



**T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

**KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ BİLİM DALI**

**STABİL YUMUŞAK KAPSÜL FORMUNDA YAĞ BAZLI VİTAMİN
KOMPOZİSYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GÜL DENİZ

DANIŞMAN: Doç. Dr. MESUT YILMAZOĞLU

**YALOVA
ŞUBAT 2024**



T.C.
YALOVA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

KİMYA MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI
KİMYA MÜHENDİSLİĞİ BİLİM DALI

STABİL YUMUŞAK KAPSÜL FORMUNDA YAĞ BAZLI VİTAMİN
KOMPOZİSYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

GÜL DENİZ
205107014

DANIŞMAN: Doç. Dr. MESUT YILMAZOĞLU

YALOVA
ŞUBAT 2024

ETİK BEYAN

Yalova Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez/Proje Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım “STABİL YUMUŞAK KAPSÜL FORMUNDA YAĞ BAZLI VİTAMİN KOMPOZİSYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ” başlıklı bu tez çalışmada; tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı, bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksinin tespiti halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi taahhüt ve beyan ederim.

İmza

GÜL DENİZ



ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca benden yardımlarını esirgemeyen, akademik anlamda bana her zaman destek olan ve doğru yolu gösteren sayın danışman hocam Doç. Dr. Mesut Yılmazoğlu'na,

Yüksek lisans eğitimim süresince ders aldığım değerli hocalarıma;

Tez sürem boyunca desteklerini esirgemeyen müdürüm Vefa İlaç San. ve Tic. A.Ş. AR-GE Müdürü Yaşar Erdoğan'a ve her türlü bilgi ve önerileriyle yol gösteren yöneticim Dr. Tuğba Nemlioğlu'na;

Analiz çalışmalarım süresince bana elinden gelen yardımı yapan çalışma arkadaşım Kıdemli Uzman Yalçın Sever'e ve desteklerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma;

Her zaman yanımda oldukları ve benden desteklerini hiçbir zaman esirgemedikleri için aileme; Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Şubat – 2024

GÜL DENİZ



İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN	i
ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	vii
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER VE KAPSAM.....	3
2.1 Vitamin	3
2.1.1 Suda çözünen vitaminler.....	4
2.1.2 Yağda çözünen vitaminler	9
2.2 Yumuşak Kapsüller	18
2.2.1 Avantajları	19
2.2.2 Dezavantajları	19
2.2.3 Yumuşak kapsül formülasyonu	19
2.2.4 Yumuşak jelatin kapsüllerin formülasyon geliştirilmesi	27
2.2.5 Yumuşak Kapsül Üretim Teknolojileri.....	28
2.2.6 Yumuşak kapsül değerlendirilmesi.....	31
2.3 Çalışmada Kullanılan Etkin Madde, Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgiler ...	32
2.3.1 Çalışmada kullanılan etkin maddeye ait bilgiler.....	32
2.3.2 Çalışmada kullanılan yardımcı maddelere ait bilgiler	34
2.3.3 Proses ekipmanları	37
2.4 Tez Kapsamı	39
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	41
3.1 Malzeme	41
3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler	41
3.1.2 Kullanılan ekipmanlar.....	41
3.2 Yöntem	41
3.2.1 Kromatografi.....	41
3.2.2 Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK).....	42
3.2.3 Yumuşak kapsül formülasyon çalışmaları	43

3.2.4 Yumuşak kapsüllerin fiziksel kontrolleri.....	46
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	53
4.1 Çözünme Hızı Testi Sonuçları.....	53
4.2 Stabilite Çalışmaları Sonuçları	58
4.2.1 Miktar tayini ve ilgili maddeler sonuçları.....	58
4.3 Bekletme Süresi Testi Sonuçları	80
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	83
KAYNAKLAR.....	85
ÖZGEÇMİŞ	91



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

SİMGELER

C	: Konsantrasyon
nm	: Nanometre
TiO ₂	: Titanyum Dioksit
Vitamin B ₁	: Tiamin
Vitamin B ₂	: Riboflavin
Vitamin B ₃	: Nikotinamid/Niasinamid
Vitamin B ₅	: Pantotenik asit
Vitamin B ₆	: Pridoksin
Vitamin B ₇	: Biotin
Vitamin B ₉	: Folik Asit
Vitamin B ₁₂	: Kobalamin
Vitamin C	: Askorbik Asit
Vitamin D ₂	: Ergokalsiferol
Vitamin D ₃	: Kolekalsiferol

KISALTMALAR

BP	: British Pharmacopoeia – İngiliz Farmakopesi
EFSA	: Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi
IU	: International Unit
NAD ⁺	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADP ⁺	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
PEG	: Polietilenglikol
T.E	: Tespit edilmedi
TPP	: Tiamin Pirofosfat
USNF	: Amerikan Ulusal Formülleri
USP NF	: United States Pharmacopeia (USP) ve National Formulary (NF) – Amerikan Farmakopesi
UV	: Ultraviyole
YPSK	: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi
yk	: Yumuşak Kapsül



TABLolar LİSTESİ

Tablo 3.1. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ formülasyon çalışmaları (mg/yk).....	44
Tablo 3.2. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ formülasyon çalışmaları (mg/yk).....	45
Tablo 3.3. Alıkonma zamanı – miktar tayini	47
Tablo 3.4. Alıkonma zamanı – ilgili maddeler.....	50
Tablo 4.1. Ayçiçek yağı ile formülasyon çalışması çözünürlük sonuçları (%).....	54
Tablo 4.2. Myritol 318 ile formülasyon çalışması çözünürlük sonuçları (%).....	55
Tablo 4.3. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 1000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/60%±5%RH stabilite sonuçları.....	59
Tablo 4.4. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 1000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları.....	60
Tablo 4.5. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 1000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları.....	60
Tablo 4.6. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 2000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları.....	61
Tablo 4.7. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 2000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları.....	62
Tablo 4.8. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 2000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları.....	62
Tablo 4.9. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 4000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları.....	63
Tablo 4.10. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 4000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları	64
Tablo 4.11. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 4000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları.....	64
Tablo 4.12. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 10000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları	65
Tablo 4.13. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 10000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları	66
Tablo 4.14. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 10000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları	66
Tablo 4.15. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 20000 IU yumuşak kapsül 25± 2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları	67
Tablo 4.16. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 20000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları	68
Tablo 4.17. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 20000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları	68
Tablo 4.18. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 1000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları.....	70

Tablo 4.19. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 1000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları.....	70
Tablo 4.20. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 1000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları.....	71
Tablo 4.21. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 2000 IU yumuşak kapsül 25± 2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları.....	72
Tablo 4.22. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 2000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları.....	72
Tablo 4.23. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 2000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları.....	73
Tablo 4.24. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 4000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları.....	74
Tablo 4.25. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 4000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları.....	74
Tablo 4.26. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 4000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları.....	75
Tablo 4.27. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 10000 IU yumuşak kapsül 25°±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları	76
Tablo 4.28. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 10000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları.....	76
Tablo 4.29. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 10000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları.....	77
Tablo 4.30. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 20000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları.....	78
Tablo 4.31. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 20000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları.....	78
Tablo 4.32. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 20000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları.....	79
Tablo 4.33. Ayçiçek yağı içeren formülasyon çalışması bekletme testi sonuçları (IU/yk)	80
Tablo 4.34. Myritol 318 içeren formülasyon çalışması bekletme testi sonuçları (IU/yk)	80

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. Vitamin B ₁ (Tiamin) kimyasal yapısı [9].....	4
Şekil 2.2. Vitamin B ₂ (Riboflavin) kimyasal yapısı [9].	4
Şekil 2.3. Vitamin B ₃ (Nikotinamid) kimyasal yapısı [9]	5
Şekil 2.4. NADH, NAD ⁺ , NADPH VE NADP ⁺ yapıları [10].....	5
Şekil 2.5. Vitamin B ₅ kimyasal yapısı [9].	6
Şekil 2.6. Pridoksin kimyasal yapısı [9].....	6
Şekil 2.7. Vitamin B ₇ kimyasal yapısı [9].	7
Şekil 2.8. Vitamin B ₉ kimyasal yapısı [9].	7
Şekil 2.9. Vitamin B ₁₂ (Siyanokobalamin) kimyasal yapısı [9].	8
Şekil 2.10. Vitamin C (Askorbik Asit) kimyasal yapısı [9].	9
Şekil 2.11. Vitamin A (Retinol) kimyasal yapısı [9].....	10
Şekil 2.12. Vitamin E (Alfa tokoferol) kimyasal yapısı [9].	11
Şekil 2.13. Tokoferol ve tokotrienol yapıları [9].	12
Şekil 2.14. Vitamin K kimyasal yapısı [9].	13
Şekil 2.15. Vitamin K formları.....	14
Şekil 2.16. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol kimyasal yapı formülleri [9].....	15
Şekil 2.17. Bütil hidroksitoluen kimyasal yapısı [9].....	21
Şekil 2.18. Butil hidroksianisol kimyasal yapısı [9].	22
Şekil 2.19. E vitamini kimyasal yapısı [9]	22
Şekil 2.20. Orta zincirli trigliserit kimyasal yapısı [47]	35
Şekil 2.21. Sorbitol kimyasal yapısı [54]	36
Şekil 2.22. Gliserin kimyasal yapısı [57]	37
Şekil 2.23. Deiyonize su kimyasal yapısı [9]	37
Şekil 3.1. Kromatografik ayırımların temeli [58,59,60]	42
Şekil 3.2. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi cihazının şematik gösterimi [58].....	43
Şekil 3.3. Vitamin D ₃ yumuşak kapsül görünümü	46
Şekil 4.1. Çözünürlük çalışması proses koşulları.....	53
Şekil 4.2. Ayçiçek yağı içerisinde Vitamin D ₃ çözünürlük görüntüleri.....	54
Şekil 4.3. Myritol 318 içerisinde Vitamin D ₃ çözünürlük görüntüleri.....	55
Şekil 4.4. 1000 IU Vitamin D ₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları.....	56
Şekil 4.5. 2000 IU Vitamin D ₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları.....	56
Şekil 4.6. 4000 IU Vitamin D ₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları.....	57
Şekil 4.7. 10000 IU Vitamin D ₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları	57
Şekil 4.8. 20000 IU Vitamin D ₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları	58

Şekil 4.9. Ayçiçek yağı plasebo çözeltisi kromatogramı	58
Şekil 4.10. Standart çözelti kromatogramı	59
Şekil 4.11. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 1000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	61
Şekil 4.12. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 2000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	63
Şekil 4.13. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 4000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	65
Şekil 4.14. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 10000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	67
Şekil 4.15. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D ₃ 20000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	69
Şekil 4.16. Myritol 318 plasebo kromatogramı.....	69
Şekil 4.17. Standart çözelti kromatogramı.....	69
Şekil 4.18. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 1000 IU yumuşak kapsül numune miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	71
Şekil 4.19. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 2000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	73
Şekil 4.20. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 4000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	75
Şekil 4.21. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 10000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	77
Şekil 4.22. Myritol 318 içeren Vitamin D ₃ 20000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı	79
Şekil 4.23. Bulk ürün bekletme testi bekletme koşulları görünümü	81

STABİL YUMUŞAK KAPSÜL FORMUNDA YAĞ BAZLI VİTAMİN KOMPOZİSYONLARININ GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

İlaç endüstrisinde oral preparat uygulamalarından biri yumuşak kapsül dozaj formudur. Yumuşak kapsül formu ilaç endüstrisinde uzun süredir var olmakla birlikte uygulamadaki sıklığı yeni artmaktadır. Özellikle yağ bazlı vitamin içeren preparatlarda uygulanması fonksiyonel olması açısından avantaj sağlamaktadır.

Çalışmanın amacı, yağ bazlı bir vitamin olan D vitamininin ilaç veya gıda takviyesi olarak formülasyonunun ve üretim yönteminin geliştirilmesi, bunun için de gerekli kalite parametrelerinin, stabilite takibinin ve diğer analitik çalışmalar anlamında metotların optimize edilerek değerlendirilmesidir.

Vitaminler ısı, ışık ve hava maruziyeti nedeniyle kararlılık göstermemektedirler. Bu yüzden de ürün üretildikten sonra raf ömrü boyunca kararlılık sağlayamazlar. Kararlılığı iyileştirme adına antioksidan özellikli çeşitli yardımcıları kullanılmaktadır. Bundan dolayı alternatif olarak yine kolay, tekrar edilebilir bir proses ve formülasyon geliştirilmesi yapılmıştır.

Bu çalışmada antioksidan içermeyen sodyum lambası altında ve azot prosesi uygulanarak, uygun orta zincirli trigliserit tespit edilerek kararlı şekilde yumuşak kapsül formunda vitamin D kompozisyonları elde edilmiştir. D vitamininin ayçiçek yağı ve myritollü olarak iki farklı kompozisyonu karşılaştırılmıştır. Bu sayede hem proses adımı kısaltılabilmiş hem de süre kazanılmıştır. Ayrıca analitik metot çalışmaları için optimizasyonlar yapıp miktar tayini ve ilgili maddeler analizleri gerçekleştirilmiştir. Bu sayede karşılaştırmalı ürünlerde stabilite takipleri yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Yumuşak kapsül, Vitamin D, Ayçiçek yağı, Myritol 318



DEVELOPMENT OF OIL BASED VITAMIN COMPOSITIONS IN STABLE SOFT CAPSULE FORM

ABSTRACT

One of the applications of oral preparation is the soft capsule dosage form in the pharmaceutical industry. Although the soft capsule form has existed in the pharmaceutical industry for a long time, its frequency in practice is just increasing. Especially its application in oil based vitamin containing preparations provides an advantage in terms of functionality.

The aim of the study is to develop the formulation and production method of vitamin D, an oil-based vitamin, as a drug or food supplement, and to optimize and evaluate the methods required for this in terms of quality parameters, stability monitoring and other analytical studies.

Vitamins are not stable due to exposure to light, heat and air. Therefore, they cannot provide stability throughout the shelf life of the product after it is produced. Various antioxidant aids are used to improve stability. Therefore, an easy, repeatable process and formulation has been developed as an alternative.

In this study, stable vitamin D compositions in soft capsule form were obtained by determining the appropriate medium chain triglyceride by applying a nitrogen process and under a sodium lamp, without containing antioxidants. Two different compositions of vitamin D, sunflower oil and myritol, were compared. In this way, the process step was shortened and time was saved. In addition, optimizations were made for analytical method studies and quantification and analysis of related substances were carried out. In this way, stability monitoring was carried out in comparative products.

Keywords: Soft capsule, Vitamin D, Sunflower oil, Myritol 318

1. GİRİŞ

Yumuşak jelatin kapsüller, ilk olarak 19. yüzyılda ilaç maddelerinin hoş olmayan tat ve kokularını maskelemek için geliştirilmiştir. Yumuşak jelatin kapsüller, bir sıvı, süspansiyon veya yarı katı dolgular içeren, hava geçirmez şekilde kapatılmış jelatin kabuktan oluşurlar [1]. İlaç endüstrisinde oral preparat uygulamalarından biri olup, uzun süredir var olmakla birlikte uygulamadaki kullanımı giderek artmaktadır. Yumuşak jelatin kapsüllerin estetik görünimleri, yutulma kabiliyetleri, etkin maddeyi ışıktan ve oksidasyondan korumaları, dayanıklılıkları, bileşenlerin tadını ve hoş olmayan kokularını maskelemeleri yumuşak jelatin kapsülleri kullanışlı ve sıklıkla uygulanan bir dozaj formu haline getirmektedir. Özellikle yağ bazlı vitamin içeren preparatlarda yumuşak kapsül uygulaması fonksiyonel olması açısından avantaj sağlamaktadır.

Vitaminler, vücudun sağlıklı bir şekilde çalışması için küçük miktarlarda ihtiyaç duyduğu, doğal gıda maddelerinde çok az miktarda bulunan organik bileşiklerdir. Eksikliği spesifik olarak o vitaminin ilaç veya gıda takviyesi preparatları ile karşılanır. Vitaminler çözünürlüklerine göre suda ve yağda çözünen olarak iki grupta sınıflandırılırlar. Yağ bazlı vitaminler A, D, E ve K vitaminleridir [2]. Vitaminler ısı, ışık, sıcaklık, nem ve oksijen etkisiyle oksidasyona uğrayıp, bozunmaktadırlar. Bu sorunu önleyebilmek için çeşitli antioksidan maddelere ihtiyaç duyarlar. Antioksidan maddeler, yumuşak kapsül formunda yağ bazlı vitamin kompozisyonlarında her ne kadar katı ve sıvı yağların oksidatif bozunmasını geciktirmek veya önlemek, yağda çözünen maddelerin aktivite kaybını önlemek amacıyla kullanılsa da yine de vitaminlerde aktivite kaybına engel olunamamakta ve bozunmaya uğramaktadırlar.

Yapılmış olan bu tez çalışması ile antioksidan madde içermeden, sodyum lambası altında ve azot prosesi uygulanarak, uygun orta zincirli trigliserit tespit edilerek kararlı bir şekilde raf ömrü boyunca stabil olan, yumuşak kapsül formunda yağ bazlı vitamin kompozisyonları geliştirilmesi hedeflenmiştir. Çalışmada etkin madde olarak yağ bazlı bir vitamin olan vitamin D ve çözücü olarak ayçiçek yağı ve myritol 318 kullanılarak kompozisyonlar geliştirilerek, analiz sonuçları karşılaştırmıştır. Myritol 318, iyi çözücü özelliklerinin yanı sıra kararlı ve iyi stabilite özelliklerine sahip ve hammaddelerin oksidasyona uğramasını engelleyen bir çözücü hammaddedir. Vitaminlerin üretim süreci boyunca etkinliğinin azalmaması, ısıl dayanıklılık sağlaması, oksidasyona uğramaması, stabil kalmaları amacıyla üretim prosesi ve dolum prosesi süreçlerinde ürün azot ile beslenerek azotlama sistemi kullanılmakta bu sayede ürün içindeki

vitaminin ve yağların oksidasyona uğraması, bozunması engellenmektedir. Vitaminlerin ışıktan etkilenecek bozunması sebebiyle sodyum lambası kullanılarak ışıktan bozunması engellenmektedir.

Yapılan formülasyon çalışmaları ile raf ömrü boyunca bozunmayan, stabil olan yumuşak kapsül formunda vitamin D kompozisyonları elde edilmesi sağlanmıştır. Yumuşak kapsül formunda vitamin D kompozisyonlarının ilaç veya gıda takviyesi olarak uygulanması sırasında ve sonrasında gerekli kalite parametrelerinin sağlanması, üretim prosesi, stabilite de kararlılık, bekletme testi sonuçlarında stabilite, miktar tayini ve safsızlık metot validasyonlarının geliştirilmesi ve değerlendirilmesi yapılmıştır.



2. GENEL BİLGİLER VE KAPSAM

2.1 Vitamin

Vitaminlerin keşfi, 20. yüzyılın başlarında başlamış olup, 1906 yılında İngiliz Biyokimyacı Sir Frederick Hopkins, gıdaların mineral, protein, yağ, karbonhidrat ve suyun yanı sıra yardımcı faktörler de içerdiğini kanıtlamıştır. Vitamin terimi ilk olarak 1912 yılında Polonyalı biyokimyacı Funk tarafından keşfedilmiştir. Funk, cıltanmamış pirinçteki anti-beriberi maddesinin, nitrojen içeren bir bileşik türü olarak bir amin olduğunu tespit etmiştir. Yaşamın amini anlamına gelen vita ve amin kelimelerinden oluşan "vitamine" terimi türetilerek, aminlerin yaşam için hayati önem taşıdığı ortaya konmuştur. 1915 yılında Mc Collum ve Davis vitaminleri su veya yağdaki çözünürlüklerine göre suda çözünen ve yağda çözünen olarak sınıflandırmıştır. 1920 yılında Drummond, sondaki "e" harfinin kaldırılmasını önermiş olup, bunun sonucunda "e" harfi vitaminleri kelimesinden kaldırılarak vitaminler olarak adlandırılmıştır [4,5].

Vitaminler, bir canlının metabolizmasının düzgün çalışabilmesi için düşük miktarlarda ihtiyaç duyduğu temel bir mikro besin olan moleküllerdir [6]. Eksiklikleri, yalnızca o spesifik vitaminin uygulanmasıyla iyileştirilebilen ve belirli hastalıklara veya semptomlara yol açmaktadır. Vitaminler mg, mcg ve IU gibi çeşitli şekillerde ölçülmektedirler. Bilinen 13 adet vitamin vardır.

Vitaminlerin beslenme yoluyla alınan diğer organik moleküllerden farkı, direkt enerji sağlayamazlar ve doku yapısının oluşumuna dahil olamazlar [7]. Metabolik reaksiyonlarda bazı vitaminler redoks reaksiyonlarında kofaktör olarak görev alırken (K, C ve E vitaminleri, riboflavin, pantoteik asit, vb.), bazı vitaminler (vitamin E ve vitamin C vb.) ise biyolojik antioksidan olarak görev alır. Hormon fonksiyonuna sahip vitaminler ise A ve D vitaminleridir [8].

Vitaminler çözünürlüklerine göre, yağda çözünen vitaminler (yağ bazlı) ve suda çözünen vitaminler (su bazlı) olarak iki grupta sınıflandırılırlar.

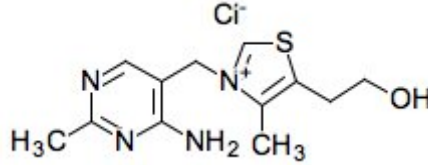
Suda çözünen vitaminler, vitamin B₁ (tiamin), vitamin B₂ (riboflavin), vitamin B₃ (niasin), vitamin B₅ (pantotenik asit), vitamin B₆ (piridoksin), vitamin B₇ (biotin), vitamin B₉ (folik asit), vitamin B₁₂ (kobalamin) ve vitamin C (askorbik asit)'dir.

Yağda çözünen vitaminler, vitamin A, vitamin D, vitamin E ve vitamin K'dir.

Suda çözünen vitaminlerin fazla alımı vücuttan atılırken, yağda çözünen vitaminlerin fazla alımı yağ dokularında ve karaciğerde depolanmakta olup, vücut için gereken düzeyin üzerinde alındığında toksik etkiler gösterebilmektedir [8].

2.1.1 Suda çözünen vitaminler

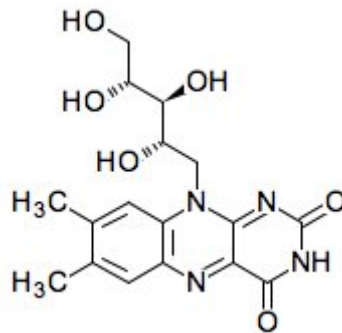
2.1.1.1 Vitamin B₁



Şekil 2.1. Vitamin B₁ (Tiamin) kimyasal yapısı [9]

Tiamin veya vitamin B₁, gıda olarak kullanılan bütün bitkilerde ve hayvansal dokularda farklı miktarlarda bulunan suda çözünen bir vitamindir. Hububat türlerinin (pirinç, buğday, çavdar gibi) özellikle kabuk kısmı B₁ vitamini açısından oldukça zengindir. Tiamin, beyinde ve karaciğerde belirli enzimler olan tiamin fosfotransferaz tarafından hızla aktif formu olan tiamin pirofosfata (TPP) dönüştürülür. Karbonhidratlardan enerji üretmek ve uygun sinir fonksiyonuna yardımcı olan, iştahı dengeleyerek, büyümede ve iyi kas tonusunu düzenlemede görev almaktadır [9].

2.1.1.2 Vitamin B₂

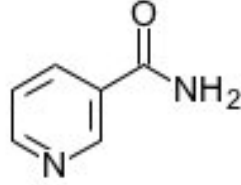


Şekil 2.2. Vitamin B₂ (Riboflavin) kimyasal yapısı [9].

Riboflavin veya Vitamin B₂, süt, et, karaciğer, böbrek, yumurta, fındık, fıstık ve mercimekte bulunur. Yeşil sebzeler gibi bitkisel besinlerde (hububat türleri dışında) az ancak yaygın olarak

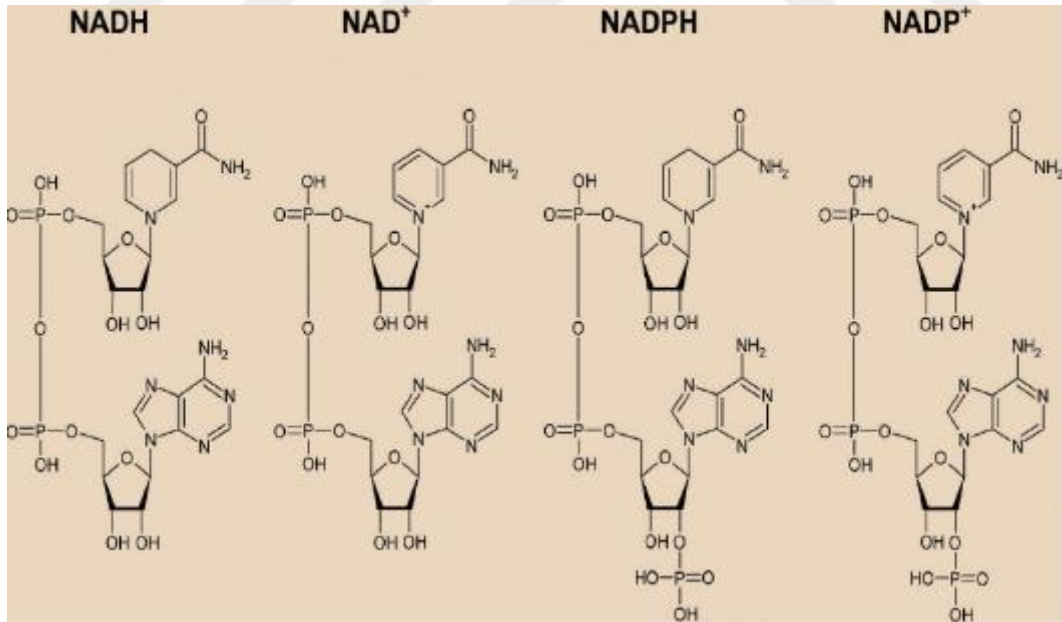
bulunur. Enerji üretimine, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasına, antikorların ve kırmızı kan hücrelerinin oluşumuna katkıda bulunur; ayrıca solunum ve iyi görmenin korunmasına, cildin, tırnakların ve saçın güçlenmesine ve göz yorgunluğunun iyileştirilmesine katkıda bulunur [9].

2.1.1.3 Vitamin B₃



Şekil 2.3. Vitamin B₃ (Nikotinamid) kimyasal yapısı [9]

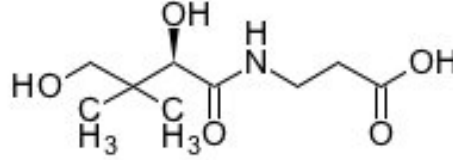
Nikotinik asit (niasin) ve nikotinamid (niasinamid) suda çözünen bir vitamindir. B₃ vitamininin aktif formlarının, nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺) ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfatın (NADP⁺) sentezi için gereklidir. Şekil 2.4’de yapıları gösterilmektedir. Hem NAD⁺ hem de NADP⁺ NADPH (indirgenmiş form) olarak bilinen bu enzim, çok sayıda dehidrojenaz için kofaktör olarak işlev görür. Niasin normal metabolizma, enerji üretimi, cilt sağlığı, ayrıca dolaşım sistemi ile sindirim sisteminin sağlığı için gerekli olan temel bir besindir [10,11,12].



Şekil 2.4. NADH, NAD⁺, NADPH VE NADP⁺ yapıları [10].

