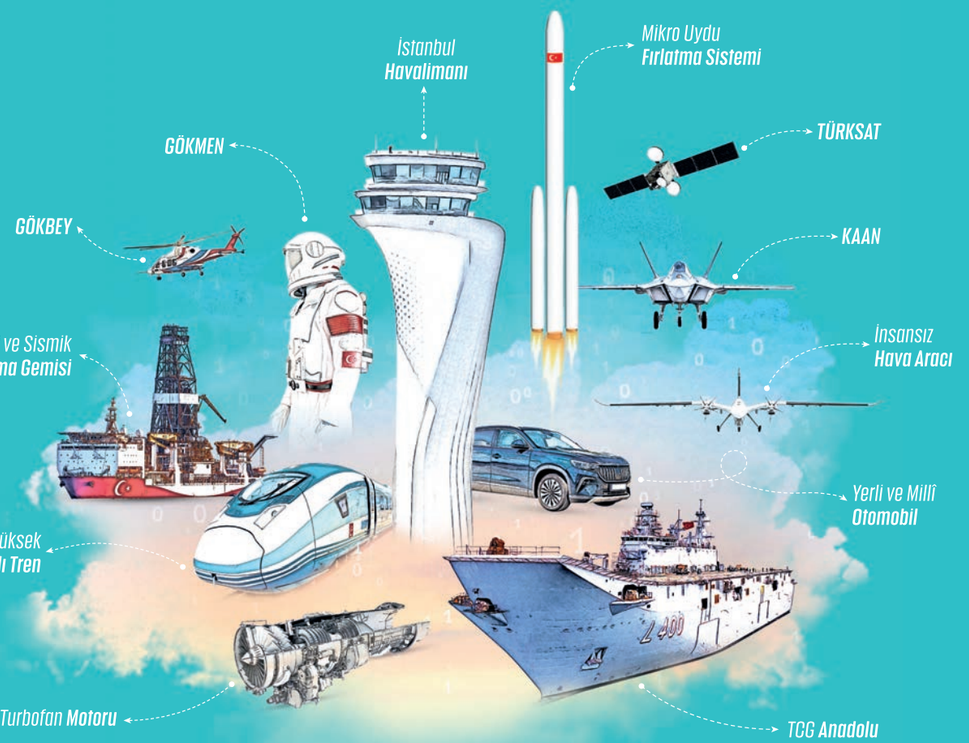
Bu kitaba sığmayan daha neler var!

eba
www.eba.gov.tr

Karekodu okut, bu kitapla ilgili EBA içeriklerine ulaş!

Teknoloji Yolculuğumuz



BU DERS KİTABI MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞINCA ÜCRETSİZ OLARAK VERİLMİŞTİR.
PARA İLE SATILAMAZ.

ISBN: 978-975-11-8866-3

Bandrol Uygulamasına İlişkin Usul ve Esaslar Hakkında Yönetmeliğin Beşinci Maddesinin İkinci Fıkrası Çerçevesinde Bandrol Taşıması Zorunlu Değildir.

KİMYA TEKNOLOJİSİ ALANI

İLAÇ ÜRETİMİ 11-12 DERS MATERYALİ

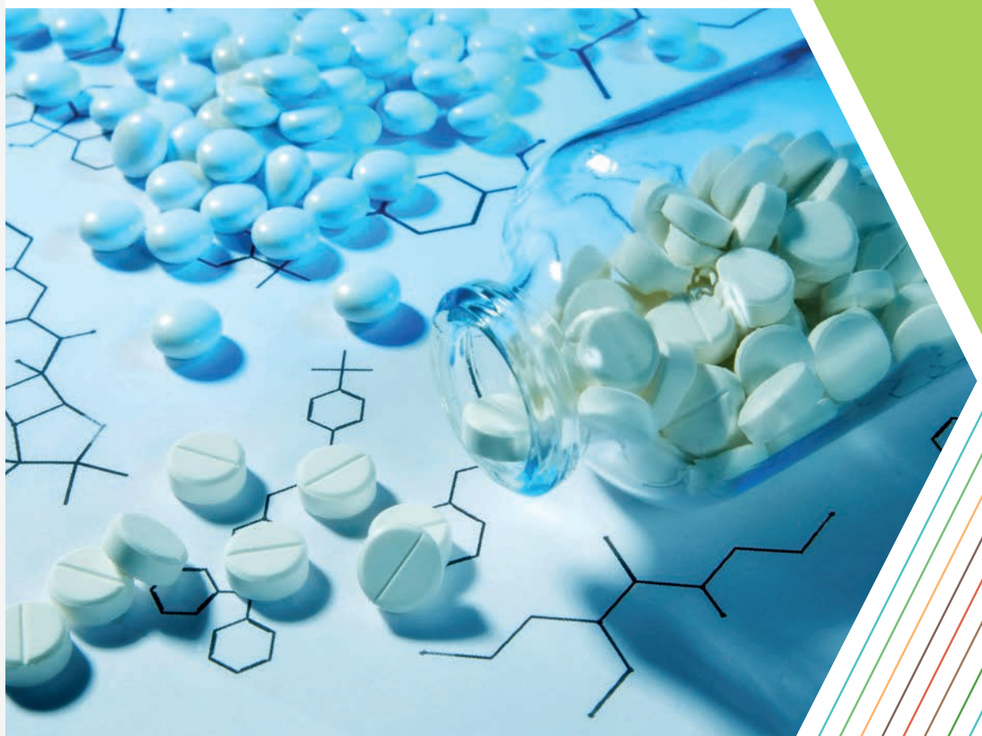
MESLEKİ VE TEKNİK ANADOLU LİSESİ

KİMYA TEKNOLOJİSİ ALANI

İLAÇ ÜRETİMİ

11-12

DERS MATERYALİ



MEB__ 209460__İLAÇ ÜRETİMİ 11-12 (Kimya Teknolojisi)__19,3X27,5

MESLEKİ VE TEKNİK ANADOLU LİSESİ

KİMYA TEKNOLOJİSİ ALANI

İLAÇ ÜRETİMİ

11-12

DERS MATERYALİ

YAZARLAR

Betül KOÇOĞLU

Levent GÜZEL

Zerrin TAŞKIN

MİLLÎ EĞİTİM BAKANLIĞI YAYINLARI ..... : 9896

YARDIMCI VE KAYNAK KİTAPLAR DİZİSİ ..... : 3348

Her hakkı saklıdır ve Millî Eğitim Bakanlığına aittir. Ders materyalinin metin, soru ve şekilleri kısmen de olsa hiçbir surette alınıp yayımlanamaz.

HAZIRLAYANLAR

DİL UZMANI
Mehtap İŞYAR

PROGRAM GELİŞTİRME UZMANI
Pelin KILIÇ KOÇAK

REHBERLİK UZMANI
Serpil GÜLER

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME UZMANI
Yasemin Duygu ESEN

GÖRSEL TASARIM UZMANI
Dr. Songül Esin EROL
Başak TUMBA

ISBN: 978-975-11-8866-3

Millî Eğitim Bakanlığının 24.12.2020 gün ve 18433886 sayılı oluru ile Meslekî ve Teknik Eğitim Genel Müdürlüğünce ders materyali olarak hazırlanmıştır.

BASKI
Ayrıntı Basım Yayım ve Mat. Hiz. Sanayi Ticaret A.Ş.
Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20
Kahramankazan/Ankara
Sertifika No: 49599

İSTİKLÂL MARŞI

Korkma, sönmez bu şafaklarda yüzen al sancak;
Sönmeden yurdumun üstünde tüten en son ocak.
O benim milletimin yıldızıdır, parlayacak;
O benimdir, o benim milletimindir ancak.

Çatma, kurban olayım, çehreni ey nazlı hilâl!
Kahraman ırkıma bir gül! Ne bu şiddet, bu celâl?
Sana olmaz dökülen kanlarımız sonra helâl.
Hakkıdır Hakk'a tapan milletimin istiklâl.

Ben ezelden beridir hür yaşadım, hür yaşarım.
Hangi çılgın bana zincir vuracakmış? Şaşarım!
Kükremiş sel gibiyim, bendimi çiğner, aşarım.
Yırtarım dağları, enginlere sığmam, taşarım.

Garbın âfâkını sarmışsa çelik zırhlı duvar,
Benim iman dolu göğsüm gibi serhaddim var.
Ulusun, korkma! Nasıl böyle bir imanı boğar,
Medeniyyet dediğin tek dişi kalmış canavar?

Arkadaş, yurduma alçakları uğratma sakın;
Siper et gövdeni, dursun bu hayâsızca akın.
Doğacaktır sana va'dettiği günler Hakk'ın;
Kim bilir, belki yarın, belki yarından da yakın.

Bastığın yerleri toprak diyerek geçme, tanı:
Düşün altındaki binlerce kefensiz yatanı.
Sen şehit oğlusun, incitme, yazıktır, atanı:
Verme, dünyaları alsan da bu cennet vatanı.

Kim bu cennet vatanın uğruna olmaz ki feda?
Şüheda fışkıracak toprağı sıksan, şüheda!
Cânı, cânânı, bütün varımı alsın da Huda,
Etmesin tek vatanımdan beni dünyada cüda.

Ruhumun senden İlâhî, şudur ancak emeli:
Değmesin mabedimin göğsüne nâmahrem eli.
Bu ezanlar -ki şehadetleri dinin temeli-
Ebedî yurdumun üstünde benim inlemeli.

O zaman vecd ile bin secde eder -varsa- taşım,
Her cerîhamdan İlâhî, boşanıp kanlı yaşım,
Fışkırır ruh-ı mücerret gibi yerden na'şım;
O zaman yükselerek arşa değer belki başım.

Dalgalan sen de şafaklar gibi ey şanlı hilâl!
Olsun artık dökülen kanlarımın hepsi helâl.
Ebediyyen sana yok, ırkıma yok izmihlâl;
Hakkıdır hür yaşamış bayrağımın hürriyet;
Hakkıdır Hakk'a tapan milletimin istiklâl!

Mehmet Âkif Ersoy

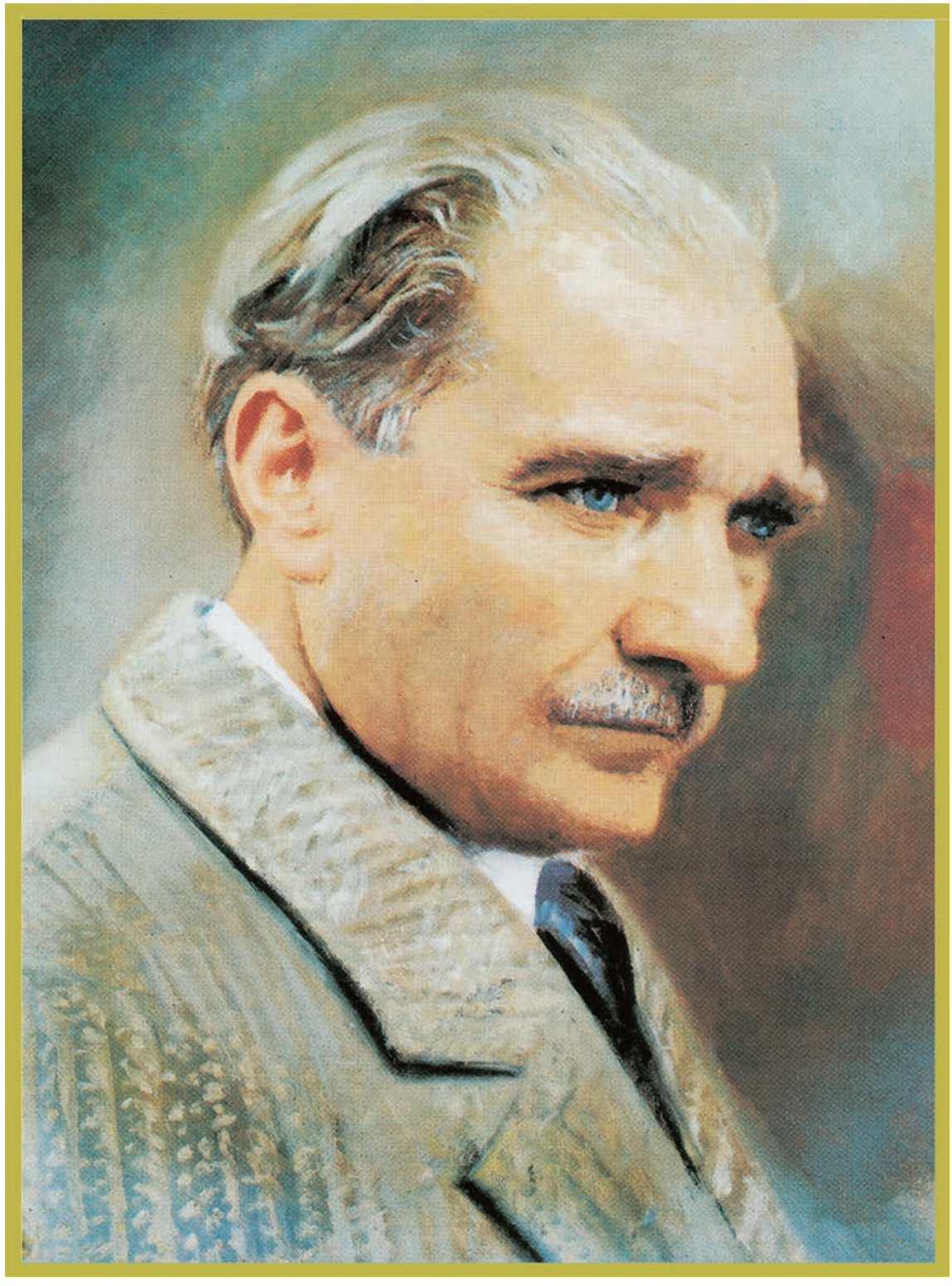
GENÇLİĞE HİTABE

Ey Türk gençliği! Birinci vazifen, Türk istiklâlini, Türk Cumhuriyetini, ilelebet muhafaza ve müdafaa etmektir.

Mevcudiyetinin ve istikbalinin yegâne temeli budur. Bu temel, senin en kıymetli hazinendir. İstikbalde dahi, seni bu hazineden mahrum etmek isteyecek dâhilî ve hâricî bedhahların olacaktır. Bir gün, istiklâl ve cumhuriyeti müdafaa mecburiyetine düşersen, vazifeye atılmak için, içinde bulunacağın vaziyetin imkân ve şeraitini düşünmeyeceksin! Bu imkân ve şerait, çok namüsait bir mahiyette tezahür edebilir. İstiklâl ve cumhuriyetine kastedecek düşmanlar, bütün dünyada emsali görülmemiş bir galibiyetin mümessili olabilirler. Cebren ve hile ile aziz vatanın bütün kaleleri zapt edilmiş, bütün tersanelerine girilmiş, bütün orduları dağıtılmış ve memleketin her köşesi bilfiil işgal edilmiş olabilir. Bütün bu şeraitten daha elîm ve daha vahim olmak üzere, memleketin dâhilinde iktidara sahip olanlar gaflet ve dalâlet ve hattâ hıyanet içinde bulunabilirler. Hattâ bu iktidar sahipleri şahsî menfaatlerini, müstevlîlerin siyasî emelleriyle tevhit edebilirler. Millet, fakr u zaruret içinde harap ve bîtap düşmüş olabilir.

Ey Türk istikbalinin evlâdı! İşte, bu ahval ve şerait içinde dahi vazifen, Türk istiklâl ve cumhuriyetini kurtarmaktır. Muhtaç olduğun kudret, damarlarındaki asil kanda mevcuttur.

Mustafa Kemal Atatürk



MUSTAFA KEMAL ATATÜRK

İÇİNDEKİLER

DERS MATERYALİNİN TANITIMI..... 13
İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ SEMBOLLERİ..... 15

1. ÖĞRENME BİRİMİ

STANDARTLARA GÖRE ÜRETİM UYGULAMALARI

1.1. İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI (GMP).....18
1.1.1. İlaç Tanımı ve Önemi.....18
1.1.2. İlaç Üretim Proseslerinde Kalifikasyon Aşamaları.....20
1.1.3. İlaç Üretiminde Kalite Güvencesi.....20
1.1.4. İlaç Alanları İçin Zorunlu Temizlik Sınıfları.....24
1.1.5. İlaç Üretiminde Kontrol Analizleri.....29
1.1.6. İlaç ve Tıbbi Ürünlerin Üretiminde Validasyon.....34
1.1.7. Kontaminasyon ve Çapraz Bulaşmayı Önleme.....35
1.1.8. Tartım ve Ölçüm Araçlarının Kalibrasyonu.....37
1.2. İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI (GLP).....44

2. ÖĞRENME BİRİMİ

İLAÇ ÜRETİMİNDE STERİLİZASYON

2.1. FİZİKSEL METOTLARLA STERİLİZASYON.....60
2.1.1. Sterilizasyon Yöntemleri 61
2.1.2. Fiziksel Sterilizasyon Yöntemleri.....62
2.1.2.1. Isı ile Sterilizasyon.....62
2.1.2.2. Yüksek Enerjili Işınlarla Sterilizasyon.....64
2.1.2.3. Filtrasyon Yöntemi ile Sterilizasyon.....65
2.2. KİMYASAL METOTLARLA STERİLİZASYON.....72
2.2.1. Sıvı Kimyasallarla Sterilizasyon 72
2.2.2. Gaz Kimyasallarla Sterilizasyon.....73

3. ÖĞRENME BİRİMİ

SIVI İLAÇ PREPARATLARI

3.1. TEK FAZLI SIVI İLAÇ PREPARATLARI.....84

3.1.1. Çözelti Türleri.....84

3.1.2. Çözücüler ve Türleri.....88

3.1.3. Çözünürlük.....89

3.1.4. Çözelti Derişimleri.....91

3.1.5. Çözeltilerin Seyreltilmesi.....95

3.2. İKİ FAZLI SIVI PREPARATLAR.....106

3.2.1. Emülsiyonlar.....107

3.2.2. Süspansiyonlar.....112

3.2.2.1. Süspansiyon Formunda İlaç Hazırlama.....113

3.2.2.2. Süspansiyon Formundaki İlaçlara Uygulanan Testler.....114

4. ÖĞRENME BİRİMİ

YARI KATI VE KATI İLAÇLAR

4.1. KREM, MERHEM, JEL VE MACUN.....128

4.1.1. Krem.....128

4.1.2. Merhem.....129

4.1.2.1. Merhemlerin Sınıflandırılması 129

4.1.2.2. Merhem Üretiminde Kullanılan Sıvağlar.....131

4.1.3. Jel.....132

4.1.4. Macun.....132

4.1.5. Yarı Katı Preparatların Bileşimi 133

4.1.6. Yarı Katı Preparatların Hazırlanma Yöntemleri.....134.

4.2. SUPOZİTUVAR, PUDRA VE KAPSÜL.....144
4.2.1. Supozituvar.....144
4.2.1.1. Supozituvarların Sınıflandırılması.....144
4.2.1.2. Supozituvar Üretiminde Kullanılan Sıvağlar.....145
4.2.1.3. Supozituvarlar Üretimi.....145
4.2.1.4. Deplasman Hesabı.....146
4.2.2. Pudra.....148
4.2.2.1. Haricî Pudralar.....148
4.2.2.2. Oral Kullanım İçin Tozlar.....149
4.2.3. Kapsül.....150
4.2.3.1. Sert Kapsül.....151
4.2.3.2. Yumuşak Kapsül.....152

5. ÖĞRENME BİRİMİ

TABLET ÜRETİMİ

5.1. TABLET BİLEŞİMİ HAZIRLAMA.....166
5.1.1. Tablet Bileşimi.....166
5.2. GRANÜLASYON.....168
5.3. TABLET VE KAPLI TABLET ÜRETİMİ.....176
5.3.1. Tablet Üretimi.....176
5.3.2. Kaplı Tablet Üretimi.....186
5.3.3. Tablet Kaplamada Kullanılan Ekipmanlar.....188

6. ÖĞRENME BİRİMİ

PARENTERAL İLAÇLAR

6.1. AMPUL VE FLAKON.....204
6.1.1. Ampul.....204
6.1.2. Flakon (Vial).....205
6.1.3. Perfüzyon Çözelti Türleri.....205
6.1.4. Parenteral Çözeltilerin Hazırlanması.....206

6.2. ÇÖZÜCÜ VE YARDIMCI MADDELER.....209
6.2.1. Saf Su (PW).....209
6.2.2. Enjeksiyonluk Su (WFI).....210
6.2.3. Çözücü Üretiminde Yardımcı Maddeler.....211
6.2.4. Çözücü Üretiminde Uygulanan Testler.....212
6.3. PARENTERAL ÇÖZELTİLER.....215
6.3.1. Parenteral Çözeltilerin Stabilitesi.....215
6.3.2. Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlama Donanımı.....216
6.4. AMPUL, FLAKON DOLDURMA VE KAPATMA.....219
6.4.1. Ampul ve Flakonların Doluma Hazırlanması.....219
6.4.2. Ampul ve Flakonların Doldurulması ve Kapatılması.....219
6.4.3. Ampul ve Flakonların Sterilize Edilmesi.....220
6.4.4. Ampul ve Flakonlara Uygulanan Testler.....220

7. ÖĞRENME BİRİMİ

İLAÇ AMBALAJLAMA

7.1. AMBALAJ MATERYALLERİ.....232
7.1.1. Ambalajlamada Kullanılan Materyaller 233
7.1.1.1. Cam Materyaller.....234
7.1.1.2. Plastik Materyaller.....235
7.1.1.3. Alüminyum Tüp.....236
7.1.1.4. Basılı Materyaller.....237
7.2. İL AÇ AMBALAJLAMASI.....240
7.2.1. Blister.....240
7.2.2. Aerosoller.....240
7.2.3. Aerosollerin Üretimi ve Ambalajlanması.....242

KAYNAKÇA.....252
CEVAP ANAHTARI.....253

DERS MATERYALİNİN TANITIMI

Öğrenme biriminin görselini gösterir.

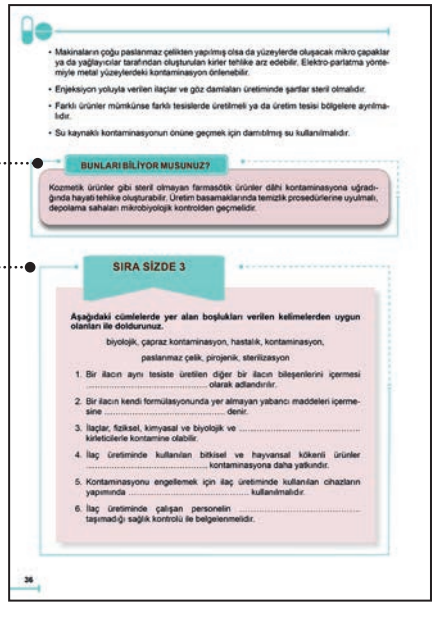
Öğrenme biriminin adını gösterir.

Öğrenme biriminin karekodunu gösterir.

Öğrenme biriminin numarasını gösterir.

Öğrenme biriminin bilgi kutusunu gösterir.

Öğrenme biriminin pekiştirilmesini sağlayan etkinlikleri gösterir.



Her öğrenme biriminin başında öğrencilerin ön bilgilerini hatırlatmak ve konuya hazırlanmalarını sağlamak amacıyla oluşturulan soruları gösterir.

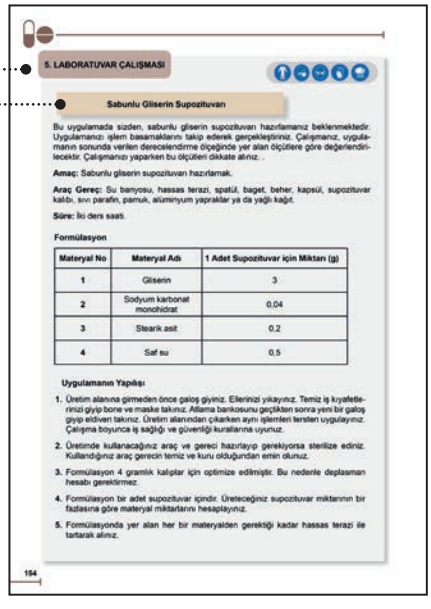
Öğrenme biriminin temel kavramlarını gösterir.

Öğrenme biriminde neler öğrenileceğini gösterir.

Öğrenme birimine ait konuları gösterir.

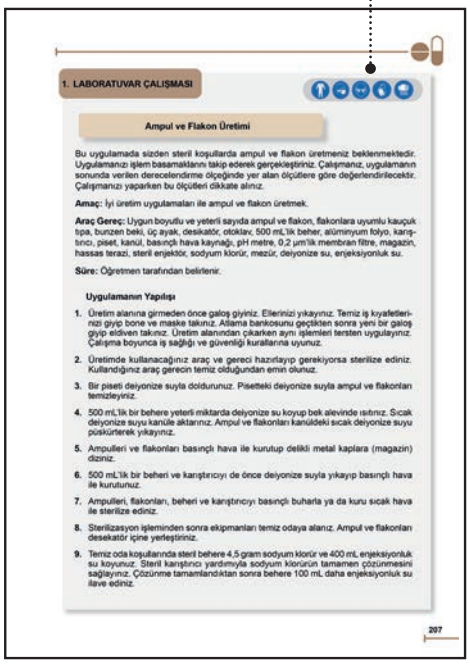
Uygulamanın numarasını gösterir.

Uygulamanın adını gösterir.



DERS MATERYALİNİN TANITIMI

Uygulama yapılırken dikkat edilmesi gereken iş sağlığı ve güvenliği sembollerini gösterir.



1. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Ampul ve Flakon Üretimi

Bu uygulamada sizden steril koşullarda ampul ve flakon üretmeniz beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi üretim uygulamaları ile ampul ve flakon üretmek.

Araç Gereç: Uygun boyutlu ve yeterli sayıda ampul ve flakon, flakonlara uyumlu kauçuk tıpa, bunzen beki, üç ayak, desikatör, otoklav, 500 mL'lik beher, alüminyum folyo, karıştırıcı, piset, kanül, basınçlı hava kaynağı, pH metre, 0,2 µm'lik membran filtre, magazin, hassas terazi, steril enjektör, sodyum klorür, mezür, deiyonize su, enjeksiyonluk su.

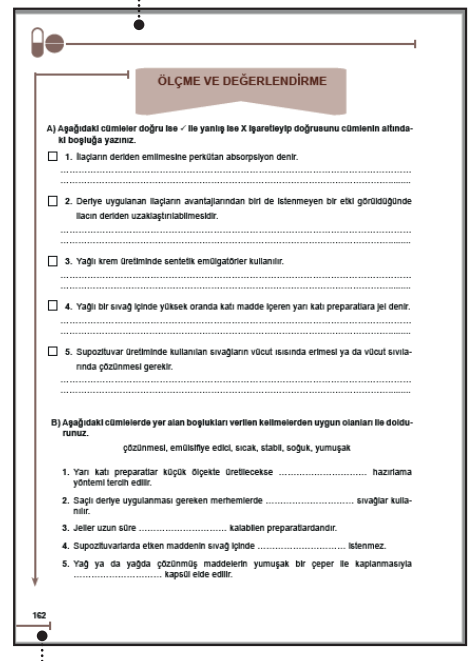
Süre: Öğretmen tarafından belirtilenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Aldama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz olduğundan emin olunuz.
3. Bir piseti deiyonize suyla doldurunuz. Pisetteki deiyonize suyla ampul ve flakonları temizleyiniz.
4. 500 mL'lik bir behere yeterli miktarda deiyonize su koyup bek alevinde ısıtınız. Sıcak deiyonize suyu kanüle aktarınız. Ampul ve flakonları kanüldeki sıcak deiyonize suyu püskürterek yıkayınız.
5. Ampulleri ve flakonları basınçlı hava ile kurutup delikli metal kaplara (magazin) diziniz.
6. 500 mL'lik bir beheri ve karıştırıcıyı da önce deiyonize suyla yıkayıp basınçlı hava ile kurutunuz.
7. Ampulleri, flakonları, beheri ve karıştırıcıyı basınçlı buharla ya da kuru sıcak hava ile sterilize ediniz.
8. Sterilizasyon işleminden sonra ekipmanları temiz odaya alınız. Ampul ve flakonları desikatör içine yerleştiriniz.
9. Temiz oda koşullarında steril behere 4,5 gram sodyum klorür ve 400 mL enjeksiyonluk su koyunuz. Steril karıştırıcı yardımıyla sodyum klorürün tamamen çözünmesini sağlayınız. Çözünme tamamlandıktan sonra behere 100 mL daha enjeksiyonluk su ilave ediniz.

207

Öğrenme birimlerinin sonunda yer alan ölçme ve değerlendirme bölümünü gösterir.



ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

A) Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile yanlış ise X işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

☐ 1. İlaçların deriden emilmesine perkütan absorpsiyon denir.

☐ 2. Derîye uygulanan ilaçların avantajlarından biri de istenmeyen bir etki görüldüğünde ilacın deriden uzaklaştırılabilmesidir.

☐ 3. Yağlı krem üretiminde sentetik emülgatörler kullanılır.

☐ 4. Yağlı bir sıvağ içinde yüksek oranda katı madde içeren yarı katı preparatlara jel denir.

☐ 5. Supozituvar üretiminde kullanılan sıvağların vücut ısısında erimesi ya da vücut sıvılarında çözünmesi gerekir.

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

çözünmesi, emülsifiye edici, sıcak, stabil, soğuk, yumuşak

1. Yarı katı preparatlar küçük ölçekte üretilecekse ..... hazırlama yöntemi tercih edilir.
2. Saçlı derîye uygulanması gereken merhemlerde ..... sıvağlar kullanılır.
3. Jeller uzun süre ..... kalabilen preparatlardandır.
4. Supozituvarlarda etken maddenin sıvağ içinde ..... istenmez.
5. Yağ ya da yağda çözünmüş maddelerin yumuşak bir çeper ile kaplanmasıyla ..... kapsül elde edilir.

162

Sayfa numarasını gösterir.

Karekodu okutacak cihazınız yoksa karekodun altındaki sayıyı aşağıdaki linkin sonuna ekleyerek içeriklere ulaşabilirsiniz.
http://kitap.eba.gov.tr/KodSor.php?KOD= **13411**

13411

Etkileşimli ders materyali, video, ses, animasyon, uygulama, oyun, soru vb. ilave kaynaklara ulaşabileceğiniz karekodu gösterir.

İŞ SAĞLIĞI VE GÜVENLİĞİ SEMBOLLERİ

Gözlük kullan
Gözün ve yüzün tehlikelere karşı koruması gerektiğini belirtir. Gözleri korumak için koruyucu gözlük takılmalıdır.

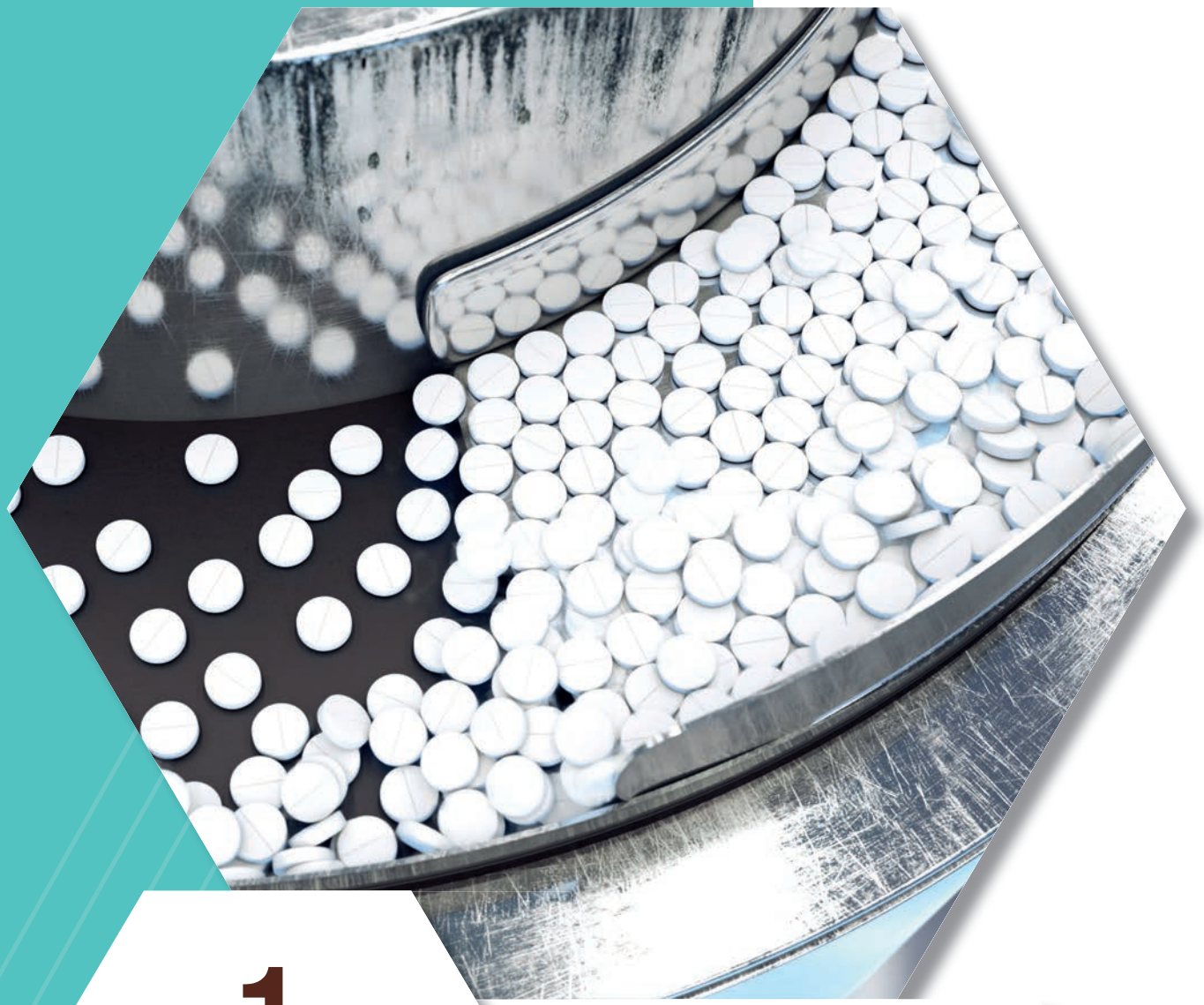
Eldiven giy
Ele zarar verebilecek malzemenin varlığını gösterir. Elleri korumak için eldiven giyilmelidir.

Koruyucu elbise giy
Elbiseye veya vücuda zarar verebilecek maddelerin varlığını gösterir. Bunu önlemek için koruyucu elbise giyilmelidir.

Sıcak yüzey
Uyarının bulunduğu alanda sıcak yüzey olduğunu bildirir. Yanma tehlikesine karşı korunmalıdır. Uyarının bulunduğu alanlara koruyucu elbise veya eldiven olmadan dokunulmaması gerekir.

Koruyucu maske kullan
Uyarının bulunduğu alanda sağlığa zararlı gazların bulunduğunu gösterir. İş sağlığı ve güvenliği için maske kullanmak gerekir.

Toksik (Zehirli) Madde
Uyarının bulunduğu alanda zehirli madde bulunduğunu gösterir. İş sağlığı ve güvenliği için kimyasallara çıplak elle dokunulmamalı ve dikkatli çalışılmalıdır.



1. ÖĞRENME BİRİMİ

STANDARTLARA GÖRE ÜRETİM UYGULAMALARI

KONULAR

1.1. İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI (GMP)

1.2. İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI (GLP)

NELER ÖĞRENECEKSİNİZ?

- İlacın tanımı ve önemi
- Kalifikasyon, validasyon ve valide edilmiş hazırlık yöntemleri
- İyi üretim uygulamaları ve iyi laboratuvar uygulamaları

TEMEL KAVRAMLAR

- Çapraz bulaşma
- Etken madde
- GMP
- İlaç
- Kalibrasyon
- Kalifikasyon
- Kontaminasyon
- SOP
- Sterilizasyon
- Validasyon
- Yardımcı madde

HAZIRLIK ÇALIŞMASI

Sizce kalite nedir? Bir ürünün ya da hizmetin kaliteli olduğu nasıl anlaşılır? Arkadaşlarınızla tartışınız.

1.1. İYİ ÜRETİM UYGULAMALARI (GMP)

İlaç, kullanım amacına uygun olarak güvenilir bir ortam, belirli bir standart ve kalitede üretilmelidir. Seçilen malzeme, ekipman ve sistemler belirtilen şartları sağlamalıdır. İlaçların etkinlik, emniyet ve kalitesini sağlayan bu uygulamalara **iyi üretim uygulamaları** denir. Uluslararası kısaltması **GMP** (Good Manufacturing Practice) şeklindedir.

1.1.1. İlaç Tanımı ve Önemi

Hastalıkların önlenmesi ve iyileştirilmesi, yaşamın devamı ve kalitesi için kritiktir. Bunun için de hedef molekülleri etkileyecek maddelere ihtiyaç vardır. Canlı organizmaların biyolojik fonksiyonlarını kimyasal süreçlerle etkileyen maddelere **ilaç** denir (Görsel 1.1). İlaçlar normal vücut işlevlerini aktive ya da inhibe ederek canlı yapısı ile etkileşir. Bir ilaçta biyolojik olarak aktif olan, canlıda fizyolojik etki gösteren, ilacın canlıda istenilen etkiyi oluşturmasını sağlayan kimyasal madde ya da madde karışımlarına **etken madde (etkin madde)** denir. Etken madde dozajını ayarlayarak ilacın hasta tarafından daha rahat alınabilmesini sağlayan ya da farklı amaçlarla kullanılabilen inert maddelere **yardımcı madde** denir.

Görsel 1.1: Değişik form ve şekillerde ilaçlar

İlaçların tarihsel gelişimi, milattan önceki zamanlarda hastalanan insanların hastalıklar üzerinde etkili doğal kaynakları keşfetmesiyle başlamıştır.

Kimya bilimine önemli katkıları olan simyacıların akasya, sarımsak, rezene ve incir gibi şifalı bitkilerin özünü çıkararak hastaları tedavi ettikleri Mısır papirüslerinde anlatılmaktadır.

İlaçların sentetik olarak üretilmesi 19. yy.ın ortalarını bulmuştur. Bu tarihlerde maddelerin kimyasal yapıları formülize edilmiş ve biyolojik aktiviteleri ile ilişkilendirilmiştir. Doğal ham maddelerden aktif bileşenler saf olarak elde edilmiştir. Teknoloji ilerledikçe var olan ilaçlar optimize edilmiş, yeni ilaçlar geliştirilmiştir. Yaygın olarak kullanılan aspirin (asetilsalisilik asit) ilk olarak beyaz söğüt ağacından elde edilmiştir. Kimyasal yapısı tamamen aydınlatıldıktan sonra ise sentetik olarak üretilmeye başlanmıştır. İlk sentetik ilaç olarak bilinen kloral hidrat 1869'da üretilmiştir.

İlaçların ham maddeleri doğal ya da sentetik kaynaklı olabilir. Doğal kaynaklı ilaç ham maddeleri; bitkiler, hayvanlar, mineraller, mikroorganizmalar ve DNA rekombinasyonlarıdır. Bu ham maddeler içinden aktif maddelerin gerekli miktarları uygun analitik yöntemlerle elde edilir. Gerekli şart, maddelerin hem etkili hem de güvenli olmasıdır. İlaç etken maddelerinin tasarımı ve sentezi yapılırken metabolizmaya etkileri testlerden geçmelidir.

İlaçlar, genel olarak etki edeceği yerden uzak bir yere uygulanır. İlacın sadece belirli bir reseptör türüne bağlanması için ilaç; şekil, yük ve büyüklük gibi özellikler bakımından özgün olmalıdır. İlacın vücuda uygulandıktan sonra geçtiği aşamalar Tablo 1.1'de belirtilmiştir.

Tablo 1.1: İlacın Vücuda Etki Mekanizması

1. Emilim	Tedavi edici ilacın vücuda alınarak kan plazmasına geçiş sürecidir.
2. Dağılım	İlacın plazma proteinlerine bağlanarak hücreler arasına veya içine dağılımıdır.
3. Metabolizma	İlacın karaciğer, böbrekler ya da diğer dokular etkisiyle metabolitlere dönüşmesidir.
4. Eliminasyon	İlacın idrar ve safra tuzu gibi formlarda vücuttan atılmasıdır.

İlacın uygulanma yolu ve dozu, hekim tarafından belirlenmelidir. Bir kişiyi tedavi eden doz başkaları için toksik olabilir. Farklı ilaçlar bir arada kullanıldığında birbirlerinin farmakolojik etkilerini bozabilir. Vücut yapısı ya da yaş gibi farklılıklardan dolayı bünye ilaca farklı tepkiler verebilir.

BUNLARI BİLİYOR MUSUNUZ?

İlaçların canlı organizmalar üzerinde etkilerinin belirlenebilmesi için biyolojik süreçlerin çözümlenebilmesi gerekiyordu. Bu sebeple ilaç üretiminde doğal yöntemlerden laboratuvar yöntemlerine geçiş zaman almıştır. Canlı genomları deşifre olduğundan bu yana ilaçların başarısı da ivme kazanmıştır. İlaç geliştirilmesi kolay bir süreç değildir. Ortalama olarak her beş bin ilaçtan yalnızca bir tanesi onaylanarak piyasaya sürülebilmektedir.

1.1.2. İlaç Üretim Proseslerinde Kalifikasyon Aşamaları

Ekipmanın ve yardımcı sistemlerin doğru şekilde kurulup çalıştırılıdıktan sonra kendilerinden beklenen hizmetleri tam olarak yapmalarını sağlayacak eylemlere **kalifikasyon** denir.

İlaçlar, kullanım amaçlarını yerine getirecek ve aynı zamanda kullanıcıların sağlığını riske atmayacak şekilde kalite güvencesi vermelidir. Üretimin bütün aşamaları test edilerek sistemin faaliyet ve sorumluluklarına uygun hâle getirilmelidir. Bu adımlar **kalifikasyon aşamaları** olarak adlandırılır. Sağlık Bakanlığı ve Gıda Tarım ve Hayvancılık Bakanlığının ilaç endüstrisi konusunda birçok yönetmelik ve kılavuzu bulunmaktadır. Üretim standartları yasal prosedürlere uymalıdır. Üretimin her basamağı açıkça tanımlanmalı ve test edilmelidir.

Kalifikasyon Aşamaları

Tasarım: Materyal özellikleri ve proses parametreleri iyi üretim uygulamalarının gereksinimlerine uyularak tasarlanır. Kalite gereklilikleri planlanır ve dokümante edilir.

Montaj: Ekipman parçalarının önceden belirlenen standartlara uygun kurulduğu belgelenir. Enerji kaynağı, konum ve çevre koşulları ilgili ölçümlerle test edilir.

Operasyon (Çalıştırma): Ekipmanın tüm yönleri ile önceden belirlenen spesifikasyonlara uygunluğu test edilir ve belgelenir.

Performans: Kalifikasyonun son aşamasıdır. Ekipmanlar prosedürlere uygun işletildiğinde elde edilen ürünler tutarlı olmalıdır. Bu aşamada sistemin ve alt sistemin belirlenen standartlar ve limitler dâhilinde doğru şekilde kurulduğu ve çalıştığı test edilir.

1.1.3. İlaç Üretiminde Kalite Güvencesi

İlaç kullanıcılarının sağlığı, üretim süreçlerinin ve çevrenin güvenirliği üretim kalitesi için çok önemlidir. İlaçların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri onaylanmış limit aralıklarında olmalıdır. Ham maddenin işlenmesi, üretim süreci ve nihai ürün eldesi adımlarının tamamı bu güvenceyi vermelidir. Kalite güvencesinin unsurları iyi üretim uygulamaları, kalite kontrol ve risk yönetimidir.

a) İyi Üretim Uygulamaları (GMP)

Başta insanlar olmak üzere canlı sağlığını doğrudan etkileyen ilaçların üretimi GMP prensipleri doğrultusunda gerçekleştirilmelidir. İlaçların kalitede ürün spesifikasyonu, klinik araştırma izni ve ruhsat dosyası doğrultusunda üretilmesi ilaç üretimindeki GMP yaklaşımlarından bazılarıdır. İlaçlar kullanıcıya ulaşmadan önce gereken kaliteye getirilir. Üretim basamakları açıkça tanımlanır ve güvenirliği düzenli olarak kontrol edilir. Yasal gerekliliklere uygun, istikrarlı ve hatalardan arındırılmış ürünler uluslararası çalışmalara da olanak sağlar.

İlaç Üretiminde GMP Prensipleri

- **Çalışma talimatları oluşturma:** Talimatlar, yazılı hâle getirildiğinde sözlü iletişimden kaynaklanan hataların önüne geçilebilir, bu nedenle işlem basamaklarının adım adım gösterildiği açık ve anlaşılır kılavuzların oluşturulması son derece önemlidir.

- **Talimatların Uygulanması:** İstenilen kalitede ürün elde edilebilmek için prosedür ve talimatlara uyulmalıdır.

Talimatlar;

✓ İşlem basamaklarının sırasını,
✓ Proses alt ve üst parametrelerini,
✓ Ekipman hazırlamak için kullanılacak yöntemleri,
✓ Numune alma işlemini içermelidir.

- **Dokümantasyon:** Çalışmalar zamanında kayıt altına alınarak çalışma çıktıları belgelenmelidir. Meydana gelen kazalar ve prosedürlerden sapmalar da kayıt altına alınmalıdır. Dokümanlar yetkili personel tarafından onaylanmalıdır. Üretimi tamamlanmış ürünün etiketinde; ürünün adı, referans kodu, parti numarası, kabul edilebilir limitleri ve depolama önlemleri gibi bilgiler bulunur.

- **Ekipman ve Tesisin Tasarlanması:** Cihaz konum, boyut ve tipleri işlem özelliğine göre tasarlanmalı; kir birikmesi ve çapraz bulaşmaları önlemek için hijyen protokollerine uyulmalıdır (Görsel 1.2). Ekipmanlar arası malzeme aktarımı kapalı sistemlerle gerçekleştirilmelidir. Personel güvenliği sağlanmalı, tesis çevre sağlığına tehdit oluşturmamalıdır.

Görsel 1.2: İlaç üretimi yapılan bir tesis ve karıştırma tankları

- **Yeterlilik:** Personel gerekli eğitimlerden geçmiş olmalı, ilaç dozajını hassas ve güvenilir şekilde hazırlayabilmelidir. Tesiste yeterli sayıda çalışan bulunmalıdır. Çalışan eğitimleri, personelin teorik ve pratik donanıma sahip olması için teknolojik gelişmeler doğrultusunda güncellenmelidir.

- **Temizlik:** Hem üretim ve depolama alanı temiz olmalı hem de personelin kişisel hijyenine önem verilmelidir. Kirleticiler, kaynağına yakın yerlerde bertaraf edilmelidir.

- **Validasyon:** Herhangi bir prosedür, proses, ekipman, materyal, sistem veya faaliyetin beklenen sonuçlarının GMP prensiplerine göre kanıtlanması işlemine **validasyon** denir. Diğer bir deyişle **validasyon** istenilen sonuçlara ulaşılıp ulaşılmadığının doğrulanmasıdır.

- **Depolama ve Dağıtım:** Kaliteyi etkileyebilecek riskler asgari düzeye indirilmelidir. İlaç, kalite kontrol birimi tarafından onaylanana kadar karantina altında tutulmalıdır. Ürünün kimliğine uygun sıcaklık, nem ve aydınlatma koşulları sağlanmalıdır (Görsel 1.3). Dağıtım kayıtları; ürün adı, dozaj formu, sevkiyat tarihi gibi bilgileri içermelidir.

Görsel 1.3: Uygun koşullara sahip bir ilaç deposu

- **Ürünle İlgili Süreçler:** Nihai ürün elde edilene kadarki süreçte proses parametrelerine uyulmalı, tüm aşamalarda kalite sağlanmalıdır.
- **Şikayetler:** Şikayetler, titizlikle değerlendirilerek hataların nedeni saptanmalıdır. Çıktılar değerlendirilerek hatalar giderilmeli, kalite standartlarını sağlayamayan ürünler piyasadan toplanmalıdır.
- **Denetim:** Her bir üretim serisi için kayıtlar oluşturulmalıdır. Üretim aşaması, numune alma ve test sonuçlarının periyodik denetimlerle GMP'ye uygunluğu değerlendirilmelidir. Numune alma aşamasında; numune alınan yer, miktar, tarih, parti numarası gibi bilgiler ve testle bağlantılı hesaplamalar kayıt altına alınmalıdır. Ambalajlama alanları hem üretim öncesinde hem de üretim sonrasında denetlenmeli, etiketler kontrol edilmelidir.

b) Kalite Kontrol

Hastaların kullanımına sunulan ilacın amacına uyması ve sağlığı tehlikeye atmaması için yapılması gereken faaliyetleri kapsar. Kullanılan ham maddeler kalite standartlarını karşılamalı, süreç performansı değerlendirilmelidir. Son ürün eldesine kadar tüm aşamalar test edilmeli, önleyici ve düzeltici faaliyetler planlanmalıdır. Kalite kontrol birimi üretilen ilaçları onaylama ya da reddetme yetkisine sahiptir. Kalite kontrol süreci yalnızca ilaç bileşenlerini değil proses içi diğer malzemeleri ve ürün paketlerini de kapsar.

c) Risk Yönetimi

İlaç üretimi genel olarak bir seri hâlinde gerçekleştiği için dikkatli bir takip sistemi oluşturulmalıdır. Malzemelerin fizikokimyasal özellikleri ve mikrobiyolojik faktörler göz önünde bulundurularak üretim, işleme, paketleme ya da depolama sırasında proaktif yaklaşımlarla güvenlik sağlanır. Meydana gelebilecek kalite sorunları saptanır ve kontrol edilir. Ürün yabancı maddelerden arınmış, kirli ekipman kullanımı gibi nedenlerle kontaminasyona uğramamış olmalıdır. Etiketleme yapılarak yanlış ilaç ve doz kullanımının önüne geçilmelidir. Üretim basamaklarında yapılacak hata ilacın kabul edilemez yan etkiler göstermesine neden olabilir. Önerilen dozda alınan ürün, istenmeyen reaksiyonlar vermemeli, kullanım amacına ulaşmalıdır.

SIRA SİZDE 1

İyi Üretim Uygulamaları, ürünlerin sürekli olarak kalite standartlarına göre üretilmesini ve kontrol edilmesini sağlayan bir sistemdir. Bu sistemde validasyon, verifikasyon ve kalifikasyon gibi kavramlar kullanılır. Bu kavramlar ve aralarındaki ilişki aşağıdaki biçimde açıklanabilir.

Kalifikasyon; herhangi bir ekipmanın uygun şekilde kurulduğunu, doğru çalıştığını ve beklenen sonuçlara ulaşıldığını kanıtlama eylemidir. **Validasyon** ise daha kapsamlı bir süreçtir ve bu sürecinin önceden belirlenmiş prosedürlere göre doğru bir şekilde işlediğini kanıtlar. Kalifikasyon, validasyon sürecinin bir parçasıdır. Validasyonun bir diğer bileşeni olan **verifikasyon** ise belirli gerekliliklerin yerine getirildiğinin inceleme yoluyla teyit edilmesi ve nesnel kanıtların sağlanmasıdır.

Aşağıdaki soruları verilen metne göre cevaplayınız.

1. **İlaç üreten bir tesisteki otomatik tablet basan bir cihazın bastığı tabletlerin kütle, sertlik ve ufalanabilirlik gibi özellikleri inceleniyor. Cihazın beklenen özellikte tabletler ürettiğinin kanıtlanması için yapılan çalışmalar hangi GMP kavramına karşılık gelir? Yazınız.**

.....
.....
.....
.....

2. **Steril plastik enjektör üreten bir tesisin ürettiği enjektörlerin tam olarak steril olup olmadığının araştırılması hangi GMP kavramına karşılık gelir? Yazınız.**

.....
.....
.....
.....

3. **Bir ilaç üretim tesisinde üretilen ürünün üretimi esnasında prosedürlere tam olarak uyulup uyulmadığının, ürünün kalitesinin beklentileri tam olarak karşılayıp karşılamadığının her yönü ile araştırılması hangi GMP kavramına karşılık gelir? Yazınız.**

.....
.....
.....
.....

1.1.4. İlaç Alanları için Zorunlu Temizlik Sınıfları

İlaç üretim basamaklarında ortamdaki tozlar, gazlar, mikrobiyolojik oluşumlar, etken maddeler ve temizlik ajanları ekipmanlar üzerinde kirlilik oluşturur. Steril farmasötik ürün ve ekipman imalatı, tüm yüzeylerden kirleticilerin uzaklaştırılarak risklerin en aza indirilmesi ile mümkün olur. Farklı farmasötik ürünlerin temizleme prosedürleri de farklıdır. Malzeme ve ekipmanlara uygun bir program yürütülebilmesi için şu bilgilere sahip olunmalıdır:

Üretim Parametreleri: Üretim sıcaklığı, basıncı ve hava akımı gibi parametrelere uygun bir temizlik yöntemi seçilmelidir. Coğrafi koşullara uygun optimum sıcaklık seviyesi ayarlanmalıdır. Hava akışını sağlayan menfezlerle basınç dengelenmelidir. Gözle tayin edilemeyecek kirlilikler için lokal aydınlatmalar kullanılmalıdır. Tozla çalışılıyorsa nem seviyesi düşük olmalıdır.

Yüzey Özellikleri: Ekipmanlar paslanmaz çelik, cam veya plastik malzemeden üretilmiş olabilir. Ekipman; dolum iğnesi, filtre, tablet zımbası vb. temizliği zor ve yüksek riskli kısımlara sahip olabilir. Yüzey cinsi ve alanına uygun olarak kalıntı limit değerleri hesaplanmalıdır.

Personel: Personel verilen görevleri yerine getirebilecek eğitimi almış olmalı, çapraz kontaminasyonu önlemek için kurallar ve yönergelere uymalıdır. İşe alımdan önce gerekli tıbbi testlerden geçmelidir. Personel etkinliği arttıkça odadaki partikül konsantrasyonu artar. Personelin kişisel hijyeni ve giyimi temizlik prosedürüne uygun olmalıdır. Denetleme sorumluları ürünün gerekli kalite veya saflıkta olduğunu kontrol edebilecek deneyime sahip olmalıdır. Sınırlı üretim alanlarında yalnızca yetkili personel bulunmalıdır.

Kalıntılar: Kalıntı türü; etken madde, başlangıç maddesi, temizlik ajanı vb. olabilir. İlk olarak görsel muayene, daha sonra ışık ve gerekli ekipmanlar kullanılarak atıklar saptanmalı, mikrobiyolojik oluşumu önlemek için önlemler alınmalıdır. Kalıntılar bir sonraki üretim döngüsüne karışmamalıdır. İzin verilen maksimum kalıntı değerleri üretim türüne göre değişir. Kabul kriterleri terapötik günlük doza veya toksikolojik verilere göre hesaplanır. Bir diğer değerlendirme kriteri, hiçbir maddenin bir başka maddenin içinde 10 ppm'den yüksek konsantrasyonda bulunmamasıdır. Kirletici maddelerin önemli miktarının organik olduğu şartlarda temizleme etkinliğini değerlendirmek için toplam organik karbon (TOC) yöntemi kullanılabilir. Test numuneleri şartlara göre ya doğrudan ya da durulama suyundan alınır.

Eşik değerlerin belirlenmesi için hesaplamalar şunlardır:

Terapötik Günlük Doza Göre Hesaplama

$$MACO = \frac{(TDD)_{\text{önceki}} \times MBS}{(TDD)_{sonraki} \times SF}$$

MACO: İzin verilen maksimum taşıma

$(TDD)_{\text{önceki}}$: Araştırılan ürünün standart terapötik dozu [$(TDD)_{\text{sonraki}}$ ile aynı dozaj formunda]

$(TDD)_{\text{sonraki}}$: Bir sonraki ürün için günlük dozun standart terapötik dozu

MBS: Sonraki ürün yada ürünler için minimum parti boyutu (MACO'nun son bulabileceği yer.)

SF: Güvenlik faktörü (TDD'ye dayalı hesaplamalarda normalde 1000 kullanılır.)

Toksikolojik Verilere Göre Hesaplama

$$NOEL = \frac{LD_{50} \times 70}{2000}$$

NOEL: Gözlenen Etki Düzeyi Yok.

LD_{50}: Ölümcül Doz Birimi g/kg'dır. Değeri hayvanlar için genellikle 50 g/kg alınır. Hayvanın kimliği (fare, sıçan vb.) ve giriş yolu (IV, oral vb.) önemlidir.

70: Ortalama bir yetişkinin kilogram cinsinden ağırlığıdır.

2000: 2000 Ampirik bir sabittir.

Terapötik bir dozun bilinmediği durumlarda (örn. ara ürünler ve deterjanlar), toksisite verileri kullanılarak MACO hesaplanabilir. NOEL sayısından MACO hesaplanırken aşağıdaki eşitlik kullanılır.

$$MACO = \frac{NOEL \times MBS}{(TDD)_{sonraki} \times SF}$$

NOEL: Gözlenen Etki Düzeyi Yok.

MACO: İzin verilen maksimum taşıma

MBS: Sonraki ürün yada ürünler için minimum parti boyutu (MACO'nun son bulabileceği yer.)

$(TDD)_{sonraki}$: Bir sonraki ürün için günlük dozun standart terapötik dozu.

SF: Güvenlik faktörü

Süre: Kirleticilerin yüzeyde kalma süresi, deterjan veya dezenfektanların yüzeye uygulanma süreleri ve periyodları uygulanacak temizlik prosedürünü etkiler.

Temizlik ajanı: Temizlik ajanı, kirliliği uzaklaştırmaya uygun olmalı ve yeni bir kirlilik oluşturulmamalıdır (Görsel 1.4). Temizlik ajanının cinsi, konsantrasyonu, ekipman ile uyumu ve toksisitesi diğer önemli faktörlerdir. Formülasyonu bilinmeli, içeriğinde yapılan değişiklikler tedarikçi tarafından bildirilmelidir.

Görsel 1.4: Temiz odanın uygun temizlik ajanı ile temizlenmesi

Temizlik faktörleri belirlenirken kalıntılar ve ekipman karakterizasyonu göz önünde bulundurulur. İlaç üretiminde temizlik sınıfları Tablo 1.2'de belirtilmiştir. Temizlik prosedürünün uygunluğu temizlik sonrasında alınan numunelerin kabul edilebilir limitlerde olup olmaması ile değerlendirilir.

Tablo 1.2: İlaç Üretim Prosesinde Temizlik Faktörleri

Temizlik Faktörleri	
Manuel Temizlik Temizlik personelinin elle yaptığı temizliktir. Hassas, küçük ve karmaşık parçaların temizliği bu yöntemle yapılır. Yeterli temizlik için önceden saptanmış göstergelere uyulmalıdır. Ekipmanlar bir sonraki kullanım için temiz ve kuru bırakılmalıdır.	**Otomatik Temizlik** Temizlik prosedürlerine uygun cihazlarla yapılan temizliktir. Otomatik yıkama cihazları tekrarlanabilir ve tutarlı bir temizlik sağlar. Daha az iş gücü gerektirir ve daha az kaynak tüketilir. Otomatik temizlikte cihazların kullanım kılavuzlarına uyulmalı, risklere dikkat edilmelidir.
Yerinde (In Place) Temizlik (CIP) Ekipmanın bulunduğu yerde, uygun araçlarla temizlenmesidir. Tank, reaktör gibi büyük ekipmanlar için ideal olanı yerinde temizliktir. Ekipman temizleme prosedürleri standartlaştırılmalıdır.	**Yerinden Sökülerek (Out of Place) Temizlik (COP)** Sökülebilen ekipman parçalarının sökülerek temizleme alanına götürülmesi ve temizleme alanında temizlenmesidir. Ekipmanlar ön yıkama-yıkama-durulama-kurutma işlemlerinden geçirilir.
Özel Ekipmanlı (Dedicated) Temizlik Temizliği zor kirleticiler ve ekipmanlar için özel sistem gereksinimleri doğar. Örneğin bir yüzeyden katranı ya da kıvrımlı ve küçük bir ekipmanı temizlemek zordur. Bunun için özel yüksek aktiviteli temizleyiciler ve buharlı-basınçlı ekipmanlar kullanılır. Radyofarmasötikler, virüsler ve kan ürünlerinin bulunduğu kısımlarda personel de özel kıyafetler giymelidir.	**Özel Olmayan Ekipmanlı (Non Dedicated) Temizlik** Yüksek kontaminasyon riski taşımayan ve ulaşılması zor kısımları bulunmayan yüzeylerin özel ekipmanla temizlenmesine gerek yoktur. Sitotoksik, mutajenik veya yüksek farmakolojik aktiviteye sahip bileşikler için özel ekipman kullanılmadığı takdirde çapraz bulaşmaya karşı süreç incelenerek gerekli kontroller düzenli olarak yapılmalıdır.
Düşük Riskli Temizlik Alanları Geniş yüzeye sahip ve erişimi zor kısımlar bulundurmayan ekipman parçaları düşük riskli alanlar olarak değerlendirilir. Ekipman çok parçalıysa ve bu parçalar birbirinden ayrılabiliyorsa her bir parça farklı risk düzeyinde değerlendirilmelidir. Kalıntıların doğal yapısı ve proses adımları da risk seviyesini belirleyen diğer faktörlerdir.	**Yüksek Riskli Temizlik Alanları** Vana, gider, dolum iğnesi gibi temizlenmesi zor ve kalıntı kalması muhtemel alanlarda yapılan temizliktir. Basınçlı hava enjeksiyonu gibi özel yöntemler kullanılır. Üretimde meydana gelen kalıntıların hasar oluşturabileceği yüzeyler yüksek risk teşkil eder. Riskler sadece personelin subjektif gözlemleriyle değil bilimsel verilerle desteklenmelidir.

