

17. TOZLAR, TOZ TEKNOLOJİSİ VE MİKROMERİTİK

Tozlar, toz edilmiş bir veya daha fazla katı maddenin homojen karışımından oluşan farmasötik katı dozaj şekilleridir. Tozlar, dahilen veya haricen kullanılmak amacıyla hazırlanırlar ve kaşe, paket, sert jelatin kapsül, poşet vb. halinde ambalajlanabilirler.

Katı maddelerin daha küçük partiküllü toz haline getirilmesi (öğütülmesi), çarpma - vurma, sıkıştırma, sürtme - kaydırma ve germe şeklinde farklı etki mekanizmalarına dayanan öğütücüler (değirmenler) ile yapılır. Bu mekanizmalara bağlı olarak partiküller sırasıyla parçalanma, kırılma, kesilme ve kopma sonucunda daha küçük partiküller haline gelirler. Öğütme işleminin etkinliği, öğütücünün tipine ve katı maddenin özelliğine bağlıdır. Büyük miktardaki farmasötik materyallerin daha küçük parçacıklar haline getirilmelerinde genel olarak üç grup cihaz kullanılır:

1. Kaba öğüten parçalayıcılar (örneğin; kıran, ezen, sıkıştıran parçalayıcılar gibi),
2. Orta derecede öğüten öğütücüler (örneğin; dönen kesiciler, disk ve çekiçli değirmenler gibi),
3. İnce öğüten değirmenler (örneğin; toplu, çubuklu, çekiçli, kolloid ve akışkan enerji değirmenleri gibi).

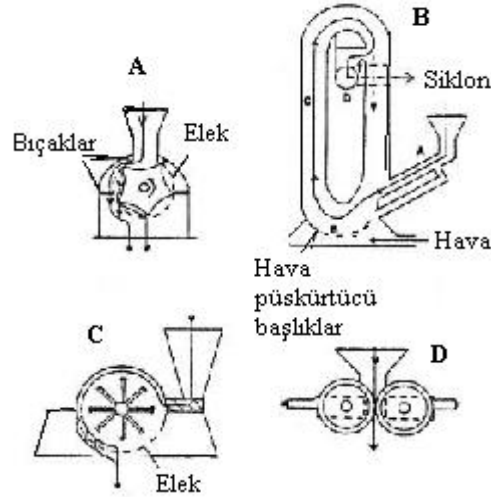
Bu değirmenler, besleme hunisi, öğütme odası ve öğütülen ürünü toplama kabı olmak üzere üç temel kısımdan oluşur. Şekil 1'de değişik tipteki bazı öğütücüler şematik olarak gösterilmiştir.

Küçük çaptaki katı maddelerin toz edilmesinde ve homojen karışımlarının hazırlanmasında havan ve havan eli kullanılır. Tozların renkli ve aşındırıcı karakterdeki maddeler veya beyaz oluşuna göre farklı havan seçilir. Renkli tozlar için cam havan, beyaz tozlar için ise porselen havan kullanılır. Geometrik seyreltme yöntemi ile tozlar havana eklenir ve ezilip karıştırılarak homojen hale getirilir. Bu karışımdan her bir doz tartımla alınarak ambalaj kabına konur.

Tozların bir dozaj formu olarak kullanımını azaltmakta ise de ince toz edilmiş katı materyallerin davranış ve özellikleri eczacılıkta önemlidir. Süspansiyon, emülsiyon, tablet, kapsül ve toz farmasötik ilaç şekillerinin, hem fiziksel

stabilite hem de terapötik etki açısından başarılı formülasyonları ürün içinde ulaşılmış partikül büyüklüğüne bağlıdır.

Tozların özellikleri bireysel ve kümesel olarak incelenir. Tozlar iki önemli özelliğe sahiptir: Bunlardan birisi bireysel olarak partikülün şekli ve yüzey alanı, diğeri ise partiküllerin sayı veya ağırlık olarak yer aldığı büyüklük aralığı ve dolayısıyla toplam yüzey alanıdır. Bu iki temel özelliğe dayanan ve bunlardan türetilmiş diğere önemli özellikleri ise porozite, akış özellikleri, sıkışabilme / hacmini küçültebilme (konsolidasyon) ve basılabilme özellikleridir.



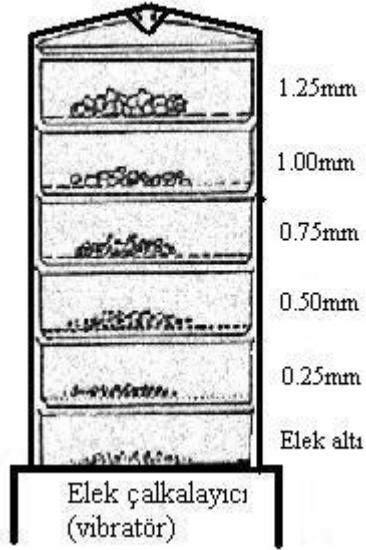
Şekil 17.1. Farmasötik işlemlerde kullanılan dört tip öğütücünün şematik gösterimi. (A) Kesici, (B) Akışkan enerji değirmeni, (C) Çekiçli değirmen, (D) Dönen silindirik değirmen [Lachman, L., et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., Lea Febiger, Philadelphia, 21-46, 1986].

17.1. Toz ve Granüllerde Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımının İncelenmesi

Partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımının tayini değişik yöntemler kullanılarak yapılabilir:

- Elek yöntemi
- Mikroskop yöntemi
- Sedimentasyon yöntemi
- Coulter counter yöntemi
- HIAC / Royco partikül sayacı yöntemi
- Dar açılı lazer ışığı kırınımı yöntemi

Çalışma 17.1’de elek yöntemi ve titreşimle çalışan elek takımı (vibrasyonlu elek seti) kullanılacaktır.



Şekil 17.2. Elek analizinin şematik gösterimi.

Çalışma 17.1.

I-Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımının İncelenmesi

Granül formülü

Patates nişastası	70 g
Laktoz	30 g
Bağlayıcı çözelti	y.m.