Vitamin B₃ içeriği bakımından hayvansal proteinler, kepeği alınmamış buğday, parlatma işleminden geçirilmemiş pirinç, fındık, fıstık gibi besinler oldukça zengindir. Ayrıca et, balık, süt, yumurta ve yeşil sebzeler gibi çoğu besinlerde de bulunur [10].

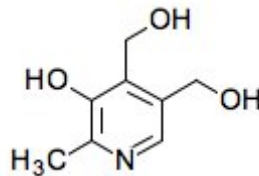
2.1.1.4 Vitamin B₅



Şekil 2.5. Vitamin B₅ kimyasal yapısı [9].

Pantotenik asit, β-alanin ile pantoik asitten oluşur. Vücutta depolanamayan ve suda eriyen bir vitamindir. Pantotenik asit, yeşil bitkiler ve birçok mikroorganizma tarafından sentez edilir; birçok bitkisel ve hayvansal besinde bulunur. Karaciğer, böbrek, yumurta, bira mayası, bezelye, kuru fasulye, süzme bal, karnabahar ve lahanada bol miktarda bulunur. Pantotenik asit eksikliği sadece diğer B kompleks vitaminlerin eksikliği ile görülür. Karbonhidratların, proteinlerin ve lipidlerin metabolizması için gereklidir. Bunun nedeni pantotenik asitin koenzim A için öncü madde olmasıdır. Koenzim A glukoneojenezdeki asetilasyon reaksiyonları, karbonhidratlardan enerji açığa çıkışı, yağ asitlerinin sentez ve parçalanması için gerekli çok önemli bir maddedir. Streoller, steroid hormonlar, porfirinler, asetilkolin ve diğer bileşiklerin sentezi için de pantetonik aside ihtiyaç duyulmaktadır [10].

2.1.1.5 Vitamin B₆

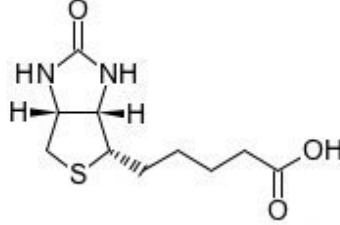


Şekil 2.6. Pridoksin kimyasal yapısı [9].

Vitamin B₆, pridoksin, pridoksal ve pridoksamin bileşenlerinden oluşur. Her üç bileşik de piridoksal kinaz tarafından etkili bir şekilde piridoksal fosfat olan B₆ vitamininin biyolojik olarak aktif formuna dönüştürülür. Piridoksal fosfat, bir enzimin etkisini artıran ve böylece biyokimyasal reaksiyonu katalize etmeye ve hızlandırmaya yardımcı bir madde olan koenzim

olarak işlev görür. B₆ vitamini vücut için önemlidir, çünkü kırmızı kan hücrelerinin üretiminde, triptofanın niasine dönüştürülmesinde, bağışıklık ve sinir sistemi işlevlerinde büyük rol oynar. Ayrıca kas spazmlarını, krampları ve uyuşukluğu azaltır ve vücutta uygun sodyum ve fosfor dengesini korur [9,10].

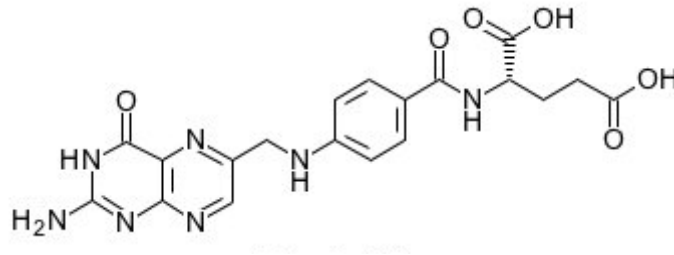
2.1.1.6 Vitamin B₇



Şekil 2.7. Vitamin B₇ kimyasal yapısı [9].

Biotin, vücudun proteinleri metabolize etmesine ve glikozun işlenmesine yardımcı olan, suda çözünebilir bir vitamindir. Biotin ayrıca B₇ vitamini veya H vitamini olarak da bilinir. Karbonhidratların, yağların ve aminoasitlerin metabolizması için önemli bir diyet bileşenidir. Yumurta sarısı, peynir, mantar, fındık, soya fasulyesi ve yer fıstığı gibi baklagiller, karnabahar ve yapraklı yeşillikler biotin içeriği bakımından zengindir. Ayrıca karaciğer, böbrek ve kasta bulunur. Biotin, yağ asidi, glikoz ve amino asit metabolizmasında basamakları katalize eder, beş karboksilaz için temel bir kofaktör olarak işlev yapar. Aynı zamanda hücre gelişimine katkıda bulunur, kanın şeker seviyesini ortalama düzeyde tutmaya yardımcı olur. Özellikle kemik iliği için çok önemli olup, sağlıklı sinir dokuları için de gereklidir [9].

2.1.1.7 Vitamin B₉

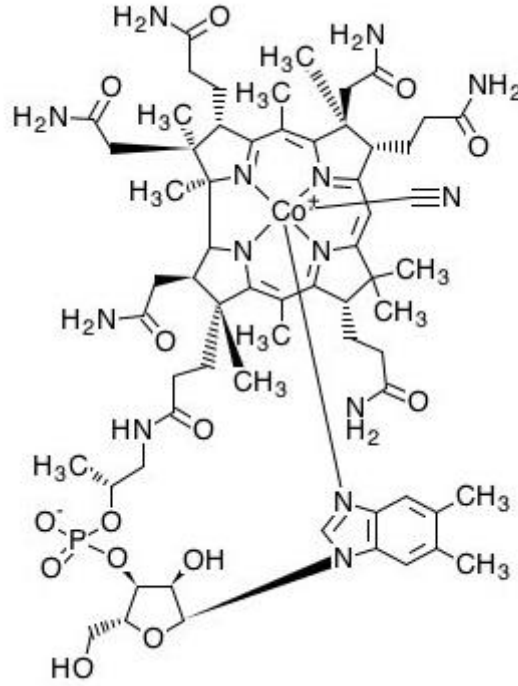


Şekil 2.8. Vitamin B₉ kimyasal yapısı [9].

Folik asit, B₉ vitamininin suda çözünebilir bir formudur. Tüm genetik materyalin bir parçasını oluşturan nükleik asitin yapımında önemli bir bileşendir. Folik asit, baklagiller, yumurta, yeşil yapraklı sebzeler, kuşkonmaz, pancar, turunçgiller, sığır karaciğeri ve buğday tohumuyla

zenginleştirilmiş tahıllarda bulunur. DNA ve RNA'nın sentezi ve onarımı, hızlı hücre bölünmesinde ve büyümesinde görev alır. Folik asit eksikliği, fetüste anemiye, kalp ve kan damarlarında hastalıklara ve beyin ve omurilikte bozukluklara neden olur [10,13].

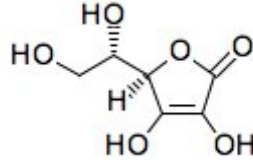
2.1.1.8 Vitamin B₁₂



Şekil 2.9. Vitamin B₁₂ (Siyanokobalamin) kimyasal yapısı [9].

B₁₂ vitamini veya kobalamin suda çözünen ve metabolik süreçlerde kullanılan bir vitamindir. B₁₂ vitamini bir hidrojen alıcısı olarak koenzim görevi yapar ve çeşitli metabolizma faaliyetlerini yürütür. En önemli işlevlerinden biri gen kopyalanmasında koenzim olarak görev yapmasıdır. B₁₂, metabolik döngüdeki demir fonksiyonlarını iyileştirir ve kolin sentezinde folik asitin desteklenmesine yardımcı olur. B₁₂ metabolizması folik asit ile bağlantılıdır. Bu vitamin esas olarak balık, istiridye, sığır eti, hayvan karaciğeri ve böbrek gibi ette, ayrıca yumurta, süt ürünleri ve besin mayasında bulunur. Kobalamin eksikliği anemiye, sinir hasarına ve cildin aşırı duyarlılığına neden olur. Ayrıca protein sentezi, aneminin önlenmesi, karbonhidrat ve yağ metabolizması için de gereklidir. En büyük ve kompleks yapıya sahip vitaminlerden biri olan B₁₂ 8 adet B vitamininden biridir. Siyanür zehirlenmelerinde bir antidot olarak kullanılabilmesi de önemli bir özelliğidir [10].

2.1.1.9 Vitamin C



Şekil 2.10. Vitamin C (Askorbik Asit) kimyasal yapısı [9].

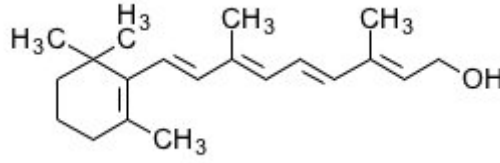
C vitamini aynı zamanda askorbik asit olarak da bilinen suda çözünen bir vitamindir. Hayvanlar ve bitkilerin çoğu, kendi C vitaminlerini glukozdan üretebilmektedirler. Ancak, insanlar, bazı meyve yarasaları, hint domuzu ve insan benzeri primatlar C vitamini üretemediklerinden dolayı besinlerden almak zorundadırlar. Doğada çok yaygın şekilde bulunan C vitamini meyve, sebze ve çiğ etlerde bulunmaktadır. C vitamini bakımından zengin meyveler; limon, portakal, greyfurt, kivi, ananas, çilek ve frenk üzümü, zengin sebzeler ise; kuşburnu, karnabahar, lahana, ıspanak, kuru soğan, biber, turp, tere, maydanoz ve yer elmasıdır. C vitamini sadece meyve ve sebzelerde bulunan bir vitamin olmamakla beraber birçok hayvansal üründe de bulunmaktadır.

Askorbik asit oksijen tutma özelliğine sahip olması nedeniyle antioksidan olarak da kullanılır [10]. Yağların ve yağlı besinlerin uzun süre saklanabilmesi, beyaz renkteki sebze ve meyvelerin kararmasının önlenmesi için kullanılır. Diş sağlığı, kemikler, diş etleri, kıkırdak, omur diskleri, eklem astarları, cilt ve kan damarlarının geliştirilmesi ve korunması için gerekli bir protein olan kolajen üretimine yardımcı olur. Ayrıca, kolajen sentezi, kan akışına yanıt olarak genişlemesi ve daralması gereken arter duvarlarının oluşturulması için önemlidir.

2.1.2 Yağda çözünen vitaminler

Yağda çözünen A, D, E ve K vitaminleri, yapısal olarak kısmen halkalı izoprenoid polimerlere benzer ve esas olarak lipitlerde veya yağlarda çözünür ve dolayısıyla yağda çözünen vitaminler olarak adlandırılır. Bu vitaminlerin vücutta emilimi ve taşınması esas olarak bağırsaktaki lipitlerle bağlantılı olup, lipofilik karakterleri sebebiyle karaciğer ve yağ dokularında depolanarak vücuttan yavaş yavaş atılır.

2.1.2.1 Vitamin A



Şekil 2.11. Vitamin A (Retinol) kimyasal yapısı [9].

A vitamini hem bitkisel hem de hayvansal kaynaklarda bulunan yağda çözünen bir vitamindir.

A vitamininin iki formu vardır;

- Hayvansal ürünlerde bulunan önceden oluşturulmuş A vitamini; retinol, retinal ve retinoik asit bileşikleri.
- Bitkisel gıdalarda bulunan provitamin A karotenoidleri; alfa-karoten ve beta-karoten.

A vitamininin yapıları bir β -iyonon halkası oluşturur. A vitamini, bazı biyolojik etkilere sahip beş konjuge çift bağ içerir ve all-trans retinol, ana depo formunda retinolün uzun zincirli yağlı asil esteri ve retinadaki aktif formda retinal olmak üzere üç formda çıkar. Retinolün öncüsü veya provitamini havuçta bol miktarda bulunan β -karotendir [4,14,15].

2.1.2.1.1 Vitamin A kaynakları

A vitamini bakımından koyu yapraklı yeşil sebzeler, kabak, ıspanak, lahana, brokoli, tatlı patates, havuç, koyu turuncu meyveler, kayısı, amarant, kantalo, mango gibi β -karoten açısından, süt, tereyağı, peynir, krema gibi retinoller açısından oldukça zengindir. Önceden oluşturulmuş A vitamini neredeyse yalnızca kırmızı palmiye yağı (provitamin A açısından zengin), karaciğer, balık karaciğeri yağları, yumurta sarısı, tahıllar, çeşniler ve yağlar içerebilen güçlendirilmiş işlenmiş gıdalar gibi hayvansal ürünlerde bulunur [4].

2.1.2.1.2 Vitamin A metabolizması

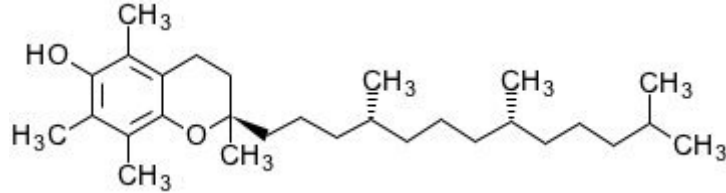
Retinoik asit, embriyo gelişimi ve gen ekspresyonu için önemli olan hücresel farklılaşma için oldukça gereklidir. Retinoik asit, epitel hücrelerinin üretimini, yapısını ve fonksiyonunu ve vücutta mukus oluşturan hücrelerin dış geçişlerini görmeyi sağlar. Retinol, aldehitine ve gözdeki opsin adı verilen bir molekülle kompleks oluşturan retinale oksitlenir. Retinanın fotoreseptör hücreleri içinde küçük miktardaki ışığı algılayan ve hareket için özelleşmiş çubuklar bulunur. Hem çubuklar hem de koniler, sırasıyla yüksek miktarda rodopsin ve iyodopsin içeren özel dış segment disklerine sahiptir. Bir ışık fotonu komplekse çarptığında retinal 11-cis formundan all-trans formuna değişir. Bu formlar, bir uyarının optik sinire kadar

iletilmesiyle sonuçlanan bir olaylar zincirini başlatır. Bu bileşiklere genellikle görsel pigment adı verilir. Fotoreseptör hücreleri ışığı algılar ve belirli bir görsel görüntü olarak deşifre edilecekleri beyine sinyaller gönderen bir dizi reaksiyona girer. A vitamininin önemli işlevi, hormon görevi gören retinoik asidi içerir ve retinoik asit ilk olarak retinoik asit reseptörlerine bağlanır. Reseptörler daha sonra DNA'nın spesifik nükleotid dizileri ile etkileşime girer ve etkileşim, hücresel gelişimi ve vücut süreçlerini kontrol eden gen ekspresyonunu ve transkripsiyonunu doğrudan etkiler. Örneğin epitel hücreleri yapısal ve fonksiyonel bakım için retinoik asite bağımlıdır. Retinoik asit özellikle kalp, göz ve akciğer ile kulak gelişiminde, pigmentosada önemlidir. A vitamini dokuların bakım ve onarımı, yeni hücrelerin gelişmesi, kemiklerin ve dişlerin oluşumu için de önemlidir.

2.1.2.1.3 Vitamin A eksikliği

Yetersiz A vitamini alımı, karaciğer hastalığına, vücudun ince bağırsaktaki besinlerden emilimi sağlayamaması nedeniyle çölyak hastalıklarına, bağışıklığın zayıflamasına, karaciğer bozukluklarına, kronik pankreatite ve cirones hastalıklarına neden olur. Ayrıca A vitamini gözün normal yüzeyinin korneasının korunmasından sorumludur ve eksikliği, kseroftalmi adı verilen göz yüzeyinin kuruyarak zarar görmesine neden olur [4].

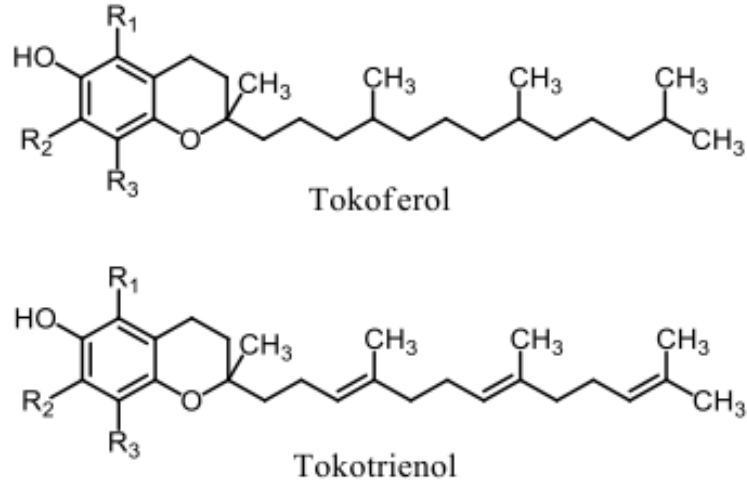
2.1.2.2 Vitamin E



Şekil 2.12. Vitamin E (Alfa tokoferol) kimyasal yapısı [9].

E vitamini, kimyasal yapısı itibarı ile bir tokol olup antisterilite vitamin olarak bilinir. E vitamini yağda çözünen önemli bir antioksidan madde olup ve özellikle hücre zarları ve lipoproteinlerde önemli antioksidan işlev görmektedir.

E vitamini tokoferoller (4 form) ve tokotrienoller (4 form) olmak üzere iki gruptan oluşur. Böylece E vitamini aktivitesini gösteren 8 farklı form oluşur. Tokoferollerin ve tokotrienollerin 4 formu alfa (α), beta (β), gama (γ) ve delta (δ) formlarına benzer. Bunlar arasında α tokoferol en bol ve oldukça aktif formudur. Bunlardan d-alfa-tokoferol en büyük vitamin aktivitesine sahip doğal olarak oluşan formdur. Sentetik formu ise dl-alfa-tokoferoldür.



Şekil 2.13. Tokoferol ve tokotrienol yapıları [9].

$$\alpha\text{- tocopherol } R_1=R_2=R_3=CH_3 \quad (2.1)$$

$$\alpha\text{-tocotrienol } R_1=R_2=R_3=CH_3 \quad (2.2)$$

$$\beta\text{- tocopherol } R_1=R_3=CH_3 \text{ } R_2 = H \quad (2.3)$$

$$\beta\text{-tocotrienol } R_1=R_3=CH_3 \text{ } R_2 = H \quad (2.4)$$

$$\gamma\text{- tocopherol } R_1=R_2=CH_3 \text{ } R_3 = H \quad (2.5)$$

$$\gamma\text{- tocotrienol } R_1=R_2=CH_3 \text{ } R_3 = H \quad (2.6)$$

$$\delta\text{- tocopherol } R_1=R_2=R_3=H \quad (2.7)$$

$$\delta\text{- tocotrienol } R_1=R_2=R_3=H \quad (2.8)$$

2.1.2.2.1 Vitamin E kaynakları

E vitamini, tahıllarda, tohumlarda ve tohum yağlarında, mango, ıspanak, şalgam, domates, kabak, kuşkonmaz, kaya balığı, tatlı patates, papaya, mavi yengeç, brokoli, ve yeşil yapraklı sebzelerde ve bunları içeren ürünlerde bulunur. E vitamini, at ve sığır karaciğerinde, yüksek oranda bulunurken; plasenta, kalp, böbrekler, yumurta, pazı, karalahana, hardal, maydanoz, şalgam, zeytin ve kivi de az miktarda bulunmaktadır. Ayrıca, balık yağı, fındık, pamuk tohumu yağı, bitkisel yağlar, ayçiçek yağı, mısır, susam, yer fıstığı ve palmye yağları gibi yağlarda bulunur [4,18].

2.1.2.2.2 Vitamin E fonksiyonları

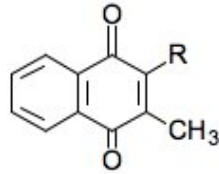
Bir antioksidan olan E vitamini, çoklu doymamış yağların oksidatif bozulması (metabolizması) nedeniyle oluşan oldukça reaktif ve yıkıcı bileşikler olan serbest radikallerin neden olduğu

hasarlardan vücut hücrelerini korumada önemli bir rol oynar. Kaslardaki protein sentezi de dahil olmak üzere vücuttaki hücrel metabolizmayı düzenler ve C vitaminini oksidasyondan korur ve A vitaminini stabilize eder [4].

2.1.2.2.3 Vitamin E eksikliği

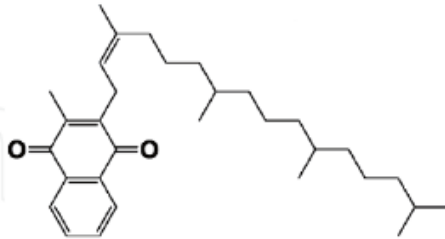
E vitamini eksikliği, anjina, kalp hastalığı, kas zayıflığı, kanser, MS hastalığı, diyabet, solunum yolu enfeksiyonları, alzheimer hastalığı gibi sinirsel sorunlar, parkinson hastalıkları, vücutta zayıf sinir iletimi, katarakt, amfizem ve yüksek kolesterol hastalıklarına neden olur. Aynı zamanda betalipoproteinemi olarak adlandırılan yağ metabolizması bozukluklarına ve retina dejenerasyonuna bağlı olarak körlüğe yol açabilmektedir [4].

2.1.2.3 Vitamin K

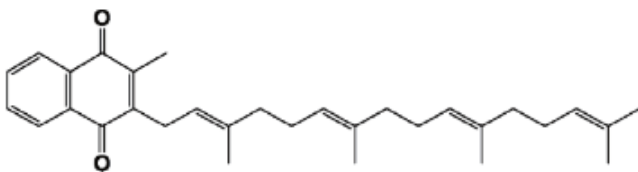


Şekil 2.14. Vitamin K kimyasal yapısı [9].

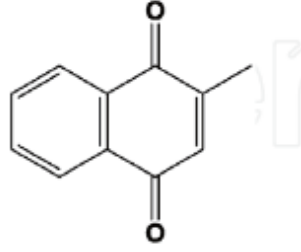
K vitamini temelde kan pıhtılaşmasının düzenlenmesi ile ilgili fizyolojik süreçlerde yer alan birçok proteinin çalışması için gerekli bir vitamindir. K vitamini hem sentetik hem de doğal formda bulunur. Vitaminin doğal formları arasında filokinon olarak bilinen K₁ vitamini ve menakinon olarak adlandırılan K₂ vitamini bulunurken, sentetik formları menadion olarak bilinen K₃ vitamini ve menadiol sodyum difosfat olarak bilinen K₄ vitamini bulunmaktadır. K₁ vitamini bitkiler tarafından sentezlenir ve diyetle baskın olan formdur. K₂ vitamini, insan bağırsak mikrobiyotası tarafından sentezlenir [4].



Vitamin K₁



Vitamin K₂



Vitamin K₃

Şekil 2.15. Vitamin K formları [9].

2.1.2.3.1 Vitamin K kaynakları

Ispanak, maydanoz, yonca, brokoli, lahana gibi yeşil yapraklı sebzelerde, karnabahar, yoğurt, soya fasulyesi, buğday, yulaf ve domates K vitamini içerir. Pazı, su teresi, havucun üst kısmı, mayonez gibi ham gıda maddeleri ve soya fasulyesi yağı, zeytinyağı ve pamuk tohumu yağı gibi bitkisel yağlar, K₁ vitamini açısından zengin kaynaklardır. K₂ vitamini (menakinon) bağırsaklardaki bakteriler tarafından üretilirler [19].

2.1.2.3.2 Vitamin K fonksiyonları

Pıhtılaşmadaki rolü – K vitamininin işlevi, faktörler II (protrombin), VII ve IX ve X gibi pıhtılaşma kademeleridir ve C, S ve Z proteinleri tarafından kontrol altında tutulur. Bu pıhtılaşma faktörleri aktif olmayan bir formda bulunur ancak Ca⁺² iyonlarına bağlanabildiklerinde aktive olurlar. Bir bireyin sisteminde daha yüksek düzeyde K vitamini olduğunda, daha yüksek bir kemik yoğunluğuna sahip olur. Ayrıca kalp hastalığı riskini azaltmak için sertleşmiş kalsiyumu emerek arterlerdeki kalsifikasyonu azaltır ve kalsiyumun kemiklerde emilmesine yardımcı olur. Normal karaciğer fonksiyonu ve pıhtılaşmada rol oynayan dört proteinin sentezi için gereklidir [20,21].

2.1.2.3.3 Vitamin K eksikliği

Hipoprotrombinemi, K vitamini eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan, kanın pıhtılaşma gücü kaybı nedeniyle kanama riskinin artmasıyla karakterize başlıca hastalıktır. Kolay veya aşırı kanamayı, morarmayı, burun kanamasını, diş eti kanamasını, karaciğer hasarını, düşük kemik yoğunluğunu, arteriyel kalsifikasyonu, sindirim sisteminde malabsorbsiyonu durdurur [22]. Emilimi safra tuzlarının yeterliliğine bağlıdır ve bu nedenle safra salgısını bozabilecek karaciğer hastalıklarının bu vitaminin eksikliğine sebep olma olasılığı daha yüksektir. K vitamini eksikliğinin en önemli belirtileri arasında kan pıhtılaşmasının çok yavaş olması ve buna bağlı olarak küçük yaralanmalarda dahi kanamanın uzun süre devam etmesidir [4].

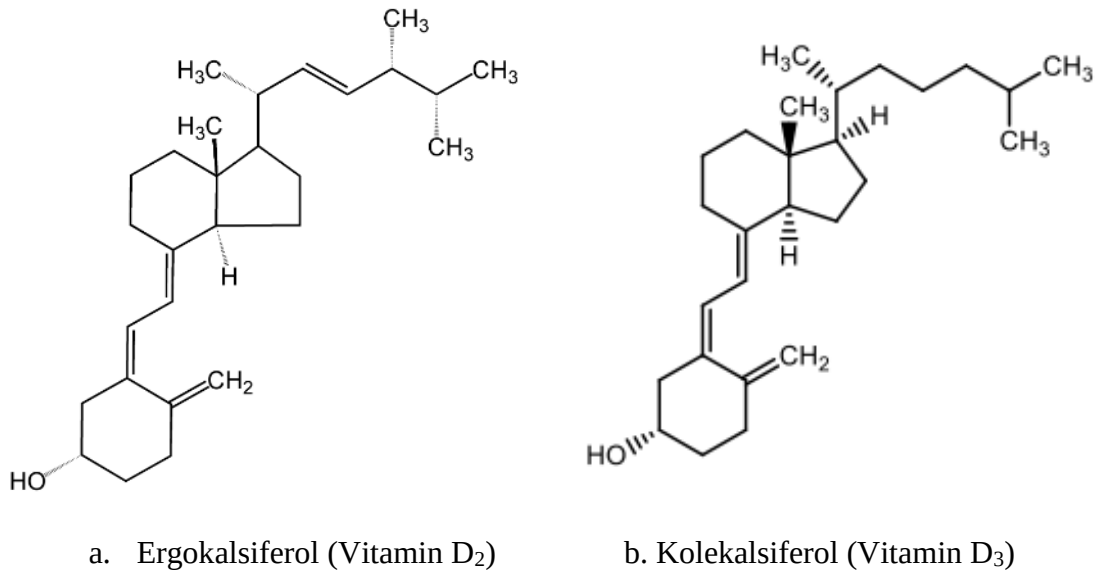
2.1.2.4 Vitamin D

D vitamini, kalsiyum, magnezyum ve fosfatın bağırsak emilimi ve diğer birçok biyolojik etkiden sorumlu, yağda çözünen bir sekosteroiddir. Aynı zamanda, mayalarda ve mantarlarda bulunan ergosterolden UV ışık etkisiyle türeyen ergokalsiferol ile hayvanlarda deri altındaki yağ dokusunda bulunan 7-dehidrokolesterolden UV ışık etkisiyle türeyen kolekalsiferolün ortak adıdır [24,25].