Ürünle Direkt Temas Eden Yüzey	Ürünle Dolaylı Temas Eden Yüzey
Proses malzemeleriyle veya ilaç bileşenleriyle temas hâlindeki yüzeyler ilacın kimliğini veya saflığını değiştirmemelidir. Yüzey emici olmamalı ve ilaçla tepkime vermemelidir.	Duvar ya da yüzeyleri ürünle doğrudan temas etmeyen yüzeyler düşük riskli olarak kabul edilir.
Kolay Temizlenen Ürünler Çözünebilirliği yüksek ürünler genel olarak yüzeylerden kolay temizlenir.	**Zor Temizlenen Ürünler** Çözünürlüğü düşük ürünlerin yüzeyden uzaklaştırılabilmesi için sıcaklık, basınç-vakum gibi parametreler ayarlanabileceği gibi ovma süresi ve temizlik maddesinin konsantrasyonu artırılabilir.
Düz Yüzeyler Temas yüzeyleri gözeneksiz ve pürüzsüz olmalıdır. Yarıklar, pürüzler ve gözenekler mikroorganizmaların yüzeye bağlanmasını kolaylaştırır.	**Gözenekli Yüzeyler** Üretim yüzeyinin gözeneksiz olması tercih edilir ancak gözenekli yüzeylerle dolaylı yoldan temas da söz konusu olabilir. İlaç bileşenlerinin çözünürlüğü ve ortamdan ekstrakte edilebilirliği göz önünde bulundurularak eylem planı oluşturulur.

Havadaki partikülleri çok küçük konsantrasyonlarda tutmak için tasarlanmış, çevreden izole, aktif olarak temizlenmiş ve kirlenmemesi için özel tedbirler alınmış alanlar **temiz oda** olarak tanımlanır. İlaç endüstrisinde üretim için temiz odalar kullanılır (Görsel 1.5). Temiz oda çevreden ayrılmalı, üretim için özel şartlar oluşturulmalıdır. Havanın partikül konsantrasyonu, sıcaklık, nem ve basıncı kontrol altında tutulmalıdır. Tüm yüzeylerde (duvarlar, zemin ve ekipman) kirleticiler minimum seviyede olmalıdır. İklimlendirme ve filtre sistemi partikül girişi ve oluşumu en aza indirilmelidir. Parçacıkların kaynağından yayılması engellenmelidir. Temizliği kolay malzemeler kullanılmalıdır. Kurulum yapılırken kurulum ekibi ve çalışma esnasında personel temiz odalarla ilgili yönetmelikler hakkında bilgilendirilmelidir. Üretim alanına giren personel temizlik kurallarına uymalıdır.

Görsel 1.5: Temiz odada yürütülen çalışmalar

Temiz odalar, havada metreküp başına bulunabilecek partikül boyutuna ve sayısına göre sınıflandırılır (Tablo 1.3). Üretim sırasında hangi temiz oda sınıfının kullanılacağı işletmede yapılacak üretim türüne göre belirlenir.

Tablo 1.3: Parçacık Derişimlerine Göre ISO Temiz Oda Sınıfları

ISO Klas Numarası	**Partikül/m³**					
	≥ 0.1 µm	≥ 0.2 µm	≥ 0.3 µm	≥ 0.5 µm	≥ 1 µm	≥ 5.0 µm
ISO Sınıf 1	10	2				
ISO Sınıf 2	100	24	10	4		
ISO Sınıf 3	1.000	237	102	35	8	
ISO Sınıf 4	10.000	2.370	1.020	352	83	
ISO Sınıf 5	100.000	23.700	10.200	3.520	832	29
ISO Sınıf 6	1.000.000	237.000	102.000	35.200	8.320	293
ISO Sınıf 7				352.000	83.200	2.930
ISO Sınıf 8				3.520.000	832.000	29.300
ISO Sınıf 9				35.200.000	8.320.000	293.000

Farmasötik Dozaj Formlarına Göre Temizlik Uygulamaları

İlacın formülasyonları farklı dozaj formlarında piyasaya dağıtılır. Tablet, kapsül, toz, granül, sıvı ve jel gibi formlar yaygın olarak kullanılır. Farmasötik dozaj formları ve bu formların fiziksel hâllerine göre sınıflandırılması Tablo 1.4'te verilmiştir.

Tablo 1.4: Farmasötik Dozaj Formları

DOZAJ FORMLARI			
Katı	**Yarı Katı**	**Sıvı**	**Gaz**
Toz	Merhem	Şurup	Aerosol
Kapsül	Krem	Solüsyon	Sprey
Kaşe	Lapa	Süspansiyon	Nebülizör
Draje	Jel	Gargara	İnhalatör
Tablet	Liniment	Ekstre	

Uygulanacak temizlik yönteminin seçiminde ürünün fiziksel hâli ve çözünebilirliği göz önünde bulundurulur. Toksik olmayan katı malzemelerin yüzeyden temizlenebilirliği nispeten daha kolaydır. Toz hâldeki katı maddeler, çökerek yüzeylerde birikir ya da havada uçuşur. Bu katı maddeler, hem yüzey temizleme metotları hem de hava filtreleri ile giderilir. Sıvı ürünler ise ekipmanların bağlantı yerlerine sızabilir, yüzey boyunca dağılabilir. Kremler ve merhemler gibi yarı katı formülasyonlar yağlı bileşikler içerdiği için yüzeylerinin ıslanabilirliği engellenir dolayısıyla temizlenmesi katı ve sıvı formülasyonlara göre daha zordur. Formlar farklı temizlik planı ihtiyacı duyduğu için temizlik prosedürleri alt gruplara ayrılmalıdır.

Genel olarak temizlikte ovma ve fırçalama gibi mekanik yöntemler kullanılırken daha inatçı partikülleri uzaklaştırmak için basınçlı su kullanılır. Ekipmanı kurutmak için tüy bırakmayan bez veya kuru ve temiz basınçlı hava kullanılır. Süreç sonunda ekipmandan numune alınır. Numune ekipmandan (sürüntü veya silme yöntemiyle) alınabileceği gibi durulama sıvısından da alınabilir.

BUNLARI BİLİYOR MUSUNUZ?

En yaygın kullanılan çözücü, birçok maddeyi çözebilmesi ve zehirsiz olması nedeniyle sudur. Su ayrıca diğer çözücülerin kalıntılarını da ortamdan uzaklaştırır ancak çoğu zaman tek başına yeterli olmaz, başka çözücülere ve kimyasallara ihtiyaç duyulur. NaOH gibi kimyasallar bazı kirlerin temizlenmesinde etkindir ancak iyi durulanmazsa kalıntı bırakır. Deterjanlar; çözücü, ıslatıcı ajan, dağıtıcı ve emülgatörler içerir. Endüstride durulanma kolaylığı için daha az köpüren asidik ve alkali deterjanlar formüle edilmiştir.

1.1.5. İlaç Üretiminde Kontrol Analizleri

İlaç üretiminde analizler; ham maddeler, üretim sırasında alınan numuneler ve üretimi tamamlanmış ilaçlar üzerinde uygulanır. Bu analizlerle ilgili yöntemler; kullanılacak araç gerecin özellikleri, reaktifler gibi bilgiler farmakopelerde (tıbbi ilaçların dozları, formülleri ve kullanımları gibi bilgileri içeren kitap) ayrıntılı biçimde tanımlanmıştır. Uygulanan analizler fiziksel, kimyasal ya da biyolojik olabilir.

Ürünlerin aynı özelliklerde ve etkide olabilmesi için tablet ağırlıkları, çözünüp vücuda dağılma süreleri, homojenliği gibi özelliklerinin kontrol altında tutulması gerekir. Bunun için üretim aşamalarında numuneler alınır, test edilir ve yapılan testler kayıt altında tutulur. Testler bitmeden ilaçlar paketlemeye ve etiketlemeye gönderilmez.

Numuneler, hem ara aşamaları hem de son ürünü başarılı bir şekilde temsil etmelidir. Üretim serisi ve seriler arası tutarlılık sağlanmalıdır. Süspansiyonlar gibi özelliği her yerinde aynı olmayan ürünlerden numune alınırken özellikle dikkatli olunmalıdır. Bu ürünlerden tekdüze ürünlere göre daha fazla numune alınması gerekebilir.

Başlama, makine ayarlama, hazne yenileme ve kapama gibi üretim aşamalarında numune alınmalıdır. Partiler arası değişkenlik gözleniyorsa kabul kriterleri ile karşılaştırılmalıdır. Değişkenlik ve dalgalanmalar fazla ise üretim süreci yeniden değerlendirilmelidir.

Süreci kontrol altında tutmak için proses akış diyagramları hazırlanır, çevresel gereklilikler tanımlanır.

İlaç sektöründe yapılan analizler temel olarak tanıma testleri, limit testleri, tahliller, farmakognozik testler ve farmasötik teknik prosedürler şeklinde sınıflandırılabilir.

Tanılama Testleri: İlaç üretiminde kullanılacak ham maddelerin içeriğini ve safsızlığını belirlemek amacıyla yapılan fiziksel, kimyasal ya da biyolojik testlerdir.

Limit Testleri: Belli bir numunede bir maddenin (ağır metaller, amonyum, kalsiyum, magnezyum gibi.) belirli bir limitin üstünde veya altında bir konsantrasyonun bulunup bulunmadığını belirlemek için kullanılan analitik testlerdir.

Tahliller: Bir ilacın ya da ilaç bileşimindeki etken maddelerden birinin varlığını, miktarını veya fonksiyonel aktivitesini değerlendirmek veya ölçmek için kullanılan bir araştırma veya analitik prosedürlerdir.

Farmakognozik Testler: İlaç üretiminde kullanılacak bitkiler ve doğal ham maddeler üzerinde uygulanan testlerdir.

Farmasötik Teknik Prosedürler: Genellikle fiziksel yöntemler kullanılarak ham madde, ara ürün ve üretimi tamamlanmış ilaçların farmakopelerdeki teknik koşulları taşıyıp taşımadığının belirlenmesi için yapılan testlerdir. Bu testlerden bazıları aşağıda verilmiştir.

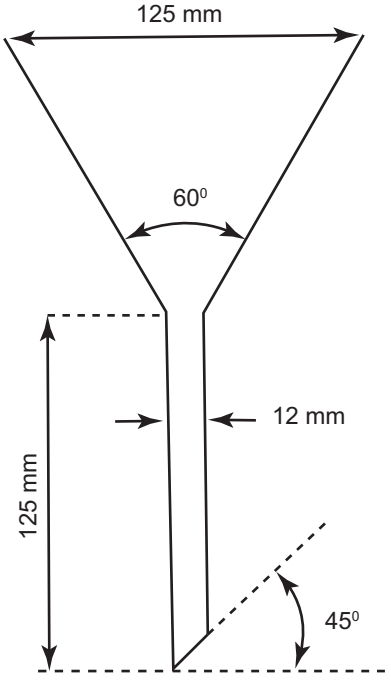
- **Tablet ve Kapsüller İçin Parçalanma Testi:** Bu test, belli koşullar altında tablet veya kapsüllerin sıvı bir ortama konulduğunda öngörülen süre içinde parçalanıp parçalanmadığını belirlemek için yapılır. Parçalanma ya da dağılmadan kasıt ilacın tamamen çözünmesi değil sert bir çekirdek kalmayacak biçimde sıvı içinde dağılmasıdır.
- **Tek Dozlu Preparatlarda Kütle Tekdüzeliği Testi:** Bu testte, ayrı ayrı paketlenmiş tek dozluk preparatlardan rastgele alınan 20 dozaj birimi tartılır ve ünitelerin ortalama kütlesi belirlenir. Daha sonra her bir dozaj birimi kütlesinin ortalamadan ne kadar saptığı değerlendirilir. Sapma oranının belli sınırlar içinde olması istenir.
- **Tek Dozlu Preparatlarda İçerik Tekdüzeliği Testi:** Bu testte, ayrı ayrı paketlenmiş tek dozluk preparatlardan rastgele alınan 10 dozaj birimi içindeki etken madde ya da maddeler ayrı ayrı analiz edilir. Elde edilen sonuçların referans aralıkta olup olmadığı değerlendirilir.
- **Kaplanmamış Tabletlerin Ufalanabilirliği:** Bu test, friabilite test cihazı denilen özel bir cihazla yapılır (Görsel 1.6). Friabilite test cihazı belli boyutlara sahip tamburu ya da tamburları dakikada 25 tur döndürür. Tambur cilalanmış, statik elektriklenmeye izin vermeyen şeffaf bir polimerden üretilmiştir. Tamburun içinde, tamburun ortasından dış duvara kadar uzanan özel eğimli bir yüzey mevcuttur. Tambur döndükçe içine konan tabletler yuvarlanır, kayar, birbiri üzerinden ve tambur duvarından düşer. Test tamamlandığında ufalanmış tabletlerin kütlesi tekrar ölçülerek kütlenin son hâli belirlenir. Ufalanma sonucunda meydana gelen kütle kaybından yararlanılarak ufalanma oranları hesaplanır. Ufalanma ile eksilen kütlenin %1'den az olması istenir.

Görsel 1.6: Friabilite test cihazı

- **Tablet Sertlik Testi:** Bu test yöntemi belli koşullar altında tabletlerin kırılması için gereken kuvvet miktarının belirlenmesini amaçlar. Sektörde tablet sertlik testi olarak bilinse de ölçülen şey tabletin sertliği değil tabletin kırılması için gereken kuvvet miktarıdır. Kırılma kuvvetini ölçen cihaz, biri sabit diğeri hareketli iki çeneden oluşur (Görsel 1.7). Çene yüzeyleri hareket yönüne dik ve pürüzsüzdür. Çene yüzeylerinin tablet yüzeyinden geniş olması gerekir.

Görsel 1.7: Tabletin kırılma kuvvetini ölçen test cihazı

- **Akışkanlık Testi:** Bu testin amacı toz ve granül hâlindeki katıların tanımlanmış koşullar altında dikey olarak akma yeteneğini belirlemektir. Akışkanlık ölçümü için özel olarak geliştirilmiş cihazlar vardır. Akışkanlık ölçümü ölçüleri Şekil 1.1'de verilen huni ile de yapılabilir. Test sonunda numunenin akışkanlığının mümkün olduğunca yüksek olması istenir.



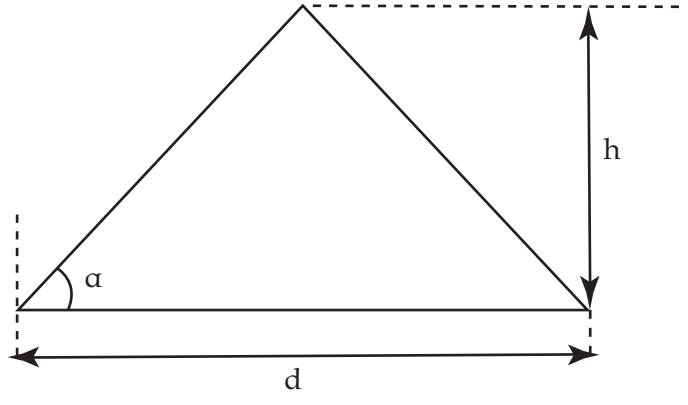
Şekil 1.1: Akışkanlık ölçümünde kullanılabilecek huni

- **Tozların İnceliği:** Tozların inceliğini belirlemek için farklı yöntemler mevcut olsa da bu testte analitik elekler kullanılarak tozların tanecik boyutunun dağılımı belirlenir. Elde edilen tanecik boyutu dağılımından yararlanılarak basit bir sınıflandırma yapılır (Görsel1.8).

Görsel 1.8: Elek analizi

- **Tozların Bulk ve Tap Yoğunluğu:** Kütlesi belli olan bir miktar tozun serbest hâldeki hacmine **bulk hacim**, tozun kütlesinin bulk hacmine oranına ise **bulk yoğunluk** denir. Kütlesi belli olan bir miktar tozun özel bir cihaz yardımıyla belli bir yükseklikten düşürülmesi ve kendi kütlesi etkisiyle sıkıştırılması sonucunda ölçülen hacmine **tap hacim**, tozun kütlesinin tap hacmine oranına ise **tap yoğunluk** denir. Tap hacim özel bir test cihazı ile ölçülür. Tozların bulk ve tap hacimlerinin ya da yoğunluklarının kıyaslanması tozun akıcılığı hakkında fikir verir. Bir tozun bulk ve tap hacmi arasındaki fark ne kadar küçükse tozun akışkanlığı o derece yüksektir.

- **Tozların Duruş Açısı:** Duruş açısı, parçacıklar arası sürtünmeyle veya parçacıklar arasındaki harekete karşı dirençle ilgili bir özelliktir. Duruş açısı farklı yöntemlerle belirlenebilir. Belli bir yükseklikten serbestçe akıtılan tozun zeminde oluşturduğu koninin yüksekliğinin taban yarıçapına oranından faydalanılarak duruş açısı (α) belirlenebilir (Şekil 1.2). Test sonucu kullanılan yönteme bağlıdır ve tekrarlanabilirliği düşüktür. Buna rağmen tozların akış özelliklerini belirlemek için yaygın biçimde kullanılmaktadır. Duruş açısı ne kadar küçükse tozun akışkanlığı o derece yüksektir.



$$\alpha = tanjant^{-1}\left(\frac{2h}{d}\right)$$

Şekil 1.2: Bir toz konisinde duruş açısının hesaplanması

- **Optik Mikroskopi:** Adi ışık mikroskobu yardımıyla numuneyi oluşturan parçacıkların görünüm, fotoğrafik, şekil, boyut gibi karakterizasyonlarını belirlemek için yapılan incelemedir.

SIRA SİZDE 2

Aşağıdaki tabloda ilaç üretiminde uygulanan analizlerin açıklamaları ve analizler karışık olarak verilmiştir. Açıklamalara karşılık gelen analizleri uygun şekilde eşleştirip eşleştirme sonucunu tablonun altındaki boşluklara yazınız.

	Açıklama		Analiz
I	Tozların inceliğini ve boyut dağılımını belirlemek için analitik elekler yardımıyla yapılan analiz.	A	Tablet sertlik testi
II	Tabletin kırılması için gereken kuvvet miktarını belirlemek için yapılan analiz.	B	İçerik tekdüzeliği analizi
III	Kaplanmamış tabletlerin özel bir tambur içinde döndürülüp belli yükseklikten düşmelerini sağlayarak ufalanma oranını belirlemek için yapılan analiz.	C	Kütle tekdüzeliği analizi
IV	Serbestçe istiflenmiş tozların özel bir cihaz yardımıyla sıkıştırıldıktan sonra hacim ve yoğunluk değişiminin belirlenmesine dayanan analiz.	Ç	Bulk ve tap yoğunluk analizi
V	Ayrı ayrı paketlenmiş tek dozlu preparatlarda dozaj birimlerinin kütlelerinin ortalamadan sapma miktarını belirlemek için yapılan analiz.	D	Elek analizi
		E	Ufalanabilirlik analizi

I ..... II ..... III ..... IV ..... V .....

1.1.6. İlaç ve Tıbbi Ürünlerin Üretiminde Validasyon

İlaç üretiminde validasyon, ilacın üretiminden dağıtımına kadar her aşamanın kontrol altında olduğuna dair güvence sağlar. Bunun için sistemin tüm fonksiyonları ve alt bölümleri tanımlanır, nitelikleri belirlenir ve eğitimli personel SOP'leri (standart operasyon prosedürü) takip ederek üretim yapar.

Üretim sürecinde, tutarlılık için hem temel işlemlerden hem de makinelerden tekrarlanabilir sonuçlar alınmalıdır. Üretimin istenilen kalitede olduğu proses performansı, düzenli olarak değerlendirilerek kaliteden sapmaların ve sorunların önüne geçilebilir. Ürünün önceden belirlenmiş kabul kriterlerine uyduğu kanıtlanır ve güvence altına alınır.

Validasyon ile ürünün ar-ge çalışmalarından itibaren üretim tesisi, ekipmanlar, bilgisayar sistemleri, temizlik prosedürleri ve paketleme süreçlerinin güvenirliğinin kontrol altına alındığı garantilenir. Seri içi ve seriler arası ürün tekdüzeliği sağlanır. Böylece istenen kalitede ürün elde edilirken istenmeyen özellikler engellenir.

Farmasötik Validasyon Türleri

1. **Proses Validasyonu**

Araştırma geliştirme çalışmalarından başlayarak ürün piyasaya dağıtıldıktan sonraki raf ömrünü dâhi kapsayan doğrulama sürecidir. Proses validasyonu; ileriye dönük, geriye dönük, eş zamanlı, yeniden validasyon olmak üzere dört farklı biçimde uygulanabilir.

- **İleriye Dönük Validasyon:** Üretime başlamadan önce uygulanan validasyon türüdür. Formülasyon, ham maddeler, validasyon protokolü, risk analizleri, proses parametreleri gibi bilgiler tanımlanır. Tasarım aşamasında gerekli şartlar sağlanır. Medikal ürün dağıtıma çıkmadan teorik ve pratik olarak değerlendirilir. Numune alma planları hazırlanır. Üretim süreçleri aşamalara bölünür ve her aşama ayrıntılı olarak incelenir. Her aşama planlı ve dokümante edilmiş olmalıdır.
- **Geriye Dönük Validasyon:** Üretim süreci, resmi bir doğrulamadan geçmediğinde gerçekleştirilir. Geriye dönük validasyonun yapılabilmesi için geçmiş proseslerin kayıt altına alınmış olması gerekir. Prosesin değişmeden geçmiş kayıtlardaki gibi uygulandığı, belgelerle desteklenir. Geçmiş kayıtlarda; ana belgeler, ürünlerin üretim ve son kullanma tarihleri, seri sayısı, sapmalar, düzeltici faaliyetler ve stabilite testi verileri gibi bilgiler bulunur.
- **Eş Zamanlı Validasyon:** Üretim ile aynı anda yapılır. Parametreler takip edilip veriler incelenerek üretim anında kalite tutarlılığı ve güvencesi sağlanır. İleriye dönük validasyon tamamlandıktan sonra eş zamanlı validasyon yapılır, bu ürünün yaşam döngüsü boyunca iyileştirilebilmesi için kritiktir.
- **Yeniden Validasyon:** Sistemin yıllık kontrolü, formülasyonda değişim, ekipman değişimi, bakım ya da tamiri, ekipman taşınması, üretim basamaklarındaki değişimler, testlerin değişmesi, sıra dışı veriler gibi nedenlerle yapılır.

2. **Tesis ve Ekipman Validasyonu**

Tesisteki ekipmanlar, çevresel faktörler ve personelle ilgili izlemeler değerlendirilir.

3. **HVAC (Heating Ventilation and Air Conditioning - Isıtma, Soğutma, Havalandırma ve İklimlendirme) Sistem Validasyonu**

Filtreler, fanlar, soğutucu üniteleri gibi HVAC sistem parçalarının her birinin uygunluğu valide edilir. Sıcaklık, nem, basınç gibi parametrelerin yeterliliği test edilir.

4. Temizlik Validasyonu

Temizleme için belirlenen yöntemlerin fiziksel ve kimyasal bulaşmaları giderdiği ve deterjanların önemli kalıntılar bırakmadığı analizlerle belirlenir ve belgelenir.

5. Analitik Yöntem Validasyonu

Analitik prosedürler; analitin içeriğini doğrulamak için tanımlama testleri, safsızlığın niceliğini ölçmek için safsızlık testleri, safsızlığın kontrolü için limit testleri, etken madde ve diğer bileşenler için nicel testleri kapsar. Kesinlik, tekrarlanabilirlik, hassasiyet, doğruluk, teşhis ve tayin edilebilirlik gibi özellikler incelenir.

6. Bilgisayar Sistemi Validasyonu

Günümüzde bilgisayar sistemleri ve yazılım araçları ön plandadır. Bilgisayar tabanlı işlemlerle istenilen sonuçların alınıp alınmadığı doğrulanır. Verilerin muhafazası ve kontrolüne pratiklik kazandırır.

İlaç üretiminde valide edilmiş yöntemlerin kullanılması ulusal ve uluslararası kanun, yönetmelik, yönerge ve klavuzlarla zorunlu kılınmıştır. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından 2018 yılında yayınlanan **Beşeri Tıbbi Ürünler İmalathaneleri İyi İmalat Uygulamaları (GMP) Kılavuzu**, Avrupa Birliği'nde ise **ICH Q10 (Farmasötik Kalite Sistemi)** ilaç üretiminde valide edilmiş yöntemler kullanılmasını zorunlu kılar. Söz konusu ulusal ve uluslararası yasal düzenlemeleri oluşturan kurumlar birbirini takip eder ve genellikle birbirleri ile uyumlu olacak biçimde ve ihtiyaç duyuldukça güncellenir. Bu düzenlemeler üreticilere hangi yöntemi kullanacaklarını doğrudan söylemez. İlaç üretiminde hangi yöntemin kullanılacağı üretilecek ilacın türüne, personel ve ekipman olanaklarına göre geçmiş tecrübelerini göz önünde bulundurarak kendileri karar verir ya da yeni yöntemler geliştirir. Valide edilmiş hazırlama yöntemleri GMP ilkelerine, ulusal ve uluslararası yasal düzenlemelere uygun olmak zorundadır.

1.1.7. Kontaminasyon ve Çapraz Bulaşmayı Önleme

Üretim basamaklarında kullanılan ham maddelerin veya ürünlerin kendi yapılarında bulunmayan yabancı maddelere bulaşmasına **kontaminasyon** denir. Bir ürünün diğer bir ürün veya bileşenleri ile kirlenmesine ise **çapraz bulaşma** (çapraz kontaminasyon) adı verilir. Bulaşmalar mikroorganizma, personel, ekipman, çevre veya ambalaj malzemelerinden ileri gelebilir. İlaç endüstrisinde çapraz kontaminasyon tehlikelidir çünkü içeriğin saf olmaması ve ürün içeriğinin etikette yazılandan farklı olması hasta güvenliğini ciddi şekilde tehlikeye atabilir.

Farmasötik kontaminasyon kaynakları şunlardır:

- ✓ Fiziksel kirleticiler
- ✓ Pirojenik kirleticiler
- ✓ Kimyasal kirleticiler
- ✓ Biyolojik kirleticiler

Çapraz bulaşmayı önlemek için alınabilecek bazı tedbirler aşağıda belirtilmiştir:

- Üretim alanına mümkün olduğunca az kişi girmelidir. Personel yalnızca çalışma alanında kullanılan özel kıyafetler giymeli ve kişisel koruyucu donanım kullanmalıdır.
- Havadaki partiküller önemli kirleticilerdir. Çalışma alanındaki hava filtrelenmiş olmalı ve belirli aralıklarla sirküle edilmelidir.

- Makinelerin çoğu paslanmaz çelikten yapılmış olsa da yüzeylerde oluşacak mikro çapaklar ya da yağlayıcılar tarafından oluşturulan kirler tehlike arz edebilir. Elektro-parlatma yöntemiyle metal yüzeylerdeki kontaminasyon önlenebilir.
- Enjeksiyon yoluyla verilen ilaçlar ve göz damlaları üretiminde şartlar steril olmalıdır.
- Farklı ürünler mümkünse farklı tesislerde üretilmeli ya da üretim tesisi bölgelere ayrılmalıdır.
- Su kaynaklı kontaminasyonun önüne geçmek için damıtılmış su kullanılmalıdır.

BUNLARI BİLİYOR MUSUNUZ?

Kozmetik ürünler gibi steril olmayan farmasötik ürünler dahi kontaminasyona uğradığında hayati tehlike oluşturabilir. Üretim basamaklarında temizlik prosedürlerine uyulmalı, depolama sahaları mikrobiyolojik kontrolden geçmelidir.

SIRA SİZDE 3

Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

biyolojik, çapraz kontaminasyon, hastalık, kontaminasyon,

paslanmaz çelik, pirojenik, sterilizasyon

1. Bir ilacın aynı tesiste üretilen diğer bir ilacın bileşenlerini içermesi ..... olarak adlandırılır.

2. Bir ilacın kendi formülasyonunda yer almayan yabancı maddeleri içermesine ..... denir.

3. İlaçlar, fiziksel, kimyasal ve biyolojik ve ..... kirleticilerle kontamine olabilir.

4. İlaç üretiminde kullanılan bitkisel ve hayvansal kökenli ürünler ..... kontaminasyona daha yatkındır.

5. Kontaminasyonu engellemek için ilaç üretiminde kullanılan cihazların yapımında ..... kullanılmalıdır.

6. İlaç üretiminde çalışan personelin ..... taşımadığı sağlık kontrolü ile belgelenmelidir.

1.1.8. Tartım ve Ölçüm Araçlarının Kalibrasyonu

Belirli koşullar altında doğruluğu bilinen bir ölçüm standardı veya sistemini kullanarak ölçüm araçlarının ve test cihazlarının ölçüm sonuçlarının doğruluğunun belirlenmesi, gerekiyorsa araç ve cihazların ayarlanması için yapılan iş ve işlemlere **kalibrasyon** denir. Kalibrasyon işlemi sonunda kalibrasyon sertifikası ya da kalibrasyon raporu hazırlanır. Kalibre edilmiş ölçüm aracı ya da test cihazı kalibrasyon tarihini gösteren bir etiketle etiketlenir.

Ölçüm araçlarının ve test cihazlarının hangi aralıklarla kalibre edilmesi gerektiği genellikle üretici tarafından belirlenir ve bu aralıklar standart operasyon prosedürlerinde de yer alır. Kalibrasyon işlemi, yerinde yapılabileceği gibi özel olarak bu işle ilgilenen, yetkilendirilmiş laboratuvarlar tarafından da yapılabilir.

Analizde kullanılan enstrümanın çıkışında ölçülen analitik sinyalin analiz edilen maddenin derişimiyle olan ilişkisinin doğru olarak saptanması amacıyla yapılan işleme **analitik kalibrasyon** denir.

Aşağıdaki durumlarda cihazların kalibre edilmesi gerekir.

- Yeni bir cihaz satın alınması
- Tamir edilmesi ya da bileşenlerin değişmesi
- Bir yerden başka bir yere taşınması
- Belli bir süre geçmesi ya da belli bir süre kullanılması
- Kalibrasyonunu bozabilecek elektrik şoku, darbe, titreşimler gibi olayların yaşanması
- Ölçüm sonuçlarının şüpheli görülmesi veya diğer ölçümlerle uyuşmaması

SIRA SİZDE 4

İlaç üretiminde kullanılan cihazların kalibre edilmesi gereken durumlara beş tane örnek yazınız.

……

……

……

……

……

……

……

1. LABORATUVAR ÇALIŞMASI:

Aspirin, Parasetamol ve Kafein Tableti

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona göre aspirin, parasetamol ve kafein içeren tabletler üretmeniz beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi üretim uygulamaları ile aspirin, parasetamol ve kafein tabletleri hazırlamak.

Araç Gereç: 1700, 850 ve 425 µm (sırasıyla 12, 20, 40 mesh) elekler, V tipi karıştırıcı, hassas terazi, formülasyonda belirtilen maddeler.

Süre: İki ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	20 Tablet İçin Miktarı (g)
1	Aspirin (asetilsalisilik asit) 40 mesh	4,50
2	Parasetamol (asetaminofen) 20 mesh	5,00
3	Granüle kafein	0,60
4	Mikrokristalin selüloz	2,00
5	Laktoz	0,90
6	Sodyum kroskarmeloz	0,20
7	Füme silika	0,10
8	Stearik asit	0,20

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.

3. Formülasyondaki miktarlar 20 tablet içindir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar tartarak alınız.
5. 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 numaralı materyalleri V tipi karıştırıcıya ekleyerek 5 dakika karıştırınız.
6. Karışımı karıştırıcıdan alarak 12 mesh elekten geçiriniz.
7. Karışıma 7 ve 8 numaralı materyalleri de ekledikten sonra V tipi karıştırıcıda 20 dakika boyunca tekrar karıştırınız.
8. Karışımı tablet basma makinesine aktararak 675 mg'lık tabletler basınız.
9. Hazırladığınız tabletleri hava geçirmez kapağı olan uygun bir kaba koyup çalışmanın adını ve tarihini de içerecek biçimde etiketleyiniz.
10. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek tablet miktarına göre gerekli hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Tabletleri bastı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

2. LABORATUVAR ÇALIŞMASI:

Talk Pudrası Hazırlama

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona göre talk pudrası hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi üretim uygulamaları ile çinko oksit içeren talk pudra hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, V tipi karıştırıcı, 425 µm (40 mesh) elek, formülasyonda belirtilen maddeler.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	1000 Gram İçin Miktar (g)
1	Saflaştırılmış talk tozu	500
2	Nişasta	250
3	Çinko oksit	250

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 1000 gramlık ürün için verilmiştir. Hazırlayacağınız pudra miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Her üç materyali de V tipi karıştırıcıya ekleyerek 15 dakika boyunca karıştırınız.
5. Karışımı 40 mesh elekten geçiriniz.
6. Hazırladığınız karışımı hava geçirmez kapağı olan uygun bir kaba koyup çalışmanın adını ve tarihini de içerecek biçimde etiketleyiniz.
7. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek tablet miktarına göre gerekli hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	GMP ve GLP doğrultusunda numune aldı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

3. LABORATUVAR ÇALIŞMASI:

Efervesan Yapay Tatlandırıcı

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona göre efervesan yapay tatlandırıcı tabletler üretmeniz beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi üretim uygulamaları ile efervesan aspartam tabletleri hazırlamak.

Araç Gereç: 500 µm (35 mesh) elek, V tipi karıştırıcı, hassas terazi, formülasyonda belirtilen maddeler.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	1000 Tablet İçin Miktar (g)
1	Aspartam	20,00
2	Sorbitol (kristalin)	10,40
3	Tartarik asit (toz)	14,30
4	Sodyum bikarbonat	18,70
5	Polivinilpirolidon (PVP)	1,7
6	Polietilen glikol 6000 (PEG 6000)	1,1

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.

3. Formülasyondaki miktarlar 1000 adet tablet için verilmiştir. Hazırlayacağınız tablet miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız (Formülasyondaki 5 ve 6 numaralı materyaller ise diğer materyalleri bir arada tutan, tabletin kırılma ve ufalanma direncini artıran yardımcı maddelerdir. Bu maddelerin temin edilememesi hâlinde kütlelerinin toplamı kadar nişasta ya da laktoz kullanmayı deneyebilirsiniz.).
4. Tüm materyalleri V tipi karıştırıcıya ekleyerek 15 dakika boyunca karıştırınız.
5. Karışımı 35 mesh elekten geçiriniz.
6. Karışımı tablet basma makinesine aktararak 6 mm çapında 66 mg'lık tabletler basınız.
7. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek tablet miktarına göre gerekli hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Tabletleri bastı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

1.2. İYİ LABORATUVAR UYGULAMALARI (GLP)

İyi laboratuvar uygulamaları ile ilgili düzenlemeler ilk kez 1972 yılında Yeni Zelanda ve Danimarka'da ortaya çıktı. 1970'li yıllarda ABD'de ilaç şirketlerinin hazırladığı raporlardaki tutarsızlıklar nedeniyle başlatılan soruşturma, 1979 yılında laboratuvarlar için düzenleyici bir yasa hazırlanmasına yol açtı. Bildiğimiz anlamda GLP kuralları ilk kez OECD (Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü) tarafından 1992 yılında yayınlanmıştır. Türkiye'de 2000'li yıllardan itibaren GLP prensiplerini belirleyen yönetmelikler yayınlanmaya başlamıştır.

Test verilerinin kalitesini artırmak ve geçerliliğini sağlamak üzere hazırlanmış kalite yönetim sistemine **iyi laboratuvar uygulamaları** denir. Uluslararası kısaltması **GLP** (Good Laboratory Practice), Türkçedeki kısaltması **İLU** (İyi Laboratuvar Uygulamaları) şeklindedir. İyi laboratuvar uygulamalarının temel amacı; laboratuvarda yürütülen çalışmaların tekdüzeliğini, tutarlılığını, güvenilirliğini ve kalitesini artırmaktır. GLP ilkeleri; test ve araştırma raporlarının hazırlanması, veri toplama, arşivleme, kontrol, izleme, değerlendirme ve kayıt tutma gibi konuları da kalite yönetim sistemine dâhil eder.

İyi laboratuvar uygulamaları prensipleri aşağıda verilmiştir.

1. **Laboratuvar Yönetimi ve Personel:** Yöneticiler test laboratuvarlarının iyi laboratuvar uygulamaları prensiplerine uygunluğunu sağlamakla, personel ise GLP prensiplerini bilmek ve çalışmalarında uygulamakla sorumludur.
2. **Kalite Güvence Programı:** Laboratuvarlar GPL prensiplerine göre dokümante edilmiş kalite güvence programına sahip olmak zorundadır. Bu program, doğrudan yönetime karşı sorumlu olan ve test prosedürlerini bilen kişi veya kişilerce yürütülür. Bu kişi veya kişiler çalışmaların yürütülmesinde görevlendirilemez.
3. **Test Laboratuvarları:** Çalışmanın geçerliliğini bozucu etkileri en aza indirgeyecek ve çalışmanın gereksinimlerini karşılayacak uygun büyüklüğe, yapıya ve yerleşime sahip olmalıdır (Görsel 1.9).

Görsel 1.9: Uygun koşullara sahip laboratuvar

4. **Cihazlar, Malzemeler ve Reaktifler:** Kullanılacak cihazlar yeterli kapasite ve tasarıma sahip olmalıdır. Bu cihazlar uygun şekilde yerleştirilir, çalışma prosedürüne göre periyodik olarak denetlenir, bakımları yapılır. Kimyasallar, reaktifler ve çözeltiler, mümkünse derişimi de belirtilerek, son kullanma tarihi ve özel depolama şartlarını içerecek şekilde tanımlanır ve etiketlenir.

5. **Test Sistemleri:** Test sistemleri fiziksel, kimyasal ya da biyolojik olabilir. Kullanılacak cihazlar yeterli kapasite ve tasarıma sahip olmalıdır. Bu cihazlar uygun şekilde yerleştirilir. Laboratuvara getirilen hayvan ve bitkiler sağlık durumları değerlendirilinceye kadar ayrı bir yerde tutulur.

6. **Test ve Referans Maddeleri:** Test ve referans maddelerinin özellikleri, kabul tarihi, son kullanma tarihi, alınan orjinal miktarı ve çalışmalarda kullanılan miktarı kayıt altına alınır. Bu kayıtlar muhafaza edilir. Test ve referans maddelerinin kirlenmesine izin verilmez. Uygun şekilde depolanır.

7. **Standart Operasyon Prosedürleri (SOP):** Laboratuvarda üretilen verilerin kalitesini ve bütünlüğünü temin etmek için test laboratuvarları yönetimi tarafından onaylanmış yazılı SOP bulundurulur. Yapılan çalışma ile ilgili SOP'ta meydana gelen sapmalar dokümante edilir.

8. **Çalışma Performansı:** Laboratuvar, yapılan çalışmalar için yönetici tarafından onaylanmış uygun çalışma planlarına sahip olmak zorundadır. Bu plan en az aşağıdaki bilgileri içermelidir.

   a) Çalışma, test maddesi ve referans maddenin tanımı

   b) Test laboratuvarları ve sponsor ile ilgili bilgiler

   c) Tarih

   ç) Test metotları

   d) Çalışma ile ilgili konular

   e) Kayıtlar

9. **Çalışma Sonuçlarının Rapor Edilmesi:** Her bir çalışma için sonuç raporu hazırlanır. Kısa süreli çalışmalarda, standart sonuç raporuna çalışmaya özgü özel eklemeler yapılabilir. Raporlar ilgili uzman tarafından imzalanır.

10. **Kayıtların ve Malzemelerin Saklanması ve Depolanması:** Aşağıda belirtilenler, yetkililerin uygun gördüğü sürede arşivde saklanmalıdır.

    a) Her bir çalışma ile ilgili çalışma planı, ham veriler, test ve referans madde numuneleri, örnekler ve sonuç raporu

    b) Kalite güvence programı kapsamında gerçekleştirilen bütün denetlemelerin ve düzeltici faaliyet programlarının kayıtları

    c) Personelin nitelikleri, eğitim, tecrübe ve görev tanımları

    ç) Cihazların kalibrasyon ve bakım ile ilgili raporlar, kayıtlar

    d) Bilgisayarlı sistemlerin geçerliliği ile ilgili dökümanları

    e) Bütün SOP'leri ile ilgili geçmişten bugüne tüm dosyalar

SIRA SİZDE 5

Aşağıda GLP prensipleri ile ilgili cümleler verilmiştir. Cümle doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

1. ☐ GPL prensiplerinin uygulanmasının sağlanması personelin sorumluluğudur.

.....

.....

2. ☐ Laboratuvarlar kalite güvence programına sahip olmak zorundadır.

.....

.....

3. ☐ Fiziksel özellikleri ne olursa olsun her laboratuvarda GPL prensipleri uygulanabilir.

.....

.....

4. ☐ Test için laboratuvara getirilen bitki ve hayvanlar test edilecekleri süreye kadar laboratuvarda bekletilir.

.....

.....

5. ☐ Çalışma planları ilgili uzmanlar tarafından hazırlanarak onaylanır.

.....

.....

6. ☐ Sadece sorun yaşandığında çalışma sonuçları ile ilgili rapor düzenlenir.

……,

……

7. ☐ Laboratuvarda yapılan her bir çalışma ile ilgili verilerin mutlaka saklanması gerekir.

……..

……

8. ☐ Bazı durumlarda özel sonuç raporu hazırlamak yerine standart rapora çalışmaya özgü eklemeler yaparak sonuç raporu elde edilebilir.

……..

……..

9. ☐ Test için kullanılacak cihazların yeterli sayıda ve fiziksel kapasitede olması gerekir.

……..

……..

10. ☐ Tüm cihazların bakım ve kalibrasyonuna ait kayıtlar muhafaza edilir.

……..

……

4. LABORATUVAR ÇALIŞMASI:

Tozların Duruş Açısı

Bu uygulamada sizden bir toz numunesinin duruş açısını belirlemeniz beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi laboratuvar uygulamaları süreçlerine göre tozların duruş açısını hesaplamak ve duruş açısı yardımıyla akışkanlık özelliklerini belirlemek.

Araç Gereç: Ölçüleri Şekil 1.1'de verilen huni, huni halkası, bunzen mesnedi ve bağlantı parçaları, süzgeç kâğıdı, spatül, kurşun kalem, cetvel, toz ya da granül örneği.

Süre: Bir ders saati.

Uygulamanın Yapılışı

1. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Huni halkasını bunzen mesnedine bağlayınız. Test esnasında halkanın yüksekliğinin değiştirilmesi gerekeceğinden halkayı mesnet boyunca düşey yönde hareket ettirecek bağlantı elemanını mümkün olduğunca gevşek bırakınız.
3. Huniyi huni halkasına alt ucu yerden 5 cm yüksekte olacak biçimde yerleştiriniz.
4. Süzgeç kâğıdının merkezi huninin alt ucu ile çakışacak biçimde yere koyunuz. Zeminin düz olduğundan emin olunuz.
5. Spatülün düz ucu ile huninin eğimli alt ucunu kapatınız ve bir arkadaşınızdan numuneyi huniye doldurmasını isteyiniz.
6. Spatülü huninin ucundan çekerek numunenin serbestçe süzgeç kâğıdının üzerine akmasına izin veriniz. Test esnasında tozun biriktiği zemini sarsmamaya özen gösteriniz.
7. Süzgeç kâğıdının üzerinde biriken toz yığınının tepesi ile huninin alt ucu arasında, sürekli olarak yaklaşık 2 cm mesafe kalacak biçimde huni halkasını yavaş yavaş yukarı doğru çekiniz.
8. Toz akışı tamamlandığında bir cetvel yardımıyla toz yığınının yüksekliğini (h) ölçünüz ve kaydediniz.
9. Toz yığınının sınırlarını kurşun kalem yardımıyla süzgeç kâğıdına çizerek bir daire elde ediniz.
10. Süzgeç kâğıdındaki numuneyi uygun bir kaba alıp üzerindeki dairenin çapını (d) cetvelle ölçünüz ve kaydediniz.

11. Aşağıdaki eşitlik yardımıyla duruş açısını (α) hesaplayınız.

$$\alpha = tanjant^{-1}\left(\frac{2h}{d}\right)$$

12. Tablo 1.8'den yararlanarak numunenin akış özelliğini belirleyiniz.

Tablo 1.8: Duruş Açısına Göre Tozların Akış Özelliği

Duruş Açısı (derece)	Akış Özelliği
25-30	mükemmel
31-35	iyi
36-40	makul
41-45	yeterli
46-55	Kötü
56-65	çok kötü
>65	çok çok kötü

13. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Deney düzeneğini kurdu.	5	10	15	20
3	Toz konisinin boyutlarını ölçtü.	5	10	15	20
4	Duruş açısı yardımıyla numunenin akış özelliğini belirledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

5. LABORATUVAR ÇALIŞMASI:

Tek Dozlu Preparatların Kütle Tekdüzeliği Testi

Bu uygulamada sizden tek dozlu preparatlarda kütle tekdüzeliği testi yapmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi laboratuvar uygulamaları süreçlerine göre tek dozlu preparatların tekdüzeliği testini yapmak.

Araç Gereç: Hassas terazi, 20 adet tablet.

Süre: Bir ders saati.

Uygulamanın Yapılışı

1. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Bu test yöntemi preparatların tek doz kütlelerinin ortalamadan ne kadar saptığının hesaplanmasını gerektirir. Testin uygulanması için tek doz hâlinde paketlenmiş rastgele 20 tablet seçiniz.
3. Her bir tabletin kütlesini hassas terazide tartarak her bir birimin kütlesini (m_1, m_2, m_3, …, m_{20}) not ediniz.
4. Ortalama birim kütlesini (ort) hesaplayınız.
5. Tablo 1.9'a göre numunenin testi geçip geçmediğini belirleyip raporunuzu hazırlayınız. Örneğin ortalama birim kütlesi 100 mg ise numunedeki hiçbir birimin kütlesi 107,5 mg dan fazla ya da 92,5 gramdan az olmamalıdır.

Tablo 1.9: Tek Dozlu Preparatlarda Kütle Tekdüzeliği Sınır Koşulları

Ortalama Birim Kütlesi	Birim Kütlelerinin Ortalama Kütleden Maksimum Sapma Oranı
80 mg ya da daha küçük	%10
80 mg - 250 mg	%7,5
250 mg ya da daha büyük	%5

6. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Tabletlerin kütlesini ölçtü.	5	10	15	20
3	Ortalama kütleyi belirledi.	5	10	15	20
4	Numunenin testi geçip geçmediğini belirledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

6. LABORATUVAR ÇALIŞMASI:

Kapsüller İçin Parçalanma Testi

Bu uygulamada sizden kapsüller için parçalanma testi yapmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi laboratuvar uygulamaları süreçlerine göre kapsüllerin parçalanma (disintegrasyon) testini yapmak.

Araç Gereç: Dağılma testi cihazı, 0,1 M HCl çözeltisi, Fosfat tamponu (pH 6,8), enterik kaplı ve enterik kaplı olmayan kapsül örnekleri.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Dağılma testi cihazının kullanım kılavuzunu okuyunuz ve cihazı hazırlayınız. Su banyosunun sıcaklığını 37 °C'ye ayarlayarak ısıtıcıyı çalıştırınız.
3. Enterik kaplı olmayan tabletler için test süresini 30 dakikaya ayarlayınız daldırma banyosunu yeterli miktarda su (test ettiğiniz kapsül için farmakopelerdeki ilgili monografta aksi belirtilmediği sürece) ile doldurup cihazı çalıştırınız.
4. Su banyosu uygun sıcaklığa ulaştığında cihaz ekranında örneği ekleyiniz uyarısı belirdiğinde sepet içindeki tüplere 6 adet kapsül örneğini yerleştiriniz. Kapsüllerin üzerine diskleri koyunuz. Testi devam ettirecek düğmeye basınız ve testin bitmesini bekleyiniz.
5. Test süresi sonunda daldırma banyosundan sepeti çıkarıp kapsülleri inceleyiniz. Tüm kapsüller parçalanmışsa numune testi geçmiştir. Parçalanmayan kapsül varsa testi iki sefer tekrarlayarak ya da iki sepet kullanarak 12 adet kapsülle tekrarlayınız. Test ettiğiniz toplam 18 adet kapsülden 16 tanesi parçalandıysa numune testi geçmiştir.
6. Enterik kaplı kapsüller için mide içeriğini simüle etmek amacıyla daldırma banyosunu 0,1 M HCl ile doldurunuz. Cihazın çalışma süresini 2 saate ayarlayıp cihazı çalıştırınız.
7. Cihaz uyarı verdiğinde sepet içindeki tüplere 6 adet enterik kaplı kapsülü ve diskleri yerleştiriniz. Testi devam ettirecek düğmeye basınız ve testin bitmesini bekleyiniz.
8. Test tamamlandığında sepeti banyodan çıkararak kapsülleri kontrol ediniz. Tüm kapsüller içeriğini sızdırmayacak kadar sağlamsa sonraki aşamaya geçiniz. Parçalanan kapsül varsa testi burada sonlandırıp numunenin testi geçemediğini raporlayınız.

9. İnce bağırsak içeriğini simüle etmek amacıyla pH değeri 6,8'e ayarlanmış fosfat çözeltisi ile yeni bir daldırma banyosu hazırlayınız. Test süresini 60 dakikaya ayarlayıp sepeti daldırma banyosuna yerleştirip cihazı tekrar çalıştırınız.
10. Test sonunda tüm kapsüller parçalandıysa numune testi geçmiştir.
11. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Su ve daldırma banyosunu hazırladı.	5	10	15	20
3	Kapsül türüne ve prosedüre uygun biçimde testi gerçekleştirdi.	5	10	15	20
4	Kapsüllerin testi geçip geçemediğini belirledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR:

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

A) Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

☐ **1.** GLP test verilerinin kalitesini artırmak ve geçerliliğini sağlamak üzere geliştirilmiş kalite yönetim sistemidir.

……
……

☐ **2.** İlaçlar kalite kontrol birimi tarafından onaylandıktan sonra dağıtıma çıkarılır.

……
……

☐ **3.** Çapraz kontaminasyon için olası riskleri ve kabul edilebilir sınırları personel kendisi belirler.

……
……

☐ **4.** Analitik yöntem validasyonu; kalite standartlarını karşılayan, güvenilir, tutarlı ve doğru ürünler elde edilmesini sağlar.

……
……

☐ **5.** Ölçüm cihazının performansının parametreler çerçevesinde doğruluk ve sürekliliğini sağlamak işlemine kalifikasyon denir.

……
……

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

emilim, ilaç, kalifikasyon, kontaminasyon, sekonder, temiz oda

1. Canlılardaki biyolojik fonksiyonları kimyasal süreçlere etki ederek değiştirebilen maddelere …… denir.

2. İlacın vücuda alınıp kan plazmasına geçiş sürecine …… denir.

3. İlaç üretiminde kullanılan ekipman ve yardımcı sistemlerin kendinden beklenen şeyi tam olarak yapmasını sağlayacak eylemlere …… denir.

4. Havadaki partikül seviyesini mümkün olduğunca düşük tutmak için tasarlanmış izole ortamlara …… denir.

5. Üretimde kullanılan maddelerin içerisine yabancı maddelerin bulaşmasına …… denir.

C) Aşağıdaki soruların doğru cevaplarını işaretleyiniz.

1. İlaçların kaliteli ve güvenilir olması için malzeme, ekipman ve sistemin önceden belirlenen koşullarda, belirlenen şartları sağlaması için yapılan uygulamalara ne ad verilir?

A) İyi laboratuvar uygulamaları

B) İyi üretim uygulamaları

C) Kalifikasyon

D) Sterilizasyon

E) Verifikasyon

2. İlacın yapısında bulunan ve canlı üzerinde istenen etkinin oluşmasını sağlayan maddeye ne denir?

A) Etken madde

B) İlaç

C) Süpozituvar

D) Tablet

E) Yardımcı madde

3. Aşağıdakilerden hangisi kalifikasyon aşamalarından biri değildir?

A) Montaj

B) Operasyon

C) Performans

D) Tasarım

E) Yedekleme

4. İlaç üretim alanlarında uygulanması gereken zorunlu temizlik uygulamaları için aşağıdakilerden hangisi doğrudur?

A) İlaç üretiminde kullanılan araç gereç, gözenekli materyallerden üretilmelidir.

B) Toz hâlinde ham maddeler kullanılıyorsa nem seviyesi çok yüksek olmalıdır.

C) Personel sayısı ve hareketliliği mümkün olduğunca yüksek olmalıdır.

D) Kullanılan temizlik ajanları etkili ve kalıntıları kolayca giderilebilir olmalıdır.

E) Üretimden kalan kalıntılar bir sonraki üretim döngüsüne dâhil edilmelidir.

5. **Aşağıda verilen test türleri ve bu testlere ait açıklamalardan hangisi yanlıştır?**

A) Farmakognozik Testler: Bitkisel ve doğal ham maddelerin kimliklerini, etken madde oranını belirlemek için yapılan testler

B) Farmasötik Teknik Prosedürler: İlaçların ve ham maddelerin farmakopelerdeki koşulları taşıyıp taşımadığının belirlenmesi için yapılan testler

C) Limit testleri: Belli bir maddenin konsantrasyonunun limitler dahilinde olup olmadığı belirlemek için yapılan testler

D) Tahliller: Adi ışık mikroskobu yardımıyla numuneyi oluşturan parçacıkların karakterizasyonunun belirlendiği testler

E) Tanıma testleri: İlaç üretiminde kullanılacak ham maddelerin içeriğini ve safsızlığını belirlemek için yapılan testler

6. **Kalite kontrolü ile ilgili aşağıda verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?**

A) İlaçların sağlık riski oluşturmaması için yapılan faaliyetlerdir.

B) Kullanılan ham maddeler kalite standartlarını karşılamalıdır.

C) Kalite kontrollerinin tamamlanmış ürüne uygulanması yeterlidir.

D) Kalite kontrol birimi üretilen ilaçları reddetme yetkisine sahiptir.

E) Kalite kontrol ekipmanlar ve proses içinde uygulanır.

7. **İlaç formları ile ilgili aşağıda verilenlerden hangisi doğrudur?**

A) Tablet ve kapsül yarı katı ilaç formuna örnektir.

B) Süspansiyon ve solüsyon katı ilaç formuna örnektir.

C) Aerosol ve sprey gaz ilaç formuna örnektir.

D) Sıvı formdaki ilaçların etken maddeleri daima sıvı formdadır.

E) Merhem ve kremler sıvı ilaç formuna örnektir.

8. **GPL prensiplerine göre laboratuvarda yapılan her türlü test için hazırlanması gereken çalışma planının aşağıdakilerden hangisini içermesi zorunlu değildir?**

A) Çalışma ile ilgili bilgiler

B) Çalışmanın tarihi

C) Laboratuvar ve sponsora ait bilgiler

D) Personele ait sigorta bilgileri

E) Test metotları

9. GPL prensiplerine göre aşağıdakilerden hangisinin arşivde saklanması zorunlu değildir?

A) Cihazların kalibrasyon ve bakım kayıtları

B) Denetim kayıtları

C) Ham veriler ve sonuç raporları

D) Muhasebe kayıtları

E) Personelin nitelikleri ve eğitim bilgileri

10. I. Ekipman performansını sağlamak için kalibrasyon gerekir.

II. Farmasötik ürün raf ömrü boyunca stabil olmalıdır.

III. Üretim talimatları yüzeysel olarak verilir.

IV. Üretim basamaklarında değişim olduğunda yeniden validasyon yapılır.

İlaç üretimi ile ilgili verilen yukarıdaki bilgilerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I **B)** II ve III **C)** III ve IV **D)** I, II ve IV **E)** I, II, III ve IV

11. Temiz odalar ile ilgili verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

A) Çevreden ayrılmış özel alanlardır.

B) İçerisinde partikül ve mikrobiyal konsantrasyon kontrol altında tutulur.

C) ISO tarafından çeşitli sınıflara ayrılmıştır.

D) İçine partikül girişinin en üst seviyede olması beklenir.

E) Sıcaklık, nem ve basınç parametreleri izlenmelidir.

12. Üretimde bir kusur veya sorun ortaya çıkmadan önce yapılan işlemlere önleyici faaliyetler, meydana gelen durumları ortadan kaldırmak ve tekrar olmasını önlemek için yapılan faaliyetlere düzeltici faaliyetler denir.

Buna göre aşağıdakilerden hangisi önleyici faaliyettir?

A) Test sonucunda meydana gelen sapmayı kayıt altına almak

B) Hatalı ürünü piyasadan geri çağırmak

C) Üretimde kalite kontrolünden geçmiş ham madde kullanmak

D) Kirlilik saptanması nedeniyle temizlik prosedürünü değiştirmek

E) Ekipman arızasını incelemek ve onarmak

2. ÖĞRENME BİRİMİ

İLAÇ ÜRETİMİNDE STERİLİZASYON

KONULAR

2.1. FİZİKSEL METOTLARLA STERİLİZASYON

2.2. KİMYASAL METOTLARLA STERİLİZASYON

NELER ÖĞRENECEKSİNİZ?

- Sterilizasyon
- Sterilizasyon yöntemleri
- Fiziksel yöntemler ve uygulanması
- Kimyasal yöntemler ve uygulanması

TEMEL KAVRAMLAR

- Fiziksel sterilizasyon
- Kimyasal sterilizasyon
- Otoklav
- Patojen
- Sterilizasyon

HAZIRLIK ÇALIŞMASI

Hava sıcaklığının düştüğü ve bulaşıcı hastalıkların arttığı zamanlarda bir sınıfta uyulmasını öngördüğünüz hijyen kuralları neler olabilir? Arkadaşlarınızla paylaşınız.

2.1. FİZİKSEL METOTLARLA STERİLİZASYON

Eski dönemlerde, kötü kokulardan arınmak ve ortamı temizlemek için kükürt kullanılırdı Salgınlarda ve veba hastalığının yayılmasını engellemek amacıyla hastanın bulunduğu oda kireç tozuyla kaplanırdı.

Günümüzde zararlı mikroorganizmalar için alınan önlemlere en yakını 19. Yüzyıl başlarında Joseph Lister (Cozıf Lister) tarafından fenolün dezenfektan olarak kullanılmasıyla başlamıştır.

Canlı mikroorganizma, yaşamını sürdürebileceği uygun koşulları bulduğunda oraya yerleşir ve çoğalmaya başlar, ilaç, kozmetik ve gıda ürünlerin yapısını bozar. **Sterilizasyon; canlı mikroorganizmaların ürün üzerinde çoğalan (özellikle de patojenik türlerin), yok edilmesi veya inaktif hâle dönüştürmesini sağlayan fiziksel ve kimyasal işlemlerdir.** Dezenfeksiyon ise bir madde veya malzeme üzerindeki sadece zararlı mikroorganizmaların yok edilmesi işlemleridir. Dezenfeksiyon ve sterilizasyon işlemleri çoğunlukla aynı amaca hizmet etse de sterilizasyon zararlı ya da zararsız tüm canlı mikroorganizmaları yok etmek amacıyla yapılır.

İlaç üretim prosesinin en önemli aşamalarından biri sterilizasyon işlemleridir. Steril edilmiş her türlü kimyasal madde ve kullanılan araç gereç oluşabilecek kontaminasyonları en aza düşürür. İlaç üretiminde genellikle etkin sterilizasyon yöntemleri tercih edilir. Sonuç olarak birçok sektörde mikroorganizmaların getirdiği olumsuz sonuçları azaltmak özellikle hastalıklardan korunmak için kritik bir öneme sahiptir.

ETKİNLİK

Amaç: Laboratuvarda kullanılan bazı malzemeleri sterilizasyona hazırlamak ve steril etmek.

Araç Gereç: Makas, pens, baget, petri kabı, deterjan, destile su, ambalaj kâğıdı veya alüminyum kâğıt, etüv

Yapılışı

1. Sterilizasyondan önce sterilize edilecek araç gereci işleme hazırlayınız. Yeniden kullanılacak malzemeleri önce deterjanlı suyla yıkayarak temizleyiniz (Böylece malzemeler, organik madde artıklarından temizlenir. Mikroorganizmaların da %80'i sadece su ve deterjanla yıkama sonunda ortamdan uzaklaştırılmış olur.).
2. Makas, pens, baget, petri kabı gibi aletler ambalaj kâğıtlarına veya alüminyum kâğıtlara sarınız.
3. Ambalajlama işlemini sağlıklı bir şekilde yaptığınızdan emin olunuz.
4. Bu malzemeleri etüvde, 140 ^{o}C de en az 5 saat bekletiniz.

