur ve tartılır. Her iki erlende arıtılmış su ile yıkanmış nötral cam bir kap veya alüminyum folyo ile kapatılır. Cam taneciklerinin tabanda düzgün bir şekilde yayılması sağlanır. Erlen otoklava yerleştirilir ve 121°C'de 30 dakika, EP 5'te belirtildiği şekilde otoklavlanır. Soğuduktan sonra kapaklar açılır, erlenler dikkatle kurulanır ve su ilavesiyle ilk ağırlığına getirilir.

Titrasyon: 50 ml'lik sıvı erlene alınır. 50 ml arıtılmış su ile benzer bir erlende kör çözelti hazırlanır. Her erlene 0.05 ml metilen kırmızısı çözeltisi ilave edilir. 0.02 M HCl ile titre edilir. Kör çözeltide elde edilen rengin bir benzeri oluşuncaya kadar test çözeltisinin titrasyonu yapılır. Test sıvısından elde edilen

değerden kör çözeltiden elde edilen değer çıkarılır ve sonuçlar her 1 gram cam için 0.02 M HCl ml'si olarak verilir.

Sınır değerleri: Tip I cam kaplar için harcanan 0.02 M HCl miktarı 1 ml'den fazla olmamalıdır. Tip II ve Tip III cam kaplar için ise bu miktar 8.5 ml'den fazla olmamalıdır.

B. Yüzey hidrolitik direnç testi

Yüzey hidrolitik direnç testi için test edilecek cam kaplar EP 5'te belirtilen şekilde temizlenerek, doldurulur ve belirtilen şartlarda otoklavlanır. Numuneler otoklavdan farmakope uyarılarına göre çıkarılır ve soğutulur.

Otoklavdan çıkarılan kaplara bir saat içinde titrasyon uygulanır. Kaplardan elde edilen çözeltiler birleştirilir ve karıştırılır. Önceden belirtilen hacimdeki sıvılar (Tablo 5.1) bir erlene konur. Aynı miktardaki bir arıtılmış su, benzer ikinci bir erlene konur. Bu iki erlenede her 25 ml için 0.05 ml metilen

kırmızısı çözeltilisinden ilave edilir. Kör çözeltili 0.01 M hidroklorik asit ile titre edilir. Test sıvısında, kör çözeltilide ortaya çıkan renk oluşuncaya kadar aynı asitle titre edilir. Test çözeltilisi için elde edilen değerden kör çözeltilisinin değeri çıkarılır. Sonuçlar 100 ml'de 0.01 M hidroklorik asitin ml si olarak belirtilir. Sonuçlar Tablo 5.2' ye uymalıdır.

Tablo 5.1.Titrasyon sayısı ve test sıvısı hacmi.

Dolum hacmi (ml) Titrasyon sayısı Bir titrasyon için

test sıvısı hacmi (ml)

3'e kadar 1 25.0

3'den 30'a kadar 2 50.0

30'dan 100'e kadar 2 100.0

100'ün üzeri 3 100.0

Tablo 5.2.Yüzey hidrolitik direnci için olan test'te sınır değerleri.

Doldurma hacmi (ml) Her 100 ml test sıvısı için 0.01 M

HCl'in ml cinsinden hacmi

Tip I ve II cam Tip III cam

1'e kadar 2.0 20.0

1-2' e kadar 1.8 17.6

2-5'e kadar 1.3 13.2

5-10 1.0 10.2

10-20 0.8 8.1

20-50 0.6 6.1

50-100 0.5 4.8

100-200 0.4 3.8

200-500 0.3 2.9

500'ün üzeri 0.2 2.2