D vitamininin çeşitli türleri bulunur. Bunlar;

- D₁ Vitamini, 1:1 oranında lumisterol ve kalsiferol içeren moleküler bir bileşiktir.
- D₂ Vitamini ergosterolden türetilen ergokalsiferoldür.
- D₃ Vitamini kolekalsiferoldür ve 7-dehidrokloesterolden elde edilir.
- D₄ Vitamini 22-dihidroergokalsiferolden elde edilir.
- D₅ Vitamini sitokalsiferoldür.

Bunlardan en önemlileri D₁, D₂ ve D₃ formlarıdır. İki ana form olarak, D₂ vitamini (ergokalsiferol) ve D₃ vitamini (kolekalsiferol) bilinir. D vitamini, D₂ veya D₃'ü veya her ikisini birden ifade eder ve kalsiferol olarak da bilinir.



Şekil 2.16. Ergokalsiferol ve kolekalsiferol kimyasal yapı formülleri [9].

Kolekalsiferol ve ergokalsiferol benzer yollarla metabolize olan D vitaminleridir [23,26]. Kolekalsiferol, 290-315 nanometredeki dalga boyunda, ultraviyole ışınlarının etkisi ile deri hücrelerinde, 7-dehidrokolesterol'den sentezlenir ve bu endojen üretimi vitamin D'nin ana kaynağıdır [27]. Kolekalsiferol, doğal kaynaklı bir D vitamini. Ergokalsiferol ise bitkisel

kaynaklı olup en çok maya ve mantarlarda bulunan ergosterolün morötesi ışınlarla maruz kalması ile oluşmaktadır. Fakat ergokalsiferol doğada pek fazla bulunmamaktadır. Genellikle süt ürünlerini güçlendirmek amacı ile kullanılmaktadır. D₂, karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) arasında çift bağa sahip olması ve karbon 24'te (C24) metil grubu içermesi ile D₃'ten ayrılır. Bu durum D₂'nin biyolojik etkinliğinin D₃'e göre 3-10 kat daha az olmasını ortaya koymaktadır [23,28].

D vitamininin organizmada en çok bulunan formu 25- hidroksi vitamin D (ve türevleri) iken, aktif formu 1,25-dihidroksi vitamin D₃'tür.

İnsan vücudunda D vitamini sentezi %95'i derimizden UV-B etkisi ile 7-dehidrokolekalsiferolden önce pre-D₃, sonra D₃ (kolekalsiferol)'e dönüşerek gerçekleşmektedir. D vitaminin vücutta ana sentez yeri deridir. İnsan vücudunda aktif olan vitamin D formu kolekalsiferol yani vitamin D₃'tür. Bitkilerde ise D₂ vitamini (ergokalsiferol) sentezlenir. İnsan vücudunda vitamin D₃'ün biyolojik aktivitesi daha yüksektir.

2.1.2.4.1 Vitamin D metabolizması

D₂ ve D₃ vitaminlerinin bağırsaklardaki emiliminden sonra, D vitamini bağlayıcı proteinler sayesinde dolaşıma başlar. D₂ ve D₃ vitaminlerinin metabolizması benzerdir. Bu vitaminler yağda çözündüklerinden dolayı yağ dokularında, deri, karaciğer, bağırsak gibi birçok dokunun lipid bileşenlerinde bulunur. D vitamininin tüm şekilleri serumda D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak taşınır; sadece %1-3'ü serbest olarak yer alır. Bağlayıcı proteinler vasıtasıyla karaciğere taşınan D vitamini karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi tarafından 25-hidroksi vitamin D'ye (25(OH)D) dönüşür. 25-hidroksilaz enzimi D vitamini sentezindeki en önemli enzim olup, 25-hidroksi vitamin D, vücudun D vitamin düzeyi hakkında en iyi bilgi veren parametredir. 25-hidroksi vitamin D₃ dolaşımdaki D vitaminleri içerisinde en baskındır. Aynı zamanda 25-hidroksi vitamin D₃, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusunda en fazla depolanır. 25-hidroksi vitamin D'nin önemli bir bölümü enterohepatik dolaşıma katılır. Bu dolaşımda oluşabilecek bir aksama D vitamini yetersizliğine veya eksikliğine neden olur. 25- hidroksi vitamin D₃ de kanda D vitamini bağlayıcı bir protein olan globuline bağlanır. Böbreklere taşınan 25-hidroksi vitamin D₃, 1- α -hidroksilaz enzimi tarafından 1. karbonundan hidroksilasyonla aktif metaboliti 1,25 dihidroksi kolekalsiferol veya 24. karbonunun hidroksilasyonu ile inaktif metaboliti, 24,25-dihidroksi vitamin D₃'ü oluşturur. 1,25-dihidroksi kolekalsiferol, 24-hidroksilaz aktivitesini uyarıp 1- α -hidroksilaz aktivitesini engelleyerek kendi sentezini kontrol eder [23,29,30].

2.1.2.4.2 Vitamin D kaynakları

D vitamini genellikle doğal kaynaklardan elde edilir. Doğal kaynaklar arasında yılan balığı, somon, ton balığı, uskumru, yayın balığı, sardalya, morina karaciğeri yağı ve mantarlar yer alır. Mantarlar ve mayalar ayrıca D vitamini öncüsü ergosterol içerdiğinden D vitamini kaynağı olarak da görev yapar. Kahvaltılık gevrek, peynir, tereyağı, süt ve süt ürünleri, yoğurt vb. gibi zenginleştirilmiş gıdalardan ihtiyaç duyulan miktarda alınır. Ancak günlük D vitamini ihtiyacını karşılayacak oranda hiçbir gıda maddesi vitamin içermemektedir. En önemli kaynak, güneş ışınlarının etkisiyle sentezlenen D vitaminidir [4,23].

2.1.2.4.3 Vitamin D fonksiyonları

D vitamini, paratiroid hormonu ve kalsitonin ile beraber dokularda ve vücut sıvılarında fosfor ve kalsiyum homeostazisini korur. Kalsitriol reseptör kompleksi, bağırsakta kalsiyum Emilimini arttırıcı göreve sahip kalsitriol ve sitozolik reseptörün birleşiminden oluşur [4,31]. Bu kompleks, kalsiyumun bağırsakta alımını arttıran ve böylece Emilimini arttıran kalsiyum bağlayıcı proteinlerin sentezine yol açar. Kalsitriol ayrıca kalsiyum ve fosforun kemiklerden hareketliliğini artırarak plazma seviyelerini de arttırır. Kalsiyum iyonlarının distal tübüllerden yeniden Emilimini arttırır, böylece bunların atılımını azaltır. Vitamin D takviyeleri, tip 2 diyabet hastalarında insülin sekresyonunu ve glisemiye iyileştirmiştir. D vitamini kalsiyum ve fosfor homeostazisinde önemli bir rol oynar. Böylece, insülin sentezini ve salgılanmasını düzenleyen plazma kalsiyum seviyelerini düzenleyerek insülin sentezini değiştirir. Etkisini doğrudan pankreasın β -hücrelerine etki ederek gösterebilir. Bir hormon olarak, kemik büyümesinde ve mineral metabolizmasında rol oynar. Kalsiyumun bağırsaklardan Emilmesini kolaylaştırır, fosfat ve magnezyum iyonlarının Emilimini uyarır. Kalsiyumun bağırsak lümeninden epitel hücreleri boyunca ve kana taşınmasında rol oynayan bir dizi proteinin ekspresyonunu uyarır. Bu kalsiyum taşıyıcıları üzerine en iyi çalışmalar, kalpindin ve bağırsak epitel hücresi boyunca kalsiyumu taşıyan hücre içi bir proteindir [32]. Bir bölgede üretildiğinden hormon benzeri aktiviteye sahiptir ve aktivitesi hedef bölgeye difüzyon sürecini içermektedir. D₂ ve D₃ vitaminleri biyolojik olarak inaktifken, 1,25 dihidroksikolekalsiferol metabolitleri aktif formdur ve kalsitriol olarak bilinir. D vitamininin kemik üzerindeki kritik etkisi, mineralizasyonu desteklemek için uygun kalsiyum ve fosfor dengesini sağlamaktır. Kalsiyum ve fosforun Emilimi bağırsaktaki kalsitriol tarafından arttırılır. Kalsitriol reseptör kompleksi, kalsitriol ve sitozolik reseptörün birleşimi ile oluşur. Bu kompleks, kalsiyum bağlayıcı proteinlerin sentezine, kemik gelişimine, gen ekspresyonunun düzenlenmesine ve hücre büyümesine yol açar.

2.1.2.4.4 Vitamin D eksikliği

Yetersiz güneşe maruz kalma ile beraber yetersiz D vitamini alımı, kan 25(OH)D seviyesinin 12'ng/ml'nin altında olması olarak tanımlanan D vitamini yetmezliğine neden olur. D vitamini eksikliği ise kan 25(OH)D seviyesinin 12-20 ng/ml olması durumudur. D vitamini eksikliği, büyüyen kemiklerin yumuşaması ve zayıflamasıyla karakterize raşitizm hastalığına sebep olur. Ayrıca, kemik mineralizasyonunun bozulması ve kemik hasarına yol açarak, çocuklarda yetişkinlerde osteomalazi dahil olmak üzere kemik yumuşatıcı hastalıklara da sebep olduğu bilinmektedir [33,34].

D vitamini referans aralığı içerisinde bir vitamin D değerine sahip olabilmek için vücuda günlük olarak yeterli miktarda D vitamini alınması gerekir. Günlük D vitamini alımı, mikrogram (mcg) veya uluslararası birimler (IU) cinsinden olmak üzere iki farklı şekilde belirtilebilir. 1 mcg D vitamini, 40 IU'ya eşittir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından, yetişkin bireylerde kandaki D vitamini seviyesine bakılmaksızın günde 400 IU-800 IU alınması önerilmektedir. Yenidoğan bebeklere 400 IU, 65 yaş üstü 600 UI olarak önerilmektedir. Erişkinlerde D vitamini alımı için üst sınır günde 4000 IU, yenidoğanlar ve ilk yaş arasında ise 1000 IU-1500 IU olarak belirlenmiştir.

2.2 Yumuşak Kapsüller

Yumuşak jelatin kapsüller, ilk olarak 19. yüzyılda ilaç maddelerinin hoş olmayan tat ve kokularını maskeleyerek için geliştirilmiştir. Yumuşak jelatin kapsüller, bir sıvı, süspansiyon veya bir yarı katı dolgular içeren, hava geçirmez şekilde kapatılmış jelatin kabuktan oluşan kapsüllerdir [35].

Yumuşak jelatin kapsül, sıvı veya yarı katı bir merkezi (iç dolgu) çevreleyen katı bir kapsüldür (dış kabuk). Aktif bir bileşen dış kabuğa, iç dolguya veya her ikisine de dahil edilebilir. Bunlar, tek parça sızdırmaz elastik jelatin dış kabuk ile sarılı olan yarı katı veya sıvı dolgudan meydana gelen tek üniteli katı dozaj formlarıdır. İlaç veya ekstraktın miktarı, adjuvanla birlikte küresel, oval veya başka bir yumuşak kabuk şekli içerisine alınır. Yumuşak jel, aktif bileşeni çözelti, süspansiyon veya emülsiyon halinde içerebilir; bu, doğal olarak aktif bileşenin, tablet veya toz halinde verilmesiyle karşılaştırıldığında daha iyi emilmesini sağlar. Bitmiş üründe jelatin kabuk esas olarak jelatin, plastikleştirici, nemlendirici ve su birleşiminden oluşur. Dolgu malzemesi çok çeşitli malzemeleri içerebilir ve bir çözelti veya bir süspansiyon olabilir.

2.2.1 Avantajları

- Yutulması kolaydır.
- İlaçların veya bileşenlerin hoş olmayan tat ve kokularını maskeleyerek kolayca uygulanabilmelerini sağlar.
- Çok yönlülük, çeşitli kabuk renkleri, boyutları ve şekilleri mevcuttur.
- Oksidasyon ve bozulmaya karşı hava geçirmez şekilde, hermetik olarak kapatılmıştır.
- Yumuşak jelatin kapsül formları, yağlar, D vitamini, K vitamini ve omega 3 vb. gibi yağda çözenen bileşenler için idealdir.
- Yarı katı, sıvı, jel veya macun halinde doldurulmuş çok çeşitli bileşikler barındırır.
- Anında salınım ve uzatılmış salınımlı ilaç dağıtımını sağlar.
- Kabuklar fizyolojik olarak inerttir ve mide-bağırsak kanalında kolay ve hızlı bir şekilde sindirilebilir.
- İlacın çözelti veya diğer emilimi artırıcı ortamlar içinde verilmesi yoluyla biyoeşdeğerliğin artırılması için kullanılabilir.
- Özellikle yağ bazlı vitaminlerde uygulanması ve bileşimleri fonksiyonel olması açısından avantaj sağlamaktadır.

2.2.2 Dezavantajları

- Özel üretim ekipmanı gerektirir.
- Suda yüksek oranda çözünebilir bileşikler ve hidrolize duyarlı bileşikler ile ilgili stabilite sorunları ortaya çıkabilir.
- Jelatin ile uyumlu yardımcı madde veya taşıyıcıların sınırlı olması.

2.2.3 Yumuşak kapsül formülasyonu

Bir yumuşak kapsül formülasyonu iç faz ve dış faz olmak üzere iki kısımdan oluşur.

2.2.3.1 Yumuşak kapsül iç faz formülasyonu

Yumuşak kapsül iç faz formülasyonları genel olarak etkin madde, çözücü madde ve antioksidan maddeden oluşur.

2.2.3.1.1 Yumuşak kapsül iç faz formülasyonlarında kullanılan çözücüler

Yumuşak kapsül iç faz formülasyonlarında kullanılan çözücüler etkin maddenin çözünme hızı üzerinde etkilidir. Optimum konsantrasyon için uygun bir çözücünün seçimi, yüksek çözünürlük ve çözünme hızı sağlayabilmek için çok önemlidir.

Sıklıkla kullanılan çözücüler, ayçiçek yağı, zeytinyağı, orta zincirli trigliseritler vb. gibi çözücülerdir.

Zeytinyağı

Zeytinyağı, Oleaceae familyasından zeytin bitkisinin olgun meyvalarından preslenerek elde edilen sabit bir yağdır. Oleik asit (%83,5), palmitik asit (%9,4), linoleik asit (%4), stearik asit (%2) ve araşidik asit (%0,9) gliseritlerinin bir karışımıdır. Soluk sarı ya da hafif yeşilimsi-sarı renkte bir yağdır. Hafif karakteristik koku ve tadı vardır. Düşük sıcaklıklarda katı ya da kısmen katı halde olabilir. Alkolde pratik olarak çözünmez, karbon disülfid, kloroform, eter ve petrol eteri ile karışır. Farmasötik formülasyonlarda çözücü ve taşıyıcı olarak kullanılmaktadır [9]. Yumuşak kapsül formülasyonlarında oksidatif özellik göstermemesi için antioksidan madde ile birlikte kullanımı tercih edilir.

Ayçiçek yağı

Ayçiçek yağı, Compositae familyasından Helianthus annuus bitkisinin tohumlarından elde edilen sabit bir yağdır. Esasen her biri bir veya iki linoleik asit radikali içeren trigliseridlerin bir karışımıdır. Besin olarak tüketildiği gibi enteral preparatlarda beslenme desteği bileşeni olarak da bulunur. Farmasötik formülasyonlarda çözücü ve taşıyıcı olarak kullanılmaktadır [9,36]. Yumuşak kapsül formülasyonlarında oksidatif özellik göstermemesi için antioksidan madde ile birlikte kullanımı tercih edilir.

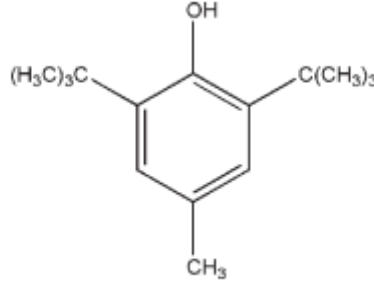
Orta zincirli trigliseritler

Orta zincirli trigliseritler, Cocos Nucifera bitkisinin endospremlerinin sert ve kurutulmuş kısımlarından ekstraksiyonla elde edilen yağdan hazırlanırlar. Sabit yağın hidrolizi sonucu elde edilen yağ asitlerinin fraksiyonlandırılması ve daha sonra esterleştirilmesi ile elde edilirler. Bu nedenle, doymuş yağ asitlerinin bir karışımı olarak tanımlanabilir. %95'den az olmayan oranda kaprilik ve kaprik asitleri içerir. Renksiz ya da açık sarı renkte yağlı bir sıvıdır. Suda pratik olarak çözünmez, alkol, metilen klorür, petrol eteri ve bitkisel yağlarla karışır. Farmasötik preparatlarda, emülsifiyan, süspansiyon ajanı ve çözücü olarak kullanılırlar. Oksidasyona dayanıklı ve uzun stabilite ömrü sağlarlar. Bergabest, kaprilik/kaprik trigliserit, Captex 300, Captex 355, Crodamol GTCC-PN, gliseril triakrilat/kaprat, Labrafac CC, Labrafac Lipo, MCT yağı, Migliol 810, Migliol 812, Myritol, Neobee M5, Nesatol, oleum nötr, oleum sebze özü, ince sebze yağı, trigliserid saturata ortamı ve Waglinol 3/9280 orta zincirli trigliseritlerdir [9,36].

2.2.3.1.2 Yumuşak Kapsül İç Faz Formülasyonlarında Kullanılan Antioksidanlar

Antioksidan maddeler, vitamin içeren yumuşak kapsül iç faz formülasyonlarında esas olarak katı ve sıvı yağların oksidatif bozunmasını geciktirmek veya önlemek ve yağda çözünebilen maddelerin aktivite kaybını önlemek için kullanılır.

Butil hidroksitoluen

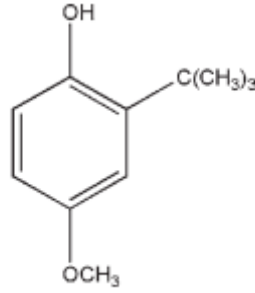


Şekil 2.17. Butil hidroksitoluen kimyasal yapısı [9].

Butil hidroksitoluen farmasötik uygulamalarda bir antioksidan olarak kullanılmaktadır. Özellikle yağlar için oksidasyona uğramasını geciktirmek veya engellemek ve yağda çözünen vitaminler için aktivite kaybını engellemek amacıyla kullanılmaktadır. Doğal ya da sentetik kauçuğun bileşimine renk stabilitesini sağlamak üzere %0.5-1 konsantrasyonlarında eklenir. Antiviral aktivite gösterdiği ve ciltte istenmeyen reaksiyonlara da neden olduğu bilinmekte olup, dezavantajıdır [9]. Butil hidroksitoluenin, vücutta birikerek hormon dengesini bozduğu, allerjik reaksiyonlara, hiperaktivite riske, deri döküntülerine sebep olduğu bilinmektedir.

Butil hidroksitoluen kokusuz ya da hafif karakteristik kokulu, renksiz kristaller halinde ya da beyaz renkte kristalize bir toz halindedir. Çözünürlüğü suda, gliserinde, propilen glikolde, alkali hidroksit çözeltilerinde ve seyreltik sulu mineral asitlerde pratik olarak çözünmez. Aseton, benzen, etanol (%95), eter, metanol, toluen, sabit yağlar ve mineral yağlarda serbestçe çözünür. Gıda sıvı ve katı yağlarında bütillenmiş hidroksianizolden daha fazla çözünür [36].

Butil hidroksianisol

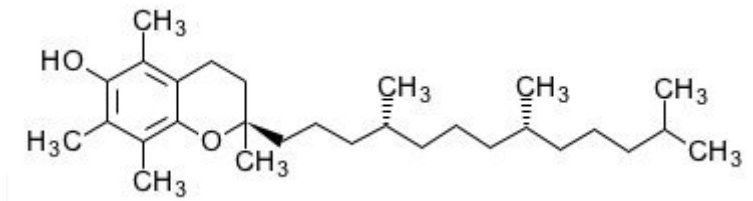


Şekil 2.18. Butil hidroksianisol kimyasal yapısı [9].

Butillenmiş hidroksianisol, bazı antimikrobiyal özelliklere sahip bir antioksidandır. Çok çeşitli kozmetikler ürünlerde, gıdalarda ve farmasötik preperatlarda kullanılır. Özellikle yağlar için oksidasyona uğramasını geciktirmek veya engellemek ve yağda çözünen vitaminler için aktivite kaybını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Genellikle %0.02 konsantrasyonlarında kullanılır. Esansiyel yağlarda daha yüksek konsantrasyonlarda kullanılır. USDA düzenlemeleri, toplam antioksidan içeriğinin, herhangi bir antioksidanın a/a %0,01'ini (100 ppm) veya hayvansal yağlardaki herhangi bir antioksidan kombinasyonunun toplam a/a %0,02'sini aşmamasını gerektirir.

Genel olarak, bütıl hidroksitoluen gibi diğer antioksidanlar veya sitrik asit gibi antioksidan sinerjistleri ile birlikte kullanılır. Deride aşırı duyarlılık reaksiyonuna neden olduğu bilinmekte olup, dezavantajdır. Butil hidroksianisol, alerjik reaksiyonlara, hiperaktiviteye, kanserojen ve estrogen etkilere sebep olabilmektedir. Çözünürlüğü suda pratik olarak çözünmez; metanolde çözünür; %550 sulu etanol, propilen glikol, kloroform, eter, heksan, pamuk tohumu yağı, yer fıstığı yağı, soya fasulyesi yağı, gliseril monooleat ve domuz yağı içinde ve alkali hidroksit çözeltilerinde serbestçe çözünür [9].

E vitamini



Şekil 2.19. E vitamini kimyasal yapısı [9]

E vitamini, kimyasal yapı itibarı ile bir tokol olup antisterilite vitamindir. E vitamini yağda çözünebilen önemli bir antioksidandır ve farmasötik formülasyonlarda antioksidan madde olarak kullanılır. Özellikle hücre zarları ve lipoproteinlerde önemli antioksidan işlevler görmektedir.

Oksidatif bozunmayı geciktirmek ve yağda çözünen vitaminler için aktivite kaybını önlemek amacıyla kullanılır. Berrak, renksiz ya da sarımsı kahverengi renkte viskoz yağlı bir sıvıdır. Suda pratik olarak çözünmez, aseton, etanol, eter ve bitkisel yağlarda kolayca çözünür [9].

2.2.3.2 Yumuşak kapsüllerin dış kabuk bileşimi

Yumuşak kapsül dış kabuk formülasyonu genellikle jelatin, plastikleştirici ve sudan oluşur. Ayrıca formülasyonda, opaklaştırıcılar, renklendiriciler, aromalar ve tatlandırıcılar da kullanılabilir.

2.2.3.2.1 Jelatin

Jelatin, açık sarı ila hafif sarı renkli, camsı, kırılğan bir katı halinde oluşur. Pratik olarak kokusuz, tatsızdır ve yarı saydam tabakalar, pullar ve granüller veya kaba toz halinde mevcuttur. Ayrıca jelatin, su, gliserin veya propilen glikolde çözünen ve alkollerde, aseton ve kloroform gibi diğer polar olmayan çözücülerde çözünmemektedir. Jelatin, biyolojik olarak parçalanabilen bir matris malzemesi olarak implante edilebilir bir dağıtım sisteminde kullanılması da dahil olmak üzere çeşitli farmasötik formülasyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak en sık olarak sert ve yumuşak jelatin kapsüller için kullanılır. Jelatin farmasötik uygulamalarda genellikle, kaplama maddesi, film oluşturucu ajan, jelleştirici ajan, askıya alma ajanı, tabletlerde bağlayıcı ve viskozite artırıcı ajan olarak görev yapar [36].

Standart bir softgel üründe jelatin tipik olarak kabuk formülünün %40-60 oranlarında kullanılmaktadır. Jelatin, %84-90'ı suda çözünür proteinlerden, %1-2'si mineral tuzlarından ve %8-15'i sudan oluşan doğal bir biyopolimerdir. Genellikle domuz, inek veya balık olmak üzere hayvan derisinden, kemiklerinden ve bağ dokularından kollajenin termal denatürasyonu ile (daha spesifik olarak kısmi hidroliz yoluyla) elde edilir [38].

Jelatin hammaddesinin en önemli fizikokimyasal parametresi jel kuvvetidir. Jel kuvveti (bloom gücü), jelatin jel sertliğinin veya direncinin bir ifadesi olup endüstriyel anlamda jelatinin sınıflandırılmasında önemlidir. Jelatin bloom değeri 30-300 aralığındadır ve bu da üç "bloom" grubunu birbirinden ayırır: Bloom değeri olarak 150'den küçük olanlar düşük, 150-220 arasında olanlar orta ve 220'den yüksek olanlar ise yüksek bloom değerli jelatin olarak

değerlendirilmektedir. Yumuşak kapsül üretimi için genelde orta aralıkta bloom değerine sahip olan jelatinler tercih edilmektedir [39].

2.2.3.2.2 Plastikleştiriciler

Jelatin tek başına yumuşak kapsül üretimi için uygun filmler oluşturmaz. Dolayısıyla esneklik, elastiklik veya sertlik gibi özellikleri değiştirmek ve dolayısıyla üretim işlemi sırasında jelatin filmin işlenmesini ve bitmiş yumuşak jelatin ürününün raf ömrü boyunca stabilitesini geliştirmek için plastikleştiriciler eklenir. Plastikleştirici miktarı jelatin malzeme tipine, kapsül boyutuna ve dolum tipine bağlıdır [38].

Bunlar yumuşak kapsül kabuğunun elastik ve esnek olmasını sağlamak için kullanılır. Genellikle %20-30'unu oluştururlar. Yumuşak jellerde kullanılan en yaygın plastikleştiriciler gliseroldür, ancak sorbitol ve propilen glikol 400 sıklıkla gliserol ile kombinasyon halinde kullanılır. Plastikleştiricinin miktarı ve seçimi nihai ürünün sertliğine katkıda bulunur ve hatta fiziksel ve kimyasal stabilitesinin yanı sıra çözünme veya parçalanma özelliklerini de etkilemektedir. Yumuşak jel formülasyonunun en önemli yönlerinden biri, sıvı dolgu matrisi ile yumuşak jel kabuk arasında minimum etkileşim veya geçiş olmasını sağlamaktır. Plastikleştirici tipinin ve konsantrasyonunun seçimi, kabuğun sıvı dolgu matrisi ile optimum uyumunun sağlanması açısından önemlidir.