Sterilizasyon İşlemi Sonrası

1. Sterilize edilen araç gerecin işlemden sonra sterilliklerini uzun süre koruyabilmeleri için paketlenmeleri gerekir. Yaptığınız işlemlerden sonra paketlerinizi kontrol ediniz. Açılma varsa işlemleri tekrarlayınız.
2. Burada amaç, sterilize edilen malzemenin mikroorganizmalar ile yeniden kontamine olmaması için dış ortamla ilgisinin kesilmesidir.

2.1.1. Sterilizasyon Yöntemleri

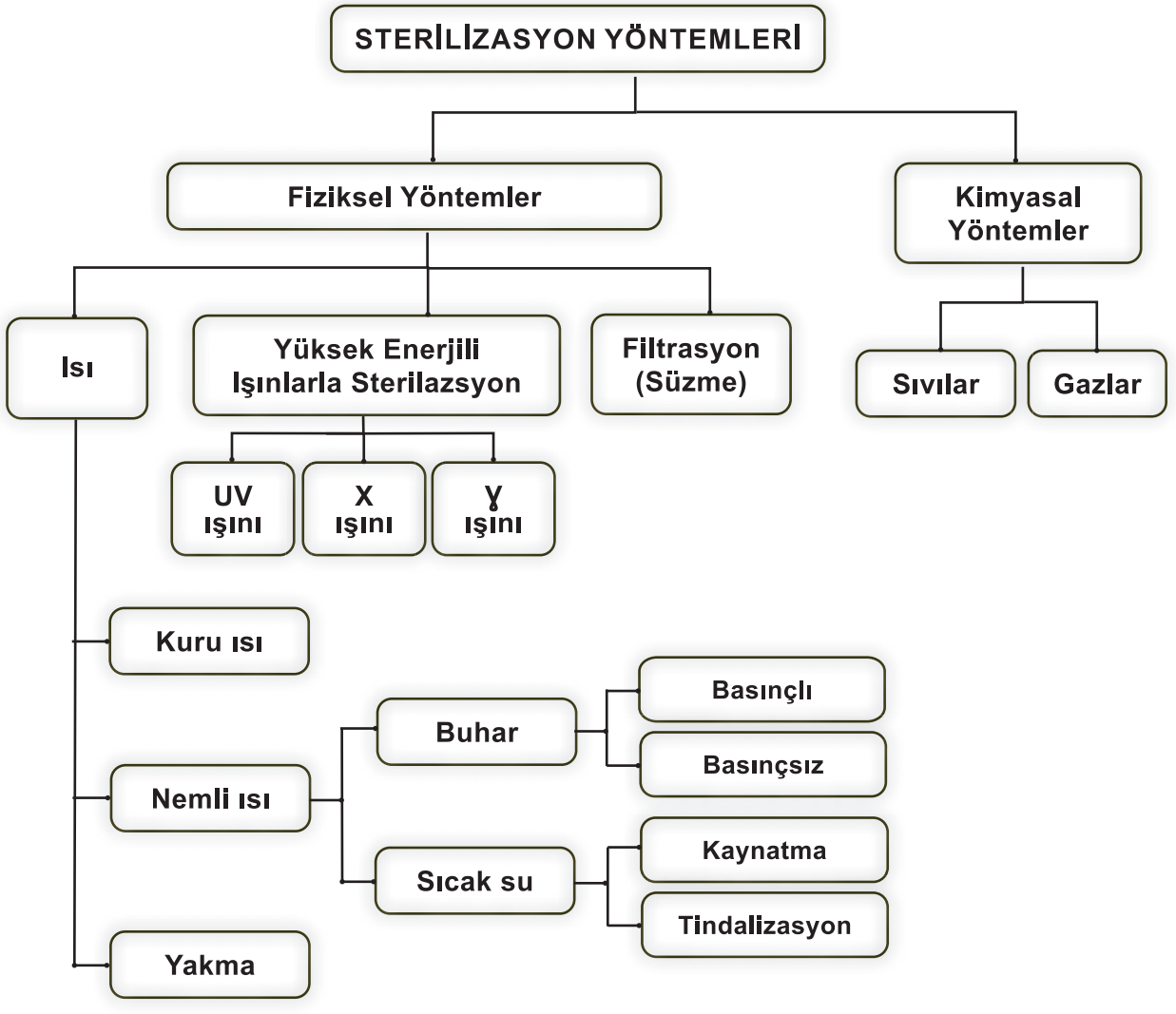
Bir ürünün veya bir malzemenin sterilizasyonunu sağlamak için temelde iki farklı sterilasyon çeşidi uygulanır. Bu sterilizasyon yöntemleri aşağıda açıklanmıştır.

a) **Fiziksel Sterilizasyon:** Fiziksel özellikler kullanılarak (ısı, filtre veya ışın) yapılan sterilizasyon yöntemleri olarak tanımlanır. Bu yöntemlerde mikroorganizmaların tamamen yok edilebilmesi için canlının yaşayabileceği sınırların (uygun sıcaklık, ışık vb.) üzerine çıkılmakta ya da mikroorganizmalar filtrelerle tutulmaktadır.

Fiziksel sterilizasyon işlemlerinde ısı, ışın ve filtreleme olmak üzere üç farklı yöntem kullanılır.

b) **Kimyasal Sterilizasyon:** Kimyasal maddelerin gaz veya sıvı fazda hazırlanarak uygulandığı sterilizasyon yöntemidir. Kimyasal sterilizasyon fiziksel sterilizasyona göre genellikle daha etkilidir.

Sterilizayonda kullanılan fiziksel ve kimyasal yöntemler Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1: Sterilizasyon yöntemleri

2.1.2. Fiziksel Sterilizasyon Yöntemleri

Mikrobiyal üremeyi engellemek için kullanılan ışın, ısı, filtre ile yapılan sterilizasyon işlemleri fiziksel sterilizasyonları oluşturur (Görsel 2.1).

Görsel 2.1: Fiziksel sterilizasyon işlemi

Fiziksel sterilizasyon yöntemleri düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olduğu için tercih edilen yöntemlerdir. Tıbbi malzemelerin sterilizasyonunda basınçlı su buharı yöntemi tercih edilmektedir. Kuru ısı ile sterilizasyon yöntemlerinden biri olan etüv, yeterli sterilizasyonu sağlayamadığı için son yıllarda kullanılmamaktadır.

2.1.2.1. Isı ile Sterilizasyon

Uygulandığı ürünün üzerindeki canlının yapısını deaktive ederek mikroorganizmanın protein yapısını bozan, inhibe eden sterilizasyon yöntemidir. Protein yapı koagüle edildiği için (pıhtılaştırıldığı) tekrar çoğalamaz.

Isı ile sterilizasyon; kuru ısı, nemli ısı ve yakma yöntemleri ile yapılır. İlaç üretiminde oldukça sık kullanılan ve kaliteyi arttıran yöntemlerdir.

a) Kuru Isı ile Sterilizasyon

Pasteur (Pastör) fırını ile yapılan sterilizasyon işlemidir. Cihaz içindeki hava elektrik enerjisi ile yüksek sıcaklıklara kadar ısıtılır. Yüksek sıcaklıklara dayanabilen materyallerin sterilizasyonu için uygun bir yöntemdir. İlaç üretiminde gazlı bezlerin, cerrahi bantların, vazelin ve merhem gibi yarı katı maddelerin ayrıca parafin, balmumu, gliserin, su kullanılmadan hazırlanan çözeltilerin, talkların (toz hâlindeki katı maddeler) steril edilmesinde kullanılır.

Kuru ısı yönteminde sıcaklık 170 °C de 1 saat, 140 °C 3 saat süre ile uygulanabilir. Daha iyi bir sterilizasyon için işlem öncesinde kimyasallarla temizlik yapılabilir. Bu yöntemde sterilize edilen materyaller uzun süre yüksek ısıya maruz kalacağı için bozulma, erime, stres çatlaması ve yanma gibi istenmeyen durumlar gerçekleşebilir.

b) Nemli Isı ile Sterilizasyon

Nemli ısı ile sterilizasyon ,buhar ve sıcak su olmak üzere iki farklı yöntem ile yapılır. İlaç üretim prosesinde en fazla tercih edilen yöntemlerdir.

Buharlı yöntemde basınç faktörü oluşturulan otoklavlar, atmosfer basıncında çalışan koch (koç) kazanı yöntemleri kullanılır.

- **Basınçlı Su Buharı Yöntemi (Otoklav):** Etki gücü yüksek ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Sporlar dâhil tüm mikroorganizmalar tamamen yok edilir (Görsel 2.2). İşlem,1 ila 1,5 atm basınçta 121 °C'de 15-45 dakika uygulanarak yapılır. Özellikle sulu çözeltiler ve besiyerleri, cerrahi aletler, eldiven ve pamuklu materyaller için bu yöntem kullanılır.

Görsel 2.2: Otoklav

- **Basınçsız Buhar Yöntemi:** Koch (koç) kazanı kullanılarak yapılır. Kazan içinde steril edilecek materyallerin konulacağı bir ızgara bulunur. Izgara seviyesini geçmemek koşuluyla kazana yeterli miktarda su konur. Elektrik enerjisi ile ısıtılan sudan buhar elde edilir. Su bittikçe besleme musluğundan damla damla su gönderilir. Yüksek sıcaklıktaki doygun buhar yardımıyla kazandaki materyaller sterilize edilir.

Sıcak su kullanılarak yapılan sterilizyon yöntemleri; kaynatma ve tindalizasyondur. İlaç üretim prosesleri için de mikroorganizmaları yok etmek için de etkili yöntemler değillerdir.

- **Kaynatma Yöntemi:** Sporları yok etmede uygun bir yöntem değildir. Su, deniz seviyesinde 100 °C'de kaynadığı için uygun kaynatma süresi oluşturulmalıdır. Evlerde cam malzeme veya benzeri materyallerin sterilizasyonu için kullanılan bir yöntemdir.

- **Tindalizasyon Yöntemi:** Suyun belli bir sıcaklığa kadar ısıtılacağı bir haznenin içinde sterilizasyonu yapılacak malzemenin konduğu başka bir hazneden oluşur. Bu yöntemde üç gün süren ısıtma ve soğutma döngüleri ile göreceli olarak düşük sıcaklıklarda mikroorganizmalar yok edilmeye çalışılır.

✓ Birinci gün genellikle koch (koç) kazanı veya benmari yöntemi (su banyosu) uygulanır (50 °C -100 °C 2 saat). Bu yolla sporlar hariç diğer mikroorganizmalar (küf, mantar, bakteri gibi) yok edilir. Sıcaklık 37 °C'ye düşürülerek bekletilir.

✓ 37 °C sıcaklıkta bir gün bekleyen ortamdaki sporlar vejetatif (üreyebilen canlı) forma geri döner. İkinci gün tekrar sıcaklık uygulanarak vejetatif formlar yok edilir. Sıcaklık 37 °C'ye düşürülerek bir gün daha beklenir.

✓ Üçüncü günde sayıları oldukça azalmış olan ve vejetatif forma dönüşen mikroorganizmalar sıcaklık uygulanarak yok edilir.

Tindalizasyon yöntemi özellikle gıda sektöründe konserve yapımında, yüksek sıcaklıkta bozunan kültür ortamlarının sterilizasyonunda kullanılır.

c) Alev ile Sterilizasyon

Alevin ısısı yardımıyla enfekteye sebep olan mikroorganizmaların kimyasal yapısının oksitlendirilerek (yakılarak) bozunduğu veya küle çevrildiği yöntemdir. Yüksek sıcaklıklarda bozulmayan iğne, pens gibi metal cisimler alevde kızıllığa kadar ısıtılarak sterilize edilir. Çok yüksek sıcaklıklarda zarar görebilecek lam, lamel, bistüri gibi materyaller ise alevden geçirilerek sterilize edilir.

2.1.2.2. Yüksek Enerjili Işınlarla Sterilizasyon

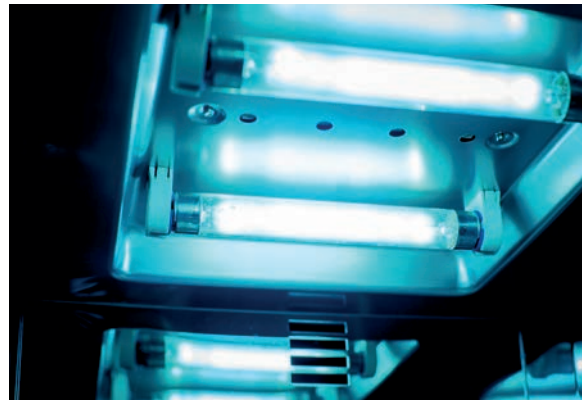
UV, gama ve X-ışınları gibi yüksek enerjili ve iyonlaştırıcı ışınlar, malzemelerin içinden geçtiği (penetrasyon) ve antimikrobiyal etkinliği sağladığı için kullanılır. Bu yöntemler kalıntı bırakmaz. Sterilizasyon verimi yüksek ve güvenilir olmakla birlikte uygulama için özel bir prosedür gerektirmez ancak oldukça pahalı yöntemlerdir. İlaç üretiminde, kozmetik ve gıda sektöründe zararlı canlıların yok edilmesini sağlarken ürünün yapısını bozmaz.

a) Gama (ɣ) Işınları ile Sterilizasyon

Mikroorganizmaların aktif kimyasal radikaller kullanılarak inaktivasyonları sağlanırken gama ışınları ile DNA'ları bozularak varlıkları yok edilmektedir. İlaç üretiminde özellikle şırıngaların, sulu çözelti ve süspansiyonların, bazı pomatların, aşı için kullanılan tozların veya mikrokürelerin ve test tüplerinin, medikal cihazların sterilizasyonunda kullanılır.

b) UV Işınları ile Sterilizasyon

240-280 nm dalga boyundaki UV-Işın sağlayıcı lambalardan faydalanılır. Farmasötik ürünlerde (özellikle antibiyotik olarak kullanılacak maddenin hazırlanmasında, ilaçların dolumu sırasında, doku kültürü alındığında steril durumu korumada), mikrobiyoloji laboratuvarlarında, ameliyathanelerdeki kapalı alanların sterilizasyonunda kullanılır (Görsel 2.3).



Görsel 2.3: UV sterilizasyon lambaları

c) X-Işınları İle Sterilizasyon

Mikroorganizmalar için kimyasal veya radyoaktif madde gerektirmeyen yok edici bir yöntemdir. Sterilizasyonu yapılacak ürünün derinliklerine ulaşabilme özelliği vardır. Radyasyona dirençli olmayan yüksek hassasiyete sahip ürünlerin sterilizasyonu için kullanılır. İlaç ambalajlarının ve tıbbi cihazların sterilizasyonunda da kullanılabilen resmî olmayan bir yöntemdir.

Mikroorganizmaların farklı varyantlarını üretme ve bu varyantların ilaçlara karşı tolerans aralığını oluşturma gibi deneysel metotlar için de kullanılır.

2.1.2.3. Filtrasyon Yöntemi ile Sterilizasyon

Kirletici mikroorganizmaları doğrudan yok etmeyen özel filtreler yardımıyla ortamdan ayıran yöntemlerdir. Sıvıların ve çözeltilerin sterilizasyonunda kullanılır. Derinlik filtreleri ve membran filtre olmak üzere iki tip filtre kullanılır.

a) Derinlik Filtreleri

Lifli veya taneli yapılı, kalın, dolgulu ve kıvrımlı tabakalardan oluşan filtrelerdir. Sıvı veya çözelti içindeki mikroorganizmalar vakumla bu filtrenin içine çekilir veya adsorpsiyon ile yüzeye hapsedilerek uzaklaştırılır. Derinlikli filtrelerin mum, asbest ve sinterlenmiş filtre olmak üzere birkaç çeşidi bulunmaktadır.

- **Mum Filtre:** Silis ihtiva eden topraktan veya sırsız porselenden yapılan ve farklı gözenek büyüklüklerine sahip bu filtreler endüstriyel ve içme suyu arıtmada sıklıkla kullanılır.
- **Asbest Filtre:** Silikatlardan (magnezyum silikat) yapılan, yüksek adsorbe kapasiteli, kanserojen olduğu için kullanım alanı oldukça sınırlı filtre yöntemidir.
- **Sinterlenmiş Filtre:** Cam parçacıklarının toz hâline getirilmesiyle oluşan düşük filtreleme kapasitesine sahip, oldukça pahalı ve kırılgan filtrelerdir.

b) Membran Filtreler

Sentetik malzeme olan polivinilflorür, polikarbonat ve selülozun türevlerinden oluşan filtrelerdir. Gözenekli yapılarından bakterilerin geçemeyeceği kadar küçük olanları mevcuttur. Bu filtrelerden virüsler geçebilir fakat bakteri, mantar ve küf gibi mikroorganizmaların vejetatif formları geçemez. Filtreleme işlemi yapılırken önce derinlik filtresinden büyük parçacıklar süzülür, ikinci aşamada membran filtreler kullanılır. Sıvılar veya çözeltiler vakumla, şırıngayla veya nitrojen gazı basıncı kullanılarak filtreden geçirilir.

SIRA SİZDE 1

Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

dezenfeksiyon, fiziksel, hijyen, otoklav, sterilizasyon

1. Bir ortam ya da eşyanın tüm mikroorganizmalardan arındırılmasına ..... denir.
2. Bir ortam ya da eşyanın zararlı mikroorganizmalardan arındırılmasına ..... denir.
3. Isı, yüksek enerjili ışınlar ve özel filtrelerle yapılan sterilizasyon ..... sterilizasyon olarak adlandırılır.
4. Basınçlı su buharı ile yüksek sıcaklıkta sterilizasyon yapmak için kullanılan araca ..... denir.

1. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Basınçlı Buharla Sterilizasyon

Bu uygulamada sizden otoklav kullanarak basınçlı buharla sterilizasyon yapmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. İşlem basamaklarının kullandığınız otoklavın teknik özelliklerine bağlı olarak değişebileceğini unutmayınız. Otoklavın kullanma talimatını inceleyiniz, laboratuvar sorumlusunun direktiflerine uyunuz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Otoklav kullanarak sterilizasyon yapmak.

Araç Gereç: Otoklav, erlen ve uyumlu biri delikli olmak üzere en az üç tane kauçuk tıpa, pens, ısıya dayanıklı ambalaj kâğıdı, steril eldiven, ısıya dayanıklı eldiven, maşa, DART (Daily Air Removal Test) kiti.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Kişisel koruyucu donanımınızı (ısıya dayanıklı eldiven, kapalı ayakkabı, önlük, koruyucu gözlük ya da yüz siperliği) giyiniz.
2. Otoklavın içini inceleyiniz. Tahliye süzgecinin temiz, haznenin boş, kapı contalarının pürüzsüz ve esnek olduğundan emin olunuz.
3. Otoklavların her gün DART test kiti ile doygun buharın otoklav içindeki yüke etkin biçimde nüfuz edip etmediğini kontrol etmek gerekir. O gün otoklav, test edilmediyse otoklav boşken (DART test kitinin üzerindeki talimatları okuduktan ve kit üzerindeki renk indikatörünü inceledikten sonra) en alt rafa ve tahliye süzgecine yakın olacak biçimde yerleştirip otoklavın kapağını kapatınız.
4. Otoklavda DART testi için özel bir program varsa onu seçiniz, aksi hâlde otoklavı 121 °C da 15 dakikaya ayarlayarak döngüyü başlatınız.
5. Program sonlanıp basınç sıfıra düştüğünde otoklavın kapağını açarak test kitini raftan alınız. Kit üzerindeki renk indikatörünün talimatlarda açıklandığı gibi değişip değişmediğini kontrol ediniz.
6. Otoklavlara her hafta vakum sızıntı testi uygulanması gerekir. O hafta otoklava vakum sızıntı testi uygulanmadıysa otoklavın kontrol panelinden vakum sızıntı testi programını seçerek döngüyü başlatınız. Test sonunda kontrol panelinde gösterilen vakum sızıntısının 1 mmHg/dk veya daha az olması gerekir.
7. Otoklava koyacağınız aracın temiz ve kuru olduğundan emin olunuz. Eğer araç hareketli parçalar içeriyorsa aracı buharın tüm parçalara nüfuz edebileceği şekilde açık konuma getiriniz, araç birden çok parçadan oluşuyorsa parçaları birbirinden ayırınız.

8. Pens ve kauçuk tıpaları ısıya dayanıklı ambalaj malzemesi ile paketleyiniz. Erlenin ağzını gevşek biçimde alüminyum folyo ile kapatınız.

9. Sterilize edeceğiniz materyalleri buhar sirkülasyonunu engellemeyecek biçimde otoklavın raflarına yerleştiriniz. Hiçbir materyali asla otoklavın tabanına koymayınız. Materyallerin otoklavın iç yüzeyine temas etmediğinden emin olunuz.

10. Otoklavın kapağını kapatarak kontrol panelinden vakum döngüsü (paketlenmiş katılar için standart döngü) programını seçerek döngüyü başlatınız.

11. Döngü tamamlandığında ve basınç sıfıra düştüğünde otoklavın kapağını açınız ve malzemelerin soğumasını bekleyiniz. Isıya dayanıklı eldiven kullanarak ve malzemelerin artık steril olduğunu göz önünde bulundurarak malzemeleri otoklavdan boşaltınız.

12. Steril eldiven giyiniz. Erlenin ağzındaki alüminyum folyoyu ve lastik tıpalardan birinin paketini açarak erlenin ağzını lastik tıpa ile kapatınız. Bu materyaller, diğer laboratuvar uygulamalarında kullanılacaktır bu nedenle tüm materyalleri steril hâlleri bozulmayacak biçimde muhafaza ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Çalıştırmadan önce otoklavda gerekli kontrolleri yaptı.	5	10	15	20
3	Malzemeleri uygun biçimde otoklava yükledi.	5	10	15	20
4	Otoklavı uygun programda çalıştırdı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

2. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Kuru Sıcak Havayla Sterilizasyon

Bu uygulamada sizden kuru hava sterilizatörü (Pastör fırını) kullanarak sterilizasyon yapmanız istenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. İşlem basamaklarının kullandığınız fırının teknik özelliklerine bağlı olarak değişebileceğini unutmayınız. Fırının kullanma talimatını inceleyiniz, laboratuvar sorumlusunun direktiflerine uyunuz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Kuru hava sterilizatörü kullanarak sterilizasyon yapmak.

Araç Gereç: Kuru hava sterilizatörü, ısıya dayanıklı eldiven, steril eldiven, erlen, alüminyum folyo.

Süre: Bir ders saati.

Uygulamanın Yapılışı

1. Kişisel koruyucu donanımınızı giyiniz.
2. Temiz ve kuru bir erlenin ağzını alüminyum folyo ile sararak kuru hava sterilizatörünün rafına yerleştiriniz.
3. Sterilizatörün sıcaklığını 190 °C'a süreyi ise 15 dakikaya ayarlayıp sterilizatörün kapağını kapatınız.
4. Sterilizatörü çalıştırıp programın sonlanmasını bekleyiniz.
5. Sterilizatörün kapağını açarak erlenin soğumasını bekleyiniz.
6. Sterilizatör ve içindeki materyaller yeterince soğuduğunda ısıya dayanıklı eldiven yardımıyla erleni sterilizatörden çıkarınız.
7. Steril eldiveni aseptik koşulları bozmadan giyiniz.
8. Daha önceden otoklavda sterilize ettiğiniz kauçuk tıpalardan birinin ambalajını ve erlenin ağzını kapatan alüminyum folyoyu açınız. Kauçuk tıpanın ve erlenin iç kısmının steril kalması gerektiğini unutmayınız. Gerekirse bu işlemler için bir arkadaşınızdan yardım alınız.
9. Erlenin ağzını tıpa ile kapatınız.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Erleni sterilizatöre yerleştirdi.	5	10	15	20
3	Sterilizatörün sıcaklık ve süre ayarını yaptı.	5	10	15	20
4	Aseptik koşulları dikkate alarak erlenin ağzını kapattı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

3. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Filtrasyonla Sterilizasyon

Bu uygulamada sizden filtrasyon yöntemi ile sterilizasyon yapmanız istenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Filtrasyonla etanolü sterilize etmek.

Araç Gereç: Otoklav, petri kabı, membran filtre, membran filtre düzeneği ve parçaları, steril eldiven, etil alkol çözeltisi.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Kişisel koruyucu donanımınızı giyiniz.
2. Bu uygulama sırasında steril erlen, erlenle uyumlu kauçuk tıpalar ve steril pens gerekmektedir. Bu araçlar daha önceki laboratuvar uygulamalarında sterilize edildiyse ve hâlen steril durumdaysa kullanınız aksi hâlde söz konusu materyalleri de otoklavda sterilize ediniz.
3. Membran filtre ve filtre düzeneğini sterilize etmek için otoklav kullanılacaktır. Gerekli ise her gün yapılması gereken DART ve her hafta yapılması gereken vakum sızıntı testlerini yapınız. Otoklavı çalıştırmadan önce tahliye süzgeci ve kapı contalarını kontrol ediniz.
4. Membran filtreyi temiz ve kuru bir petri kabına yerleştiriniz.
5. İçinde membran filtre olan petri kabını ve kapağını bir tepsiye yerleştirerek filtrasyon düzeneğini ve parçaları ile birlikte otoklavın raflarına yükleyiniz. Hiçbir materyali asla otoklavın tabanına koymayınız. Materyallerin otoklavın iç yüzeyine temas etmediğinden emin olunuz.
6. Vakum döngüsü programını seçerek döngüyü başlatınız.
7. Program sonlandığında basıncın düşmesini bekleyerek otoklavın kapağını açıp materyallerin soğumasını bekleyiniz.
8. Materyalleri otoklavdan çıkarınız.
9. Önceden sterilize edilmiş bir pens yardımıyla membran filtreyi süzme düzeneğindeki yerine yerleştirip düzeneği kurunuz. Bu işlemler sırasında sterilizasyonu bozmamaya özen gösteriniz.

10. Filtre düzeneğine süzüntünün akacağı erleni ve kompresörü steril hortumlarla bağlayınız.

11. Yaklaşık 50 mL kadar etil alkolü filtrasyon düzeneğindeki hazneye dökünüz ve kopresörü çalıştırarak yeterli miktarda vakum uygulayınız. Yüksek vakumun membran filtreyi parçalayabileceğini göz önünde bulundurunuz.

12. Süzme işlemi tamamlanır tamamlanmaz erlenin tıpasını kapatınız.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Membran filtreyi sterilize etti.	5	10	15	20
3	Süzme düzeneğini hazırladı.	5	10	15	20
4	Etil alkolü süzerek sterilize etti.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

2.2. KİMYASAL METOTLARLA STERİLİZASYON

Kimyasal madde kullanılarak yapılan sterilizasyon işlemine **kemosterilan** veya **sterilan** (kemosterilizör) denir. Kimyasal sterilizasyon sıvı veya gaz fazında kimyasallar kullanılarak yapılan işlemlerdir. Bu kimyasalların sterilizasyondan sonra ortamdan kolayca uzaklaştırılması ve ürünün yapısını bozmaması gerekir. Kısaca antiseptik olarak da tanımlanan bu maddelerin mikroorganizma öldürücü etkisini sağlayan ana özellikler şunlardır:

- ✓ Sterilan maddelerin konsantrasyonu
- ✓ Uygulama ve etki süresi
- ✓ Bu kimyasallar ile birlikte uygulanan ısı
- ✓ Sterilanın ve ortamın pH değerleri
- ✓ Zararlı canlılara bağlı tolerans aralığı

2.2.1. Sıvı Kimyasallarla Sterilizasyon

Germicidal (antiseptik, antimikrobiyal) Latince mikrop öldürücü anlamına gelir. Kısa süreli kullanılıp ortamdan uzaklaştırıldığında zararlı mikro canlıları yok eden antiseptik madde çözeltileridir. Glutaraldehit çözeltisi ve perasetik asit çözeltisi en sık kullanılan sıvı antimikrobiyal kimyasallardır.

a) Glutaraldehit Çözeltisi

%0,3 bikarbonat çözeltisinin içinde %2'lik glutaraldehitin çözeltisi veya %70'lik izopropil alkol çözeltisinin içine %2'lik glutaraldehit çözeltisinin eklenmesiyle hazırlanan bir antiseptiktir. Yüksek düzey olmayan malzemelerdeki zararlı canlıları yok etmek için yapılan işlemlerde bu çözelti kullanılır.

b) Perasetik Asit Çözeltisi

%0,001 ila %0,2 arasındaki çözelti konsantrasyonlarında etkili bir antiseptiktir. Mikroorganizmaların hücre duvarı yapısını ve geçirgenliğini bozar, proteinlerini parçalar, inaktif hâle getirir. 12 dakika gibi kısa sürede ve 56 °C sıcaklıkta sterilizasyonu sağlar. Genellikle tıbbi tanı araç gereçlerinin sterilizasyonu için kullanılır (Görsel 2.4).

Görsel 2.4: Sıvı kimyasallarla şişe sterilizasyonu

2.2.2. Gaz Kimyasallarla Sterilizasyon

Gaz hâlinde bulunan antiseptiklerin kullanımı diğerlerine göre daha yaygındır. Bu yöntem, zararlı tüm canlılara etki ederek yüksek sterilizasyon sağlamaktadır. Gaz kimyasal kullanılarak yapılan sterilizasyon işleminden sonra steril edilmiş maddeler ve malzemeler hemen kullanılmamalıdır. 8-10 saat boyunca 50 °C-60 °C'de havalandırılmalı veya temiz oda şartlarında bir süre bırakılmalıdır.

Sterilizasyon için kullanılan gaz kimyasalların başlıcaları; etilen oksit, beta propiyolakton, klordioksit, formaldehit, ozon gazı, hidrojen peroksittir.

a) Etilen Oksit (C_2H_4O)

Gaz fazında, kaynama noktası 10,8 °C olan antiseptik bir maddedir. Zehirli, kokusuz, korozif etkisi olmayan, yanıcı ve patlayıcı bir sterilandır. Karbondioksit veya azot gazı ile karıştırılarak patlayıcı özelliği azaltılır. Molekül yapısı çok küçük olduğundan polietilen ambalajlardan geçerek sterilizasyonu gerçekleştirebilir. Mikroorganizmaların DNA'sını ve proteinlerini bozarak inhibe eder.

Tıbbi ve ısıya karşı duyarlı araç gereçlerin (pipet, petri kabı, numune kapları, ameliyat malzemeleri, şırınga vb.), sentetik ve fiberoptik malzemelerin sterilizasyonunda kullanılır. Etilen oksit iki farklı şekilde ve oldukça kolay uygulanabilir. Düşük ısıda, az yoğunlukta hazırlanan gaz çözeltisi ile uzun süre (0,2g/L, 18 saat, 20 °C) veya yüksek ısı, yüksek yoğunluk ve kısa süre (8-10 g/L, 3 saat, 50 °C-60 °C) muamele edilir.

Etilen oksidin en büyük dezavantajı; hücrelerde genlere ağır hasarlar vermesi, kumaş gibi materyaller tarafından çabuk emilerek çevre güvenliği ve sağlık için büyük sorunlar oluşturmasıdır. Sterilizasyondan sonra steril edilen materyaller genellikle 24 saat havalandırıldıktan sonra kullanılabilir.

b) Beta Propiolakton

Beta-propiolakton, hafif tatlımsı, keskin bir kokuya sahip, renksiz bir sıvıdır. Organik sentezde ara madde olarak kullanılır; dezenfektan, kan plazması, doku aşıları, aşılar, enzimler ve cerrahi aletler için sterilandır. Aşılar, cerrahi aletler, kan plazması, su, süt gibi sıvıların sterilizasyonunda, kapalı alanlarda buhar fazına getirilerek dezenfektan olarak kullanılır. Beta-propiolaktona kısa süreli maruz kalındığında gözlerde, burunda, boğazda ve solunum yollarında tahrişe neden olur. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı, beta-propiolaktonu karsinojen olarak sınıflandırmıştır.

c) Klordioksit (ClO_2)

Oda koşullarında gaz fazında bulunan ve son derece reaktif bir madde olan bu sterilan üretildiği yerde kullanılmalıdır. Yüksek basınçta tehlikeli olduğu için depolanması ve saklanması çok risklidir. Mikroorganizmaları hızlı ve etkili biçimde yok eder. İlaç üretiminde çelik kazanların (paslanmaz çelik) ve reaktörlerin sterilizasyonlarında, su arıtmalarında kullanılır.

ç) Formaldehit (CH_3O)

Yüksek sterilizasyon özelliği göstermesine rağmen kanserojen etkisinden dolayı birçok ülkede (ABD, Fransa, Avustralya vb.) yasaklanmıştır. Kaynama noktası 19 °C, renksiz, suda çözünebilen bir kimyasaldır. Düşük sıcaklıkta (50 °C-80 °C) ve %60-%80 nemle birlikte kullanılır. Bu gaz ile sterilize edilen materyaller biyogüvenlik kabinlerinde havalandırılarak formaldehit materyallerden uzaklaştırılır. Etilen dioksitten daha kısa sürede etki eder. Yüksek ısıya dayanıklı olmayan malzemeler ve yüzey temizliği için tercih edilir.

d) Ozon Gazı

Oksijen gazı (O_2), UV ışın kaynağı altında ozon gazına (O_3), ozon gazı ayrıştığında oksijen gazına ve oksijen radikaline dönüşür. Mikroorganizmaların hücre zarından geçerek canlıyı yok eder. Gıda ambalajlarının sterilizasyonlarında ozon jeneratörleriyle (çevreye zarar vermeyen jeneratörlerdir) gönderilerek sterilizasyon sağlanır. Uygulandığı yüzeyde canlı hücre ve kimyasal kalıntı kalmaz. Ulaşılması zor yüzeylerde etkilidir ve uygulama süresi çok kısadır.

e) Hidrojen Peroksit (H_2O_2)

Aktif peroksitler, canlı yapısında hücre zarına ve DNA yapısına saldırarak onları yok eder. Reaktif ve toksik özelliklere sahiptir. Renksiz, kokulu ve yakıcı bir sıvıdır. Sterilizasyon uygulamalarında gaz hâline getirilir. %3 oranında seyreltildiğinde yara ve ağız temizliğinde kullanılır. Plastik aletlerin, lenslerin ve cerrahi implantların temizliğini ve sterilizasyonunu sağlar. %6-%7,5 derişimli çözeltisi 30-80 dakika uygulandığında kapalı kabin ve yüzeylerin temizliği gerçekleşir. Isıya ve neme duyarlı maddelerin sterilizasyonuna uygundur. Hızlı etki eder, toksit ve korozif etkilere sebep olmaz, kalıntı bırakmaz. Selüloz içerikli malzemelerin, sıvı ve toz hâlindeki maddelerin sterilizasyonu için uygun değildir.

MERAKLISINA

Sterilizasyonun Tarihçesi

Günümüzde eczacılık, tıp, gıda üretimi gibi pek çok sektörde standart bir uygulama olan sterilizasyon oldukça yakın zamanda ortaya çıkmış bir uygulamadır.

Antik dönemlerde enfeksiyonların nasıl ortaya çıktığı, bulaşıcı hastalıkların nasıl yayıldığı anlaşılamamış olsa da çeşitli antik dönem toplumları sınama yanılma ve gözlem yoluyla bu tür durumlarla başa çıkmak için yöntemler geliştirmiştir. Örneğin M.Ö. 3000'li yıllarda Mısırlılar katran ve zifti antiseptik olarak kullanmış, bakır içeren mineralleri yaraları ve suyu dezenfekte etmek için kullanmıştır. M.Ö. 550 yıllarında Yunan piyadeleri açık yaraların kıyafetle temas ettiğinde daha kolay enfekte olduğunu fark etmiş ve enfeksiyonu önlemek için bazı tedbirler almıştır. M.Ö. 300'li yıllarda yaşamış olan Hipokrat yaraların temiz tutulması gerektiğini fark etmiş ve yaraları kaynatılmış su ile dezenfekte etmeye çalışmıştır. Bir antik dönem filozofu olan Aristoteles ise Büyük İskender'e salgınlardan korunmak için askerlerinin suyu kaynatarak içmesini tavsiye etmiştir.

Hollandalı bir kumaş tüccarı olan Antonie Van Leeuwenhoek (Antoni Van Leyvuhok) kumaş incelemek için 1683 yılında mikroskobu keşfetti. Bu keşif mikroskobik dünyanın anlaşılması ve sterilizasyonun bilimsel öneminin kavranmasında önemli bir adımdır. Fransız kimyager ve mikrobiyolog Louis Pasteur 1862 yılında mikroorganizmalar ve hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklayan bulguları yayınladı. Daha sonra ısının mikroorganizmaları yok ettiğini fark etti ve pastörizasyon sürecini geliştirdi. 1880 yılında Pasteur'ün öğrencisi olan Charles Chamberland ilk otoklavı üretti. Alman bakteriyolog Robert Koch basınçsız buharın mikroorganizmaları yok etmede yeterince etkin olmadığını fark etti ve otoklavın geliştirilmesine katkı sağladı.

Sterilizasyon kelimesi 1877 yılında bilimsel literatürdeki yerini aldı. 1930'lu yıllardan sonra otoklavların tasarımı ve işlevselliği mükemmelleştirildi. 1933 yılında sterilizasyon işleminde etilen oksit gazı kullanılmaya başlandı. 1940'lı yıllarda ise yüksek enerjili ışınlarla sterilizasyon yöntemleri keşfedildi.

SIRA SİZDE 2

Fiziksel ya da kimyasal her bir sterilizasyon yönteminin kendine özgü avantajları ve dezavantajları olsa da fiziksel ve kimyasal sterilizasyon yöntemlerinin genel özelliklerini dikkate alarak kıyaslamak mümkündür.

Kimyasal sterilizasyon yöntemleri, ısıya dayanıklı mikroorganizmaları yok etmede oldukça etkilidir. Yüksek sıcaklıkta bozunan kimyasallar ve materyallere zarar vermez. Geniş yüzeylere ve mekanlara uygulanabilir çoğu zaman uygulama süresi kısa ve kolaydır. Bunun yanında kimyasal sterilizasyon yöntemlerinin bazı önemli dezavantajları da vardır. Kimyasal maddeler bazı hassas ekipmanlara zarar verebilir ya da sterilize edilecek materyallerle etkileşerek yapısını bozabilir. Kullanılan kimyasallar işlemi uygulayan personel için zararlı ve toksik olabilir. Seçilen kimyasal tüm mikroorganizma türlerine karşı etkili olmayabilir. Bazı kimyasallar çevre ve insan sağlığına zararlı kalıntı bırakabilir.

Aşağıdaki soruları verilen metne göre cevaplayınız.

1. Kimyasal sterilizasyon yöntemlerinin avantajlarından üç tanesini yazınız.

.....
.....

2. Kimyasal sterilizasyon yöntemlerinin dezavantajlarından üç tanesini yazınız.

.....
.....

3. İlaç üretimi yapan bir işletmede sterilizasyon, basınçlı buharla ve farklı kimyasal yöntemlerle yapılmaktadır. İşletme SOP gereği sterilizasyon için basınçlı buhar yöntemini tercih etmekte, basınçlı buharla sterilizasyonu mümkün olmayan materyallerde ise kimyasal yöntemleri kullanmaktadır. **Bu işletmenin aşağıdaki tabloda yer alan materyaller için hangi sterilizasyon yöntemini uygulaması gerektiğini uygun yere yazınız.**

Beher (cam)	Ambalaj (kâğıt)	Enjektör (plastik)
Küvet (paslanmaz çelik)	Tezgah (seramik)	Gazlı bez (pamuk)

Basınçlı Buhar	Kimyasal Yöntem
.....	.....
.....	.....
.....	.....

4. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Etilen Oksit Gazıyla Sterilizasyon

Bu uygulamada sizden etilen oksit gazıyla sterilizasyon yapmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. İşlem basamaklarının kullandığınız sterilizatörün teknik özelliklerine bağlı olarak değişebileceğini unutmayınız. Sterilizatörün kullanma talimatını inceleyiniz, laboratuvar sorumlusunun direktiflerine uyunuz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Etilen oksit gazı ile çalışan sterilizatör kullanarak sterilizasyon yapmak.

Araç Gereç: Petri kabı, membran filtre.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Kişisel koruyucu donanımınızı giyiniz.
2. Sterilizatörü çalıştırmadan önce tahliye ve hava filtrelerini kontrol ediniz. Gerekiyorsa buhar jeneratörüne distile su ekleyiniz.
3. Sterilizatörün kapağını açarak membran filtreyi temiz ve kuru bir petri kabı içinde sterilizatörün raflarından birine yerleştiriniz ve kapağı kapatınız.
4. Kullandığınız cihaz destekliyorsa sterilizasyon için uygun bir program seçiniz. Cihazı çalıştırınız ve süre tamamlandığında 10. uygulama basamağından devam ediniz.
5. Kullandığınız cihaz sterilizasyon işlemini otomatik olarak bir program çerçevesinde yürütmüyorsa sıcaklığı 55 ^{o}C'a süreyi 4 saate ayarlayınız.
6. Cihazın içindeki havayı boşaltınız. Hava boşaldıktan sonra cihazın içine su buharı gönderiniz.
7. Cihaza etilen oksit ve karbondioksit karışımını gönderiniz.
8. Sterilizasyon süresinin tamamlanmasını bekleyiniz. Süre sonunda buhar ve gaz girişini kapatınız ve cihazın içindeki gaz karışımını boşaltınız.
9. Havalandırma için cihazın içine steril hava gönderiniz ve gaz karışımı ortamdan tamamen uzaklaşıncaya kadar (12 ila 24 saat) bekleyiniz.
10. Cihazın kapağını açarak petri kabını dışarı çıkarınız.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Sterilizatörü çalıştırmadan gerekli kontrolleri yaptı.	5	10	15	20
3	Steril edilecek materyali/materyalleri sterilizatöre yerleştirdi.	5	10	15	20
4	Sterilizatörün kullanım talimatlarına uygun biçimde sterilizasyon işlemini tamamladı	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

A) Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

☐ **1.** Fiziksel sterilizasyon işlemleri ısı ve ışın olmak üzere iki yönteme ayrılır.

……
……

☐ **2.** Yakma yöntemi ile yapılan sterilizasyon yönteminde zararlı mikroorganizmaları ve hastane atıkları tamamen yok edilir.

……
……

☐ **3.** Kaynatma yöntemi ile endüstriyel sektördeki ürünlerin dezenfeksiyonu sağlanır.

……
……

☐ **4.** Otoklav, basınçlı su buharı ve ısı kullanılarak fiziksel sterilizasyonun sağladığı cihazdır.

……
……

☐ **5.** Tindalizasyon yöntemi çok kısa süren etkili kimyasal sterilizasyon yöntemidir.

……
……

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

sterilizasyon, fiziksel, kimyasal, kuru ısı, UV, derinlikli filtre, vakum filtre

1. Zararlı mikroorganizmaların inaktif hâle getirilmesi ve tamamen yok edilmesi işlemlerine …… denir.

2. Sterilizasyon yöntemleri ürünün cinsine dayanıklılığına ve zararlı mikroorganizmaların yaşam koşullarına göre …… ve …… olmak üzere iki şekilde uygulanır.

3. Pasteur (pastör) fırını kullanılarak yapılan fiziksel sterilizasyon yöntemi ..... olarak adlandırılır.

4. Farmasötik ürünlerin sterilizasyonunda 240-280 nm dalga boyu aralığında ……ışın lambaları kullanılır.

5. Lifli ve taneli yapılardan oluşan kalın tabakalı, kirleticilerin vakumla içine çekilerek sterilizasyonun sağlandığı filtrelere …… denir.

C) Aşağıdaki soruların doğru cevaplarını işaretleyiniz.

1. I. Sterilizasyon

II. Kogülasyon

III. Dezenfeksiyon

IV. Kalifikasyon

Ürüne zarar veren mikroorganizmaları yok etmek için yukarıdaki işlemlerden hangileri uygulanmalıdır?

A) Yalnız I

B) Yalnız III

C) II ve IV

D) I ve III

E) II, III ve IV

2. Aşağıda verilenlerden hangisi ilaç ambalajlarının ve tıbbi cihazların kimyasal madde gerektirmeyen fiziksel sterilizasyon yöntemidir?

A) Etilen oksit

B) Formaldehit

C) Kuru ısı

D) Hidrojen peroksit

E) Klordioksit

3. Aşağıda verilen yöntemlerden hangisi oksijen radikaliyle zararlı canlının DNA yapısını bozarak yapılan sterilizasyon işlemidir?

A) Hidrojen peroksit

B) Etilen oksit

C) Klordioksit

D) Beta propiolakton

E) Kurşun sülfür

4. Latince mikrop öldürücü olarak tanımlanan antiseptik sıvı kimyasalların genel adı aşağıda verilenlerden hangisidir?

A) Perasetik asit

B) Etilen oksit

C) Kontaminasyon

D) Peroksit

E) Germicidal

5. I. Sterilizasyon

II. Kogülasyon

III. Dezenfeksiyon

IV. Kalifikasyon

Sıvı kimyasal çözelti olarak yukarıda verilenlerden hangileri kullanılır?

A) Yalnız I

B) Yalnız II

C) II ve III

D) III ve IV

E) I, II ve IV

6. I. Asbest filtre

II. Mum filtre

III. Membran filtre

Yukarıdakilerden hangileri derinlik filtresidir?

A) Yalnız I

B) Yalnız II

C) I ve II

D) II ve III

E) II, III ve IV

7. Aşağıda verilenlerden hangisi antiseptik olarak kullanılan kimyasalların zararlı canlıları yok etme etkisini sağlayan temel özelliklerden biri değildir?

A) Kimyasalların konsantrasyonu

B) Uygulama ve etki süresi

C) pH değerleri

D) Canlının DNA ve RNA yapısı

E) Isı değerleri

8. Aşağıdakilerden hangisi basınçlı buharla fiziksel sterilizasyon yönteminin avantajlarından biri değildir?

A) Farklı türde mikroorganizmalar üzerinde etkilidir.

B) Sudan etkilenebilecek materyaller için uygunudur.

C) Görece olarak kısa uygulama süresine sahiptir.

D) En ekonomik sterilizasyon yöntemlerinden biridir.

E) Kimyasal kalıntı bırakmayan bir yöntemdir.

9. Aşağıdakilerden hangisi etilenoksit gazı ile sterilizasyonun avantajlarından biri değildir?

A) Yüksek sıcaklıkta bozunan materyaller için uygundur.

B) Paketlenmiş materyaller etkili biçimde sterilize edilebilir.

C) Uzun uygulama ve havalandırma süresine sahiptir.

D) Gaz hâlindeki kalıntılar ortamdan uzaklaştırılabilir.

E) Farklı türde mikroorganizmalar üzerinde etkilidir.

10. Sterilizasyon yöntemlerinin sınıflandırılması göz önünde bulundurulduğunda aşağıdaki fiziksel sterilizasyon yöntemlerinden hangisi diğerlerinden farklıdır?

A) X-ışınları ile sterilizasyon

B) Basınçlı buharla sterilizasyon

C) Tindalizasyon

D) Kuru ısı ile sterilizasyon

E) Yakma

3. ÖĞRENME BİRİMİ

SIVI İLAÇ PREPARATLARI

KONULAR

3.1. TEK FAZLI SIVI İLAÇ PREPARATLARI

3.2. İKİ FAZLI SIVI PREPARATLAR

NELER ÖĞRENECEKSİNİZ?

- Çözeltiler, çözücüler ve sınıflandırılması
- Tek fazlı sıvı ilaç preparatları hazırlanması
- Emülsiyon ve süspansiyonlar
- Çok fazlı sıvı ilaç preparatları hazırlanması

TEMEL KAVRAMLAR

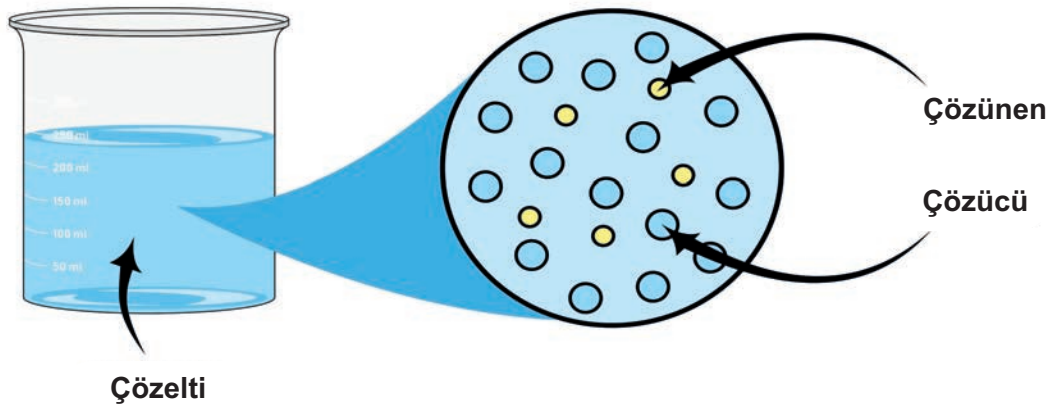
- Çözünürlük
- Derişim
- Dispersiyon
- Emülgatör
- Flokülasyon
- Kolloid

HAZIRLIK ÇALIŞMASI

Sizce marketlerde satılan uzun ömürlü sütlerin üzerinde neden kaymak tabakası oluşmaz? Arkadaşlarınızla tartışınız.

3.1. TEK FAZLI SIVI İLAÇ PREPARATLARI

Uygun bir çözücü ya da çözücü karışımı içinde bir veya birden fazla maddenin moleküllerine ya da iyonlarına ayrışarak homojen dağılım gösterdiği tek fazlı sistemlere **çözelti** denir. Bir çözeltinin en az iki bileşeni vardır. Miktarı fazla olan bileşene **çözücü** az olan bileşene ise **çözünen** denir. Sıvı-katı çözeltilerde genellikle sıvı bileşen çözücü olarak adlandırılır (Görsel 3.1).



Görsel 3.1: Çözelti ve bileşenleri

Çözeltiler, fiziksel hâllerine göre katı, sıvı ve gaz hâlinde olabilir ancak ilaç endüstrisinde çözelti denince akla ilk gelen oldukça geniş bir kullanım alanına sahip sıvı hâldeki çözeltilerdir. Ağızdan alınan şuruplar, kulak, burun ve göz damlaları, aromatik sular, eliksirler, yıkama sıvıları ve enjeksiyonların (damara ya da kas içine zerk edilerek verilen ilaçlar) önemli bir kısmı sıvı çözelti hâlinde olduğu için ilaç sektöründe çözelti formundaki ilaçlar **tek fazlı sıvı ilaç preparatları** olarak adlandırılır.

Doğrudan damar yoluna verilerek uygulanan ilaçlar hariç, verilen bir ilacın sistemik dolaşıma geçiş miktarına ve hızına **biyoyararlanım** denir. Ağızdan (oral yolla) alınan ilaç formlarında çözelti formundaki ilaçların **biyoyararlanımı** diğer formlara göre daha yüksektir. Üretilmesi ve doz ayarlaması daha kolaydır. Oral yolla alınan çözelti formundaki ilaçlar özellikle çocuklarda daha kolay kullanılır.

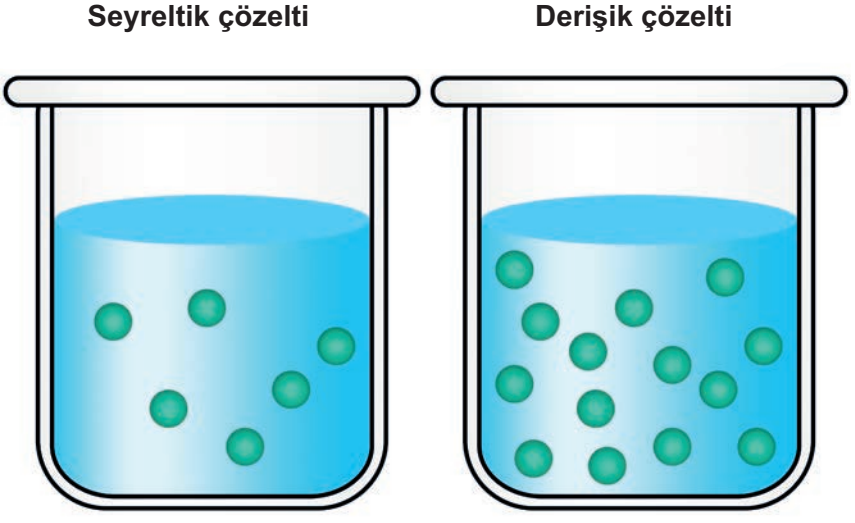
Çözelti formundaki ilaçların en önemli dezavantajı dayanıklı olmamaları ve diğer ilaç formlarına göre daha kolay bozulmalarıdır. Çözelti formundaki ilaçlar çözücü olarak genellikle su içerir. Su içeren ortamlarda mikroorganizmalar kolayca üreyebilir. Bu formdaki ilaçlar, katı ve yarı katı ilaç formlarına göre aynı dozaj için daha büyük kütle ve hacim miktarına sahiptir. Bu durum çözelti formundaki ilaçların taşıma ve depolama maliyetlerini artırır.

3.1.1. Çözelti Türleri

Çözeltiler; daha fazla çözünen çözüp çözemeyeceğine, çözünen madde oranına, elektriği iletip iletmemesine göre farklı biçimlerde sınıflandırılabilir.

Daha fazla çözünen çözüp çözemeyeceğine göre çözeltiler; doymuş, doymamış ve aşırı doymuş olarak sınıflandırılır. Bir çözücü belli bir sıcaklıkta daha fazla madde çözemiyorsa **doymuş çözelti,** çözebiliyorsa **doymamış çözelti** olarak adlandırılır. Örneğin 20 °C sıcaklıkta 100 gram suda en çok 37 gram amonyum klorür çözünür. 100 gram suda 37 gram amonyum klorürün çözünmesiyle hazırlanan çözelti amonyum klorüre doygundur denir ancak amonyum klorürün doygun çözeltisi farklı bir maddeyi, örneğin sakkarozu çözebilir. Bir çözücü belli bir sıcaklıkta doygunluk sınırından daha fazla madde çözmüşse bu tür çözeltilere **aşırı doymuş çözelti** denir. Aşırı doymuş çözeltiler genellikle kararsızdır. Çoğu durumda çözünenin fazlası farklı bir faz oluşturup ayrışır ve aşırı doymuş çözelti, doymuş çözeltiye dönüşür.

Çözünen madde oranına göre çözeltiler, derişik ve seyreltik olarak sınıflandırılır. Oransal olarak çözünen miktarı az olan çözeltiler **seyreltik çözelti**, çok olan çözeltiler **derişik çözelti** olarak adlandırılır (Görsel 3.2).



Görsel 3.2: Seyreltik ve derişik çözelti

Elektriği iletip iletmemesine göre çözeltiler elektrolit ve elektrolit olmayan şeklinde sınıflandırılır. Elektrik akımını ileten çözeltilere **elektrolit çözelti**, iletmeyen çözeltilere **elektrolit olmayan çözelti** denir. Çözünmüş hâlde iyon içeren çözeltiler elektrolittir. İyon derişimi arttıkça çözeltinin elektrik iletkenliği artar. Asitler, bazlar ve tuzlar suda iyonlarına ayrışarak çözündükleri için asit, baz ve tuzların sulu çözeltileri elektrolittir. Suda moleküler çözünen ve iyon oluşturmayan şeker, alkol gibi maddelerin sulu çözeltileri ise elektrolit değildir.

İlaç sektöründe çözeltiler etken madde sayısına ve kullanım yerlerine göre de sınıflandırılır.

a) Etken Madde Sayısına Göre Çözeltiler

Tek bir etken madde içeren çözeltiler **basit çözelti,** birden fazla etken madde içeren çözeltiler ise **bileşik çözelti** olarak adlandırılır. Örneğin dezenfeksiyon amacıyla kullanılan oksijenli su, %3 oranında hidrojen peroksit (H_2O_2) içeren sulu çözeltidir. Oksijenli su tek bir etken madde içerdiği için basit çözelti olarak sınıflandırılır. Antiseptik kulak damlası olarak kullanılan borik asidin oksijenli su içindeki %4'lük çözeltisi ise iki etken madde (hidrojen peroksit ve borik asit) içerdiği için bileşik çözeltidir.

b) Kullanım Yerlerine Göre Çözeltiler

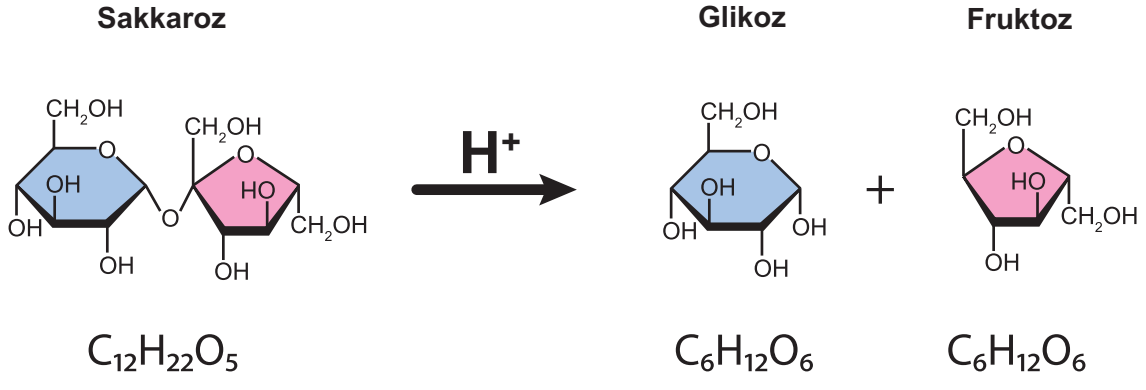
Kullanım yerlerine göre çözeltiler; oral çözeltiler, gargaralar, göz, kulak ve buruna uygulanan çözeltiler, eliksirler, spiritler, tentürler, yıkama suları, lavmanlar ve enjeksiyonlar olarak sınıflandırılabilir.

Oral Çözeltiler: Ağız yoluyla yutularak kullanılan çözeltilerdir. Genellikle suyla hazırlanır ancak bazı durumlarda suyla birlikte yardımcı bir çözücünün içinde bir ya da birden fazla etken maddenin (tatlandırıcı, aroma ve renk veren maddeler) karıştırılmasıyla hazırlanır.

Yüksek oranda sakkaroz (çay şekeri) içeren oral çözeltiler **şurup** olarak adlandırılır. Damıtılmış su ile hazırlanan doygunluğa yakın sakkaroz çözeltisine **basit şurup** denir. Amerikan farmakopesine göre 85 gram sakkarozun saf suda çözünüp hacmin 100 mL'ye tamamlanması ile elde edilir. Avrupa farmakopesine göre 64 gram sakkarozun saf suda çözünüp toplam kütlenin 100 grama tamamlanması ile hazırlanır ve sonuçta 76.3 mL şurup oluşur. Basit şurubun içine etken madde ya da etken maddelerle birlikte yardımcı maddelerin eklenmesiyle farklı şuruplar hazırlanabilir.

Şurubun içeriğindeki yüksek miktardaki sakkaroz, çözeltinin ozmotik basıncını mikroorganizmaların üremesini engelleyecek düzeyde artırır. Bu durumda koruyucu maddeye gerek duyulmaz ancak sakkaroz derişimi daha düşük olan şuruplarda serbest su miktarı göz önünde bulundurularak koruyucu madde ilave edilir.

Şurup hazırlanırken uygulanan yüksek ısı, sakkarozun hidrolize uğrayarak invert şekere (glikoz ve fruktoza) dönüşmesine neden olur (Görsel 3.3). Hidrojen iyonu (H^+) bu tepkimede katalizör görevi görmesi nedeniyle asit içeriği yüksek olan şuruplarda hidroliz olayı daha hızlı gerçekleşir.



Görsel 3.3: Sakkarozun hidroliz tepkimesi

Sakkarozun hidrolizi sonucunda oluşan fruktozdan dolayı karışım kahverengi görünür. Sakkarozun invert şekere dönüşmesi şurubun renginin istenmeyen biçimde değişmesine yol açar. Hidroliz sonucunda oluşan invert şeker, şurubun istenenden daha tatlı olmasına neden olur. Bu karışım, mikroorganizmalara daha dayanıksızdır ve daha kolay bozulur.

Şurup hazırlamak için ısı yardımıyla çözme, karıştırma ile çözme, sıvı bir ilaca sakkaroz ilave etme ve süzme yöntemleri kullanılır.

I. Isı Yardımıyla Çözme

Şurubun içeriğindeki bileşenler ısı ile bozunmuyorsa ya da şurup uçucu bileşen içermiyorsa kullanılır. Saf su 80 - 85 °C sıcaklığa kadar ısıtılır. Isı kaynağı kapatıldıktan sonra gereken miktarda sakkaroz, hızla karıştırılan suyun içine eklenir ve çözünmesi sağlanır. Şurup henüz sıcakken ısıya dayanıklı bileşenler, şurup soğuduktan sonra ise aromalar ve alkol gibi uçucu bileşenler eklenir.

II. Karıştırma ile Çözme (Ajitasyon)

Bu yöntem yüksek sıcaklıkta bozunan maddeler içeren şuruplar için daha uygundur. Sakkaroz ve diğer bileşenler oda sıcaklığındaki saf su içinde karıştırılarak çözünür. Isı uygulanmadığı için invert şeker oluşumu ısı yardımıyla çözme yöntemine göre yok denecek kadar azdır.