Bağlayıcı çözelti

Jelatin	6 g
Gliserin	2 g
Su	92 g

Hazırlama:

Laktoz ve nişasta havanda iyice karıştırılır. Küçük bir behere 25 g kadar bağlayıcı çözelti konup tartılır ve tartım kaydedilir. Havandaki karışıma bağlayıcı çözültiden damla damla eklenerek uygun kıvamda hamur haline gelene kadar karıştırılır. Bağlayıcı çözültiyi içeren beher tekrar tartılarak harcanan bağlayıcı çözülti miktarı hesaplanır ve kaydedilir. Elde edilen hamur 1.6 mm gözenek çaplı elekten geçirilir. Hava akımlı kurutma dolabında 40-50°C sıcaklıkta kurutulup 1.2 mm gözenek çaplı elekten geçirilir. Elde edilen granül kütlesi tartılır (m) ve kaydedilir.

Elek analizi:

Titreşimle çalışan elek takımı (Şekil 17.2) kullanılır. Eleklerin gözenek çapları 1.25 mm, 1.00 mm, 0.75 mm, 0.50 mm ve 0.25 mm'dir. Elekler, en büyük gözenekli en üstte, en küçük gözenekli en altta yer alacak şekilde büyükten küçüğe doğru üstüste yerleştirilip vibratör üzerine konur. Hazırlanan granül veya toz karışımı en üstteki eleğe konup kapağı kapatılır ve cihaz, vibratörünün yaklaşık olarak 1 mm'lik titreşim genliğinde, 10 dakika süre ile ve aralıklı olarak çalıştırılır. İşlem sonunda her bir elek üstünde kalan toz veya granül miktarı hassas olarak tartılır ve Tablo 17.1'e kaydedilir.

Tablo 17.1. Elek analizi verileri.

Elek gözenek çapı (mm)	Gözenek çaplarının aritmetik ortalaması (mm)	Daha küçük eleğin üstünde kalan miktar		% yığılmalı miktar
		(g)	(%)*	
(I)	(II)	(III)	(IV)	(V)
1.50-1.25				
1.25-1.00				
1.00-0.75				
0.75-0.50				
0.50-0.25				
0.25-0				

* % miktar hesaplanırken 3. sütundaki g olarak miktarların toplamı kullanılır.

- I.1. Granüllerin çaplarına göre yüzde dağılımlarını sütun grafiği şeklinde gösteriniz; x ekseninde I. sütunu, y ekseninde IV. sütunu kullanınız. Herbir sütunun orta noktalarını birleştirerek çan eğrisi şeklindeki % dağılım eğrisini oluşturunuz ve bu eğrinin tepe noktasına karşılık gelen partikül çapını (d_{mod}) kaydediniz.
- I.2. Yığılmalı partikül dağılımı eğrisini çiziniz (x ekseninde II. sütunu ve y ekseninde V. sütunu kullanınız). % 50 yığılmalı değere karşılık gelen partikül çapını (d_{medyan}) kaydediniz.
- I.3. Logaritmik-olasılık kağıdı üzerinde yığılmalı % (V. sütun) olasılık skalasına ve partikül çapları (II. sütun) logaritmik skalaya olmak üzere grafiğe geçiriniz. Bu grafikten geometrik ortalama çapı (d_{geo}) ve standart sapmayı hesaplayınız.

NOT: Logaritmik-olasılık kağıdı üzerinde elde edilen doğrunun eğimi standart sapmayı verir ve aşağıdaki formül ile hesaplanır. Geometrik ortalama çap, % 50 yığılmalı miktara karşılık gelen çaptır.

$$\text{Eğim} = \frac{\% 84\text{'e karşılık gelen büyüklük}}{\% 50\text{'ye karşılık gelen büyüklük}}$$

veya

$$\text{Eğim} = \frac{\% 50\text{'e karşılık gelen büyüklük}}{\% 16\text{'ye karşılık gelen büyüklük}}$$

I.4. Bulduğunuz farklı ortalama çapları tablo halinde gösteriniz.

II- Toz ve Granüllerde Küme Dansitesinin ve Hacmini Küçültebilme-Sıkışabilme (Konsolidasyon) Özelliklerinin İncelenmesi

Küme dansitesinin tayini:

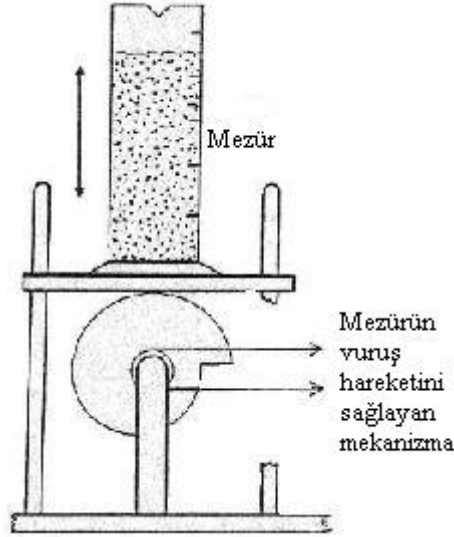
10 ml'lik bir mezür tartılarak ağırlığı kaydedilir. İçine yaklaşık 10 ml toz veya granül konup tam hacmi (V_k) okunur. Mezür içindeki kütle ile tekrar tartılarak toz veya granülün ağırlığı (m_k) hesaplanır. m_k / V_k değeri toz veya granülün küme dansitesini (ρ_k) verir.

Sıkıştırılmış dansite tayini:

10 ml'lik bir mezür tartılarak ağırlığı kaydedilir. İçine yaklaşık 10 ml toz veya granül konup tam hacmi (V_k) okunur. Mezür içindeki kütle ile tekrar tartılarak toz veya granülün ağırlığı (m_k) hesaplanır. Mezür 2.5 cm'lik bir yükseklikten tahta bir yüzeye bırakılır ve hacmi okunur. Bu hacim bir vuruş sonrası hacimdir. Aynı şekilde 2 saniye aralıklarla ve birbiri üzerine eklemeyeyle sayılmak üzere 5, 25, 50, 75, 100, 125, 150, 175, 200 vuruş yaptırılır; her vuruş sonrasında hacmi (V_v) belirlenir. Vuruş işlemine toz hacminde küçülme olmayıncaya kadar devam edilir. Şekil 17.3'te toz veya granüllerin sıkıştırılmış hacimlerinin tayini için kullanılan bir alet şematik olarak gösterilmiştir.

$$\text{Sıkıştırılmış dansite } (\rho_v) = \frac{\text{Tozun / granülün ağırlığı}}{\text{Tozun / granülün sıkıştırılmış hacmi}}$$

II.1. Vuruşlarla sıkıştırılarak yerleşen tozun / granülün deneysel verilerini tablo halinde gösteriniz.