Gliserin (%85 ve %98 a/a), düşük MW'si ve yüksek higroskopisitesinden dolayı, yüksek plastikleştirici etkinliğine, yüksek uyumluluğa ve düşük uçuculuğa sahip olduğundan, stabil ısıyla geri dönüşümlü jel ağları oluşturduğundan, kullanılan jelatin tipinden bağımsız olarak referans plastikleştirici olarak kabul edilir. Ancak genellikle yağ bazlı dolgu formülasyonlarında kullanılır. Plastikleştirici kapasitesi temel olarak jelatin ile doğrudan etkileşimlerden ve biraz da ilave dolaylı nemlendirme etkisi sağlayan higroskopikliğinden kaynaklanmaktadır. Plastikleştirici olarak gliserin kullanılarak yapılan jelatin filmler daha düşük nem direnci gösterir ve oksijene karşı daha geçirgendir [38,40]

Sorbitol genellikle polietilenglikol bazlı dolgu formülasyonlarında kullanılır, çünkü PEG'in kabuğa migrasyonu sorbitolde çözünmemesi nedeniyle azalır. Jelatin film için difüzyonunu azaltmak amacıyla uçucu bileşenler içeren dolgu formülasyonunda da tercih edilir. Jelatin ile etkileşime girmediği, ancak nemlendirici bir madde olarak işlev gördüğü için dolaylı bir plastikleştiricidir. Plastikleştirici kapasitesi gliserine göre daha düşüktür; ve aynı zamanda düşük ila orta nem koşullarında da kristalleşebilir. Farklı derecelerde kristalleşmeyen sorbitol, farklı jelatin uyumluluğuna ve plastikleştirici kapasiteye sahiptir. Bu farklılıklar hidrojene

oligosakaritlerin ve sorbitol anhidritlerin (yani sorbitanların) sayısına dayanmaktadır. Sorbitol Special (SPI Pharma) ve Anidrisorb veya Polysorb (Roquette) gibi yüksek miktarda sorbitan içeren sorbitol türleri, gliserinlerle karşılaştırılabilecek düzeyde daha yüksek bir plastikleştirici kapasite gösterir. Diğer bir yandan, sorbitollerin maltitol gibi yüksek sayıda hidrojene oligosakkaritlerle gliserinle kombinasyonu, yumuşak jellerin çiğnenebilirliğini ve çözünme hızını artırarak çiğnenebilir ürünler için iyi bir seçim olmasını sağlar [38,41].

Bunlar softgel kabuğunun elastik ve esnek olmasını sağlamak için kullanılır. Genellikle %20-30'unu oluştururlar. Yumuşak jellerde kullanılan en yaygın plastikleştiriciler gliseroldür, ancak sorbitol ve propilen glikol 400 sıklıkla gliserol ile kombinasyon halinde kullanılır. Plastikleştiricinin miktarı ve seçimi nihai ürünün sertliğine katkıda bulunur ve hatta fiziksel ve kimyasal stabilitesinin yanı sıra çözünme veya parçalanma özelliklerini bile etkileyebilir. Yumuşak jel formülasyonunun en önemli yönlerinden biri, sıvı dolgu matrisi ile yumuşak jel kabuk arasında minimum etkileşim veya geçiş olmasını sağlamaktır. Plastikleştirici tipinin ve konsantrasyonunun seçimi, kabuğun sıvı dolgu matrisi ile optimum uyumunun sağlanması açısından önemlidir [38,42,43].

PG, düşük moleküler ağırlıklı polietilen(glikol)ler (PEG'ler), ksilitol, maltitol ve mannitol de kullanılabilir. PG, gliserin ve sorbitolden daha yüksek plastikleştirme kapasitesi gösterir ancak filmin oluşumunu zorlaştırdığı için olumsuz etki yaratabilir. Aslında PG'li kabuklar daha yapışkandır ve optimum şerit oluşturmak için düşük kapsülleme sıcaklıklarının kullanılması gerekir. Ayrıca yüksek uçuculuğu nedeniyle stabilite süresi boyunca jelatin şeritlerin film oluşumunu ve mekanik özelliklerini olumsuz yönde etkileyebilir. PEG'lere ilişkin olarak, düşük moleküler ağırlıklı PEG'ler (200, 300 veya 400 kDa), daha yüksek plastikleştirici kapasiteye sahiptir. Jelatin zincirleriyle hidrojen bağları oluşturan daha yüksek oranda hidroksil grubuna ve daha yüksek higroskopik dereceye sahiptirler. Bununla birlikte, zamanla filmin dışına göç edebilirler ve bu da bir faz ayırmasına (çiçeklenme veya kızarma olgusu) yol açarak şeffaf jelatin filmleri opak hale getirebilir. Yüksek moleküler ağırlıklı PEG'lerde yüksek opaklık gözlenir. Bu uyumsuzlukları önlemek için gliserin veya PG ile kombine edilmeleri gerekir [35,38].

Oleik asit, trietil sitrat, asetil trietil sitrat, tributil sitrat ve asetil tributil sitrat plastikleştirici olarak kullanılabilir. Kullanımı jelatin filmlere esneklik sağlar, ancak plastikleştirme kapasitesi ve jelatin malzemesiyle uyumluluğu hidrofilik plastikleştiricilerden daha kötüdür, bu da kurutma işlemi sırasında faz ayırmasına sebep olur ve bu faz ayrımı, lesitin gibi bir emülgatör eklenerek azaltılabilir. Ek olarak, hidrofobik plastikleştiricilerin kullanımı genellikle opaklığı plastikleştirici konsantrasyonuyla doğru orantılı olan opak jelatin filmler üretir [38].

2.2.3.2.3 Su

Yumuşak jel kabuğun diğer bir önemli bileşeni sudur. Su genellikle ıslak jel formülasyonunun %30-40'ını oluşturur ve bunun varlığı, jel hazırlama ve yumuşak jel kapsülleme sırasında uygun işlemin sağlanması için önemlidir. Kuru jellerde denge su içeriği tipik olarak %5-15 a/a aralığındadır; bu, yumuşak jel kabuğundaki jelatine bağlanan suyun oranını temsil eder. Bu su seviyesi, iyi bir fiziksel stabilite için önemlidir, çünkü zorlu depolama koşullarında yumuşak jeller ya çok yumuşak hale gelip birbirine yapışacak ya da çok sert ve kırılgan hale gelmektedir.

2.2.3.2.4 Opaklaştırıcılar

Jelatinin görünür ışığa (400-800 nm) karşı şeffaf olması nedeniyle ışığa duyarlı bileşikler dolgu maddesine dahil edildiğinde ve dolgu formülasyonu, dispers sistemler gibi estetik olmayan bir görünüme sahip olduğunda kabuk formülüne dahil edilir. Beyaz renklendirici olarak da kullanılan en yaygın opaklaştırıcı, yüksek kırılma indeksi (2,55–2,76) nedeniyle mükemmel bir ışık saçılım maddesi olarak görev yapan, mineral kökenli inorganik bileşik olan titanyum dioksittir.

Opaklaştırma kapasitesi parçacık boyutuna bağlıdır; burada görünür aralıkta daha yüksek etkinlik, >50 nm parçacıklarda elde edilir; bireysel kristaller veya maksimum iki veya üç kristalden oluşan küçük agregatlar oluşturulduğunda daha iyi bir etki elde etmek için erimiş jel kütesine eklenmeden önce yeterli dispersiyonu ve ıslatılması; jelatin kaplamanın kalınlığı, kalınlık arttıkça opaklık da artar; ve pozitif korelasyon gözlemlenerek kullanılan TiO_2 konsantrasyonu; ancak bu artış %1'in üzerindeki miktarlardadır. Genellikle toplam kabuk formülasyonunun %0,5 ila 1,0'ı (a/a) oranında eklenir. TiO_2 , higroskopik olmadığı ve jelatin ve diğer yumuşak jel bileşenlerle reaksiyona girmediği için inert bir bileşik olarak kabul edilir. Bununla birlikte, Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) göstergesine dayalı olarak ikame edilmektedir. TiO_2 , toksisite çalışmalarındaki birçok belirsizlik nedeniyle TiO_2 , gıda katkı maddesi olarak kullanıldığında güvenli olarak kabul edilmemektedir. Pirinç veya mısırdan elde edilen nişasta kullanılabilir; ancak, su tutulmasını teşvik eden opaklığa ulaşmak için yüksek miktarlar gerekir ve bu nedenle kuruma süreci yavaşlar ve mikrobiyolojik kirlenme riski yüksektir. Kalsiyum karbonat ayrıca yeterli beyazlatma özellikleri gösterir ancak son ürünün tutarlılığını ve dokusunu etkiler ve kırılgan jelatin filmlere neden olur. Bu nedenle genellikle hipromelloz gibi polimerlerle birleştirilir [38].

2.2.3.2.5 Renklendiriciler

Renklendiriciler sentetik veya doğal olabilir ve ürün tanımlaması için istenilen kabuk rengini vermek amacıyla kullanılır. Dolgu formülasyonu bir süspansiyon olduğunda opak bir kabuk oluşturmak veya ışığa duyarlı dolgu bileşenlerinin ışıkla bozulmasını önlemek için genellikle titanyum dioksit olan bir opaklaştırıcı eklenebilir. Titanyum dioksit, beyaz opak bir kabuk üretmek için tek başına veya renkli opak bir kabuk üretmek için pigmentlerle kombinasyon halinde kullanılabilir [40].

2.2.3.2.6 Koruyucular

Koruyucular, ilaç ietkin maddesini mikroplardan korumak için kullanılır. Toplam ilaç etkin maddesinin yaklaşık %0,2 konsantrasyonunda kullanılır. Metil paraben ve propil paraben esas olarak koruyucu olarak kullanılır [40].

2.2.3.2.7 Aroma vericiler

Aroma verici maddeler, tadı maskelemek için kullanılır. Aroma verici madde olarak etil vanilin, uçucu yağlar ve başta sakkaroz olmak üzere farklı şekerler de kullanılır [43].

2.2.3.2.8 Diğer bileşenler

Enterik davranışa sahip yumuşak jelatin kapsüller elde etmek için aside dirençli polimerler veya çözünme problemlerini önlemek için çapraz bağlanma önleyici maddeler olarak fumarik asit gibi diğer bileşenler özel amaçlar için eklenebilir [43].

2.2.4 Yumuşak jelatin kapsüllerin formülasyon geliştirilmesi

Yumuşak kapsül üretimi proses adımları;

2.2.4.1 Jelatin seçimi

Üretim süreci, kapsül kabuğunun ana bileşeni olan jelatinin dikkatli seçilmesiyle başlar. Genellikle sığır veya domuz olmak üzere hayvan kaynaklarından elde edilen jelatin yaygın olarak kullanılır. Jelatinin kalitesi, kapsül kabuğunun stabilitesini, elastikiyetini ve formülasyonla uyumluluğunu belirlediği için çok önemlidir.

2.2.4.2 Jelatin kütlesi hazırlama

Kapsül kabuğunu oluşturmak için jelatin, plastikleştiriciler ve sudan oluşan jel kütlesi hazırlanır. Jelatin, kapsül kabuğuna esneklik ve elastikiyet özellikleri kazandıran gliserin veya

sorbitol gibi bir plastikleştirici ile karıştırılır. Karışım daha sonra ısıtılır ve homojen bir jel kütlesi elde edilene kadar karıştırılır.

2.2.4.3 Kapsülleme prosesi

Kapsülleme prosesi iki ana aşamadan oluşur; doldurma ve kapatma.

Doldurma; bu aşamada jel kütlesi, istenilen iç faz çözeltisi olan sıvı veya yarı katı formülasyonla doldurulur. Jel kütlesinin dönen tamburlar üzerine sürekli olarak yayılmasıyla elde edilen jelatin şerit, kapsülleme makinesine beslenir. Makine, kapsül kabuğunun iki yarısını keser ve oluşturur; bunlar daha sonra bir dozajlı pompa sistemi kullanılarak iç faz formülasyonu ile doldurulur. Doldurulan kapsüller herhangi bir kusur veya hava kabarcığı olup olmadığı açısından görsel olarak incelenir.

Kapatma; dolum tamamlandıktan sonra kapsül kabuğunun iki yarısı bir araya getirilerek kapatılır. Sızdırmazlık işlemi, termal yapıştırma, bant yapıştırma veya sıkıştırma dahil olmak üzere farklı yöntemlerle gerçekleştirilebilir. Bu, formülasyonun kapsül kabuğunun içinde güvenli bir şekilde kaplanması, bütünlüğünü korumasını ve dış etkenlerden korunmasını sağlar.

2.2.4.4. Kurutma ve ambalajlama

Kapsüller kapatıldıktan sonra fazla nemi uzaklaştırmak için bir kurutma işlemine tabi tutulur, bu da onları mikrobiyal büyümeye karşı daha az duyarlı hale getirir ve raf ömrünü uzatır. Kapsüllerin deformasyonunu veya kırılma riskini önlemek için kurutma koşulları dikkatle kontrol edilmelidir. Kapsüller kuruduktan sonra şekil, renk ve dolum ağırlığı bütünlüğü gibi kalite özellikleri açısından incelenir. Daha sonra etkinliğinin ve stabilitesinin korunması için hava geçirmez kaplarda uygun ambalaj malzemeleri ile ambalajlanırlar.

2.2.4.5 Kalite kontrol prosesi

Güvenli ve etkili yumuşak jelatin kapsüllerin üretimini sağlamak için üretim süreci boyunca kalite kontrol testleri uygulanmaktadır. Bunlar, doldurma ağırlığı, dağılım süresi gibi parametreler, gerekli standartları ve düzenleyici yönergeleri karşılamak üzere yapılır.

2.2.5 Yumuşak Kapsül Üretim Teknolojileri

Yumuşak kapsül üretim yöntemleri;

- Plaka işlemi
- Döner kalıp işlemi

- Pistonlu kalıp işlemi
- Accogel işlemi
- Dikişsiz jelatin kapsüller

2.2.5.1 Plaka işlemi

Bu işlemde, ısıtılmış bir jelatin levha tabakası, bir dizi girintiye ya da kalıba ya da çok sayıda kalıp cebine sahip bir kalıp plakası üzerine yerleştirilir. Levha, vakum uygulanarak bu girintilere veya ceplere çekilir. Üzerine ölçülü miktarda sıvı ilaç dökülür. Bunun üzerine kalıbın başka bir plakası yerleştirilir ve daha sonra birleştirme plakasına basınç uygulanır. Kapsüller daha sonra aynı anda şekillendirilir, doldurulur, kapatılır ve ayrı birimler halinde kesilir. Bu yöntem, yumuşak jelatin kapsüllerin küçük ölçekli hazırlanmasında kullanılır. %20-40 net nem içeriğine sahiptir [40,44].

2.2.5.2 Döner kalıp işlemi

Kapsülleme işlemi gerçekleşmeden önce iki temel işlem vardır.

Yumuşak jel kabuğunu sağlayan jel kütlelerinin üretimi; jel kütlesi, jelatinin yaklaşık 80°C'de ve vakum altında suda çözülmesi ve ardından plastikleştirici eklenmesiyle hazırlanır. Jelatin tamamen çözüldükten sonra renk, opaklaştırıcı, aroma ve koruyucu maddeler gibi diğer bileşenler eklenebilir. Renk standartla karşılaştırılır. Daha sonra eritme tankında sıcaklık 57-60°C'de tutulur. Sıcak jel kütlesi, iki ayrı jelatin şerit oluşturan bir döküm yöntemiyle ısıtılmış transfer boruları yoluyla kapsülleme makinesine beslenir. Jelatin kütlesi yerçekimi ile kütlelerin havayla ısıtılan (13-14°C) dönen tamburlara akışını kontrol eden bir ölçüm cihazına beslenir. Jelatin şeritler üretilir. Döküm işlemi sırasında jelatin sol jel transformatöründen geçer ve her şeridin kalınlığı $\pm 0,1$ mm olarak kontrol edilir. İşlem sırasında kalınlık düzenli olarak kontrol edilir. Şerit 0,022 0,045 inçtir ancak çoğu kapsül için 0,025-0,032 inç arasındadır. İki jel şeridi daha sonra silindirlere (burada az miktarda bitkisel yağ yağlayıcının uygulandığı) ve daha sonra döner kalıp kapsüllemesine taşınır. Her şerit yumuşak kapsülün yarısını sağlar.

Doldurma matrisi; ilaç etkin maddesini içeren sıvı doldurma matrisi, erimiş jelin hazırlanmasından ayrı olarak üretilir. Aktif dolum matrisinin imalatı, geleneksel karıştırıcı, homojenleştiriciler kullanılarak ilaç hammaddelerinin sulu olmayan sıvı araç içinde dağıtılmasını veya çözülmesini içerir. Ayrıca katı madde yığınlarını da parçalarlar. Oksijene duyarlı ilaçlar, vakum ve/veya inert gaz altında karıştırılarak veya antioksidan ilavesiyle korunur.

Döner kalıp; bu makine, her birinde yarım kalıpların kesildiği, yan yana iki silindire sahiptir. Bu silindirler, mengenenin silindirleri gibi ters yönde döner ve ayna görüntüsü olduğundan kalıplar dönüş sırasında tam olarak bir araya gelir. Silindirler arasına iki jelatin şeridi beslenir ve karşıt silindirler buluşmadan hemen önce, ilaç jetleri jelatin şeridi kalıpların içine bastırarak her iki yarıyı da doldurur. Bunu basınç anı takip eder ve iki yarıyı hemen bir araya getirerek bir kapsül oluşturur. Bu döner makineler, yaklaşık $\pm$ %1 dozaj doğruluğu ile saatte 25.000 ila 30.000 kapsül üretme kapasitesine sahiptir.

Kapsülleme; üst tanktan akan sıvı jelatin, dönen tambur tarafından sürekli şerit haline getirilir ve ikiz dönen kalıplar arasında bir araya getirilir. Şeritler arasına sıvı enjeksiyonu, jel, yumuşak jellerin boyutunu ve şeklini belirleyen kalıp paketlerinin içine doğru genişlemesine zorlar. Kapsüllerin sızdırmaz hale getirilmesi, kalıp merdaneleri üzerine mekanik basınç uygulanması ve şeritlerin kama tarafından ısıtılması yoluyla gerçekleştirilir. Üretimden sonra IR kurutmaya tabi tutulur ve tepsi üzerinde ayrıştırılarak %20 bağıl nemde hava sağlayan huni kurutucuda bekletilir [40,44].

2.2.5.3 Pistonlu kalıp işlemi

Bu, döner kalıp işlemine benzer, ancak gerçek kapsülleme işleminde farklıdır. Jelatin şeritler, jelatin şeritlerdeki cep sıralarını oluşturmak üzere sürekli açılıp kapanan bir dizi dikey kalıp arasından beslenir. Bu cepler ilaçla doldurulur ve makinede ilerledikçe mühürlenir, şekillendirilir ve filminden kesilir.

2.2.5.4 Accogel işlemi

Bu, ölçüm silindiri, kalıp silindiri ve kapatma silindirini içeren başka bir döner işlemdir. Ölçme silindiri doğrudan kalıp silindiri üzerinde döner ve iki silindirdeki cepler birbiriyle hizalanır. Toz veya granüler dolgu malzemesi ölçüm silindirinin ceplerinde vakum altında tutulur. Plastikleştirilmiş bir tabaka, vakum altında kalıp silindirinin kalıp ceplerine çekilir. Ölçme merdanesi ve kalıp merdanesi döndükçe, ölçülen dozlar kalıp merdanesinin jelatin kaplı ceplerine aktarılır. Doldurulmuş kalıbın sürekli dönüşü, kapsülün diğer yarısını oluşturmak üzere ikinci jelatin tabakasının uygulandığı dönen kapatma rulosu ile birleşir. Her iki silindir arasında oluşan basınç, kapsülleri kapatır ve keser [44].

2.2.5.5 Dikişsiz jelatin kapsüller

Yumuşak jelatin kapsüller yapmak için damla oluşumu olgusundan yararlanan modern bir yöntemdir. Cihazın ana kısmı iki eşmerkezli tüpten oluşur. İlaç iç tüpten akar ve çevredeki dış tüpten de jelatin çözeltisi akar. Bu nedenle ilaç, jelatinle çevrelenmiş tüpten çıkar ve küresel bir

damla oluşturur. Bu, jelatinin çözünmediği sıvı parafin içinde damlanın oluşmasına izin verilerek sağlanır. Düzenli olarak indüklenen titreşimler, doğru boyutta damlaların oluşmasına neden olur ve 4°C'lik bir sıcaklık, jelatin kabuğun hızla donmasını sağlar. Kapsüller daha sonra yağdan arındırılır ve kurutulur [40,44].

2.2.6 Yumuşak kapsül değerlendirilmesi

2.2.6.1 Stabilite alışmaları

Bir etkin maddenin veya farmasötik ürünün raf ömrü boyunca belirli limitler içinde spesifikasyonunu koruma yeteneğidir. Stabilite testleri, bir etkin maddenin veya farmasötik ürünün ambalajı içinde ve saklama koşullarında raf ömrünün ve kullanım süresinin belirlenmesi amacıyla yapılmaktadır. Bu zellik, sıcaklık, nem ve oksidasyon gibi parametrelerin bu ürünler üzerindeki etkilerinin kısa bir sürede tespit edilmesini sağlar.

2.2.6.1.1 Dağılma testi

Kapsüllerde dağılma testi yapmak için kapsül dağılma test aparatı kullanılır. Her tüpe bir kapsül yerleştirilir ve daha sonra 30 dakika boyunca yukarı ve aşağı hareket edecek şekilde beherlerde asılı bırakılır. 600 ml su içeren beherin sıcaklığı $37\pm2^{\circ}\text{C}$ 'dir. Kapsüller, tüplerin 10 numaralı gözenekli elek üzerinde ilaç kalıntısı veya kabuk parçaları dahil hiçbir kalıntı kalmaması durumunda testi geçer [40,45].

2.2.6.1.2 Ağırlık tekdüzeliği testi

Yirmi kapsül rastgele alınır ve tartılır. Ortalama ağırlıkları hesaplanır, ardından her bir kapsül ayrı ayrı tartılarak ağırlıkları not edilir. Kapsül, her bir kapsülün ağırlığı ortalama ağırlığın %90-110'u limitleri içerisinde ise testi geçer. Bu koşul sağlanmazsa, her bir kapsülün iç faz ağırlığı belirlenerek ortalama ağırlık ile karşılaştırılır. Jelatin kabukların içindeki iç faz çözeltisi boşaltılır. Eğer iç faz tamamen jelatin kabuk içerisinden boşaltılamıyorsa, uygun bir solvent ile yıkanarak boşaltılır. Daha sonrasında jelatin kabuklar kurutulur ve tartılarak her bir kapsülün iç faz ağırlıkları hesaplanır. Farkların en fazla 2'si ortalama ağırlığın %10'undan büyük değilse ve fark hiçbir durumda %25'ten büyük olmaması gerekir [40,45]

2.2.6.1.3 Nem geçirgenlik testi

Dozaj nitesi renk açıcı kurutucu pelet ile birlikte paketlenerek; paketlenmiş ünitenin belirli bir süre boyunca bilinen bağıl neme maruz bırakılması, kurutucu peletin renk değişimi açısından

gözlemlenmesi ve paketlenmiş ünitenin ilk ve son ağırlığının karşılaştırılması ile nem oranı belirlenebilir [40,44].

2.2.6.1.4 Stabilite miktar tayini testi

Miktar tayini testi ile bir yumuşak kapsül içindeki etkin maddenin varlığı, miktarı veya fonksiyonel aktivitesi değerlendirilir ve ölçülür.

2.2.6.1.5 İmpürite testi

İlaç bileşenleri (etkin farmasötik bileşenler) veya ilaç ürünlerindeki safsızlıklar, ilaç maddesinin tanımlanmış kimyasal yapısı dışındaki herhangi bir bileşeni belirtmektedir. Bu safsızlıklar, sentez veya üretim süreçlerinden, bozunmadan, depolama koşullarından, ambalaj malzemelerinden, yardımcı maddelerden veya kontaminasyondan kaynaklanabilmekte olup, bu safsızlıkları tespit edebilmek için impürite (safsızlık) testi yapılır.

2.2.6.2 Bekletme süresi testi

Hazırlanan iç faz çözeltilerinin dolum prosesine kadar olan süreçte üretim ekipmanlarında bekletme süreleri oldukça kritik önem taşımaktadır. Bu süreçte bekletilirken bozunmadan, oksidasyona uğramadan stabil kalmaları, etkinliğini kaybetmemeleri gerekmektedir. İç faz çözeltisinden üretildiği anda ve daha sonra belirli aralıklar ile numuneler alınarak miktar tayini testleri yapılır. Ürünün miktar tayini testi ile ne kadar süre bekletilebilirliği saptanır.

2.2.6.2.1 Bekletme süresi miktar tayini testi

Bekletme süresi testi için, iç faz çözeltisinden başlangıçta ve belirli aralıklar ile numuneler alınıp, etkin maddenin varlığı, miktarı veya fonksiyonel aktivitesi değerlendirilir ve belirlenir.

2.3 Çalışmada Kullanılan Etkin Madde, Yardımcı Maddeler Hakkında Genel Bilgiler

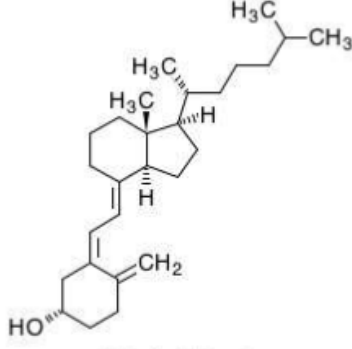
2.3.1 Çalışmada kullanılan etkin maddeye ait bilgiler

Tez çalışması kapsamında Vitamin D₃ (Kolekalsiferol) etkin hammaddesi ile çalışılmıştır.

2.3.1.1 Vitamin D₃

Vücutta doğal olarak sentezlenen bir D vitamini formudur. Memeli derisinde bulunan bir sterol olan 7-dehidrokolesterol'den güneş ışığı içindeki ultraviyole ışınlarının etkisiyle oluşur. İnsanlar kısmen hayvansal kaynaklı besinler içinde de kolekalsiferol alırlar. Kolekalsiferol karaciğer ve böbreklerde biyotransformasyona uğrayarak etkin şekli 1,25-dihidroksikolekalsiferol [(1,25-(OH)₂ D₃ vitamini]'ne dönüşür.

Tablo 2.2. Vitamin D₃ Etkin Maddesinin Özellikleri

Yapısı	
Görünüş	Beyaz veya beyaza yakın renkte kristal toz
Moleküler Formülü	C ₂₇ H ₄₄ O
Kimyasal Adı	3β,5Z,7E)-9,10-secocholesta- 5,7,10(19)-trien-3-ol
Molekül Ağırlığı	384.64 g/mol
Erime Noktası	83-86 °C
Çözünürlük	Suda çözünmez. Alkol, aseton, kloroform ve eter ile rahatça çözünür. Yağ da ise çözünür.

2.3.1.1.1 Etki mekanizması

Kolekalsiferol vücutta esas etkin şekli olan kalsitriole yani 1,25-dihidroksikolekalsiferol [(1,25-(OH)₂ D₃ vitamini]'e dönüştürülür. Bu madde aktif D vitamini olarak da bilinir. Kalsiyum dengesinin sürdürülmesi ve paratiroid hormon regülasyonunda önemli rol oynar. Kalsiyumun renal reabsorpsiyonunu teşvik eder, kalsiyum ve fosforun bağırsaktan absorpsiyonlarını ve kemikten plazmaya mobilizasyonlarını artırır. Kalsitriol'ün bağırsaktaki kalsiyum absorpsiyonunu bağırsak mukoza hücrelerinin sitoplazmalarında bulunan spesifik reseptörlere bağlanarak gerçekleştirdiğine inanılmaktadır. Bu bağlanmanın ardından kalsiyum bir kalsiyum bağlayan proteinin oluşumuyla absorbe edilir. Kalsitriol'ün plazma kalsiyum ve fosfor düzeyini artırmasında hücre çekirdeği düzeyinde gösterdiği etkinin rolü olduğuna işaret eden bazı bulgular vardır. Bu elektrolitler plazmada doygunluğa ulaştıkları zaman kemikte mineralizasyon gerçekleşir.

Kalsitriol değişik mekanizmalar üzerinden etki ederek paratiroid hormon düzeylerini düşürür. Primer olarak kalsiyum düzeylerinde sağladığı artışa bağlı bir negatif-feedback mekanizma ile paratiroid hormonu baskılar. Sekonder olarak da spesifik hedef hücrelerde paratiroid hormon gen transkripsiyonunu inhibe ederek paratiroid hormonun sentez ve salıverilmesini durdurur.

