

283887

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
İLİK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**KAPLANMIŞ TABLET TİPİ DİPİRİDAMOL
PREPARATLARI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ**

Ecz. Ercüment BARLAS

ANKARA - 1984

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KAPLANMIŞ TABLET TİPİ DİPİRİDAMOL
PREPARATLARI ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Ercüment BARLAS

Rehber Öğretim Üyesi: Prof.Dr.A.Atillâ HINCAL

ANKARA - 1984

Yaptığım bu çalışmayı yöneten ve bana her yönden yardımcı olan rehber hocam Sayın Prof.Dr. A.Atilla Hıncal'a teşekkürü borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Sayın Dr. Yılmaz Çapan'a şükran borçluyum.

Çalışmalarımda yakın ilgilerini esirgemeyen Sayın Doç.Dr. Süheylâ Kaş'a ve Sayın Doç.Dr. Murat Şumnu'ya teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada kullandığım Dipiridamolü sağlayan Sigma ve Yurtoğlu firmalarına, Avicel PH 101 ve Laktoz Fast Flo.'yu sağlayan Foremost-Foods firmasına, LHPC'ü sağlayan Edward Mendell firmasına, maddemin x-ışınları analizini yapan Hacettepe Üniversitesinden Jeoloji Yüksek Mühendisi Sayın A. Ümit Tolluoğlu'na ve tezimin hazırlanması sırasında bana yardımcı olan tüm bölüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak çalışmalarım boyunca ve tezimin hazırlanmasında bana destek olan anneme, babama ve kardeşlerime burada şükranlarımı sunmak isterim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No.</u>
GİRİŞ ve AMAÇ	1
I. TANIMLAR	3
II. KALİTEDEKİ FARKLİLİĞİN KAYNAKLARI.....	5
II.1. Üretimden Önce Yapılan Kontroller.....	7
II.1.1. Gereçlerin Kontrolü.....	7
II.1.1.1. Etken Maddenin Kontrolü.....	11
II.1.1.2. Yardımcı Maddeler.....	13
II.1.1.2.1. Dolgu Maddeleri.....	15
II.1.1.2.2. Bağlayıcılar.....	16
II.1.1.2.3. Kaydırıcılar.....	16
II.1.1.2.4. Dağıtıcılar.....	17
II.1.1.2.5. Renk Maddeleri.....	17
II.1.1.2.6. Lezzet Düzeltici Maddeler.....	18
II.1.1.2.7. Tatlandırıcı Maddeler.....	19
II.1.1.2.8. Kaplama Maddeleri.....	19
II.1.1.3. Ambalaj Malzemeleri.....	20
II.1.1.4. Üretim Öncesinde Yapılan Diğer Kontroller.....	22
II.2. Üretim Sırasında Yapılan Kontroller....	24
II.2.1. İstatistiksel Kalite Kontrolü.....	33
II.2.1.1. Normal Sıklık Dağılımı.....	35
II.2.1.2. Kalite Kontrol Diyagramları.....	38
II.2.1.2.1. Ölçülebilir Değişkenler için Kontrol Diyagramları.....	40
II.2.1.2.2. Özellikler için Kontrol Diyagramları	42
II.2.1.3. Örnekleme Yöntemleri.....	45
II.2.1.4. Çalışma Karakteristiği Eğrisi.....	48

Sayfa No.

II.3. Üretim Sonrasında Yapılan Kontroller....	49
II.3.1. Çözünme Hızı Kontrolü.....	53
II.3.1.1. Çözünme Hızı Kuramları.....	54
II.3.1.2. Çözünme Hızı Tayin Yöntemleri.....	57
II.3.1.3. Çözünme Hızına Etki Eden Faktörler..	62
III. DİPİRİDAMOL HAKKINDA GENEL BİLGİLER.....	64
III.1. Özellikleri.....	64
III.2. Tanınması.....	65
III.3. Tayin Yöntemleri.....	65
III.3.1. Teşhis Yöntemleri.....	65
III.3.2. Miktar Tayini Yöntemleri.....	66
III.4. Stabilitesi.....	66
III.5. Farmakolojik Özellikleri.....	67
IV. DENEYSEL.....	70
IV.1. Araç ve Gereçler.....	70
IV.1.1. Kullanılan Maddeler.....	70
IV.1.2. Kullanılan Aletler.....	71
IV.1.3. Çalışılan Tablet Tipi Dipiridamol For- mülleri.....	72
IV.1.3.1. Piyasadan Toplanan Şeker Kaplı Tab- letler.....	72
IV.1.3.2. Önformülasyonu Yapılan Tablet For- mülleri.....	72
IV.2. Yöntem ve Deneyler.....	73
IV.2.1. Etken Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar	73
IV.2.1.1. Dipiridamolün Standardizasyonu.....	73
IV.2.1.1.1. Erime Derecesi Tayini.....	73
IV.2.1.1.2. Saflık Tayini.....	73
IV.2.1.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi.....	73

