

FABAD Farm. Bil. Der.
14, 164-174, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.
14, 164-174, 1989

Sert Jelatin Kapsüller İçinde Yarı Katı Matris Tipi Preparatların Hazırlanması

Tamer BAYKARA (*)
Nilüfer YÜKSEL (*)

Özet: *Son on yıl öncesine kadar, sert jelatin kapsüller, sadece katıların içlerine konduğu dozaj formları olmuşlar; ekonomik avantajlar, formülasyon kolaylığı gibi faydalar sağlamalarına rağmen yarı katı matris şeklindeki dolgu maddeleri için kullanılmamışlardır.*

Güçlü avantajları uzun zamandan beri bilinen yarı katı matrislerin ticari uygulamaları, onların imalat güçlükleri ile sınırlı olmuştur. Son gelişmelerden dolayı, bugün, termokap ve tiksokap formülasyon teknikleri ile uygun fiziksel özelliklere sahip yarı katı matrislerin hazırlanması ve sert jelatin kapsüllere dolunu mümkün olmaktadır.

Bu makalede, sert jelatin kapsüller içinde yarı katı matris tipi preparatların gelişimi, formülasyon teknikleri, kullanılan maddeler ve makineler hakkında bilgi verilmektedir.

(*) Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknolojik A.B.D., Ankara.

PREPARATION OF SEMI-SOLID MATRIX INTO HARD GELATIN CAPSULES

Summary: *Until the last decade, hard gelatin capsules have only been used for solid materials instead of being used for filling purposes as semi-solid matrix though they offer several benefits such as economy and easy of formulating when they are involved semi-solid matrix type.*

The potential usefulness of semi-solid matrix formulations application has long been recognised, but their commercial application was limited by manufacturing difficulties. Through recent advances, it is now possible to prepare semi-solid matrices possess convenient physical properties and to fill them into hard gelatin capsules.

Following subjects are explained in this article; development of semi-solid matrices into hard gelatin capsules, their formulation techniques with using materials and machines.

Keywords: *Semi-solid matrix, hard gelatin capsule, thixocap, thermocap, viscosity, surface tension.*

Başvuru Tarihi: 11.4.1988

Kabul Tarihi: 20.9.1988

GİRİŞ:

Jelatin kapsüller yaklaşık 150 yıldır kullanılmakta olan katı ilaç şekillerindedir. Jelatin kapsüller, bugün ilaç piyasasında;

- * Sert jelatin kapsüller (SJK),
- * Yumuşak jelatin kapsüller (YJK),

olmak üzere iki farklı şekilde bulunmaktadır. Bunlardan SJK'ler, kapak ve ana gövde olmak üzere iki parçadan oluşmuşlardır ve katı formda bulunan ilaç ve ilaç karışımları olan (toz, granüle, spansül, tablet v.s.) ana-maddelerin içlerine konması için kullanılmaktadırlar. YJK'ler ise gliserin, arabistan zımkı, polioller, sorbitol ve sakaroz gibi plastizerler içerirler ve tek parçadan oluşmuşlardır; içlerine sıvı, yarı katı formda bulunan (yağ, süspansiyon, merhem, emülsiyon, çözelti, pat v.s.) ilaç ve ilaç karışımlarının konması için kullanılmaktadırlar. Bu şekliyle jelatin kapsüller sadece katı oral dozaj formu olarak değil aynı zamanda ilacın içinde taşındığı bir kap olarak da görev yaparlar. Bunun bir örneği İngiliz Farmakopesinin 1973 baskısının "kartuş" ismiyle tanıtılmış olan bir SJK sınıfıdır. Kartuş, inhalasyonla tedavi için kullanılan toz haldeki etken maddeyi içeren, bir SJK'dür (1-3).

İki parçadan oluşan kapsüller ilk kez 1846 yılında bir Fransız eczacısı olan Jules Cesar Lehubey tarafından patent edilmiştir (3-4). 1892 yılında G. Pohl, şirketinin ürettiği SJK'lere yağlı ve eterik ekstraların veya benzeri maddelerin konabileceğini beyan etmiştir. Bu kapsüllerin dolumuna yardım etmek için de Tschanter, armut şeklindeki bir pipetten sıvı şeklin dol-

durulması sırasında kapsülleri yukarı doğru tutacak bir stand kullanımını önermiştir (Şekil 1). Ancak bu kullanım, özellikle sızma problemi nedeni ile gerçekleşmemiştir.