2.3.1.1.2 Farmakokinetik özellikleri

D₃ vitamini absorbe olduktan sonra şilomikronlara eklenerek, lenfler içinde kan dolaşımına geçer. Kanda özel bir alfa-globülin olan D vitamini bağlayan protein ile taşınır. Lipofilik bir maddedir ve yağ dokusunda birikir. Yağ dokusunda biriken D vitaminleri depo görevi yaparak günlük vitamin alımındaki eksiklikleri bu depodan karşılar. D₃ vitamini, besinler içinde dışarıdan alınmasının yanı sıra, vücutta 7-dehidrokolesterol'den de sentezlenir. Bu sentez güneş ışığına maruz kalma derecesi ile orantılı olarak artmaktadır. D₃ vitamini, iki basamaklı bir biyoaktivasyon sürecinin sonunda asıl etkin şekli olan kalsitriole yani 1,25-dihidroksikolekalsiferol [(1,25-(OH)₂ D₃ vitamini]'ne dönüşür. D vitaminleri ve metabolitleri, steroidler gibi, karaciğerde hidroksillenme ve konjugasyon yoluyla inaktive edilir. Karaciğer mikrozomal karma fonksiyonlu oksidazlar da kısmen görev alırlar. Metabolitlerinin büyük bölümü safra içine atılarak enterohepatik döngüye girerler [9].

2.3.2 Çalışmada kullanılan yardımcı maddelere ait bilgiler

Tez çalışması kapsamında myritol 318, ayçiçek yağı, jelatin, gliserin, sorbitol ve deiyonize su yardımcı hammaddeleriyle çalışılmıştır.

2.3.2.1 Myritol 318

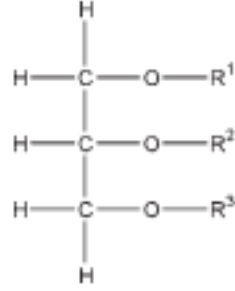
Cocos nucifera L. (Palmea) bitkisinin endospremlerinin sert ve kurutulmuş kısımlarından ekstraksiyon ve ardından uygulanan özel işlemlerle elde edilir. Uzun zincirli trigliseritlere göre daha hızlı sindirilirler [9].

Myritol 318, pratik olarak kokusuz ve tatsız, renksiz ila hafif sarımsı renkli yağlı sıvı görünümündedir. Parenteral, oral ve topikal preperasyonlar olmak üzere çeşitli farmasötik formülasyonlarda kullanılır. Farmasötik formülasyonlarda yardımcı madde olarak, emülsifiye edici, çözücü, askıya alma maddesi ve terapötik ajan fonksiyonları ile kullanılırlar.

Uzun zincirli hidrokarbonlar ve trigliseritlerle karışabilir; suda pratik olarak çözünmez. 20°C'de aseton, benzen, 2 bütanon, karbon tetraklorür, kloroform, diklorometan, etanol, etanol (%95), eter, etil asetat, petrol eteri, toluen, ksilen, özel petrol ruhu (kaynama aralığı 80–110°C) ve 2-propanol de her oranda çözünür. Uzun zincirli hidrokarbonlar ve trigliseritlerle karışabilir, suda pratik olarak çözünmez

Myritol 318, farmasötik formülasyonlarda daha iyi yayılma özelliği, iyi penetrasyon özellikleri, yüksek çözünürlük, uzun raf ömrü ve en önemlisi oksidasyona karşı iyi bir stabilite göstermektedirler [47]. Oksidasyona karşı dirençli ve iyi bir stabilite özelliği göstermelerinden

kaynaklı farmasötik preperatlarda tercih edildiğinde, antioksidan madde kullanımına gerek duyulmamaktadır.



Şekil 2.20. Orta zincirli trigliserit kimyasal yapısı [47]

Tez çalışması kapsamında, Myritol 318 yardımcı maddesi etkin madde çözücüsü olarak kullanılmıştır.

2.3.2.2 Ayçiçek yağı

Ayçiçek yağı, hafif, hoş bir tada sahip, berrak, açık sarı renkli bir sıvı olarak oluşur. Compositae familyasından Helianthus annuus bitkisinin tohumlarından elde edilen sabit bir yağdır. Esasen her biri bir veya iki linoleik asit radikali içeren trigliseridlerin bir karışımıdır [9].

Farmasötik preperatlarda seyreltici, yumuşatıcı, emülsifiye edici madde, çözücü ve tabletlerde bağlayıcı olarak kullanılır. Benzen, kloroform, karbon tetraklorür, dietil eter ve hafif petrol ile karışabilir; etanol (%95) ve suda pratik olarak çözünmez [36].

Tez çalışması kapsamında, Ayçiçek yağı yardımcı maddesi etkin madde çözücüsü olarak kullanılmıştır.

2.3.2.3 Jelatin

Jelatin, açık sarı ila hafif sarı renkli, camsı, kırılgan bir katı halinde oluşur. Pratik olarak kokusuz ve tatsızdır ve yarı saydam tabakalar, pullar ve granüller veya kaba toz halindedir.

Jelatin değişik farmasötik preparatların hazırlanmasında kullanılan önemli bir yardımcı maddedir. Esas olarak sert ve yumuşak jelatin kapsüllerin hazırlanmasında kullanılır. Ayrıca tabletlerde bağlayıcı ve kaplama ajanı, solüsyon ve yarı katı preparatlarda viskozite arttırıcı olarak da yer alır.

Jelatin hayvansal kökenli kolajenin kısmi asit (tip A) veya kısmi alkali hidrolizi (tip B) ile elde edilen saflaştırılmış bir proteindir. A ve B tipini içeren karışım halinde de bulunabilir. Açık amberden açık sarıya değişen renklerde, hafif kokulu, yarı şeffaf, pulcuk, granül veya toz

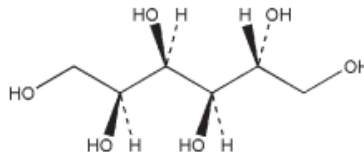
halinde bulunur. Aseton, kloroform, etanol, eter ve metanolde pratik olarak çözünmez. Gliserin, asit ve alkalilerde çözünür ancak kuvvetli asit ve alkaliler çökmeye neden olur. Soğuk suyla temasta yavaş yavaş ve hacminin 5-10 katı su absorplayarak şişer ve yumuşar. Jelatin sıcak suda çözünür ve bu şekilde oluşan sistem 35-40°C'ye kadar soğutulduğunda bir jel meydana gelir. 40°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda sistem çözelti şeklindedir [48,49].

Tez çalışması kapsamında, Jelatin yardımcı maddesi jelatin yapıcı ajan olarak kullanılmıştır.

2.3.2.4 Sorbitol

Sorbitol, farmasötik formülasyonlarda yardımcı madde olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Yaş granülasyon ya da direkt basım tekniği ile üretilen tablet formülasyonlarında seyreltici olarak kullanılır [50,51]. Tatlı olması nedeniyle çoğu zaman çiğneme tabletlerinin bileşimine girer. Jelatin kapsül formülasyonlarında likit formda plastikleştirici olarak yer alır. Şekersiz sıvı preparatlarda hem taşıyıcı hem de tatlandırıcı işlevi görür [52,53]. Bundan başka, antasid süspansiyonlarda stabilizer olarak da kullanılmaktadır. Sorbitol aslında mannitolün izomeri olan hekzahidrik bir alkoldür. Kokusuz, tatlı lezzette, higroskopik, beyaz ya da renksizdir.

İngiliz Farmakope (BP)'ye göre suda çok çözünür; alkolde az çözünür, kloroform ve eterde pratik olarak çözünmez. Amerikan Ulusal Formülleri (USNF)'e göre suda 1:0.45 oranında çözünür; asetik asit, alkol ve metil alkolde güç çözünür [54].



Şekil 2.21. Sorbitol kimyasal yapısı [54]

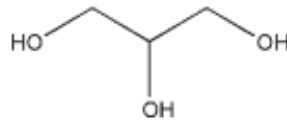
Tez çalışması kapsamında, Sorbitol yardımcı maddesi plastikleştirici ajan olarak kullanılmıştır.

2.3.2.5 Gliserin

Gliserin farmasötik formülasyonlarda ve kozmetik ürünlerde değişik amaçlar için geniş ölçüde kullanılan bir yardımcı maddedir. Oral, otik, oftalmik, topikal ve parenteral farmasötik formülasyonlarda kullanılır. Topikal farmasötik formülasyonlarda nemlendirici ve yumuşatıcı etkisi için kullanılırken, parenteral formülasyonlarda çoğunlukla çözücü olarak yararlı olur [55,56]. Oral formülasyonlarda antimikrobik koruyucu, tatlandırıcı ve viskozite arttırıcı olarak

kullanılır. Yumuşak jelatin kapsüllerde nemlendirici veya plastikleştirici olarak kullanılır. Ayrıca, jelatin supozituarların bileşiminde de yer alır.

Gliserin berrak, renksiz, tatlı, higroskopik özellikte viskoz bir sıvıdır. Su ve alkolle karışır; asetonunda güç çözünür; kloroform, eter, sabit ve uçucu yağlarda pratik olarak çözünmez. Sudaki çözeltileri turnusol'e karşı nötr reaksiyon verir [57].

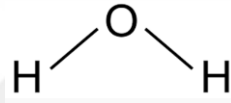


Şekil 2.22. Gliserin kimyasal yapısı [57]

Tez çalışması kapsamında, Gliserin yardımcı maddesi nemlendirici ajan olarak kullanılmıştır.

2.3.2.6 Deiyonize su

İçme suyundan iyon değişimi ile elde edilen ve pek çok farmasötik formülasyonda çözücü veya taşıyıcı olarak kullanılan nitelikli bir sudur.



Şekil 2.23. Deiyonize su kimyasal yapısı [9]

Tez çalışması kapsamında, deiyonize su yardımcı maddesi çözücü ajan olarak kullanılmıştır.

2.3.3 Proses ekipmanları

2.3.3.1 Azotlama sistemi

Azot, renksiz, kokusuz, tatsız ve inert bir gazdır. İlaç sektöründe, tehlikeli veya istenmeyen bir atmosferin yerine nötr, kuru bir atmosfer oluşturmak için azotlama sistemi kullanılır. Oksijen ve nem farmasötik ürünlerin bozunmasına neden olmaktadır. Azot gazı, yanma için katalizör görevi görebilecek veya ürün kalitesini olumsuz etkileyebilecek oksijenin oranını azaltmaktadır. Azot, farmasötik ürünlerin sterilliğinin ve temizliğinin korunmasına da yardımcı olmaktadır. Ayrıca, farmasötik üretim prosesleri sırasında oksijen istenmeyen her tür yan reaksiyonu oluşturabilmektedir. Bu nedenle üretim ve paketlenme sırasında azot kullanılmaktadır.

Vitaminler genel olarak ısıya, ışığa, neme, sıcaklığa, pH'a ve oksijene duyarlı yapılardır. Vitaminler ısı, nem ve sıcaklıkta bozunmakta, etkinliği azalmakta ve oksidasyona

uğramaktadırlar. Bundan dolayı, vitaminlerin üretim süreci boyunca etkinliğinin azalmaması, ısıl dayanıklılık, oksidasyona uğramaması, stabil kalmaları amacıyla üretim prosesi, dolum prosesi süreçlerinde proses azot ile beslenerek azotlama sistemi kullanılır.

2.3.3.2 Sodyum lambası

589 nm'ye yakın karakteristik bir dalga boyunda ışık üretmek için uyarılmış halde sodyum kullanan bir gaz deşarj lambasıdır. Sodyum lambaları, alçak basınçlı ve yüksek basınçlı olmak üzere iki tiptedir. Alçak basınçlı sodyum lambalarının kullanımı üretim tesislerinde ışıktan etkilenen ürün proseslerinin üretim sürecinde kullanılır.

Alçak basınçlı sodyum lambaları, renk ayırımının önemli olmadığı tüm tesislerde kullanılabilecek en yüksek etkinlik faktörlü ışık kaynağıdır. Bunlar kızgın elektrotlu alçak basınçlı ve alçak gerilimli deşarj lambalarıdır.

İlaç endüstrisinde, vitaminler genel olarak ışığa duyarlı yapılardır. Bundan dolayı, vitaminlerin üretim süreci boyunca ışığa maruz kalıp, etkinliğinin azalmaması için üretim prosesi, dolum prosesi süreçlerinde proses alçak basınçlı sodyum lambası altında gerçekleştirilir.

2.4 Tez Kapsamı

Tez kapsamında, yumuşak kapsül formunda vitamin D kompozisyonlarının ilaç veya gıda takviyesi olarak formülasyon ve üretim yönteminin geliştirilmesi, gerekli kalite parametrelerinin sağlanması, üretim prosesi, stabilitede kararlılık, bekletme testi sonuçlarında stabilite, miktar tayini ve safsızlık metot validasyonlarının optimize edilerek değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Vitaminler ışıık, ısı ve hava maruziyeti nedeniyle kararlılık göstermemekte ve raf ömrü boyunca stabil kalmayıp, bozunmaya uğramaktadırlar.

Bu tez çalışması kapsamında antioksidan madde içermeyen, sodyum lambası altında ve azot prosesi uygulanarak, uygun orta zincirli trigliserit tespit edilerek kararlı bir şekilde raf ömrü boyunca stabil olan, yumuşak kapsül formunda yağ bazlı vitamin kompozisyonları elde edilmiştir. Etkin madde olarak yağ bazlı bir vitamin olan vitamin D ve çözücü olarak ayçiçek yağı ve myritol 318 kullanılarak kompozisyonlar geliştirilmiştir. Myritol 318, iyi çözücü özelliklerinin yanı sıra kararlı ve iyi stabilite özelliklerine sahip ve hammaddelerin oksidasyona uğramasını engelleyen bir yardımcı madde olması sebebiyle tercih edilmiştir. Vitaminlerin üretim süreci boyunca ışıktan etkilenmemesi, etkinliğinin azalmaması, ısıl dayanıklılık sağlanması, oksidasyona uğramaması, stabil kalmaları amacıyla üretim prosesi ve dolum prosesi süreçlerinde ürün azot ile beslenerek azotlama sistemi kullanılmakta ve bu sayede ürün içerisindeki vitaminin ve yağların oksidasyona uğraması, bozunması engellenmektedir. Vitaminlerin ışıktan etkilenerek bozunması sebebiyle sodyum lambası kullanılarak ışıktan bozunması engellenmektedir.



3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Malzeme

3.1.1 Kullanılan kimyasal maddeler

- Vitamin D₃ (Dsm)
- Ayçiçek yağı (Yudum)
- Myritol 318 (BASF)
- Yenilebilir jelatin (Seljel)
- Sorbitol (Roquette)
- Gliserin (Vance)
- n-Hekzan (Merck)
- n-Amil alkol (Merck)
- İzooktan (Merck)
- Metanol (Merck)
- Asetonitril (Merck)
- N,N dimetil formamid (Merck)
- Saf su
- Azot gazı

3.1.2 Kullanılan ekipmanlar

- Terazî (Precisa)
- Hassas terazî (Ohaus)
- Dağılma testi cihazı (Erweka)
- Mekanik karıştırıcı (Heidolph)
- Sodyum lambası
- Jelatin hazırlama kazanı
- İç faz hazırlama kazanı
- Yumuşak kapsül dolum makinası
- Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

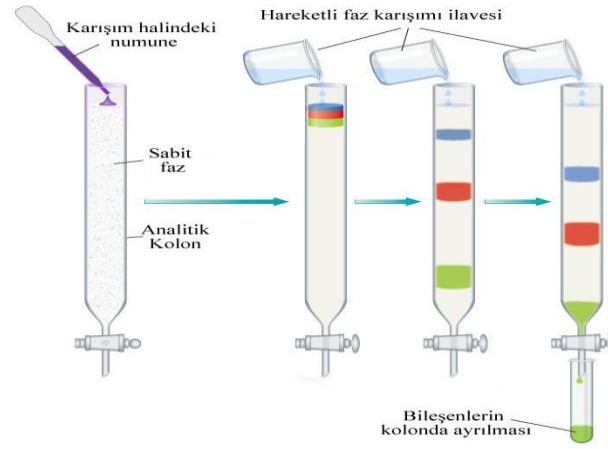
3.2 Yöntem

3.2.1 Kromatografi

Kromatografi, bir karışımındaki maddelerin biri hareketli, diğeri sabit faz olmak üzere birbiriyle karışmayan iki fazlı bir sistemde ayrılması, saflaştırılması, tanımlanması ve tayini işlemleridir.

Kromatografi yöntemi ilk olarak Rus botanikçi Mikhail Tswett tarafından geliştirilerek, bitki pigmentlerinin renkli bileşenlerinin ayrılması için kullanılmıştır. Bu yöntemde kullanılan kolonda renkli bantlar meydana geldiği gözlemlenmiştir. Renkli bantların meydana gelmesi

sebebiyle renk anlamına gelen ‘chroma’ ve yazma anlamına gelen ‘graphein’ kelimeleriyle bu yöntem kromatografi olarak bilinmektedir [58, 59, 60].



Şekil 3.1. Kromatografik ayırımların temeli [58,59, 60]

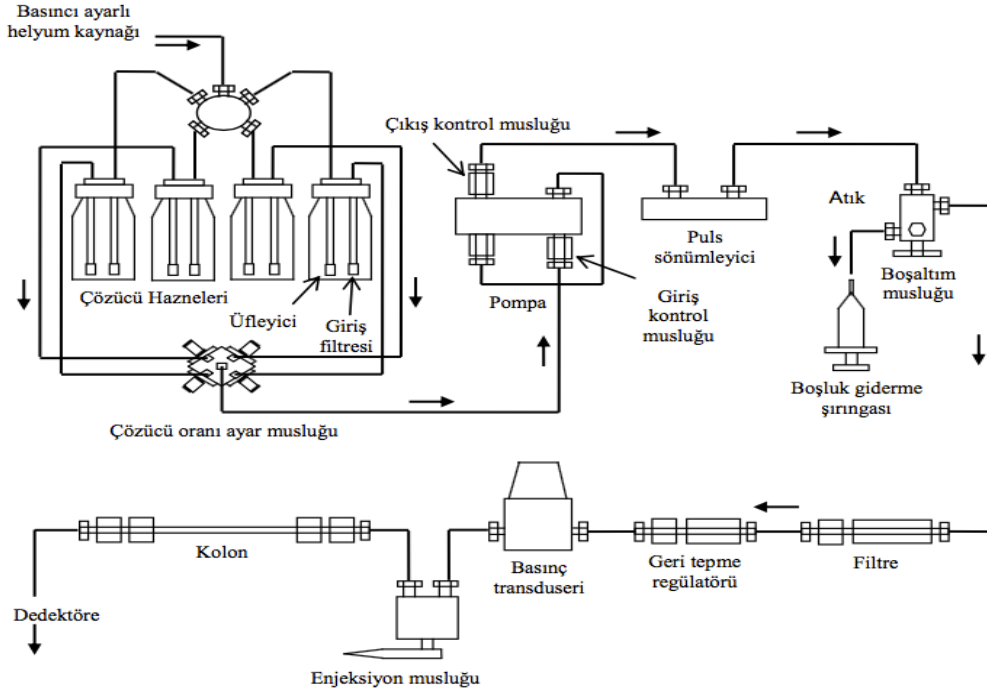
Kromatografik ayırmalarda analiz edilecek maddeler; sistemde süperkritik akışkan, gaz veya sıvı olan hareketli faz tarafından taşınır. Hareketli faz, katı bir yüzeyden veya kolona sabitlenmiş ve hareketli fazla karışmayan sabit bir faz içinden geçirilir. Bu fazların seçimi, bileşenlerin hareketli ve sabit fazlardaki farklı oranlarda dağılımına veya çözünmesine dayanmaktadır. Numunedeki bileşenler ile sabit faz arasında bir takım fiziksel ve kimyasal etkileşimler meydana gelir. Bu etkileşimlere örnek olarak hidrojen bağı oluşumu, elektron çifti alıcı-verici etkileşimleri, çözünürlük ve iyonik etkileşimler gibi etkileşimler gösterilebilir [58,60,61].

3.2.2 Yüksek performanslı sıvı kromatografisi (YPSK)

Hareketli bir fazın sabit bir faz üzerinden geçirilmesi ve numunedeki bileşenlerin adsorpsiyon ve dağılıma gibi mekanizmalar aracılığıyla farklı zaman dilimlerinde taşınması ve ayrılması işlemidir.

Sıvı kromatografi ilk kullanıldığında, bir kolona doldurulan parçacıklara numune ve ardından sıvı eluent eklenerek, sıvının yukarıdan aşağıya doğru akması beklenmekteydi. Bu işlem çok fazla zaman alan bir süreçti. Cihaz teknolojisinin gelişmesiyle daha küçük tanecikler içeren kolonlar hazırlanmış, tabaka sayısı iyileştirilmiş, kolona basınç uygulanarak akış hızı arttırılmıştır. Bu şekilde elde edilen sıvı kromatografi sistemleri, performanslarının artması nedeniyle yüksek performanslı sıvı kromatografisi olarak adlandırılmaktadır. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi sağladığı hassasiyet, yüksek doğruluk, kesinlik ve uçucu olmayan türler için de kullanılabilmesi nedeniyle en çok kullanılan enstrümental kromatografi

türüdür. Yüksek performanslı bir sıvı kromatografisi cihazının ana bileşenleri Şekil 3.2'de basit bir biçimde gösterilmektedir [58,59].



Şekil 3.2. Yüksek performanslı sıvı kromatografisi cihazının şematik gösterimi [58]

3.2.3 Yumuşak kapsül formülasyon çalışmaları

Yumuşak kapsül formunda, etkin madde olarak Vitamin D₃ içeren kompozisyon çalışmaları yapıldı. Bu formülasyon çalışmaları, Vitamin D₃ 1000 IU, 2000 IU, 4000 IU, 10000 IU ve 20000 IU kompozisyonları için de yapıldı. Çalışmalar, en hızlı çözünme hızı, en hızlı dağılma süreleri, antioksidan madde kullanmadan daha stabil ve kararlı ürünler elde edilmesi ve proses süresinin kısaltılması amacıyla yapılmıştır.

Ayçiçek yağı ve Myritol 318 olarak çözücü fonksiyonlu kullanılan yardımcı maddelerin etkinliği incelenmiş olup, karşılaştırılmıştır.

3.2.2.1 Ön formülasyon çalışmaları

3.2.2.1.1 Ayçiçek yağı hammaddesi ile yapılan çalışmalar

İç faz formülasyonunda yardımcı madde olarak Ayçiçek yağı kullanılarak Vitamin D₃ kompozisyonları geliştirilerek formülasyon çalışmaları yapıldı. Tablo 3.1 de formülleri gösterilmektedir.

Tablo 3.1. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ formülasyon çalışmaları (mg/yk)

Hammadde Adı	1000 IU Vitamin D ₃	2000 IU Vitamin D ₃	4000 IU Vitamin D ₃	10000 IU Vitamin D ₃	20000 IU Vitamin D ₃
İç Faz					
Vitamin D ₃ *	0,026	0,053	0,105	0,262	0,525
Ayçiçek yağı	169,974	169,947	169,895	169,738	169,475
Jelatin Fazı					
(Jelatin, Gliserin, Sorbitol, Saf su)	155,000	155,000	155,000	155,000	155,000
Kapsül Ağırlığı	325,000	325,000	325,000	325,000	325,000

*%5 eksezdridir. 1 mg Vitamin D₃ 40000 IU aktiviteye sahiptir.

Ayçiçek yağı ile üretilen Vitamin D₃ kompozisyonları üretimi jelatin hazırlama, iç faz hazırlama, dolum ve kurutma proses adımlarından oluşmaktadır.

Üretim yöntemi;

- Jelatin hazırlama kazanına, saf su, gliserin ve sorbitol alınır. Sıcaklık 75 °C'ye ayarlanır ve homojen olana kadar karıştırılır.
- Jelatin, karışımın üzerine ilave edilerek, homojen olana kadar karıştırılır.
- Karışım, 65°C'ye kadar soğutulur ve transfer ekipmanına alınır.
- İç faz hazırlama kazanına, ayçiçek yağı alınır. Azotlama sistemi ve sodyum lambası açılır. Üzerine Vitamin D₃ eklenerek, çözünene kadar karıştırılır.
- Jelatin fazı ve iç faz çözeltisi kapsül dolum makinesine koyularak hedeflenen gramajda kapsül dolumu yapılır.
- Üretilen kapsüller, soğutma tamburlarından geçirilir. Sonrasında nem kontrollü kurutma odalarında hedeflenen gramaj ağırlığına gelene kadar kurutmaya bırakılır.

3.2.2.1.2 Myritol 318 yardımcı maddesi ile yapılan çalışmalar

İç faz formülasyonunda yardımcı madde olarak Myritol 318 kullanılarak Vitamin D₃ kompozisyonları geliştirilerek formülasyon çalışmaları yapıldı. Tablo 3.2 de formülleri gösterilmektedir.

Tablo 3.2. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ formülasyon çalışmaları (mg/yk)

Hammadde Adı	1000 IU Vitamin D ₃	2000 IU Vitamin D ₃	4000 IU Vitamin D ₃	10000 IU Vitamin D ₃	20000 IU Vitamin D ₃
İç Faz					
Vitamin D ₃ *	0,026	0,053	0,105	0,262	0,525
Myritol 318	169,974	169,947	169,895	169,738	169,475
Jelatin Fazı					
(Jelatin, Gliserin, Sorbitol, Saf su)	155,000	155,000	155,000	155,000	155,000
Kapsül Ağırlığı	325,000	325,000	325,000	325,000	325,000

*%5 eksezdridir. 1 mg Vitamin D₃ 40000 IU aktiviteye sahiptir.

Myritol 318 ile üretilen Vitamin D₃ kompozisyonları üretimi jelatin hazırlama, iç faz hazırlama, dolum ve kurutma proses adımlarından oluşmaktadır.

Üretim yöntemi;

- Jelatin hazırlama kazanına, saf su, gliserin ve sorbitol alınır. Sıcaklık 75 °C'ye ayarlanır ve homojen olana kadar karıştırılır.
- Jelatin, karışımın üzerine ilave edilerek, homojen olana kadar karıştırılır.
- Karışım, 65°C'ye kadar soğutulur ve transfer ekipmanına alınır.
- İç faz hazırlama kazanına, myritol 318 alınır. Azotlama sistemi ve sodyum lambası açılır. Üzerine Vitamin D₃ eklenerek, çözünene kadar karıştırılır.
- Jelatin fazı ve iç faz çözeltisi kapsül dolum makinesine koyularak hedeflenen gramajda kapsül dolumu yapılır.
- Üretilen kapsüller, soğutma tamburlarından geçirilir. Sonrasında nem kontrollü kurutma odalarında hedeflenen gramaj ağırlığına gelene kadar kurutmaya bırakılır.

3.2.4 Yumuşak kapsüllerin fiziksel kontrolleri

3.2.4.1 Görünüş testi

Yumuşak kapsüller, görsel olarak incelendi.



a. Myritol 318 ile yapılan çalışma



b. Ayçiçek Yağı ile yapılan çalışma

Şekil 3.3. Vitamin D₃ yumuşak kapsül görünümü

3.2.4.2 Ortalama yumuşak kapsül ağırlığı

Ortalama ağırlık testleri Avrupa Farmakopesi'nde (Ph Eur 2.9.5) belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Her bir formülasyon için 20 adet yumuşak kapsül ağırlıklarının tartımı alındı. Ortalama yumuşak kapsül ağırlıkları ve bağıl standart sapma hesaplamaları yapıldı.