IV.2.1.1.2.2. İnfra Red Analizi.....	74
IV.2.1.1.2.3. Erime Derecesi.....	74
IV.2.1.1.3. Dipiridamolün Spektroskopik Özellikleri.....	74
IV.2.1.1.3.1. İnfra Red Spektrumu.....	75
IV.2.1.1.3.2. Ultra Viyole Spektrumu.....	75
IV.2.1.1.3.3. Miktar Tayini.....	75
IV.2.1.1.3.4. Kalibrasyon Eğrisi.....	76
IV.2.1.1.3.5. X-Işınları Difraksiyonu.....	77
IV.2.1.2. Dipiridamolün Stabilitesi.....	77
IV.2.2. Formülasyon Çalışmaları.....	78
IV.2.2.1. Etken Madde Dozunun Seçimi.....	78
IV.2.2.2. Yardımcı Maddelerin Seçimi ve Miktarları	78
IV.2.2.3. Toz Karışımlarının Hazırlanması.....	78
IV.2.2.4. Toz Karışımları Üzerinde Yapılan Kontroller.....	79
IV.2.2.4.1. Görünür Dansite Tayini.....	79
IV.2.2.4.2. Vuruş Dansitesi Tayini.....	79
IV.2.2.4.3. Akış Özelliklerinin İncelenmesi.....	79
IV.2.2.5. Tablet Basımı.....	81
IV.2.3. Dipiridamolün Piyasa Preparatları ve Hazırlanan EB4 Kodlu Tablet Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	81
IV.2.3.1.Şeker Kaplı Tabletlerden Dipiridamolün İnce Tabaka Kromatografisi ile Teşhisi.....	82
IV.2.3.2.Miktar Tayini.....	82
IV.2.3.3.Fiziksel Kontroller.....	82

Sayfa No.

IV.2.3.3.1. Çap-Kalınlık Kontrolü.....	82
IV.2.3.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü.....	83
IV.2.3.3.3. Sertlik Kontrolü.....	83
IV.2.3.3.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü.....	83
IV.2.3.3.5. Dağılma Zamanı Kontrolü.....	83
IV.2.3.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü.....	84
IV.2.3.3.6.1. Çözünme Ortamı.....	84
IV.2.3.3.6.2. Çözünme Hızı Hücresi.....	84
IV.2.3.3.6.3. Deneyin Yapılışı.....	86
IV.2.3.3.6.4. Verilerin Değerlendirilmesi.....	86
V. BULGULAR.....	89
V.1. Etken Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar....	89
V.1.1. Saflık Tayini.....	89
V.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi ile Tayin...	89
V.1.1.2. Erime Derecesi Tayini.....	90
V.1.2. Spektrofotometrik Özellikleri.....	90
V.1.2.1. Infra Red Analizi.....	90
V.1.2.2. Ultra Viyole Analizi.....	91
V.1.2.2.1. Kalibrasyon Eğrisi.....	92
V.1.2.3. X-Işınları Analizi.....	93
V.1.3. Dipiridamolün Stabilitesi.....	94
V.2. Formülasyon Çalışmaları.....	96
V.2.1. Yardımcı Maddelerin Seçimi.....	96
V.2.2. Toz Karışımları Üzerinde Yapılan Kontroller	97
V.2.3. Tablet Basımı.....	98