III. Sıvı İlaca Şurup İlavesi

Bu yöntem genellikle ekstraktlar ve tentürler gibi sıvı ilaç formlarının basit şuruplarla karıştırılması ile uygulanır. Basit şurup ile karıştırılan sıvı alkolün içinde yüksek derişimli çözünmüş maddeler bulunuyorsa şurup ilavesi sonrasında alkol oranının azalması ile çökme ihtimali olduğu için dikkatli uygulanması gereken bir yöntemdir.

IV. Süzme (Perkolasyon)

Bu yöntemde saf su ya da saf etken maddeyi içeren sulu çözelti, cam bir boruya doldurulmuş katı sakkaroz kristalleri üzerinden yavaşça geçirilir. Gerekiyorsa işlem tekrarlanarak sakkaroz derişimi artırılır.

Şuruplar, etken madde ve sakkaroz yanında yardımcı çözücü olarak sorbitol veya gliserin gibi bazı polialkoller, çözünürlüğü artıran, kristalleşmeyi engelleyen, ilacın tadını ve ağızda bıraktığı hissi iyileştiren katkılar, pH düzenleyiciler, antimikrobiyal maddeler gibi pek çok katkı maddesi içerir.

Gargaralar: Ağız boşluğu ve boğaz mukozasındaki enfeksiyonları tedavi etmek, ağız boşluğunu temizlemek, ağız kokusunu gidermek gibi amaçlarla kullanılan çözeltilerdir. Türüne ve kullanım amacına göre aromatik yağlar, antiseptik, analjezik ve antimikrobiyal maddeler içerir.

Göze Uygulanan (Oftalmik) Çözeltiler: Göz damlası da denilen oftalmik solüsyonlar steril ve izotonik olarak hazırlanır. Gözün anatomik yapısı ve özellikleri nedeniyle sıvı ilaç formlarının korneada (göz yüzeyinde) kalma süresi sınırlıdır. Son yıllarda formülasyona dâhil edilen polimerler ilacın korneaya temas süresini artırarak biyoyararlanımı artırmaktadır.

Kulağa Uygulanan (Otik) Çözeltiler: Dış kulağa damlatılarak uygulanan çözeltilerdir. Su, gliserin ve diğer çözücüler içinde etken ve yardımcı maddelerin çözünmesiyle hazırlanır. Enfeksiyonları tedavi etmek, ağrıyı gidermek, kulak kirini yumuşatmak ve temizlemek için kullanılır.

Burna Uygulanan (Nazal) Çözeltiler: Burna damlatılan ya da püskürtülen çözeltilerdir. Enfeksiyonları ve alerjileri tedavi etmek, tıkanıklıkları gidermek ve burun mukozasını nemlendirmek gibi amaçlarla kullanılır.

Spiritler (Ruhlar): Nane, kafur gibi uçucu maddelerin alkolle ya da alkol-su karışımıyla hazırlanan çözeltileridir. Çözünen aromatik maddeler genellikle ışığa ve yüksek sıcaklığa duyarlıdır. Hem çözünen hem de çözücü kolayca buharlaşabileceği için ağzı sıkıca kapatılabilen renkli şişelerde ve serin yerlerde muhafaza edilmelidir.

Tentürler: Bitkisel ya da kimyasal maddelerin alkolle ya da alkol su karışımıyla hazırlanan çözeltilerinin genel adıdır.

Yıkama Suları: Genellikle cerrahi girişimlerden sonra kullanılan sulu çözeltilerdir.

Lavmanlar: Rektumu temizlemek, bağırsakları boşaltmak veya etken maddenin rektal yolla emilimini sağlamak için anal yolla verilen çözeltilerdir.

Enjeksiyonlar: Parenteral dozaj formlarından biri olan enjeksiyonlar; damar, kas, deri içine ya da deri altına enjekte edilerek kullanılan steril çözeltilerdir (Görsel 3.4). Enjeksiyonlara göre daha büyük hacimli parenteral dozaj formlarına ise **infüzyon** denir. Enjeksiyonlar, doğrudan etki bölgelerine uygulanabilir. Biyoyararlanımları çok yüksek etki süreleri çok kısadır. Pahalı olmaları ve ancak profesyonel kişilerin yardımıyla uygulanabilmeleri ise önemli dezavantajlarındandır.

Görsel 3.4: Enjeksiyon için ampul formunda ilaç

3.1.2. Çözücüler ve Türleri

Sıvı ilaç preparatlarının hazırlanmasındaki en önemli hususlardan biri de çözücü seçimidir.

Kullanılan çözücüde aranan özellikler şunlardır:

- Oda sıcaklığını içine alan geniş bir aralıkta sıvı hâlde bulunmalıdır.
- Toksik, tahriş edici ve alerjen olmamalıdır.
- Etken ve yardımcı maddeleri kolayca çözebilmelidir.
- Etken ve yardımcı maddelerle etkileşime girmemeli yani inert olmalıdır.
- Kimyasal açıdan dayanıklı olmalıdır.
- Mümkünse ucuz olmalı ve kolayca temin edilebilmelidir.

İlaç endüstrisinde en yaygın kullanılan çözücü sudur. Su, iyonik bileşikler ve polar moleküller için iyi bir çözücü olmasına rağmen apolar yapılı moleküller suda iyi çözünmez. Suda çözünmeyen maddeleri çözebilmek için su dışındaki diğer çözücülerden (solventlerden) yararlanılır. Su dışındaki çözücüler; hidrofilik ve hidrofobik çözücüler şeklinde sınıflandırılır.

a) **Hidrofilik Çözücüler:** Alkol, gliserin, propilen glikol, polietilen glikol gibi maddeler eczacılık sektöründe kullanılan hidrofilik çözücülere örnek gösterilebilir. Bu çözücüler su ile karışabilir. Tek başlarına kullanılabilecekleri gibi suda az çözünen organik moleküllerin suda daha iyi çözünmesi için yardımcı çözücü olarak tercih edilir.

b) **Hidrofobik Çözücüler:** Hidrokarbonlar, gliserin esterleri, bitkisel ve mineral yağlar gibi maddeler eczacılık sektöründe kullanılan hidrofobik çözücülere örnek gösterilebilir. Bu çözücüler su ile homojen karışım oluşturmadığı için su içermeyen çözeltilerin hazırlanmasında kullanılır (Görsel 3.5). Yağda çözünen vitaminlerin (A, D, E ve K vitaminleri) bitkisel yağlarla hazırlanan çözeltileri hidrofobik çözücülerin kullanımına örnek gösterilebilir.

Görsel 3.5: Bitkisel yağ ve su karışımı

3.1.3. Çözünürlük

Belirli bir sıcaklık ve basınçta miktarı belli olan bir çözücüde belirli bir çözünenin çözünme miktarına **çözünürlük** denir. Örneğin normal atmosfer basıncında ve 20 °C sıcaklıkta 100 mL su içinde en çok 36 gram sofra tuzu çözünebilir. Bu koşullarda 36 gram sofra tuzunun 100 mL su içinde çözünmesiyle hazırlanan çözelti doygun çözeltidir ve sofra tuzunun bu koşullarda su içindeki çözünürlüğü 36 g/100 mL sudur.

Çözünecek maddenin 1 gramını çözebilmek için gereken çözücünün mL cinsinden hacmini belirten ifadeye **kısım** denir. İlaç sektöründe maddelerin çözünürlükleri genellikle kısım şeklinde verilir. Örneğin 1:10 kısım ifadesi 1 gram çözüneni çözmek için 10 mL çözücü kullanılması gerektiği anlamına gelir. Maddelerin çözünürlüklerini değerlendirmek için Tablo 3.1'deki verilerden faydalanılır.

Tablo 3.1: Maddelerin Çözünürlükleri

Çözünürlük	Kısım
Çok iyi çözünür.	1:1 veya daha az çözücü
Kolay çözünür.	1:1 - 1:10
Çözünür.	1:10 - 1:30
Az çözünür.	1:30 - 1:100
Zor çözünür.	1:100 - 1:1000
Çok zor çözünür.	1:1000 - 1:10.000
Pratikte çözünmez.	1:10.000 ya da daha fazla çözücü

Çözünürlüğe Etki Eden Faktörler

a) **Çözücü ve Çözünenin Türü:** Polar ve iyonik bileşiklerin çoğu polar çözücülerde, apolar bileşikler ise apolar çözücülerde iyi çözünür.

b) **Sıcaklık:** Sıcaklık arttıkça genellikle katı ve sıvıların çözünürlüğü artar, gazların çözünürlüğü ise daima azalır.

c) **Basınç:** Basınç değişiminin katı ve sıvıların çözünürlüğü üzerinde pratik bir etkisi yoktur ancak gazların çözünürlüğü basınç arttıkça artar.

ç) **Ortak İyon:** Ortak iyon, iyonik bileşiklerin çözünürlüğünü azaltır.

d) **pH:** Sıvı ilaç preparatlarının hazırlanmasında kullanılan bazı maddeler asidik ya da bazik karakterlidir. Özellikle zayıf asit ya da baz özelliği gösteren organik maddelerin çözünürlüğü, çözeltinin pH değerinden fazlasıyla etkilenir. Belirli bir pH değerinde homojen hâldeki sıvı ilaç preparatları herhangi bir nedenle çözeltinin pH'ı değiştiğinde heterojen hâle gelebilir. Tek fazlı sıvı ilaç preparatlarının homojen hâlde kalması biyoyararlanım açısından çok önemlidir bu nedenle ilaç endüstrisinde çözelti formundaki ilaçlar üretilirken pH kontrol edilir ve pH değerinin belirli aralıklarda kalması için pH tamponları kullanılır.

Çözünme Hızına Etki Eden Faktörler

a) **Çözücü ve Çözünenin Türü:** Polar maddelerin çözünme hızı çözücünün polaritesi arttıkça artar.

b) **Sıcaklık:** Sıcaklık arttıkça katı ve sıvıların çözünme hızı artar.

c) **Temas Yüzeyi:** Katı maddelerde tanecik boyutu küçüldükçe temas yüzeyi artar. Temas yüzeyi arttıkça katının çözünme hızı da artar.

ç) **Karıştırma:** Karıştırma katı ve sıvı maddelerin çözünmesini hızlandırır.

Çözelti formundaki ilaçlar hazırlanırken uygun çözücü ve yardımcı çözücüler (özel olarak hazırlanmış sıcaklık kontrollü karıştırma tanklarının içinde, en uygun sıcaklıkta) çözünen madde ya da maddelerle bir araya getirilir. Çözünecek maddelerin tanecik boyu küçüldükçe çözünme hızı artacağı için katılar genellikle toz hâline getirilerek kullanılır. Bazı durumlarda yavaş çözünmesi beklenen bileşenler uygun bir çözücü içinde daha önce çözündükten sonra karıştırma tankına ilave edilir.

3.1.4. Çözelti Derişimleri

Bir çözeltide çözünmüş madde miktarını ifade eden büyüklüğe **derişim** denir. Molarite, molalite, normalite, mol kesri gibi çok değişik derişim birimleri tanımlanmış olsa da ilaç üretiminde en sık kullanılan derişim birimleri; kütlece yüzde, hacimce yüzde, yüzde hacimdeki kütle ve kısımdır.

a) **Kütlece Yüzde (a/a):** 100 gram çözeltide çözünmüş maddenin gram cinsinden kütlesidir.

Örnek

100 gram suda 25 gram şekerin çözünmesiyle hazırlanan çözeltinin kütlece yüzde derişimini bulunuz.

Çözüm

Çözelti kütlesi çözücü ve çözünen maddelerin kütleleri toplamına eşit olacağı için 125 gramdır.

125 gram çözeltide 25 gram şeker çözünmüşse

100 gram çözeltide m gram şeker çözünür.

m x 125 = 100 x 25

m = 20

Çözelti kütlece %20 oranında şeker içerir.

SIRA SİZDE 1

Kütlece %40'lık 700 gram şeker çözeltisi hazırlamak için kaç gram şeker, kaç gram suyun içinde çözünmelidir?

b) Hacimce Yüzde (h/h): 100 mL çözeltide çözünmüş maddenin mL cinsinden miktarıdır.

Örnek

Saf etanol kullanılarak hacimde %60 etanol içeren 500 mL sulu çözelti nasıl hazırlanır? Gerekli hesaplamaları yaparak çözeltinin hazırlanışını açıklayınız.

Çözüm

400 mL'lik sulu çözeltinin hacimde %60'ı etanol olduğu için etanol miktarı aşağıdaki gibi hesaplanır.

100 mL çözeltide 60 mL etanol varsa

400 mL çözeltide V mL etanol vardır.

V x 100 = 400 x 60

V = 240 mL etanol

Bir çözeltinin hacmi, bileşenlerin hacimleri toplamına eşit olamayacağı için en az 400 mL ölçebilen bir mezüre 240 mL etanol konduktan sonra su eklenerek toplam hacim 400 mL'ye tamamlanır.

SIRA SİZDE 2

Saf etanol kullanılarak hacmen %15 etanol içeren 600 mL sulu çözelti nasıl hazırlanır? Gerekli hesaplamaları yaparak çözeltinin hazırlanışını açıklayınız.

c) Yüzde Hacimdeki Kütle (a/h): 100 mL çözeltide çözünen maddenin gram cinsinden kütlesidir.

Örnek

Yüzde hacimde kütlece %2 sodyum klorür içeren 50 mL sulu çözelti nasıl hazırlanır? Gerekli hesaplamaları yaparak çözeltinin hazırlanışını açıklayınız.

Çözüm

50 mL çözeltide kütlece %2 sodyum klorür çözündüğü için önce çözünen sodyum klorür miktarı aşağıdaki gibi hesaplanır.

100 mL çözeltide 2 g sodyum klorür çözündüyse

50 mL çözeltide m g sodyum klorür bulunur.

m x 100 = 50 x 2

m = 1 gram sodyum klorür

Uygun büyüklükteki bir mezüre 1 gram sodyum klorür konur. Bir miktar su ilave edilerek katının tamamı çözündükten sonra su eklenerek hacim 50 mL'ye tamamlanır.

SIRA SİZDE 3

Yüzde hacimde kütlece %5 şeker içeren 200 mL çözelti nasıl hazırlanır? Gerekli hesaplamaları yaparak çözeltinin hazırlanışını açıklayınız.

ç) **Kısım (a/h):** Bir çözünürlük ifadesi olan kısım, derişim birimi olarak da kullanılır. Örneğin 1:30 kısım dekstrozun sulu çözeltisi, 1 gram dekstroz 30 mL su içinde çözünmesiyle hazırlanan çözelti anlamına gelir. Buradaki kütle ve hacimler gereken oranda genişletilerek istenilen çözelti hazırlanır.

Örnek

Etanol içinde en çok 1:200 kısım çözünebilen katı hâldeki bir maddenin 8 gramı ile doygun çözelti hazırlamak için kaç mililitre etanol gerekir? Çözünen katının hacmini ihmal ederek çözeltinin yüzde hacimdeki kütlesini hesaplayınız.

Çözüm

1 g madde için 200 mL çözücü gerekiyorsa

8 g madde için V mL çözücü gerekir.

V x 1 = 200 x 8

V = 1600 mL

8 gram katı maddenin 1600 mL etanol içindeki çözeltisinde katı hacmi ihmal edilerek çözelti hacminin 1600 mL olacağı varsayılabilir. Bu durumda

1600 mL çözeltide 8 gram madde çözündüyse

100 mL çözeltide m gram madde çözünür.

m x 1600 = 8 x 100

m = 0,5 gram

Bu çözeltinin yaklaşık yüzde hacimde kütlece derişimi %0,5'tir.

SIRA SİZDE 4

Derişimi 1:80 kısım olacak şekilde 400 mL borik asit çözeltisi hazırlamak için kaç gram borik asit gerekir?

3.1.5. Çözeltilerin Seyreltilmesi

Bazı durumlarda istenen derişimdeki çözeltiler satın alınmış ya da daha önceden hazırlanmış stok çözeltilerin seyreltilmesi ile elde edilir. Örneğin oksijenli su (%3 H_2O_2 içeren sulu çözelti) perhidrol (genellikle %30 H_2O_2 içeren sulu çözelti) çözeltisinin seyreltilmesi ile hazırlanır.

Çok seyreltik ve küçük hacimli çözeltiler çok az miktarda çözünen madde içerir. Çok küçük miktarlardaki maddelerin kütlelerini doğru şekilde ölçmek zor olduğu için çok seyreltik ve küçük hacimli çözeltiler daha derişik çözeltilerin seyreltilmesi ile kolayca hazırlanabilir.

Çözeltilerin seyreltilmesi sırasında derişimi bilinen stok çözeltiden belirli bir miktar alınıp üzerine çözücü eklenerek istenen hacme tamamlanır. Stok çözeltiden alınması gereken miktar aşağıdaki formül yardımıyla hesaplanır.

$C_1V_1 = C_2V_2$

C_1: Stok çözeltinin derişimi

$C_{2:}$ Hazırlanacak çözelti derişimi

V_1: Stok çözeltiden alınacak hacim

$V_{2:}$ Hazırlanacak çözelti hacmi

Örnek

Yüzde hacimde kütlece hidrojen peroksit derişimi %30 olan perhidrolden yüzde hacimde kütlece derişimi %3 olan 200 mL hidrojen peroksit (oksijenli su) çözeltisi nasıl hazırlanır? Gerekli hesaplamaları yaparak açıklayınız.

Çözüm

$C_1V_1 = C_2V_2$

$30 \times V_1 = 3 \times 200$

$V_1 = 20$ mL

Uygun büyüklükte bir mezüre perhidrol çözeltisinden 20 mL konur ve üzerine saf su eklenerek toplam hacim 200 mL'ye tamamlanır.

Örnek

Hacimce %96'lık (96°) etanolden hacimde %90'lık (90°) 100 gram etanol çözeltisi nasıl hazırlanır? Gerekli hesaplamaları yaparak açıklayınız. (d_{90} = 0,82 g/mL)

Çözüm

Önce %90'lık 100 gram etanol çözeltisinin hacmi hesaplanmalıdır.

d =m/V

0,82 = 100/V

V ≅122 mL

Daha sonra seyrelme formülünde hazırlanacak çözelti hacmi yerine 122 mL yazılarak stok çözeltiden kaç mililitre alınması gerektiği hesaplanır.

$C_1V_1 = C_2V_2$

$96 \times V_1 = 90 \times 122$

$V_1 \cong 114$ mL

Uygun büyüklükte bir mezüre %96'lık etanolden 114 mL konur ve üzerine saf su eklenerek toplam hacim 122 mL'ye tamamlanır.

SIRA SİZDE 5

Kütlece %85'lik 200 mL sakkaroz çözeltisinin kütlesi kaç gramdır?

(Kütlece %80'lik sakaroz çözeltisinin yoğunluğunu 1,3 g/mL alınız)

SIRA SİZDE 6

Hacimce %96'lık (96°) stok etanolden hacimce %60'lık (60°) 500 mL etanol çözeltisi nasıl hazırlanır? Gerekli hesaplamaları yaparak açıklayınız.

SIRA SİZDE 7

Kütlece %85'lik sakkaroz çözeltisinden kütlece %50'lik sakkaroz çözeltisi nasıl hazırlanır? Gerekli hesaplamaları yaparak açıklayınız.

1. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Lugol Çözeltisi

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona uygun olarak Lugol çözeltisi hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Lugol çözeltisi hazırlamak.

Araç Gereç: Beher, baget, huni, mezür, hassas terazi, filtre kâğıdı, spor düzeneği, mesnet halkası, sıcak su banyosu, etiket, koyu renk şişe ve kapağı, formülasyonda belirtilen maddeler.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 mL İçin Miktar
1	Potasyum iyodür	10 gram
2	İyot (kristal)	5 gram
3	Distile su	30 mL
4	Distile su	ym 100 mL

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 100 mL çözelti için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar tartarak veya mezürle ölçerek alınız.

5. 1 ve 3 numaralı materyalleri uygun büyüklükte bir behere koyunuz. Çözünme tamamlanıncaya kadar bagetle karıştırınız.

6. Beherdeki karışıma 2 numaralı materyali ekleyip çözünme tamamlanıncaya kadar bagetle nazikçe karıştırınız. Gerekiyorsa sıcak su banyosunda çözünme tamamlanıncaya kadar ısıtınız.

7. Hazırladığınız çözeltiyi uygun bir mezüre aktarınız. Beheri bir miktar distile su ile çalkalayıp suyu mezüre ekleyiniz.

8. Mezürdeki çözelti hacmini distile su ile 100 mL'ye tamamlayınız.

9. Spor düzeneğine huni halkasını bağlayınız. Huniyi halkaya, uygun şekilde katladığınız filtre kâğıdını huninin içine yerleştirerek süzme düzeneği hazırlayınız.

10. Çözeltiyi süzünüz.

11. Süzdüğünüz çözeltiyi, uygun boyutlu koyu renk cam bir şişeye doldurup şişenin ağzını sıkıca kapatınız.

12. Şişeye bir etiket yapıştırıp etikete çözeltinin adını ve üretim tarihini yazınız. Son kullanma tarihinin üretim tarihinden bir ay sonrası olduğunu da etikette belirtiniz.

13. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek çözelti miktarına göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre çözeltiyi hazırladı.	5	10	15	20
4	Şişeyi uygun şekilde etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

2. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Limon Ruhu

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona uygun olarak limon ruhu hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Limon ruhu (limon spiriti) hazırlamak.

Araç Gereç: Mezür, etiket, koyu renk şişe ve kapağı, formülasyonda belirtilen maddeler.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 mL İçin Miktar (mL)
1	Terpensiz limon yağı	10
2	Etanol (%96 h/h)	ym 100

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 100 mL ürün için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar mezürle ölçerek alınız.
5. Uygun bir mezürün içine 1 numarali materyali koyunuz.
6. Toplam hacim 100 mL oluncaya kadar mezüre hacimce %96'lık etanol ekleyiniz.
7. Çözeltiyi uygun boyutlu koyu renk cam bir şişeye doldurup şişenin ağzını sıkıca kapatınız.
8. Şişeye bir etiket yapıştırıp etikete çözeltinin adını ve üretim tarihini yazınız.
9. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek çözelti miktarına göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre çözeltiyi hazırladı.	5	10	15	20
4	Şişeyi uygun şekilde etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

3. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Tentürdiyot

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona uygun olarak tentürdiyot hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Tentürdiyot (iyot tentürü) çözeltisi hazırlamak.

Araç Gereç: Mezür, etiket, havan, havaneli, koyu renk şişe ve kapağı, formülasyonda belirtilen maddeler.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	1000 mL İçin Miktar
1	Sodyum iyodür	24 g
2	İyot (kristal)	20 g
3	Etanol (%96 h/h)	500 mL
4	Distile su	ym 1000 mL

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 1000 mL ürün için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar tartarak ve mezürle ölçerek alınız.

5. 2. materyali havana koyup havaneli ile kristaller toz hâline gelinceye kadar eziniz. Toz hâline gelen materyali uygun bir behere aktarınız.
6. Aynı behere 1 numaralı materyali de ekledikten sonra üzerine 3 numaralı materyali ilave edip çözünme tamamlanıncaya kadar bagetle karıştırınız.
7. Hazırladığınız çözeltiyi uygun bir mezüre aktarınız ve toplam hacım 1000 mL oluncaya kadar distile su ilave ediniz.
8. Çözeltiyi uygun boyutlu koyu renk cam bir şişeye doldurup şişenin ağzını sıkıca kapatınız.
9. Şişeye bir etiket yapıştırıp etikete çözeltinin adını ve üretim tarihini yazınız.
10. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek çözelti miktarına göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre çözeltiyi hazırladı.	5	10	15	20
4	Şişeyi uygun şekilde etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

4. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Basit Şurup

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona uygun olarak basit şurup hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Basit şurup hazırlamak.

Araç Gereç: İki adet beher, beher maşası, mezür, baget, bunzen beki, üç ayak, amyantlı tel, huni, filtre kâğıdı, spor düzeneği, huni halkası, hassas terazi, etiket, koyu renk şişe ve kapağı, formülasyonda belirtilen maddeler.

Süre: İki ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 g İçin Miktar (g)
1	Sakkaroz	64
2	Distile su	36

Uygulamanın Yapılışı

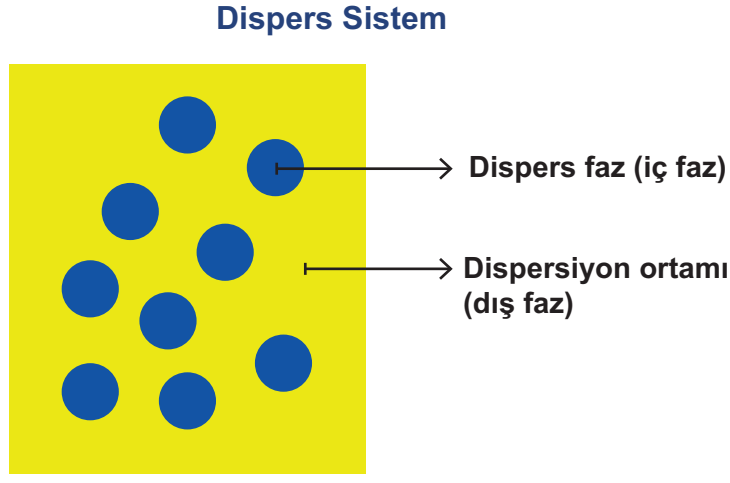
1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 100 gram ürün için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar tartarak ya da mezürle ölçerek alınız.
5. 2 numaralı materyali uygun bir beher içine koyarak kaynamaya başlayıncaya kadar ısıtınız.
6. Kaynama başlar başlamaz bek alevini kapatarak beheri beher maşası yardımıyla tezgahın üzerine alınız ve bir dakika kadar soğumasını bekleyiniz.

7. 1 numaralı materyali sürekli karıştırarak beherin içine ilave ediniz.
8. Karışım tamamen berrak görününceye kadar karıştırmaya devam ediniz.
9. Süzme düzeneği hazırlayınız. Çözeltiyi sıcakken başka bir behere süzünüz.
10. Süzdüğünüz şurubun oda sıcaklığına kadar soğumasını bekleyiniz ve koyu renk cam bir şişeye (mümkünse şişeyi tamamen dolduracak şekilde) doldurup şişenin kapağını sıkıca kapatınız.
11. Şişenin üzerine bir etiket yapıştırıp çözeltinin türünü ve üretim tarihini yazınız. Son kullanma tarihini, kapağı açılmadığı sürece üretim tarihinden iki yıl sonrası olarak belirtiniz. Kapağı açılan şurubun buzdolabında saklamak koşuluyla 30 gün içinde tüketilmesi gerektiği bilgisini de ekleyiniz.
12. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek çözelti miktarına göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre çözeltiyi hazırladı.	5	10	15	20
4	Şişeyi uygun şekilde etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

3.2. İKİ FAZLI SIVI PREPARATLAR

En az iki ayrı maddenin karıştırılmasıyla oluşturulan sistemlere **dispers sistem**, karışıma ise **dispersiyon** denir. Dispersiyonlarda bileşenlerden biri diğerinin içinde dağılmış hâldedir. Dağılan bileşen **dispers faz** ya da **iç faz**, içinde dağılmanın gerçekleştiği bileşen ise **dispersiyon ortamı** ya da **dış faz** olarak adlandırılır (Görsel 3.6).



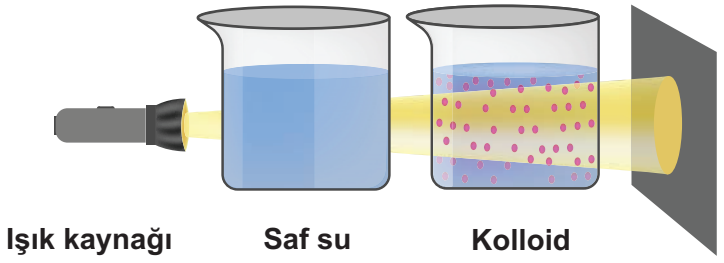
Görsel 3.6: Dispersiyon sisteminde dispers faz ve dispersiyon ortamı

Dispers sistemler; dağılan fazın partikül boyutuna göre moleküler dispersiyon, kolloidal dispersiyon ve kaba dispersiyon şeklinde üçe ayrılır. Partikül boyutuna göre dispersiyon türleri ve bazı özellikleri Tablo 3.2'de verilmiştir.

Tablo 3.2: Partikül Boyutuna Göre Dispersiyon Türleri ve Özellikleri

Tür	Partikül Boyutu	Özellikleri	Örnek
Moleküler veya iyonik dispersiyon	1nm'den küçük	• Partiküller iyon ya da molekül hâlinde dağılmıştır. • Partiküller elektron mikroskobuyla dâhi görünmez. • Hızlı difüze olur. • Berrak görünür ve kararlıdır.	• Çözeltilerin tamamı
Kolloidal dispersiyon	1 - 500 nm	• Partiküller adi ışık mikroskobunda görünmez, elektron mikroskobunda görünür. • Partiküller filtre kâğıdından geçer. • Yavaş difüze olur. • Berrak görünür ve kararlıdır. • Işığı saçar.	• Mürekkep • Polimer çözeltileri • Kolloidal gümüş solleri
Kaba dispersiyon	500 nm'den büyük	• Partiküller çıplak gözle ya da adi ışık mikroskobuyla görülür. • Partiküller filtre kâğıdından geçemez. • Difüze olmaz. • Bulanık görünür ve kararsızdır. • Işığı saçar.	• Emülsiyon ve süspansiyonların büyük bir çoğunluğu

Tablo 3.2'den de anlaşılacağı gibi moleküler dispersiyonlar tek fazlıdır ve çözelti olarak sınıflandırılır. Kolloidal ve kaba dispersiyonlar ise iki fazlıdır. Çözeltiler tıpkı saf çözücüler gibi ışığın saçılmasına neden olmazken kolloidler, emülsiyonlar ve süspansiyonlar ışığı saçar. Bu olaya **Tyndall** (tindıl) **etkisi** denir. Tek fazlı bir dispersiyon olan çözeltiler iki fazlı kolloidal ve kaba dispersiyondan Tyndall etkisi ile kolayca ayırt edilebilir (Görsel 3.7).

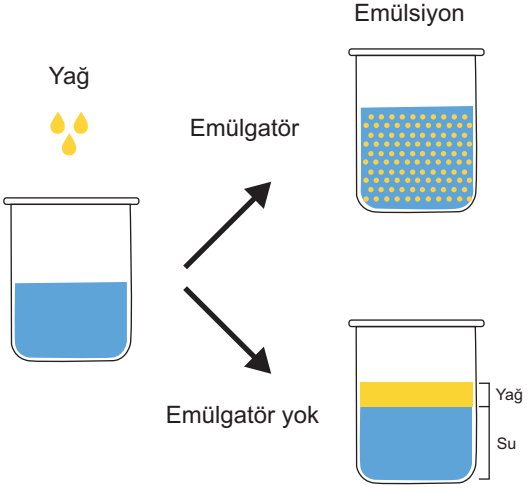


Görsel 3.7: Tyndall etkisi

3.2.1. Emülsiyonlar

Birbiri ile karışmayan en az iki sıvı fazdan oluşan, biri diğerinin içinde emülgatör yardımıyla damlacıklar (globüller) hâlinde dağılmış kararsız dispersiyonlara **emülsiyon** denir. Su içinde yağ (oil in water - o/w) ve yağ içinde su (water in oil - w/o) olmak üzere iki temel türü vardır. Bunun yanında su içinde yağ içinde su (w/o/w) ya da yağ içinde su içinde yağ (o/w/o) şeklinde çok fazlı emülsiyonlar elde etmek de mümkündür. Ayrıca damlacık büyüklüğüne göre emülsiyonlar; ince emülsiyon ve mikro emülsiyon olmak üzere iki farklı şekilde sınıflandırılabilir. İnce emülsiyonlarda damlacık çapı genellikle 0,25-25 µm arasında olup süt benzeri bir görünüme sahiptir. Mikro emülsiyonlarda ise damlacık çapı 0,1 µm'den daha küçüktür ve transparan görünür.

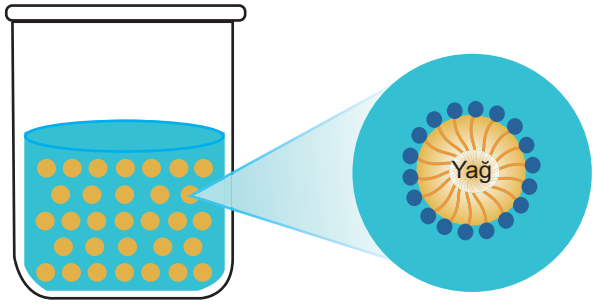
Emülsiyon, birbiriyle karışmayan iki sıvının kuvvetlice karıştırılmasıyla ya da homojenizatör denilen cihazlar yardımıyla hazırlanır. Bu şekilde elde edilen emülsiyon kararlı değildir. Belli bir süre sonra sıvılar ayrışarak farklı fazlar oluşturur. Emülsiyonu kararlı hâle getirmek için eklenen katkı maddelerine **emülgatör** denir (Görsel 3.8). Emülgatör olarak kullanılan moleküller genellikle apolar (lipofilik) ve polar (hidrofilik) kısımlara sahip yüzey aktif maddelerdir. Emülgatörün hidrofilik tarafı su fazına, lipofilik tarafı ise yağ fazına doğru yönlenir. Damlacığın yüzeyini sarar, damlacıkların birleşmesini engeller ve damlacığın dispers ortam içinde kararlı hâlde asılı kalmasını sağlar. Yüzey aktif maddelerin yanında zamklar, jelatin ve çok ince öğütülmüş bazı tozlar da emülgatör olarak kullanılır.



Görsel 3.8: Emülgatör yardımı ile kararlı emülsiyon oluşumu

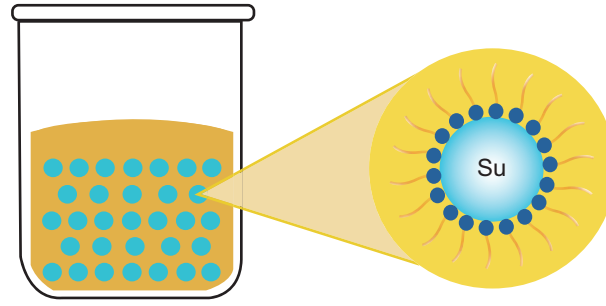
Emülgatörde hidrofilik ve lipofilik karakterlerden hangisinin daha baskın olduğu emülsiyonda iç ve dış fazı belirler. Hidrofilik karakteri daha baskın olan emülgatörler su içinde daha fazla çözünür. Bu tip emülgatörler kullanıldığında su dış faz yağ iç faz olarak davranır ve su içinde yağ (o/w) tipi emülsiyon elde edilir (Görsel 3.9). Eğer emülgatörün lipofilik karakteri daha baskınsa emülgatör yağ içinde daha çok çözünür. Bu tip emülgatörlerin kullanılması durumunda yağ dış faz olarak davranır ve yağ içinde su (w/o) tipi emülsiyon elde edilir (Görsel 3.10).

Su İçinde Yağ Emülsiyonu (O/W)



Görsel 3.9: Su içinde yağ emülsiyonu

Yağ İçinde Su Emülsiyonu (W/O)



Görsel 3.10: Yağ içinde su emülsiyonu

Emülgatörler için hidrofilik ya da lipofilik karakterin ne ölçüde baskın olduğu **HLB** (Hidrofilik-Lipofilik Denge) değeri ile ifade edilir. HLB değeri 8 ila 16 aralığında olan emülgatörler su içinde yağ (o/w) tipi emülsiyonlar elde etmek için HLB değeri 3 ila 8 arasında olan emülgatörler ise yağ içinde su (w/o) tipi emülsiyonlar elde etmek için uygundur.

Emülsiyon Formunda İlaç Hazırlama

Emülsiyon formundaki ilaçlar genellikle oral, topikal ve parenteral kullanım için hazırlanır. Emülsiyon hazırlanırken etken madde ve dispersiyon bileşenleri dışında emülgatör, koruyucular, antioksidanlar, pH ayarlayıcılar, viskozite ve yoğunluk düzenleyiciler ile tat, koku ve renk veren bileşenler gibi yardımcı maddeler kullanılır.

Emülsiyonları küçük miktarlarda hazırlanmak için kuru zamk, yaş zamk ve şişe yöntemi olmak üzere üç temel yöntem vardır.

a) Kuru Zamk Yöntemi

Bu yöntemde yağ, su ve bir hidrokolloid (genellikle arap zamkı) 4:2:1 oranında kullanılır. Emülsiyonu hazırlamak için 1 kısım arap zamkı havanda toz hâline getirilir. 4 kısım yağ ile iyice karıştırdıktan sonra 2 kısım suyun tamamı bir kerede eklenir. Karışım kremsi beyaz oluncaya ve bir şaklama sesi gelinceye kadar karıştırılır. Elde edilen bu emülsiyon çekirdek emülsiyondur. Su ve sulu çözeltiler çekirdek emülsiyona doğrudan, katı maddeler ise çözelti hâline getirilerek eklenir. Sonrasında yeterli miktarda su ile istenen hacme tamamlanır ve tekrar homojen hâle gelinceye kadar karıştırılır.

b) Yaş Zamk Yöntemi

Bu yöntemde kuru zamk yöntemindeki maddeler gene aynı oranda kullanılır ancak karıştırma sırası ve tekniği farklıdır. Bir havanda toz hâline getirilen 1 kısım arap zamkı 2 kısım su ile iyice karıştırılır. Bu karışıma 4 kısım yağ karıştırmaya devam edilirken fasılalar

hâlinde yavaş yavaş ilave edilir. Elde edilen çekirdek emülsiyona diğer bileşenler kuru zamk yönteminde olduğu gibi ilave edilir. Bu yöntem viskozitesi düşük yağlarla daha kararlı emülsiyonlar oluşturur.

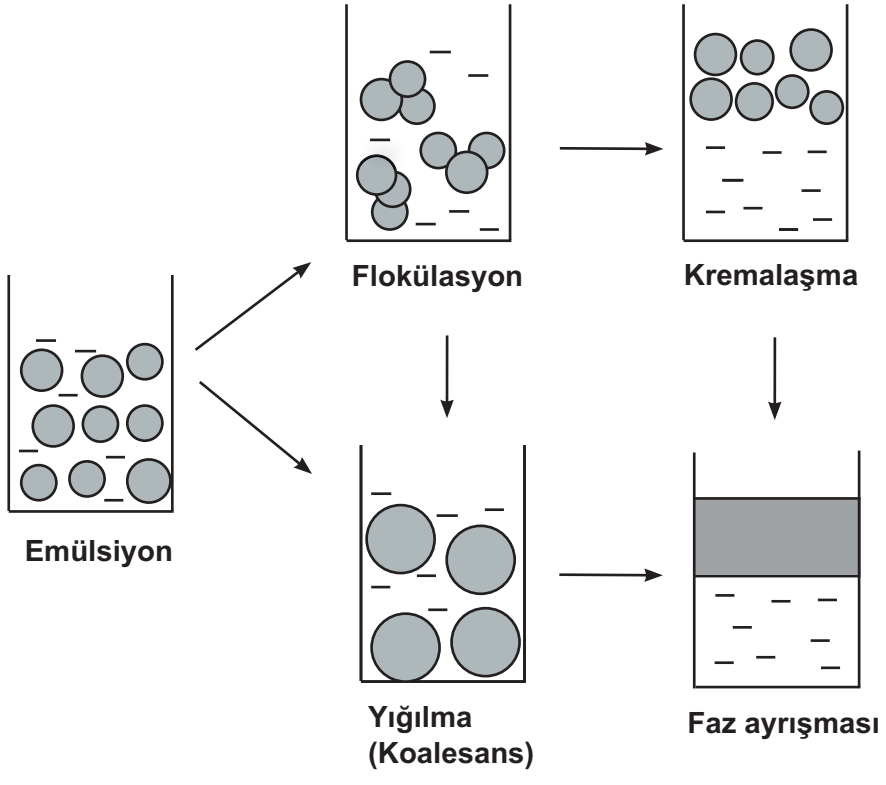
c) Şişe Yöntemi

Kuru zamk yönteminin bir türevidir. Daha çok düşük viskoziteli ve uçucu yağlar için kullanılır. 1 kısım toz hâlindeki zamk ve 4 kısım yağ, kuru bir şişeye konarak iyice çalkalanır. Gerektiği kadar su bir kerede eklenir ve çekirdek emülsiyon oluşuncaya kadar çalkalanmaya devam edilir.

Emülsiyonlar ticari olarak büyük karıştırıcılarda hazırlanır. Homojenizatör veya kolloid değirmenleri kullanılarak stabil hâle getirilir.

Emülsiyonların Fiziksel Kararlılığı

Emülsiyonlar uygun olmayan koşullarda bekletildiğinde, doğru hazırlanmadığında ve bazı durumlarda kendiliğinden kararsız hâle gelir. Kararsız hâle gelen bir emülsiyon için flokülasyon, yığılma, faz ayrışması (kırılma), kremalaşma ve faz dönüşümü olayları meydana gelebilir (Görsel 3.11).



Görsel 3.11: Kararsız bir emülsiyon için olası durumlar

a) Flokülasyon

Disperse fazı oluşturan damlacıkların bir araya gelmesiyle flok denilen kümeler oluşur. Meydana gelen floklar tek bir birim gibi hareket eder. Karışımın çalkalanması ile giderilebilir.

b) Yığılma (Koalesans)

Dispers fazı oluşturan damlacıkların birleşerek daha büyük damlacıklar oluşturması durumudur. Bazı durumlarda flokülasyon ilerleyerek yığılmaya neden olur. Bu durum, emülsiyonun çalkalanması ile giderilebilir. Emülgatörün yeterli miktarda kullanılmaması yığılmanın sebeplerinden biridir ayrıca emülsiyon içindeki damlacıkların farklı boyutlarda olması ve damlacıkların iyi dağılmaması da yığılma ile sonuçlanır.

c) Faz Ayrışması

Fazların birbirinden tamamen ayrıştığı durumdur. Yığılmanın ilerlemesi ile oluşur. Karışım çalkalanarak tekrar kararlı bir emülsiyon elde edilemez. Uygun olmayan ya da yetersiz emülgatör kullanımı önce yığılmaya ardından fazların ayrışmasına yol açar. Fazların hacim oranları da emülsiyonun kararlılığı açısından çok önemldir. Tipik olarak kararlı bir emülsiyonda dispersiyon ortamı ile dispers faz arasındaki hacim oranı 48:52 şeklindedir. Uygun formülasyonlarla bu orana nispeten yakın oranlar kullanılarak kararlı emülsiyonlar elde edilebilir. Emilsiyonda dispers fazın hacim oranı %74'ün üzerine çıkarsa kaçınılmaz olarak yığılma ve sonrasında faz ayrışması meydana gelecektir.

ç) Kremalaşma

Yoğunluk farkına bağlı olarak dispers fazı oluşturan damlacıkların emülsiyonun yüzeyinde ya da dibinde damlacıklar şeklinde birikmesidir. Çoğu durumda flokülasyon ile paralel biçimde meydana gelir. Emülsiyonun çalkalanması ile giderilebilir. Damlacık boyutlarının gerekenden büyük olması ve dispersiyon ortamı ile dispers faz arasındaki yoğunluk farkı kremalaşmaya neden olur. Düşük viskoziteli emülsiyonlarda kremalaşma hızı daha yüksektir. Kremalaşmanın önüne geçmek için fazların yoğunlukları arasındaki farkı azaltmak, karışımın viskozitesinin artırmak, damlacık boyutunu küçültülmek ve damlacıkların mümkün olduğunda homojen dağılmasını sağlamak gerekir.

d) Faz Dönüşümü

Herhangi bir sebeple dispersiyon ortamı ile dispersiyon fazı arasındaki dönüşümdür. Örneğin su içinde yağ (o/w) tipinde bir emülsiyonun zamanla yağ içinde su (w/o) tipi bir emülsiyona dönüşmesi durumudur. Karışım çalkalanarak tekrar kararlı bir emülsiyon elde edilemez. Dispers fazın hacim oranının %74'ün üzerine çıkması, pH değişimi, sıcaklık değişimi, süspansiyona elektrolit ilavesi gibi nedenlerle faz dönüşümü meydana gelebilir.

Emülsiyon Formundaki İlaçlara Uygulanan Testler

Emülsiyonlar, oda sıcaklığına yakın sıcaklıklarda stabildir. Bazı emülsiyonlar ise ışıktan etkilendikleri için şeffaf şişelerde stabil hâlde kalamaz. Bu tür emülsiyonlar renkli cam şişelerde muhafaza edilir. Emülsiyonların kararlılığı çok aşırı fiziksel koşullar altında test edilir. Bu testler emülsiyonların ısıtılması, dondurulması, santrifüjlenmesi, yüksek hızlarda karıştırılması şeklinde ve gerekiyorsa parlak ışık altında yapılır. Yapılan testlerin sonucunda hangi türde bir faz ayrışmasının meydana geldiği incelenir.

a) Emülsiyonların Isıtılması

Emülsiyonlar 55 °C -60 °C'un üzerindeki sıcaklıklarda kararlı değildir. Yüksek sıcaklıklarda viskozite önemli oranda artar. Isıtılan emülsiyonlarda yığılma ve kremalaşma meydana gelir.

b) Emülsiyonun Dondurulması

Emülsiyon çok düşük sıcaklıklara kadar soğutulduğunda emülgatörün çözünürlüğü değişir. Su ve bazı bileşenler donarak katı hâle geçer. Oluşan katı kristalleri damlacıkların şeklini ve boyutunu değiştirir. Test sırasında (gerekiyorsa) dondurma ve çözme işlemleri genellikle birden fazla kez art arda gerçekleştirilir. Çoğu durumda ilk kez dondurulan emülsiyon, tekrar ısıtıldığında kararsız hâle geçer.

c) Emülsiyonun Santrifüjlenmesi

Santrifüj ya da ultrasantrifüj emülsiyonun kararlılığını bozar ve faz ayrışmasına neden olur. Emülsiyonların raf ömrünün tayin edilmesi için kullanılan bir yöntemdir.

ç) Emülsiyonların Karıştırılması

Emülsiyonların yüksek devirli karıştırıcılarda karıştırılması emülsiyonların kararlılığını bozar. Faz ayrışmasının hangi karıştırma hızında ve hangi sürede meydana geldiği emülsiyonun kararlılığının bir göstergesidir.

Emülsiyon fazındaki ilaçların kalite kontrolü için makroskopik inceleme, damlacık boyutu analizi, viskozite tayini ve elektriksel özelliklerin belirlenmesi gibi testler de uygulanır.

SIRA SİZDE 8

Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

dispers faz, dispersiyon, emülgatör, emülsiyon, faz dönüşümü,

koalesans, kuru zamk, mikro emülsiyon, yaş zamk

1. Bir maddenin başka bir madde içinde küçük parçacıklar hâlinde dağılmasıyla oluşan karışıma ..... denir.
2. Süspansiyon ve ..... kaba dispersiyon örneğidir.
3. Bir dispersiyonda küçük parçacıklar hâlinde dağılan faza ..... faz ya da iç faz denir.
4. Emülsiyonları kararlı hâle getirmek için eklenen katkı maddelerine ..... denir.
5. Emülsiyon formunda ilaç hazırlarken zamkın yağ ile ıslatıldığı yöntem ..... yöntemidir.
6. Bir emülsiyonda iç fazı oluşturan damlacıkların birleşerek daha büyük damlacıklar oluşturmasına ..... denir.
7. Bir emülsiyonda iç faz ve dış fazın yer değiştirmesine ..... denir.
8. İç fazı oluşturan damlacıkların çapının 0,1 μm'den daha küçük olduğu emülsiyonlara ..... denir.

3.2.2. Süspansiyonlar

Çözünmeyen katı partiküllerin sıvı bir ortam içinde dağılmasıyla oluşan kaba dispersiyonlara **süspasiyon** denir. Partikül büyüklüğü genellikle 0,5 µm ila 100 µm arasında değişir. Süspansiyon formundaki ilaçlar su ya da başka bir çözücü içinde katı partiküllerin dağıldığı sıvı preparatlar veya kullanılacağı zaman sıvı ortamla karıştırılmak üzere hazırlanan toz karışımları şeklinde üretilir. Oral, parenteral, topikal, oküler, otik, pulmoner veya rektal yolla uygulanabilir.

İlaçlar aşağıdaki nedenlerden dolayı süspansiyon şeklinde hazırlanır:

- Hiçbir çözücüde çözünmeyen etken maddelerin kullanılması gerektiğinde
- Doz tekdüzeliğinin sağlanması için sıvı ilaç formunun avantajlarından yararlanmak için
- Uygun katkı maddeleri ile kötü tatlar maskelenmek istendiğinde
- Yutma güçlüğü olan hastalarda, çocuk ve yaşlılarda ilaç alımının kolaylaştırmak için

Sıvı ilaç formlarında sürekli faz içinde dağılan etken maddenin boyutu küçüldükçe kimyasal dayanıklılığı azalır. Süspansiyon formundaki ilaçlarda etken madde çözünmemiş hâldedir bu nedenle kimyasal açıdan çözelti formundaki ilaçlara göre daha dayanıklıdır. Daha sonra süspansiyon oluşturmak üzere sıvı ortamla karıştırılmak için hazırlanan kuru toz karışımları ise sıvı preparatlara göre çok daha dayanıklıdır ancak süspansiyonlar fiziksel açıdan kararsızdır. Uzun süre bekletildiğinde katı partiküller yer çekimi etkisiyle dibe çökerek ayrışır. Katı partiküllerin dibe çökmesine **sedimantasyon** denir. Sedimantasyon süspansiyon formundaki ilaçların en büyük dezavantajıdır.

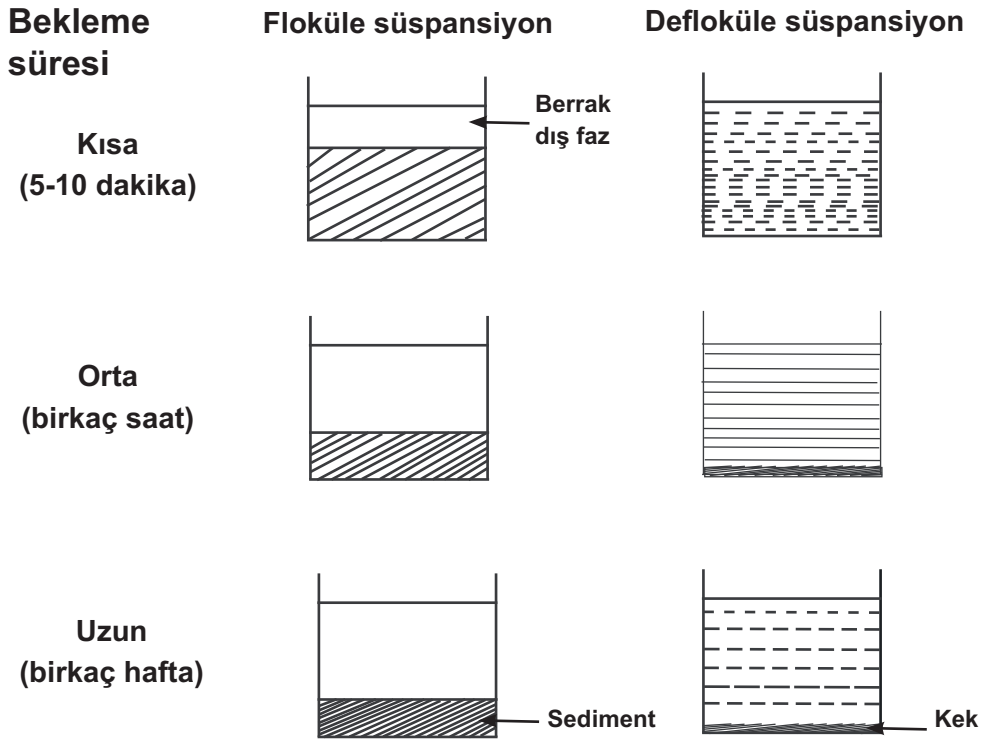
İyi formülize edilmiş bir süspansiyon aşağıdaki özelliklere sahip olmalıdır:

- Dispers fazın çökme hızı yavaş olmalıdır.
- Çökelen partiküller sert bir yapı (kek) oluşturmamalıdır.
- Çöken partiküller çalkalama ile kolayca dağılmalıdır.
- Katı partiküllerin yapısı ve etken maddenin sıvı ortamdaki tekdüzeliği değişmemelidir.
- Preparatın viskozitesi preparatın şişeden kolayca akmasına, enjektöre çekilmesine, deriye kolayca uygulanmasına ve çöken partiküllerin çalkalama yoluyla yeniden dağılmasına izin vermelidir.
- Parenteral ve oküler preparatları steril hazırlanabilmelidir.
- Tadı ve kokusu kabul edilebilir olmalıdır.

Bir süspansiyonun saklanması ve kullanılması sırasında katı maddenin çökmemesi istenir. Ancak kaba dispersiyonlarda dispers fazın ayrışması olağan bir durumdur ve çökmenin tamamen engellenmesi mümkün değildir. Katı fazın partikül büyüklüğü, konsantrasyonu, partiküller arası etkileşimler ve karışımın viskozitesi en uygun şekilde ayarlanarak çökmenin mümkün olduğunca yavaş olması sağlanmaya çalışılır. Çökme hızının yavaş olması için partikül boyutunu küçültmek, dispers faz ile dispersiyon ortamı arasındaki yoğunluk farkını azaltmak, viskoziteyi artırmak gibi yöntemler kullanılır ancak yöntemler, partiküller küre şeklinde ve aynı boyuttaysa ve katı faz içeriği belli bir sınırın üzerine çıkmıyorsa işe yarar. Diğer taraftan süspansiyonlarda küçük boyutlu katılar kendiliğinden bir araya gelip daha büyük boyutlu katılar oluşturma eğilimindedir.

Partiküllerin sahip oldukları elektriksel yükler de süspansiyonun kararlılığı açısından önemlidir. Süspansiyon içinde elektriksel yüklerin kontrol edilmesi ile **flok** denilen partikül kümeleri oluşur. Flok oluşumu **flokülasyon** olarak adlandırılır. Flokülasyon sonucu birbirine zayıf bağlarla bağlı ve küçük partiküllere göre daha kararlı bu yapılar karışımın çalkalanması ile kolayca dağılır. Flokülasyon meydana gelmediğinde (deflokülasyon) ise çöken büyük taneciklerin arasındaki boşluklar küçük tanecikler tarafından doldurulur. Üstteki partiküllerin uyguladığı basıncın da etkisiyle partiküller katı bir kek oluşturacak şekilde birbirlerine sıkıca kenetlenir. Kek hâlinde çöken partiküller karışımın çalkalanması ile dağılmaz.

Görsel 3.12'de floküle ve defloküle süspansiyonlarda sedimantasyon olayının zamanla nasıl meydana geldiği gösterilmiştir.



Görsel 3.12: Floküle ve defloküle süspansiyonlarda sedimantasyon

3.2.2.1. Süspansiyon Formunda İlaç Hazırlama

Süspansiyon formundaki ilaçların kararlı hâlde kalabilmesi için formülasyon çalışmaları yapılır. Bu çalışmalarda partikül büyüklüğü, şekli, yüzey alanı, elektriksel yük gibi özellikler dikkate alınır ayrıca etken maddeler, yardımcı maddeler ve çözücü arasındaki etkileşimler ve geçimlilik de göz önünde bulundurulur.

Süspansiyon hâlindeki preparatlar hazırlanırken etken madde dışında genellikle ıslatıcılar, flokülasyon ajanları, viskozite artırıcılar, pH ayarlayıcılar, antimikrobiyal maddeler, antioksidanlar, köpük kırıcılar, renk, koku ve tat verici maddeler kullanılır.

Süspansiyon formunda ilaç hazırlamak için kontrollü flokülasyon, yapı taşıyıcılar içinde deflokülasyon ve iki yöntemin bir arada kullanıldığı yöntem olmak üç temel yöntem vardır.

Kontrollü Flokülasyon

Bu yöntemde partiküller arasındaki elektriksel kuvvetleri kontrol altında tutmak ve floklar oluşturmak için flokülasyon ajanları eklenir. Flokülasyon ajanları partiküllerin etrafında bir film tabası oluşturarak partiküller arasındaki etkileşimi azaltır. Flokülasyon ajanı olarak iyonik bileşikler, iyonik ya da noniyonik yüzey aktif maddeler ve liyofilik (sıvıyı ya da çözücüyü seven) polimerler kullanılır.

Yapı Taşıyıcılar (Vehiküller)

Yapı taşıyıcılar ortamın viskozitesini artırarak partiküllerin çökme hızını yavaşlatan maddelerdir. Yapı taşıyıcı olarak arap zamkı, kitre, selüloz ve türevleri, killer ve karbomer gibi yapay polimerler kullanılır. Bu yöntemde süspansiyon defloküle hâldedir. Süspansiyon çok uzun süre bekletilirse kekleşme meydana gelebilir.

Yapı Taşıyıcılarda Kontrollü Flokülasyon

Bu yöntemle elde edilen süspansiyonların fiziksel kararlılıkları oldukça yüksektir. Yöntemin işe yaraması için flokülasyon ajanı ile yapı taşıyıcı arasındaki geçimlilik dikkate alınmalıdır.

Süspansiyon hangi yöntemle hazırlanırsa hazırlansın ilk önce partiküller uygun büyüklüğe ve tekdüze hâle getirilir ve daha sonra uygun bir ıslatıcı ajan ile ıslatılır. Islatma sırasında partiküller arasındaki hava boşlukları dispersiyon ajanı ile yer değiştirir. Islatma işleminde amaç partiküllerin dispersiyon ortamı üzerinde yüzmesini engelliyerek batmasını sağlamaktır. Hidrofilik tozlar etanol, gliserin, polietilen glikol gibi hidrofilik maddelerle ıslatılır. Hidrofobik tozları ıslatmak için yüzey aktif maddeler kullanılır.

pH değişimi çoğu süspansiyonun fiziksel ve kimyasal kararlılığı için oldukça kritiktir. Bu nedenle süspansiyon hazırlama yöntemlerinden herhangi biriyle elde edilen süspansiyona pH ayarlayıcı tamponlar eklenerek pH istenilen bir aralığa sabitlenir. Antimikrobiyal madde olarak benzoik asit, sodyum benzoat gibi koruyucular eklenir. Tatlandırıcı olarak şeker, sorbitol, sodyum sakarin, aspartam gibi tatlandırıcılar ve uygun renk ve aroma verici maddeler kullanılır. Eklenen tüm yardımcı maddelerin süspansiyonun fiziksel ve kimyasal kararlılığını olumsuz yönde etkilememesi gerekir.

Küçük miktarlardaki süspansiyonlar laboratuvarda havanda hazırlanır. Laboratuvarda süspansiyon hazırlanırken toz bileşenler, miktarı en düşük olandan başlanarak havana eklenir ve gerekiyorsa uygun partikül boyutuna ulaşıncaya kadar ezilir. Diğer toz bileşenler en çok havandaki toz kadar eklenerek karıştırılır ve ezilir. Katı bileşenler, uygun tanecik boyutuna getirilip tamamen karışınca dispersiyon ortamı veya ıslatma ajanı havana azar azar eklenir. Yeterince ıslanan karışım mezüre alınır. Havan dispersiyon ortamı ile yıkanarak mezüre aktarılır. Yeterli miktarda dispersiyon ortamı eklenerek süspansiyon istenen hacme ya da kütleye tamamlanır.

Daha büyük miktarlarda süspansiyon hazırlamak için karıştırıcılar ve homojenizatörler kullanılır. Endüstriyel ölçekte ise bilyalı değirmenler ve kolloid değirmenleri kullanılır.