3.2.4.3 Ortalama iç faz ağırlığı

Her bir kompozisyona ait; 20 adet sırasıyla yumuşak kapsül tartıldı. Ortalama yumuşak kapsül ağırlığı hesaplandı. Tartımları alınan yumuşak kapsüller sırasıyla kesilerek kapsülün içi boşaltıldı. Boşaltılan her bir yumuşak kapsülün kabuğu tartıldı. Tartımı alınan yumuşak kapsül ağırlığından yumuşak jelatin kabuk tartımları çıkartılarak iç faz ağırlığı hesaplandı.

Yumuşak Kapsül İç Faz Ağırlığı = Yumuşak Kapsül Ağırlığı – Yumuşak Kapsül Kabuk Ağırlığı

3.2.4.4 Dağılma süresi testi

Dağılma süresi testi Avrupa Farmakopesi'nde (Ph Eur 2.9.1) belirtildiği şekilde gerçekleştirildi. Dağılma testi cihazındaki 6 tüpün her birine birer kapsül yerleştirilerek 37±2 °C sıcaklıkta su ortamında gerçekleştirildi. Dağılma testi için kapsüllerin tamamen dağıldığı ve tüplerin tabanında tel elek üzerinde hiçbir kalıntının kalmadığı an dağılma süresi olarak belirlendi.

3.2.4.5 Etkin madde tanıma vitamin D₃;

Miktar tayini metodundaki kromatografik koşullarda analiz yapıldı.

3.2.4.6 Etkin madde miktar tayini vitamin D₃ için analitik metot validasyonu

Kromatografik şartlar ve parametreleri

Kullanılacak cihaz	: HPLC, UV veya PDA dedektör
Kolon	: C18 (50mm x 4,6mm x 1.8µ)
Dalga Boyu	: 280 nm
Enjeksiyon hacmi	: 50 µl
Akış hızı	: 2.0 ml/dk
Analiz süresi standart çözelti	: 5 dakika
Kolon sıcaklığı	: 25°C
Tray sıcaklığı	: 25°C
Hareketli faz	: Metanol:Asetonitril (750:250, h/h)
Çözücü	: N,N Dimetil Formamid:Metanol (500:500, h/h)

Tablo 3.3. Alıkonma zamanı – miktar tayini

Etkin madde adı	Alıkonma zamanı (dakika)
Vitamin D ₃	~1,3

Vitamin D₃ stok standart çözeltisinin hazırlanışı

10.0 mg Vitamin D₃ çalışma standardı hassas olarak tartıldı ve 100 ml'lik balon joje içerisine aktarıldı. 50 ml çözücü üzerine ilave edildi. Çözünmesini sağlamak için 3 dakika ultrasonik banyoda bekletildi ve çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. HPLC vialine aktarıldı.

(C_{Vitamin D₃}: 0,1 mg/ml)

Standart çözeltisinin hazırlanışı:

Vitamin D₃ stok standart çözeltisinden 1 ml tartılarak, 50 ml'lik balon jojeye alındı. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. (C_{Vitamin D₃}: 0,002 mg/ml)

Plasebo çözeltisinin hazırlanışı

Yaklaşık olarak 169.9 mg Vitamin D₃ 4000 IU Yumuşak Kapsül ürünü Vitamin D₃ içermeyen Kapsül Plasebo ürünü hassas bir şekilde tartımı alınarak, 50 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine 25 ml çözücü ilave edildi. Çözünmesi için 3 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. HPLC vialine aktarıldı.

Numune çözeltisinin hazırlanışı

Vitamin D₃ 1000 IU için;

10 adet Vitamin D₃ 1000 IU Yumuşak Kapsül iç fazı bir behere alındı. 680 mg iç faz hassas bir şekilde tartılarak, 50 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine 25 ml çözücü ilave edildi. Çözünmesi için 3 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. HPLC vialine aktarıldı. (C_{Vitamin D3}: 0,002 mg/ml)

Vitamin D₃ 2000 IU için;

10 adet Vitamin D₃ 2000 IU Yumuşak Kapsül iç fazı bir behere alındı. 340 mg iç faz hassas bir şekilde tartılarak, 50 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine 25 ml çözücü ilave edildi. Çözünmesi için 3 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. HPLC vialine aktarıldı. (C_{Vitamin D3}: 0,002 mg/ml)

Vitamin D₃ 4000 IU için;

10 adet Vitamin D₃ 4000 IU Yumuşak Kapsül iç fazı bir behere alındı. 170 mg iç faz hassas bir şekilde tartılarak, 50 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine 25 ml çözücü ilave edildi. Çözünmesi için 3 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. HPLC vialine aktarıldı. (C_{Vitamin D3}: 0,002 mg/ml)

Vitamin D₃ 10000 IU için;

10 adet Vitamin D₃ 10000 IU Yumuşak Kapsül iç fazı bir behere alındı. 68 mg iç faz hassas bir şekilde tartılarak, 50 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine 25 ml çözücü ilave edildi. Çözünmesi için 3 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. HPLC vialine aktarıldı. (C_{Vitamin D3}: 0,002 mg/ml)

Vitamin D₃ 20000 IU için;

10 adet Vitamin D₃ 20000 IU Yumuşak Kapsül iç fazı bir behere alındı. 34 mg iç faz hassas bir şekilde tartılarak, 50 ml'lik balon jojeye aktarıldı. Üzerine 25 ml çözücü ilave edildi. Çözünmesi için 3 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. HPLC vialine aktarıldı. (C_{Vitamin D3}: 0,002 mg/ml)

Yöntem

- Sistem mobil faz ile şartlandırılır.
- Bir adet standart çözeltisi hazırlanarak, üç ardışık enjeksiyon yapılır.
- Bir adet kontrol standart çözeltisi hazırlanarak, iki ardışık enjeksiyon yapılır.

- İki adet numune çözeltisi hazırlanarak, her birinden iki ardışık enjeksiyon yapılır.

Hesaplamalar

Standart uyumu aşağıdaki formül ile hesaplanır:

$$\text{Standart Uyumu \%} = \frac{A_{std2}}{A_{std1}} \times \frac{W_{std1}}{W_{std2}} \times 100 \quad (3.1)$$

A_{std1} : Standart çözeltisi-1 pikinin ortalama alanı

A_{std2} : Standart çözeltisi-2 pikinin ortalama alanı

W_{std1} : Standart çözeltisi-1 tartımı, (mg)

W_{std2} : Standart çözeltisi-2 tartımı, (mg)

Miktar tayini aşağıdaki formül ile hesaplanır;

$$\text{I.U. Vitamin D3 (I.U./yumuşak kapsül)} = \frac{A_{num}}{A_{std1}} \times \frac{W_{std1}}{100} \times \frac{1}{50} \times \frac{P}{100} \times \frac{50}{W_{num}} \times W_{ort} \times \frac{\text{Etiket değeri (IU)}}{\text{Etiket değeri (mg)}} \quad (3.2)$$

A_{num} : Numune çözeltisi kromatogramındaki Vitamin D₃ pik alanı

A_{std} : Standart-1 çözeltisi kromatogramındaki Vitamin D₃ pik alanları ortalaması

W_{num} : Numunenin tartımı (mg)

W_{ort} : Ortalama iç faz ağırlığı (mg)

W_{std} : Standardın tartımı (mg)

P : Standardın saflığı (%)

IU/mg : Numunedeki Vitamin D₃ miktarı

3.2.3.7 İlgili maddeler testleri (HPLC)

Analiz metodu 4000 IU Vitamin D₃ için verilmiş olup, 1000 IU, 2000 IU, 10000 IU ve 20000 IU dozaj formları için de uygulanmıştır.

Spesifikasyon:

Her bir Safsızlık : En fazla %0,10

Toplam Safsızlık : En fazla %1,0

Kromatografik şartlar :

Kullanılacak cihaz	: HPLC, UV veya PDA Dedektör
Kolon	: SI (250 mm×4.6 mm,3μ)
Dalga boy	: 265 nm
Akış hızı	: 2.0 ml/dk.
Enjeksiyon hacmi	: 50 μl
Analiz süresi	: Standart :20 dakika / Numune :60 dakika
Kolon sıcaklığı	: 25 °C
Tray sıcaklığı	: 10 °C
Hareketli faz	: n-Hekzan: n-Amil alkol (990:10) oranında karıştırılır.
Çözücü	: İzooktan

Tablo 3.4. Alıkonma zamanı – ilgili maddeler

Etkin madde adı	Alıkonma Zamanı (dakika)
Vitamin D ₃	~12,7

Sistem uygunluk çözeltisinin hazırlanışı

1.0 ml Vitamin D₃ sistem uygunluk standardı, 5.0 ml’lik balon jojeye aktarıldı, hareketli faz ile hacmine tamamlandı. Sıcak su banyosunda 90°C sıcaklıkta 45 dakika bekletildi ve soğutuldu (pre-kolekalsiferol oluşumu).

Vitamin D₃ stok standart çözeltisi hazırlanışı

55.0 mg Vitamin D₃ çalışma standardı hassas bir şekilde tartılarak 100 ml’lik balon jojeye aktarıldı. 25 ml çözücü üzerine ilave edildi. Çözünmeyi sağlamak için 3 dakika ultrasonik banyoda bekletildi. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. Hazırlanan çözeltiden 1 ml alınarak ve 100 ml’lik balon jojeye aktarıldı. Çözücü ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. ($C_{\text{VitaminD3}} = 0,0055 \text{ mg/ml}$)

Standart çözeltisinin hazırlanışı

Vitamin D₃ stok standart çözeltisinden 1 ml alınarak ve 10 ml’lik balon jojeye aktarıldı. Çözücü hacmi ile hacmine tamamlanarak, karıştırıldı. HPLC vialine alındı. ($C_{\text{VitaminD3}} = 0,00055 \text{ mg/ml}$)

Numune çözeltisinin hazırlanışı

Herhangi bir çözelti hazırlanmaksızın bir adet Vitamin D₃ 4000 IU Yumuşak Kapsül numunesinin kapsül içi direkt HPLC vialine aktarılır ve enjekte edilir. (C_{Vitamin D₃}: 0,550 mg/ml)

Plasebo çözeltisi hazırlanışı

Herhangi bir çözelti hazırlanmaksızın bir adet Vitamin D₃ 4000 IU Yumuşak Kapsül numunesinin Vitamin D₃ içermeyen Yumuşak Kapsül Plasebo numunesinin içi direkt HPLC vialine aktarılarak enjekte edildi.

Yöntem

- Sistem mobil faz ile şartlandırılır.
- Bir adet blank hazırlanarak bir enjeksiyon yapılır.
- Bir adet plasebo hazırlanarak bir enjeksiyon yapılır.
- Bir adet standart çözeltisi hazırlanarak üç ardışık enjeksiyon yapılır.
- İki adet numune çözeltisi hazırlanarak her birinden bir enjeksiyon yapılır.

Hesaplamalar

$$\% \text{ Her bir safsızlık} = \frac{A_{\text{num}}}{A_{\text{std}}} \times \frac{W_{\text{std}}}{100} \times \frac{1}{100} \times \frac{1}{10} \times \frac{P}{100} \times \frac{100}{C_{\text{num}}} \quad (3.3)$$

A _{num}	: Numune çözeltisi enjeksiyonundan elde edilen safsızlık pikinin alanı
A _{std}	: Standart enjeksiyonlarından elde edilen etkin madde pik alanları ortalaması
W _{std}	: Standart çözeltisi tartımı (mg)
P	: Standart saflığı (%)
C _{num}	: Numune çözeltisinin konsantrasyonu (mg/ml) (0,550 (mg/ml))

$$\% \text{ Toplam Safsızlık} = \sum \% \text{ Her bir safsızlıklar} \quad (3.4)$$

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Çözünme Hızı Testi Sonuçları

Vitamin D₃ etkin maddesinin çözücü olarak kullanılan Myritol 318 ve Ayçiçek yağı yardımcı maddeleri içerisinde etkinliğini görebilmek için çözünürlük çalışmaları gerçekleştirilmiştir.

Aynı proses koşulları altında azot kullanılarak ve sodyum lambası altında; Ayçiçek yağı ve Myritol 318 içerisine aynı anda Vitamin D₃ eklenerek, aynı hızda karıştırılmış olup, 5., 10., 15., 20., 25. ve 30. dakikalarda numunelerin hem görsel kontrolü hem de miktar tayini analizleri yapılmıştır.

Şekil 4.1'de çözünürlük çalışması proses koşulları yer almaktadır.



(a)

(b)

- a. Myritol 318 içerisinde Vitamin D₃ çözünürlüğü
- b. Ayçiçek yağı içerisinde Vitamin D₃ çözünürlüğü

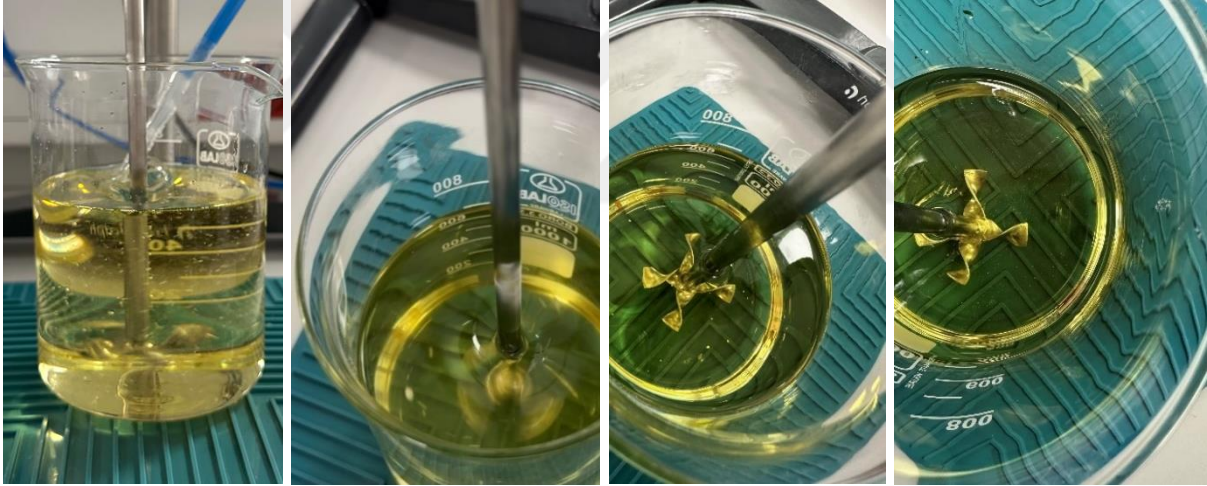
Şekil 4.1. Çözünürlük çalışması proses koşulları

Myritol 318 içerisinde Vitamin D₃'ün 15. dakikada Ayçiçek yağının 30. dakikada çözündüğü saptanmıştır. Sonuçları Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de sırasıyla yer almaktadır.

Tablo 4.1. Ayçiçek yağı ile formülasyon çalışması çözünürlük sonuçları (%)

Zaman (dakika)	1000 IU Vitamin D ₃	2000 IU Vitamin D ₃	4000 IU Vitamin D ₃	10000 IU Vitamin D ₃	20000 IU Vitamin D ₃
5	69,7	68,8	67,4	69,4	67,8
10	75,4	76,5	74,7	77,3	74,5
15	78,3	78,8	79,6	80,3	79,8
20	83,7	86,1	85,9	87,2	88,0
25	90,9	93,3	92,3	95,7	93,2
30	97,8	100,1	99,4	100,7	98,9

Tablo 4.1'deki çözünürlük sonuçlarına bakıldığında, Ayçiçek yağı içerisinde Vitamin D₃ çözünürlüğünün 30. dakikada tamamen gerçekleştiği görülmektedir.



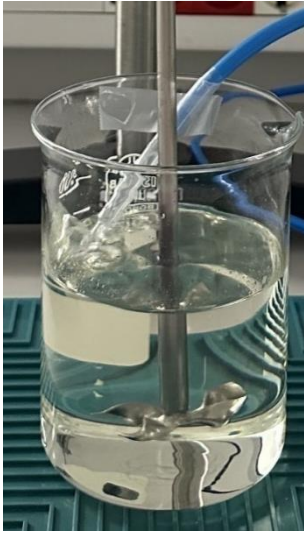
a. Başlangıç görünümü b. 5.dk görünümü c. 15.dk görünümü d. 30.dk görünümü

Şekil 4.2. Ayçiçek yağı içerisinde Vitamin D₃ çözünürlük görüntüleri

Tablo 4.2. Myritol 318 ile formülasyon çalışması çözünürlük sonuçları (%)

Zaman (dakika)	1000 IU Vitamin D ₃	2000 IU Vitamin D ₃	4000 IU Vitamin D ₃	10000 IU Vitamin D ₃	20000 IU Vitamin D ₃
5	77,4	78,8	74,4	78,20	78,8
10	93,3	91,3	91,2	94,3	95,3
15	100,2	101,1	100,9	100,3	101,1
20	100,9	102,3	101,7	100,7	102,5
25	101,3	102,9	102,3	101,6	102,9
30	102,5	103,2	103,2	102,9	103,7

Tablo 4.2'deki çözünürlük sonuçlarına bakıldığında, Myritol 318 içerisinde Vitamin D₃ çözünürlüğünün 15. dakikada tamamen gerçekleştiği görülmektedir. Vitamin D₃'ün Myritol 318 içerisinde Ayçiçek yağından 2 kat daha hızlı ve daha kısa sürede çözündüğü saptanmıştır.



a. Başlangıç görünümü



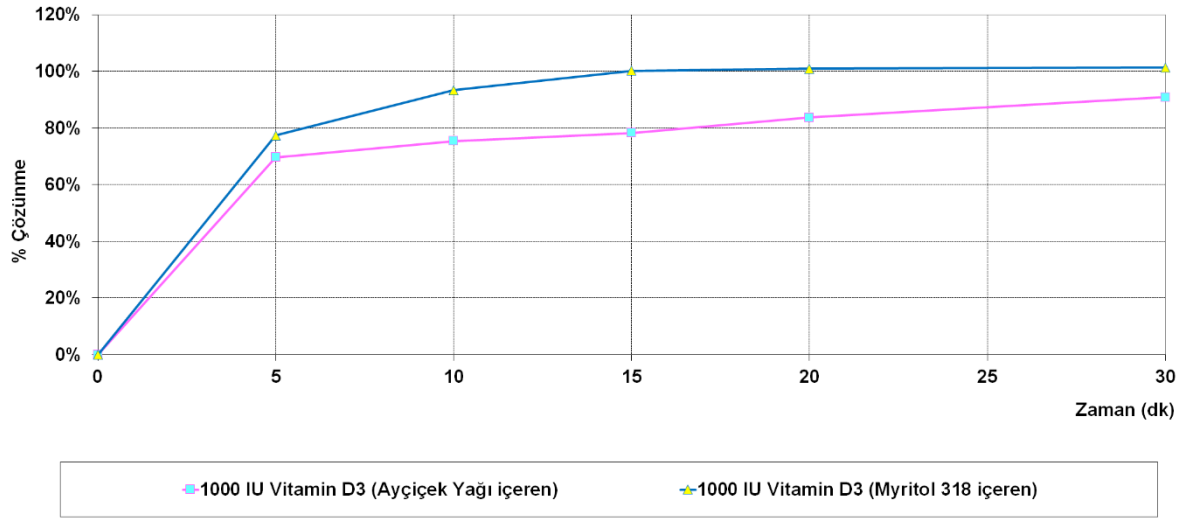
b. 5.dk görünümü



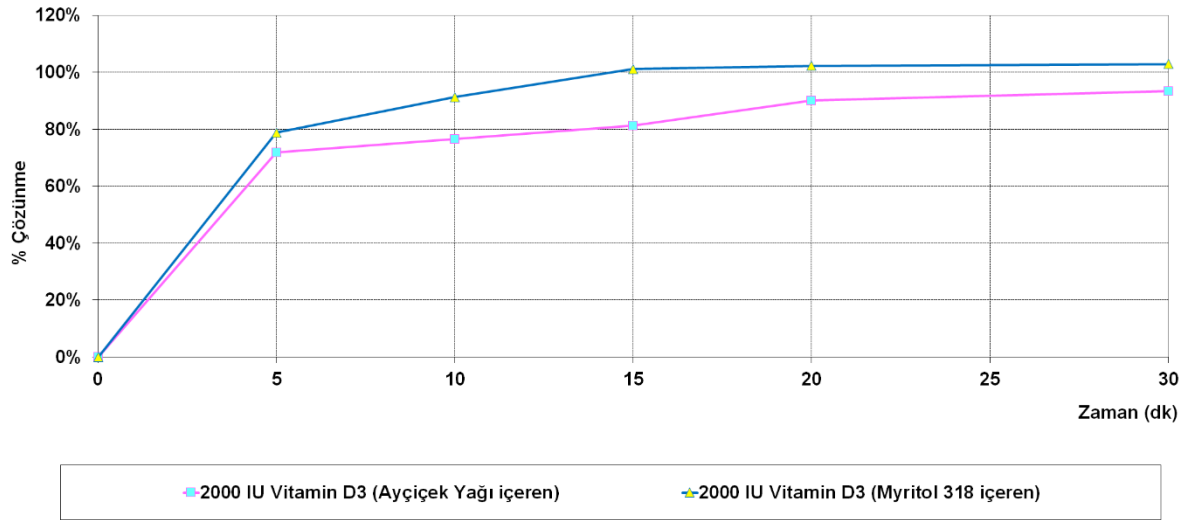
c. 15.dk görünümü

Şekil 4.3. Myritol 318 içerisinde Vitamin D₃ çözünürlük görüntüleri

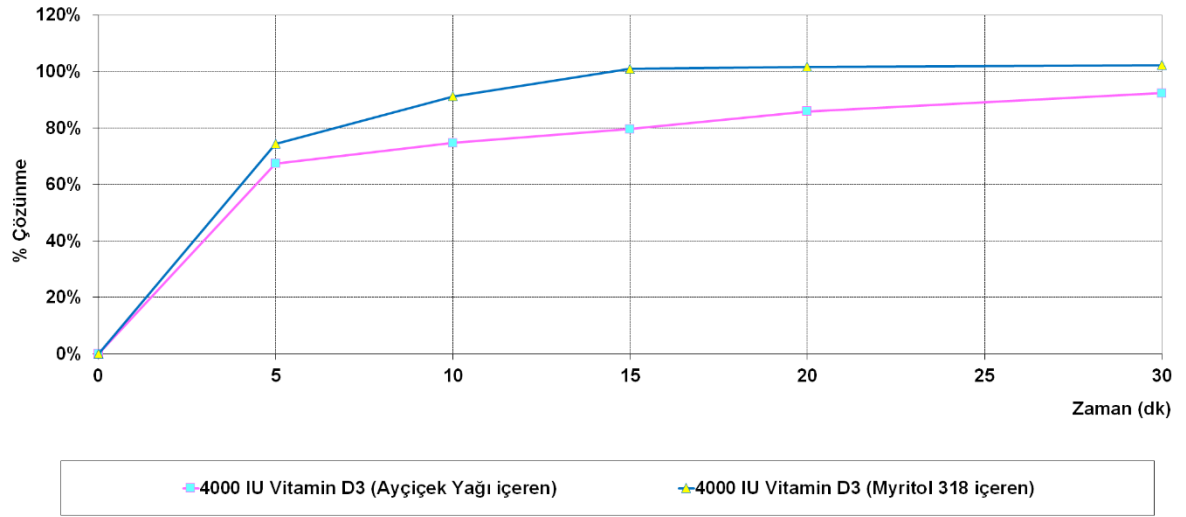
Vitamin D₃ etkin maddesi içeren 1000 IU Vitamin D₃, 2000 IU Vitamin D₃, 4000 IU Vitamin D₃, 10000 IU Vitamin D₃ ve 20000 IU Vitamin D₃ ürün kompozisyonları için Ayçiçek yağı ile ve Myritol 318 ile yapılan formülasyon çalışmaları sonucu karşılaştırılmalı çözünme testi sonuçları grafikleri Şekil 4.4, Şekil 4.5, Şekil 4.6, Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de yer almaktadır.