Şekil 17.3. Toz veya granüllerin sıkıştırılmış hacimlerinin tayini için kullanılan aletin şematik gösterimi [Lachman, L., et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed., Lea Febiger, Philadelphia, 21-46, 1986].

III-Partikül Büyüklüğünün Küme Dansitesi Üzerine Etkisinin İncelenmesi

III.1. 1.25 mm ve 1.00 mm'lik eleklerin üstündeki (1.00 mm'den büyük) granülleri iyice karıştırınız ve ortalama 10 ml tozu 10 ml'lik bir mezüre koyunuz. Kapladığı hacmi okuyunuz (V_k). Mezürdeki tozu tartıp küme dansitesini (ρ_k) bulunuz. Toz hacminde küçülme olmayıncaya kadar vuruş işlemi yaptırarak yeni hacmini (V_v) okuyunuz ve sıkıştırılmış dansitesini (ρ_v) hesaplayınız. Aşağıdaki eşitlikleri kullanarak Hausner indeksi (HI) ve % sıkışabilme (Carr İndeksi) değerlerini hesaplayınız:

$$HI = \rho_v / \rho_k$$

$$\% \text{ sıkışabilme} = [(\rho_v - \rho_k) / \rho_v] \times 100$$

III.2. 1.00 mm'lik eleğin altına geçen (1.00 mm'den küçük) granülleri iyice karıştırınız ve yukarıdaki işlemi tekrarlayarak küme hacmini (V_k), küme dansitesini (ρ_k) ve sıkıştırılmış dansitesini (ρ_v), yukarıdaki eşitlikleri kullanarak HI ve % sıkışabilme değerlerini hesaplayınız.

III.3. Sonuçlarınızı aşağıdaki tablo şeklinde gösteriniz.

Tablo 17.2. Partikül büyüklüğünün küme dansitesi ve sıkışabilme üzerine etkisi.

Toz / granül partikül büyüklüğü (mm)	Ağırlığı (g)	Küme hacmi (cm ³)	Küme dansitesi ρ_k (g/cm ³)	Vuruş sayısı	Sıkıştırılmış hacim V_v (cm ³)	Sıkıştırılmış dansite ρ_v (g/cm ³)	Hausner indeksi (HI)

Sorular:

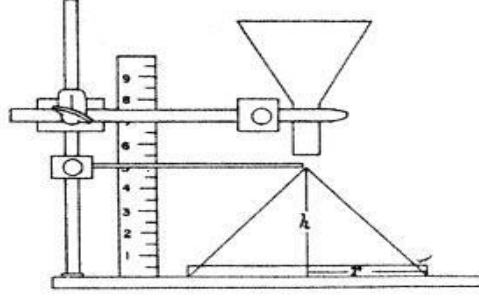
1. Tablo 17.1 ve çizdiğiniz grafiklerden, partikül büyüklüğü açısından nasıl bir sonuç çıkardınız?
2. Partikül büyüklüğü 1.00 mm'den büyük ve küçük olan tozların / granüllerin küme dansitelerini karşılaştırınız. Farklı buldunuz ise nedenini açıklayınız.
3. İşlemler sırasında kaybolan toz veya granül miktarını ve %'sini hesaplayınız.
4. Kullandığınız bağlayıcı çözelti miktarının partikül büyüklüğü dağılımına etkisi olup olmadığını, diğer grubun kullandığı bağlayıcı çözelti miktarlarını ve partikül büyüklüğü dağılımını gözönüne alarak inceleyin ve vardığınız sonucu yazınız.
5. Hesapladığınız HI ve % sıkışabilme değerleri hakkında yorumunuz nedir? Yazınız.
6. Küme dansitesi EP'ne göre ne şekilde saptanmaktadır? Yazınız.

17.2. Toz ve Granüllerde Akış Özelliklerinin İncelenmesi

Tozların akış özelliklerinin incelenmesi, yığın açısının ve akış hızının tayini ile yapılabilir.

Yığın Açısının ve Akış Hızının Tayini

Düz bir zemin üzerinde koni oluşturmuş bir toz yığınının yan yüzeyi ile oturduğu düzlem arasındaki açı, yığın açısı olarak tanımlanır (Şekil 17.4). Bu açının değeri tozun akış özelliği hakkında bilgi verir. Birim zamanda akan toz miktarı ise akış hızı olarak tanımlanır.



Şekil 17.4. Yığın açısı tayini [Parrott, E., L., *Experimental Therapeutics, 4th Ed., Burgess Publishing Co., Minneapolis, 17-89, 1977*].

<u>Yığın açısı</u>	<u>Akış özelliği</u>
$\alpha \leq 30^\circ$	Serbestçe akar
$\alpha \geq 40^\circ$	Zor akar
$\alpha \geq 60^\circ$	Akış göstermez

1. Bir desteğe akma borusu belirli uzunlukta kesilmiş bir huni yerleştirip huninin ucunu yerden 5 cm yükseklikte olacak şekilde ayarlayınız. Huninin tam altına milimetrik bir kağıt koyunuz. Partikül büyüklüğü 1.00 mm'den büyük olan toz veya granülden 25 ml alınız, ağırlığını (m) tartarak bulduktan sonra huninin ucunu parmağınızla kapatarak içine koyunuz. Kronometreye basarken parmağınızı çekiniz ve tozun boşalması bittiği an kronometreye bakıp akma süresini (t) belirleyiniz. Oluşan yığının birkaç noktadan çapının uzunluğunu saptayınız. Ortalamasını bulup bunu yığın çapı ve yarısını da yığın yarıçapı (r) olarak alınız. Yığının yüksekliğini (h) ölçünüz. Aşağıdaki eşitliklerden yığın açısını (α) ve akış hızını (v) hesaplayınız.

$$\tan \alpha = h / r \quad v = m / t$$

2. Bu deneyi partikül büyüklüğü 1.00 mm'den küçük olan toz veya granül ile de tekrarlayınız.
3. Birinci deneyi toz veya granüle % 2 (a/a) glidant, örneğin talk ekleyerek tekrarlayınız.

