

19.3 Pastiller

Pastiller (Lozenge, Troches, Pastilli, Pastilles) ağızda emilmek sureti ile kullanılan, ortalama 1 gram ağırlıkta, katı veya elastik şekilde preparatlardır. Etkin madde ve sıvağ olmak üzere iki kısımdan meydana gelir. Sıvağ olarak şekerler, arap zımkı, kitre zımkı, aromatik ve bağlayıcı özellikte maddeler içerir. Pastiller, ağız ve boğaz antiseptiği olarak etki gösteren maddeler içerir. Bazı literatürlerde, ağızda emilen tablet şekilleri de pastil olarak isimlendirilmiştir, ancak bu tabletlerin pastil ile tek ortak özelliği ağızda emilerek kullanılmasıdır. Pastiller, genellikle, pilül konusunda bildirildiği şekilde hazırlanır.

Pastiller, özelliklerine, içerik ve üretilen miktarlarına göre farklı metodlarla hazırlanabilirler:

1. Sanayide pastiller, tablet hazırlama yöntemlerine benzer metotlarla tablet şeklinde hazırlanmaktadır.
2. Pilül hazırlama yönteminde tarif edildiği üzere maddeler uygun bir bağlayıcı ile yumuşak, yoğurulabilen bir kütle haline getirilir ve ortalama 1 gram ağırlıkta hazırlanıp, kütle özelliğine göre uygun bir ısıda (30-35°C) kurutulur.
3. Zımk miktarının fazlalığına bağlı olarak ağızda yumuşak bir kütle halinde kalabilen, yarı katı görünüşteki pastiller de hazırlanabilir. Bu yöntemde, zımkla hazırlanan müsilaj formüldeki diğer maddelerle karıştırılır, kütle sıcak iken kurutulur ve ambalajlanır.

Çalışma 19.1.

Aminopirin	0.10 g
Kodein	0.01 g
Papaverin klorür	0.02 g
Belladon ekstresi	0.01 g
Luminal	0.02 g
Bağlayıcı (jansiyan ekstresi) y.m	
P.I. pil.No.XXI	

Hazırlama:

Toz maddeler tartılır, havanda geometrik seyreltme ile karıştırılır. Bağlayıcı olarak jansiyan ekstresi ilave edilerek kütle hazırlanır ve şekillendirilir.

Çalışma 21.2

Ötektik Karışımlar

A. Kafur	0.12 g
Salol	0.40 g

1. Her iki maddeyi kuru bir havana koyun, porselen spatül ile karıştırın ve karışımda fiziksel bir değişiklik varsa yazın.
2. Spatülle karıştırılmış maddeyi havan eli ile karıştırın, karışımda ne gibi bir değişiklik oluyor, yazın.
3. Havandaki karışıma;
 - a. Önce karışımın ağırlığının yarısı kadar magnezyum karbonat ilave edip, porselen spatül ile karıştırın.

- b. Bir önceki deney ile tam toz haline gelmemişse, önceden koyduğunuz $MgCO_3$ kadar tekrar $MgCO_3$ ilave edip karıştırın. (Böylece $MgCO_3$ miktarı salol ve kafur karışımı miktarı kadar olacaktır.)
- c. Karışım yine tam toz haline gelmemiş ise azar azar ve tartımlı olarak tekrar $MgCO_3$ ilave edin ve karışımın tam toz haline gelmesi için konması lazım gelen $MgCO_3$ miktarını bulun.

Not: Her öğrenci ayrı $MgCO_3$ miktarı bulabilir, ancak sonuç gösterilmelidir.

B. Kafur	0.12 g
Salol	0.40 g

1. Maddeleri tartıp ayrı ayrı kağıt üzerine koyun. Her maddeye kendi ağırlığı kadar $MgCO_3$ ilave edip, önce spatül ile ayrı ayrı karıştırın. Sonra tozları bir havana koyun. Havan eli ile iyice bastırmadan karıştırın. Karışımın görünümünü yazın.