3.2.2.2. Süspansiyon Formundaki İlaçlara Uygulanan Testler

Partikül büyüklüğü, çökme hacmi, flokülasyon derecesi, yeniden dağılabilirlik ve reolojik özellikler süspansiyon formundaki ilaçların fiziksel kararlılığını belirlemede kullanılan başlıca ölçütlerdir.

a) Partikül Büyüklüğü

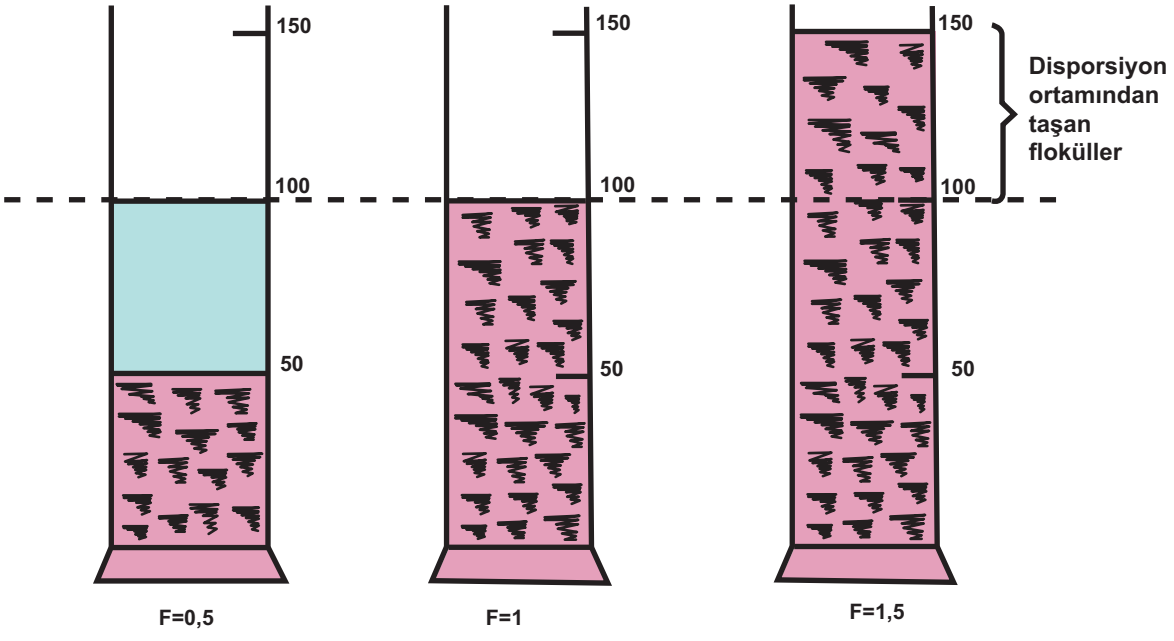
Partikül boyutu ve boyut dağılımı süspansiyonun fiziksel ve kimyasal kararlılığı açısından çok önemli bir parametredir. Andreasan pipeti veya Coulter sayacı gibi cihazlar kullanılarak partiküllerin boyutu ve boyut dağılımı belirlenir.

b) Çökme Hacmi (F)

Süspansiyonda çökelti hacminin (V_u), süspansiyonun hacmine (V_0) oranıdır. Aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır.

$$F = \frac{Vu}{Vo}$$

F değerinin 0 ila 1 arasında değer alması beklenir. F değerinin 1 olması en ideal durumdur. Bu durumda çökelti hacmi dispersiyon hacmine eşittir. Bazı durumlarda oluşan floküller çok gevşek bağlarla bağlıdır. Floküller tüy gibi kabarık bir yapı oluşturarak şişer ve dispersiyon ortamının dışına taşar. Çökelti hacmi dispersiyon hacminden daha büyük olur. Bu durumda F değeri 1'den büyüktür. Görsel 3.13'te farklı süspansiyonlar için çökme hacmi gösterilmiştir.



Görsel 3.13: Farklı süspansiyonlarda çökme hacmi

c) Flokülasyon Derecesi (β)

Floküle süspansiyonun çökme hacminin ($V_{floküle}$) defloküle süspansiyonun çökme hacmine ($V_{defloküle}$) oranıdır ve aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır.

$$\beta = \frac{V_{floküle}}{V_{defloküle}}$$

β en küçük 1 değerini alabilir. Bu değer ne kadar büyükse flokülasyon derecesi o kadar yüksektir. Bir süspansiyonda β değerinin yüksek olması istenir.

Flokülasyon derecesi defloküle süspansiyonun çökme hacmini referans alır. Çökme hacmi ise belli bir referans değerinden yoksundur bu nedenle flokülasyon derecesi çökme hacmine göre daha anlamlı bir parametredir.

ç) Yeniden Dağılabilirlik

Uygun boyutlu bir mezüre yeterli miktarda süspansiyon alınarak çökmenin tamamlanması beklenir. Mezür 360° döndürülerek ya da 90° açılarla çalkalanarak çöken katının yeniden dağılması sağlanır. Bu testte süspansiyonun en az çalkalama ya da döndürme ile yeniden dağılması istenir.

d) Reolojik Özellikler

Katıların şekil değişikliğini sıvıların ise akış özelliklerini inceleyen bilim dalına **reoloji** denir. Süspansiyonların akış şekli, viskozitesi gibi reolojik özellikleri reometre denilen cihazlarla ölçülür.

Reolojik özellikler süspansiyonun fiziksel dayanıklılığı, şişeden akma, enjektöre çekilme, deriye kolayca uygulama ve deride kalıcılık gibi fonksiyonel özelliklerinin değerlendirilmesini sağlar.

BUNLARI BİLİYOR MUSUNUZ?

Sıvı ve yarı katı ilaç formları için önemli reolojik özelliklerden biri de viskozitedir. Viskozite bir akışkanın akmaya karşı gösterdiği dirençtir. Viskozite ile ilgili ilk bilimsel çalışmalar Newton (Nivtın) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmaya göre bir sıvıya uygulanan kuvvet (kayma gerilmesi) arttıkça deformasyon hızı (kayma hızı) uygulanan kuvvetle doğru orantılı biçimde artar. Bu tür akışkanlara **Newtonyen** (Newton tipi) **akışkan** denir. Newton tipi akışkanların viskozitesi sıcaklık değişmediği sürece sabittir. Hava, yağ, benzin, gliserol, su, sulu çözeltiler ve su içeren karışımların büyük kısmı Newton tipi akışkandır.

Bazı akışkanların akış özellikleri Newton'un çalışmaları ile açıklanamaz. Bu tür akışkanlara **Newtonyen olmayan akışkanlar** denir. Bu akışkanların viskozitesi uygulanan kuvvete ve hatta zamana bağlı olarak değişir. Bu tip akışkanlar için sabit bir viskozite tanımlanamaz.

Bir akışkanın viskozitesi sabit bir gerilim altında zamanla artıyorsa bu tür akışkanlara **reopektik akışkan** denir. Eklem sıvısı, yazıcı mürekkebi, sulu alçı karışımı reopektik karışım örneğidir. Akışkanın viskozitesi sabit gerilim altında zamanla azalıyorsa bu tür akışkanlara **tiksotropik akışkan** denir. Yoğurt, fıstık ezmesi, ksantan zamkının çözeltisi, demir oksitlerin sulu jelleri, süspansiyonların ve kolloidlerin önemli bir kısmı tiksotropik akışkandır.

Bir akışkanın viskozitesi uygulanan gerilim arttıkça artıyorsa bu tür akışkanlara **dilatant akışkan** denir. Mısır nişastasının sudaki süspansiyonu dilatant akışkan örneğidir. Akışkanın viskozitesi uygulanan gerilim arttıkça azalıyorsa bu tür akışkanlara ise **psödoplastik akışkan** denir. Şurupların çoğu, kan, pasta kreması, oje, ketçap, pekmez psödoplastik akışkan örneğidir.

SIRA SİZDE 9

Aşağıda süspansiyonlarla ile ilgili cümleler verilmiştir. Cümle doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

1. ☐ Belli bir çözücüde çözünmeyen katı partiküllerin o çözücüde dağılmasıyla hazırlanan dispersiyonlara süspansiyon denir.

.....

.....

2. ☐ Süspansiyon formundaki ilaçların avantajlarından bir tanesi de doz tekdüzeliğinin kolayca sağlanabilmesidir.

.....

.....

3. ☐ Süspansiyon formunda ilaç hazırlanırken dispers fazın çökme hızının yüksek olması istenir.

.....

.....

4. ☐ Süspansiyon içinde dispers fazı oluşturan partiküllerin bir araya gelip daha büyük partiküller oluşturmasına deflokülasyon denir.

.....

.....

5. ☐ Floküle süspansiyonlarda dispers faz çökmüş olsa bile çalkalama ile kolayca dağılır.

.....

.....

6. ☐ Karışımın viskozitesini azaltarak çökme hızını arrtıran maddelere yapı taşıyıcı denir.

.....

.....

7. ☐ Çökme hacminin (F) 0 ila 1 arasında bir değer alması beklenir.

.....

.....

8. ☐ Süspansiyon formundaki bir ilaçta flokülasyon derecesinin mümkün olduğunca yüksek olması istenir.

.....

.....

5. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Alüminyum ve Magnezyum Hidroksit Süspansiyonu

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona uygun olarak alüminyum hidroksit ve magnezyum hidroksit süspansiyonu hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Alüminyum hidroksit ve magnezyum hidroksit süspansiyonu hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, 2 adet mezür, havan ve tokmağı, 2 adet beher, 2 adet cam baget, şişe ve kapağı, etiket, formülasyondaki maddeler.

Süre: İki ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	1000 mL İçin Miktar
1	Saf bentonit	5 g
2	Ksantan zamkı	2 g
3	Distile su	401 mL
4	Sorbitol (%70)	200 mL
5	Alüminyum hidroksit (jel)	360 g
6	Kalsiyum hidroksit	320 g
7	Koruyucu ve tatlandırıcı	ym

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 1000 mL ürün için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.

4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar tartarak ve mezürle ölçerek alınız.
5. 1 ve 2 numaralı materyalleri bir havan içinde ezerek karıştırınız.
6. Havanda hazırladığınız kuru karışımı uygun bir beher içine alınız. Behere 3 numaralı materyali karıştırarak yavaş yavaş ilave ediniz.
7. Pürüzsüz ve düzgün bir karışım elde edinceye kadar beherdeki karışımı hızlı ve dikkatli biçimde karıştırınız (Karışım A).
8. 4, 5 ve 6. materyalleri başka bir beher içinde homojen oluncaya kadar karıştırınız (Karışım B).
9. B karışımını A karışımının üzerine yavaş yavaş ekleyiniz ve homojen oluncaya kadar karıştırınız.
10. İsterseniz karışıma 1,5 gram limon aroması ve kütlece %1 oranında sodyum benzoat ekleyerek homojen oluncaya kadar karıştırınız.
11. Süspansiyonu uygun bir şişeye aktarıp kapağını kapatınız.
12. Şişenin üzerine bir etiket yapıştırıp ürünün adını ve üretim tarihini yazınız. Serin bir yerde muhafaza edilmesi ve kullanmadan önce çalkalanması gerektiğini de etikete ekleyiniz.
13. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek süspansiyon miktarına göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre süspansiyonu hazırladı.	5	10	15	20
4	Şişeyi uygun şekilde etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

6. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Hint Yağı Emülsiyonu

Bu uygulamada sizden verilen formülasyona uygun olarak hint yağı emülsiyonu hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Yaş zamk yöntemi ile hint yağı emülsiyonu hazırlamak.

Araç Gereç: Uygun boyutta ve yeterli sayıda mezür, huni, spatula, havan ve tokmağı, hassas terazi, koyu renk şişe ve kapağı, asetat kalemi, etiket, formülasyondaki diğer maddeler.

Süre: İki ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	60 mL İçin Miktar
1	Hint yağı	16 mL
2	Distile su	8 mL
3	Arap zamkı	4 g
4	Distile su	ym 60 mL

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 60 mL ürün için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar tartarak ve mezürle ölçerek alınız.
5. Koyu renkli bir şişeye 60 mL su ekleyiniz. Şişedeki suyun hizası gözünüzle aynı hizada olacak biçimde şişeye bakarken su hizasını asetat kalemi ile işaretleyiniz. Şişedeki suyu boşaltıp şişeyi etüvde kurutunuz.
6. 3 numaralı materyali havana koyup üzerine 2 numaralı materyali ekleyiniz.

7. Havandaki karışım homojen oluncaya kadar havaneli ile hep aynı yönde ezerek karıştırınız.
8. Karıştırmaya devam ederken 1 numaralı materyali azar azar havana ilave ediniz.
9. Havandaki karışım beyaz görününceye, pürüzsüz ve homojen bir kıvam alıncaya kadar hep aynı yönde ve ezerek karıştırmaya devam ediniz (Çekirdek emülsiyonun hazır olduğunu kendine özgü şaklama sesinden anlayabilirsiniz).
10. Çekirdek emülsiyona, emülsiyon akışkan bir kıvam alıncaya kadar yaklaşık 20 mL suyu karıştırarak azar azar ekleyiniz.
11. Emülsiyonu daha önce 60 mL'ye kalibre ettiğiniz koyu renk şişeye aktarınız. Havanı bir miktar suyla çalkalayıp bu suyu da şişeye ekleyiniz.
12. Toplam hacim 60 mL oluncaya kadar şişeye distile su ekleyiniz. Şişenin kapağını sıkıca kapatıp emülsiyon tekrar homojen oluncaya kadar şişeyi çalkalayınız.
13. Şişenin üzerine bir etiket yapıştırıp ürünün adını ve üretim tarihini yazınız. Serin bir yerde muhafaza edilmesi ve kullanmadan önce çalkalanması gerektiğini de etikete ekleyiniz.
14. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek emülsiyon miktarına göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre emülsiyonu hazırladı.	5	10	15	20
4	Şişeyi uygun şekilde etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

A) Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

☐ **1.** Çözelti formundaki ilaçlar tek fazlı sıvı ilaç preparatları olarak adlandırılır.

……
……

☐ **2.** Uçucu maddelerin alkoldeki ya da alkol su karışımındaki çözeltilerine tentür denir.

……
……

☐ **3.** Kolloidler, süspansiyonlar ve emülsiyonlar ışığı saçar.

……
……

☐ **4.** Bir emülgatörün HLB değeri arttıkça su içindeki çözünürlüğü azalır.

……
……

☐ **5.** Bir süspansiyonda dispers fazı oluşturan partiküllerin boyutu süspansiyonun fiziksel özelliklerini etkiler.

……
……

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

derişim, emülsiyon, faz ayrışması, kremalaşma, raf ömrü, şişe

1. Bir çözeltide çözünmüş madde oranını ifade eden büyüklüğe …… denir.

2. Sıvı-sıvı heterojen karışımlara …… denir.

3. Uçucu yağların küçük miktarlardaki çözeltilerini hazırlamak için …… yöntemi tercih edilir.

4. Bir süspansiyonda yoğunluğa bağlı olarak iç fazın karışımın yüzeyinde ya da dibinde damlacıklar şeklinde birikmesine …… denir.

5. Emülsiyon ve süspansiyon formundaki ilaçlar santrifüj edilerek …… hakkında fikir edinilir.

C) Aşağıdaki soruların doğru cevaplarını işaretleyiniz.

1. Oral yolla kullanılan tek fazlı sıvı ilaç preparatları ile ilgili aşağıda verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

A) Doz tekdüzeliği kolayca sağlanır.

B) Tat ve kokusu istenildiği gibi ayarlanır.

C) Biyoyararlanımı yüksektir.

D) Çocuklarda kolay kullanılır.

E) Dayanıklılığı yüksektir.

2. Aşağıdaki tabloda kullanım yerlerine göre tek fazlı sıvı ilaç preparatları ve kullanım yeri veya amacı karışık olarak verilmiştir.

Kullanım Yeri Veya Amacı	**Preparat**
Buruna damlatılarak veya püskürtülerek	Enjeksiyon
Ağız ve boğaz mukozasını tedavi etmek veya temizlemek	Gargara
Kulağa damlatılarak	Nazal çözelti
Vücut içerisine enjekte edilerek	Oftalmik çözelti
	Otik çözelti

Tablodaki tel fazlı sıvı ilaç preparatları ile kullanım amaçları eşleştirildiğinde hangi tek fazlı sıvı preparat açıkta kalır?

A) Enjeksiyon **B)** Gargara **C)** Nazal Çözelti
D) Oftalmik çözelti **E)** Otik çözelti

3. Hidrofobik çözücülerle ilgili olarak aşağıda verilen bilgilerden hangisi doğrudur?

A) Suda çözünen polar maddeleri kolaylıkla çözer.

B) Bitkisel yağlar ve hidrokarbonlar örnek gösterilebilir.

C) Sulu çözeltilerde yardımcı çözücü olarak kullanılır.

D) Suda çözünen vitaminleri rahatlıkla çözer.

E) Su ile homojen karışım oluşturur.

4. Aşağıdakilerden hangisi çözünürlüğe etki eden faktörlerden biri değildir?

A) Çözücünün cinsi

B) Çözeltinin pH değeri

C) Çözücünün miktarı

D) Çözelti sıcaklığı

E) Ortamın basıncı

5. 180 gram şeker ve 420 gram su ile hazırlanan çözeltinin kütlece yüzde derişimi nedir?

A) 5 **B)** 10 **C)** 20 **D)** 30 **E)** 40

6. 20 mL etanol kullanılarak hazırlanan 50 mL çözeltinin hacimce yüzde derişimi nedir?

A) 30 **B)** 40 **C)** 50 **D)** 60 **E)** 70

7. Kütlece %5 dekstroz içeren 5 kilogram çözelti hazırlamak için kaç gram dekstroz gerekir?

A) 250 **B)** 300 **C)** 350 **D)** 400 **E)** 500

8. Öğretmeni Ali'den hacimce %70 oranında sakkaroz içeren 500 mL sulu çözelti hazırlamasını istiyor. Ali, çözeltiyi hazırlıyor ve yaptığı işlemleri sırasıyla aşağıdaki gibi raporluyor.

I. 500 mL çözelti hazırlamak için gereken sakkaroz miktarını 350 gram olarak hesapladı.

II. 350 gram sakkaroz hassas terazide tartıldı.

III. Sakkarozu uygun büyüklükte bir behere koydu.

IV. Sakkaroz içeren behere 500 mL saf su ilave edildi.

V. Sakkarozun su içerisinde çözünmesi sağlandı.

Ali'nin raporunu inceleyen öğretmen çözeltinin yanlış hazırlandığını söylüyor ve Ali'den rapordaki işlemleri inceleyip yaptığı hatayı bulmasını ve çözeltiyi tekrar hazırlamasını istiyor.

Ali çözeltiyi hazırlarken hangi işlem basamağında hata yapmıştır?

A) I **B)** II **C)** III **D)** IV **E)** V

9. Hacimce %80'lik 300 mL etanol çözeltisi hazırlamak için hacimce %96'lık etanol çözeltisinden kaç mL kullanılmalıdır?

A) 50 **B)** 100 **C)** 150
D) 200 **E)** 250

10. Emülsiyonlarla ilgili aşağıda verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

A) Bir sıvının başka bir sıvı içinde damlacıklar şeklinde dağılmasıyla oluşur.

B) Su içinde yağ (o/w) ve yağ içinde su (w/o) şeklinde hazırlanabilir.

C) Su içinde yağ içinde su şeklinde (w/o/w) çok fazlı türleri vardır.

D) İnce emülsiyonlar süt gibi görünen mikro emülsiyonlar transparan görünür.

E) Su ve yağ fazının basitçe karıştırılması ile kararlı emülsiyonlar oluşur.

11. Emülgatörlerle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Emülgatörlerde HLB değeri 0 ila 1 arasında değer alır.

B) Emülsiyonları kararlı hâle getirmek için kullanılır.

C) Molekülleri hidrofilik ve lipofilik kısımları içerir.

D) Bazı zamklar ve jelatinler emülgatör olarak kullanılır.

E) HLB değeri arttıkça sudaki çözünürlükleri artar.

12. Aşağıdakilerden hangisi iyi formülize edilmiş emülsiyon formundaki bir ilacın özelliklerinden biri olamaz?

A) Oda sıcaklığında kararlı hâlde kalmalıdır.

B) Yeterli miktarda emülgatör içermelidir.

C) Yeterli viskoziteye sahip olmalıdır.

D) Dispers faz büyük damlacıklardan oluşmalıdır.

E) Görünümü ve kokusu kabul edilebilir olmalıdır.

13. Aşağıdakilerden hangisi iyi formülize edilmiş süspansiyon formundaki bir ilacın özelliklerinden biri olamaz?

A) Çöken partiküller çalkalanma ile kolayca dağılmalıdır.

B) Tadı, kokusu ve görünümü hoş olmalıdır.

C) Dağılan katı partiküllerin çökme hızı yüksek olmalıdır.

D) Gerektiğinde steril olarak hazırlanabilmelidir.

E) Zaman içerisinde tekdüzeliğini korumalıdır.

4. ÖĞRENME BİRİMİ

YARI KATI VE KATI İLAÇLAR

KONULAR

4.1. KREM, MERHEM, JEL VE MACUNLAR

4.2. SUPOZİTUVARLAR, PUDRALAR VE KAPSÜLLER

NELER ÖĞRENECEKSİNİZ?

- Krem, merhem, jel ve macun üretimi
- Supozituvar hazırlama
- Pudra üretimi
- Kapsül formülasyonu ve kapsül doldurma

TEMEL KAVRAMLAR

- Deplasman faktörü
- Fitil
- Kapsül
- Lokal
- Pat
- Pomat
- Sıvağ
- Supozituvar

HAZIRLIK ÇALIŞMASI

Çeşitli krem, merhem, jel ve macun yapısındaki ilaçları sınıfa getiriniz. Sınıfa getirdiğiniz preparatları spatula yardımıyla bir miktar kâğıt üzerine yayarak dokusunu, yağ ve su içeriklerini inceleyiniz.

4.1. KREM, MERHEM, JEL VE MACUN

Kremler, merhemler, jeller ve macunlar yarı katı preparatlar olarak tanımlanır. Belli bir viskoziteye sahip olan bu preparatlar deriye ya da mukozaya uygulanır. Yarı katı preparatlar etken maddenin lokal yolla uygulanması ya da deri yoluyla emilmesi için tasarlanabileceği gibi deriyi örtmek ve korumak için de kullanılabilir.

Vücudun en büyük organı olan deri vücudu dış etkilerden korur, su kaybını önler. Terlemeyle vücut sıcaklığını dengeler ve bazı atıkların dışarı atılmasını sağlar, yarı geçirgen bir yapıya sahiptir. Küçük moleküller, uygun koşullarda deriden emilir. İlaçların deriden emilmesine **perkütan absorpsiyon** denir.

Deri yoluyla ilaç uygulamanın avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Uygulamanın kolay olması
- Etken maddenin ilk geçişte karaciğere uğramaması
- Sindirim sisteminde bozunan etken maddelerin kullanılabilmesi
- İstenmeyen herhangi bir etki görüldüğünde dozajın deriden uzaklaştırılabilmesi

Deri yoluyla ilaç uygulamanın dezavantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Alerji ve irritasyon riski taşıması
- Derinin düşük geçirgenliğe sahip olması
- Bazı etken maddelerin deri yoluyla emilememesi

4.1.1. Krem

Yağ ve su olmak üzere en az iki fazın emülgatör yardımıyla bir araya getirilmesiyle oluşan preparatlardır (Görsel 4.1). Etken maddeler krem içinde emülsiyon ya da süspansiyon hâlinde dağılmıştır. Kremler tercih edilen emülgatöre bağlı olarak yağ içinde su emülsiyonu ya da su içinde yağ emülsiyonu şeklinde üretilebilir.

Görsel 4.1: Krem

Yağ içinde su emülsiyonu (yağlı krem) şeklindeki kremler, genellikle doğal emülgatörler (balmumu, lanolin, yün alkolleri) yardımıyla elde edilir. Yüksek viskoziteli, kremsi beyaz ya da yarı saydamdır. Bu tür kremlerin yumuşatıcı özellikleri yüksektir.

Su içinde yağ emülsiyonu (yağsız krem) şeklindeki kremler sentetik emülgatörler (sentetik mumlar: makrogoller, setomakrogoller) yardımıyla elde edilir. Beyaz renkli, akışkan ve pürüzsüz yapılıdır. Bu tür kremlerde etken madde çok hızlı emilir.

4.1.2. Merhem

Etken maddenin kolayca alınabilmesi ya da dozajın ayarlanabilmesi için kullanılan, fizyolojik etkisi olmayan maddelere **sıvağ** (taşıyıcı) denir. Merhemler (pomatlar), yağlı bir sıvağ içinde etken madde veya maddelerin çözünmesi ya da disperse edilmesiyle hazırlanan preparatlardır (Görsel 4.2).

Görsel 4.2: Merhem

Çoğu merhem (içerdiği sıvağın türüne bağlı olarak) ciltte yağlı bir his bıraktığı için bazı kişiler merhem kullanmaktan hoşlanmayabilir. Diğer yarı katı dozaj formlarına göre içerdikleri etken madde deriden daha yavaş emilir. Kapatıcı ve koruyucu etkileri yüksektir.

4.1.2.1. Merhemlerin Sınıflandırılması

Merhemler dermatolojik, oftalmik, rektal, vajinal ve nazal kullanım için üretilebilir ancak en yaygın türü dermatolojik merhemlerdir. Dermatolojik merhemlerin epidermik, endodermik ve diadermik merhemler olmak üzere üç ayrı türü bulunur.

a) Epidermik Merhemler

Etkilerini derinin en dış katmanında gösteren merhemlerdir. İçerdikleri etken maddeler deriye ya hiç nüfuz etmez ya da çok az nüfuz eder. Epidermik merhemler, hidrokarbon ya da mum türevi sıvağlar kullanılarak üretilir.

b) Endodermik Merhemler

Etkilerini derinin iç katmanlarında gösteren merhemlerdir. İçerdikleri etken maddeler epidermik merhemlere göre cilde daha iyi nüfuz eder. Lanolin, domuz yağı, bitkisel yağ gibi sıvağlar kullanılarak üretilir.

c) Diadermik Merhemler

Bu tür merhemler sistemik etkiler gösterir. İçerdikleri etken maddeler deriye kolayca nüfuz eder ve sistemik dolaşıma katılır. Suda çözünen sıvağlar kullanılarak üretilir.

Görevlerine göre merhemler dokuz grupta sınıflandırılır.

a) Antiseptik merhemler

Mikroorganizmaların ve mantarların sebep olduğu enfeksiyonlarda kullanılır. Göz merhemleri genellikle antiseptik merhemlerdir. Bu tür merhemlerde neomisin, penisilin, sülfonamid gibi antibiyotikler kullanılır.

b) Antipruritik merhemler

Derideki kaşıntıyı gidermek amacıyla kullanılır. Yapısında mentol, kafur ve fenol bulunur.

c) Keratolitik merhemler

Derinin keratin tabakasını soyan merhemlerdir. Akne, kepek, siğil, sedef hastalığı gibi cilt tedavisinde etkilidir. Yapısında ihtiyol, rezorsin, salisilik asit ve kükürt bulunur.

ç) Keratoplastik merhemler

Derinin koruyuculuğunu (keratin tabakasını) artıran merhemlerdir. Yapısında salisilik asit bulunur.

d) Koruyucu merhemler

Deriyi dış etkilerden (soğuk hava, güneş ışınları, kimyasal madde) korur ve nemlendirir. İhtiyaca göre silikon, çinko oksit, vazelin, nişasta, homosalat gibi maddeler kullanılarak yapılır. Bu merhemler, kolay sürülebilmeri için akışkan sıvı formunda üretilir.

e) Sistemik etkili merhemler

Dokuya ulaştıktan sonra etkisini gösteren merhemlerdir. Östrojen, kortizon ve türevlerini içerir.

f) Lokal anestezik merhemler

Deri ve mukozada ani gelişen ağrıları gidermek için kullanılan merhemlerdir. Uygulandığı bölgede geçici uyuşma, duyu kaybı meydana getirir. Bu merhemlerin yapısında benzokain, lidokain ve prilokain gibi etken maddeler bulunur.

g) Analjezik merhemler

Lokal etki gösteren ve ağrı kesici olarak kullanılan merhemlerdir. İltihaplı deride ve romatizma ağrılarında tercih edilir. Diklofenak, kapsikum, metil salisilat, naproksen gibi maddeler kullanılarak üretilir.

ğ) Yumuşatıcı ve nemlendirici merhemler

Deri yüzeyinde bir tabaka oluşturarak derinin nem kaybını önleyen ve deriyi yumuşatan merhemlerdir. Gliserin, lanolin, vazelin, silikon gibi taşıyıcı maddeler kullanılarak merheme bu özellikler kazandırılır.

4.1.2.2. Merhem Üretiminde Kullanılan Sıvağlar

Merhem üretiminde hidrokarbonlar, yağlar, absorbsiyon sıvağları, emülsifiye edici sıvağlar ve suda çözünebilen sıvağlar kullanılabilir.

a) Hidrokarbon Sıvağlar

Çeşitli parafin türevleridir. Suda çözünmez. Genellikle etken maddenin derinin üst tabakalarına etki etmesi istendiğinde tercih edilir. Çit üzerinde yağlı bir tabaka oluşturarak su kaybını engeller. Uygun kıvamlı bir sıvağ oluşturmak için sert, yumuşak veya sıvı parafinler uygun oranda karıştırılarak kullanılır.

b) Yağlı Sıvağlar

Fıstık yağı, zeytinyağı, badem yağı, soya ve mısır yağı gibi bitkisel kökenli yağlar sıvağ olarak kullanılabilir. Bu tür sıvağlar çevre koşullarından etkilenip mikroorganizmaların kolayca üremesine neden olabileği için günümüzde fazla tercih edilmemektedir.

c) Absorbsiyon Sıvağları

Balmumu, yün yağı (lanolin) ve yün alkolleri absorbsiyon sıvağlarına örnektir (Görsel 4.3). Bu sıvağlar suyu absorbe ederek yağ içinde su (w/o) emülsiyonu oluşturur.

Görsel 4.3: Balmumu

ç) Emülsifiye Edici Sıvağlar

Bunlar, suyla karışabilir su içinde yağ (o/w) tipi emülsiyon oluşturur. Deriden kolayca temizlenebilir. Bu nedenle saç derisinde kullanılabilecek merhemlerin üretimi için oldukça uygundur. Anyonik, katyonik ve noniyonik yapılı olabilir.

d) Suda Çözünen Sıvağlar

Polietilen glikoller cildi tahriş etmeyen, stabil, hidrofilik maddelerdir ve sıvağ olarak kullanılabilir. Suda çözünen sıvağlar derideki gözenekleri tıkamaz, kıyafetlerde leke bırakmaz, su ile kolayca temizlenir. Suda çözünen sıvağlarla hazırlanan merhemlerde etken maddenin emilimi daha kolay gerçekleşir.

4.1.3. Jel

Jel yapıcı ajanların uygun bir sıvı ile jelleştirilmesi ile elde edilen harici kullanım için üretilmiş yarı katı preparatlardır. Farmasötik jeller genellikle tek fazlı ve şeffaf görünümlüdür (Görsel 4.4). Jeller uzun süre stabilitesini koruyabilir, kolay uygulanır ve iyi bir görünüme sahiptir. Etken maddenin hızlı ve kolay emilmesini sağlar.

Görsel 4.4: Jel

Jelleştirme ajanları üç boyutlu bir matris oluşturarak sıvı fazı içinde hapseder. Etken madde sıvı fazda çözünmüş olabileceği gibi matris içinde süspansiyon hâlinde bulunabilir. Jelin viskozitesi kullanılan jelleştirme ajanı türüne ve miktarına bağlı olarak değişir. Jelleştirme ajanı kitre, aljinatlar, pektin, jelatin, selüloz türevleri, karbomer, polivinil alkol ve kil olabilir. Jelleştirme ajanları su ile karıştırıldığında (ajanın türüne bağlı olarak topaklanmayı önlemek için) gliserol gibi ıslatıcılar kullanılır.

Jeller hazırlanırken genellikle su dışında kalan bileşenler karıştırılarak yaklaşık 90 ^{0}C sıcaklığa kadar ısıtılır. Su ve suda çözünen bileşenler de ayrı bir kapta karıştırılarak 90 ^{0}C sıcaklığa kadar ısıtılır. Her iki karışım sıcakken karıştırılır ve jel elde edilir.

4.1.4. Macun

Yağlı bir sıvağ (beyaz yumuşak parafin, sıvı parafin, gliserin, müsilaj, sabun) içinde yüksek oranda çözünmemiş katı içeren, harici kullanım için üretilmiş yarı katı preparatlardır. Yüksek oranda katı madde içeriklerinden diğer yarı katı preparatlara göre daha viskozdur. Macunlar uygulandıklarında deri üzerinde yayılmaz, uygulandıkları bölgede kalır. Bu durum etken maddenin cilt üzerinde sadece belirli bir bölgeye (yara, lezyon, plak üzerine) uygulanmasını kolaylaştırır.

Yüksek toz içeriklerinden ötürü yara akıntıları gibi istenmeyen sıvıları absorbe edip deriden uzaklaştırır. Macunlar uygun hazırlandıklarında cilt üzerinde opak, kesintisiz bir tabaka oluşturabilir. Güneşi engellemek, cildin kurumasını (kayakçılarda rüzgar yanığı) önlemek için de uygundur.

Macunlar geleneksel anlayışla (antiseptik, koruyucu ve yatıştırıcı pansuman hazırlamak için) gazlı bez üzerine yayılarak kullanılır.

4.1.5. Yarı Katı Preparatların Bileşimi

Merhemlerin reçete bileşenleri hidrokarbonlar, mineral yağlar, lanolin, polivinil alkol, karbopol, metilselüloz gibi polimerlerin kombinasyonundan oluşur. Merhemlerde yağ oranı %70 kadardır.

Kremler su/yağ veya yağ/su şeklinde hazırlanır. Yağ/su tipi kremler deri ile daha uyumludur. Kremlerin reçete bileşenleri yağlar, emülgatör, su, kıvam verici ve koruyucu maddelerdir. Kremlere nem tutucu, parfüm ve renklendirici maddeler de eklenir.

Jel formundaki ilaç etken madde, jelleştirme ajanı, çözücü ve boyar maddeler, akışkanlık ajanları gibi yardımcı ajanlardan oluşur.

SIRA SİZDE 1

Hacmen %40 oranında sıvı parafin içeren bir merhemden 250 mL üretmek için kaç mL sıvı parafin gerekir? Hesaplayınız.

SIRA SİZDE 2

Formülasyonu aşağıda verilen kremden 300 gram hazırlamak için formülasyondaki her bir maddeden kaçar gram kullanmak gerekir? Hesaplayınız.

Materyal No	Materyal Adı	Kütlece Yüzde
1	Sıvı parafin	16
2	Stearik asit	2
3	Setil alkol	4
4	Gliserin monostearat	2
5	Emülgatör	4
6	Gliserin	9
7	Su	63

4.1.6. Yarı Katı Preparatların Hazırlanma Yöntemleri

Yarı katı preparatlar oda sıcaklığında (soğukta) ya da eriterek (sıcakta) hazırlanabilir.

a) Soğukta Hazırlama

Formülasyondaki sıvağ/sıvağlar, oda sıcaklığında sıvı ya da yarı katı ise tek fazlı bir preparat hazırlanacaksa ya da küçük ölçekli üretim yapılacaksa bu yöntem tercih edilir.

Yarı katı bileşen havana ya da cam levha üzerine alınır birden fazla yarı katı varsa ikiye katlama tekniği (bileşenin karışım hacmi iki katına çıkacak şekilde azar azar eklenmesi) ile spatula kullanılarak karıştırılır. Varsa sıvı bileşenler yarı katı bileşen içinde çukur açılarak azar azar eklenir ve sıvı cebi oluşturmamaya dikkat edilerek karıştırılır. Katı bileşenler eşit tanecik boyutuna ulaşıncaya ve yeterince ince oluncaya kadar öğütülür ya da ezildikten sonra ikiye katlama tekniği kullanılarak karışıma eklenir. Mümkün olduğunca homojen bir karışım elde edilinceye kadar spatula ya da havaneli ile karıştırılır.

b) Sıcakta Hazırlama

Formülasyondaki sıvağ/sıvağlar, oda sıcaklığında katı ise etken madde sıvağın eriyiğinde çözünüyorsa çok fazlı bir preparat hazırlanacaksa ya da büyük ölçekli üretim yapılacaksa bu yöntem tercih edilir.

Yağlar ve yağda çözünen bileşenler ile su ve suda çözünen bileşenler ayrı ayrı kaplarda ısıtılarak homojen karışımlar elde edilir. Yağ fazı ısıtılırken önce erime sıcaklığı en yüksek olan bileşen su banyosunda eritilir. Daha sonra diğer bileşenler erime sıcaklığına göre eklenir. Eğer sıcaklık 60 ^{0}C'un üzerindeyse emülgatörün denatüre olmaması için karışım soğutulur. Yağda çözünen diğer bileşenler eklendikten sonra homojen bir karışım elde edilinceye kadar karıştırılır. Çözünmeyen katılar ikiye katlama tekniği ile karışıma eklenir.

Su içinde yağ emülsiyonu elde edilecekse su üzerine yağ aynı sıcaklıkta karıştırılarak yavaş yavaş ilave edilir. Yağ içinde su emülsiyonu elde edilecekse yağ üzerine su aynı sıcaklıkta yavaş yavaş karıştırılarak eklenir.

SIRA SİZDE 3

Aşağıda yarı katı preparatlarla ilgili cümleler verilmiştir. Cümle doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

1. ☐ Yarı katı preparatlar genellikle deri ve mukozaya uygulanır.

……
.....

2. ☐ Yağsız kremlerin yumuşatıcı özellikleri yüksektir.

……
.....

3. ☐ Merhemler etken maddenin yağlı bir sıvağ içinde çözünmesi ya da dağılması ile hazırlanır.

……
.....

4. ☐ Diadermik merhemler etkilerini derinin en dış katmanında gösterir.

……
.....

5. ☐ Jeller etken maddenin kolay ve hızlı emilmesini sağlar.

……
.....

1. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Çinko Kremi

Bu uygulamada sizden çinko oksit içeren krem hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Çinko oksit kremi hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, mezür, pipet, havan, havaneli, spatula, cam kavanoz ve kapağı, etiket, formülasyondaki materyaller.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 Tablet İçin Miktarı (g)
1	Çinko oksit	32 g
2	Kalsiyum hidroksit	0,045 g
3	Oleik asit	0,5 mL
4	Yerfıstığı yağı	32 mL
5	Lanolin	8 g
6	Saf su	ym

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.

3. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.

4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak, mezür ya da pipetle ölçerek alınız.

5. 1 ve 2. materyalleri havana alıp homojen oluncaya kadar karıştırınız.

6. 3 ve 4. materyalleri de havana ekleyiniz. Homojen oluncaya kadar dairesel hareketlerle karıştırmaya devam ediniz.

7. Karıştırmaya devam ederken 5. materyali havana ekleyiniz. Homojen oluncaya kadar dairesel hareketlerle karıştırınız.

8. Karışımın toplam kütlesi 100 gram oluncaya kadar karıştırmaya devam ederken yeterli miktarda suyu havana azar azar ekleyiniz.

9. Karışım homojen bir hâl alınca uygun bir kavanoza alıp etiketleyiniz. Etikete kremin adını, oda sıcaklığında ve loş bir yerde saklaması gerektiği bilgisini ve üretim tarihini yazınız.

10. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Materyalleri tartarak ve ölçerek aldı.	5	10	15	20
3	Karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Hazırladığı ürünü etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

2. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Hidrofil Merhem

Bu uygulamada sizden hidrofil merhem hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Hidrofil merhem hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, su banyosu, termometre, baget, spatül, üç adet beher, etiket, uygun boyutlu kavanoz ve kapağı ve formülasyondaki materyaller.

Süre: İki ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 Tablet İçin Miktarı (g)
1	Beyaz vazelin	25
2	Stearil alkol	25
3	Propilen glikol	12
4	Sodyum lauril sülfat	1
5	Metil paraben	0,025
6	Propil paraben	0,015
7	Saf su	37

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.

2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.

3. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.

4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak alınız.

5. 1, 2 ve 6. materyalleri uygun bir beher içine alınız ve su banyosunda 70 ^{0}C sıcaklığa kadar karıştırarak ısıtınız (Karışım A).

6. 3, 4 ve 5 ve 7. materyalleri farklı bir beher içerisinde 70 ^{0}C sıcaklığa kadar karıştırarak ısıtınız (Karışım B).

7. Karışım B'yı karışım A üzerine yavaş yavaş karıştırarak ilave ediniz.

8. Nihai karışım soğuyuncaya kadar karıştırmaya devam ediniz.

9. Karışımı uygun bir kaba doldurup etiketleyiniz. Etikete merhemin adını, oda sıcaklığında ve loş bir yerde saklaması gerektiği bilgisini ve üretim tarihini yazınız.

10. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Materyalleri tartarak aldı.	5	10	15	20
3	Karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Hazırladığı ürünü etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

3. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Çinko Oksit Jeli

Bu uygulamada sizden çinko oksit içeren jel hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek öğretmeninizin belirlediği sürede tamamlayınız. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Çinko oksit içeren jel hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, baget, spatül, üç adet beher, etiket, uygun boyutlu kavanoz ve kapağı ve formülasyondaki materyaller.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	1000 gram Jel İçin Miktarı (g)
1	Çinko oksit	100
2	Jelatin	150
3	Gliserin	400
4	Saf su	350

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak alınız.
5. Bir beherde yaklaşık 300 mL saf su üzerine 2. materyali azar azar ilave ederek çözünüz (Karışım A).

6. 1 ve 3. materyalleri havanda homojen bir hâl alıncaya kadar karıştırınız (Karışım B).

7. Karışım B'yi karışım A üzerine azar azar ilave ederek homojen bir karışım elde ediniz.

8. Suyun geri kalanı ile havanı yıkayıp yıkama suyunu nihai karışıma ekleyiniz.

9. Hazırladığınız jeli uygun bir kaba doldurup etiketleyiniz. Etikete jelin türünü, oda sıcaklığında ve loş bir yerde saklaması gerektiği bilgisini ve üretim tarihini yazınız.

10. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Materyalleri tartarak aldı.	5	10	15	20
3	Karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Hazırladığı ürünü etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

4. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Çinko Oksit ve Salisilik Asit Macunu

Bu uygulamada sizden çinko oksit ve salisilik asit macunu hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Çinko oksit ve salisilik asit macunu hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, su banyosu, havan ve tokmağı, spatül, etiket, uygun boyutlu kavanoz ve kapağı ve formülasyondaki materyaller.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 gram Macun için Miktarı (g)
1	Çinko oksit	24
2	Salisilik asit	2
3	Nişasta	24
4	Beyaz yumuşak parafin	50

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak alınız.

5. 4. materyali sıcak su banyosuna koyarak eritiniz.

6. 1, 2 ve 3. materyalleri bir havanda homojen oluncaya kadar ezerek karıştırınız. Karıştırma işlemini hep aynı yönde ve dairesel hareketlerle yapınız.

7. Tamamen erimiş olan 4. materyali azar azar havandaki karışıma ekleyerek mümkün olduğunca homojen bir karışım elde ediniz.

8. Karışımı uygun bir kaba doldurup etiketleyiniz. Etikete macunun türünü, oda sıcaklığında ve loş bir yerde saklaması gerektiği bilgisini ve üretim tarihini yazınız.

9. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Materyalleri tartarak aldı.	5	10	15	20
3	Karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Hazırladığı ürünü etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

4.2. SUPOZİTUVAR, PUDRA VE KAPSÜL

Supozituvar yarı katı, pudra ve kapsül ise katı ilaç preparatlarıdır.

4.2.1. Supozituvar

Vücut boşluklarına uygulanan yarı katı preparatlardır (Görsel 4.5). Halk arasında **fitil** de denir. Uygulandıktan sonra supozituvarın yapısında bulunan sıvağ vücut sıcaklığında erir ya da uygulandığı bölgedeki sıvılarda çözünür. Böylece etken madde serbest kalır. Supozituvarlar genellikle rektal yolla kullanılır.

Görsel 4.5: Supozituvar

Supozituvar uygulamasının tercih edildiği durumlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Ağız yoluyla ilaç alamayan hastalarda
- Etken maddenin sindirim kanalında bozunduğu durumlarda

4.2.1.1. Supozituvarların Sınıflandırılması

Kullanım yerlerine göre supozituvarlar rektal, vajinal ve üretral supozituvar şeklinde sınıflandırılabilir.

Rektal Supozituvar: Yaygın biçimde kullanılır. Ağırlıkları yetişkinler için yaklaşık 2 gram, çocuklar için ise 1 gramdır. Sistemik ya da lokal etkileri için kullanılabilir.

Vajinal Supozituvar: Genellikle damla ya da oval şekilli 3 ila 5 gram ağırlığındadır.

Üretral Supozituvar: Genellikle sıvağ olarak kakao yağı kullanılarak elde edilir. Erkekler için 125 mm boyunda 4 gram ağırlığında, kadınlar için 50 mm boyunda 2 gram ağırlığında üretilir.

Etkilerine göre supozituvarlar lokal ve sistemik etkili olabilir.

Lokal Etkili Supozituvarlar: Özellikle rektal supozituvarlar hemoroid tedavisinde lokal etkileri için yaygın biçimde kullanılır.

Sistemik Etkili Supozituvarlar: Supozituvarlar ateş düşürücü ve ağrı kesici gibi sistemik etkiler için kullanılabilir.

4.2.1.2. Supozituvar Üretiminde Kullanılan Sıvağlar

Supozituvarlar sıvağ, yardımcı maddeler ve etken maddenin uygun teknikle bir araya getirilmesi ile hazırlanır.

Supozituvarlarda yağlı sıvağlar, sentetik ve yarı sentetik sıvağlar, iyonize olmayan yüzey aktif maddeler ve suda çözünebilen sıvağlar kullanılır.

Yağlı sıvağlar: Kakao yağı, hidrojenlenmiş yer fıstığı, soya, ayçiçek ve fındık yağı yağlı sıvağlara örnektir. Üretimde kakao yağı kullanılacaksa ısıtma ve soğutma işlemleri yavaş yavaş yapılmalı erime sıcaklığının çok üzerine çıkılmamalıdır.

Sentetik ve yarı sentetik sıvağlar: Bu gruptaki sıvağlar doymuş yağ asitleri içeren sentetik ve yarı sentetik trigliseritlerdir. Witepsol, massa estarinum, miglyol sentetik ve yarı sentetik sıvağlara örnektir.

İyonize olmayan yüzey aktif maddeler: Polioksietilen stearat gibi yağ asidi esterleridir. Piyasada farklı ticari isimlerle bulunur.

Suda çözünebilen sıvağlar: Polietilen glikol türevleri ve gliserin/jelatin/su karışımı, gliserin/sabun karışımı bu tür sıvağlara örnektir. Suda çözünen sıvağlar etken maddenin daha hızlı emilmesini sağlar.

4.2.1.3. Supozituvarlar Üretimi

Supozituvar üretiminde emülgatörler, su tutucu ve sıvı bağlayıcılar, viskozite arttırıcılar, çözücüler, mekanik direnç ajanları, boyalar, antioksidanlar en çok kullanılan yardımcı maddelerdir. Gereken maddeler, formülasyonda belirtilen oranlara göre hesaplanıp alınır. **Elle ve az miktarda ürün elde etmek istendiğinde gereken supozituvar sayısının bir fazlasına göre hesap yapılır.**

Supozituvarlar; yuvarlama, basınçla kalıplama, eritilip kalıplama yöntemleri ile ya da otomatik makinelerle hazırlanabilir.

Yuvarlama yöntemi: Küçük miktarlarda ürün elde etmek için kullanılan, elle yapılan soğuk hazırlama yöntemidir. Soğuk üretim yapıldığından sıcakta bozunan etken maddeler için uygun bir yöntemdir.

Toz hâlindeki maddeler havanda ya da pilül tahtası üzerinde karıştırıldıktan sonra az miktarda sıvağ eklenip homojenlik sağlanıncaya kadar karıştırılır. Geriye kalan sıvağ azar azar karışıma eklenir. Elde edilen homojen kütle silindir hâline getirilir. Uygun boyutlarda kesilip yağlı kâğıda sarılır.

Basınçla kalıplama yöntemi: Bir diğer soğuk hazırlama yöntemidir. Karışım yuvarlama yöntemindeki gibi hazırlanır. Şekil verme işlemi ise vidalı ya da pistonlu kalıplar kullanılarak yapılır.

Eritilip kalıplama yöntemi: Etken maddenin erimiş sıvağ ya da uygun bir çözücü içinde süspansiyon hâlinde dağıtılması ilkesine dayanır. Etken maddenin çözünmesi istenmez. Etken madde suda çözünmüyorsa suda çözünen sıvağ içerisinde dağılması, aksi hâlde yağlı sıvağlarda dağılması sağlanır.

Katı veya yarı katı formdaki maddeler sıvağ içinde kararlı bir süspansiyon oluşturmuyorsa yüzey aktif maddeler kullanılır. Bu yöntemde sıvağ ısıtılıp sıvı hâle getirildikten sonra tekrar ısıtılmamalıdır. Sıvağın tekrar ısıtılması durumunda azalan viskozite nedeniyle süspansiyon hâlindeki maddeler çökerek ayrışır.

Supozituvar karışımı hazırlandıktan sonra genellikle iki parçadan oluşan kalıplara dökülür. Supozituvarın kalıptan kolay çıkması için kalıp sıvı parafin, gliserin ya da badem yağı gibi uygun bir madde ile yağlanır. Sıvı karışım soğuduğunda hacmi küçülür. Bu nedenle karışım kalıba dökülürken taşacak şekilde dökülür. Supozituvar kalıptan çıkarılmadan önce fazla kısımlar kazınarak uzaklaştırılır.

Otomatik makinelerle hazırlama: Günümüzde supozituvarlar ısıtma, karıştırma ve kalıplama işlemlerini otomatik yapan makineler yardımıyla hazırlanır. Otomatik makineler sıvı karışımı kalıp yerine alüminyum tabakalara döker. Böylece kalıplama ve ambalajlama işlemleri aynı anda tamamlanmış olur.

4.2.1.4. Deplasman Hesabı

Supozituvarlar hazırlanırken sıvağa eklenen etken ve yardımcı maddeler sıvağ hacmini değiştirir. 1 g sıvağın yerini tutan etkin maddenin miktarına **deplasman faktörü** ya da **yer tutma değeri** denir. Deplasman faktörü **f** ile gösterilir. Sıvağa eklenen maddelerin sıvağ hacmini ne kadar değiştirdiği eklenen maddenin yoğunluğuna bağlıdır. Gerekli sıvağ miktarı aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplanır. Eşitlik yardımıyla hesaplama yapılmadan önce sadece sıvağ ile bir supozituvar kalıplanarak kütlesi ölçülür. Bu kütle **boş kalıp kütlesi** olarak adlandırılır.

$$M = S - [(f_1 g_1) + (f_2 g_2) + \cdots + (f_n g_n)]$$

M: Gerekli sıvağ kütlesi (g) **f:** Etken/yardımcı madde için deplasman faktörü

S: Boş kalıp kütlesi (g) **g:** Etken/yardımcı madde kütlesi (g)

Örnek 1

Materyal No	Materyal Adı	1 Supozituvar İçin Miktarı (g)
1	Prokain	0,6
2	Kakao yağı	ym

Yukarıda formülasyonu verilen reçete örneğine göre bir adet supozituvar için gerekli sıvağ (kakao yağı) kütlesini hesaplayıp beş adet supozituvar hazırlamak için gereken prokain ve kakao yağı kütlesini belirleyiniz (Prokain için deplasman faktörünü 0,8; boş kalıp kütlesini 2 gram alınız.).

Çözüm

Önce bir adet supozituvar için gereken sıvağ kütlesi hesaplanır.

$$M = S - [(f_1 g_1) + (f_2 g_2) + \cdots + (f_n g_n)]$$

$$M = 2 - [0{,}8 \times 0{,}6]$$

$$M = 1{,}52\ gram$$

Beş adet supozituvar istendiğinden altı adet için hesap yapılır.

Gereken prokain kütlesi 6 x 0,6 = 3,6 gram; kakao yağı kütlesi 6 x 1,52 = 9,12 gram olarak belirlenir.

SIRA SİZDE 4

Materyal No	Materyal Adı	1 Supozituvar İçin Miktarı (g)
1	Aspirin	0,1
2	Parasetamol	0,2
3	Witepsol H15	ym

Yukarıda formülasyonu verilen reçete örneğine göre bir adet supozituvar için gerekli sıvağ (witepsol H15) kütlesini hesaplayıp 12 adet supozituvar hazırlamak için gereken aspirin, parasetamol ve witepsol H15 kütlesini belirleyiniz (Sırasıyla aspirin ve parasetamol için deplasman faktörü 0,71 ve 0,75; boş kalıp kütlesini 2 gramdır.).

4.2.2. Pudra

Dahili veya harici kullanım amaçlı hazırlanan kuru, katı farmasötik toza **pudra** denir (Görsel 4.6). Pudralar bitkisel veya hayvansal kaynaklı organik maddeler ya da mineral kaynaklı materyallerden elde edilebilir.

Tozların sıkıştırılabilirlik ve akışkanlık gibi özellikleri partikül şekli ve boyutu, partikül boyutu dağılımı ile doğrudan ilintilidir. Bu nedenle pudralarda partikül şekli, boyutu, boyut dağılımı, sıkıştırılabilirliği ve akışkanlığı test edilir. Pudralarda partiküllerin küresel, boyutlarının mümkün olduğunca birbirine yakın olması ve toz karışımının kolay akması istenir.

Görsel 4.6: Talk pudrası

4.2.2.1. Haricî Pudralar

Haricen kullanılan pudraların kullanımı kolay ve keyiflidir. Cildi nem ve yağdan arındırarak ferahlık hissi verir. Sürtünmeyi ve bakteri üremesini engeller.

Bazı durumlarda ciltteki gözenekleri tıkayabilir. Düşük yoğunluklu tozlar havaya karışarak özellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda solunum güçlüğüne neden olur. Kirlenme olasılıkları diğer dozaj formlarına göre daha yüksektir. Açık yara üzerine uygulanamaz.

Haricî kullanım için üretilen pudraların içeriğinde kullanılan bazı materyaller ve özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Haricî Pudraların İçeriğindeki Bazı Materyaller ve Özellikleri

Materyal	**Özellik**
Bentonit Talk Kaolin Nişasta	Absorbent
Talk Nişasta	Dağıtıcı ve kaydırıcı
Alüminyum stearat Magnezyum stearat Çinko stearat	Cilde tutunma
Talk Çinko oksit	Hafiflik ve kabarıklık sağlama
Borik asit (Günümüzde kullanılmamaktadır.) Kükürt	Antibiyotik
Alüminyum klorür Tannik asit	Sıkıştırıcılar
Kafur Mentol Timol	Antipiretik

Pudra içeriğinde bulunan nişasta organik bir maddedir bu nedenle bakterilerin üremesi için uygun bir ortam sağlar. Talk ve kaolin gibi bazı mineraller, kontamine olmaya eğilimli olduğu için bu bileşenlerin sterilize edilmesi gerekir.

Üretim sırasında tozlar ikiye katlama tekniği kullanılarak karıştırılır.

4.2.2.2. Oral Kullanım İçin Tozlar

Oral kullanım için hazırlanan tozlar içilerek kullanılmaları dışında haricî kullanım için hazırlanan pudralara benzer. Su ile karıştırılarak ya da dilin arkasına dökülüp, yutularak kullanılır (Görsel 4.7).

Görsel 4.7: Oral kullanım için toz

Oral kullanım için hazırlanan tozlar tek dozluk küçük paketler hâlinde (saşe) ya da çok dozlu olarak paketlenebilir. Genellikle çok dozlu tozlarda bir doz 5 gram (yaklaşık bir kaşık) olacak biçimde ayarlanır. Tek dozluk paketlerde ise genellikle doz 200 mg'dır. Tek dozluk paketler maliyeti artıran bir unsur olsa da hastanın doğru dozu alması garantilenir ve kontaminasyon riski ortadan kalkar. Çoklu doz içeren tozlar daha düşük maliyetlidir ancak kontaminasyon riski içerir ve hastanın dozu kaşık ya da ölçek kullanarak ayarlaması gerekir.

Oral tozlar kuru oldukları için sıvı preparatlara göre daha dayanıklıdır. Emilim, kapsül ve tablet gibi diğer katı preparatlara göre daha hızlı gerçekleşir. Bunların yanında oral tozlarda kötü tatları maskelemek, çok kullanımlık paketlerde doz ayarlamak zordur. Bu nedenle güçlü ilaçlar için uygun bir dozaj formu değildir.

Oral kullanım için tozlarda seyreltici olarak genellikle laktoz kullanılır. Bileşenler ikiye katlama tekniği ile bir araya getirilir. Tek bir dozdaki etken madde miktarı ve toplam doz sayısı dikkate alındığında kütle mevcut terazinin ölçüm sınırları içindeyse **tek seyreltme yöntemi** kullanılır. Örneğin minimum 150 mg ölçebilen, 10 mg hassasiyetli tip II terazi kullanılarak 25 mg furosemid içeren 200 mg'lık dozaj birimlerinde 10 adet üretilmek istendiğinde gereken etken madde kütlesi olan 250 mg terazinin ölçüm sınırları içinde olduğu için tek seyreltme yöntemi tercih edilir. 250 mg furosemid toplam kütle 2000 mg (2 gram) oluncaya kadar laktoz ile tek adımda seyreltilir.

Gereken aktif madde miktarı mevcut terazinin ölçüm sınırından küçükse **çit seyreltme (ardışık seyreltme) yöntemi** ile hazırlanır. Örneğin 1 mg bromokriptin içeren 200 mg'lık doz birimlerinden 10 adet üretilmek istenirse gereken etken madde miktarı (10x1=10 mg) tip II terazinin ölçüm sınırından daha küçüktür. Bu durumda etken madde laktoz kullanılarak 1/20 oranında seyreltilir. 200 mg bromokriptin tartılarak 3800 mg (19x200) laktoz ile karıştırılır. Bu karışımın 200 mg'ı 10 mg bromokriptin içerecektir. Karışımdan 200 mg tartılarak 1800 mg laztoz ile ikinci kez seyreltilerek istenen dozaja erişilir.

SIRA SİZDE 5

Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

absorbent, dayanıklılığı, deplasman faktörü, nişasta, pudra, supozituvar

1. Vücut boşluklarına uygulanan yarı katı preparatlara …… denir.
2. Dahili ve harici kullanılabilen tozlara …… denir.
3. Oral kullanım için hazırlanan tozların …… sıvı preparatlara göre daha yüksektir.
4. Pudra üretiminde dağıtıcı olarak talk ya da …… kullanılır.
5. Bir gram etken maddenin yerini tutan sıvağ miktarına ……..…….... denir.

4.2.3. Kapsül

Toz hâlindeki etken ve yardımcı maddelerin sindirim sisteminde ya da vücut sıvılarında çözünen bir dış kabuk içine doldurulması ile elde edilen katı ilaç formudur (Görsel 4.8). Kötü tatları maskelemek için kullanılır.

Görsel 4.8: Kapsüller

Kapsüllerin avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Kötü tatları maskeler.
- Görünümleri güzeldir.
- Sıvı ilaç formlarından daha stabildir.
- Etken maddenin kontrollü salınımına izin verir.
- Tabletlere göre biyoyararlanımları daha yüksektir.
- Tabletlere göre daha az yardımcı madde gerekir ve daha basit ekipmanlarla üretebilir.

Kapsüllerin bazı dezavantajları vardır. Bunlar aşağıdaki gibi sıralanabilir:

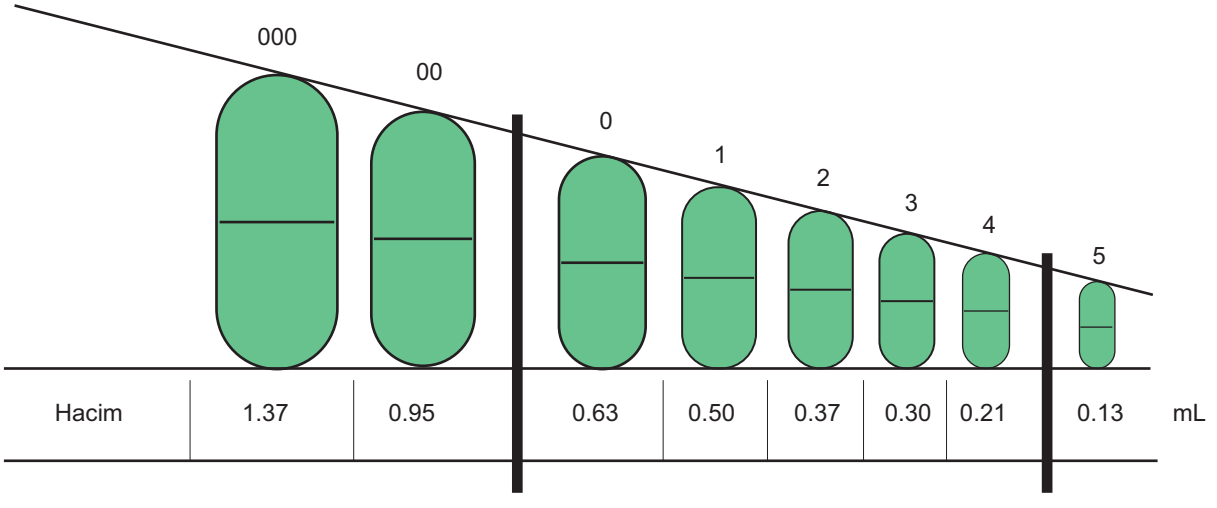
- Yemek borusuna yapışabilir.
- Çocukların kullanımına uygun değildir.
- Jelatin ortamdaki nemden etkilenir ve yapısı değişebilir.
- Jelatin bazı etken maddelerle etkileşebilir.

Sert ve yumuşak kapsül olmak üzere iki temel türü vardır.

4.2.3.1. Sert Kapsül

Toz hâlindeki ilacın iki parçalı ve genellikle jelatinden üretilen sert bir dış kabuğa doldurulması ile elde edilir. Tek dozluk oral tozların gelişmiş versiyonu gibi düşünülebilir. Toz dış kabuk açılıncaya kadar salınmaz. Dış kabuk sindirim sisteminin özel bir bölümünde açılacak biçimde formülize edilebilir. Böylece etken maddenin bozunması engellenebileceği gibi doğrudan etki edeceği bölgeye de gönderilebilir.

Sert kapsüller değişik hacimlerde üretilir ve kapsül hacimlerine göre numaralandırılır. Kapsül numaraları ve hacimleri Şekil 4.1'de verilmiştir.