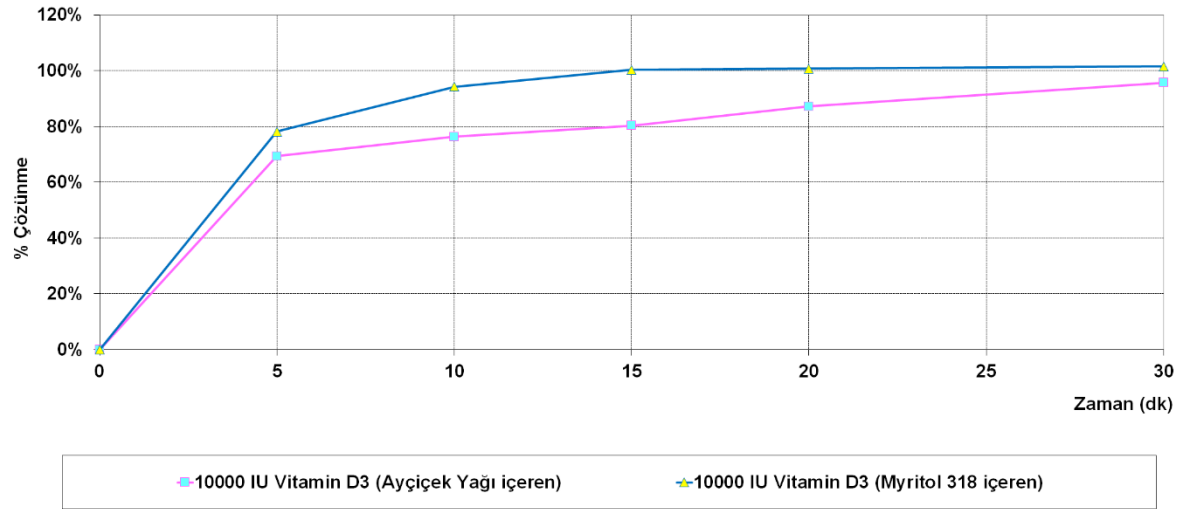
Şekil 4.4. 1000 IU Vitamin D₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları



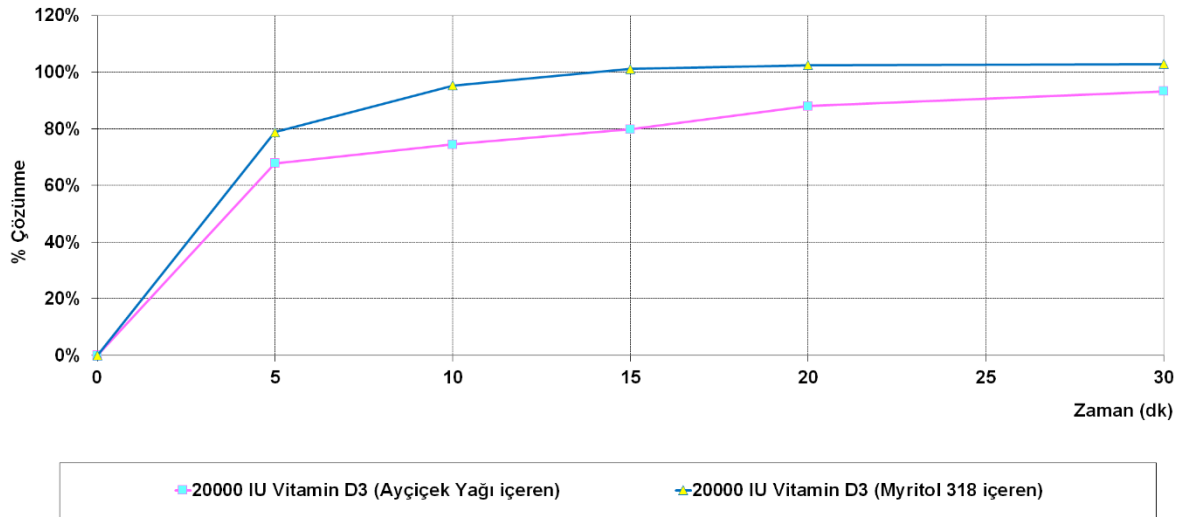
Şekil 4.5. 2000 IU Vitamin D₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları



Şekil 4.6. 4000 IU Vitamin D₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları



Şekil 4.7. 10000 IU Vitamin D₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları



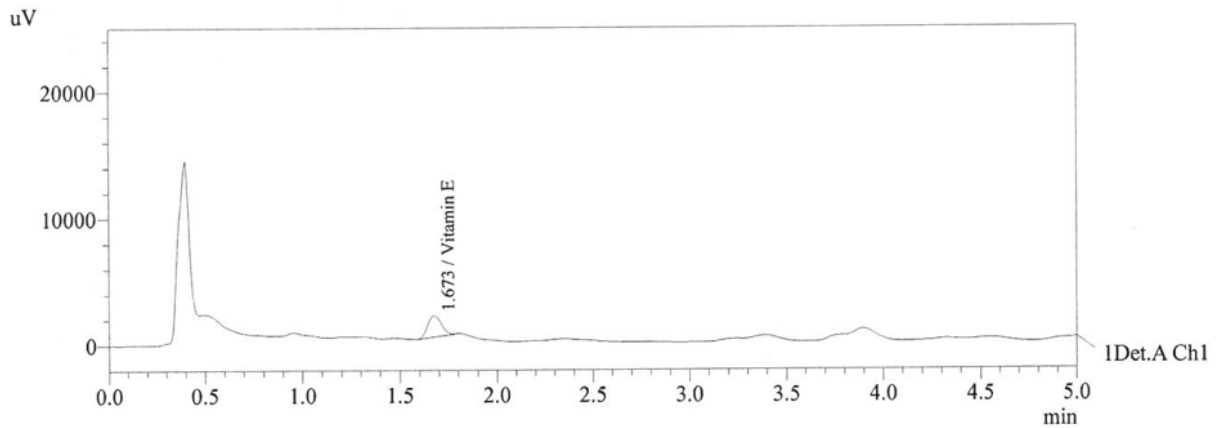
Şekil 4.8. 20000 IU Vitamin D₃ karşılaştırmalı çözünme testi sonuçları

4.2 Stabilité Çalışmaları Sonuçları

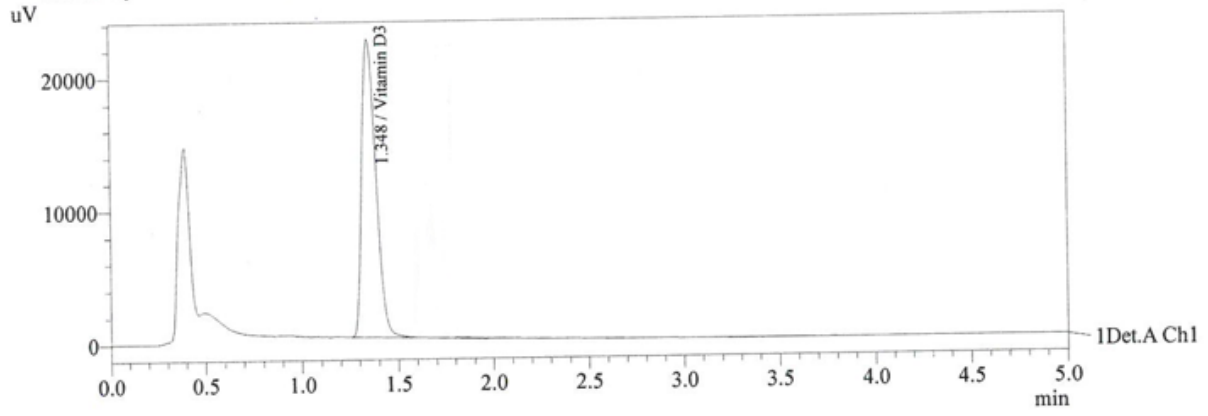
4.2.1 Miktar tayini ve ilgili maddeler sonuçları

Yumuşak kapsül formülasyonlarının 12 ay boyunca $25 \pm 2^\circ\text{C} / \%60 \pm 5 \text{ RH}$ ve $30 \pm 2^\circ\text{C} / \%65 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarında ve 6 ay boyunca $40 \pm 2^\circ\text{C} / \%75 \pm 5 \text{ RH}$ koşullarında stabilite takibi yapılmıştır. Vitamin D₃ etkin maddesi içeren 1000 IU Vitamin D₃, 2000 IU Vitamin D₃, 4000 IU Vitamin D₃, 10000 IU Vitamin D₃ ve 20000 IU Vitamin D₃ Yumuşak Kapsül kompozisyonlarının numuneleri için fiziksel testleri, stabilite ve impürite analiz sonuçları tablolarda yer almaktadır.

4.2.1.1 Ayçiçek yağı ile yapılan Vitamin D₃ kompozisyonu analiz sonuçları



Şekil 4.9. Ayçiçek yağı plasebo çözeltisi kromatogramı



Şekil 4.10. Standart çözelti kromatogramı

Vitamin D₃ 1000 IU için;

Tablo 4.3. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 1000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/60%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	1000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (900 IU/yk-1100 IU yk)	1051,4 IU	1018,7 IU	987,8 IU	965,4 IU	948,5 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,01	0,02
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,01	0,02

Tablo 4.3'te 25±2°C/60%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.4. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 1000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	1000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (900 IU/yk-1100 IU yk)	1051,4 IU	1002,7 IU	968,6 IU	943,1 IU	919,9 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,03	0,05
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,03	0,05

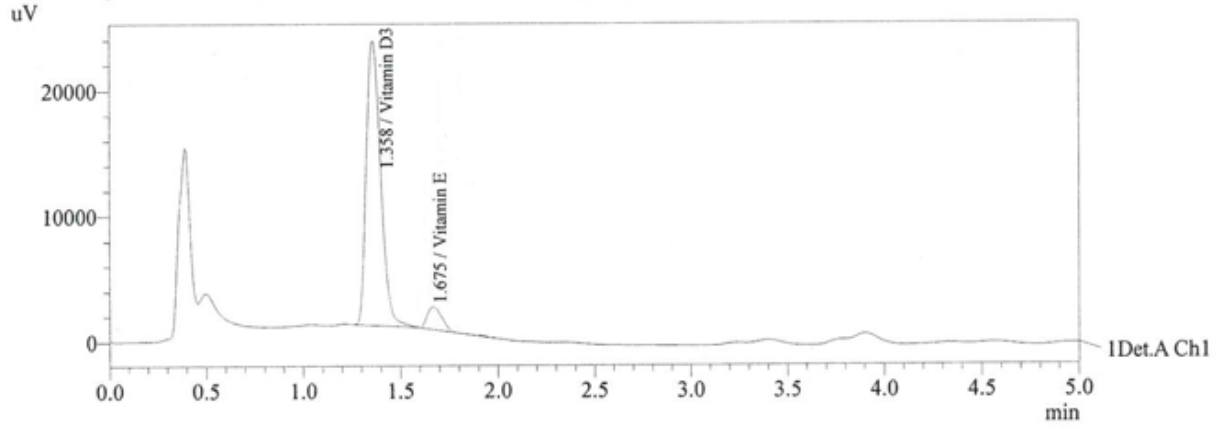
Tablo 4.4'te 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.5. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 1000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	1000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (900 IU/yk-1100 IU yk)	1051,4 IU	1001,3 IU	953,1 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	0,05
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0,05

Tablo 4.5'te 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin

stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.



Şekil 4.11. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 1000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

Vitamin D₃ 2000 IU için;

Tablo 4.6. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 2000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	2000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (1800 IU/yk-2200 IU yk)	2109,6 IU	2045,4 IU	1976,5 IU	1933,2 IU	1900,1 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,01	0,01
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,01	0,01

Tablo 4.6’da 25±2°C/60%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.7. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 2000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

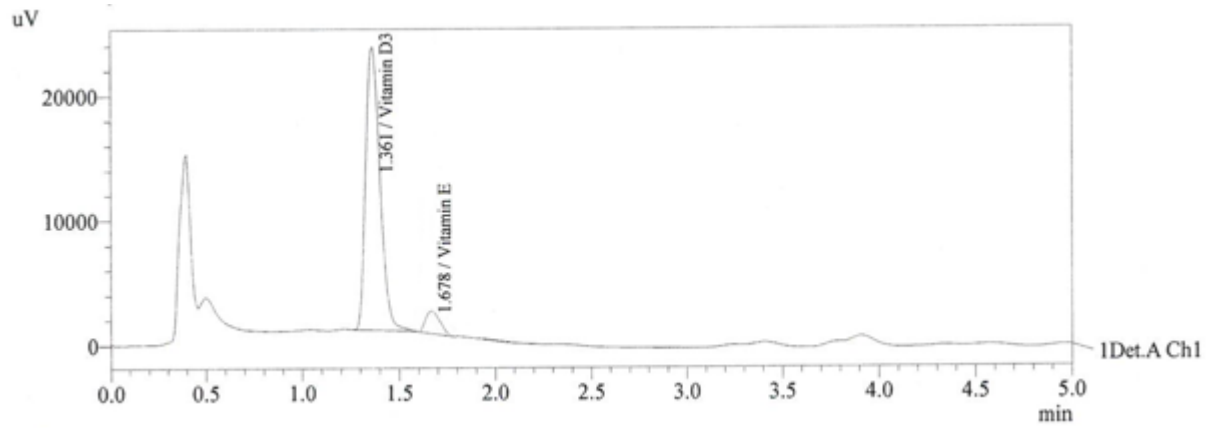
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	2000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (1800 IU/yk-2200 IU yk)	2109,6 IU	2006,6 IU	1952,3 IU	1901,7 IU	1880,7 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,04	0,05
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,04	0,05

Tablo 4.7’de 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.8. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 2000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	2000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (1800 IU/yk-2200 IU yk)	2109,6 IU	2002,7 IU	1908,0 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	0,05
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0,05

Tablo 4.8’de 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.



Şekil 4.12. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 2000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

Vitamin D₃ 4000 IU için;

Tablo 4.9. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 4000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	4000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (3600 IU/yk-4400 IU yk)	4208,4 IU	4102,8 IU	3999,1 IU	3925,7 IU	3871,2 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,01	0,02
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,01	0,02

Tablo 4.9’da 25±2°C/60%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.10. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 4000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	4000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (3600 IU/yk-4400 IU yk)	4208,4 IU	4083,1 IU	3974,5 IU	3855,2 IU	3713,3 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,03	0,05
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,03	0,05

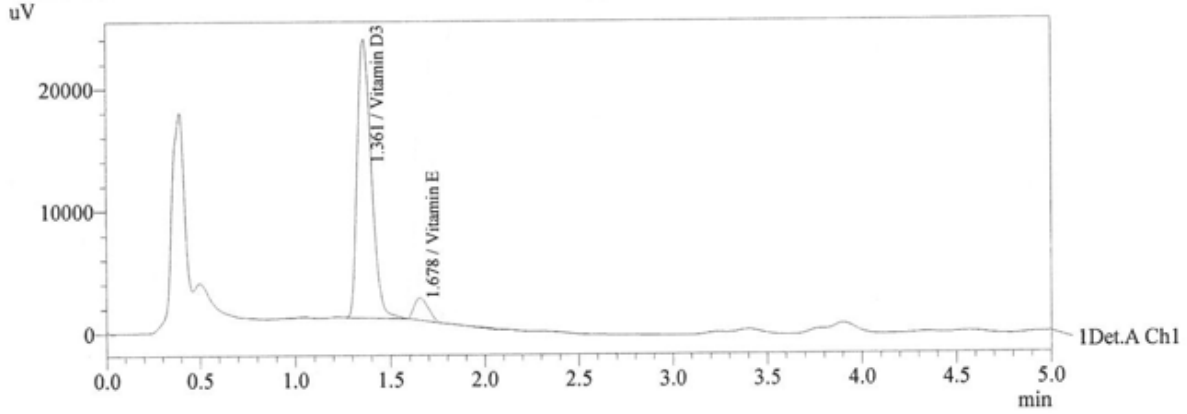
Tablo 4.10’da 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.11. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 4000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test Adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	4000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (3600 IU/yk-4400 IU yk)	4208,4 IU	3925,5 IU	3809,5 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	0,06
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0,06

Tablo 4.11’de 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin

stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.



Şekil 4.13. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 4000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

Vitamin D₃ 10000 IU için;

Tablo 4.12. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 10000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları

Test Adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	10000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (9000 IU/yk-11000 IU yk)	10502,2 IU	10248,0 IU	9975,8 IU	9765,0 IU	9503,5 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,01	0,02
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,01	0,02

Tablo 4.12’de 25±2°C/60%±5% RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.13. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 10000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

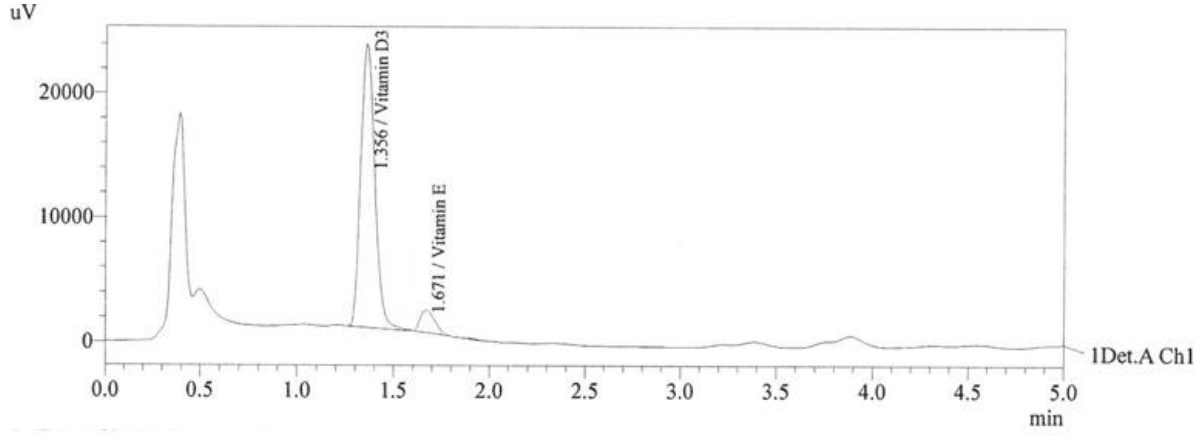
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	10000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (9000 IU/yk-11000 IU yk)	10502,2 IU	10216,7 IU	9870,6 IU	9455,6 IU	9234,6 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,03	0,04
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,03	0,04

Tablo 4.13'te 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.14. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 10000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	10000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (9000 IU/yk-11000 IU yk)	10502,2 IU	9982,4 IU	9555,5 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	0,06
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0,06

Tablo 4.14'de 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.



Şekil 4.14. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 10000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

20000 IU Vitamin D₃ için;

Tablo 4.15. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 20000 IU yumuşak kapsül 25 $\pm$ 2°C/%60 $\pm$ 5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	20000 IU/yumuşak kapsül $\pm$ %10 (18000 IU/yk-22000 IU yk)	21002,5 IU	20415,2 IU	19909,8 IU	19320,6 IU	18600,2 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,02	0,03
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,02	0,03

Tablo 4.15'te 25 $\pm$ 2°C/60% $\pm$ 5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.16. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 20000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

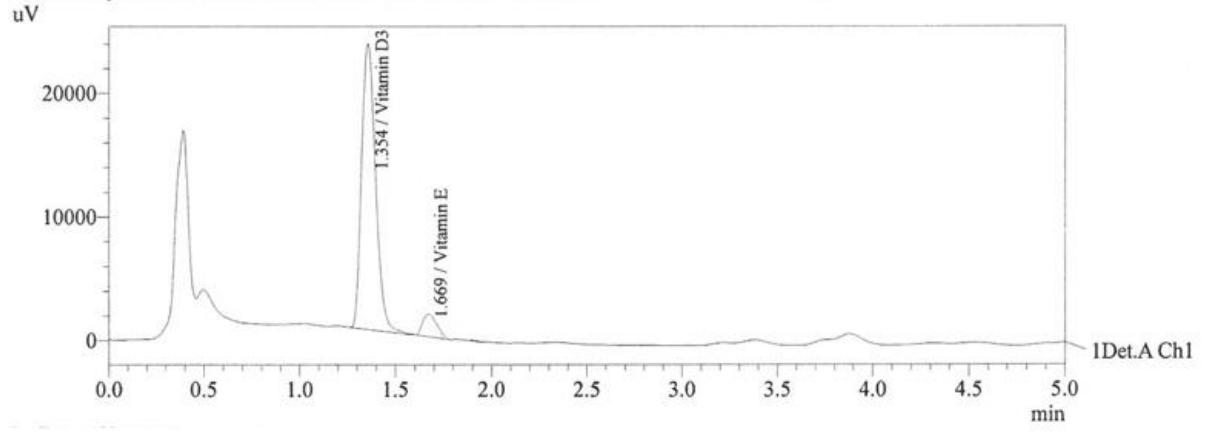
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	20000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (18000 IU/yk-22000 IU yk)	21002,5 IU	20370,7 IU	19815,7 IU	19068,1 IU	18270,0 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	0,05	0,06
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0,05	0,06

Tablo 4.16’da 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

Tablo 4.17. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 20000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

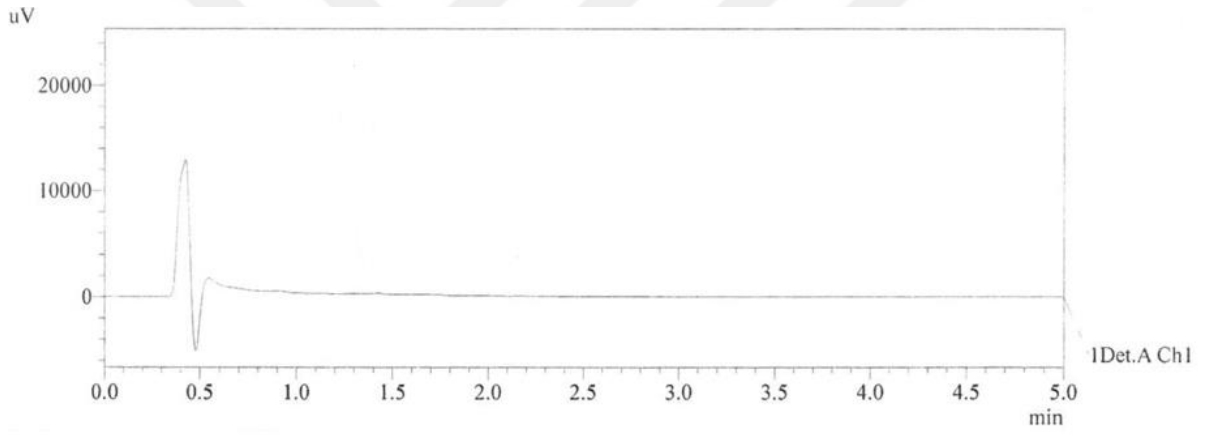
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	14 dk
Miktar Tayini	20000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (18000 IU/yk-22000 IU yk)	21002,5 IU	19950,1 IU	18600,5 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	0,07
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0,07

Tablo 4.17’de 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayininin stabilite periyodu boyunca azaldığı ve impürite sonuçlarının stabilite periyodu boyunca arttığı saptanmıştır.

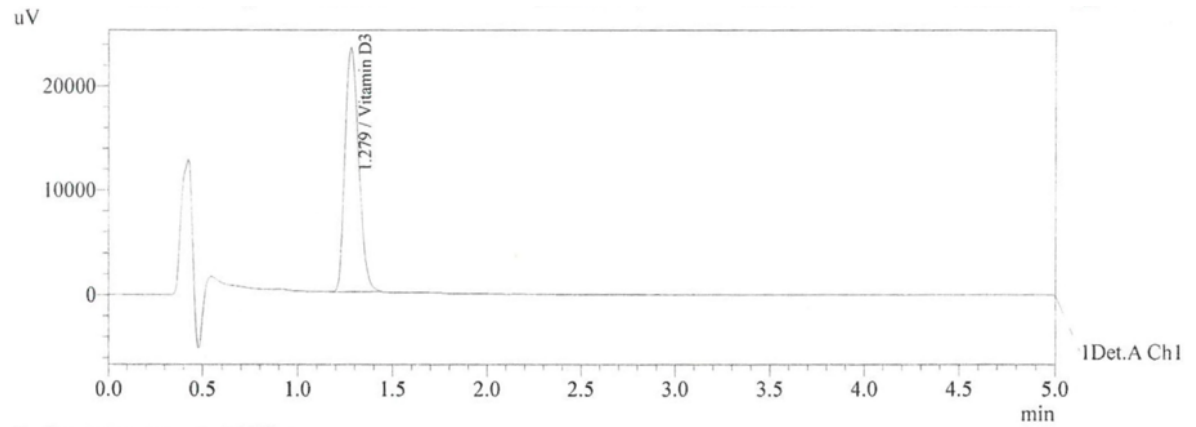


Şekil 4.15. Ayçiçek yağı içeren Vitamin D₃ 20000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

4.2.1.2 Myritol 318 ile yapılan vitamin D₃ formülasyonu stabilite sonuçları



Şekil 4.16. Myritol 318 plasebo kromatogramı



Şekil 4.17. Standart çözelti kromatogramı

Vitamin D₃ 1000 IU için;Tablo 4.18. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 1000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk	12 dk	12 dk	13 dk	13 dk
Miktar Tayini	1000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (900 IU/yk-1100 IU yk)	1051,4 IU	1042,1 IU	1030,9	1021,5	1009,2 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.18’de 25±2°C/60%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.19. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 1000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

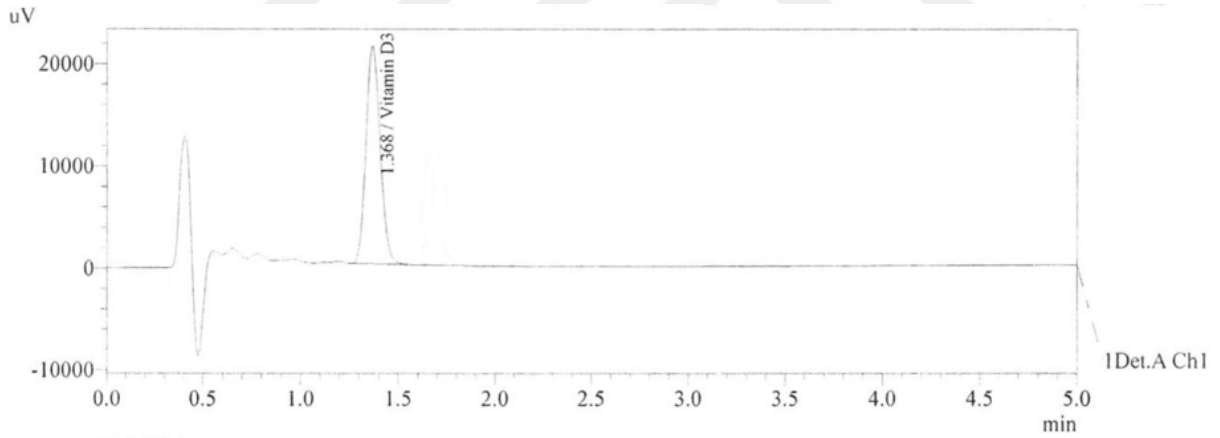
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk	12 dk	12 dk	13 dk	13 dk
Miktar Tayini	1000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (900 IU/yk-1100 IU yk)	1054,4 IU	1033,1 IU	1018,8 IU	1010,8 IU	1000,2 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.19’da 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.20. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 1000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	1000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (900 IU/yk-1100 IU yk)	1051,2 IU	1027,1 IU	1002,2 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0

Tablo 4.20’de 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürte saptanmamıştır.



Şekil 4.18. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 1000 IU yumuşak kapsül numune miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

Vitamin D₃ 2000 IU için;Tablo 4.21. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 2000 IU yumuşak kapsül 25± 2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	2000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (1800 IU/yk-2200 IU yk)	2107,2 IU	2096,2 IU	2077,3 IU	2051,2 IU	2020,8 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.21’de 25±2°C/60%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3. ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.22. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 2000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

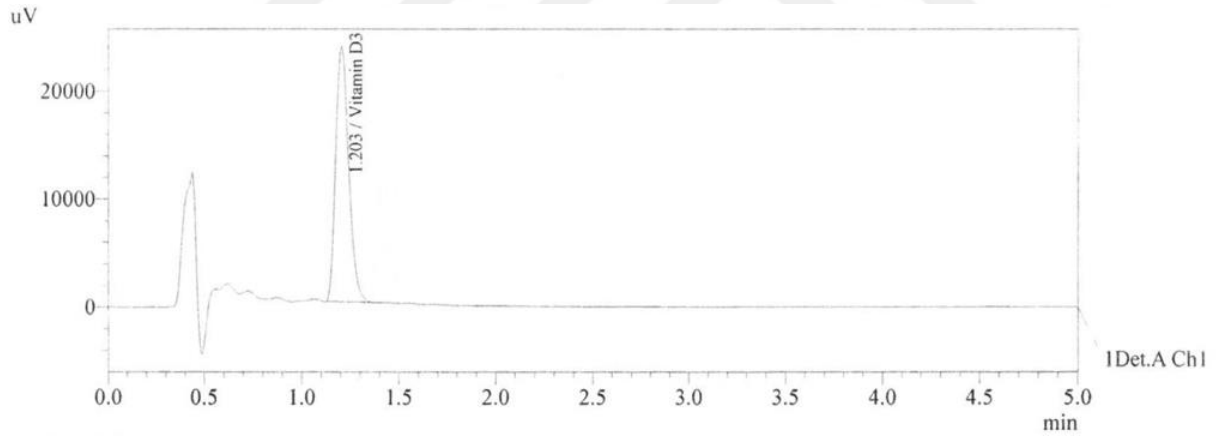
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	2000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (1800 IU/yk-2200 IU yk)	2108,8 IU	2086,7 IU	2064,4 IU	2035,5 IU	2012,4 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.22’de 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.23. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 2000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	2000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (1800 IU/yk-2200 IU yk)	2102,2 IU	2067,9 IU	2031,1 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0

Tablo 4.23’de 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürte saptanmamıştır.