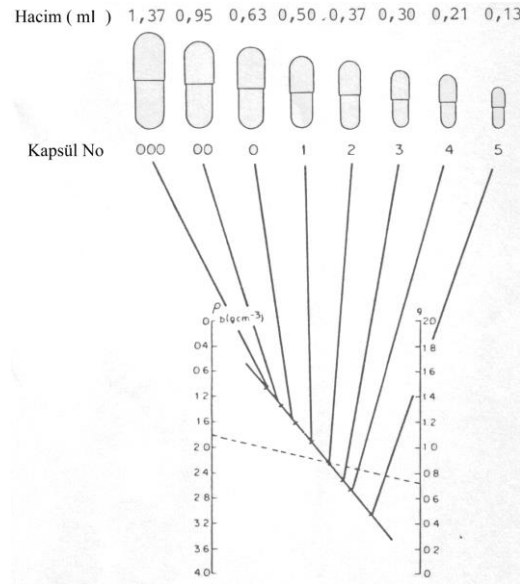
Sorular:

1. Ötektik karışım ne demektir? İlaç endüstrisi ve pratik eczacılıkta ne önemi vardır?
2. Saf bir kimyasal madde ile saf olmayan aynı maddenin erime noktaları arasında fark var mıdır, varsa nedir?
3. Salol ve kafurun ötektik noktası bu maddelerin hangi oranlarında meydana gelir?
4. Ötektik karışım oluşturan maddelerden kafur-salol dışında en az iki örnek veriniz.
5. Magnezyum karbonatın görevi nedir? Bunun yerine başka hangi madde kullanılabilir?

22. SERT JELATİN KAPSÜLLERİN DOLDURULMASI VE UYGULANAN KONTROLLER

Kapak ve gövde olmak üzere iki parçadan oluşan, içlerine toz, granüle, mikropellet, mikroküre, mikrokapsül, minitabellerin yanısıra yarıkatların konabildiği ve oral kullanım için tasarlanmış katı dozaj formlarıdır. İçerdikleri nem miktarı %12.5-16.0 olup, bu nemi koruyabilmeleri için sıcaklığı 15-25°C, bağıl nemi %30-70 arasında olan ortamlarda ve nem geçirmeyen kaplar içinde saklanmaları gerekmektedir.

Sert jelatin kapsüller hacimlerine göre sekiz farklı büyüklükte üretilmektedir; bunların hacimleri ve bunlara karşılık gelen numaraları Şekil 22.1’de görülmektedir. Sert jelatin kapsüller hacim esasına göre doldurulmakta ancak içlerine konacak maddeler ağırlık olarak verilmekte, yine kontrolleri de ağırlık olarak yapılmaktadır. Bu nedenle sert jelatin kapsüller içine doldurulacak toz kütlelerinin düzenli bir akış özelliği, dar bir partikül çap dağılımı ve mümkün olduğunca küresel partikül şekillerine, yani stabil küme özelliklerine sahip olmaları gerekmektedir.



Şekil 22.1. Maddelerin küme dansiteleri ve miktarlarına bağlı olarak seçilmesi gereken kapsül numaraları [Fahrig, W., Hofer, U., Die Kapsel:Grundlagen, Technologie und Biopharmazie einer modernen Arzneiform, pg.83-111, 1983,Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart].

Sert jelatin kapsüller içine doldurulacak maddeler, herhangi bir seyreltmeye gerek göstermeyecek miktarda iseler küme dansiteleri hesaplanıp, ona göre hangi kapsül büyüklüğünün seçileceği Şekil 22.1’den hesaplanabilir. Örneğin küme dansitesi 1.8 g/cm³ olan bir etkin maddenin kapsül içinde bulunması gereken miktarı 700 mg ise şekilde yer alan küme dansitesi skalasından 1.8’e karşılık gelen nokta, yine şekilde bulunan bir kapsüle doldurulması gereken ağırlık skalasında 700 mg (0.7 g)’ın işaretlenip, bu iki noktanın birleştirilmesi ile 2 nolu kapsüle doldurulmasının uygun olacağı bulunmaktadır.

Tablo 22.1’de maddelerin küme dansiteleri ve miktarlarına bağlı olarak seçilmesi gereken kapsül numaraları tablo şeklinde verilmektedir.