Sekil 4.1: Kapsül numaraları ve hacimleri

Sert kapsüllerin dış kabuğu belli bir viskozitedeki jelatin çözeltisine metal çubukların daldırılması ile üretilir. Kalıp işlevi gören soğuk metal çubukları jelatin ile kaplanır. Kaplama %15-%18 nem içeriğine sahip olacak biçimde kurutulur. Kuruyan kapsüller kesilerek kalıptan ayrılır ve traşlanır.

Kapsül içeriği toz, granül ya da pelet formundadır. Formülasyonda etken madde yanında glidantlar, sürtünme önleyiciler, dağıtıcılar ve yüzey aktif maddeler gibi yardımcı maddeler de yer alabilir.

Hazırlanan karışım genellikle otomatik makinelerde, istenilen doz kapsülün uzun kısmına doldurulup kapak kısmı kapatılarak üretilir. Sert kapsüllerin elle doldurulması da mümkündür.

4.2.3.2. Yumuşak Kapsül

Yağ ya da yağda çözünmüş maddelerin yumuşak bir çeper ile kaplanması ile elde edilir (Görsel 4.9). Küresel oval ve silindir şekilli olabilir.

Görsel 4.9: Yumuşak kapsül

Yumuşak kapsüllerin dış kaplaması genellikle jelatin, su, boya, aroma, gliserin ya da sorbitol ile hazırlanır. Hazırlanan karışım sıcakken levha hâlinde getirilir. İki yumuşak jelatin levha ısıtılmış döner bir kalıba gönderilir. Kalıbın içine yerleştirilmiş bir enjeksiyon sistemi, istenen dozu hassas biçimde kalıbın içindeki yumuşak levhalar arasına enjekte eder. Döner kalıp döndükçe levhalar doldurulur, kesilir ve mühürlenir. Levhalar arasına enjekte edilen dozaj kapsüle üç boyutlu bir yapı kazandırır.

Yumuşak kapsüller oral kullanıma uygun yağ bazlı ya da yüksek oranda yağ içeren sıvı preparatların hasta tarafından kolay kullanılabilecek, hijyenik ve tek dozluk birimler hâlinde üretilebilmesine izin verir. Kötü tatları maskeler. Jel kaplamanın formülasyonu ayarlanarak ilacın sindirim sisteminin istenen bölümüne ulaştırılmasına izin verir.

SIRA SİZDE 6

Kapsüllerin avantajlarından dört tanesini yazınız.

.....

.....

.....

.....

SIRA SİZDE 7

Materyal No	Materyal Adı	1 Kapsül İçin Miktarı (mg)
1	Kodein fosfat	10
2	Laktoz	190

Yukarıdaki formülasyona göre 10 adet sert kapsül üretmek için gereken etken madde standart tip II terazi ile tartılabilir mi? Eğer tartılamazsa formülasyonun doğru biçimde uygulanabilmesi için hangi yöntem kullanılmalıdır?

5. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Sabunlu Gliserin Supozituvarı

Bu uygulamada sizden sabunlu gliserin supozituvarı hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Sabunlu gliserin supozituvarı hazırlamak.

Araç Gereç: Su banyosu, hassas terazi, spatül, baget, beher, kapsül, supozituvar kalıbı, sıvı parafin, pamuk, alüminyum yapraklar ya da yağlı kâğıt.

Süre: İki ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	1 Adet Supozituvar için Miktarı (g)
1	Gliserin	3
2	Sodyum karbonat monohidrat	0,04
3	Stearik asit	0,2
4	Saf su	0,5

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyon 4 gramlık kalıplar için optimize edilmiştir. Bu nedenle deplasman hesabı gerektirmez.
4. Formülasyon bir adet supozituvar içindir. Üreteceğiniz supozituvar miktarının bir fazlasına göre materyal miktarlarını hesaplayınız.
5. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak alınız.

6. 2. materyali 4. materyal içerisinde çözüp kabın ağzını saat camı ile örtüp su banyosunda 70 ^{0}C sıcaklığa kadar ısıtınız (Karışım A).

7. 3 ve 4. materyalleri ayrı ayrı kapsüller içine koyarak su banyosunda 70 ^{0}C sıcaklığa kadar ısıtınız.

8. 3. materyali sıcakken karışım A üzerine ilave derek sabunlaşma tamamlanıncaya kadar karıştırınız.

9. Sabun karışımının üzerine 4. materyali ilave ediniz. Gaz çıkışı duruncaya ve karışım berrak bir hâl alıncaya kadar (karışım su banyosundayken hava kabarcığı oluşumuna izin vermeyecek şekilde) karıştırmaya devam ediniz.

10. Kalıpları sıvı parafine batırılmış bir miktar pamuk yardımıyla yağlayınız.

11. Erimiş karışımı, üzerinde bir miktar fazlalık kalacak şekilde kalıplara dökünüz.

12. Kalıp soğuyunca varsa fazlalıkları dikkatlice kazıyıp supozituvarları kalıptan çıkarınız.

13. Supozituvarları alüminyum yaprak ile sarıdıktan sonra sıvı parafine batırıp çıkarınız ve hava almayacak biçimde paketleyiniz.

14. Karışımı uygun bir kaba doldurup etiketleyiniz. Etikete supozituvarın türünü, oda sıcaklığında ve loş bir yerde saklaması gerektiği bilgisini ve üretim tarihini yazınız.

15. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretim adedine göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Supozituvarı kalıpladı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

6. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Magnezyum Trisilikat Tozu

Bu uygulamada sizden, oral kullanım için magnezyum trisilikat tozu hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Oral kullanım için magnezyum trisilikat tozu hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, spatül, havan, renkli cam şişe ve kapağı, etiket ve formülasyondaki materyaller.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 gram Toz için Miktarı (g)
1	Magnezyum trisilikat	25
2	Toz tebeşir	25
3	Ağır magnezyum karbonat	25
4	Sodyum bikarbonat	25

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.

4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak alınız.
5. Materyalleri artan hacim sırasına göre havana koyup homojen oluncaya kadar karıştırınız.
6. Toz karışımını renkli cam şişeye doldurup etiketleyiniz. Etikete ürünün türünü, üretim tarihini yazınız. "Oral kullanım içindir." ibaresini ve son kullanma tarihinin üretim tarihinden itibaren üç ay dolduğu bilgisini de ekleyiniz.
7. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretim adedine göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Ürünü etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

7. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

İbuprofen Kapsül

Bu uygulamada sizden ibuprofen kapsül hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İbuprofen kapsül hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, mezür, spatül, cam kapsül, boş jelatin kapsüller, formülasyondaki diğer materyaller.

Süre: İki ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	10 Kapsül çin Miktarı (g)
1	İbuprofen	2
2	Stearik asit	0,02
3	Mısır nişastası	ym

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Darası alınmış mısır nişastasının bulk (serbest) hacmini ve kütlesini ölçerek bulk yoğunluğunu (d_b) hesaplayınız (İsterseniz nişastası için serbest yoğunluğu 0,63 g/cm^3 alabilirsiniz.).
4. Üreteceğiniz kapsül adedini (n), kullanacağınız jelatin kapsül hacmini (V) ve ibuprofen kütlesini (m_i) göz önünde bulundurarak gereken mısır nişastasının gram cinsinden kütlesini (m) aşağıdaki eşitlik yardımıyla hesaplayınız.

$$m = nVd_b - m_i$$

5. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
6. Formülasyondaki 3. materyalden hesapladığınız miktarda diğer materyallerden ise gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak alınız.
7. Tüm materyalleri cam kapsül içinde homojen oluncaya kadar karıştırınız.
8. Karışımı boş jelatin kapsülün uzun kısmına doldurunuz.
9. Jelatin kapsüllerin kapağını kapatınız.
10. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretim adedine göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Kapsülleri doldurdu.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

A) Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

☐ **1.** İlaçların deriden emilmesine perkütan absorpsiyon denir.

……
……

☐ **2.** Deriye uygulanan ilaçların avantajlarından biri de istenmeyen bir etki görüldüğünde ilacın deriden uzaklaştırılabilmesidir.

……
……

☐ **3.** Yağlı krem üretiminde sentetik emülgatörler kullanılır.

……
……

☐ **4.** Yağlı bir sıvağ içinde yüksek oranda katı madde içeren yarı katı preparatlara jel denir.

……
……

☐ **5.** Supozituvar üretiminde kullanılan sıvağların vücut ısısında erimesi ya da vücut sıvılarında çözünmesi gerekir.

……
……

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

çözünmesi, emülsifiye edici, sıcak, stabil, soğuk, yumuşak

1. Yarı katı preparatlar küçük ölçekte üretilecekse …… hazırlama yöntemi tercih edilir.

2. Saçlı deriye uygulanması gereken merhemlerde …… sıvağlar kullanılır.

3. Jeller uzun süre …… kalabilen preparatlardandır.

4. Supozituvarlarda etken maddenin sıvağ içinde …… istenmez.

5. Yağ ya da yağda çözünmüş maddelerin yumuşak bir çeper ile kaplanmasıyla …… kapsül elde edilir.

C) Aşağıdaki soruların doğru cevaplarını işaretleyiniz.

1. Aşağıdakilerden hangisi yarı katı ilaç formlarından biri değildir?

A) Jel

B) Krem

C) Macun

D) Merhem

E) Pudra

2. Aşağıdaki maddelerden hangisi jelleştirme ajanı olarak kullanılabilir?

A) Etanol

B) Jelatin

C) Yağ asidi esterleri

D) Gliserin

E) Talk

3. I. İstenmeyen sıvıları absorbe etmesi

II. Deri üzerinde yayılmaması, uygulandıkları bölgede kalması

III. Koruyucu ve örtücü bir tabaka oluşturması

Yukarıdakilerden hangileri macunların özelliğidir?

A) Yalnız I **B)** Yalnız II **C)** I ve II **D)** II ve III **E)** I, II ve III

4. Kütlece %60 oranında yumuşak parafin içeren bir merhemden 150 gram hazırlamak için kaç gram yumuşak parafin gerekir?

A) 60 **B)** 70 **C)** 80 **D)** 90 **E)** 100

5. Aşağıdakilerden hangisi yarı katı preparatların hazırlanmasında sıcakta hazırlama yönteminin tercih edilme nedenlerinden biri olamaz?

A) Absorbsiyon sıvağlarının kullanılması

B) Sıvağın oda sıcaklığında katı hâlde olması

C) Etken maddenin sıvağ içinde çözünmesi

D) Hazırlanacak preparatın çok fazlı olması

E) Çok miktarda ürün hazırlanmak istenmesi

6. Aşağıdaki tabloda kullanım yerlerine ve etkilerine göre supozituvar türleri ve açıklamaları verilmiştir.

	Supozituvar Türü	**Açıklama**
I	Rektal supozituvar	En yaygın kullanılan supozituvar türüdür. Lokal ya da sistemik etkili olabilir.
II	Vajinal supozituvar	Damla ya da oval şekillidir.
III	Üretral supozituvar	Küre şeklinde üretilir.
IV	Lokal etkili supozituvar	Lokal etki gösterir.
V	Sistemik etkili supozituvar	Sistemik etki gösterir.

Verilen bilgilere göre hangi supozituvar türüne ait açıklama yanlıştır?

A) I **B)** II **C)** III **D)** IV **E)** V

7. Supozituvar üretiminde kullanılan sıvağlarla ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Sentetik yapılı olabilir.

B) Doğal yağlar kullanılabilir.

C) Suda çözünen türleri vardır.

D) Etken maddeyi çözmesi gerekir.

E) Vücut sıcaklığında erimesi beklenir.

8. Supozituvarlar elle üretilecekse madde miktarlarının üretilmek istenen supozituvardan bir fazlasına göre hesaplanmasının temel sebebi nedir?

A) Yedek ürün bulundurmak istenmesi

B) Kalıplama sırasında fazladan materyal kullanılması

C) Bazı ürünlerin kalıptan düzgün çıkmaması

D) Analiz için numuneye ihtiyaç duyulması

E) Deplasman hesabının hatalı yapılması

9. Nötral katı yağ sıvağı içinde deplasman faktörü 1,1 olan 0,06 gram kodein fosfat içeren ve boş kalıp ağırlığı 1 gram olan supozituvarlardan 9 adet üretilmek isteniyor. **Bir adet fazla supozituvar üretecek biçimde deplasman hesabı yapıldığında toplam kaç gram sıvağ gerekir?**

A) 0,34 **B)** 0,66 **C)** 6,66 **D)** 7,34 **E)** 9,34

10. Aşağıdakilerden hangisi harici pudraların avantajlarından biridir ?

A) Cildi nem ve yağdan arındırması

B) Ciltteki gözenekleri tıkama olasılığı

C) Havaya karışıp solunum güçlüğüne neden olması

D) Kontaminasyon riskinin yüksek olması

E) Açık yaralara uygulanamaması

11. Aşağıdakilerden hangisi kapsüllerin dezavantajlarından biridir?

A) Kötü tatların kolayca maskelenmesi

B) Sıvı ilaçlardan daha stabil olması

C) Yemek borusuna yapışma ihtimalinin olması

D) Daha az yardımcı maddeye ihtiyaç duyulması

E) Etken maddenin kontrollü salınımına izin vermesi

12. Yarı katı preparatlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

A) Cilde uygulanmasına sıvağ denir.

B) Sistemik etki göstermezler.

C) Yağ bazlı olanlar hızlı etki gösterir.

D) Saçlı deriye ve mukozaya uygulanamaz.

E) Macunlar yüksek oranda katı bileşen içerir.

13. Aşağıdakilerden hangisi yumuşak kapsüllerin avantajlarından biri değildir?

A) Doldurma ve kapatma ayrı işlemler hâlinde uygulanır.

B) Yağ içeriği yüksek preparatların kolay kullanımını sağlar.

C) Tek kullanımlık ve hijyenik bir dozaj biçimidir.

D) Sıvı formlara göre daha dayanıklıdır.

E) Kötü tat ve kokuları etkin biçimde maskeler.

5. ÖĞRENME BİRİMİ

TABLET ÜRETİMİ

KONULAR

5.1. TABLET BİLEŞİMİ HAZIRLAMA

5.2. YAŞ VE KURU GRANÜLASYON

5.3. TABLET VE KAPLI TABLET ÜRETİMİ

NELER ÖĞRENECEKSİNİZ?

- Tablet formunda ilaçların bileşimi
- Granül hazırlama teknikleri
- Kaplı ve kaplı olmayan tablet üretimi

TEMEL KAVRAMLAR

- Bağlayıcı
- Dağıtıcı
- Dolgu maddesi
- Doz
- Kaydırıcı
- Kuru granülasyon
- Yaş granülasyon

HAZIRLIK ÇALIŞMASI

Tabletler tüm dünyada en çok kullanılan ilaç formudur. Bu durumun nedenleri neler olabilir? Arkadaşlarınızla tartışınız.

5.1. TABLET BİLEŞİMİ HAZIRLAMA

Toz hâlindeki etken ve yardımcı maddelerin homojen olarak karıştırılıp sıkıştırılmasıyla elde edilen oral katı dozaj formuna **tablet** (hap) denir (Görsel 5.1). Tablet; tüketimi kolay, tutarlı ve dayanıklı bir dozaj formu olduğu için yaygın biçimde kullanılmaktadır.

Görsel 5.1: Tablet çeşitleri

İlaç etken maddesi, doğal kaynaklardan veya sentezleme yoluyla elde edilir. Etken maddenin kimyasal yapısı, özellikleri ve hangi hastalığın tedavisinde kullanılacağı araştırmalarla belirlenir. Hastalık için kullanılmadan önce gerekli bilimsel incelemeler yapılır, izinler alınır.

Tabletler ilaç grupları arasında en önemli ve en büyük yeri işgal eder. Günümüzde hekimler tarafından yazılan reçetelerdeki ilaçların üçte ikisi tablet formundadır. Hasta kullanımına sunulan başarılı tablet dozajının özellikleri şöyle sıralanabilir:

- ✓ Tabletin büyüklüğü ve şeklinin uygunluğu
- ✓ Ambalaj içinde bulunması
- ✓ Taşınmasının kolay olması
- ✓ Hasta tarafından rahat yutulabilmesi
- ✓ Yutulduktan sonra kolay çözünmesi
- ✓ Uygun bir maliyetle üretilmesi ve satılması

5.1.1. Tablet Bileşimi

Tablet formülasyonunda pek çok farklı madde bulunur. Tablet formülasyonunda yer alan etken madde dışındaki maddelerin (yardımcı maddeler) tanımları ve özellikleri farmakopelerde yer alır. Özel bir sebebi yoksa farmakopelerde özellikleri verilen yardımcı maddeler kullanılır. Bu maddeler tablet hacminin ya da kütlesinin büyük bir kısmını oluşturur. Yardımcı maddelerin genellikle inert olması beklenir. Tablet üretiminde kullanılan yardımcı maddeler formülasyondaki fonksiyonlarına göre dolgu maddeleri, bağlayıcılar, parçalayıcılar, kaydırıcılar, yağlayıcılar, pigmentler ve aromalar şeklinde sınıflandırılır.

Dolgu Maddeleri: Bu maddelere **seyrelticiler** de denir. Tabletin kolay kullanılabilmesi için elle tutulabilecek kadar büyük, yutulabilecek kadar da küçük olması gerekir. Genellikle tablet formülasyonlarındaki doz (etken madde miktarı) oldukça küçüktür. Tabletin istenilen boyutlarda üretilebilmesi için dolgu maddeleri eklenir. Çoğu tablette dolgu maddesi tablet miktarının büyük kısmını oluşturur ve tabletin fiziksel ve kimyasal özelliklerini önemli oranda etkiler. Kullanılan dolgu maddeleri etken ve diğer yardımcı maddelerle uyumlu olmalı, üretim sürecini zorlaştırmamalıdır. En çok kullanılan dolgu maddesi laktozdur. Nişasta, kalsiyum sülfat dihidrat, selüloz gibi maddeler de dolgu maddesi olarak kullanılır.

Bağlayıcılar: Tablet formülasyonundaki tozların granülasyonu ya da doğrudan tablet basımı sırasında birbirine yapışması için formülasyona eklenen maddelerdir. PVP (polivinilpirolidon), nişasta, jelatin ve sukroz yaygın kullanılan bağlayıcılardır.

Parçalayıcılar: Bu maddelere **dağıtıcılar** da denir. Yutulduktan sonra tabletin kolayca parçalanarak aktif bileşenleri serbest bırakması için formülasyona parçalayıcılar eklenir. Nişasta, selüloz, guar reçinesi sık kullanılan dağıtıcı maddelerdir.

Kaydırıcılar: Bu maddelere **akış yardımcıları** veya **glidantlar** da denir. İmalat süresince toz karışımının akış özelliklerini iyileştiren maddelerdir. Nişasta, talk, magnezyum stearat ilaç üretiminde kullanılan kaydırıcılardan bazılarıdır.

Yağlayıcılar: Bu maddelere **lubrikantlar** da denir. İmalat sürecinin sıkıştırma aşamasında sürtünmeyi engelleyerek tozun zımbaya yapışmasını engeller. En başarılı yağlayıcı maddeler magnezyum stearat, stearik asit ve sıvı parafindir.

Pigment ve Aromalar: Tabletin görünümünü ve tadını iyileştirmek, diğer tabletlerden ayırt edilmesini sağlamak için pigmentler ve aromalar kullanılır.

Bu maddeler dışında tablet formülasyonlarında ıslatıcılar, pH düzenleyiciler gibi küçük miktarda (minör) maddeler de bulunur.

SIRA SİZDE 1

Tablet formundaki bir ilacın sahip olması gereken özelliklerden dört tanesini yazınız.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

5.2. YAŞ VE KURU GRANÜLASYON

Bir tozun ya da toz karışımının **granül** denilen küçük topakçıklar hâline getirilmesine **granülasyon** denir. Granüller doğrudan bir dozaj formu olarak kullanılabileceği gibi tablet ve kapsül üretiminde de kullanılır (Görsel 5.2). Tablet ve kapsül üretiminde kullanılacak granüllerin çapı genellikle 0,2 ila 2 mm arasında değişir. Doğrudan bir dozaj formu olarak kullanılacak granüllerin çapı ise genellikle 2 ila 4 mm arasındadır.

Görsel 5.2: Kapsül içeriğini oluşturan granüller

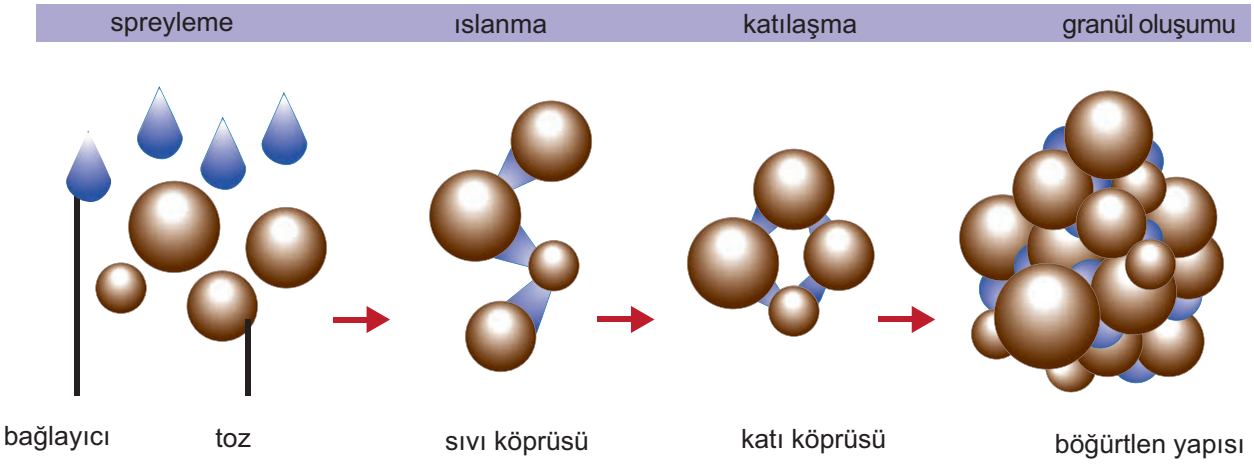
Granülasyon işleminin sağladığı yararlar şunlardır:

- ✓ Toz karışımının bileşenlerine ayrışmasını (segresyon) engeller.
- ✓ Toz karışımının akış özelliklerini iyileştirir.
- ✓ Toz karışımının sıkıştırılabilirlik özelliklerini iyileştirir.
- ✓ Tanecik şekillerinin ve çaplarının tek tür olmasını sağlar.
- ✓ Üretim sürecinde tozların etrafa saçılmasını ve çapraz kontaminasyon riskini azaltır.
- ✓ Nem çeken (higroskopik) toz karışımlarının yapışarak sert bir katıya dönüşmesini engeller.

Geleneksel tablet ve kapsül üretiminin bir parçası olan granülasyon işlemi yaş (ıslak) ve kuru granülasyon olmak üzere iki farklı yolla yapılır.

a) **Yaş Granülasyon:** Geleneksel yollarla yapılan yaş granülasyon işleminde etken ve yardımcı maddeler öğütülür, oluşan tozlar bağlayıcı bir çözeltide ıslatılır. Kullanılan sıvının toksik olmaması, formülasyondaki maddelerle etkileşmemesi ve uçucu olması istenir. Yaş kütle geniş gözenekli bir elekten geçirilir ve yaş granüller elde edilir. Elde edilen yaş granüller tepsilerde ya da akışkan yataklı kurutucularda kurutulduktan ve elendikten sonra kullanıma hazırdır.

Yaş granülasyon sırasında sıvı bileşen katı hâldeki toz partikülleri arasında sıvı köprüsü oluşturur. Karıştırma ve buharlaşma süreçleri ile katı partiküller birbirine daha sıkı kenetlenir ve katı köprüsü meydana getirir. Kurutma işlemi tamamlandığında yapısı böğürtlene benzeyen gözenekli granüller elde edilir. Yaş granülasyonda granül oluşum mekanizması Şekil 5.1'de verilmiştir.



Şekil 5.1: Yaş granülasyonda granül oluşum mekanizması

Yaş granülasyon için pek çok farklı yöntem geliştirilmiştir. Düşük kesmeli, yüksek kesmeli ve akışkan yataklı granülasyon yöntemleri geleneksel yöntemlerdir. Bu yöntemlerin yanında daha modern yaş granülasyon teknikleri de geliştirilmiştir.

Düşük Kesmeli Granülasyon: Toz karışımı, ıslatılarak düşük kesme kuvvetine sahip karıştırıcıda karıştırılır. Islak karışım elekten geçirilir, kurutulur, öğütülüp elenir.

Yüksek Kesmeli Granülasyon: Düşük kesmeli granülasyona benzer. Ancak bu yöntemde yüksek kesme kuvvetine sahip daha gelişmiş karıştırıcılar kullanılır.

Akışkan Yataklı Granülasyon: Toz karışımı hava akımı ile oluşturulan akışkan yatak üzerindeyken spreyleme yöntemiyle ıslatılır. Islak karışım akışkan yatak içinden sıcak hava geçirilerek kurutulur.

Buhar Granülasyonu: Bağlayıcı olarak sıvı yerine buhar kullanılır.

Nem Etkinleştirmeli Kuru Granülasyon: Klasik yöntemdeki gibi ıslak karışım hazırlanır. Islak karışım silikon dioksit ya da mikrokristalin selüloz gibi yüksek oranda nem çeken maddeler yardımıyla kurutulur.

Termal Yapışma Granülasyonu: Islak karışım elde etmek için daha az sıvı karışımı kullanılır. Granülasyon sürecini hızlandırmak için ısıdan yararlanılır. Bu yöntemde bağlayıcı seçimi kritiktir.

Eriyik Granülasyonu: Düşük erime sıcaklığına (50 °C - 90 °C) sahip katı hâldeki bağlayıcıların toz karışımına eklenmesi ve karışımın bağlayıcının erime sıcaklığının üzerine kadar ısıtılması ile yapılır.

Dondurularak Granülasyon: Islak karışım sıvı azot üzerine püskürtülerek donmuş katı parçacıklar elde edilir. Sıvı azotun süblimleştirilmesi ile granüller oluşur.

Köpük Granülasyon: Bağlayıcı içeren sıvı karışım köpük jeneratörü ile köpürtülerek toz karışımın üzerine püskürtülür.

Ters Islak Granülasyon: Kuru toz karışımının sıvı içine daldırıldığı granülasyon tekniğidir.

Yaş granülasyon işlemi uzun zaman alan ve pahalı bir işlem olmasına rağmen pek çok formülasyonda kullanılabilir ve istenen kalitede granüller elde edilir. İlaç üretiminde en çok kullanılan granülasyon yöntemidir.

b) Kuru Granülasyon: Formülasyonu oluşturan toz karışımının basınç uygulanarak granüllere dönüştürüldüğü yöntemlerdir. Granüller iki farklı yöntemle elde edilebilir.

Briket Yöntemi: Daha eski olan ilk yolla granül elde etmek için toz karışımı briket denilen büyük tabletler (genellikle 25 mm çapında 10-15 mm kalınlığında) hâlinde preslenir. Daha sonra briketler öğütülüp elenerek istenen boyutta granüller elde edilir.

Silindir Yöntemi: Briket yöntemine göre daha modern olan bu yöntemde döner silindirler kullanılır. Döner silindirlerden geçirilen kuru toz yatay şeritler hâlinde katı yapılara dönüşür. Bu katılar öğütülüp elenerek istenen boyutta granül elde edilir.

Kuru granülasyon yaş granülasyona göre daha az zaman alan daha basit bir yöntem olmasına rağmen daha az kullanılmaktadır. Özellikle neme ve ısıya duyarlı formülasyonlarda bu yöntem tercih edilir.

SIRA SİZDE 2

Aşağıda tablet ve granülle ilgili cümleler verilmiştir. Cümle doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

1. ☐ Toz ya da granül hâlindeki karışımların sıkıştırılması ile elde edilen katı formdaki ilaçlara tablet denir.

.....

2. ☐ Tabletler en dayanıklı ilaç formlarından biridir.

.....

3. ☐ Tabletin istenilen büyüklükte üretilebilmesi için formülasyona eklenen maddelere bağlayıcılar denir.

.....

4. ☐ Granülasyon ile toz karışımları daha homojen ve akışkan hâle gelir.

.....

5. ☐ Yaş granülasyon kısa zaman alan ve ucuz bir yöntemdir.

.....

1. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Elek Analizi ile Tozların İnceliğinin Belirlenmesi

Bu uygulamada sizden bir toz numunesi üzerinde elek analizi yapmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi laboratuvar uygulamaları süreçlerine göre tozların/granüllerin boyut dağılımını elek analizi ile belirlemek.

Araç Gereç: 1.400, 355, 180 ve 125 µm (sırasıyla 14, 45, 80, 120 mesh) açıklığa sahip analitik elekler, elek altı tavası, elek kapağı, çalkalayıcı, hassas terazi, yeterli miktarda toz ya da granül.

Süre: İki ders saati.

Uygulamanın Yapılışı

1. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Analiz sırasında 1.400, 355, 180 ve 125 µm gözenek açıklığına sahip elekler kullanılacaktır. Analiz edeceğiniz toz ya da granülün özelliklerine göre farklı gözenek açıklıklarına sahip farklı sayıda elek kullanabilirsiniz. Kullanacağınız eleklerin numaralarını gözenek açıklığı yukarıdan aşağı doğru azalacak şekilde Tablo 5.1'e kaydediniz. Tablo 5.1'deki uygun satıra elek altı tavasını da ekleyiniz.
3. Hassas terazide 50 gram toz ya da granül numunesi tartınız.
4. Temiz ve kuru analitik elekleri ve elek altı tavasını hassas terazide tartarak her bir eleğin ve elek altı tavasının darasını belirleyip Tablo 5.1'deki uygun yere yazınız.
5. En büyük gözenek açıklığına sahip olan elek en üstte olmak kaydıyla gözenek açıklıkları üstten alta doğru azalacak şekilde elekleri birleştiriniz. En alta elek altı tavasını takınız.
6. En üstteki eleğe tarttığınız numuneyi boşaltınız ve eleğin kapağını kapatınız.
7. Laboratuvarda çalkalayıcı varsa eleği çalkalayıcıya koyarak 10 dakika boyunca çalkalayınız. Çalkalayıcı yoksa eleme işlemini dairesel ve düşey hareketlerin kombinasyonuyla yeterli süre boyunca elle yapınız.
8. Eleme işlemi tamamlanınca elek kapağını açarak elekleri dikkatli biçimde birbirinden ayırınız. Her bir eleğin kütlesini içinde biriken numuneyle birlikte tartıp Tablo 5.1'deki Dolu Elek Kütlesi sütununa kaydediniz. Aynı işlemi elek altı tavası için de yapınız.

9. Tablo 5.1'de her bir elek ve elek altı tavası için dolu elek kütlesinden elek darasını çıkararak numune kütlesini belirleyip Numune Kütlesi sütununa yazınız.

Tablo 5.1: Elek Analizi Tablosu

Elek No	Elek Darası (g)	Dolu Elek Kütlesi (g)	Numune Kütlesi (g)	Kütlece Yüzde (%)
		Toplam Kütle		

10. Numune Kütlesi sütunundaki değerleri toplayarak toplam kütleyi belirleyiniz. Her bir elek ve elek altı tavası için numune kütlesini toplam kütleye bölüp sonucu 100 ile çarparak kütlece yüzdeleri hesaplayınız.

Tablo 5.2: Tozların Sınıflandırılması

Sınıflandırma	**Açıklama**
Kaba toz	Numune kütlesinin en az %50'si 355 numaralı elekten geçmez.
Orta derecede ince toz	Numune kütlesinin en az %50'si 180 ve 355 numaralı eleklerde toplanır.
İnce toz	Numune kütlesinin en az %50'si 125 ve 180 numaralı eleklerde toplanır.
Çok ince toz	Numune kütlesinin en az %50'si 125 numaralı elekten geçer.

11. Numuneyi Tablo 5.2'ye göre sınıflandırarak kütlece yüzde dağılımları ile birlikte raporlayınız.

12. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Eleme işlemini yaptı.	5	10	15	20
3	Eleklerde biriken madde kütlelerini ölçtü.	5	10	15	20
4	Kütlece yüzde dağılımına göre numuneyi sınıflandırdı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

2. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Tozların Serbest ve Sıkıştırılmış Yoğunluğu

Bu uygulamada sizden bir toz numunesinin serbest (bulk) ve sıkıştırılmış (tap) hacimlerini ölçerek tozun bulk ve tap yoğunluğunu, sıkıştırılabilirlik oranı ve Hausner (Hausnır) indeksini hesaplayarak akışkanlık özelliğini belirlemeniz beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi laboratuvar uygulamaları süreçlerine göre tozların bulk ve tap hacimlerini ölçerek tozun bulk ve tap yoğunluğunu, sıkıştırılabilirlik oranı ve Hausner indeksini hesaplayarak akışkanlık özelliğini belirlemek.

Araç Gereç: Tap yoğunluğu test cihazı, hassas terazi, tap yoğunluğu test cihazı ile uyumlu 100 ve 250 mL'lik mezür, toz hâlinde ilaç numunesi.

Süre: İki ders saati.

Uygulamanın Yapılışı

1. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Bulk ve tap yoğunluğunu belirlemek için bir miktar toz örneği alınız. Toz örneğini hassas terazide tartınız. Tartım sonucunu (m) kaydediniz.
3. Numune kütlesi 100 gramdan fazla ise 250 mL'lik mezüre koyarak 2 mL hassasiyetle hacmini belirleyiniz. Numune kütlesi 100 gramdan az ise numuneyi 100 mL'lik mezüre koyarak hacmini 1 mL hassasiyetle ölçünüz. Ölçtüğünüz hacmi bulk hacim (V_0) olarak kaydediniz.
4. Numune kütlesini (m) bulk hacme (V_0) bölerek bulk yoğunluğunu belirleyiniz. Sonucu bulk yoğunluk (d_0) olarak kaydediniz.
5. Numuneyi içeren mezürü tap yoğunluk test cihazına takınız (Bazı cihazlarda mezür ağzının tıpa ile kapatılması gerekebilir.). Test cihazını 3 mm yükseklikten dakikada 250 vuruş yapacak biçimde ayarlayınız. Cihazı çalıştırarak 10, 500 ve 1.250 vuruş yaptığında mezürdeki toz hacmini okuyup sırasıyla V_{10}, V_{500} ve $V_{1.250}$ olarak kaydediniz.
6. Numune kütlesi 100 gramdan fazlaysa ve V_{500} ile $V_{1.250}$ arasındaki fark 2 mL ya da daha az ise ölçtüğünüz son hacmi tap hacim (V_f) olarak kaydediniz. Fark 2 mL'den fazla ise ölçümler arasındaki fark 2 mL ya da daha az oluncaya kadar 1.250 vuruş aralıklarla işlemi tekrarlayınız. Numune kütlesi 100 gramdan az ise V_{500} ve $V_{1.250}$ arasındaki farkın 1 mL ya da daha az olması durumunda son ölçülen hacmi tap hacim (V_f) olarak kaydediniz. Aksi hâlde ölçümler arasındaki fark 1 mL ya da daha az oluncaya kadar 1.250 vuruş aralıklarla işlemi tekrarlayınız.
7. Numune kütlesini (m) tap hacme bölerek tap yoğunluğu (d_f) belirleyiniz.

8. Aşağıdaki eşitlikler yardımıyla sıkıştırılabilirlik oranı (C_I) ve Hausner indeksini (H_I) hesaplayarak Tablo 5.3'e göre tozun akış özelliğini belirleyiniz.

$$C_I = \frac{V_0 - V_f}{V_0} \times 100 \qquad H_I = \frac{V_f}{V_0}$$

Tablo 5.3: Sıkıştırılabilirlik Oranı ve Hausner İndeksine Göre Tozların Akış Özelliği

Sıkıştırılabilirlik Oranı (%)	Hausner İndeksi	Akış Özelliği
1-10	1,00-1,11	mükemmel
11-15	1,12-1,18	iyi
16-20	1,19–1,25	makul
21-25	1,26-1,34	yeterli
26-31	1,35-1,45	kötü
32-37	1,46-1,59	çok kötü
>38	>1,60	çok çok kötü

9. Numunenin bulk ve tap yoğunluğunu, sıkıştırılabilirlik oranı, Hausner indeksi ve tozun akış özelliğini test koşulları ile birlikte raporlayınız.

10. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Numunenin bulk yoğunluğunu hesapladı.	5	10	15	20
3	Numunenin tap yoğunluğunu hesapladı.	5	10	15	20
4	Sıkıştırılabilirlik oranı ve Hausner indeksine göre numunenin akış özelliğini belirledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

5.3. TABLET VE KAPLI TABLET ÜRETİMİ

En yaygın dozaj formlarından biri olan tabletlerin farklı türleri vardır. Toz ve granüllerin zımba makinesinde sıkıştırılması ile üretilen ve genellikle yutulduğunda midede dağılması beklenen tabletlere **basit tablet** denir. Tabletlerin şeker ya da polimer film ile kaplanması sonucunda **kaplı tabletler** elde edilir. Kaplama işlemi; yutma kolaylığı sağlamak, ilacın tadını ve görünümünü iyileştirmek, dayanıklılığı artırmak, kontrollü salınım sağlamak amacıyla yapılabilir. Basit ve kaplı tabletler dışında efervesan tablet, dilaltı ve çiğneme tabletleri gibi farklı tablet türleri de vardır.

5.3.1. Tablet Üretimi

Tabletler üretilmeden önce formülasyon (tablet bileşimi) hazırlanır. Bileşim, hastalıklara göre belirlenir. Bileşimde kullanılacak etken madde, etken maddenin dozu ve yardımcı maddeler ayarlanır. Kullanılacak dolgu maddesine, bağlayıcıya, dağıtıcıya, diğer minör bileşenlere, tat, renk ve koku maddelerine karar verilir.

Tablet üretimi karıştırma, öğütme, granülasyon ve tablet basımı süreçlerinden oluşur. Karıştırma sürecinde etken madde ve yardımcı maddeler homojen olacak şekilde karıştırılır. Ancak toz karışımını oluşturan partiküller arasında boyut farklılıkları varsa üretim sürecinde ayrışma meydana gelecektir. Ayrışma, doz tekdüzeliğinin sağlanmasını imkansız hâle getirir. Bu nedenle toz tanecik boyutu aynı olacak biçimde öğütülür. Üretim sürecinde, ayrışmayan ve yeterince akışkan bir toz elde edilebiliyorsa toz doğrudan sıkıştırma yoluyla preslenir. Karıştırma ve öğütme ile yeterince homojen bir karışım elde edilemiyorsa ya da tozun akışkanlık özellikleri yeterince iyi değilse toz karışımın granül hâline getirilmesi gerekir. Granülasyon sürecinde bağlayıcı olarak işlev gören bir sıvı, toz hâlindeki karışıma ilave edilerek ya da toz karışım sıkıştırılarak küçük topaklar yani granüller oluşturulur. Granülasyon zaman alan ve maliyeti artıran bir uygulamadır. Bu nedenle üreticiler giderek artan bir oranda doğrudan sıkıştırılabilen tablet formülasyonlarına geçiş yapmaktadır. Doğrudan sıkıştırılabilen toz karışımlar elde etmek için özel olarak üretilen lisanslı yardımcı maddeler giderek daha fazla kullanılmaktadır.

Tablet üretimi, doğrudan sıkıştırılabilir toz ya da granüle tozların zımba denilen özel ekipmanlarla preslenmesi ile son bulur. Elle çalıştırılan basit zımbalar daha çok laboratuvarlarda veya küçük miktarda üretim yapmak için kullanılır (Görsel 5.3). Endüstriyel uygulamalarda ise döner pres makineleri kullanılır. Modern tablet presleri bilgisayar sistemleri ile anlık olarak kontrol edilebilmektedir.

Görsel 5.3: Basit zımba ile tablet basımı

İlaç üretiminde toz, zımba makinesine genellikle yukarıdan yerçekimi yardımıyla akıtılır. Bu nedenle tozların yeterince akışkan olması gerekir. Formülasyonu özenle hazırlanan tozun akışkanlığı ve kalıplanabilirliği nem içeriğinede bağlı olarak değişir. Presleme işleminde tozların nem içeriğinin düşük olması (%2 ila %5) istenir.

Tabletlerin preslenmesi sırasında uygulanan basınç çok önemlidir. Zımba makinesinde uygulanan basınç arttıkça tabletin sertliği de artar. Tabletlerin sertliği arttıkça tabletler sindirim sisteminde daha zor dağılır ve biyoyararlanım azalır. Yeterince sert olmayan tabletler ise dayanıklı değildir. Paketleme, taşıma ve kullanım sırasında kolayca parçalanır ve ufalanır. Bu nedenle tabletlerin fiziksel özellikleri düzenli olarak kontrol edilir.

Tablet basımı sırasında karşılaşılan sorunlardan biri materyalin zımba makinesine yapışmasıdır. Toz veya granülün nem içeriğinin yüksek olması, karışıma yeterince yağlayıcının eklenmemesi veya iyi karışmaması yapışmaya yol açar. Ayrıca granülün yeterli kalitede hazırlanmamış olması, toz karışımın formülasyonundaki sorunlar, zımba makinesinin parçalarının aşınması ya da ayarlarının bozuk olması da yapışmaya neden olabilir.

Tablet, zımba makinesinin kalıbından ayrıldığında tabletin üst kısmının kopması ya da tabletten muhtelif parçaların ayrılmasına **kapak atma** denir. Toz ya da granülün nem içeriğinin düşük olması, bağlayıcı miktarının az olması, toz ya da granülün parçacık dağılımının homojen olmaması ve zımba makinesiyle ilgili sorunlar kapak atmaya neden olabilir.

Tablet üretiminde karşılaşılabilecek bir diğer sorun ise kütle tekdüzeliğinin sağlanamamasıdır. Ortamdaki titreşimler besleme hunisindeki toz akışını etkileyerek kalıba istenenden daha az ya da daha çok toz gönderebilir. Bu durum tablet kütlelerinin birbirinden farklı olmasına neden olur. Tozun akışkanlığının beklenenden düşük olması ve nem içeriğinin istenen seviyede olmaması da kütle tekdüzeliğinin sağlanamamasına yol açar.

SIRA SİZDE 3

Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

basit tablet, kaplı tablet, karıştırma, kaydırıcı, öğütme, kaplı tablet

1. Toz karışımlarının veya granüllerin sıkıştırılması ile elde edilen ve genellikle midede dağılması beklenen ilaçlara ..... denir.
2. Tabletlerin şeker ya da özel polimerlerle kaplanması ile oluşan ilaçlara ..... denir.
3. Tablet üretiminin ilk aşaması olan ..... ilaç bileşimini oluşturan tozların mümkün olduğunca homojen biçimde bir araya getirilmesi için yapılır.
4. İlaç üretiminde kullanılacak maddelerin eşit boyutlu toz hâline getirilmesi için yapılan işleme ..... denir.
5. Tablet basımı sırasında tozların zımba makinesine yapışmaması için ilaç formülasyonuna eklenen maddelere ..... denir.

3. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Potasyum Klorür Tablet

Bu uygulamada sizden potasyum klorür tabletleri hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Potasyum klorür tabletleri hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, V tipi karıştırıcı, zımba makinesi ve formülasyondaki maddeler.

Süre: Bir ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 Tablet İçin Miktarı (g)
1	Potasyum klorür	3
2	Jelatin tozu	15
3	Kroskarmelloz sodyum	0,2
4	Talk	0,5
5	Magnezyum stearat	0,3

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 100 adet tablet için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak alınız.

5. 1, 2 ve 3. materyalleri sırasıyla V tipi karıştırıcıya ekleyin ve 15 dakika karıştırınız.

6. 4 ve 5. materyalleri de karıştırıcıya sırasıyla ekleyin ve 5 dakika daha karıştırınız.

7. 6 mm'lik zımbalar kullanarak 200 mg'lık tabletler basınız.

8. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek tablet miktarına göre gerekli hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Tabletleri bastı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

4. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Vitamin C Efervesan Tablet

Bu uygulamada sizden C vitamini içeren efervesan tabletler hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: C vitamini içeren efervesan tabletler hazırlamak.

Araç Gereç: Etüv, desikatör, 0,8 mm gözenek açıklığına sahip elek, hassas terazi, V tipi karıştırıcı, zımba makinesi ve formülasyondaki maddeler.

Süre: İki ders saati.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	100 Tablet İçin Miktarı (g)
1	Askorbik asit (toz)	11,2
2	Sorbitol (instant)	20
3	Susuz sitrik asit	100
4	Sodyum bikarbonat	58,7
5	PEG-600 (toz)	6,5
6	Limon aroması	1
7	Sodyum siklamat	2,5
8	Sodyum sakkarin	0,1

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.

2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 100 adet tablet için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar hassas terazi ile tartarak alınız.
5. Sodyum bikarbonatı 100 °C sıcaklığa ayarlanmış etüvde 1 saat kurutunuz, desikatörün içinde oda sıcaklığına kadar soğumasını bekleyiniz.
6. Üretim yaptığınız ortamdaki bağıl nemin %30 sınırını aşmaması gerekmektedir. Bunun için gerekli tedbirleri alınız.
7. Tüm bileşenleri sırasıyla V tipi karıştırıcıya ekleyip 15 dakika boyunca karıştırınız.
8. Karışımı 0,8 mm gözenek açıklığına sahip elekten geçiriniz.
9. Karışımı 20 mm'lik zımba kullanarak yüksek sıkıştırma kuvveti ile 2.050 mg'lık tabletler basınız.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek tablet miktarına göre gerekli hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Tabletleri bastı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

5. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Kaplanmamış Tabletlerin Ufalanma Testi

Bu uygulamada sizden kaplanmamış tabletlerin ufalanma (friabilite) testini yapmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi laboratuvar uygulamaları süreçlerine göre kaplanmamış tabletlerin ufalanma testini yapmak.

Araç Gereç: Friabilite test cihazı, hassas terazi, yeterli sayıda tablet.

Süre: Bir ders saati.

Uygulamanın Yapılışı

1. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Bu test sıkıştırılmış ve kaplanmamış tabletlere uygulanır. Test edilecek tabletlerin birim kütlesi 650 mg ya da daha düşükse 6,5 gramdan az olmayacak şekilde bu kütleye en yakın sayıda tablet numunesi alınız. Örneğin tabletin kütlesi 550 mg ise (6,5 ÷ 0,55 = 11,8) 12 adet tablet alınız. Test edilecek tabletlerin birim kütlesi 650 mg'dan fazla ise 10 adet tablet alınız.
3. Tabletleri tozdan arındırarak hassas terazide tartıp tartım sonucunu (m_1) not ediniz.
4. Tamburu cihazdan çıkararak kapağını açınız ve tabletleri tambura yerleştiriniz.
5. Tamburun kapağını kapatıp cihaza yerleştiriniz. Test sırasında tambur kapağının açılmaması ve tamburun düşmemesi için cihazın türüne göre kilit mekanizmasını kapatınız ya da somunu sıkınız.
6. Cihazın çalışma süresini 4 dakikaya ayarlayarak cihazı çalıştırınız.
7. Tambur durduğunda kırılmış ve çatlamış tabletler varsa (efervesan ve çiğneme tabletleri hariç) numune, testi geçememiştir. Testi burada sonlandırıp raporunuzu hazırlayınız.
8. Çatlak ya da kırık tablet yoksa tamburu yerinden sökünüz. Tambur kapağını açıp tabletleri tozdan arındırarak hassas terazide tekrar tartınız. Tartım sonucunu (m_2) not ediniz.
9. Aşağıdaki eşitliği kullanarak ufalanma yüzdesini (%ufalanma) hesaplayınız.

$$\% \text{ ufalanma} = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100$$

10. Efervesan ve çiğneme tabletleri hariç tabletler için ufalanma yüzdesinin %1'den az olması istenir. Hesapladığınız sonuç %1'in üstündeyse numune testi geçememiştir. Sonuç %1'e eşit ya da çok yakınsa test üç kez tekrarlanır ve üç testin ortalamasına göre karar verilir. Efervesan ve çiğneme tabletleri için kırık ve çatlak tabletlerin sayısı ile ufalanma yüzdesini raporlamak yeterlidir. Bu durumu dikkate alarak gerekiyorsa testi iki kez daha tekrarlayınız ya da hesapladığınız sonuca göre raporunuzu hazırlayınız.

11. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Uygun miktarda numune aldı.	5	10	15	20
3	Numunenin başlangıçtaki ve test sonundaki kütlesini belirledi.	5	10	15	20
4	Ufalanma yüzdesini hesaplayıp numunenin testi geçip geçemediğini belirledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

6. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Tablet Sertlik Testi

Bu uygulamada sizden tablet sertlik testi yapmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi laboratuvar uygulamaları süreçlerine göre tabletlerin sertliğini (kırılma kuvvetini) belirlemek.

Araç Gereç: Tablet kırılma kuvveti ölçüm cihazı, 10 adet tablet.

Süre: Bir ders saati.

Uygulamanın Yapılışı

1. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Testi uygulayabilmek için hepsi aynı türden olmak koşuluyla rastgele 10 tablet seçiniz.
3. Tabletlerden birini yazılar ve kırılma işaretini de dikkate alarak sabit çene (örs) üzerine yerleştiriniz.
4. Cihazı çalıştırınız ve tabletin kırılmasını bekleyiniz.
5. Tablet kırıldığı anda cihazın newton (N) birimi ile gösterdiği kırılma kuvvetini not ediniz.
6. 2, 3 ve 4. adımları diğer 9 tablet için de tabletleri örs üzerine aynı biçimde yerleştirerek tekrarlayınız.
7. Ortalama kırılma kuvvetini hesaplayıp tabletlerin örs üzerine yerleştirilme biçimini de belirterek sonucu raporlayınız.
8. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Numuneyi cihaza yerleştirdi.	5	10	15	20
3	Tabletlerin kırılma kuvvetini ölçtü.	5	10	15	20
4	Ortalama kırılma kuvvetini hesapladı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

5.3.2. Kaplı Tablet Üretimi

Tablet gibi farmasötik dozaj formunun üzerinin şeker ya da polimer film tabakası ile örtülmesi işlemine **kaplama** denir. Tabletlerin kaplanmasının nedenleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- ✓ Kötü tat ve kokunun maskelenmesi
- ✓ İlacın daha güzel görünmesinin sağlanması ve marka oluşturma çabası
- ✓ İlaçların hasta tarafından daha kolay yutulmasının sağlanması
- ✓ Tabletin fiziksel ve kimyasal dayanıklılığının artırılması
- ✓ Etken maddelerin mide asidinden korunarak bağırsaklara ulaştırılması
- ✓ Etken maddenin salınımının geciktirilmesi ya da salınım süresinin uzatılması

Kaplı tablet üretimi için şeker kaplama ve polimer film kaplama olmak üzere iki temel yöntem vardır.

a) Şeker Kaplama

19. yüzyılın ortalarından beri uygulanan eski bir yöntemdir. Pürüzsüz ve parlak bir yüzey elde edilinceye kadar tabletler birkaç kat şeker (genellikle sakkaroz) tabakası ile kaplanır (Görsel 5.4). İşlem tava denilen ve bir elektrik motoru ile döndürülen cihazların yardımıyla uygulanır. Günümüzde tavalar; katı ve sıvı madde ilavesi, kurutma için sıcak hava uygulaması, ortamın tozdan arındırılması için ek donanımlar içerir.

Görsel 5.4: Şeker kaplı tabletler

Şeker kaplama düşük maliyetli bir işlemdir. Kötü koku ve tatları örtmek, tablete mukavemet kazandırmak gibi önemli avantajları vardır. Tablet kütlesinin önemli oranda artması, kalifiye elemana ihtiyaç duyulması, zaman alan bir işlem olması ise yöntemin dezavantajlarıdır. İşlem iyi uygulanmazsa beneklenme, portakal kabuğu görünümü, renk kusurları oluşumu gibi sorunlar meydana gelebilir. Bazı durumlarda şeker kaplama aktif bileşenin salınmasını geciktirerek ilacın etkinliğini azaltabilir.

Şeker kaplama için farklı cihazlar ve yöntemler söz konusu olsa da temel olarak altı aşamalı bir süreçle uygulanır.

İlk aşama, tabletlerin yüzeyi sızdırmazlık sağlayan maddelerle ince bir tabaka hâlinde kaplanır. Bu tabaka kaplama işlemi sırasında çekirdek tableti güçlendirir, nemden korur ve aktif bileşenlerin şeker kaplamaya karışmasını engeller. Sızdırmazlık için şellak, selüloz asetat ftalat, polivinil asetat ftalat gibi doğal ya da sentetik polimerik malzemeler kullanılır.

İkinci aşama, alt kaplama aşamasıdır. Bu aşamada tabletler bir ya da birkaç kat şeker ile kaplanır. Alt kaplama laminasyon ve süspansiyon yöntemlerinden biri ile oluşturulur. İşlem sırası değişse de bu yöntemlerle tabletler şeker ve kalsiyum karbonat, talk, titanyum dioksit gibi dolgu maddeleri eklenerek kaplanır.

Üçüncü aşama, tabletlerin pürüzsüzleştirilmesi için yapılır. Yüksek derişimli şeker çözeltisi kullanılarak tabletler pürüzsüz bir hâl alıncaya kadar işlem tekrarlanır. Bu işlem sonunda tablet kütlesi önemli oranda artar.

Dördüncü aşama, tabletlerin boyanması aşamasıdır. Bu aşamada tabletlere istenilen renk tonu elde edilinceye kadar bir ya da birkaç defa boya içeren çözelti uygulanır.

Beşinci aşama, parlatma aşamasıdır. Tabletler parlak görününceye kadar üzerlerine balmumu gibi parlatıcı ajanlar eklenir ve parlatma tavalarında döndürülerek parlatılır. Bu aşamadan sonra kaplanmış tabletler piyasaya sürülmeye hazırdır.

Altıncı aşama olan yazdırma isteğe bağlıdır. Uygun bir boya kullanılarak kaplı tabletlerin üzerine etiket ve logo basılır.

b) Polimer Film Kaplama

20. yüzyılın ortalarından beri uygulanan, tablet yüzeyinin çok ince bir polimer tabakasıyla kaplandığı nispeten yeni bir yöntemdir. Film kaplamanın farklı işlevleri olabilir. Bu işlevler Tablo 5.4'te verilmiştir.

Tablo 5.4: İşlevine Göre Film Kaplamanın Sınıflandırılması

Kaplama İşlevi	Açıklama
Maskeleme Kaplaması	Tabletin kötü tadını ve kokusunu maskeler ya da iyileştirir.
Enterik Kaplama	Tabletin midede çözünmemesini sağlar. Böylece etken madde mide asidinden korunur ve bağırsakta salınır.
Sürekli Salınımlı Kaplama	Etken madde zaman içinde yavaş yavaş salınır.

Polimer film kaplama, şeker kaplamanın getirdiği tüm avantajlara ek olarak etken maddenin salınım kinetiklerinin kontrolüne de izin verir. Ayrıca kaplama çok ince (20 ila 100 µm arasında) olduğu için tablet kütlesini artırmaz. İşlem kısa sürede tamamlanır, tablet üzerindeki baskıları kapatmaz ve otomasyona müsaittir.

Tabletlere polimer film kaplama uygulanabilmesi için öncelikle kaplama çözeltisinin hazırlanması gerekir. Bu çözelti polimer, plastikleştirici, renklendirici ve çözücü içerir. Çözeltinin en önemli bileşeni olan polimer malzemesi olarak etil selüloz, şellak, selüloz asetat trimellitat, selüloz asetat ftalat gibi maddeler kullanılır. Çözelti hazırlandıktan sonra tabletler akışkan yataklı kaplama ekipmanına alınır. Hazırlanan çözelti tabletlerin üzerine özel nozullar yardımıyla püskürtülür. Püskürtme işlemi üstten, alttan ve yanlardan uygulanabilir. Tabletlerin istenen kalınlıkta kaplanabilmesi için püskürtme hızı, nozulların konumu dikkatlice ayarlanır. Daha sonra tabletler sıcak hava kullanılarak kurutulur. Kaplamanın kusursuz olması için sıcaklık ve akış hızı kontrol altında tutulur.

5.3.3. Tablet Kaplamada Kullanılan Ekipmanlar

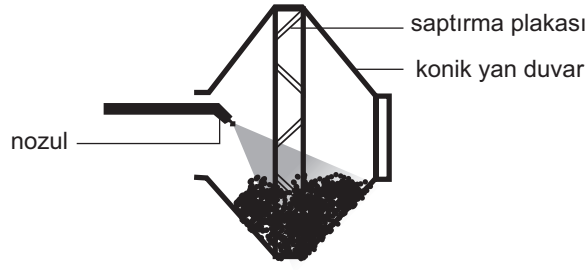
Tablet kaplamada standart tava, delikli tava ve akışkan yataklı sistem kullanılır.

a) Standart Tava

Genellikle 45° açıyla eğimli bir şekilde bir stant üzerinde konumlanmış ve elektrik motoru yardımıyla döndürülen çapı 15-200 cm arasında olan sistemdir. Tava döndürüldükçe tabletler birbirinin üzerinden yuvarlanır ve kayar. Bu hareket kaplamanın eşit dağılmasını sağlar. Günümüzdeki tavalar; kaplama çözeltileri püskürtmek için nozullar, kurutmak için ise sıcak hava sistemleri ile donatılmıştır.

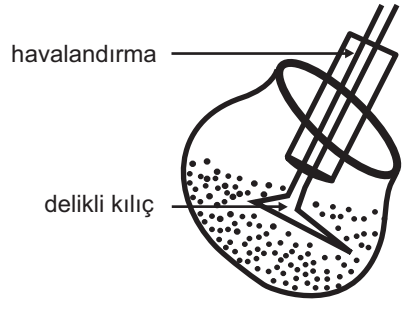
Kaplama kalitesini ve kurutma verimliliğini artırmak için farklı tasarımlara sahip standart tavalar üretilmiştir. Standart tavalar şeker kaplama için kullanılır. Polimer film kaplama için kullanılamaz. Standart tavalar Pellegrini tava sistemi, daldırma kılıç sistemi ve daldırma tüp sistemi şeklinde sınıflandırılır.

Pellegrini tava bölmeli bir yapıya sahiptir (Şekil 5.2). Havanın tava yatağına eşit şekilde dağılması amaçlanmıştır.



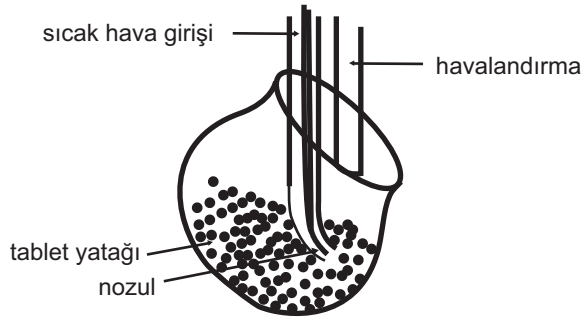
Şekil 5.2: Pellegrini tava

Daldırma kılıç sisteminde tava içinde döndürülen tabletlere kılıç denilen delikli metal bir yapı daldırılır (Şekil 5.3). Kılıç üzerindeki deliklerden sıcak hava göndererek kurutma verimliliğini artırır.



Şekil 5.3: Daldırma kılıç sistemi

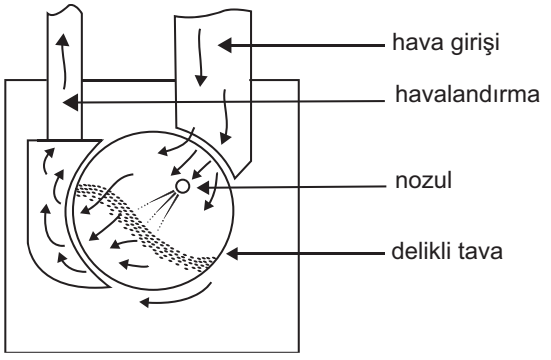
Daldırma tüp sisteminde tabletlerin içine delikli bir tüp daldırılmıştır (Şekil 5.4). Kaplama çözeltisi ve sıcak hava tüp içindeki nozullardan eş zamanlı olarak gönderilir.



Şekil 5.4: Daldırma tüp sistemi

b) Delikli Tava

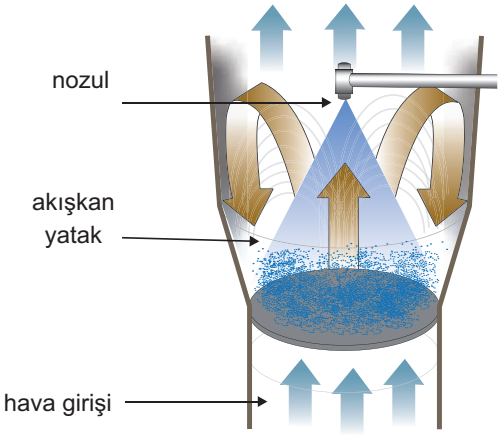
Tabletlerin içinde döndürüldüğü tambur kısmen ya da tamamen delikli bir yapıya sahiptir. Tambur kapalı bir hazne içinde yatay olarak döndürülür. Kaplama çözeltisinin uygulanabilmesi için uygun sistemlerle donatılmış otomasyona uygun cihazlardır (Şekil 5.5). Standart tavaya göre daha verimli ve yüksek kapasitelidir. Şeker ve polimer film kaplama için kullanılabilir.