Sorular:

1. Deneysel bulguları tablo halinde gösteriniz.

Tablo 17.3. Deneysel bulgular.

Deney sırası	Partikül büyüklüğü		Yığın açısı (derece)	Akış hızı (g/s)
	>1mm	<1mm		
1				
2				
3				

2. Yığın açısı ile akıcılık arasında nasıl bir ilgi vardır? Yazınız.

3. Partikül büyüklüğünün yığın açısı ve akış hızı üzerindeki etkisini yazınız.

4. Eklenen glidantın toz veya granülün akış özelliğine etkisini açıklayınız.

17.3. Toz ve Granüllerde Basılabilme Özelliklerinin İncelenmesi

Toz ve granüllerin basılabilme özellikleri Heckel ve Kawakita eşitlikleri yardımı ile belirlenebilir. Bunun için toz veya granül kütleleri çeşitli basınç değerlerinde tablet şeklinde basılır. Basılan silindirik formdaki kütlenin hacmi belirlenir.

Heckel eşitliği:

$$\ln \frac{v_p}{v_p - v_\infty} = kP + \ln \frac{v_o}{v_o - v_\infty}$$

v_o : Alınan toz veya granül hacmi (boş mühreyi dolduracak hacim)

v_p : P basıncının uygulanmasından sonraki silindirik kütlenin hacmi

v_∞ : Silindirik kütlenin gerçek hacmi (por içermeyen, P_n uygulanmasıyla değişmeyen hacim)

k : Sabit, $1/P_y$ 'ye eşittir; P_y eşik basınç değeridir.

P : Uygulanan basınç

Kawakita eşitliği:

$$\frac{v_o - v_p}{v_o} = \frac{abp}{1 + bp}$$

$$\frac{P}{C} = \frac{1}{ab} + \frac{1}{a}P$$

- v_o : Alınan toz veya granül hacmi (boş mühreyi dolduracak hacim)
 v_p : P basıncının uygulanmasından sonraki tablet hacmi
 C : Hacim küçülmesi olup $(v_o - v_p) / v_o$ 'dır.
 a : Basılan tozun başlangıç porozitesi ile ilgili katsayı
 b : Basım (kompresyon) katsayısı olup sistemin elastik deformasyonu ile ilgilidir.

20. GRANÜLASYON İŞLEMİ VE GRANÜLLER ÜZERİNDE YAPILAN KONTROLLER

Granülasyon, toz partiküllerinin bir bağlayıcı veya mekanik güç yardımı ile birleştirilerek katı, kuru agregatlar haline getirilmesidir. Çoğunlukla tablet veya kapsüllerin imalatında ara ürün olmalarına rağmen granüller, bitmiş ürün şeklinde bir dozaj formu olarak da örneğin; efervesan granüller, kaplanmış granüller, mide ortamına dayanıklı granüller, etkin madde salımının değiştirildiği granüller gibi kullanılabilir. Granülasyona formülasyonda yer alan herbir toz bileşenin homojen şekilde karıştırılmasından sonra başlanmakta ve granülasyon işleminden sonra elde edilen granüller, bir dozaj formu olarak paketlenildiği gibi tablet basımı ya da kapsül hazırlanması için kullanılabilir.

Granülasyon işleminin sağladığı yararlar şunlardır:

- Toz karışımındaki bileşenlerin ayrışmasını (segregasyonunu) önlemektedir.
- Tektür (uniform) bir tanecik şekli ve çap dağılımı sağlamaktadır.
- Karışımın akış özelliklerinde düzelme sağlamaktadır.
- Karışımın basım özelliklerini iyileştirmekte, zımba yüzeyine yapışma ve kapak atma eğilimini azaltmaktadır.
- Hem sıkışabilme (konsolidasyon) ve basılabilirlik, hem de taşıma ve saklama açısından daha elverişli olacak şekilde karışımın küme dansitesini artırmaktadır.

- Tozlaşmanın azalmasını sağlayarak çapraz bulaşma riskini azaltmakta ve çalışanın emniyetini artırmaktadır.
- Higroskopik materyaller toz halinde saklandıklarında yapışarak bir kek şeklini alabilmektedir, granülasyon işlemi bu olasılığı düşürmekte, çünkü nem absorbe etmelerine rağmen granüller akışkanlıklarını koruyabilmektedir.

Granülasyon yöntemleri başlıca iki grup halinde sınıflandırılabilir:

Kuru granülasyon: Toz partikülleri yüksek basınç uygulanarak agregatlar haline getirilmektedir. Bu amaçla iki yöntem kullanılmaktadır:

1. Briket tabletler halinde toz karışımının basılmasından sonra bu tabletlerin kırılması ve sonra elenmesi ile granül oluşumu (slugging).
2. Dönen silindirler arasında toz karışımının sıkıştırılması ile şeritler halinde kompakt yapıların elde edilip bunların elekten geçirilmesi ile granül oluşumu (roller compaction).

Bu yöntemler, yaş granülasyon ile basımın düzeltilemediği durumlarda ve materyaller neme ve ısıya duyarlı olduğunda kullanılmaktadır.

Yaş granülasyon: Bu yöntem toz karışımının bir sıvı ilave edilerek yaş bir kütle haline getirilmesini içermektedir. Bu sıvı, bağlayıcı maddelerin katı, toz kalinde toz karışımına ilave edilmesi durumunda (internal bağlayıcı olarak) tek başına ilave edilebildiği gibi bağlayıcı maddeyi içeren bir çözelti veya pasta (eksternal bağlayıcı olarak) şeklinde de ilave edilebilmektedir. Oluşan yaş kütle bir elekten geçirilip kurutulmakta ve sonrasında tekrar elenerek granüller elde edilmektedir. Yaş granülasyonda, yaş kütlenin hazırlanması için yüksek hızlı, bıçaklı karıştırıcılar ve granülatörler kullanılmaktadır. Akışkan yatak cihazı ile bir cihazdan diğerine kütlenin transferi gerekmeksizin tüm işlemler aynı sistem içinde gerçekleştirilebilmektedir.