1933 yılında "Rotary-Die" (Dönen matris) yönteminin patent edilip işlerlik kazanmasıyla sızma problemi olmayan YJK'lerin üretimi sağlanmıştır. Bu da, farmasötik sanayinin katı maddeler için SJK'lere, akışkan ve yarı katı maddeler için ise YJK'lere yönelmesine sebep olmuştur (4, 5).

Akışkan ve yarı katı maddelerin YJK'lere doldurulup verilmesinin bazı esansiyel mahzurları mevcuttur (4, 6-8):

* Belli bir teknik bilgi ve teknolojik yönetime göre etken maddenin formülasyonunu ve doldurulmasını üstüne alan, bu konuda spesiyalize olmuş bir gruba ihtiyaç vardır.

* YJK imalatı SJK'e nazaran 2-3 kat daha fazla jelatin kullanılmasını gerektirmektedir.

* YJK'lerin dış boyutları diğerlerine nazaran daha büyük sapmalar göstermektedir.

Bunların yanısıra, diğer oral katı dozaj formları ile karşılaştırılan SJK'ler ise;

* Formülasyonlarının daha az kompleks ve bunun sonucunda daha güvenilir olması,

* Değişken faktörlerin az olması,

* Ürünün belirlenen özelliklere uygun olması,

* Seriden seriye tekrarlanabilirliğinin yani imalatın validasyonunun mümkün olması,

* Hasta tarafından tercih edilmesi, gibi avantajlar göstermektedir (9, 10).

Tüm bu nedenlerle, SJK'lere de akışkan ve yarı katı ilaçların konabilmesi imkanları araştırılmaya başlanmıştır. İlk kez, 1978 yılındaki Avrupa Kapsül Teknoloji Sempozyumunda taslağı çizilen bu görüş, son 10 yıldır gelişmektedir (11).

SJK'ler içine akışkan ve yarı katı ilaçların konmasıyla hazırlanan yarı katı matris (semi-solid matrix: SSM) tipi formülasyonların, geleneksel katı dozaj formlarına üstün olan bazı yönleri vardır (12-16):

1. Mekanik titremler sonunda katı madde karışımlarında görülen tabakasal ayrışmaların (segregasyon ve perkolasyon) meydana gelmesi söz konusu değildir.

2. Sıvı ve yarı katı ilaç ve farmasötik yardımcı maddelerin formülasyonlarının hazırlanma imkanları ortaya çıkmaktadır.

3. Zor çözünen ve bu nedenle biyoyararlılık problemleri olan etken maddelerin katı dispersiyon halinde verilmelerini sağlamaktadır.

4. Üretimde çapraz buluşma (cross-contamination) ve tozlaşma azalmaktadır.

5. Düşük dozlu, yüksek aktiviteye sahip etken maddeler için, birim dozun etken madde içeriğindeki değişimleri azalmaktadır.

6. Etken maddeyi hava nemi ve oksijeninden koruyarak preparatın kimyasal stabilitesini artırmaktadır.

7. Formülasyonlar basittir ve lu-

brikantlar, glidantlar, bağlayıcılar ve dağıtıcılar gibi fonksiyonel yardımcı maddelere ihtiyaç bulunmamaktadır.

8. İmalat yöntemi basit olarak karıştırma ve doğrudan doldurma işlemine indirgenmektedir.

9. Etken maddenin kontrollü salımını sağlamak için en basit yoldur.

10. Toksik etken maddeler için güvenilir imalatı sağlamaktadır.

Bunların dışında, SSM teknolojisinin işlemciye getirdiği diğer bir avantaj bulunmaktadır: Araştırma ve geliştirme safhasında karşılaşılan asıl problemlerden biri, deneyler (klini, stabilite, miktar tayini v.s.) için küçük miktarlarda dozaj şeklinin üretimidir. Pekçok formülasyon için bu küçük çaplı imalatın, aynı özellikleri oluşturmak üzere büyük çaplı imalata uyarlanması zordur. SSM teknolojisinde volumetrik pompalar kullanıldığından, küçük çaplı imalatta bir enjektör kullanılarak doldurulan ürün ile büyük çaplı imalatta pompa vasıtasıyla doldurulan ürün arasındaki fark küçüktür (15).