Şekil 4.19. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 2000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

Vitamin D₃ 4000 IU için;Tablo 4.24. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 4000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	4000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (3600 IU/yk-4400 IU yk)	4202,2 IU	4152,0 IU	4102,6 IU	4067,3	4013,7 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.24’de 25±2°C/60%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.25. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 4000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

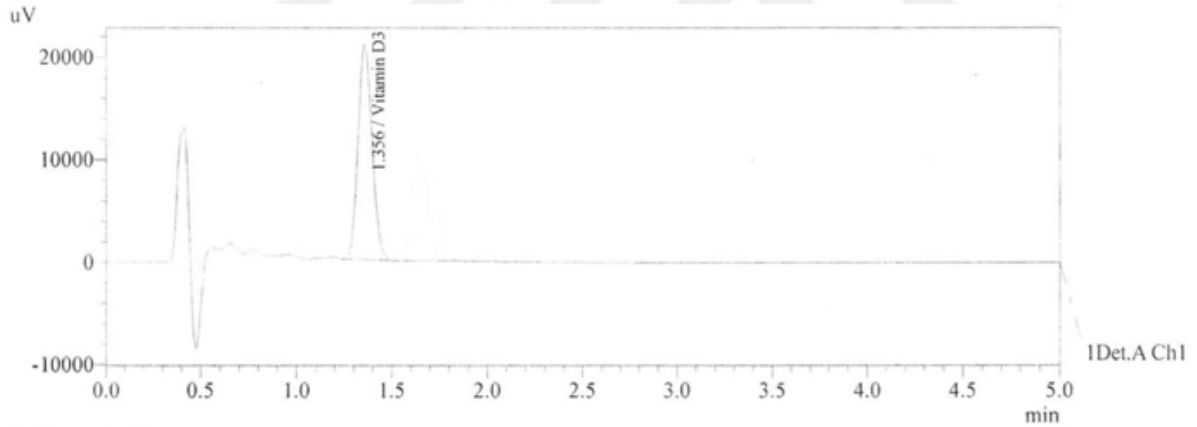
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf,açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	4000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (3600 IU/yk-4400 IU yk)	4203,2 IU	4132,1 IU	4088,8 IU	4040,5	4005,7 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.25’de 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.26. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 4000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	1000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (900 IU/yk-1100 IU yk)	4205,5 IU	4104,1 IU	4044,0 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0

Tablo 4.26’da 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.



Şekil 4.20. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 4000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

Vitamin D₃ 10000 IU için;Tablo 4.27. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 10000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	10000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (9000 IU/yk-11000 IU yk)	10505,9 IU	10412,0 IU	10335,8 IU	10255,0 IU	10153,5 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.27’de 25±2°C/60%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.28. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 10000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

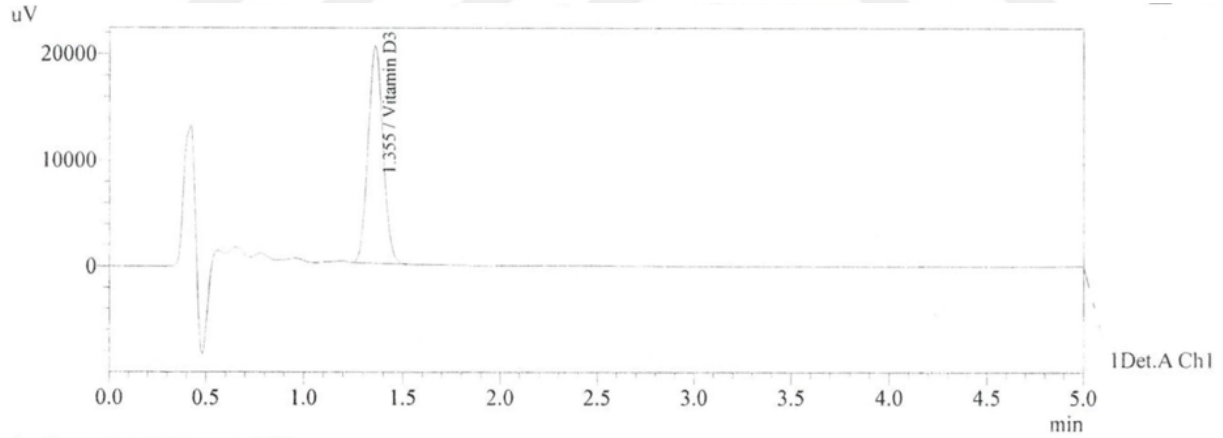
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	10000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (9000 IU/yk-11000 IU yk)	10502,2 IU	10362,0 IU	10292,8 IU	10195,0 IU	10053,5 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.28’de 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.29. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 10000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	10000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (9000 IU/yk-11000 IU yk)	10501,5 IU	10286,4 IU	10196,0 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0

Tablo 4.26’da 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.



Şekil 4.21. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 10000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

Vitamin D₃ 20000 IU için;Tablo 4.30. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 20000 IU yumuşak kapsül 25±2°C/%60±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12. ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	20000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (18000 IU/yk-22000 IU yk)	21030,1 IU	20876,3 IU	20642,7 IU	20304,2 IU	20186,4 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.30'da 25±2°C/60%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşulları etkisi ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.31. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 20000 IU yumuşak kapsül 30±2°C/65%±5 RH stabilite sonuçları

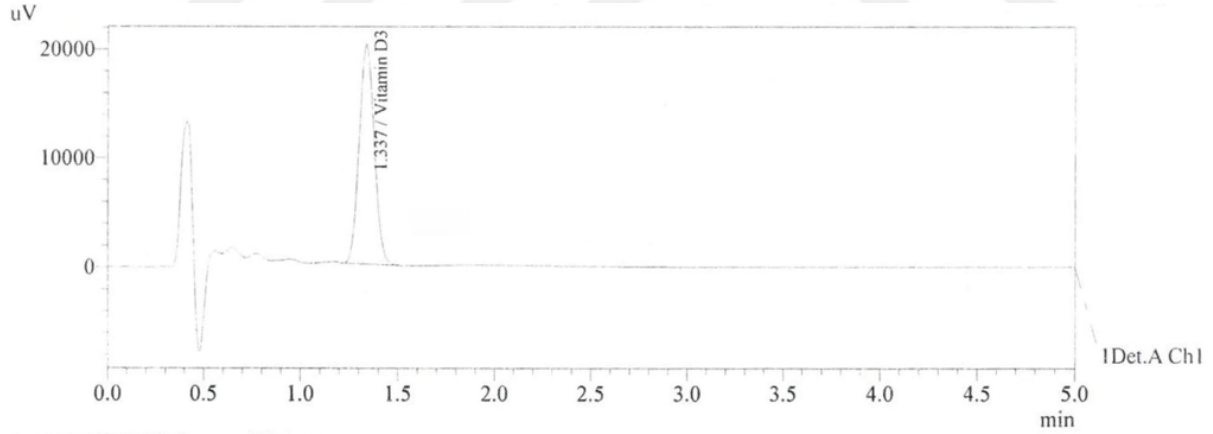
Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk	13 dk.	13 dk
Miktar Tayini	20000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (18000 IU/yk-22000 IU yk)	21003,5	20776,3 IU	20512,8 IU	20204,2 IU	20102,2 IU
İlgili Maddeler						
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0	0	0

Tablo 4.31'de 30±2°C/65%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.

Tablo 4.32. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 20000 IU yumuşak kapsül 40±2°C/75%±5 RH stabilite sonuçları

Test adı	Spesifikasyon	Başlangıç	3.ay	6.ay
Görünüş	Şeffaf, açık sarı renkli yumuşak kapsül	Uygun	Uygun	Uygun
Dağılma	En fazla 30 dk.	11 dk.	12 dk	12 dk
Miktar Tayini	20000 IU/yumuşak kapsül ± %10 (18000 IU/yk-22000 IU yk)	21010,5	20607,4 IU	20384,5 IU
İlgili Maddeler				
Her bir safsızlık	En fazla %0,1	T.E	T.E	T.E
Toplam Safsızlık	En fazla %1,0	0	0	0

Tablo 4.32’de 40±2°C/75%±5 RH koşullarında başlangıç ve 3.ay, 6.ay, 9.ay ve 12.ay sonuçları değerlendirildiğinde, sıcaklık ve nem koşullarının artması ile Vitamin D₃ miktar tayini stabilite periyodu boyunca daha stabil olup, üründe herhangi bir impürite saptanmamıştır.



Şekil 4.22. Myritol 318 içeren Vitamin D₃ 20000 IU yumuşak kapsül miktar tayini başlangıç numune kromatogramı

4.3 Bekletme Süresi Testi Sonuçları

İç faz çözeltilerinin doluma kadar olan süreçte bekletilirken stabil kalmaları, etkinliğini kaybetmemeleri gerekmektedir. Hazırlanan iç faz çözeltilerinin kazanda yani üretim ekipmanlarında bekletme süreleri üretim prosesi açısından oldukça kritik önem taşımaktadır. Bu nedenle hazırlanan bulk ürün iç faz çözeltileri paslanmaz kazanlarda 1 hafta boyunca bekletilmiş olup, 1.gün 2.gün 5.gün ve 7.gün sonlarında numuneler alınıp miktar tayini analizleri gerçekleştirilmiştir.

Bekletme süresi miktar tayini analiz sonuçları Tablo 4.33 ve Tablo 4.34 'de yer almaktadır.

Tablo 4.33. Ayçiçek yağı içeren formülasyon çalışması bekletme testi sonuçları (IU/yk)

Zaman (gün)	1000 IU Vitamin D ₃	2000 IU Vitamin D ₃	4000 IU Vitamin D ₃	10000 IU Vitamin D ₃	20000 IU Vitamin D ₃
1	1050,9	2098,8	4199,0	10500,0	21000,3
2	1026,6	2055,4	4131,2	10330,7	20640,5
5	1010,4	2030,0	4067,3	10164,0	20308,0
7	1006,2	2016,2	4032,3	10076,6	20152,0

Tablo 4.34. Myritol 318 içeren formülasyon çalışması bekletme testi sonuçları (IU/yk)

Zaman (gün)	1000 IU Vitamin D ₃	2000 IU Vitamin D ₃	4000 IU Vitamin D ₃	10000 IU Vitamin D ₃	20000 IU Vitamin D ₃
1	1049,6	2100,5	4201,7	10495,7	21000,1
2	1046,3	2095,8	4190,3	10461,2	20948,5
5	1039,9	2082,9	4169,9	10385,7	20841,5
7	1035,1	2072,8	4155,7	10353,0	20769,0

Tablo 4.33 ve Tablo 4.34'de verilen Vitamin D kompozisyonlarına ait bekletme sonuçları değerlendirildiğinde 7.gün sonunda Myritol 318 ile formülasyon çalışması bekletme testi miktar tayini sonuçlarının Ayçiçek yağı ile formülasyon çalışması bekletme testi miktar tayini sonuçlarına göre daha stabil olduğu saptanmıştır.



Şekil 4.23. Bulk ürün bekletme testi bekletme koşulları görünümü



5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

İlaç endüstrisinde oral preparat uygulamalarından biri yumuşak kapsül dozaj formudur. Yumuşak jelatin kapsüllerin etkin maddeyi ışıktan ve oksidasyondan korumaları özellikleri ile yağda çözünen vitaminlerin, ısı, ışık, sıcaklık, nem ve oksijen etkisiyle oksidasyona uğrayıp, bozunmasından dolayı yumuşak kapsül şeklinde vitamin D₃ kompozisyonları geliştirilmiştir. Bu çalışmada, uygun orta zincirli trigliserit belirlenerek stabil yumuşak kapsül formundaki D vitamini bileşimleri elde edilmiş ve antioksidanlar olmadan nitrojen işlemi uygulanarak ve sodyum lambası altında incelenmiştir.

Vitamin D₃ etkin maddesi içeren ürünler, ulusal ve uluslararası pazarda zeytin yağı veya ayçiçek yağı çözücü hammaddeleri ile birlikte antioksidan madde içermektedir. Vitamin D₃ yağda çözünen bir vitamin olması sebebiyle öncelikle yağ bazlı çözücü hammadde seçimi yapılmıştır. Bu çalışmada, Myritol 318, iyi çözücü özelliklerinin yanı sıra kararlı ve iyi stabilite özelliklerine sahip ve hammaddelerin oksidasyona uğramasını engelleyen bir çözücü hammadde olmasından kaynaklı ve Ayçiçek yağı ise mevcut pazarda Vitamin D₃ ürünlerinde çözücü olarak yer almasından dolayı seçilmiştir. Ayçiçek yağı içeren vitamin D₃ kompozisyonları ve Myritol 318 içeren vitamin D₃ kompozisyonları geliştirilmiştir. Çalışmalar Vitamin D₃ için 1000 IU, 2000 IU, 4000 IU, 10000 IU ve 20000 IU kompozisyonları için yapılmıştır.

Formülasyon geliştirme çalışmalarında, yardımcı madde seçimlerinden sonra proses geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Yağda çözünen D₃ vitaminlerinin ve seçilen yağ bazlı çözücü hammaddelerin üretim süreci boyunca etkinliğinin azalmaması, ısıl dayanıklılık, oksidasyona uğramaması, stabil kalmaları amacıyla üretim prosesleri ve dolum prosesi süreçlerinde ürün azot ile beslenerek üretim yapılmıştır. Ayrıca vitaminlerin ışıpta bozunmasından dolayı sodyum lambası kullanılarak üretimler gerçekleştirilmiş olup, bozunma engellenmiştir.

Yapılan çözünürlük çalışmaları, çözünme hızı testleri sonucunda Vitamin D₃ etkin maddesinin Myritol 318 çözücü hammaddesi içerisinde 15. dakikada tamamen çözündüğü, Ayçiçek yağı çözücüsü içerisinde 30. dakikada tamamen çözündüğü saptanmıştır. Vitamin D₃ etkin maddesi, Myritol 318 ile yapılan formülasyon çalışmasında, Ayçiçek yağı ile yapılan formülasyon çalışmasından 2 kat daha hızlı ve 2 kat daha kısa sürede çözündüğü görülmüştür. Bu sayede üretim prosesi için hem proses adımı kısaltılarak, zaman ve maliyet kazanımı sağlanmıştır.

Çözücü olarak Myritol 318 kullanılarak üretilen Vitamin D₃ yumuşak kapsüller ve Ayçiçek yağı kullanılarak üretilen Vitamin D₃ yumuşak kapsüller formülasyon çalışmalarının 12 ay

boyunca $25\pm 2^{\circ}\text{C}/\%60\pm 5$ RH ve $30\pm 2^{\circ}\text{C}/\%65\pm 5$ RH koşullarında ve 6 ay boyunca $40\pm 2^{\circ}\text{C}/\%75\pm 5$ RH koşullarında stabilite takibi yapılmıştır. Fiziksel testleri, miktar tayini ve impürite analiz sonuçları değerlendirilmiştir. Miktar tayini ve impürite analiz sonuçlarına göre; Myritol 318 kullanılarak üretilen Vitamin D₃ yumuşak kapsüllerin miktar tayini analiz sonuçlarının stabilite boyunca stabil yani kararlı olduğu, ve herhangi bir safsızlık, kirlilik içermediği saptanmıştır. Ayçiçek yağı kullanılarak üretilen Vitamin D₃ yumuşak kapsüllerin miktar tayini analiz sonuçlarının stabilite periyodu boyunca düşüş yaşandığı ve safsızlıkların yani kirliliklerin olduğu ve arttığı saptanmıştır.

Üretim prosesi için yapılan bulk ürün bekletme süresi (hold time) çalışmaları 7 gün bekletme sonrasında Ayçiçek yağı kullanılarak üretilen Vitamin D₃ bulk üründe miktar tayininde düşüşler yaşandığı, Myritol 318 kullanılarak üretilen Vitamin D₃ bulk ürünün daha stabil olduğu saptanmıştır

Ayrıca Vitamin D₃ 1000 IU, 2000IU, 4000 IU, 10000 IU ve 20000 IU kompozisyonları için miktar tayini analitik metot validasyon ve impürite metotları optimize edilmiştir.

Gerçekleştirilen bu çalışma ile, antioksidan madde içermeyen, sodyum lambası altında ve azot prosesi uygulanarak, çözücü olarak Myritol 318 kullanılarak kararlı bir şekilde raf ömrü boyunca stabil olan, yumuşak kapsül formunda yağ bazlı vitamin D₃ kompozisyonları geliştirilmiştir. Aynı zamanda alternatif olarak yine kolay, tekrar edilebilir bir proses ve formülasyon geliştirilmesi yapılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] A. Raj, 'Soft Gelatin Capsules', PharmaTutor 3(10); 16-18, 2015.
- [2] D.A. Bender, 'Nutritional Biochemistry of the Vitamins' Cambridge, UK: Cambridge University Press, ISBN: 978-0-521-80388-5, 2003.
- [3] D.B. McCormick, H.L. Greene.' Vitamins'. In: V.A. Burtis, E.R. Ashwood, editors. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, pp.1275-1316, 1994.
- [4] P. Ravisankar, A. A. Reddy, B. Nagalakshmi, O.S. Koushik, B. V. Kumar, P.S. Anvith, 'The Comprehensive Review on Fat Soluble Vitamins' IOSR Journal Of Pharmacy, vol 5, pp 12-28, 2015.
- [5] G.F. Combs, 'The Vitamins', Elsevier, ISBN9780080561301, 2007.
- [6] C.G. Awuchi, VS Igwe, IO Amagwula, CK Echeta, 'Health Benefits of Micronutrients (Vitamins and Minerals) and their Associated Deficiency Diseases: A Systematic Review' International Journal of Food Sciences 3 (1),pp 1-32,2020.
- [7] C.W. Marshall, 'Vitamins and Minerals help or harm?'(S.Barret, Ed.), Phidelpia:George F. Stickley Company.
- [8] A. A. Avan, 'Modifiye Camsı Karbon Elektrot Kullanılarak Yağda Çözünen Vitaminlerin Eş zamanlı Elektrokimyasal Tayini', Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü/Kimya Anabilim Dalı, İstanbul, 2019.
- [9] RxMediaPharma, İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı, 2023. Genel Editör Prof Dr. Levent Üstünes, Gemaş Genel Müdürlük A.Ş., Bornova,İzmir, ISBN:978-975-6168-20-2.
- [10] M. M. Kareem, M.S.Jabir, 'Vitamins', DOI:10.5772/intechopen.92074, 2020
- [11] Food and Nutrition Board. 'Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic acid, Biotin, and Choline', Washington, DC: National Academy Press, 1998.
- [12] W.T. Penberthy, J.B Kirkland,.Niacin. In: J.W. Erdman, I.A. Macdonald, S.H. Zeisel, editors. Present Knowledge in Nutrition. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell, pp.293-306, 2012.

- [13] W.T. Penberthy, J.B Kirkland, Niacin. In: J.W. Erdman, I.A. Macdonald, S.H. Zeisel, editors. *Present Knowledge in Nutrition*. 10th ed. Washington, DC: Wiley-Blackwell, pp.341-342, 2012.
- [14] C.M. Rohde, H. DeLuca, Bone resorption activity of all-trans retinoic acid is independent of vitamin D in rats, *J Nutr*, 133(3), 777–783, 2003.
- [15] M.F. Sowers, R.B. Wallace, Retinol, supplemental vitamin A and bone status, *J Clin Epidemiol*, 43(7), 693–699, 1990.
- [16] G.S. Omenn, G.E. Goodman and M.D. Thornquist et al, Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease, *N Engl J Med*, 334(18), 1150–1155, 1996.
- [17] R.D. Semba, ‘The role of vitamin A and related retinoids in immune function’, *Nutr Rev*, 56(1 Pt. 2), 38–48, 1998.
- [18] S.N. Meydani, M. Meydani, J.B. Blumberg, et al, ‘Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects, A randomized controlled trial’, *JAMA*, 277(17), 1380–1386, 1997.
- [19] A.H. Maas, Y.T. Van der Schouw, D. Beijerinck, et al, Vitamin K intake and calcifications in breast arteries, *Maturitas*, 56(3), 273–279, 2007.
- [20] H. Ekelund, O. Finnstrom, J. Gunnarskog, B. Kallen, Y. Larsson, Administration of vitamin K to new born infants and childhood cancer, *Bmj*, 307(6896), 1993, 89–91.
- [21] D. Feskanich, P. Weber, W.C. Willett, H. Rockett, S.L. Booth, G.A. Colditz, Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study, *Am J Clin Nutr*, 69(1), 1999, 74–79.
- [22] K.I. Tsaion, Vitamin K-dependent proteins in the developing and aging nervous system, *Nutr Rev*, 57(8), 1999, 231–240.
- [23] H.T.Akkoyun, M.Bayramoğlu, S.Ekin, F.Çelebi, ‘D Vitamini ve Metabolizma İçin Önemi’, *Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg.*, 9(3): 213-219, 2014.

- [24] Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications". Chemistry & Biology. 21 (3): 319-29. March 2014. doi:10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
- [25] "Efficacy of fish intake on vitamin D status: a meta-analysis of randomized controlled trials". The American Journal of Clinical Nutrition. 102 (4): 837-47. October 2015. doi:10.3945/ajcn.114.105395.
- [26] Ş. Hatun, A. Bereket, A.S. Çalıkoğlu, B. Özkan, 'Günümüzde D vitamini yetersizliği ve rikets' Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 46, 224-241, 2003.
- [27] Glerup H., Mikkelsen K., Poulsen L., Hass E., Overbeck S., Thomsen J., Charles P., Eriksen F., 2000. Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. Journal of Internal Medicine, 247, 260-268.
- [28] L.A. Armas, B.W. Hollis., R.P. Heaney., Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 89, 5387-5391, 2004.
- [29] F. Gürdöl, E. Ademoğlu., Biyokimya. İkinci baskı. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., 2010.
- [30] M. Üstdal, L. Karaca, Y. Türköz , H. Testereci , S. Kuş, H. Paşaoğlu, Biyokimya. Medipres Matbaacılık Ltd. Şti. Malatya, 2003.
- [31] P. Terry, J.A. Baron, L. Bergkvist, L. Holmberg, A. Wolk, Dietary calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in women, Nutr Cancer, 43(1), PP. 39-46, 2002.
- [32] L. Rejnmark, P. Vestergaard, P. Charles, et al, No effect of vitamin A intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women, Osteoporosis Int, 15(11), 872-880, 2004.
- [33] "Vitamin D deficiency". The New England Journal of Medicine. 357 (3): 266-81. July doi:10.1056/NEJMr070553, 2007.
- [34] "Vitamin D". Office of Dietary Supplements, US National Institutes of Health. 12 Ağustos 2022. 9 Nisan 2021 tarihinde kaynağından arşivlendi. Erişim tarihi: 22 Şubat 2022.

- [35] R.P. Gullapalli, 'Soft Gelatin Capsules (Softgels)', Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI 10.1002/jps.22151, 2010.
- [36] R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn, 'Sunflower Oil', Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, pp. 721-722, 2009.
- [37] Margareth R.C. Marques,^{ab} Ewart Cole,^c Dale Kruep,^d Vivian Gray,^e Dennis Murachanian,^f William E. Brown,^a Gabriel I. Giancasproa, Liquid-filled Gelatin Capsules, Pharmacopeial Forum, Vol. 35(4) [July–Aug. 2009]
- [38] Almudena Naharros – Molinero, María Ángela Caballo-González, F. Javier de la Mata, , Sandra García-Gallego, Shell Formulation in Soft Gelatin Capsules: Design and Characterization, 2023 .<https://doi.org/10.1002/adhm.202302250>
- [39] A. Erge , Ö. Zorba, Jelatin ve Fizikokimyasal Özellikleri, Derleme Makale, Akademik Gıda 14(4), 431-440, 2016.
- [40] G. Deepak, K. Kamal, B. Ajay, K.K Mahesh, Soft Gelatin Capsules: Development, Applications And Recent Patents, International Research Journal of Inventions in Pharmaceutical Sciences Vol 2 Issue 3, 163-173, ISSN NO- 2321-7855, 2014.
- [41] H.I.Benza, W.L.L.Munyendo, 'A Review and Challanges in Soft gelatin capsules formulations for oral administration', International Journal of Pharmaceutical Review and Research, Volume 10, Issue 1, 2011.
- [42] B. Bhawna, S.S. Aggrawal, Pharmaceutical Technology Delhi Institute of Pharmaceutical Science and Research Sector – 3, Pushp Vihar New Delhi, PP 2, 18.
- [43] L.L. Augsburger, "Hard and Soft Gelatin Capsules," Chapter 11 in Modern Pharmaceutics, 3rd Edition, G. Banker and C.T. Rhodes (Editors), Marcel Dekker, Inc., New York, 1995 PP 44, 47.
- [44] Dr. Ali Javed, Dr. Kar RK, Dr. Alka Ahuja "Dosage form Design", 4th Edition, Published by Birla Publication Pvt. Ltd. Delhi, PP 45,56.
- [45] M.E. Aulton, "Pharmaceutics the science of dosage form design" 2nd Edition Published by Churchill Livingstone, pp 527, 2002.

- [46] Vegicaps Softgel Technologies People, facilities and technologies to deliver superior softgel solutions. Copyright Catalent Pharma Solutions, 2007.
- [47] R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, pp. 429-430, 2009.
- [48] Chiwele I et al. The shell dissolution of various empty hard capsules. Chem Pharm Bull 48: 951–956, 2000.
- [49] R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn, ‘Gelatin’ Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, pp. 278-281, 2009.
- [50] Molokhia AM et al. Effect of storage conditions on the hardness, disintegration and drug release from some tablet bases. Drug Dev Ind Pharm 1982; 8: 283–292.
- [51] P.C. Schmidt, W. Vortisch, ‘Influence of manufacturing method of fillers and binders on their tableting properties: comparison of 8 commercially available sorbitols.’ Pharm Ind 1987; 49: 495–503[in German].
- [52] K. Krogars et al. Development and characterization of aqueous amylose-rich maize starch dispersion for film formation. Eur J Pharm Biopharm 2003; 56(2): 215–221.
- [53] M.F. Cervera et al. Solid state and mechanical properties of aqueous chitosan-amylose starch films plasticized with polyols. AAPS Pharm Sci Tech 5(1): E15, 2004.
- [54] R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn, ‘Sorbitol’ Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, pp. 278-281, 2009.
- [55] Spiegel AJ, Noseworthy MM. Use of nonaqueous solvents in parenteral products. J Pharm Sci 52(10): 917–927, 1963.
- [56] J.W. Millard et al. Solubilization by cosolvents establishing useful constants for the log-linear model. Int J Pharm 245(1–2): 153–166, 2002.
- [57] R.C. Rowe, P.J. Sheskey, M.E. Quinn, ‘Glycerin’ Handbook of Pharmaceutical Excipients, Sixth Edition, pp. 283-285, 2009.
- [58] T. Nemlioğlu, ‘Bazı Anjiotensin Iı Antagonisti İlaç Karışımlarının Fotodiyot Dizi Dedektör Ve Kütle-Kütle Spektrometresi İle Sıvı Kromatografisinde Aynı Anda

Analizleri Ve Validasyonları', Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı, 2019.

- [59] Skoog DA, FJ Holler , Nieman Ta (1998). Principles of Instrumental Analysis. 5th Ed., Brooks/Cole Thompson Learning, USA.
- [60] R.J Hamilton, P.A. Sewel, P.A. (1982). Introduction to HPLC. 2nd Ed., Chapman and Hall, New York. 1-160.
- [61] M. Gümüştas, (2009). Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve kalsiyum kanal blokörü kombinasyonu ilaçların yüksek performanslı sıvı kromatografi yöntemi ile aynı anda analizi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Analitik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Ankara



ÖZGEÇMİŞ

İlk, orta ve lise öğrenimini İstanbul’da tamamladım. 2014 yılında girdiğim Yalova Üniversitesi Kimya ve Süreç Mühendisliği Bölümü’nden 2019 yılında mezun oldum. 2021 yılında Yalova Üniversitesi Kimya Mühendisliği Bölümü’nde Yüksek Lisans eğitime başladım. 2021 yılından beri İstanbul’da özel bir şirkette Kimya Mühendisi olarak çalışmaktayım.

TEZDEN TÜRETİLEN YAYIN VE ESERLER

Uluslararası Bildiri:

G. Deniz, M. Yılmazoğlu, ‘Development Of Oil Based Vitamin Compositions In Stable Soft Capsule Form’, 8th International Conference on Natural and Engineering Sciences, 21-23 Kasım, 2023.

DİĞER YAYIN VE ESERLER

M. Bugdayci, G. Deniz, C. Ziyreker, A. Turan, L. Oncel, ‘Thermodynamic modeling and production of FeCo alloy from mill scale through metallothermic reduction ‘ Engineering Science and Technology, an International Journal Volume 23, Issue 5, pp.1259-1265, 2020.