Granülasyon yöntemi ve kullanılan ekipman, yeterli bir sıvı dağılımı ve yapışkan bir kütle oluşturmak için gerekli zamanı ve iş gücünü, granüller arası ve granül içi poroziteyi önemli ölçüde etkilemektedir.

Tabletlerin kalitesi esas olarak oluşturuldukları toz veya granüllerin fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. GMP (İyi İmalat Uygulamaları) kapsamında ürün validasyonunun yer alması ile birlikte granülasyon işleminin de tekrarlanabilir ve kontrol altında olmasını sağlamak üzere granülasyon işlemi ile ilgili kritik işlem değişkenlerini belirlemek, izlemek ve kantitatif ölçümlerden yararlanmak gerekmektedir. Bu açıdan granüllerde incelenmesi gereken faktörler şunlardır:

- Granül oluşumunun mekanizması
- Granül çapını etkileyen faktörler ve granül çapının işlem ve dozaj formu üzerindeki etkileri
- Granül çap dağılımının ölçülmesi ve yorumlanması
- Granül şekli ve yüzey alanı tayini
- Granül dansitesi ve sıkışabilmesi
- Granül mekanik direnci ve kırılabilirliği
- Granüllerin elektrostatik özellikleri
- Granüllerin akış özellikleri
- Granüllerin basılabilirliği
- Granüllerin nem tayini

20.1. Bitmiş Ürün Olarak Granüller

Oral yolla uygulanmak üzere hazırlanırlar. Bazıları yutularak, bazıları çiğnenerek, bazıları ise suda veya diğer uygun bir sıvı içinde çözülerek veya dağıtılarak kullanılırlar. Granüller bir veya daha fazla etkin madde, yardımcı maddeler, gerekli ise renk ve koku verici maddeler de içerirler. Yardımcı madde olmaksızın da hazırlanabilirler.

Granüller tek doz veya çok dozlu olarak ambalajlanabilirler. Çok dozlu preparatları, istenilen dozda alınabilmeleri için uygun bir ölçekte birlikte ambalajlanır. Tek doz granüller poşet, kağıt paket veya flakon gibi tek birimlik kaplarda sunulur.

Üretimleri, ambalajları, depolama ve dağıtımları mikrobiyal kontaminasyondan uzak olarak gerçekleştirilmelidir. Uçucu veya korunması gereken madde içeren granüller sıkı kapatılmış kaplarda muhafaza edilmelidir.

Örnek 20.1.

Suda disperse edilebilir diklofenak granülleri (50 mg)

I.	Diklofenak sodyum	1.3 g
	Portakal aroması	4.3 g
	Sorbitol	85.6 g

II.	Lutrol F 68	4.4 g
	Cremophor RH	4.4 g
	Su	50.0 g

Hazırlama:

II nolu çözelti ile I nolu karışım granüle edilir, 0.8 mm delik çaplı elekten geçirilir, kurutulur ve tekrar elenir. 50 mg diklofenak sodyuma karşılık gelen 3.9 g granül poşetler içine doldurulur.

Efervesan granüller: Kaplanmamış granüllerdir. Genellikle asit maddeler, karbonatlar veya bikarbonatlar içeren ve su ile hızla reaksiyona girerek karbondioksit açığa çıkaran granüllerdir. Uygulamadan önce suda çözülür veya dağıtılır. Etkin madde taşıyıcısı olarak kullanılırlar. Formülasyonlarında sitrik asit, tartarik asit, fumarik asit gibi asit maddeler ile sodyum karbonat, sodyum bikarbonat ve sodyum bifosfat gibi alkali maddeler içerirler.

Efervesan granüller üzerinde diğer testlerin yanısıra Avrupa Farmakopesi'ne (EP5) göre dağılma testi de yapılır. Bir doz efervesan granül bir beherglas içindeki 15-25°C'deki 200 ml suya konur. Dağılma süresi tayin edilir. İşlem 5 adet tek doz granül üzerinde tekrarlanır. 6 dozun herbiri 5 dak. içinde dağılırsa granül preparatı test ile uyumludur.

Örnek 20.2.

Parasetamol (Asetaminofen) + Doksilamin + Kafein Efervesan Granülleri

I.	Parasetamol (toz)	500 g
	Doksilamin süksinat	5 g
	Kafein	33 g
	Tartarik asit	391 g
	Sodyum hidrojen karbonat	417 g
II.	Kollidon	306 g
	İzopropanol (veya etanol)	y.m.
III.	Sodyum sitrat	30 g
	Şeker (kristal)	707 g

Hazırlama:

I nolu karışım II nolu çözelti ile granül haline getirilir, 60°C’de kurutulur, elenir ve III nolu karışım ile karıştırılır. Maksimum %30 bağıl nem koşullarında poşetler içine 2.1 g miktarda doldurulur. Bir poşet içinde parasetamol 500 mg, doksilamin 5 mg ve kafein 33 mg miktarda bulunacaktır. NOT: Çözücü olarak su kullanılacak olursa, granülasyonun akışkan yatak cihazında yapılması gerekir.

Kaplanmış granüller: Çoğunlukla çok dozlu preparatlardır ve çeşitli yardımcı madde karışımlarıyla bir veya daha fazla tabaka halinde kaplanmış granüllerden oluşur. Kaplayıcı olarak kullanılan maddeler çoğu kez çözelti veya süspansiyon şeklinde ve sıvı kısımlarının buharlaştırıldığı koşullarda uygulanır.

Kaplanmış granüllere, etkin maddenin uygun salım gösterdiğini tespit etmek için uygun bir çözünme testi örneğin katı dozaj formları için açıklanan testlerden biri uygulanabilir.

Modifiye salım yapan granüller: Aktif madde veya maddelerin salım hızını, yerini veya zamanını modifiye etmek üzere tasarlanmış, özel yardımcı maddeler içeren veya özel işlemlerle hazırlanan, ayrı ayrı veya birlikte, kaplanmış ya da kaplanmamış granüllerdir.

Bu granüller üzerinde, etkin maddenin salım tarzını göstermek için uygun bir çözünme testi uygulanır.

Mide ortamına dayanıklı (gastro-resistant) granüller: Mide sıvısında dayanıklı olan ve intestinal sıvı içinde etkin maddenin (maddelerin) salımı için tasarlanmış, geciktirilmiş salım yapan granüllerdir. Bu özellikleri, granüllerin mide sıvısına dayanıklı bir materyal ile kaplanmasıyla (enterik kaplı granüller) veya uygun diğer vasıtalar ile sağlanmaktadır.