SJK'ler içinde SSM tipi formülasyonların hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler, diğer dozaj formlarında da yaygın olarak kullanılmaktadırlar ve bu nedenle geniş bir sahada kabul edilebilirliğe sahiptirler. Tablo 1'de bu maddelerin bir listesi verilmektedir (4, 8, 17-19). Yardımcı maddelerin seçimi, kullanılacak etken maddenin miktarı ve yapısına, ayrıca istenilen etken madde salım şekline göre olmaktadır.

Tablo 1: SSM tipi formülasyonların hazırlanmasında kullanılan yardımcı maddeler.

1. KOMPLEKS KİMYASAL MADDELER	
Bitkisel yağlar:	Yerfıstığı yağı, pamuk tohumu yağı, mısır yağı, fındık yağı, zeytin yağı, soya yağı.
Hidrojene edilmiş bitkisel yağlar:	Yerfıstığı yağı, hint yağı, hindistan cevizi yağı, pamuk tohumu yağı, humma yağı, soya yağı.
Bitkisel katı yağlar:	Karnavba mumu, kakao yağı.
Hayvansal katı yağlar:	Balmumu, lanolin ve türevleri, balık nefsi.
2. YAPISI BİLİNEN KİMYASAL MADDELER	
Hidrokarbonlar:	Sıvı parafin, katı parafin, vazelin, mikrokristal mumlar (ceresine, ozocerite).
Yağ asidi alkoller (12-18):	Lauril alkol, setil alkol, stearil alkol.
Yağ asitleri (12-18):	Laurik asit, miristik asit, stearik asit, palmitik asit.
Esterler:	Glikol stearatlar, izopropil miristat, etil oleat gibi.
Karışık esterler (yarı sentetik)	Sıvı, "Miglyol 812", "Labrafil" Katı, "Suppocire", "Witepsol"
Amidler, alkol veya yağ asidi amidleri:	Hindistan cevizi yağ asitlerinin dietanolamidi "Comperlan KD", etanol stearamid "Ciramide"
Metalik stearatlar:	Alüminyum di- ve tristearatların karışımı.
Silikonlar:	Sıvılar veya katılar.
Silika türevleri:	Bentonit, kolloidal silikon dioksit.
Poliyeten glikoller:	Molekül ağırlıkları 400-20000 arasında olanlar.

Bu yardımcı maddeler kullanılarak SSM tipi preparatların imalatında, SJK'lere akışkan sıvının doldurulması ve doldurulmuş sıvının hemen katılaşarak kapatıldıktan sonra kapak ile ana gövde arasında sızma yapmaması, sözkonusu olan problemlerdir. Bu iki sorunun beraberce çözümü

kavuşturulabilmesi için iki olgudan yararlanılmaktadır:

- * Tikotropi
- * Sıcaklıkla akışkanlığın değişmesi

Bilindiği gibi, jel halinde bulunan bazı makromolekül dispersiyonları veya çözeltileri üzerine bir kuvvet uy-

gulandığında sistem akıcı bir hal almaktadır. Kuvvetin uygulanmasına son verildiğinde sistem istirahat haline geçmekte, akışkan halini kaybetmekte, yani jelleşmektedir. Bu olaya "tikсотropi" denilmektedir. Makromoleküllü maddelerin pekçoğunun sahip olduğu bu özelliğten yararlanılarak etken maddelerin tikсотropik dispersiyonu birlikte hazırlanır. Bu dispersiyon karıştırılarak akıcı halde tutulup, doze edilip, doldurulur. Dolu işleminden sonra sistem katılaşarak stabil, sızmaya dirençli, jel matris yapısında bir ürün verir. Bu tür doldurma işlemine "TIKSOKAP" yöntemi denilmektedir.