Şekil 5.5: Delikli tava

c) Akışkan Yataklı Sistem

Hava süspansiyon sistemi olarak da adlandırılan bu cihazlar en verimli kaplama ekipmanlarıdır. Cihaz dikey bir silindir şeklindedir. Tabletler yüklendikten sonra hava kullanılarak tabletlerin hava içinde asılı kalması ve hava ile birlikte hareket etmesi sağlanır. Bu sistemde hava akımı kullanılarak tabletlerin bir tür akışkan olarak davranması hedeflenir. Tabletler hava içinde askıdayken kaplama çözeltisi tabletlerin üzerine püskürtülür (Şekil 5.6). Çözücü, havada hızla buharlaşır ve düzgün bir kaplama tabakası elde edilir. Farklı şekilde tasarlanmış akışkan yataklara kaplama çözeltisi alttan, üstten ve yanlardan püskürtülebilir.



Şekil 5.6: Akışkan yataklı sistem

SIRA SİZDE 4

Aşağıda tablet ve granülle ilgili cümleler verilmiştir. Cümle doğru ise ✓ ile işaetleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

1. ☐ Tabletlerin üzerinin şeker ya da polimer film tabakası ile örtülmesine kaplama denir.

.....

2. ☐ Kaplama işlemi tabletin fiziksel ve kimyasal dayanıklılığını artırır.

.....

3. ☐ Polimer film kaplama tablet kütlesini önemli oranda artırır.

.....

4. ☐ Enterik kaplı tabletlerin kaplamaları midede kolayca çözünecek biçimde tasarlanır.

.....

7. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Tablet Kaplama Çözeltileri

Bu uygulamada sizden tabletleri şekerle kaplamak için gereken çözeltileri ve karışımları hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Şeker kaplı tablet hazırlamak için gereken çözeltileri ve karışımları hazırlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, mezür, baget, spatül, su banyosu, saat camı, plastik torba, formülasyondaki maddeler, karışım hazırlamak ve saklamak için yeterli sayıda ve boyutta cam malzeme, etiket.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar 100 mL ürün için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.
4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar mezürle ölçerek alınız.

Koruyucu Kaplama Çözeltisi İçin Formülasyon		
Materyal No	**Materyal Adı**	**100 mL Çözelti İçin Miktarı**
1	Selüloz asetat ftalat (CAP)	10 g
2	Propilen glikol	3 g
3	Metilen klorür	48 mL
4	Alkol	ym

5. Koruyucu kaplama çözeltisini hazırlamak için formülasyondaki 1 numaralı materyali 3 numaralı materyalin içinde çözünüz. Çözeltiye formülasyondaki 2 numaralı materyali ilave edip karıştırınız. Çözelti hacmini alkol ile 100 mL'ye tamamlayınız.

Alt Kaplama Çözeltisi İçin Formülasyon		
Materyal No	**Materyal Adı**	**100 mL Çözelti İçin Miktarı**
1	Jelatin	2 g
2	Arap zamkı	5 g
3	Şeker	50 g
4	Distile su	23 g
5	Distile su	10 g
6	Distile su	10 g

6. Alt kaplama çözeltisini hazırlamak için küçük bir beherin içine formülasyondaki 1 ve 5 numaralı materyalleri koyunuz (karışım A) ve şişinceye kadar bekleyiniz. Benzer başka bir beherin içinde formülasyondaki 2 ve 6 numaralı materyalleri karıştırınız (karışım B) ve şişinceye kadar bekleyiniz. Formülasyondaki 3 numaralı materyali 4 numaralı materyalin içinde çözünüz. Çözeltiyi 50 °C sıcaklığa ayarlanmış su banyosuna koyup üzerini saat camı ile kapatarak 30 dakika bekleyiniz. Sıcak çözeltiye karışım A ve karışım B'yi ilave edip hava kabarcığı oluşturmadan dikkatlice karıştırınız. Elde ettiğiniz nihai karışımın üzerini saat camı ile kapatıp sıcak su banyosunda bekletiniz.

Alt Kaplama Tozu İçin Formülasyon		
Materyal No	**Materyal Adı**	**100 mL Çözelti İçin Miktarı**
1	Titanyum dioksit	1
2	Şeker (ince toz)	38
3	Talk	61

7. Alt kaplama toz karışımını hazırlamak için formülasyondaki tozlar yeterince ince değilse tozları havanda ezerek inceltiniz. Tüm tozları plastik bir torba içine koyarak iyice karıştırınız ve ince bir elekle eleyiniz.

Düzeltici Kaplama Süspansiyonu İçin Formülasyon		
Materyal No	**Materyal Adı**	**100 mL Çözelti İçin Miktarı**
1	Kalsiyum karbonat	10
2	Mısır nişastası	17
3	Şurup (Kütlece %50 şeker)	73

8. Düzeltici kaplama süspansiyonu hazırlamak için formülasyondaki 1 ve 2 numaralı materyali havanda karıştırınız. Havandaki karışıma formülasyondaki 3 numaralı materyali yavaş yavaş karıştırarak ekleyip mümkün olduğunca homojen bir süspansiyon elde ediniz. **Elde ettiğiniz karışımı ısıtmayınız.**

Renk Kaplama Çözeltisi İçin Formülasyon		
Materyal No	**Materyal Adı**	**100 mL Çözelti İçin Miktarı**
1	Renk verici madde	ym
2	Şeker	85 g
3	Distile su	50 mL
4	Distile su	ym

9. Renk kaplama çözeltisini hazırlamak için formülasyondaki 3 numaralı materyali 85 °C sıcaklığa ayarlanmış su banyosunda ısıtınız ve 2 numaralı materyali ısıttığınız materyal içinde çözünüz. Çözeltiye formülasyondaki 1 numaralı materyalden yeterli miktarda ekleyip karıştırınız. Çözeltinin hacmini distile su ile 100 mL'ye tamamlayınız.

10. Hazırladığınız çözeltileri uygun saklama kaplarına alarak etiketlere çözeltinin türünü ve üretim tarihini yazıp etiketleyiniz.

11. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Hazırlanacak çözelti miktarına göre gereken hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Formülasyona göre çözeltileri hazırladı.	5	10	15	20
4	Çözeltileri uygun saklama kaplarına alarak etiketledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

8. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Tablet Kaplama

Bu uygulamada sizden tabletleri şekerle kaplamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Şeker kaplı tablet hazırlamak.

Araç Gereç: Koruyucu kaplama çözeltisi, alt kaplama çözeltisi (ılık), alt kaplama tozu, düzeltici kaplama süspansiyonu, renk kaplama çözeltisi, kaplama tavası (kazan), kurutma dolabı, yeterli miktarda tablet, talk, toz hâlinde balmumu (ya da karnauba mumu), hassas terazi.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

DİKKAT: Uygulamayı yapabilmeniz için gereken çözeltilerin ve karışımların daha önceden hazırlanmış olması gerekmektedir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz ve kuru olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar mezürle ölçerek ya da hassas terazide tartarak alınız.
4. Yaklaşık 60 gram tablet alınız ve kazana koyunuz. Tabletlerden bir tanesini kıyaslama yapmak için ayırınız.
5. Kazan sıcaklığını 30 °C sıcaklığa ayarlayıp kazanı uygun devirde çalıştırınız.
6. Tabletlerin üzerine yaklaşık 1 mL koruyucu kaplama çözeltisi püskürtürüz ve kuruması için 5-10 dakika bekleyiniz. Tabletler birbirine yapışıyorsa kazana az miktarda talk serpiniz. Koruyucu kaplama uygulamasını üç kez tekrarlayınız.
7. Koruyucu kaplama uygulanmış kazandaki tabletlerin üzerine yaklaşık 1,5 mL ılık alt kaplama çözeltisini mümkün olduğunca homojen biçimde uygulayınız. Kaplamanın kuruması için 5 dakika bekleyiniz. Tabletler birbirine yapışıyorsa kazana az miktarda alt kaplama tozu serpiniz.
8. Alt kaplama uygulamasını 1 mL'lik çözelti kullanarak on sefer tekrarlayınız. Uygulamalar arasında beşer dakika bekleyiniz.

9. Son alt kaplama uygulamasından sonra kazana 40 °C sıcaklıkta hava vererek tabletleri tamamen kurutunuz ve kazanı boşaltınız. Gerekiyorsa kurutma işlemini kurutma dolabında tamamlayınız.

10. Kazan içindeki tozları temizledikten sonra alt kaplama işlemi uygulanmış tabletleri ya da sadece şekli düzgün olmayan tabletleri kazana koyunuz. Kazan sıcaklığını 50 °C sıcaklığa ayarlayıp kazanı uygun devirde çalıştırınız.

11. Kazandaki tabletlere yeterli miktarda (15-20 damla) düzeltici kaplama süspansiyonunu mümkün olduğunca homojen biçimde ekleyiniz. Tabletler kuruyup hafif tozlu bir yüzey oluşunca tekrar düzeltici kaplama süspansiyonu ilave ediniz. Düzgün bir yüzey elde edinceye kadar işlemi gerektiği kadar tekrarlayınız.

12. Tüm tabletleri kazana koyunuz. Kazanı 50 °C sıcaklığa ayarlayınız ve uygun devirde döndürünüz. Tabletlerin üzerine mümkün olduğunca homojen biçimde renk kaplama çözeltisi ilave ediniz. Tabletlerin yüzeyi hafif matlaşmaya başladığında tabletler tam kurumadan önce tekrar renk kaplama çözeltisi uygulayınız. İşlemi 5 defa tekrarlayınız.

13. Kazanın ısıtma sistemini kapatıp renk çözeltisi uygulamasını 3-4 kez tetrarlayınız.

14. Son renk uygulamasından sonra kazanı durdurunuz. Birkaç dakikada bir aralıklı olarak çalıştırınız.

15. Tabletlerin kazan içinde yavaş yavaş kurumaları için bir gece bekletiniz.

16. Boyanmış tabletleri içi boş ve temiz bir kazana ya da parlatma kazanına koyunuz. Kazanı uygun devirde çalıştırıp toz hâlinde balmumu (ya da karnauba mumu) ilave ediniz. Tabletler uygun parlaklığa ulaşıncaya kadar kazanı çalıştırınız.

17. Tabletleri kazandan çıkararak uygun bir kap içine koyup etiketleyiniz.

18. Daha önceden kıyaslama yapmak için ayırdığınız tabletle şeker kapladığınız tabletlerden birinin doku ve rengini kıyaslayınız. Yaptığınız kıyaslamayı raporunuza ekleyiniz.

19. Hassas terazide kaplanmamış tabletin kütlesini (m_1) ve kaplı tabletin kütlesini (m_2) ölçerek yüzde kütle artışını aşağıdaki formül yardımıyla hesaplayıp sonucu raporunuza ekleyiniz.

$$\%\ \text{kütle artışı} = \frac{m_2 - m_1}{m_1} \times 100$$

20. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Kazanı ve ekipmanları talimatlara uygun biçimde kullandı.	5	10	15	20
3	Talimatlara uyarak kaplama işlemini uyguladı.	5	10	15	20
4	Tabletleri parlattı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

A) Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

☐ **1.** Tablet formundaki ilaçlar sıvı ve yarı katı ilaç formlarına göre daha dayanıklıdır.

.....
.....

☐ **2.** İyi hazırlanmış bir tabletin hasta tarafından kolayca yutulabilmesi gerekir.

.....
.....

☐ **3.** Tablet formülasyonunda yer alan parçalayıcılar üretim sürecinde toz karışımın akışkanlığını artırır.

.....
.....

☐ **4.** Granüller kendini oluşturan tozlara göre daha az ve zor sıkıştırılır.

.....
.....

☐ **5.** Kaplama işlemi kötü tat ve kokuyu maskelemek için uygulanabilir.

.....
.....

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

briket, delikli tava, dolgu maddeleri, öğütme, silindir, şeker

1. Tabletlerin istenilen boyutta üretilebilmesi için tablet formülasyonuna eklenen maddelere ..... denir.

2. Kuru granülasyonda toz karışımı ..... denilen büyük tabletler hâlinde sıkıştırılır.

3. Geleneksel tablet üretimi karıştırma, ... granülasyon ve tablet basımı aşamalarından oluşur.

4. Tablet kaplamada kullanılan en eski ve geleneksel yöntem ..... kaplamadır.

5. Kapalı bir hazne içinde yer alan delikli bir tambur ve uygun sistemlerle donatılmış tablet kaplama cihazına ..... denir.

C) Aşağıdaki soruların doğru cevaplarını işaretleyiniz.

1. Tablet formundaki ilaçlarla ilgili aşağıda verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

A) Katı bir ilaç formudur.

B) Üretim maliyeti yüksektir.

C) Etken ve yardımcı maddeler içerir.

D) Depolanması ve taşınması kolaydır.

E) Hasta tarafından kolay kullanılır.

2. Tablet üretiminde kullanılan yardımcı maddeler ve kullanım amacı aşağıdakilerden hangisinde doğru verilmiştir?

	Yardımcı madde	Kullanım amacı
A)	Dolgu maddesi	Tablet boyutunu ayarlamak
B)	Bağlayıcı	Formülasyondaki maddeleri bir arada tutmak
C)	Parçalayıcı	Tabletin sindirim sisteminde dağılmasını sağlamak
D)	Kaydırıcı	Tozların akış özelliklerini iyileştirmek
E)	Yağlayıcı	Tozların parlak görünmesini sağlamak

3. Aşağıdakilerden hangisi granülasyon işleminin sağladığı faydalardan biri değildir?

A) Tanecikler için boyut ve şekil çeşitliliği sağlar.

B) Toz karışımının ayrışmasını engeller.

C) Toz karışımının akış özelliklerini iyileştirir.

D) Çapraz kontaminasyon riskini azaltır.

E) Toz karışımlarının sıkıştırılabilirlik özelliklerini iyileştirir

4. Aşağıdakilerden hangisi yaş granülasyon yöntemlerinden birisi değildir?

A) Düşük kesmeli granülasyon

B) Akışkan yataklı granülasyon

C) Silindir yöntemi granülasyonu

D) Buhar granülasyonu

E) Eriyik granülasyonu

5. Tablet üretim süreci ile ilgili aşağıda verilen bilgilerden hangisi doğrudur?

A) Toz karışımında tanecikler arasındaki boyut farkı ayrışmaya neden olur.

B) Tablet sertliği arttıkça tablet daha kolay dağılacağı için biyoyararlanımı artar.

C) Formülasyondaki maddeler tanecik boyutları farklı olacak biçimde öğütülür.

D) Granülasyon işlemi maliyeti düşürdüğü için tercih edilir.

E) Toz karışımının nem içeriğinin mümkün olduğunca yüksek olması istenir.

6. Aşağıdakilerden hangisi tablet üretim sürecinde karşılaşılan sorunlardan biri değildir?

A) İçerik tekdüzeliği

B) Kütle tekdüzeliği

C) Kapak atma

D) Yapışma

E) Bulk hacim

7. Aşağıdakilerden hangisi kaplı tablet üretiminin nedenlerinden biri değildir?

A) Kötü tat ve kokuların gizlenmesi

B) Tabletin görünümünün iyileştirilmesi

C) Tablet dayanıklılığının artırılması

D) Üretim maliyetinin düşürülmesi

E) Tabletin daha kolay yutulmasının sağlanması

8. Tabletlerin şekerle kaplanması sırasında kullanılan materyallerden hangisi sızdırmazlık özelliği kazandırır?

A) Dolgu maddeleri

B) Polimerik materyaller

C) Şeker ve boya

D) Balmumu

E) Şekerli çözelti

9. Yaş ve kuru granülasyona ait bazı özellikler aşağıda karışık hâlde verilmiştir.

I. Uzun zaman alır

II. Kısa zaman alır.

III. En çok uygulanan granülasyon türüdür.

IV. Neme ve ısıya duyarlı formülasyonlarda tercih edilir.

Bu özelliklerden hangileri yaş, hangileri kuru granülasyona aittir?

	Yaş Granülasyon	Kuru Granülasyon
A)	II	I, III ve IV
B)	II ve IV	I ve III
C)	I, II ve III	IV
D)	I ve III	II ve IV
E)	III ve IV	I ve II

10. I. Tablet kütlesini artırmaz.

II. Etken maddedin salınımının kontrolünü sağlar.

III. Düşük maliyetli bir işlemdir.

Yukarıdakilerden hangileri polimer film kaplamaya ait özelliktir?

A) Yalnız I

B) Yalnız II

C) I ve II

D) II ve III

E) I, II ve III

11. Tablet kaplamada kullanılan ekipmanlarla ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Akışkan yataklı sistemler döndürülebilen eğimli bir kazandan ibarettir.

B) Polimer film kaplama için akışkan yataklı sistemler tercih edilir.

C) Pellegrini tava havanın eşit dağılması için tasarlanmıştır.

D) Daldırma kılıç sistemine sahip tavalar kurutma verimliliğini artırır.

E) Delikli tava kurutma ve spreyleme sistemleri ile donatılmıştır.

12. Aşağıdakilerden hangisi bir tablet türü değildir?

A) Basit tablet

B) Kaplı tablet

C) Nazal tablet

D) Efervesan tablet

E) Dil altı tableti

13. I. Hızlı çalışır, kısa sürede daha fazla tablet üretir.

II. Her seferinde eşit güç uygular ve standart sertlikte tablet üretir.

III. Otomasyona uygundur.

Yukarıdakilerden hangileri tablet basımında kullanılan döner pres makinelerinin avantajlarındandır?

A) Yalnız I

B) Yalnız II

C) I ve II

D) II ve III

E) I, II ve III

14. I. Uygun boyutludur.

II. Yutulduktan sonra kolayca çözünür.

III. Ambalajlanmadan sunulur.

IV. Uygun maliyetle üretilir.

Yukarıdakilerden hangileri iyi üretilmiş bir tabletin özelliklerindendir?

A) Yalnız II

B) I ve III

C) III ve IV

D) I, II ve IV

E) I, II, III ve IV

15. Aşağıdakilerden hangisi tablet türlerinden biri değildir?

A) Basit tablet

B) Dolgulu tablet

C) Kaplı tablet

D) Çiğneme tableti

E) Efervesan tablet

16. Tablet üretiminde makinesinin kalıbından çıkan tabletin üst kısmının kopması ya da tabletten muhtelif parçalar ayrılmasına **kapak atma** denir. **Buna göre aşağıdakilerden hangisi kapak atmanın nedenlerinden biri olamaz?**

A) Toz ya da granülün nem içeriğinin düşük olması

B) Bağlayıcı miktarının gerekenden az olması

C) Zımba kalıbının kirli ve pürüzlü olması

D) Parçacık dağılımının heterojen olması.

E) Toz akışkanlığının beklenenden yüksek olması

17. I. Tablet kütlesini artırmaması

II. Kısa sürede tamamlanması

III. Etken maddenin salınımının kontrol edilmesini sağlaması

IV. Çok eskiden beri kullanılan geleneksel bir yöntem olması

Yukarıdakilerden hangileri polimer film kaplamanın avantajlarındandır?

A) Yalnız I **B)** II ve III **C)** III ve IV **D)** I, II ve III **E)** I, II, III ve IV

18. Aşağıdakilerden hangisi tablet kaplamada kullanılan ekipmanlardan biri değildir?

A) Pellegrini tava

B) Delikli kılıç sistemi

C) Delikli tava

D) Akışkan yataklı tava

E) Durağan yataklı tava

6. ÖĞRENME BİRİMİ

PARENTERAL İLAÇLAR

KONULAR

6.1. AMPUL, VİAL VE FLAKON İLAÇLAR

6.2. ÇÖZÜCÜ VE YARDIMCI MADDELER

6.3. PARENTERAL ÇÖZELTİ

6.4. AMPUL, ENJEKSİYON, FLAKON DOLDURMA VE KAPATMA

NELER ÖĞRENECEKSİNİZ?

- Ampul ve flakon formundaki ilaçlar
- Parenteral preparatlar için çözücü ve yardımcı maddeler
- Parenteral çözeltiler
- Ampul ve flakonların doldurulması ve kapatılması

TEMEL KAVRAMLAR

- Ampul
- Enjeksiyon
- Flakon
- İmplant
- İnfüzyon
- İzohidrik
- İzotonik
- Osmolarite
- Pirojen

HAZIRLIK ÇALIŞMASI

Enjekte edilerek kullanılan ilaçlar steril olmazsa sizce ne tür sorunlar ortaya çıkabilir? Arkadaşlarınızla tartışınız.

6.1. AMPUL VE FLAKON

İnsan ya da hayvan vücuduna enjeksiyon, infüzyon veya implantasyon yolu ile verilerek kullanılan steril preparatlar **parenteral preparatlar** denir. Parenteral preparatlar, mikroorganizma kaynaklı ve ateş yapıcı kimyasalları (pirojen) içermemelidir.

Hemen kullanılacak şekilde hazırlanmış çözelti, emülsiyon ve süspansiyon formundaki preparatlara **enjeksiyon** denir. Enjeksiyonlara göre daha büyük hacimli sulu çözelti ya da sürekli fazı su olan emülsiyonlar **infüzyon** olarak adlandırılır. Doku içine yerleştirilerek kullanılan katı hâldeki preparatlara **implant** denir. İmplantlar içerdikleri etken madde ya da maddeleri uzun sürede yavaş yavaş salar. Enjeksiyon, infüzyon ve implantlar dışında parenteral kullanım için hazırlanmış konsantreler ve tozlar da mevcuttur. Konsantreler ve tozlar kullanımdan hemen önce uygun çözücü ilavesi ile istenilen doz için uygun hacme getirilir.

Parenteral preparatların tercih edilme nedenleri aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- ✓ Hızlı etki etmesi
- ✓ Tam biyoyararlanım göstermesi
- ✓ Yeterli dozda ilacın doğrudan etki bölgesine uygulanabilmesi
- ✓ Oral yolla ilaç alamayan hastalarda kullanılabilmesi
- ✓ Sindirim sisteminde etken maddenin inaktive olma probleminin yaşanmaması

Parenteral preparatların en önemli dezavantajları ise aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- ✓ Pahalı olması
- ✓ Dayanıklı olmaması
- ✓ Profesyonel yardım olmadan kullanılamaması
- ✓ Enfeksiyon riski oluşturması
- ✓ Uygulamasının acı verici ve korkutucu olması

Parenteral preparatlar, steril olarak üretilir ve kullanılıncaya kadar da steril kalmaları gerekir. Bu nedenle cam ya da çeşitli polimerlerden üretilmiş özel ambalajlarda muhafaza edilir. Küçük hacimli parenteral preparatlar, genellikle ampul ve flakon formunda hazırlanarak piyasaya sunulur.

6.1.1. Ampul

Sıvı formdaki parenteral ilaçları muhafaza etmek için kullanılan cam ya da polimerden üretilmiş küçük primer ambalajdır (Görsel 6.1). Ampuller, doldurulduktan sonra ısı kullanılarak mühürlenir. Mühürlenen ampul ilacı havanın oksijeninden ve diğer dış etkenlerden korur. İlaç ışıktan etkileniyorsa ampul renkli camdan üretilir. Ampuller kararsız ilaçları muhafaza etmek için en iyi seçeneklerdendir. İlaca erişmek için ampul boynunun kırılması gerekir. Bir ampul açıldıktan sonra tekrar kapatılamaz ve yeniden kullanılamaz. Bu nedenle ampuller tek dozluktur ve genellikle küçük hacimli ilaçların saklanması için kullanılır.

Görsel 6.1: Değişik boy ve şekillerde ampuller

6.1.2. Flakon (Vial)

Sıvı ya da toz formundaki parenteral kullanım için hazırlanmış ilaçları muhafaza etmek için kullanılan cam veya polimerden üretilmiş küçük şişelerdir. Şişenin ağzı kauçuk bir tıpa ile kapatılmıştır (Görsel 6.2). Kauçuk tıpaya enjektör iğnesi batırılarak flakon içindeki ilaca erişilir. Kauçuk tıpa kullanılan iğne (steril olduğu müddetçe), flakon içeriğinin ilk kullanımdan sonra belli bir süre steril kalmasını sağlar. Bu nedenle flakonlar aşı gibi çok dozlu preparatların muhafaza edilmesi için kullanılabilir. Flakonlar, sıvı formdaki ilaçlara göre çok daha dayanıklı olan kuru tozları muhafaza etmek için de kullanılabilir. Flakon içindeki toz, kullanılacağı zaman bir enjektör yardımıyla eklenen çözücü ile sıvı hâle getirilerek kullanılır.

Görsel 6.2: Toz içeren flakon

6.1.3. Perfüzyon Çözelti Türleri

Steril çözeltilerin iğne, intranül ya da sonda yardımıyla damar içine akıtılmasına **perfüzyon** denir. Perfüzyon yoluyla (kan ve kan ürünleri hariç) kullanılmak üzere hazırlanmış steril sulu çözeltilere **perfüzyon çözeltileri** denir. Genellikle infüzyonlar büyük hacimli çözeltilerdir ve vücuda perfüzyon yoluyla verilir.

Perfüzyon çözeltiler, diğer paranteral çözeltilere benzer yollarla hazırlanır. İzotonik, izohidrik, steril ve pirojensiz olmak zorundadır. Bu çözeltiler genellikle büyük hacimli olduklarından düşük derişimli bile olsa (çözeltinin tamamı düşünüldüğünde) büyük miktarda antimikrobiyal madde içerebilir. Bu nedenle antimikrobiyal madde içermemeleri, kullanım amacına ve türüne göre farmakopelerde belirtilen diğer koşulları karşılamaları gerekir.

Kullanım amacına göre perfüzyon çözeltileri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

- ✓ Elektrolit çözeltiler
- ✓ Besleyici çözeltiler
- ✓ Plazma hacmini tamamlayan çözeltiler
- ✓ Diyaliz ve peritonal diyaliz çözeltileri

6.1.4. Parenteral Çözeltilerin Hazırlanması

Parenteral çözeltilerin hazırlanma süreci, ekipmanların temizliği ve sterilizasyonu ile başlar. Çapraz kontaminasyonun engellenmesi için reaktör, dolum ve stok kazanı, dolum hattı ve varsa çözelti hazırlamada kullanılacak diğer ekipmanlar, mevcut SOP'lar göz önünde bulundurularak temizlenir ve sterilize edilir.

Üretime başlamadan önce üretim hattında yer alan tartım, pH metre, manometre, termometre gibi ölçüm araçları kontrol edilerek kalibrasyonu yapılır. Filtre sistemleri hazırlanır ve gerekli testler uygulanır. Bir yazılım kullanılacaksa yazılım çalıştırılır ve gereken üretim dokümantasyonuna göre gerekli ayarlamalar yapılır. Reaktör içine azot gazı gönderilerek içerdeki oksijen ortamdan uzaklaştırılır.

Üretimde kullanılacak ham maddelerle yardımcı maddeler hazırlanır ve üretim dokümantasyonu ile karşılaştırılır. Üretim sırasında önce enjeksiyonluk su (WFI/Water For Injection) sonra ham maddeler ve yardımcı maddeler tartılır, üretim dokümanındaki akış sırasına göre sisteme yüklenir. Çözücü olarak kullanılacak WFI'nın hacimce %80 ya da %90'lık kısmı ile çözelti hazırlanır. Reaktördeki karıştırıcı uygun devirde çalıştırılır. Üretim dokümantasyonuna göre reaktör sıcaklığı istenilen sıcaklığa getirilir. Parenteral çözeltilerin genellikle izotonik ve izohidrik olması istenir. Üretim dökümantasyonuna göre çözeltinin osmotik basıncı (osmolaritesi) ve pH'ı ayarlanır. Varsa diğer yardımcı maddeler eklenir. Nihayetinde WFI'nın kullanılmayan kısmı ilave edilerek çözelti istenen hacme getirilir.

SIRA SİZDE 1

A) Parenteral preparatların tercih edilme nedenlerinden dört tanesini yazınız.

.....

.....

.....

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

ampul, apirojen, flakon, implant, parenteral, perfüzyon

1. Enjeksiyon, infüzyon ya da implantasyon yoluyla verilmek üzere tasarlanmış steril preparatlara ..... preparatlar denir.

2. Doku içine yerleştirilerek kullanılan, içerdikleri etken madde ya da maddeleri uzun sürede yavaş yavaş salan preparatlara ..... denir.

3. Doldurulduktan sonra ısı ile mühürlenmiş cam ya da polimer ambalajlara ..... denir.

4. İlacın damar içine akıtılarak kullanılmasına ..... denir.

5. Ağzı kauçuk tıpa ile kapatılan cam ya da polimerden üretilmiş küçük şişelere ..... denir.

1. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Ampul ve Flakon Üretimi

Bu uygulamada sizden steril koşullarda ampul ve flakon üretmeniz beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: İyi üretim uygulamaları ile ampul ve flakon üretmek.

Araç Gereç: Uygun boyutlu ve yeterli sayıda ampul ve flakon, flakonlara uyumlu kauçuk tıpa, bunzen beki, üç ayak, desikatör, otoklav, 500 mL'lik beher, alüminyum folyo, karıştırıcı, piset, kanül, basınçlı hava kaynağı, pH metre, 0,2 µm'lik membran filtre, magazin, hassas terazi, steril enjektör, sodyum klorür, mezür, deiyonize su, enjeksiyonluk su.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz olduğundan emin olunuz.
3. Bir piseti deiyonize suyla doldurunuz. Pisetteki deiyonize suyla ampul ve flakonları temizleyiniz.
4. 500 mL'lik bir behere yeterli miktarda deiyonize su koyup bek alevinde ısıtınız. Sıcak deiyonize suyu kanüle aktarınız. Ampul ve flakonları kanüldeki sıcak deiyonize suyu püskürterek yıkayınız.
5. Ampulleri ve flakonları basınçlı hava ile kurutup delikli metal kaplara (magazin) diziniz.
6. 500 mL'lik bir beheri ve karıştırıcıyı de önce deiyonize suyla yıkayıp basınçlı hava ile kurutunuz.
7. Ampulleri, flakonları, beheri ve karıştırıcıyı basınçlı buharla ya da kuru sıcak hava ile sterilize ediniz.
8. Sterilizasyon işleminden sonra ekipmanları temiz odaya alanız. Ampul ve flakonları desekatör içine yerleştiriniz.
9. Temiz oda koşullarında steril behere 4,5 gram sodyum klorür ve 400 mL enjeksiyonluk su koyunuz. Steril karıştırıcı yardımıyla sodyum klorürün tamamen çözünmesini sağlayınız. Çözünme tamamlandıktan sonra behere 100 mL daha enjeksiyonluk su ilave ediniz.

10. Hazırladığınız çözeltinin pH değerini kontrol ediniz.

11. Hazırladığınız çözeltinin ağzını alüminyum folyo ile kapatarak, membran filtreyi ve varsa sterilizasyon düzeneğinin steril edilmesi gereken parçalarını otoklavda uygun program seçerek sterilize ediniz.

12. Çözeltinin oda sıcaklığına kadar soğumasını bekleyiniz.

13. Steril membran filtreyi filtrasyon düzeneğine yerleştiriniz ve çözeltiyi vakum altında filtreleyiniz.

14. Kalite kontrol ve mikrobiyoloji laboratuvarları için çözeltiden (aseptik koşullara dikkate ederek) yeterli miktarda numune alınız.

15. Steril enjektör yardımıyla uygun miktarda çözeltiyi ampul ve flakonlara doldurunuz.

16. Ampulleri doğrudan alev üzerinde eritip çekerek kapatınız. İşlem sırasında düzgün bir kubbe yapısı oluşturmaya çalışınız.

17. Flakonları steril kauçuk tıpalarla kapatıp kauçuk tıpaların üzerini alüminyum folyo ile kaplayınız.

18. Kapatılan ampullerin ve flakonların partikül içerip içermediklerini ve ampullerin çatlak olup olmadığınız ışık altında kontrol ediniz.

19. Ampulleri renkli banyo içerisine koyunuz ve vakum altında sızdırmazlık testi yapınız.

20. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Ampul ve flakonları temizledi.	5	10	15	20
3	Ampul ve flakonları sterilize etti.	5	10	15	20
4	Ampul ve flakonları kapattı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

6.2. ÇÖZÜCÜ VE YARDIMCI MADDELER

İlaç endüstrisinde kullanılan çözücüler; su, organik çözücüler ve yağlardır. Ancak parenteral ilaçların üretiminde çözücü olarak genellikle su kullanılır. Su dışındaki çözücülerle hazırlanmış paranteral preparatlar kas içine, deri içine ve deri altına verilerek kullanılabilir. İntravenöz (IV) yolla kullanılacak parenteral preparatların çözücüsünün su olması gerekir.

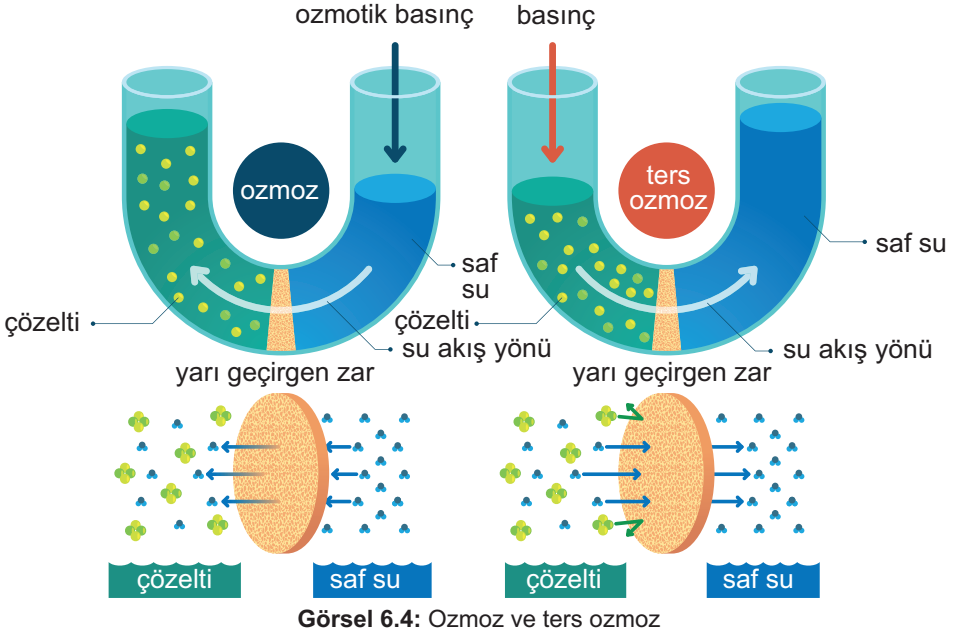
İlaç endüstrisinde kullanılan su, saf su ve enjeksiyonluk su şeklinde temel iki sınıfa ayrılır. Bunların dışında ekstrakt hazırlamak için su, steril enjeksiyonluk su, steril bakteriostatik enjeksiyonluk su şeklinde türevleri de vardır.

6.2.1. Saf Su (PW)

Deiyonize su ya da **demineralize su** da denir. Ters ozmoz, damıtma, iyon değiştirme yöntemlerinden herhangi biri ya da birkaçı kullanılarak içilebilir kalitedeki şebeke suyu ya da içilebilir kalitedeki başka herhangi bir su kaynağı kullanılarak elde edilir (Görsel 6.3).

Görsel 6.3: Saf su

Damıtma yöntemi ısıtma ve soğutma işlemleri nedeniyle fazla miktarda enerji gerektirir ve yüksek maliyetlidir. Günümüzde saf su eldesinde ters ozmoz yöntemi tercih edilmektedir. Ters ozmoz ile farmakopelerde saf su için belirtilen kriterlere uygun saf su elde etmek mümkündür (Görsel 6.4). Ancak şebeke suyunda yer alan klor ve diğer iyonlar ile sudaki tortular ters ozmozda kullanılan membranlara geri döndürülemez biçimde zarar verir. Bu nedenle ters ozmoz işleminden önce ön filtreleme, su yumuşatma ve aktif karbon ile filtreleme işlemleri uygulanır. Bu işlemlerden sonra ters ozmoz uygulanan su iyon değiştirici reçinelerden geçirilir. Mikroorganizmaları yok etmek için UV dezenfeksiyon işlemi yapılır ardından su son kez filtrelenir ve süreç tamamlanmış olur.



Görsel 6.4: Ozmoz ve ters ozmoz

Dökme hâldeki saf su, mikroorganizmaların üremesini ve diğer kirlenmeleri önleyecek şekilde tasarlanmış koşullarda depolanır ve dağıtılır.

6.2.2. Enjeksiyonluk Su (WFI)

Enjeksiyonluk su, parenteral ve diğer preparatların üretiminde ve parenteral ürünle temas eden bileşenlerin temizliğinde kullanılır. Saf sudan farklı olarak enjeksiyonluk su ihmal edilebilir düzeyde pirojen (endotoksin) içeriğine sahip olmalıdır (Görsel 6.5). Bu nedenle enjeksiyonluk su elde etmede temel olarak damıtma yöntemi kullanılır. Damıtma, farmakopelerden belirtilen kimyasal ve ek bakteriyel endotoksin sınırlarını kolayca karşılasa da oldukça maliyetli bir yöntemdir. Farmakopelerdeki ilgili monograftaki koşulları sağlamak şartıyla çift geçişli ters ozmoz, iyon değiştirici reçineler ve ultrafiltrasyon yöntemleri kullanılarak da elde edilebilir. Bu yöntemle elde edilen enjeksiyonluk su **membran WFI** olarak adlandırılır.

Görsel 6.5: Ampul içinde enjeksiyonluk su

Enjeksiyonluk su üretiminde saf su kullanılsa da ön filtrasyon, kireç giderme, karbon filtreleme gibi uygun ön işlemler uygulamak koşuluyla üretimde ham su da kullanılabilir.

Dökme hâldeki enjeksiyonluk su, mikroorganizmaların üremesini ve diğer kontaminasyonları önleyecek şekilde tasarlanmış koşullarda depolanır ve dağıtılır.

MERAKLISINA

Şırınganın Tarihçesi

Şırıngalar; hazne, piston ve iğneden oluşan basit araçlardır. Şırınga kelimesi eski Yunancada tüp anlamına gelen syrinx kelimesinden türemiştir. Şırınga benzeri ilk tıbbi araçların 1. yüzyılda Roma'da kullanıldığına dair kanıtlar vardır. 9. yüzyılda Mısırlı cerrahlar kataraktı tedavi etmek amacıyla cam tüpler kullanmıştır.

17. yüzyılda akışkanlar mekaniğinin anlaşılması modern şırıngaların geliştirilmesinde önemli bir dönüm noktasıdır. Aynı yüzyılda ilaçların hayvan ve insanlara enjekte edilmesi denenmiştir. Bu deneylerde aseptik koşullara uyulmaması deneklerin hayatını kaybetmesi ile sonuçlanmıştır. 19. yüzyılın ortalarında steril koşullarda yapılan denemeler başarılı olmuştur. 20. yüzyılın ilk yarısında şırınga hazneleri camdan üretilmeye başlamıştır. 1950'li yıllardan sonra tek kullanımlık plastik şırıngalar üretilmiştir.

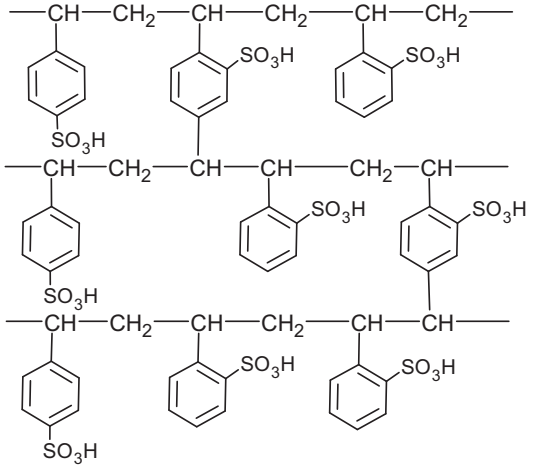
Günümüzde şırıngalar pek çok farklı amaçla kullanılmaktadır. Yiyeceklere dolgu enjekte etmek, yazıcılara mürekkep doldurmak, zor ulaşılan yerleri tutkallamak ya da yağlamak, küçük evcil hayvanları beslemek bu kullanım alanlarından bazılarıdır.

6.2.3. Çözücü Üretiminde Yardımcı Maddeler

İlaç endüstrisinde saf su ve enjeksiyonluk su üretiminde kullanılan en önemli yardımcı maddelerden biri iyon değiştirici reçinelerdir. Genellikle sarımsı ya da beyaz renkli mikro boncuklar şeklinde üretilir. İyon değiştirici reçineler çoğunlukla çapraz bağlı polistiren polimerleridir. İyon değiştirici aktif merkezler polimer üzerine daha sonra ilave edilir. Polimer üzerine eklenen aktif merkezin türüne göre anyonik ya da katyonik iyon değiştirici reçine elde edilir.

a) Katyonik İyon Değiştirici Reçineler

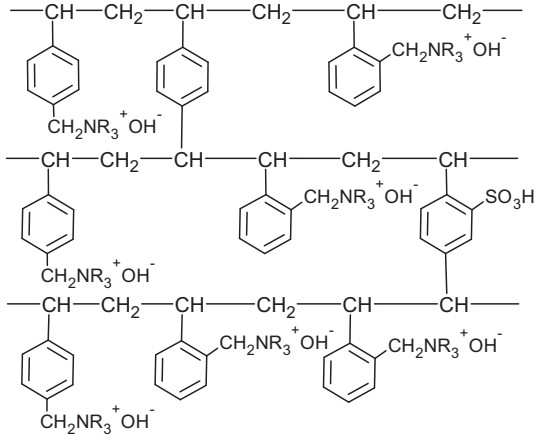
Polimer zincirleri üzerine genellikle sülfonik asit ya da karboksil gruplarının eklenmesiyle elde edilir. Reçine üzerindeki aktif merkez su içerisindeki katyonları bağlar ve suya H^+ iyonu verir (Şekil 6.1).



Şekil 6.1: Katyonik iyon değiştirici reçine

b) Anyonik İyon Değiştirici Reçineler

Polimer zincirleri üzerine genellikle amin grupları eklenmesiyle elde edilir. Amin gruplarının sayısı ve türü (primer, sekonder ya da tersiyer amin) reçinenin özelliklerini etkiler. Reçine üzerindeki aktif merkezler, su içindeki anyonları bağlar ve suya OH^- iyonu verir (Şekil 6.2).



Şekil 6.2: Anyonik iyon değiştirici reçine

Art arda kullanılan anyonik ve katyonik reçineler sayesinde su içindeki katyonlar ve anyonlar tutulur, yerlerine H^+ ve OH^- iyonları suya geçer. Bu iyonlar birleşerek su moleküllerine dönüşür.

6.2.4. Çözücü Üretiminde Uygulanan Testler

İlaç sektöründe kullanılacak saf su ve enjeksiyonluk suyun sahip olması gereken özellikler ve bu çözücülere uygulanacak testler farmakopelerin ilgili monograflarında belirlenmiştir. Üreticiler ürünlerini piyasaya sürebilmek için ulusal ve uluslararası standartlara uymak zorundadır. Bu nedenle ilaç sektöründe kullanılmak üzere üretilen saf su ve enjeksiyonluk su üzerinde aşağıdaki testler uygulanır:

- ✓ Görünüm (renk, berraklık, partikül miktarı)
- ✓ Koku
- ✓ İletkenlik
- ✓ pH
- ✓ Asitlik veya bazlık
- ✓ Partikül miktarı
- ✓ Toplam okside olabilen organik madde
- ✓ Ağır metaller
- ✓ Nitrit, nitrat, sülfat, amonyum derişimi
- ✓ Toplam sertlik
- ✓ Pirojenite
- ✓ Mikrobiyal kontroller

SIRA SİZDE 2

Aşağıda parenteral preparatların üretiminde kullanılan çözücü ve yardımcı maddelerle ilgili cümleler verilmiştir. **Cümle doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.**

1. ☐ Damar içine verilerek kullanılan parenteral preparatlarda çözücü olarak daima su kullanılır.

.....

2. ☐ Damıtma yöntemi deiyonize su üretmek için kullanılan en ekonomik yöntemdir.

.....

3. ☐ Enjeksiyonluk su içindeki pirojen miktarı ihmal edilebilir düzeyde olmalıdır.

.....

4. ☐ İyon değiştirici reçineler suda yer alan oksitlenebilir organik maddeleri gidermek için kullanılır.

.....

5. ☐ Parenteral çözücüler farmakopelerde belirtilen fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik koşulları karşılamak zorundadır.

.....

2. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Deiyonize Su

Bu uygulamada sizden steril koşullarda deiyonize su ve damıtık su elde etmeniz beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek öğretmeninizin belirlediği sürede tamamlayınız. Uygulama basamakları kullandığınız iyondeğiştirici ve damıtma sistemine göre farklılık gösterebilir. Bu sistemlerin belgelerini inceleyiniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Deiyonize su ve damıtık su elde etmek.

Araç Gereç: İyon değiştirici, damıtma sistemi, beher ya da uygun bir toplama kapları, uygun saklama kapları, alüminyum folyo.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz olduğundan emin olunuz.
3. Kullanacağınız iyon değiştirici sistemin özelliklerine bağlı olarak gereken ön hazırlıkları yapınız.
4. Sistemin çıkışına toplama kabını yerleştirdikten sonra iyon değiştiriciye şebeke suyunu bağlayıp sistemi çalıştırınız.
5. Toplama kabını iyon değiştiriciden çıkan su ile çalkalayınız.
6. İyon değiştiriciden çıkan suyu toplama kabında toplayınız. Yeterli miktarda deiyonize su elde ettiğinizde sistemi kapatınız.
7. Deiyonize sudan kalite kontrol ve mikrobiyoloji laboratuvarları için numune alınız.
8. Kullanacağınız damıtma sistemin özelliklerine bağlı olarak gereken ön hazırlıkları yapınız.
9. Sistemin çıkışına toplama kabını yerleştirdikten sonra sırasıyla su girişi, ısıtma ve soğutma sistemlerini çalıştırınız.
10. Toplama kabını damıtık su ile çalkalayınız.
11. Damıtma sisteminden çıkan suyu toplama kabında toplayınız. Yeterli miktarda damıtık su elde ettiğinizde sistemi kapatınız.

12. Damıtık sudan kalite kontrol ve mikrobiyoloji laboratuvarları için numune alınız.

13. Damıtık suyu bir beher içerisine alıp beherin ağzını alüminyum folyo ile kapatınız.

14. Beherdeki damıtık suyu otoklavda uygun bir program seçerek sterilize ediniz.

15. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	İyon değiştiriciyi çalıştırdı.	5	10	15	20
3	Damıtma sistemini çalıştırdı.	5	10	15	20
4	Damıtık suyu sterilize etti.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

6.3. PARENTERAL ÇÖZELTİLER

Parenteral yolla kullanılmak üzere hazırlanmış sulu ve yağlı çözeltilerdir. Parenteral çözeltiler; hacmine, ozmotik basıncına ve pH değerine göre sınıflandırılır.

Parenteral çözeltiler hacmine göre **büyük hacimli parenteral çözelti (LVP)** ve **küçük hacimli parenteral çözelti (SVP)** şeklinde sınıflandırılır. Hacmi 100 mL'ye eşit ya da daha büyük olan parenteral çözeltiler büyük hacimli parenteral çözeltilerdir. Hacmi 100 mL'den daha az (genellikle 1-50 mL) olan çözeltiler ise küçük hacimli parenteral çözeltilerdir.

Çözeltilerin ozmotik basıncını belirlemek için osmolarite denilen derişim birimi kullanılır. Osmolarite 1 litre çözeltide çözünmüş maddelerin ozmolariteleri (Osm) toplamını gösterir. Birimi Osm/L'dir. Çözeltide çözünmüş toplam tanecik sayısı göz önüne alınarak hesaplanır. Ozmotik basıncı (ozmolaritesi) kan plazmasının ozmotik basıncına eşit olan parenteral çözeltiler **izotonik**, büyük olan çözeltiler **hipertonik**, küçük olan çözeltiler ise **hipotonik** olarak sınıflandırılır.

pH değeri kan ya da göz yaşı ile aynı olan çözeltilere **izohidrik** çözelti denir. Kanın pH değeri yaklaşık 7.4'tür. pH değeri 3,5'in altında veya 9,5'in üzerinde olan çözeltilerin parenteral yollarla uygulanması durumunda şiddetli ağrı ve yanma meydana gelir. Genellikle parenteral çözeltilerin uygun bir tampon sistemi kullanılarak izohidrik olmaları sağlanır. Bu durum çözeltinin stabilitesi üzerinde de olumlu etkiler yaratır. Göz damlaları ile doğrudan kalbe ve beyin omurilik sıvısına enjekte edilecek preparatlarda tampon sistemi kullanılmaz.

Parenteral çözeltilerin izotonik ve izohidrik ve steril olması olması, pirojen içermemesi, etken madde dozunun zamanla değişmemesi ve çözeltinin primer ambalaj ile etkileşmemesi istenir.

6.3.1. Parenteral Çözeltilerin Stabilitesi

Parenteral çözeltilerin içeriği fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal etkenlerden dolayı zaman içinde değişebilir. Parenteral çözelti içeriğinin ürünün ömrü boyunca değişmemesi beklenir. Standartlara uygun olarak üretimi tamamlanmış ve ambalajlanmış parenteral preparatların içeriğinin zaman içinde değişmemesine **stabilite** denir. Stabilite ürünün raf ömrünü artırır, maliyetleri düşürür ve israfı önler.

Stabilite testleri istenilen fiziksel ve kimyasal koşullar altında parenteral çözeltilerin kör ile kıyaslanmasıyla yapılır.

Parenteral çözeltilerin stabilitesini artırmak ya da çözeltiye istenen özellikleri kazandırmak için bazı yardımcı maddeler ilave edilir. İlave ediliş amaçlarına göre yardımcı maddeler aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- ✓ Ozmotik basınç ajanlar
- ✓ pH ayarlamak için tamponlar
- ✓ Yardımcı çözücüler
- ✓ Antioksidanlar, redüktörler ve şelatlaştırıcılar
- ✓ Antimikrobiyal maddeler
- ✓ Koruyucular
- ✓ Kompleks oluşturucu ajanlar
- ✓ Yüzey etken maddeler

6.3.2. Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlama Donanımı

Görsel 6.6: Reaktör

Enjeksiyonluk çözeltiler özel olarak tasarlanmış reaktörlerde steril olarak hazırlanır (Görsel 6.6). Bu reaktörler, genellikle paslanmaz çelikten basınçlı ya da atmosfer basıncında çalışacak biçimde üretilir. Reaktör hacmi, tasarımı ve özellikleri değişiklik göstersede temel olarak ortak bazı yardımcı donanımlar içerir. Karıştırıcı, dağıtıcı ya da homojenleştirici, sıcaklık ölçer, basınç ölçer, sıvı seviye göstergesi bu donanımlardan bazılarıdır. Reaktörler, sıvı ve katı materyal eklemek ve ürünü tahliye etmek için uygun donanım içerir. Enjeksiyonluk çözeltilerin hazırlandığı çoğu reaktörde ortamdaki oksijeni uzaklaştırmak ve yerine azot gazı doldurmak için uygun ekipmanlar bulunur. Reaktörü ısıtmak ya da soğutmak için genellikle ceketli ısı değiştiriciler kullanılır.

Reaktörde hazırlanan enjeksiyonluk çözelti, içinde bulunabilecek çözünmemiş materyaller ve tortulardan arındırmak için filtrelenir. Filtreleme genellikle çok basamaklıdır. Enjeksiyonluk çözeltiler sırasıyla kum filtre, aktif karbon filtre ve son olarak membran filtrelerden geçirilir. Filtreleme işleminden sonra kontaminasyonu engellemek için gerekli tedbirler alınmalı, çözelti fazla bekletilmeden uygun koşullarda primer ambalajlara doldurulmalıdır.

SIRA SİZDE 3

Aşağıdaki tabloda bazı kavramlar ve bu kavramlara ilişkin açıklamalar karışık hâlde verilmiştir. Verilen kavramları uygun açıklamalarla eşleştirip eşleştirme sonucunu tablonun altındaki boşluğa yazınız.

	Kavram
I	izotonik
II	izohidrik
III	LVP
IV	osmolarite
V	stabilite

	Açıklama
A	Hacmi 100 mL ya da daha büyük olan parenteral çözeltidir.
B	Osmotik basıncı kan plazmasının osmotik basıncına eşit olan parenteral çözeltidir.
C	Parenteral çözelti içeriğinin zaman içinde değişmemesi durumudur.
D	pH değeri kanın pH değerine eşit olan çözeltidir.
E	Çözeltinin pirojen içermemesi durumudur.
F	Çözeltide çözünmüş toplam tanecik sayısına bağlı bir derişim birimidir.

I. …….. **II.** …….. **III.** …….. **IV.** …….. **V.** ……..

3. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Steril B1 Flakonları

Bu uygulamada sizden steril koşullarda B1 vitamini içeren steril flakonlar hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Steril B1 flakonları hazırlamak.

Araç Gereç: 500 mL'lik beher, karıştırıcı, pH metre, 0,2 µm'lik membran filtre, hassas terazi, B1 vitamini, enjeksiyonluk su, steril flakonlar ve uyumlu kauçuk tıpalar.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz olduğundan emin olunuz.
3. Beher, karıştırıcı ve membran filtreyi uygun bir yöntemle sterilize ediniz.
4. 10 gram B1 vitamini tartınız. B1 vitaminini ve yeterli miktarda sodyum klorürü steril behere koyunuz.
5. Karıştırıcıyı behere koyduktan sonra behere 400 mL enjeksiyonluk su ekleyiniz. Bileşenlerin su içinde çözünmesini sağlayınız.
6. Çözeltinin pH değerini 3,5-4 olacak şekilde ayarlayınız. pH ölçümünü pH kâğıdı ile yapacaksanız çözeltiyi bir pipet yardımıyla damlatınız.
7. Çözelti hacmini enjeksiyonluk suyla 500 mL'ye tamamlayınız.
8. Filtre düzeneğini kurarak çözeltiyi membran filtre ile süzünüz.
9. Çözeltiyi otoklavda uygun program seçerek sterilize ediniz.
10. Çözeltiyi aseptik koşullarda steril flakonlara doldurarak flakonları kapatınız.
11. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Beher, karıştırıcı ve membran filtreyi sterilize etti.	5	10	15	20
3	Parenteral çözeltiyi hazırladı.	5	10	15	20
4	Dolu flakonları kapattı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

6.4. AMPUL, FLAKON DOLDURMA VE KAPATMA

Ampul ve flakonların doldurulması ve kapatılması dolum hattı denilen ve genellikle doğrudan insan müdahalesine gerek duymadan çalışan özel ekipmanlarla yapılır. Dolum hattı A sınıfı temiz oda koşullarını karşılayacak şekilde tasarlanmıştır.

Ampul ve flakonların doldurulması sırasında işlem sırası aşağıdaki gibidir:

- ✓ Ampul ve flakonlar yıkanır, kurutulur.
- ✓ Ampul ve flakonlar sterilize edilir.
- ✓ Ampul ve flakonların içine azot gazı gönderilir.
- ✓ Ampul ve flakonlara paranteral preparatlar doldurulur.
- ✓ Ampul ve flakonlar kapatılır.
- ✓ Seçilen numuneler üzerinde gerekli kontroller ve testler yapılır.
- ✓ Numuneler testi geçerse ürün sterilize edilir.
- ✓ Sterilize edilmiş ürünlerden seçilen numuneler mikrobiyoloji laboratuvarına gönderilir.
- ✓ Numuneler testi geçerse ürün paketleme hattına gönderilir.

6.4.1. Ampul ve Flakonların Doluma Hazırlanması

Boş ampul ya da flakonlar WFI ile yıkanır ve kurutulur. Gerekiyorsa ilacın ampul ya da flakon içinden kolayca akıp ilacın tamamının enjektöre kolayca çekilmesini sağlamak için silikonlama işlemi uygulanır. Daha sonra ampul ve flakonlar kuru sıcak hava ile sterilize edilerek doluma hazır hâle getirilir. Yıkama, kurutma, sterilizasyon ve dolum hattının mümkün olduğunca kesintisiz ve uyumlu bir şekilde çalıştığı, sistemlerin birbirine göre valide edildiği sistemlere **kompakt sistem** denir. Ampul ve flakonların doldurulmasında kompakt sistemler tercih edilir.

6.4.2. Ampul ve Flakonların Doldurulması ve Kapatılması

Temizlenen ve sterilize edilen ampul ve flakonlar dolum hattına gelir. Gerekiyorsa ampul ve flakon içine azot gazı gönderilerek oksijen ortamdan uzaklaştırılır. Steril ampul ve flakonlar ilaç ile doldurulur. Cam ampuller alev üzerinde döndürülerek ağızları eritilip kapatılır. Flakonlar ise önce kauçuk bir tıpa ve tıpa üzerine koruyucu metal ya da polimer bir katman uygulanarak kapatılır (Görsel 6.7).

Görsel 6.7: Doldurulmuş ve kapatılmış flakonlar

6.4.3. Ampul ve Flakonların Sterilize Edilmesi

Testi geçen ampuller ve flakonlar basınçlı buharla uygun koşullarda (genellikle 121 °C sıcaklıkta 20 dakika süreyle) sterilize edilir. Isıya dayanıksız çözeltiler doldurma işlemi öncesinde membran filtrelerden süzülerek sterilize edilir. Toz içeren flakonlara sterilizasyon işlemi uygulanmaz.

Ampul ve flakonlardan ambalaj ve paketleme hattına gönderilmeden önce mikrobiyoloji testleri için numuneler seçilerek laboratuvarlara gönderilir.

Numuneler projensiz, steril ise ve kalite standartlarını karşılıyorsa doldurulan ampuller ve flakonlar paketetleme hattına gönderilir.

6.4.4. Ampul ve Flakonlara Uygulanan Testler

Doldurulan ampul ve flakonlar steril edilmeden önce sızdırmazlık ve optik kontrollerin yapılması gerekir. Sterilizasyon işleminden sonra ise sterilite ve pirojenite testlerine tabi tutulur. Ayrıca ampul ve flakonların stabilite testini de geçmeleri gerekir. Heterojen sistemlerde ise parçacık büyüklüğü ve dağılımı test edilir.

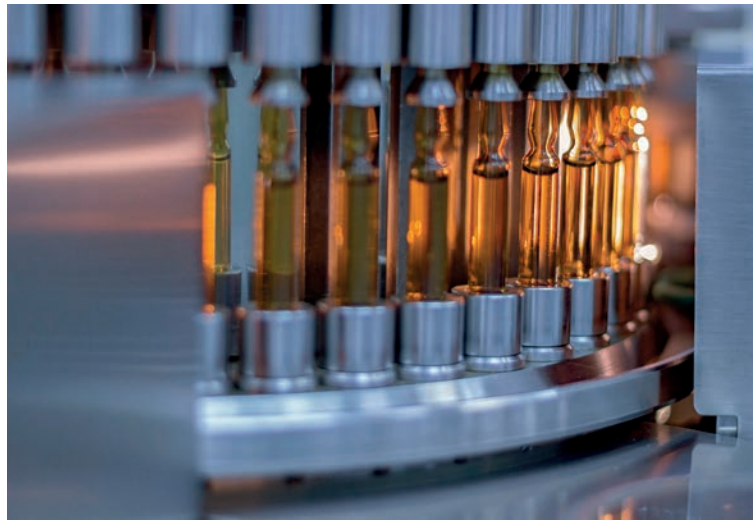
a) Sızdırmazlık Testi

Dolum işleminden sonra her bir ampul otoklava gönderilmeden önce kırık ve çatlak olup olmadığı elektrik akımı uygulanıp dirençleri ölçülerek kontrol edilir. Sızdırmazlık kontrolü için bir diğer yöntem ampul ve flakonların boya çözeltisine atılıp vakum ya da basınç altında boyanın ampulün ve flakonun içerisine girip girmediğinin kontrol edilmesidir.

Kırık, çatlak olan veya sızdıran ampul ve flakonlar ayrılır.

b) Optik Kontrol

Doldurulan ve kapatılan ampuller ya da flakonların kir, partikül ve tortu içerip içermediği görsel kontrolden geçirilerek belirlenir (Görsel 6.8). Günümüzde görsel kontroller için kamera sistemleri ile donatılmış özel ekipmanlar kullanılmaktadır.



Görsel 6.8: Görsel incelemeye tabi tutulan ampuller

Optik kontrollerde kir, partikül, tortu içerdiği belirlenen kırık ya da çatlak ampul ve flakonlar ayrılır.

c) Sterilite Testi

Sterilize edilmiş ve paketlenmeye hazır ürünlerden seçilen numuneler mikrobiyoloji laboratuvarlarına gönderilir. Test edilecek ampul ve flakondan aseptik koşullarda alınan bir miktar numune steril besiyerlerine ekilir. Bazı durumlarda ise numune membran filtre ile filtrelendikten sonra membran filtre besiyerine ekilir. Her iki durumda da besiyerinde mikroorganizma üremesi gerekir.

Numune testi geçemezse o partide üretilen ürünlerden hiçbiri paketleme hattına gönderilemez.

ç) Pirojenite Testi

Belli bir miktardan fazlası vücuda enjekte edildiğinde ateş yükselmesine neden olan bakteri, virüs ve mantar kaynaklı moleküllere **pirojen** denir. Pirojenler suda çözünen, normal filtrelerden geçebilen ve sterilizasyon sıcaklığına dayanıklı moleküllerdir.