Bu granüller üzerinde, etkin maddenin uygun salım gösterdiğini tespit etmek için uygun bir çözünme testi örneğin katı dozaj formları için açıklanan testlerden biri uygulanabilir.

Granüller üzerinde yapılan kontroller

- Granül büyüklüğü ve dağılımı
- Granüllerin akış özelliğinin tayini (yığın açısı, akış hızı tayini)

- Küme dansitesi ve sıkışabilme tayini
- Nem içeriği tayini
- Dağılma süresi tayini (EP5)
- Çözünme hızı tayini (EP5)
- İçerik tekdüzeliği (EP5)
- Kütle tekdüzeliği (EP5)

Çalışma 20.1.

Efervesan Granül *Granulatum Effervescens*

Sitrik asit . H ₂ O	6.0 g
Tartarik asit	9.0 g
Sodyum bikarbonat	15.0 g

Hazırlama:

Kristal sulu sitrik asit tartılarak bir kapsüle konulur. Tartarik asit ve sodyum bikarbonat eklenir, porselen spatül ile karıştırılır. 100-105°C'lik etüvde 3-5 dakika bekletilir. Etüvden çıkarıldıktan sonra karıştırılır ve tekrar etüve konulur, 2 dakika bekledikten sonra çıkarılır. Elde edilen pat, hızla 1.6 mm delik çaplı elekten geçirilir. Sıcaklığı 50°C'yi geçmeyen etüvde kurutulur. Sonra 1.1 mm delik çaplı elekten geçirilir. Uygun şekilde paketlenir ve etiketlenerek teslim edilir.

NOT: Bütün gereçler kuru olacaktır.

Sorular:

1. Bu formülde niçin içerisinde 1 mol kristal suyu bulunan sitrik asit kullanılır?
2. Hazırladığımız granül niçin su ile pat haline getirilmiyor?
3. Elde ettiğiniz granülleri hangi ortam koşullarında tablet haline getirebilirsiniz? Nedenini açıklayınız.
4. Hazırladığımız ilaç şekli ne amaçla ve nasıl kullanılır? Yazınız.
5. Reaksiyon denklemini yazınız.
6. Bu ilaç şekli nasıl ambalajlanır? Neden?

Çalışma 20.2.

Magnezyum Sitrat Efervesan Granülü *Magnesium Citrat Effervescens*

Magnezyum karbonat	5 g
Sitrik asit (susuz)	23 g
Sodyum bikarbonat	17 g

Alkol (%95 h/h)

y.m.

Hazırlama:

Magnezyum karbonat ve sodyum bikarbonat havanda karıştırılır, üzerine susuz sitrik asit ilave edilip homojen hale getirilir. Damla damla alkol eklenerek karıştırmaya devam edilir. Kütle irmik gibi taneleşmeye başlayınca alkol eklemeye son verilir. Kütle 1.6 mm delik çaplı elekten geçirilir. Hava akımlı kurutma dolabında 50°C’de kurutulur. Kuruyan granüller 1.1 mm delik çaplı elekten geçirilir. Hava ve nem almayacak şekilde sıkı kapalı bir kaba konulur. Uygun şekilde etiketlenerek teslim edilir.

Sorular:

1. Bu granülün hazırlanmasında neden su yerine alkol kullanıyorsunuz?
2. Elde ettiğiniz granülün kayıp miktarını ve kayıp yüzdesini hesaplayınız.
3. Elde ettiğiniz efervesan granülün dağılma kontrolünü ve çözeltinin görünümünün kontrolünü, 1g granülü 50 ml’lik bir beherdeki su içine koyarak yapınız.
4. Bu granül ne amaçla kullanılır? Avrupa Farmakopesi’ne göre efervesan granüller üzerinde hangi kontroller yapılır?

Çalışma 23.2.

Sodyum Novamin Sülfonat (Novaljin) Tablet
Compressi Natrii Novamin Sulfonas

Sodyum novamin sülfonat	0.500 g
Laktoz	0.040 g
Patates nişastası	0.060 g
Jelatin çözeltisi (% 10 a/a)	y.m.
Magnezyum stearat	% 1
Aerosil 200:Nişasta (0.5:9.5)	% 2

Formül 1 tablet içindir.

Hazırlama:

Patates nişastası, laktoz ve sodyum novamin sülfonat küp karıştırıcıda 15 dakika karıştırılır. Toz karışımı bir kürek yardımı ile sigma karıştırıcıya alınır. Bir erlene jelatin çözeltisi konup erlenle birlikte ağırlığı belirlenir. Sigma karıştırıcıda 5 dakika karıştırıldıktan sonra tozun üzerine 10 ml’lik bir pipet yardımı ile azar azar sıcak jelatin çözeltisinden ilave edilir. Çözeltinin homojen olarak dağılması için karıştırma işlemine devam edilir. Karışım

hamur kıvamına gelince jelatin çözeltisi ilavesine son verilir. Erlenle birlikte jelatin çözeltisinin ağırlığı tekrar belirlenip kullanılan bağlayıcı çözelti miktarı kaydedilir.

Elde edilen hamur plastik spatüller yardımı ile bir plastik kaba alınır. 1.25 mm gözenek çaplı elek takılmış salınlı granülatöre boşaltılır ve granülatör çalıştırılır. Oluşan granüle üzeri kağıtla kaplı tepsiler üzerine ince bir tabaka halinde yayılarak 50°C'de kurutulur. Kurutulmuş granüle, 1.00 mm gözenek çaplı elek takılmış granülatörden geçirilir. 10 g'ı alınıp nem oranı tayin edilir. Granüle 50°C'de tekrar kurutulur. 10 g'ı alınıp nem oranı tekrar tayin edilir. Granüle tartılıp küp karıştırıcıya konur. Kütlenin % 2'si kadar Aerosil-nişasta karışımı ilave edilir. Küp karıştırıcıda orta hızda 5 dakika karıştırılır. Üzerine magnezyum stearat ilave edilip 3 dakika daha karıştırılır. Bu karışım kürek yardımı ile bir plastik kaba alınır. İçinde 500 mg sodyum novamin sülfonat olacak şekilde 1 tablet ağırlığı hesaplanır. Basım kütlesi kürekle besleme hunisine konup, hesaplanan ağırlık için alt zımba konumu ve istenen sertlik için de üst zımba konumu ayarlanarak basıma geçilir. Basım esnasında zaman zaman 5'er tablet olarak ağırlık ve sertlik tayinleri yapılır. Hazırlanan tabletler kabına konup uygun şekilde etiketlenir.