İkinci yöntemde ise akışkan sistemin viskozluğunun sıcaklıkla değişmesinden yararlanılmaktadır. Yani, kapsül içeriği olan karışım, belli bir sıcaklıkta akışkan halde doze edilip, doldurulur. Oda sıcaklığında sistem hemen sertleşir, akışkan olmayan bir hal alır. Bu yöntemde de "TERMOKAP" yöntemi denilmektedir (12, 17, 20).

Pratikte en iyi formülasyonlar bu iki yöntemin birarada kullanılması ile hazırlanmaktadır. Bu durumda, sonuç ürün erime noktasına ulaşmaya kadar bir katıdır, erime noktasının üzerinde ise ürün sıvıdır, ancak, tikсотropik jel yapısı nedeniyle de halen hareketsizdir. Bu birleşik formülasyonlar, hem biyoyararlılık hem de fiziksel stabilite açısından optimum ürün özellikleri sağlamaktadır ve yardımcı madde seçiminde işlemciye büyük bir esneklik vermektedir (16).

SSM tipinde formüle edilen kütlelenin önemli fiziksel özellikleri;

* Viskozluğu,

- * Yüzey gerilimi,
- * Erime noktası,

olmaktadır. Bu değerler, genel olarak SSM tipi preparatların hazırlanmaları ve SJK'lere doldurulmaları sırasında, işlem koşullarına olan uygunluklarını göstermekteyken hazırlanma sırasında da saklamaya ne kadar dirençli oldukları konusunda fikir vermektedir (4, 13, 21).

SJK'ler içinde SSM tipi formülasyonların imalatında yararlanılanlar tikсотkap ve termokap yöntemlerinin her ikisinde de yardımcı maddeye etken madde ilave edilmeden önce ve sonra viskozluğun ölçülmesi;

* Etken madde-yardımcı madde oranlarının dengelenmesini,

* Kapsüller içine doldurma işlemi sırasında uygun akış özelliklerini,

* Dozaj homojenitesini,

* İşlem geçerliliği açısından büyük çaplı üretimdeki tekrarlanabilirliği,

* Saklama sıcaklıklarında, kapsüllerden sızma olmayacak yeterli viskozluğun temin edilmesini,

sağlamaktadır (21, 22).

Özellikle tikсотkap formülasyonların hazırlanmasında viskozluk ölçümü, daha fazla öneme sahip olmaktadır. Bu nedenle, zeytinyağı, PEG 400 ve 600, yerfıstığı yağı, Labrafil 1944 CS, Miglyol 812 gibi bir sıvıya; balmumu, aerosil, stearik asit, setil alkol, parafin, balık nefsi ve molekül ağırlığı 4000'den büyük PEG'ler gibi kıvam verici bir maddenin ilavesi ile elde edilen tikсотropik özellikteki yardımcı madde karışımlarının viskozlukları önceden ölçülmekte ve uygun viskozlukta olanları seçilmektedir.

Tiksotropik karışımların seçimini etkileyen diğer bir faktör de karışıma ilave edilecek etken maddenin yapısıdır. Sıvı ve güçlü etkiye sahip bir etken madde ilave edilecekse, bu maddenin birim dozu düşük olduğundan tiksotropik yapıyı etkilemeyecektir. Ancak, yüksek dozda sıvı bir etken madde kullanılacaksa, tiksotropiyi oluşturmak için bu etken maddeye sadece kıvam verici bir yardımcı madde ilavesi yeterli olacaktır.

Bir SJK'nin üstüste geçen kapak ve ana gövde kısımları arasında içeriğin sızıntısı ihtimalinin viskozluk dışında diğer bir belirtisi de yüzey gerilimidir. SJK'ler içine tiksotropik dolum ortamı ile ilgili olarak Cuine ve Françoisé (8) tarafından alınan patente, uygun tiksotropik karışımlar için 20°C'ta, 450 dönüş/dakika hızda rotasyon tipi viskozimetrede ölçülen (RVI) vistozitenin 500-5000 cp tercihen 1000-3000 cp olduğu ve yüzey geriliminin ise 20°C'ta, 20 dyn/cm, tercihen 30 dyn/cm'den daha yüksek olduğu bulunmuştur.