Tablo 22.1. Kapsül dolum kartı [*Limmer, D. (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. Chapter 46, pg.858-893, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore*].

Küme	Kapsül Hacmi (ml)						
	0.95	0.68	0.5	0.37	0.3	0.21	0.13
Dansitesi							
(g/ml)	00	0	1	2	3	4	5
0.3	285	204	150	111	90	63	39
0.4	380	272	200	148	120	84	52
0.5	475	340	250	185	150	105	65
0.6	570	408	300	222	180	126	78
0.7	665	476	350	259	210	147	91
0.8	760	544	400	296	240	168	104
0.9	855	612	450	333	270	189	117
1.0	950	680	500	370	300	210	130
1.1	1045	748	550	407	330	231	143
1.2	1140	816	600	444	360	252	156
1.3	1235	884	650	481	390	273	169
1.4	1330	952	700	518	420	294	182
1.5	1425	1020	750	555	450	315	195

Sert jelatin kapsüllerin içine doldurulacak etkin madde veya maddelerin miktarları çok az ise (0.5-50 mg) bu miktardaki maddenin fizyolojik etkiye sahip olmayan, inert dolgu maddeleri içinde seyreltilmeleri gerekmektedir. Bu yardımcı maddeler mikrokristal selüloz, laktoz, kalsiyum karbonat, mannitol, nişasta, kalsiyum sülfat dihidrat, dibazik ve tribazik kalsiyum fosfat olabilir. Seçimlerinde etkin madde ile geçimli olup olmadıkları değerlendirilmeli, küme dansiteleri belirlenerek etkin maddenin küme dansitesine yakın olanlar tercih edilmelidir. Bunların yanısıra formülasyonlara akış özelliklerini iyileştirmek üzere silisyum dioksit, metalik stearatlar, stearik asit ve talk ilave edilebilir.

22.1. Dolgu Maddelerinin Miktarlarının Belirlenmesi

- Kullanılacak kapsül büyüklüğüne göre alabileceği hacim şekilden tespit edilir ve istenen kapsül adedine göre toplam hacim belirlenir.

**Kapsül hacmi x kapsül adedi = Gerekli tozun hacim olarak
miktarı (V_t)**

- Etkin madde ($d_{e.m}$) ve kullanılacak dolgu maddesinin küme dansiteleri ($d_{d.m}$) bir mezür kullanılarak hesaplanır (g/cm^3)

**Etkin maddenin birim dozu x kapsül adedi = Gerekli etkin madde
miktarı ($M_{e.m}$)**

Dolgu maddesinin küme dansitesinden gerekli kapsül adedi için ilave edilmesi gereken dolgu maddesi miktarı bulunur.

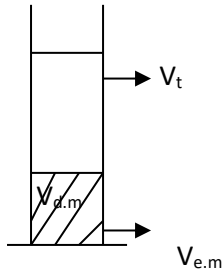
Bunun yanısıra küçük çaplı bir üretim için gerekli miktarda etkin madde bir mezüre alınıp doğrudan dolgu maddesi ile V_t' ye tamamlanabilir.