Ampul, flakon ve parenteral kullanım için hazırlanmış tüm preparatların pirojen içermemesi (apirojen olması) gerekir. Bu nedenle ampul ve flakonlara projen testi yapılır. Pirojen testi için tavşan pirojenite testi, Limulus Amebosit Lizat (LAL) testi ve monosit aktivasyon testi kullanılabilir.

Tavşan pirojenite testinde test edilecek çözelti, tavşanlara intravenöz (IV) yolla verilir. Uygulamanın 30 dakika öncesinden başlayarak uygulamadan 3 saat sonrasına kadar en fazla 30 dakika aralıklarla tavşanların ateşi ölçülür. Tavşanların vücut sıcaklığında meydana gelen artış belli bir değerin üzerindeyse numune testi geçemez. Bazı farmakopeler tavşan pirojenite testini yakın bir gelecekte kaldırmayı taahhüt etmektedir.

Limulus Amebosit Lizat (LAL) testi ya da **bakteriyel endotoksin testi** at nalı yengecinin kanından elde edilen lizat yardımıyla yapılır (Görsel 6.9). Tavşan testine göre daha ucuz, basit ve hızlı bir testtir.

Görsel 6.9: At nalı yengeci

Monosit aktivasyon testi insan kanı kullanılarak yapılır. Taze kan hücrelerinde bulunan bağışıklık hücreleri pirojenleri tanır ve sinyal molekülü üretir. Oluşan sınyal molekülleri eliza testi ile belirlenir.

d) Stabilite testi

Parenteral preparatların stabilitesi etken madde ya da maddelerin türü, üretim yöntemi, kullanılan yardımcı maddeler ve primer ambalajın türüne bağlı olarak değişebilir. Ayrıca sıcaklık, ışık ve pH gibi fiziksel ve kimyasal koşullarda stabilite üzerinde etkilidir. Test sırasında dozaj biriminde görünüm, pH, etken madde miktarı ve diğer kimyasal özellikler, partikül büyüklüğü ve dağılımı, osmolarite gibi özellikler kontrol edilir. Stabilite testleri hızlandırılmış ve uzun süreli testler şeklinde uygulanabilir. Hızlandırılmış testler dozaj birimlerinin yüksek ısı, ışık gibi aşırı fiziksek koşullara tabi tutulmasıyla yapılır.

SIRA SİZDE 4

Doldurulan ve kapatılan ampul ve flakonlara hangi testler uygulanır? Yazınız.

.....

.....

.....

.....

.....

SIRA SİZDE 5

Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

1. ☐ LAL testi at nalı yengecinin kanından elde edilen bir ürün ile yapılır.

.....

2. ☐ Ampuller doldurulmadan önce içlerine oksijen gazı gönderilir.

.....

3. ☐ Ampul ve flakonların steril olup olmadığı optik kontroller sırasında anlaşılır.

.....

4. ☐ Ortam sıcaklığı parenteral preparatların stabilitesi üzerinde etkilidir.

.....

4. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Ampul ve Flakonların Doldurulup Kapatılması

Bu uygulamada sizden ampul ve flakonları aseptik koşullarda doldurmanız ve kapatmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Ampul ve flakonları aseptik koşullarda doldurmak ve kapatmak.

Araç Gereç: Uygun boyutlu ve yeterli sayıda ampul ve flakon, flakonlara uyumlu kauçuk tıpa, bunzen beki, serum fizyolojik, deiyonize su, basınçlı hava kaynağı, alüminyum folyo, steril enjektör.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz olduğundan emin olunuz.
3. Ampul ve flakonları deiyonize suyla yıkayıp basınçlı hava ile kurutunuz.
4. Ampul, flakon ve kauçuk tıpaları uygun bir yöntemle sterilize ediniz.
5. Steril ampul ve flakonları bir desikatöre koyarak temiz odaya alınız. Doldurma ve kapatma işlemlerini temiz odada yapınız.
6. Enjektör yardımıyla ampul ve flakonları uygun miktarda serum fizyolojik ile doldurunuz.
7. Ampulleri doğrudan ısı kaynağı üzerinde tutarak eritip çekme metoduyla kapatınız. Kapatma işlemi sırasında düzgün bir kubbe görüntüsü elde etmeye çalışınız.
8. Flakonların ağzını kauçuk tıpalarla kapatınız.
9. Ampul ve flakonları ışığa tutarak partikül içerip içermediklerini, çatlak veya kırık olup olmadıklarını kontrol ediniz.
10. Ampul ve flakonları renkli banyoya koyarak vakum altında sızdırmazlık testi yapınız.
11. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Ampul ve flakonları doluma hazırladı.	5	10	15	20
3	Dolu ampul ve flakonları kapattı.	5	10	15	20
4	Kapatılan ampul ve flakonlar için gerekli kontrol ve testleri yaptı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

A) Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

☐ **1.** Kan ve kan ürünleri perfüzyon çözeltilerdir.

……
……

☐ **2.** Çözücüsü su olan parenteral çözeltilerin hazırlanmasında enjeksiyonluk su kullanılır.

……
……

☐ **3.** Damar içine verilecek parenteral çözeltilerin çözücüsü su olmak zorundadır.

……
……

☐ **4.** Deiyonize su üretiminde çözünmüş iyonları gidermek için aktif karbon ve membran filtreler kullanılır.

……
……

☐ **5.** Pirojenite testi sadece ampul ve flakonlara uygulanır.

……
……

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

bakteri, kompakt, optik, pirojen, toz, vial

1. Flakonlara …… denir.

2. Yıkama, kurutma, sterilizasyon ve dolum hattının birbiriyle entegre edildiği kesintisiz sistemlere …… sistem denir.

3. İçinde …… hâlinde madde bulunduran flakonlara sterilizasyon işlemi uygulanmaz.

4. Ampul ve flakonların kir, partikül ve tortu içerip içermediği …… kontroller ile incelenir.

5. Vücuda enjekte edildiğinde ateş yükselmesine neden olan maddelere …… denir.

C) Aşağıdaki soruların doğru cevaplarını işaretleyiniz.

1. Aşağıdakilerden hangisi parenteral preparatların tercih edilme nedenlerinden biri değildir?

A) Diğer preparatlara göre ucuz olmaları

B) Diğer preparatlardan daha hızlı etki etmeleri

C) Doğrudan etki bölgesine uygulanabilmesi

D) Oral yolla ilaç alamayan kişilere uygulanabilmesi

E) Etken maddenin aktivitesini koruması

2. Ampullerle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Sıvı formdaki parenteral ilaçları içerir.

B) Cam ya da polimerden üretilir.

C) İçeriğini dış etkenlerden korur.

D) Çok dozluk ilaçlar için uygundur.

E) Üretim sırasında eritilerek mühürlenir.

3. Flakonlarla ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Sıvı ve toz formdaki parenteral ilaçları içerir.

B) Ağzı eritilerek mühürlenmiş şişelerdir.

C) Çok dozluk ilaçlar için uygundur.

D) Cam ya da polimerden üretilir.

E) Flakonlara vial de denir.

4. Kullanım amacına göre aşağıdakilerden hangisi bir perfüzyon çözeltisi türü değildir?

A) Besleyici çözeltiler

B) Elektrolit çözeltiler

C) Diyaliz çözeltileri

D) Tam kan ve kan ürünleri

E) Plazma hacmini artıran çözeltiler

5. I. Çözeltinin osmotik basıncının ve pH değerinin ayarlanması ve gerekli yardımcı maddelerin eklenmesi

II. Ekipmanın temizlenmesi ve sterilize edilmesi, ölçüm araçlarının kontrolü ve kalibre edilmesi

III. Üretim dokümantasyonuna göre ham maddelerin hazırlanması ve sırasına göre reaktöre yüklenmesi, reaktörün çalıştırılması

IV. Çözelti hacminin çözücü eklenmesi ile istenen hacme tamamlanması

V. Reaktör ve diğer ekipmanlarda gerekli ayarlamaların yapılması ve azot gazı ile doldurulması

Yukarıda karışık hâlde verilen parenteral çözeltilerin hazırlanması ile ilgili proses aşamaları hangisinde doğru sıralanmıştır?

A) II, V, III, IV, I

B) II, III, V, I, IV

C) V, II, III, IV, II

D) II, III, IV, V, I

E) III, II, I, IV, V

6. Deiyonize su üretiminde ters ozmoz yöntemi kullanılacaksa şebeke suyundaki klor ve kirecin bir takım ön işlemlerle giderilmesinin ana nedeni nedir?

A) Klor ve kirecin ters ozmoz ile ayrılamaması

B) Klor ve kirecin mikrobiyolojik kirliliğe neden olması

C) Klor ve kirecin membranlara zarar vermesi

D) Klor ve kirecin ozmoz sürecini hızlandırması

E) Klor ve kirecin suyun lezzetini bozması

7. İyon değiştirici reçinelerle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

A) Polimer yapılı materyallerdir.

B) Anyonik ve katyonik olabilir.

C) Taşıdıkları aktif merkeze göre sınıflandırılır.

D) Katyonik reçineler amin grubu içerir.

E) Mikro boncuklar şeklinde üretilir.

8. Aşağıdakilerden hangisi ilaç üretiminde çözücü olarak kullanılacak saf su ya da enjeksiyonluk suya uygulanan testlerden biri değildir?

A) Partikül miktarı

B) İletkenlik

C) Ağır metaller

D) Pirojenite

E) Osmolarite

9. Parenteral çözeltilerle ilgili aşağıdaki bilgilerden hangisi doğrudur?

A) Hacmi 100 mL ya da daha küçük olan çözeltiler büyük hacimli parenteral çözeltilerdir.

B) Ozmotik basıncı kanın ozmotik basıncına eşit olan parenteral çözeltiler hipertonik çözelti denir.

C) pH değeri kan ya da gözyaşının pH değerine eşit olan parenteral çözeltilere apirojen çözelti denir.

D) Doğrudan kalbe, beyne enjekte edilen parenteral çözeltiler ve göz damlalarının pH'ı tampon sistemi ile sabitlenir.

E) Parenteral çözeltilerin içeriğinin zaman içinde değişmemesi ve primer ambalaj ile etkileşmemesi gerekir.

10. Ampul ve flakonların doldurulması ile ilgili verilen bilgilerden hangisi yanlıştır?

A) Dolum ve kapatma işlemleri C sınıfı temiz odada yapılır.

B) Doldurulmadan önce ampul ve flakonlar yıkanır ve sterilize edilir.

C) Ampul ve flakonların doldurulmasında kompakt sistemler tercih edilir.

D) Doldurulan ve kapatılan ampul ve flakonlar sterilize edilir.

E) Doldurulan ve kapatılan ampul ve flakonlar belli testlere tabi tutulur.

11. Aşağıdakilerden hangisi parenteral preparatların dezavantajlarındandır?

A) Hızlı etki etmesi

B) Enfeksiyon riski oluşturması

C) Dayanıklı olması

D) Tam biyoyararlanım göstermesi

E) Bilinçsiz hastalarda kullanılabilmesi

12. I. Sıvı elektrolit dengesini sağlamak
II. Beslenemeyen hastaları beslemek
III. Plazma hacmini tamamlamak

Yukarıdakilerden hangileri perfüzyon çözeltilerin kullanım amaçlarındandır?

A) Yalnız I **B)** Yalnız II **C)** I ve II
D) II ve III **E)** I,II ve III

13. Saf su ya da enjeksiyonluk su üretiminde UV ışığın kullanılmasının ana nedeni nedir?

A) Su içindeki kireci çöktürmek
B) Berrak bir görünüm elde etmek
C) Mikroorganizmaları yok etmek
D) Kötü kokuları gidermek
E) Organik maddeleri parçalamak

14. Büyük hacimli parenteral çözeltilerin hazırlanmasında aşağıdaki yardımcı maddelerden hangisi kullanılmaz?

A) Osmotik basınç ajanları
B) pH düzenleyici ajanlar
C) Antioksidanlar
D) Antimikrobiyaller
E) Kompleksleştiriciler

7. ÖĞRENME BİRİMİ

İLAÇ AMBALAJLAMA

KONULAR

7.1. AMBALAJ MATERYALLERİ

7.2. İLAÇ AMBALAJLAMASI

NELER ÖĞRENECEKSİNİZ?

- Ambalaj materyallerini sınıflandırma
- Ambalaj materyallerinin özellikleri
- Ambalajlama uygulaması
- Aerosol üretimi

TEMEL KAVRAMLAR

- Aerosol
- Blister
- Çok dozlu kap
- Hermetik kapatılmış kap
- İtici gaz
- Primer ambalaj
- Sekonder ambalaj
- Tek dozlu kap

HAZIRLIK ÇALIŞMASI

Hazır gıda ürünlerini göz önünde bulundurarak iyi bir ambalajın hangi özelliklere sahip olması gerektiğini arkadaşlarınızla tartışınız.

7.1. AMBALAJ MATERYALLERİ

Farmasötik dozaj şekillerini son kullanma tarihine kadar etkin ve güvenilir biçimde saklayarak kolayca taşınmasını sağlayan, ilacı içinde barındıran materyallere **farmasötik ambalaj** denir (Görsel 7.1). İyi bir farmasötik ambalajın aşağıdaki özelliklere sahip olması gerekir.

- İlaçla etkileşime girmemek.
- İlacı dış etkilerden koruyarak, zarar görmesini engellemek.
- Mikroorganizmaların ürüne bulaşma ihtimalini ortadan kaldırmak.
- İlacın taşınma ve depolanmasını kolaylaştırmak.
- İlacı tanımlayan seri numarası, üretim ve son kullanma tarihi gibi bilgileri içermek.
- İlacın saklama koşullarını ve kullanım şekli ile ilgili açıklamaları içermek.
- Hastaya ilacı kolay kullanabileceği biçimde sunmak.

Görsel 7.1: Çeşitli farmasötik ambalajlar

Tüm bu özelliklerin yanında farmasötik ambalajların toksik madde içermemesi, ucuz, kolay şekillendirilebilir, geri dönüştürülebilir ve çevre dostu olması beklenir.

Farmasötik ambalajlar içerdiği doz miktarına göre tek dozlu kaplar ve çok dozlu kaplar olmak üzere ikiye ayrılır.

Tek Dozlu Kaplar: Tek bir uygulamada tamamı ya da bir kısmı kullanılacak miktarda ilaç içerir (Görsel 7.2). Kullanımdan sonra artan ilaç varsa kullanılmaz. Ampuller ve büyük hacimli parenteral ilaç ambalajları tek dozlu kaplardır.

Görsel 7.2: Tek dozluk plastik kaplarda göz damlası

Çok Dozlu Kaplar: Birden fazla kullanılmak üzere ayarlanmış dozları içeren kaplardır (Görsel 7.3). Şişeler, tüpler, flakonlar çok dozlu kaplardır.

Görsel 7.3: Çok dozlu şurup şişesi

Farmasötik ambalajlar kapatılma durumlarına göre iyi kapatılmış, sıkı kapatılmış, hermetik kapatılmış, kurcalanamaz ve çocuk korumalı kaplar şeklinde sınıflandırılır.

İyi Kapatılmış Kaplar: İçindeki ilacı taşıma ve saklama sürecinde dış etkilerden koruyacak biçimde tasarlanmış ve kapatılmış kaplardır.

Sıkı Kapatılmış Kaplar: Taşıma ve saklama sürecinde katı, gaz ve sıvıların içeriden dışarıya ya da dışarıdan içeriye geçişine izin vermeyecek biçimde kapatılmış kaplardır.

Hermetik Kapatılmış Kaplar: Eritilerek kapatılmış kaplardır. Bir kez açıldıktan sonra tekrar kapatılamaz.

Kurcalanamaz Kaplar: Açıldığı belli olan kaplardır. İçindeki ilacın herhangi bir dış müdahaleye maruz kalmadığını belli etmek amacıyla kullanılır.

Çocuk Korumalı Kaplar: Açılması yetişkinler için basit olan ancak 5 yaş altındaki çocuklar için kolayca açılamayacak şekilde kapatılmış olan kaplardır.

Farmasötik ambalajlar ilaçla temas etme durumuna göre primer ve sekonder ambalaj olarak sınıflandırılır.

Primer Ambalaj: İlaçla doğrudan temas eden ambalajlardır. Primer ambalaj materyallerinin ilaçla etkileşime girmemesi ve ilacı dış etkilerden koruması gerekir. Kâğıt, cam, metaller ve plastikler primer ambalaj üretiminde kullanılabilir.

Sekonder Ambalaj: Primer ambalajları içinde barındıran, genellikle kartondan üretilmiş ambalajlardır. İlacın taşınması, depolanması ve kullanılması süresince primer ambalajları korumak ve bir arada tutmak için kullanılır.

7.1.1. Ambalajlamada Kullanılan Materyaller

Farmasötik ambalaj üretiminde cam, plastikler, metaller, ve kâğıt gibi materyaller kullanılmaktadır. Günümüzde ilaç ambalajlamada en yaygın kullanılan metal alüminyumdur.

7.1.1.1. Cam Materyaller

Cam oldukça inert bir materyaldir. Ampul, flakon, şişe hâline getirilerek primer ambalaj materyali olarak kullanılır (Görsel 7.4).

Görsel 7.4: Farklı türlerde cam ambalajlar

Farmasötik ambalaj malzemesi olarak camın avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- Fiziksel koşullara dirençlidir ve uzun süre özellikleri değişmeden kalır.
- Şeffaftır, içeriğinin görünmesine izin verir.
- Sterilizasyon sırasında yüksek sıcaklık ve basınca dayanıklıdır.
- Hava, nem ve su buharını geçirmez.
- Düşük maliyetlidir.
- Çevre dostudur, geri dönüştürülebilir.
- Kolay temizlenir.
- Bileşimi değiştirilerek rengi ve kimyasal özellikleri ayarlanabilir.

Adi cam (soda camı) alkali maddelerle tepkimeye girer. Bazı durumlarda ise çözünmeyen bileşenlerin oluşumuna neden olur. Cam ambalajın diğer dezavantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- Çoğu ambalaj materyalinden daha ağırdır.
- Kırılma riski vardır.
- Ani sıcaklık değişimlerinde çatlayabilir.

Camın kimyasal stabilitesi **hidrolitik direnç** olarak adlandırılır. Hidrolitik direnç, cam ambalajın içerdiği ilaçla etkileşime girmemesi açısından çok önemlidir. Camlar hidrolitik dirençlerine göre sınıflandırılır.

Tip I Cam: Borosilikat camdır. Nötral yapılı olduğu için bazlarla tepkime vermez. Yüksek hidrolitik dirence sahiptir. Tüm preparatlar için uygundur. Özellikle parenteral preparatlarda primer ambalaj malzemesi olarak tercih edilir.

Tip II Cam: Soda-kireç-silisyum camıdır. İç yüzeyine uygulanan kimyasal işlemler sonucu yüksek hidrolitik dirence sahiptir. Asidik ve nötral preparatlar için uygundur.

Tip III Cam: Soda-kireç camıdır. Su içermeyen parenteral sıvılar ve tozlar için uygundur. Basınçlı buharla sterilize edilmez. Tip III camlar kuru ısı ile sterilize edilir.

7.1.1.2. Plastik Materyaller

Plastikler; kalıplanarak, ekstrüzyonla ya da preslenerek şekillendirilebilen polimerlerdir (Görsel 7.5). Genellikle doğalgaz, petrol gibi fosil kaynaklardan üretilir. Polietilen (PE), polipropilen (PP) polivinil klorür (PVC), polistiren (PS), polietilen tereftalat (PET), poliamit ve poliesterler ilaç ambalajlamada yaygın biçimde kullanılan plastik türleridir.

Görsel 7.5: Plastikten yapılmış farmasötik ambalajlar

Farmasötik ambalaj malzemesi olarak plastiklerin avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Kolay şekillendirilir.
- Hafiftir.
- Kırılmaya karşı dayanıklıdır.

Farmasötik ambalaj malzemesi olarak kullanılan plastiklerin başlıca dezavantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Yüksek sıcaklıklarda fiziksel veya kimyasal yapısı bozunabilir.
- Sterilizasyonu zordur.
- Buhar ve gaz geçirgenliği yüksektir.
- İlacın yapısındaki maddelerle etkileşebilir ya da bu maddeleri absorblayabilir.

Plastikler, ısı uygulandığında gösterdiği davranışa göre ısı ile sıvılaşan ve sıvılaşmayan plastikler şeklinde sınıflandırılır.

Isı ile Sıvılaşan Plastikler

Yaygın kullanılan plastiklerin önemli bir kısmı ısı etkisi ile sıvılaşır. Bu polimerler minik boncuklar şeklinde üretilir. Kullanım amacına göre daha sonra şekillendirilir. Polietilen, polipropilen, polivinil klorür, polistiren, poliamit, polietilen tereftalat ve poliesterler ısı etkisi ile sıvılaşan plastiklere örnek gösterilebilir.

Isı ile Yumuşamayan Plastikler

Bakalit ve galit ısı ile sıvılaşmayan plastiklere örnek gösterilebilir. Bu polimerler üretim esnasında şekillendirilir.

Plastikler dışında farmasötik ambalaj materyali olarak kullanılan diğer bir polimer kauçuktur. Sentetik kauçuklar ilaçla temas eden kısmı TEFLON gibi inert materyallerle kaplanarak özellikle flakonların kapatılmasında kullanılır.

7.1.1.3. Alüminyum Tüp

Alüminyum, paslanmaz çelik ve kalay kaplı çelik gibi metaller farmasötik ambalajların üretiminde kullanılabilse de günümüzde en yaygın kullanılan metal alüminyumdur. Hafif ve kolay işlenebilir olduğu için tercih edilir. Genellikle tüp ve folyo hâlinde kullanılır (Görsel 7.6).

Görsel 7.6: Alüminyum tüp

Farmasötik ambalaj malzemesi olarak alüminyumun avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Su buharı, gazlar ve ışığı geçirmez.
- Cama kıyasla daha hafiftir.
- Dayanıklıdır.
- Kolay şekillendirilebilir.

Alüminyum ambalajların bazı dezavantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Diğer ambalaj materyallerine göre daha pahalıdır.
- İlacın içindeki maddelerle etkileşebilir.
- Korozyondan korumak ve etkileşimleri engellemek için yüzeyinin kaplanması gerekir.

7.1.1.4. Basılı Materyaller

Genellikle kartondan üretilen (taşıma amacıyla kullanılan koliler hariç), ilaçla doğrudan temas etmeyen sekonder ambalaj materyalleridir (Görsel 7.7). Basılı ambalaj materyalleri üzerinde ilacın adı, referans kodu, içerdiği doz miktarı, son kullanma tarihi gibi bilgiler yer alır. Bu bilgiler silinmeyecek şekilde ve gerekiyorsa kabartma baskı kullanılarak yapılır.

Görsel 7.7: Karton tablet kutusu

SIRA SİZDE 1

Aşağıda farmasötik ambalaj materyalleri ile ilgili cümleler verilmiştir. **Cümle doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.**

1. ☐ İlacın son kullanma tarihine kadar güvenle saklanmasını, kolayca taşınmasını sağlayan,ilacı içinde barındıran materyallere farmasötik ambalaj denir.

……..

2. ☐ Eritilerek kapatılmış, açıldığında tekrar eskisi gibi kapatılamayan kaplara sıkı kapatılmış kaplar denir.

……

3. ☐ Adi cam asit ve bazlardan etkilenmez.

……

4. ☐ Plastikler hafif, ucuz, dayanıklı ve kolay şekillendirilebilir oldukları için farmasötik ambalaj malzemesi olarak tercih edilir.

……

5. ☐ Farmasötik ambalaj üretiminde en yaygın kullanılan metal alüminyumdur.

……

1. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Ampullerde Sızdırmazlık Testi

Bu uygulamada sizden ampullerde sızdırmazlık testi yapmanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız

Amaç: Kapatılmış ampullerde sızdırmazlık testi yapmak.

Araç Gereç: Metilen mavisi, sızdırmazlık kazanı, 20 adet doldurulmuş ve kapatılmış ampul, saf su.

Süre: İki ders saati.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz olduğundan emin olunuz.
3. 20 adet doldurulmuş ve kapatılmış ampul alınız.
4. Ampulleri sızdırmazlık test kazanına yerleştiriniz.
5. %1'lik 500 mL metilen mavisi çözeltisi hazırlayınız.
6. Metilen mavisi çözeltisini sızdırmazlık kazanına aktarınız.
7. Sızdırmazlık kazanının kapağını kapatıp 15 dakika boyunca vakum uygulayınız.
8. Sürenin sonunda vakumu kapatınız ve güvenlik kurallarına uyarak kazanı açınız.
9. Ampulleri çıkararak gözle kontrol ederek sızdıran ampulleri belirleyiniz.
10. Hatalı ampullerin yüzdesini hesaplayarak raporunuzda belirtiniz.
11. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Metilen mavisi çözeltisini hazırladı.	5	10	15	20
3	Sızdırmazlık testini yaptı.	5	10	15	20
4	Hatalı ampulleri belirledi.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

7.2. İLAÇ AMBALAJLAMASI

İlaçlar, türlerine göre en uygun ambalajlar seçilerek ambalajlanır. Tablet, kaplı tablet ve kapsüller blister ya da şişelere konularak ambalajlanır. Küçük hacimli parenteral ilaçlar ampul ve flakonlara doldurulurken şurup gibi oral yolla kullanılan sıvı preparatları ambalajlamak için şişeler kullanılır. Krem, merhem ve jelleri ambalajlarken tüp ya da kavanozlardan faydalanılır. Supozituvarlar ise strip denilen özel ambalajların içine konur.

7.2.1. Blister

Tablet, kaplı tablet, kapsül gibi ilaçlar için kullanılan birim doz ambalajıdır. Plastik (genellikle PVC veya PET) bir levha üzerine ısı yardımıyla ilacın boyutuna ve şekline uygun kabarcıklar oluşturulur. İlaç kabarcık içine yerleştirildikten sonra kabarcıklı plastik levha, alüminyum veya plastik tabaka ile ısı kullanılarak kapatılır. Blisterler genellikle şeffaf plastiklerden üretilir ancak ilaç ışıktan etkileniyorsa opak plastik kullanılır (Görsel 7.8).

Görsel 7.8: Blister

Blister, raf ömrü boyunca ilacı dış etkilerden korur. İçeriğinin görünmesine izin verir. Ambalaj birim doz içerdiği için hijyeniktir. Hafif olduğu için kolay taşınır. Alüminyum tabakanın ısı ile mühürlenmesi ile elde edilen kapak, kurcalanmaya karşı koruma sağlar.

Üretim genellikle tam otomatik makinelerle yapılır. Rulo hâlindeki plastik şerit üzerinde ısı yardımıyla önceden belirlenen yerlere istenen sayıda gerekli boyut ve büyüklükte kabarcıklar oluşturulur. İlaç, kabarcıklar açılmış hareketli plastik şeritteki kabarcıklara konur. Rulo hâlindeki uygun boyutlu polietilen kaplı alüminyum şerit ilaçla doldurulmuş plastik şeritle hizalanır ve ısı uygulanarak iki şerit birbirine yapıştırılır. Yapıştırma işleminden sonra alüminyum şeride seri numarası gibi gerekli bilgiler basılır. Şerit hâlindeki bilister otomatik bir kesici ile uygun biçimde kesilerek nihai şeklini alır.

Blisterler karton kutulara doldurulmadan önce tüm kabarcıkların dolu olup olmadığı kontrol edilir. Kontrolden geçen tam dolu blisterler karton kutulara doldurulur.

7.2.2. Aerosoller

Katı ya da sıvı partiküllerin bir gaz içinde kolloidal hâlde dağılmasıyla oluşan dispers sistemlere **aerosol** denir. Aerosol formundaki ilaçlar, etken madde ya da maddelerin bir itici gaz veya gaz çözücü ile birlikte basınçlı kutulara doldurulması ile hazırlanır. Vücut boşluklarına ya da vücut yüzeyine uygulanabilir.

Tedavi amaçlı (etken madde içeren) aerosoller lokal (pseudo aerosoller) ya da sistemik etkili (inhalasyon aerosolleri) olabilir (Görsel 7.9). Tedavi amaçlı olmayan (etken madde içermeyen) aerosoller; boşluk aerosolleri, yüzey kaplayıcı aerosoller ve havalandırılmış aerosoller (köpükler) şeklinde sınıflandırılır.

Görsel 7.9: Astım hastalarının kullandığı inhaler

Tedavi amacıyla kullanılan aerosollerde etken madde partiküllerinin boyutu (aerodinamik partikül çapı) tutunma bölgesini belirler. Aerodinamik partikül çapı ayarlanarak etken madde doğrudan hedef bölgeye gönderilebilir.

Aerodinamik partikül çapı;

- 30 µm'den büyükse etken madde burun mukozasında,
- 20-30 µm aralığındaysa trake mukozasında,
- 10-20 µm aralığındaysa bronşlarda,
- 1-5 µm aralığındaysa alveollerde tutulur.

Haricen kullanılan aerosollerde partikül çapı 250-1000 µm arasında değişir.

Aerosollerin avantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Kullanımı kolay ve hızlıdır.
- Lokal etkileri anında görülür.
- Sindirim sisteminde bozunan etken maddeler için uygundur.
- Kontaminasyon ihtimali yoktur.
- Hijyenik biçimde kullanılır.
- Steril ilaçlar sterilitesini uzun süre korur.
- Valf sistemi ile doz bireysel ihtiyaca göre ayarlanabilir.
- Genellikle düşük doz kullanıldığından yan etkileri azdır.

Aerosollerin dezavantajları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Pahalıdır.
- Kullanılan itici gazlar yanıcıdır.
- Yüksek basınçlı kutuların yüksek ısıya maruz kalmaması gerekir.
- Bazı etken maddelerin formülasyonu zordur.

Bir aerosol sistemi taşıyıcı kap, valf sistemi, itici gazlar ve etken madde konsantıratından oluşur.

Taşıyıcı Kap

Paslanmaz çelik, kalay kaplı çelik, alüminyum, plastik veya camdan üretilebilir. Yüksek basınca dayanıklı olması ve formülasyondaki materyallerle etkileşime girmemesi gerekir.

Valf Sistemi

Taşıyıcı kap içeriğinin uygun biçimde dışarı verilmesini sağlayan mekanizmadır. Kesintisiz (ölçüsüz) ve kesintili (ölçülü) iki farklı tipi vardır. Kesintisiz valfler düğmeye basıldığı sürece içeriği püskürtmeye devam eder. Kesintili valfler ise her basışta belli bir miktar içerik püskürtür.

İtici Gazlar

Ürünü kap içinden valf aracılığı ile dışarı püskürtmeye yarayan maddelerdir. Bazı durumlarda çözücü ve seyreltici işlevi de görür. İtici gazlar sıvılaştırılmış itici gazlar ve sıkıştırılmış itici gazlar olmak üzere iki sınıfa ayrılır.

Sıvılaştırılmış itici gazlar kloroflorokarbonlar (CFC), bütan ve propan gibi oda sıcaklığında basınç uygulanarak sıvılaştırılabilen gazlardır. Bu gazlar taşıyıcı kap içinde sıvı hâldedir. Valf sistemi açılıp basınç düştüğünde hızla buharlaşıp gaz hâline geçer. Kloroflorokarbonlar ozon tabakasına zarar verdiği için günümüzde itici gaz olarak kullanılmamaktadır.

Oda koşullarında basınç uygulanarak sıvılaştırılamayan azot, argon, azot oksitler ve karbondioksit gibi gazlar taşıyıcı kap içine yüksek basınç altında doldurularak kullanılır. Azot ve argon suda çözünmez. Azot oksit ve karbondioksit gazı ise suda çözünür ve köpük yapıcı sistemlerde kullanılır.

Etken Madde Konsantıratı (Çözücü)

Etkin maddeyi çözmek ya da disperse etmek için kullanılır. Etkin madde konsantıratı kap içinde çözelti, süspansiyon, emülsiyon ve yarı katı hâlde bulunabilir.

7.2.3. Aerosollerin Üretimi ve Ambalajlanması

Aerosollerin üretimi ve doldurulması aynı anda gerçekleşir. İtici gaz ve etken madde konsantıratı taşıyıcı kaba aynı anda doldurulur ve kap valf sistemi ile kapatılır.

Taşıyıcı kap içindeki karışımın fiziksel durumuna göre aerosoller iki fazlı ya da üç fazlı sistemler oluşturabilir.

İtici gaz ve çözücünün birbiri içinde çözündüğü sistemlerdir. Etken ve yardımcı maddeler ise çözünmüş ya da süspansiyon hâlinde bulunabilir. Taşıyıcı kap içinde sıvı ve basınçlı buhardan oluşan iki ayrı faz meydana gelir. İtici gaz olarak hidrokarbon karışımları ya da CFC; çözücü olarak etil alkol, polietilen glikol, dipropilen glikol, etil asetat, aseton ve glikol eterleri kullanılır.

İtici gaz ve çözücü birbiri içinde çözünmüyorsa iki tabakalı aerosoller oluşur. Bu tür aerosollerde çözücü olarak su kullanılır. İki tabakalı aerosollerde iki farklı sıvı faz ve basınçlı buhar fazı bulunur. İtici gaz ve sıvı karışımı farklı kanallardan gelerek aktüatörde karıştırılıp dışarı püskürtülür. Etken madde konsantıratı emülsiyon hâlindeyse ve itici gaz ile karışmıyorsa köpük aerosoller elde edilir. Püskürtüldükten sonra itici gaz genleşir ve emülsiyon köpük hâline dönüşür.

Bazı aerosol sistemlerinde itici gaz ve etken madde konsantıratı birbirinden bir bariyer (elastik torba, piston, vb) sistemi ile ayrılmış şekilde bulunur.

Aerosoller soğukta, basınçta ve sıkıştırılmış gazla doldurma şeklinde üç farklı biçimde doldurulabilir.

Soğukta Doldurma

Bu yöntemde bileşenler itici gaz kaynama noktasının altında bir sıcaklığa ulaşıncaya kadar soğutulur, sıvı hâle dönüştürüldükten sonra dolum yapılır ve valf sistemi kapatılır. Günümüzde yerini basınçlı doldurma yöntemine bırakmıştır ve pek kullanılmamaktadır.

Basınçla Doldurma

Tüm işlem oda sıcaklığında ve normal atmosfer basıncında gerçekleşir. Bu koşullarda itici gaz buhar formunda bulunacağı için valf sistemi ile kapatılmış taşıyıcı kaba ölçülü bir büret kullanılarak valf yardımıyla doldurulur. Taşıyıcı kap içinde oluşan yüksek basınç itici gazın sıvı hâle geçmesini sağlar.

Sıkıştırılmış Gazla Doldurma

Etken madde konsantıratı taşıyıcı kaba doldurulur. Kap valf ile kapatılır. Vakum pompası yardımıyla kaptaki gaz boşaltılır. İtici gaz valf yardımıyla taşıyıcı kaba aktarılır. İtici gazın çözünmesi için kap elle ya da mekanik çalkalayıcılarla çalkalanabilir.

Basınçlı kutuların üzerinde aşağıdaki uyarıların yer alması zorunludur:

- Kutu basınçlıdır. Doğrudan güneş ışığına ve 50 °C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız. Boşaldıktan sonra bile kutuyu delmeyiniz, yakmayınız.
- Aleve veya kızgın cisimlerin üzerine püskürtmeyiniz. Sigara içerken kullanmayınız.
- Çocuklardan uzak tutunuz.
- Doğrudan solumayınız ve gözünüzü koruyunuz.

SIRA SİZDE 2

Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

alüminyum, blister, büyüdükçe, küçüldükçe, tüpler, strip

1. Supozituvarlar …… denilen özel ambalajlar içinde muhafaza edilir.
2. Yarı katı preparatları ambalajlamak için yaygın biçimde kullanılan …… genellikle alüminyumdan üretilir.
3. İnce bir plastik bir levha üzerine ısı etkisi ile kabarcıklar oluşturularak …… denilen ambalaj biçimi elde edilir.
4. Blisterler polietilen kaplı …… levha kullanılarak kapatılır.
5. Aerosollerde partikül çapı …… etken madde solunum sisteminde daha derine ilerler.

2. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Tablet Ambalajlama

Bu uygulamada sizden blister kaplama makinesi ile kaplanmış blister hazırlamanız beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Blister kaplama makinesi ile kaplanmış blister üretmek.

Araç Gereç: Blister kaplama makinesi, blister, alüminyum folyo, yeterli sayıda ve boyutta tablet.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz olduğundan emin olunuz.
3. Blister makinesini kontrol ederek hazırlayınız. Gerekiyorsa öğretmeninizden ya da laboratuvar sorumlusundan yardım alınız.
4. Blister üzerindeki kabarcık sayısı kadar uygun boyutlu tablet hazırlayınız.
5. Tabletleri blister üzerindeki kabarcıklara yerleştiriniz.
6. Alüminyum folyo üzerindeki yapıştırma lakını kontrol ettikten sonra kaplama makinesini çalıştırınız.
7. Kapatılmış blisterları makineden alınız ve tüm kabarcıkların dolu olup olmadığını kontrol ediniz.
8. Blisterları karton ambalaja yerleştiriniz.
9. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	Performans Düzeyi			
		Geliştirilebilir	Orta	İyi	Çok İyi
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Blister kaplama makinesini hazırladı.	5	10	15	20
3	Tabletleri blister üzerindeki kabarcıklara yerleştirdi.	5	10	15	20
4	Blisteri kapladı.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

NOTLAR

3. LABORATUVAR ÇALIŞMASI

Aerosol Üretimi

Bu uygulamada sizden aerosol üretmeniz beklenmektedir. Uygulamanızı işlem basamaklarını takip ederek gerçekleştiriniz. Çalışmanız, uygulamanın sonunda verilen derecelendirme ölçeğinde yer alan ölçütlere göre değerlendirilecektir. Çalışmanızı yaparken bu ölçütleri dikkate alınız.

Amaç: Aerosol üretmek ve ambalajlamak.

Araç Gereç: Hassas terazi, mezür, beher (250 mL), balon joje (1000 mL), aerosol kabı ve uyumlu valf düzeneği, itici gaz (difloretan), formülasyondaki diğer materyaller.

Süre: Öğretmen tarafından belirlenir.

Formülasyon

Materyal No	Materyal Adı	Tek Doz İçin Miktar
1	Monoetanolamin	292 mg
2	EDTA	21 mg
3	Thimerosal	1 g
4	Saf su	6,1 mL
5	Aseton	ym
6	Etanol	ym

Uygulamanın Yapılışı

1. Üretim alanına girmeden önce galoş giyiniz. Ellerinizi yıkayınız. Temiz iş kıyafetlerinizi giyip bone ve maske takınız. Atlama bankosunu geçtikten sonra yeni bir galoş giyip eldiven takınız. Üretim alanından çıkarken aynı işlemleri tersten uygulayınız. Çalışma boyunca iş sağlığı ve güvenliği kurallarına uyunuz.
2. Üretimde kullanacağınız araç ve gereci hazırlayıp gerekiyorsa sterilize ediniz. Kullandığınız araç gerecin temiz olduğundan emin olunuz.
3. Formülasyondaki miktarlar tek doz için geçerlidir. Yapacağınız üretim miktarına göre gerekiyorsa materyal miktarlarını yeniden hesaplayınız.

4. Formülasyonda yer alan her bir materyalden gerektiği kadar tartarak ya da ölçerek alınız.

5. 1, 2, 3 ve 4 numaralı materyalleri uygun bir beher içinde karıştırınız.

6. Karışımın hacmini aseton ile 100 mL'ye tamamlayıp karışımı balon jojeye aktarınız.

7. Balon jojedeki karışımın hacmini etanolle 1000 mL'ye tamamlayınız.

8. Karışımdan 50 mL ölçerek aerosol kabına doldurunuz.

9. Valf sistemini inşa etmek için daldırma borusunu valf gövdesinin uygun ucuna takınız. Valf gövdesinin diğer ucuna sırasıyla yay, conta ve püskürtme aparatını ekleyiniz.

10. Hazırlanan düzeneği yerleştirme kapçığına püskürtme gövdesi yönünde sabitleyiniz ve valf sistemini aerosol kabına takınız.

11. Aerosol kabını derin dondurucuda -20 ^{0}C sıcaklığa kadar soğutunuz.

12. Aerosol kabına yeteri kadar itici gaz doldurunuz ve valf sistemindeki püskürtme aparatının ucuna uyarıcı düğmeyi takınız.

13. Doldurduğunuz aerosol kabının sızdırmazlık testi yapınız.

14. Kullandığınız ekipmanı temizleyerek yerine bırakınız. Oluşan atıkları uygun bir şekilde bertaraf ediniz.

	Ölçütler	**Performans Düzeyi**			
		Geliştirilebilir	**Orta**	**İyi**	**Çok İyi**
1	Laboratuvarda temizlik, hijyen ve güvenlik kurallarına uydu.	5	10	15	20
2	Üretilecek aerosol miktarına göre gerekli hesaplamaları yaptı.	5	10	15	20
3	Karışımı hazırladı.	5	10	15	20
4	Karışımı aerosol kabına doldurdu.	5	10	15	20
5	Rapor hazırladı.	5	10	15	20

ÖLÇME VE DEĞERLENDİRME

A) Aşağıdaki cümleler doğru ise ✓ ile işaretleyiniz. Cümle yanlış ise ✗ ile işaretleyip doğrusunu cümlenin altındaki boşluğa yazınız.

☐ **1.** İlaçla doğrudan temas eden ambalajlara primer ambalaj denir.

……
……

☐ **2.** Hidrolitik direnci en yüksek cam tip I camdır.

……
……

☐ **3.** Plastik materyallerin tercih edilme nedenlerinden biride kolay sterilize edilmesidir.

……
……

☐ **4.** Alüminyum ilaçlarla etkileşime girmeyen inert bir materyaldir.

……
……

☐ **5.** Basılı materyaller primer ambalaj olarak kullanılır.

……
……

B) Aşağıdaki cümlelerde yer alan boşlukları verilen kelimelerden uygun olanları ile doldurunuz.

blister , çok dozlu, hidrolitik, kemolitik, kolloidal, tek dozlu

1. Camın kimyasal stabilitesine …… direnç denir.

2. Ampuller …… kaplara örnek gösterilebilir.

3. Şişeler ve flakonlar …… kaplara örnek gösterilebilir.

4. Tablet ve kapsül gibi katı ilaçları ambalajlamak için yaygın biçimde kullanılan birim doz ambalajına …… denir.

5. Katı ve sıvı partiküllerin …… içinde kolloidal dağılmasıyla elde edilen ve basınçlı kutulara doldurularak kullanılan ilaçlara aerosol denir.

C) Aşağıdaki soruların doğru cevaplarını işaretleyiniz.

1. Aşağıdakilerden hangisi iyi bir farmasötik ambalajın özelliklerinden biri değildir?

A) İlaçlarla etkileşime girer.

B) İlacı dış etkilerden korur.

C) İlacın taşınmasını kolaylaştırır.

D) Üretimi zor ve pahalıdır.

E) İlacı tanımlayan bilgiler içerir.

2. Aşağıdaki tabloda çeşitli özelliklerine göre farmasötik ambalaj türleri ve bu sınıflara ait açıklamalar karışık biçimde verilmiştir.

	Ambalaj Türü
I	Tek dozlu
II	İyi kapatılmış
III	Kurcalanamaz
IV	Çocuk korumalı
V	Sekonder

Açıklama
İçindeki ilacı taşıma ve saklama sırasında dış etkilerden koruyabilen ambalaj
İlaçla doğrudan temas etmeyen, genellikle kartondan üretilen ambalaj
Açıldığı belli olan ambalaj
Tek bir uygulamada kullanılacak miktarda ilaç içeren ambalaj

Buna göre farmasötik ambalaj türleri ve açıklamalar doğru biçimde eşleştirilirse hangi ambalaj türü açıkta kalır?

A) I **B)** II **C)** III **D)** IV **E)** V

3. Aşağıdakilerden hangisi farmasötik ambalaj malzemesi olarak camın avantajlarından biridir?

A) İnert olması

B) Kırılgan olması

C) Ağır olması

D) Su ve nem geçirmesi

E) Pahalı olması

4. **Aşağıdakilerden hangisi farmasötik ambalaj malzemesi olarak plastiğin tercih edilme nedenlerinden biridir?**

   A) Sterilizasyonun zor olması

   B) Hafif ve dayanıklı olması

   C) Hava geçirgenliğinin yüksek olması

   D) Kimyasal açıdan aktif olması

   E) Yüksek sıcaklıkta bozunması

5. **Elastik yapılı bir polimer olan ve flakonları kapatmak için kullanılan materyal aşağıdakilerden hangisidir?**

   A) Polietilen

   B) Polipropilen

   C) Polivinil klorür

   D) Polietilen tereftalat

   E) Sentetik kauçuk

6. **Aşağıdakilerden hangisi farmasötik ambalaj malzemesi olarak alüminyumun kullanılma nedenlerinden biridir?**

   A) Nispeten ağır olması

   B) Işık, nem ve gaz geçirmemesi

   C) Isı iletiminin yüksek olması

   D) Yüzeyinin parlak olması

   E) Kolayca korozyona uğraması

7. **Blisterle ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**

   A) PVC ve PET gibi polimerlerden üretilir.

   B) Tablet ve kapsülleri ambalajlamak için kullanılır.

   C) Ultraviyole ile şekillendirilir.

   D) Birim doz içeren bir ambalaj türüdür.

   E) İnce bir alüminyum şerit ile kapatılır.

8. **I.** Vücut boşluklarına ve yüzeyine uygulanır.

II. Üretilmesi oldukça ucuzdur.

III. Lokal ya da sistemik etkili olabilir.

Aerosollerle ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur?

A) Yalnız I **B)** Yalnız III **C)** I ve II **D)** II ve III **E)** I, II ve III

9. Aşağıdakilerden hangisi aerosollerin avantajlarından biri değildir?

A) Kullanımı kolay ve hızlıdır.

B) Lokal etkisini çok hızlı gösterir.

C) Uzun süre steril hâlde kalabilir.

D) Uygun valf sistemi ile doz ayarlanabilir.

E) Taşınması ve saklanması özen gerektirir.

10. Aşağıdakilerden hangisi bir aerosol sistemin temel bileşenlerinden biri değildir?

A) Taşıyıcı kap

B) Dolgu maddesi

C) Valf sistemi

D) İtici gaz

E) Çözücü

11. Aşağıdakilerden hangisi tek dozlu ambalaj kabıdır?

A) Ampul

B) Flakon

C) Kavanoz

D) Şişe

E) Tüp

KAYNAKÇA

Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu. (1988). TDK, Türkçe Sözlük. Ankara: Türk Tarih Kurumu Basımevi.

Baykara, T., Çomoğlu, T., Gönül, N., Hasçiçek, C., Karataş, A., Kılıç Şen, T.,

Kılıçarslan, M., Özdemir, N., Tarımcı, N. ve Yüksel, N. (2007). Farmasötik Teknoloji Deneysel Uygulamalar Kitabı. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi.

Belcher, D., Langley, C. A., Marriott, J., F., ve Wilson, K., A., (2010). Pharmaceutical Compounding and Dispensing. Londra: Pharmaceutical Press.

British Pharmacopoeia Commission. (2019). British Pharmacopoeia 2020: Volume III. Londra: TSO

Council of Europe. (2019). European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasburg: Council of Europe.

Pharmaceutical Society of Australia. (2012). Australian Pharmaceutical Formulary and Handbook. Canberra: Pharmaceutical Society of Australia.

Niazi, S. K. (2009) Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations:

Compressed Solid Products (Volume 1). New York: Informa Healthcare USA.

Niazi, S. K. (2009) Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations:

Uncompressed Solid Products (Volume 2). New York: Informa Healthcare USA.

Niazi, S. K. (2009) Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Liquid

Products (Volume 3). New York: Informa Healthcare USA.

Niazi, S. K. (2009) Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations:

Semisolid Products (Volume 4). New York: Informa Healthcare USA.

Niazi, S. K. (2009) Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Sterile Products (Volume 6). New York: Informa Healthcare USA.

T.C. MEB, Meslekî ve Teknik Eğitim Genel Müdürlüğü, Programlar ve Öğretim

Materyalleri Daire Başkanlığı. (2020). Kimya Teknolojisi Alanı, Çerçeve Öğretim Programı. Ankara.

TDK. (2012). Yazım Kılavuzu. Ankara: Türk Dil Kurumu Yayınları.

Bu kaynakça APA yazım kuralları ve kaynak gösterme yöntemi ile hazırlanmıştır.

GÖRSEL VE GENEL AĞ KAYNAKÇASI

Materyalin görsel kaynakçasına bu karekodu okutarak veya aşağıdaki URL adresinden ulaşılır.

Karekodu elektronik cihazlarınızdan okutarak ilgili belgeye erişebilirsiniz.

http://kitap.eba.gov.tr/karekod/Kaynak.php?KOD=2141

CEVAP ANAHTARI

1. ÖĞRENME BİRİMİ

STANDARTLARA GÖRE ÜRETİM UYGULAMALARI

Sıra Sizde 1: 1. Kalifikasyon 2. Verifikasyon 3. Validasyon

Sıra Sizde 2: I-D, II-A, III-E, IV-Ç, V-C

Sıra Sizde 3: 1. çapraz kontaminasyon 2. kontaminasyon 3. pirojenik 4. biyolojik 5. paslanmaz çelik 6. hastalık

Sıra Sizde 4

- Yeni bir cihaz satın alındığında
- Tamir edildiğinde ya da bileşenleri değiştirildiğinde
- Bir yerden başka bir yere taşındığında
- Belli bir süre geçtiğinde ya da belli bir süre kullanıldığında
- Kalibrasyonunu bozabilecek elektrik şoku, darbe, titreşimler gibi olaylardan sonra

Sıra Sizde 5

1. ✗ Personel GPL prensiplerini bilmek ve çalışmalarında uygulamaktan sorumludur.

2. ✓

3. ✗ Laboratuvarlar çalışmanın geçerliliğini bozabilecek etkileri en aza indirecek fiziksel imkânlara sahip olmalıdır

4. ✗ Laboratuvara getirilen bitki ve hayvanlar hastalık taşımadıkları anlaşılıncaya kadar ayrı bir alanda bekletilirler.

5. ✓

6. ✗ Laboratuvarda yapılan her çalışma için sonuç raporu düzenlenir.

7. ✓

8. ✓

9. ✓

10. ✓

Ölçme Değerlendirme

A.

1. ✓

2. ✓

3. ✗ Çapraz kontaminasyon riskleri ve kabul edilebilir sınırlar ilgili kanun, yönetmelik ve yönergelerde belirlenmiştir.

4. ✓

5. ✗ Ölçüm cihazının performansının parametreler çerçevesinde doğruluk ve sürekliliğini sağlamak için yapılan işlemlere kalibrasyon denir.

B. 1. ilaç 2. emilim 3. kalifikasyon 4. temiz oda 5. kontaminasyon

C.

1	B
2	A
3	E
4	D

5	D
6	C
7	C
8	D

9	D
10	D
11	D
12	C

2. ÖĞRENME BİRİMİ

İLAÇ ÜRETİMİNDE STERİLİZASYON

Sıra Sizde 1: 1. sterilizasyon 2. dezenfeksiyon 3. fiziksel 4. otoklav 5. gama

Sıra Sizde 2

1.

- Isıya dayanıklı mikroorganizmaları yok etmede etkindir.
- Yüksek sıcaklıkta bozunan materyallere zarar vermez.
- Uygulaması kolay, uygulama süresi kısadır.

2.

- Hassas ekipmanlara zarar verebilir, materyallerin yapısını bozabilir.
- Tüm mikroorganizmalara karşı etkili olmayabilir.
- Personel için zararlı ve toksik olabilir.

3. Basınçlı buhar: Beher, küvet, gazlı bez,

Kimyasal yöntem: Tezgah, ambalaj kâğıdı, , enjektör

Ölçme Değerlendirme

A.

1. ✗ Fiziksel sterilizasyon yöntemleri ışı, ışın ve filtrasyon olmak üzere üç tanedir.

2. ✓

3. ✗ Kaynatma yöntemi etkili bir yöntem olmadığı için endüstride kullanılmamaktadır.

4. ✓

5. ✗ Tindalizasyon yöntemi özel durumlarda kullanılan uzun süre alan ve etkili olmayan bir yöntemdir.

B. 1. sterilizasyon 2. fiziksel, kimyasal 3. kuru ısı 4. UV 5. derinlikli filtre

C.

1	D
2	C
3	A
4	E

5	E
6	C
7	D
8	B

9	C
10	A

3. ÖĞRENME BİRİMİ

SIVI İLAÇ PREPARATLARI

Sıra Sizde 1: 280 gram şeker 420 gram su içinde çözünmelidir.

Sıra Sizde 2: 90 m L etanol alınarak toplam hacim 600 mL oluncaya kadar su eklenir.

Sıra Sizde 3: 10 gram şeker alınır, bir miktar su ile şekerin tamamı çözündükten sonra toplam hacim 200 mL oluncaya kadar su eklenir.

Sıra Sizde 4: 5 gram borik asit alınarak 400 mL su içinde çözünür. Çözelti hazırlanırken katı hacmi ihmal edilir.

Sıra Sizde 5: 260 gramdır.

Sıra Sizde 6: %96'lık etanol çözeltisinde 312,5 mL alınarak hacmi su ile 500 mL'ye tamamlanır.

Sıra Sizde 7: %85'lik etanol çözeltisinden 500 mL alınarak toplam kütle 850 gram oluncaya kadar su eklenir.

Sıra Sizde 8: 1. dispersiyon 2. emülsiyon 3. dispers faz 4. emülgatör 5. kuru zamk 6. koalesans 7. faz dönüşümü 8. mikro emülsiyon

Sıra Sizde 9

1. ✓

2. ✗ Doz tekdüzeliğinin sağlanması ve bu durumun yeterli bir süre korunması için süspansiyon formundaki ilaçların iyi formülize edilmeleri gerekir.

3. ✗ Süspansiyon formunda ilaçlar hazırlanırken dispers fazın çökme hızının mümkün olduğunca düşük olması istenir.

4. ✗ Süspansiyon içinde katı partiküllerin bir araya gelerek daha büyük partiküller oluşturmasına flokülasyon denir.

5. ✓

6. ✗ Yapı taşıyıcılar ortamın viskozitesini artırarak çökme hızını azaltır.

7. ✓

8. ✓

Ölçme Değerlendirme

A.

1. ✓

2. ✗ Uçucu maddelerin alkoldeki ya da alkol su karışımındaki çözeltilerine ruh (spirit) denir.

3. ✓

4. ✗ Bir emülgatörün HLB değeri arttıkça su içindeki çözünürlüğü artar.

5. ✓

B. B. 1. derişim 2. emülsiyon 3. şişe 4. kremalaşma 5. raf ömrü

C.

1	E
2	D
3	B
4	C

5	D
6	B
7	A
8	D

9	E
10	E
11	A
12	D

13	C

Sıra Sizde 1: 100 mL

Sıra Sizde 2: 48 g sıvı parafin, 6 g stearik asit, 12 g setil alkol, 6 g gliserin monostearat, 12 g emülgatör, 27 g gliserin ve 189 g su gerekir.

Sıra Sizde 3

1. ✓

2. ✗ Yağlı kremlerin yumuşatıcı özellikleri yüksektir.

3. ✓

4. ✗ Dİadermik merhemler sistemik etki gösterir.

5. ✓

Sıra Sizde 4: 1 adet supozituar için 1,78 g sıvağ gerekir. Gerekenden bir fazla (13 adet) supozituvar için 1,3 g aspirin, 2,6 g parasetamol ve 23,14 g witepsol H15 gerekir.

Sıra Sizde 5: 1. supozituvar 2. pudra 3. dayanıklılığı

4. nişasta 5. deplasman

Sıra Sizde 6:

- Kötü tatları maskeler.
- Görünümleri güzeldir.
- Sıvı ilaç formlarından daha stabildir.
- Etken maddenin kontrollü salınımına izin verir.

Sıra Sizde 7: Tip II terazi minimum 150 mg ölçebilir. 10 adet kapsül için 100 mg kodein fosfat tip II terazide tartılamaz. Formülasyonun doğru uygulanabilmesi için çift seyreltme yöntemi kullanılır.

Ölçme Değerlendirme

A.

1. ✓

2. ✓

3. ✗ Yağlı krem üretiminde balmumu ve lanolin gibi doğal emülgatörler kullanılır.

4. ✗ Yağlı bir sıvağ içinde yüksek oranda katı madde içeren yarı katı preparatlara macun denir.

5. ✓

B. 1. soğuk 2. emülsifiye edici 3. stabil 4. çözünmesi 5. yumuşak

C.

1	E
2	B
3	E
4	D

5	A
6	C
7	D
8	B

9	E
10	A
11	C
12	E

13	A

5. ÖĞRENME BİRİMİ

TABLET ÜRETİMİ

Sıra Sizde 1

- Şekli ve boyutu uygun olmalı.
- Ambalaj içinde bulunmalı.
- Kolay yutulmalı.
- Sindirim kanalında kolay çözünmeli.

Sıra Sizde 2

1. ✓
2. ✓
3. ✗ Tabletin istenilen büyüklükte üretilebilmesi için formülasyona dolgu maddeleri eklenir.
4. ✓
5. ✗ Yaş granülasyon uzun zaman alan ve pahalı bir yöntemdir.

Sıra Sizde 3: 1. basit tablet 2. kaplı tablet 3. karıştırma 4. öğütme 5. kaydırıcı

Sıra Sizde 4

1. ✓
2. ✓
3. ✗ Polimer film kaplama çok ince bir katmandır. Tablet kütlesini önemli oranda değiştirmez.

4. ✗ Enterik kaplamalar midede çözünmeyecek şekilde tasarlanır.

Ölçme Değerlendirme

A.

1. ✓

2. ✓

3. ✗ Parçalayıcılar yutulan tabletin sindirim kanalında kolayca parçalanmasını sağlar.

4. ✗ Granüller kendini oluşturan tozlardan daha yüksek oranda ve daha kolay sıkıştırılır.

5. ✓

B. 1. dolgu maddeleri 2. briket 3. öğütme 4. şeker 5. delikli tava

C.

1	B
2	E
3	A
4	C
5	A

6	E
7	D
8	B
9	D
10	C

11	A
12	C
13	C
14	D
15	B

16	E
17	D
18	E

6. ÖĞRENME BİRİMİ

PARENTERAL İLAÇLAR

Sıra Sizde 1

A.

- Hızlı etki etmesi
- Tam biyoyararlanım göstermesi
- İlacın doğrudan etki bölgesine uygulanabilmesi
- Oral yolla ilaç alamayan hastalarda kullanılabilmesi

B. 1. parenteral 2. implant 3. ampul 4. perfüzyon 5. flakon

Sıra Sizde 2

1. ✓
2. ✗ Damıtma yöntemi ısıtma ve soğutma süreçlerini içerdiği için pahalı bir yöntemdir.
3. ✓
4. ✗ İyon değiştirici reçineler suda çözünmüş olan iyonları gidermek için kullanılır.
5. ✓

Sıra Sizde 3: I-B, II- Ç, III-A, IV-E, V-C

Sıra Sizde 4: Sızdırmazlık, optik kontroller, sterilite, pirojenite, stabilite testleri uygulanır.

Sıra Sizde 5

1. ✓
2. ✗ Ampuller doldurulmadan önce içlerine azot gazı gönderilir.
3. ✗ Ampul ve flakon içeriğinin steril olup olmadığı mikrobiyoloji laboratuvarlarında test edilir.
4. ✓

Ölçme Değerlendirme

A.

1. ✗ Kan ve kan ürünleri hariç damar içine akıtılarak verilmek üzere tasarlanmış çözeltilere perfüzyon çözeltiler denir.
2. ✓
3. ✓
4. ✗ Deiyonize su üretiminde iyonları gidermek için tres osmoz ve iyon değiştirici reçineler kullanılır.
5. ✗ Pirojenite testi tüm parenteral preparatlara uygulanır.

B. 1. vial 2. kompakt 3. toz 4. optik 5. pirojen

C.

1	A
2	D
3	B
4	D

5	A
6	C
7	D
8	E

9	E
10	A
11	B
12	E

13	C
14	D

7. ÖĞRENME BİRİMİ

İLAÇ AMBALAJLAMA

Sıra Sizde 1

1. ✓
2. ✗ Eritilerek kapatılmış kaplara hermetik kaplar denir.
3. ✗ Adi camın hidrolitik direnci düşüktür. Hidroflorik asitten ve kuvvetli bazlardan etkilenir.
4. ✓
5. ✓

Sıra Sizde 2: 1. strip 2. tüpler 3. blister 4. alüminyum 5. küçüldükçe

Ölçme Değerlendirme

A.

1. ✓
2. ✓
3. ✗ Plastik materyallerin sterilizasyonu zordur.
4. ✗ Alüminyum oldukça aktif bir metaldir. İlaçlarla etkileşmemesi için yüzeyinin kaplanması gerekir.
5. ✗ Basılı materyaller sekonder ambalaj türüdür.

B. 1. hidrolitik 2. tek dozlu 3. çok dozlu 4. blister 5. aerosol

C.

1	A
2	D
3	A
4	B

5	E
6	B
7	C
8	C

9	E
10	B
11	A

NOTLAR

NOTLAR

NOTLAR