SSM tipi peraparatların diğer bir önemli özellikleri erime noktalarıdır. Çoğu durumda viskozluğu değiştirebileceği ve sızmaya sebep olabileceği için hazırlanan preparatın erime noktasının, saklama sıcaklığından daha yüksek olması gerekmektedir. Erime noktası özellikle sıcaklıkla akışkan hale getirilerek içeriğin kapsüle doldurulma işleminin yapıldığı termokap yönteminde önem kazanmaktadır; termokap formülasyonlar, erime noktası 37°C'tan düşük olanlar ve erime noktası 37°C'tan yüksek olanlar şeklinde sınıflandırıl-

maktadırlar. Erime noktası, vücut sıcaklığından düşük olan formülasyonlarda, yüksek sıcaklıklarda saklama sözkonusu olduğunda içeriğin sızma riski ortaya çıkar ki, bu durumun tik-sokap ve termokap olarak belirtilen iki yöntemin birarada kullanılmasıyla bertaraf edilebileceği daha önce belirtilmişti. Erime noktası, vücut sıcaklığından yüksek olan formülasyonlarda ise etken maddenin salımı birkaç faktörle sınırlanacaktır. Bu faktörler;

* Etken maddenin sudaki çözünürlüğü,

* Yardımcı maddelerin hidrofilik/lipofilik dengesi (HLB),

* Yağlı maddeler için sindirim işlemi,

şeklinde ifade edilmektedir.

SSM tipi formülasyonlardan etken maddelerin salımı üzerine yapılan çalışmalarda, en önemli faktör olarak formülasyonun HLB değeri bulunmuştur (12, 15, 17, 21, 23). Matrisi oluşturan hidrofilik ve lipofilik maddelerin oranları değiştirilerek veya amfifil maddeler kullanılarak etken madde salımının programlanma olasılığı bulunmaktadır. Aynı zamanda, bu maddeler vasıtasıyla etken maddenin çözünürlük durumu ile ilgili problemler de bertaraf edilmektedir.

Amfifil maddelere örnek olarak "Simulsol"ler ve "Gelucire"ler verilebilir. Simulsol'ler polioksietilenmiş yağ asidi alkolleridir, yapılarındaki oksietilen moleküllerinin sayısı ve HLB değerlerine göre farklılandırılmaktadırlar. Erime noktaları nispeten düşüktür, genellikle 40°C'ur ve daha

çok deri preparatlarında kullanılmaktadırlar (21). SSM tipi preparatların hazırlanmasında üzerlerinde daha fazla çalışılmış olan Gelucire'ler karışık esterleri içeren yarı sentetik yardımcı maddelerdir. Bunlar, HLB değerleri ve erime noktaları ile ayırdedilmektedir (24). Geniş bir sahada değişen HLB ve erime noktası değerlerine sahip Gelucire'lerden amaca uygun olarak seçilen bir veya ikisi ile etken madde, termokap yöntemine uygun olarak SJK'lere doldurulmaktadır.

SJK'lerden toz etken maddelerin salımında kontrol edici adım, içerik formülasyonudur (25). Yapılan invitro çalışmalar, yarı katı dolun maddelerinin, kapsül iskeletinin dağılma zamanını önemli derecede geciktirdiğini göstermiştir (4). Dolayısıyla, SSM içeren kapsüllerden etken madde salımında da kontrol edici adım, içerik formülasyonu olacaktır. Uygun HLB değeri ve erime noktasına sahip yardımcı madde/etken madde seçimi, istenene yakın salım hızlarına sahip, aşınabilir ya da aşınmayan matrislerin oluşmasını sağlar. Aşınabilir tipte matrislerden etken madde salımı, çözünme hızı ile sınırlı iken aşınmayan tipte matrislerden etken madde salımı, difüzyon hızı ile sınırlı olmaktadır.

SSM tipi preparatların SJK'ler içine doldurulması:

SJK'lere SSM tipi preparatların doldurulması için kullanılan makineler, geleneksel toz doldurma makinelerinde yapılan değişikliklerle oluşturulmuşlardır. Büyük çaplı imalat için uygun bir sistemin, geleneksel makinalardan farklı özellikleri şunlardır

(12, 17):

1. Geniş bir viskozite aralığında ürünler için uygun karıştırma sistemi ve büyük hacimli bir tank.

2. Termokap karışımların işlenebilmesi ve çalışılan tiksokap karışımların gerektiğinde, viskozluğunun düşürülmesi için bir ısıtma sistemi.