Tabletler üzerinde daha önce belirtilen kontroller yapılır ve sonuçlar tablo halinde gösterilir.

Sorular:

1. Bu tableti hazırlamak için hangi yöntemi kullandınız?
2. Kaç gram jelatin çözeltisi kullandınız? Bu miktar kaç gram jelatine karşılık gelmektedir?
3. Teorik kütle kaç gramdır? Hazırladığınız kütle (pratik kütle) kaç gramdır?
4. Kaç gram glidant-lubrikant ilave ettiniz?
5. 500 mg Novaljin içeren bir tabletin ağırlığı ne kadardır?
6. Elinizdeki basım kütlesinden her biri 500 mg Novaljin içeren kaç tablet basabilirsiniz? Hesaplayınız.
7. Hazırladığınız granülenin nem miktarını tayin ederek sonucu yorumlayınız.

23. TABLETLER

Tabletler etkin madde yanısıra ilacın özellikleri ve basıma yardımcı olmak üzere seçilen belirli yardımcı maddeleri içeren bir formülasyonun kompakt hale getirilmesi ve sıkıştırılması vasıtasıyla yapılan katı dozaj formlarıdır. Tabletler, kullanılan zımba/kalıp veya ekipmana bağlı olarak çeşitli büyüklükte ve daire, oval, kare, üçgen, oblong gibi çeşitli şekillerde üretilirler. Oral kullanım için tabletler şu şekilde sınıflandırılır (EP5):

- Kaplanmamış tabletler
- Kaplanmış tabletler
- Efervesan tabletler
- Suda çözünen tabletler
- Suda dağılan tabletler
- Ağızda dağılan tabletler
- Mide ortamına dayanıklı tabletler (enterik tabletler)
- Modifiye salım sağlayan tabletler

Tabletler uygun etkin madde salımı oluşturmak, kabul edilebilir fiziksel ve mekanik özellikler sağlamak için ve imalatı kolaylaştırmak amacı ile çeşitli yardımcı maddeler (ekspiyenler) içermektedir.

Dolgu maddeleri: Tablet kütlesini artırır. Uygun dolgu maddelerinin seçimi için formülasyon gelişimi sırasında etkin madde ile yardımcı maddeler arasında geçimsizlik olup olmadığı, etkin maddenin biyoyararlanımının etkilenip etkilenmediği incelenmelidir.

Çözünmeyen dolgu maddeleri: Kalsiyum sülfat dihidrat, kalsiyum fosfat dibazik ve tribazik, kalsiyum karbonat, nişasta, modifiye edilmiş nişastalar (karboksimetil nişasta vs.) ve mikrokristal selüloz gibi.

Çözünen dolgu maddeleri: Laktoz, sukroz, dekstroz, mannitol, sorbitol gibi.

Bağlayıcılar: Granüle oluşturmak üzere tozları birarada tutan maddelerdir. Tablet basımı sırasında granüllerin birbirine bağlanmalarını sağlamak için gerekli kohezif özelliği oluştururlar. Bağlayıcılar, toz karışımına doğrudan ilave edilip bu karışım, su, alkol-su karışımı ile ıslatılarak granüle haline getirilebileceği gibi genellikle % 5-20 konsantrasyondaki sulu veya alkollü çözeltileri veya pastaları şeklinde de ilave edilebilirler. Yaygın olarak kullanılmakta olan bağlayıcılar şunlardır: Nişasta, prejelatinize nişasta, jelatin, akasya, sukroz, polivinil piroidon, polivinil alkol, polietilen glikol, metil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, etil selüloz gibi.

Dağıtıcılar: Sulu ortama konulduklarında tabletlerin dağılmasını, granüller ve toz partiküllerine ayrılmasını sağlamak amacıyla tablet formülasyonuna ilave edilirler. Hazırlama esnasında granüle oluşturulmasından önce toz karışımına veya daha sonra oluşturulan granülelere karıştırılarak ilave edilebilirler. Dağıtıcılara örnek olarak nişasta (Starch 1500), mikrokristal selüloz (Avicel), toz edilmiş selüloz (Elcema), sodyum nişasta glikolat (Explotab, Primojel), guar reçinesi (Jaguar), aljinik asit, çapraz bağlı polivinil pirolidon (Kollidon CL, Polyplasdone XL ve XL10, Polyclar AT) ve çapraz bağlı sodyum karboksimetil selüloz (Ac-Di-Sol) verilebilir.

Doğrudan tabletleme ajanları (DTA): Bu maddeler hem dolgu maddesi hem de bağlayıcı olmak üzere iki fonksiyona birarada sahip olan maddelerdir. Basılabilir olmaları ve uygun akış özelliklerine sahip olmaları gerekmektedir. Bu maddeler:

Laktozlar: Alfa laktoz monohidrat, Ludipress, Tablettose, Laktoz NF (anhidr), Laktoz Fast Flo.

Şekerler: Nu-Tab, Di-Pac.

Şeker alkolleri: Sorbitol (Neosorb), mannitol (Mannitab), inozitol, ksilitol.

Kalsiyum bileşikleri: Kalsiyum sülfat (Compactrol, Celocal), dikalsiyum fosfat (Di-Cafos A), dikalsiyum fosfat dihidrat (Di-Cafos, Di-Tab, Emcompress), trikalsiyum fosfat (tri-Cafos), kalsiyum silikat (Cal Flo E).

Selülozlar: Elcema, Avicel, Vitacel, Emcocel.