$$V_{e.m} = \frac{M_{e.m}}{d_{e.m}}$$

$$V_{d.m} = V_t - V_{e.m}$$

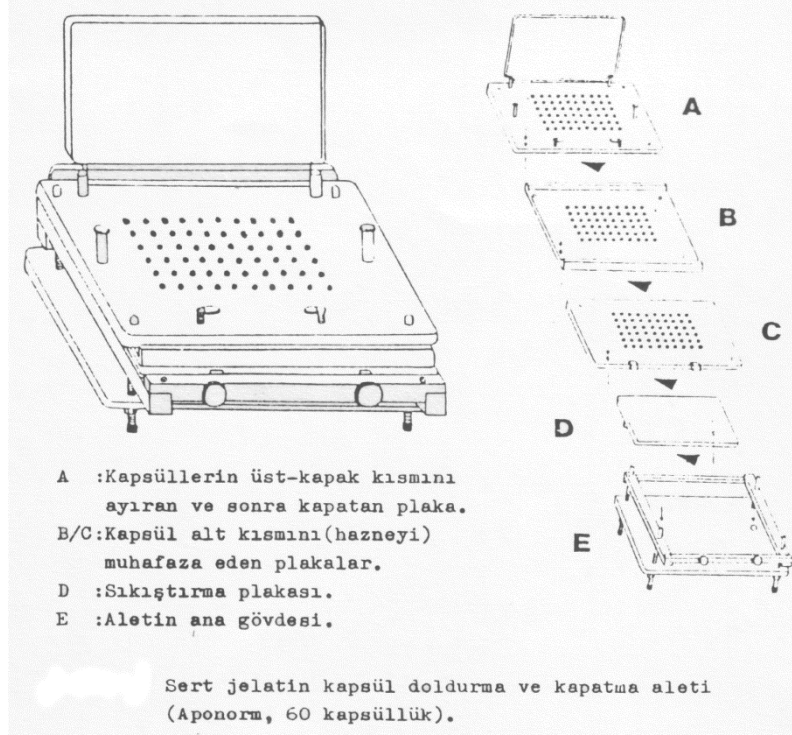
$V_{e.m}$: İstenen kapsül adedine göre mezüre alınan etkin maddenin hacmi

$V_{d.m}$: İstenen toplam kapsül adedine göre ilave edilecek dolgu maddesinin hacmi



- Etkin madde ve yardımcı maddeler spatüle uygun şekilde karıştırıldıktan sonra sert jelatin kapsüller içerisine doldurulur.

Eczane boyutunda üretimler için kullanılabilir bir kapsül doldurma aleti Şekil 22.2’de şematik olarak gösterilmektedir.



Şekil 22.2. Eczane boyutunda üretimler için kullanılabilir bir kapsül doldurma aleti [Baykara T.,TEB 6. Bölge Samsun Eczacı Odası Dergisi, Ocak 1987, sf.22].

22.2. Dolu Kapsüller Üzerinde Yapılan Kontroller

- İçerik tekdüzeliği (EP5),
- Kütle tekdüzeliği (EP5),
- Çözünme testi (EP5),
- Dağılma testi (EP5),
- Mikrobiyal kalite tayini (EP5).

Çalışma 22.2.

Ramipril	5 mg
Prejelatinize nişasta	y.m.

Kapsül no:4

Çalışma 22.3.

Metiltestosteron	10 mg
Mısır nişastası	y.m.

Kapsül no: 4

Çalışma 23.6.

Aspirin Tablet

Aspirin	300.0 mg
Mikrokristal selüloz (Avicel PH 101)	110.0 mg
Patates nişastası	30.0 mg
Gliserin palmitostearat (Precirol ATO 5)	% 1.0
Kolloidal silisyum dioksit (Aerosil 200)	% 0.5

Formül 1 tablet içindir.

Hazırlama:

Aspirin, mikrokristal selüloz ve patates nişastası küp karıştırıcıda 20 dakika karıştırılır. Bu toz karışımının üzerine önce lubrikant (partikül irilikleri 0.250 mm'den küçük olacak şekilde) ilave edilerek 1 dakika, sonra glidant ilave edilerek 5 dakika karıştırılır. Karışım bir kürek yardımı ile bir plastik kap içine alınır. 1 tablet ağırlığı hesaplanır. Toz karışım kürekle tablet makinesinin besleme kabına konup hesaplanan ağırlıkta ve istenen sertlikte basmak üzere alt ve üst zimbalar ayarlanır ve basıma geçilir. Basılan tabletler kabına konarak uygun şekilde etiketlenir ve teslim edilir.

Sorular:

1. Aspirin tabletlerin basımında uyguladığınız tabletleme yöntemi nedir?
2. Formülasyonda yer alan her bir maddenin görevini yazınız.
3. Bu tabletleme yönteminde kullanılacak yardımcı maddelerin özellikleri neler olmalıdır?
4. Hazırladığınız tabletlerin dağılma süresini belirleyiniz ve sonucu farmakopeye (USP veya EP) uygunluk açısından yorumlayınız.