3. Ayarlı miktarda sıvı dozlama pompası.

4. Soğutma ve dolu kapsülleri toplamak için uygun bir sistem.

Bu şekilde oluşturulan makineler ile çeşitlerine göre, saatte 3000'den 10000'e kadar değişen sayıda SJK doldurulabilmektedir.

SSM tipi preparatların teknolojisine bağlı olarak, formülasyon teknikleri dışında sızmayı önlemek için geliştirilen diğer bir sistem de, SJK'lerin dolun işleminden sonra mühürlendiği makinalardır. Mühürleme işlemi, kapsüllerin iki parçalarının birleşme yerlerine uygulanan bir bandrolden ibarettir (26, 27).

Sonuç:

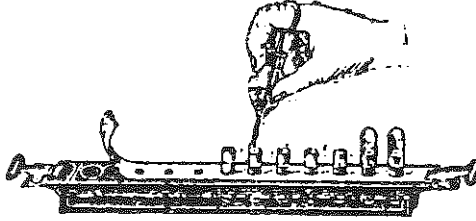
SSM tipi preparatlar üzerinde halen araştırmalar devam etmektedir. Araştırmaların yapıldığı konuların bir bölümünü, SSM tipi preparatların uygulanabileceği özel durumlar oluşturmaktadır (15). Bir diğer konu ise sindirim enzimlerinin etkisi nedeniyle, özellikle lipofilik formülasyonlarda invitro/in vivo iyi korelasyonun kurulabilmesidir. Bu konu ile ilgili olarak Fuehrer (28) tarafından lipofil maddelerin absorpsiyonları, çözünürlükleri ve lipidlerin

başlıca absorpsiyon yeri olan ince barsakların kolloid ortam koşulları

gözönüne alınarak invitro modeller geliştirilmiştir.

KAPSÜLLERİN DOLDURULMASI İÇİN STOND

Oppeln de, Tschanter sert jelatin kapsüllerin doldurulması için yeni bir stand tanıtıyor (Pharm. Zeit.). İki tahta parçası, birbirleri arasında küçük bir mesafe olacak şekilde paralel olarak yerleştirilmiştir; üst kısım delinmiş ve yalnız şekilli uygun açıklıkların yapıldığı bir kağıt şerit ile örtülmüştür. Boş kapsüller, alt taraftaki tahta parçasına dayanacak şekilde, kağıttaki açıklıklar ve üst tahta parçasındaki deliklerden geçirilmektedir.



Böylece kapsüller kolayca doldurulmalarına izin verecek yeterli sıklıkta tutulmuş olacaktırlar. Bu en iyi olarak işaret parmağının içinden geçtiği yüzüğü taşıyan sivri uçlu bir çubuk vasıtasıyla iç tarafla iç tarafta kapatılan deliği olan, armut şeklindeki bir pipetle (sıvılar için) sonuçlandırılmaktadır; bu alet vasıtasıyla sıvının akışı kolaylıkla ayarlanabilmektedir.

Şekil 1: Kapsüller içine sıvıların doldurulması için Tschanter'in patentinden bir özet (Phar. J., 1896).

Kaynaklar

1. Jones, B.E., Törnblom, J. - F.V., "Gelatin capsules in the pharmacopoeiae", Pharm. Acta Helv., 50, 33-45, 1975.

2. İzgü, E., Genel-Endüstriyel Farmasötik Teknoloji-II, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1983.

3. Jones, B.E., Turner, T.D., "A century of commercial hard gelatin capsules", Pharm. J., 213, 614-616, 1974.

4. François, D., Jones, B.E., "Making the hard capsule with the soft

centre", Mfg. Chem. Aerosol News, 37, 37-39, 1979.

5. Die Kapsel, Zeitschrift der Fa. R.P. Scherer GmbH, Eberbach/Neckar, Heft 28 (Nov. 1971) und Heft 37 (März 1980).

6. Hoechst U.K. Limited, "Improvements in and relating to pharmaceutical dosage forms", British Patent No 1, 572, 226, 1980.