Minör bileşenler

Lubrikantlar: Tabletlerin zımbalara yapışmasını önleyen, matris boşluğu veya mühreden atılma kolaylığı sağlayan, zımbalar ve mührre arasındaki sürtünmeyi dolayısı ile aletlerin aşınmasını önleyen ve zımba basıncının tablete eşit olarak dağılımını sağlayan maddelerdir. Etkinlikleri partikül çapları ve yüzey alanları, formüle ilave edilme şekli ve sırası, karıştırma süresi ile ilişkilidir. Tabletlerin dağılma ve çözünme özelliklerini de tipleri, tablet basım kütlesi ile karıştırılma süreleri ve kullanılan miktarlarına bağlı olarak önemli derecede etkileyebilirler.

Lubrikantlar şunlardır:

Hidrofob lubrikantlar: Metal stearatlar (Ca-, Mg-, Zn-stearatlar), stearik asit, hidrojene bitkisel yağlar, nişasta, hafif sıvı parafin.

Suda çözünen lubrikantlar: Sodyum benzoat, sodyum klorür, sodyum ve magnezyum lauril sülfat, polietilen glikol 4000 ve 6000, DL-lösin.

Glidantlar: Tablet basımı anında matris boşluğuna materyalin akışını kolaylaştıran ekstra küçük partiküllü, dansitesi düşük maddelerdir. Silika tipli olanlar (Aerosil, Cab-O-Sil) en etkin glidantlardır. Diğerleri, metalik stearatlar, kalsiyum silikat, nişasta ve Starch 1500, magnezyum karbonat, magnezyum oksit ve talktır.

Antiadherentler: Basılacak partiküllerin zımba-matris yüzeylerine yapışıp yüzeyden parçacık kopmasını ve pürüzlü tablet yüzeyi oluşmasını önlemek için kullanılırlar. Talk, koloidal silisyum dioksit (Aerosil, Syloid, Cab-O-Sil), magnezyum stearat ve mısır nişastasası antiadherent olarak kullanılabilen maddelerdir.

Diğer yardımcı maddeler: Renk maddeleri
Tat ve koku vericiler
Adsorbanlar
Tampon maddeleri

23.1. Tablet Hazırlama Yöntemleri

Tablet imalatında kullanılan yöntemler şu şekilde sınıflandırılabilir:

I- Granülasyon yöntemi

I-A- Yaş granülasyon

I-B- Kuru granülasyon

I-B-1- Briket (slug) tabletlerden granüle hazırlanması

I-B-2- Dönen silindirler arasında sıkıştırma (roller compaction) ile granüle hazırlanması

II- Doğrudan basım yöntemi

Farklı yöntemlerle tablet imalatında işlem basamakları şunlardır:

Yaş granülasyon	Kuru granülasyon	Doğrudan basım
1. Etkin ve yardımcı maddelerin öğütülmesi	A. Briket (slug) tabletlerden granüle hazırlanması 1. Etkin ve yardımcı maddelerin öğütülmesi	1. Etkin ve yardımcı maddelerin öğütülmesi
2. Tozların karıştırılması	2. Tozların karıştırılması	2. Tozların karıştırılması
3. Tozlar ve bağlayıcı çözeltinin karıştırılması, ıslatma	3. Büyük, sert tabletlerin basılması (briket veya slug tablet)	3. Tablet basımı
4. Yaş kütleinin 6-12 mesh elekten geçirilmesi	4. Briket tabletlerin kırılıp elenmesi (briket granüle)	
5. Nemli granülenin kurutulması	5. Minör bileşenlerle karıştırma	
6. Kurutulmuş granülenin elenmesi ve karıştırılması	6. Tablet basımı	
7. Tablet basımı	B. Dönen silindirler arasında sıkıştırma (roller compaction) ile granüle hazırlanması 1. Etkin ve yardımcı maddelerin öğütülmesi	
	2. Tozların karıştırılması	
	3. Dönen silindirler arasında sıkıştırarak granüle hazırlanması ve elenmesi	
	4. Minör bileşenlerle karıştırma	
	5. Tablet basımı	

23.2. Tablet Basımı

Tablet makinaları iki tiptir:

Ekzantrik tablet makineleri: Üst ve alt zımba ile matris halkasından oluşan tek bir zımba setini içerir. Tablet ağırlığı, alt zımbanın mührü içindeki en alt pozisyonu belirlenerek ayarlanırken, tablet sertliği üst zımbanın mührü içinde alacağı yol veya giriş derinliği ile ayarlanmaktadır. Bu makine ile dakikada yaklaşık olarak 60 adet tablet basılabilir. Sayı, matris ve zımba çiftleri, üçlüleri kullanılarak dakikada 120-180 adet tablete kadar artırılabilir. Laboratuvar tipi makinedir. Ön formülasyon çalışmaları, küçük serilerin üretimi ve briket tablet basımında tercih edilir.

Rotasyon tipi tablet makineleri: İki adet yatay olarak dönen dairesel tabladan üsttekinde üst zımbalar, alttakinde matris halkaları ve bunlara giren alt zımbalar bulunmaktadır. Bunlarda 12-73 adet zımba seti bulunabilir. Tablet sertliği, ekzantrik olanlardan farklı olarak hem alt hem de üst zımbalar tarafından basınç uygulanması ile sağlanmaktadır. Tablet ağırlığı ise alt zımbaların mührü içindeki pozisyonunun ayarlanması vasıtasıyla yapılmaktadır. Bu makineler endüstri tipi olup yaklaşık olarak dakikada 500-17000 adet tablet basabilen yüksek hızlı makinelerdir.

23.3. Tabletler Üzerinde Yapılan Kontroller

- Başlangıç maddelerin kontrolleri (teşhis, saflık, potens, miktar tayini, katuların partikül büyüklüğü dağılımı ve şekli, nem tayini vb.),
 - İşlem içi (in-process) ve ara ürün (tozlar veya granüeller, Bkz:sf. 179) kontrolleri,
 - Bitmiş ürün kontrolleri
- şeklinde uygulanmaktadır.

Tabletler üzerinde yapılan bitmiş ürün kontrolleri aşağıda verilmektedir:

- Renk, görünüş,
- Kalınlık kontrolü,
- Nem içeriği tayini,
- İçerik tekdüzeliği (EP5),
- Kütle tekdüzeliği (EP5),
- Kırılmaya karşı direncin (sertlik) tayini (EP5),
- Kırılabilirlik (friabilite) veya ufalanma-aşınma tayini (EP5),
- Dağılıma testi (EP5),
- Çözünme testi (EP5),
- Mikrobiyal kalite tayini (EP5).