7. Djimbo, M., Moës, A.J., "Release of drugs formulated as hard pastes filled into hard gelatin capsules. Part I. Physical properties and in vitro

testing", *J. Pharm. Belg.*, 39, 36-42, 1984.

8. Lilly Industries Limited, "Thixotropic filling medium for hard gelatin capsules", *British Patent* N° 1, 590, 864, 1980.

9. Pellegrini, M., "Quality control of hard gelatin capsules", *European Capsule Technology Symposium*, Vienna, October 27-29, 1986.

10. Controulis, J., "Hard gelatin capsules - New developments from capsugel", *Drug. Dev. Ind. Pharm.*, 11, 585-590, 1985.

11. François, D., Jones, B.E., "The hard capsule with the soft centre", *European Capsule Technology Symposium*, Constance, p. 55-61, held between, 11-13 October, 1978.

12. Duffield, A., "Liquid filling into hard gelatin capsules", *European Capsule Technology Symposium*, Vienna, October 27-29, 1986.

13. Chatham, S.M., "Bases used in semi-solid matrix formulations", *European Capsule Technology Symposium*, Vienna, October 27-29, 1986.

14. Walker, S.E., Ganley, J.A., Bedford, K., Eaves, T., "The filling of molten and thixotropic formulations into hard gelatin capsules", *J. Pharm. Pharmacol.*, 32, 389-383, 1980.

15. Elanco Qualicaps, *Semi-Solid Matrix Formulation*, EQ/87/1.

16. McTaggart, C., Wood, R., Bedford, K., Walken, S.E., "The eval-

uation of an automatic system for filling liquids into hard gelatin capsules", *J. Pharm. Pharmacol.*, 36, 119-121, 1984.

17. Elanco, *The Hard Capsule With The Soft Centre*, Société Chimique Française RC Nanterre B 609 849 153 delta Strasbourg, printed in France.

18. Cuiné, A., Mathis, C., Stamm, A., François, D., "Das Einbringen viskoser Lösungen von Aktivstoffen in Hartgelatine kapseln", *Pharm. Ind.*, 40, 654-657, 1978.

19. Cuiné, A., Mathis, C., Stamm, A., François, D., "Mise en gélules de solutions visqueuses de principes actifs. I. - Etudes Préliminaires-Excipients", *Labo-Pharm. Probl. Tech.*, 274, 222-227, 1978.

20. Fahrig, W., Hofer, U., *Die Kapsel: Grundlagen, Technologie und Biopharmazie einer modernen Arzneiform/ (Symposium "Die Kapsel in Offizin u. Industrie", 1981, Braunschweig)*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1983.

21. Bowtle, W.J., Lucas, R.A., Barker, N.J., "Formulation and process studies in semi-solid matrix capsule technology", *Fourth International Conference on Pharmaceutical Technology*, (Paris, APGI, June 3-5, 1986), 5, 80-89, 1986.

22. Mathis, C., Heimendinger, J., "Essais de programmation de la libération des principes actifs a partir de gélules avec des excipients pateux", *Fourth International Conference on Pharmaceutical Tech-*

nology, (Paris, APGI, June 3-5, 1986), 5, 90-98, 1986.

23. François, D., Denmat, A., Waugh, A., Woodage, T., "The in vitro and in vivo availability of phenylpropanolamine from oil/paste formulations in hard gelatin capsules", **Pharm. Ind.**, 44, 86-89, 1982.

24. Gattefossé, **Puts Liquid Formulations into Hard Gelatin Capsules**. Gattefossé Corporation, printed in U.S.A.

25. Jones, B.E., "Disintegration of hard gelatin capsules", **Acta Pharm. Suecica**, 9, 261-263, 1972.

26. Jones, B.E., "Practical advances in two piece gelatin capsules", **Mfg. Chem.**, January 27-31, 1987.

27. Elanco Qualicaps, **Quali-seal, Capsule Sealing Machine**, designed and produced by Bell Carter Elliot Richards Limited, Basingstoke, England.

28. Fuehrer, A., "The in vitro measurements of drug release from semisolid matrix formulations", **European Capsule Technology Symposium**, Vienna, October 27-29, 1986.

*Yalan dört nala gider; gerçek adım adım yürür,
fakat gene de vaktinde yetişir.*

Japon Atasözü