	<u>Sayfa No.</u>
V.3. Dipiridamolün Piyasa Preparatları ve Hazırlanan EB4 Kodlu Tablet Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	100
V.3.1. Etken Maddenin İnce Tabaka Kromatografisi ile Tayini.....	100
V.3.2. Miktar Tayini.....	101
V.3.3. Fiziksel Kontroller.....	103
V.3.3.1. Çap-Kalınlık Kontrolü.....	103
V.3.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü.....	103
V.3.3.3. Sertlik Kontrolü.....	103
V.3.3.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü.....	106
V.3.3.5. Dağılma Zamanı Kontrolü.....	107
V.3.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü.....	107
V.3.3.6.1. Çözünme Profili.....	107
V.3.3.6.2. Sonuçların Kinetik Değerlendirilmesi.	109
V.3.3.6.3. Sonuçların İstatistiksel Değerlendirilmesi.....	117
V.3.3.6.4. Çözünmenin Verimi Değerlendirilmesi..	117
VI. TARTIŞMA.....	120
VI.1. Saflık Tayini Sonuçlarının Değerlendirilmesi.	121
VI.2. Etken Maddenin Stabilitesine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi.....	121
VI.3. Etken Madde ve Hazırlanan Toz Karışımlarının Reolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi...	123
VI.3.1. Yığın Açısının Değerlendirilmesi.....	123
VI.3.2. Akış Zamanının Değerlendirilmesi.....	125
VI.3.3. Görünür Dansitenin Değerlendirilmesi.....	125
VI.3.4. Sıkışabilirliğin Değerlendirilmesi.....	126

VI.4. Piyasa Preparatlarından Etken Maddenin Stabilitesinin Değerlendirilmesi.....	127
VI.5. Dipiridamol İçeren Piyasa Preparatları ve EB4 Kodlu Tabletlerde Miktar Tayinine İlişkin Bulguların Değerlendirilmesi.....	128
VI.6. Dipiridamolün Piyasa Preparatları ve Hazırlanan EB4 Kodlu Tabletle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi.....	128
VI.6.1. Çap-Kalınlık Kontrolü.....	128
VI.6.2. Ağırlık Sapması Kontrolü.....	129
VI.6.3. Sertlik Kontrolü.....	130
VI.6.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü.....	131
VI.6.5. Dağılma Zamanı Kontrolü.....	132
VI.6.6. Çözünme Hızı Kontrolü.....	133
ÖZET	140
SUMMARY.....	142
KAYNAKLAR.....	144

GİRİŞ ve AMAÇ

Havan eczacılığının yaygın olduğu dönemlerde kontrol işlemleri genellikle sadece üretimde kullanılacak olan hammaddeler üzerinde yapılmakta, doz ayarlaması, geçimsizliklere meydan verilmemesi, preparatın üretim kurallarına uygun bir şekilde hazırlanması dışında, son ürünün kalitesi üzerinde etkili olabilen birçok unsur göz önüne alınmamaktaydı. Ancak ilaç üretiminde endüstrileşme aşamasına geçilmesi, otomasyon ve ileri imalat teknolojisinin kullanılmaya başlanması beraberinde "kalitenin sağlanması" kavramının da gelişmesine ve yerleşmesine neden olmuştur. Günümüzde bu kavram birçok endüstri dalında daha kaliteli ve ekonomik bir imalat yapmaya, rekabetin artmasına olanak sağlarken ilaç endüstrisi gibi sağlıkla ilgili önemli bir endüstri dalında bunların yanı sıra vicdani ve hatta yasal bir yükümlülük haline gelmiştir.

Hayat kurtarma, sağlığı koruma veya düzeltme amacı ile kullanılan ilacın üretiminde diğer endüstri dallarına oranla çok daha katı kurallarla çalışmak, son ürünün kalitesinde etkili olabilecek en ufak bir hata kaynağını dahi en aza indirmek veya ortadan kaldırmak zorunludur.

İlaç imalatında rol alan herkese "kalite" kavramı aşılmalı, "kalitenin sağlanması sistemi" iyi organize edilmiş bir grup tarafından yürütülmeli ve ilaçta kalitenin tek olduğu hiçbir zaman unutulmamalıdır.

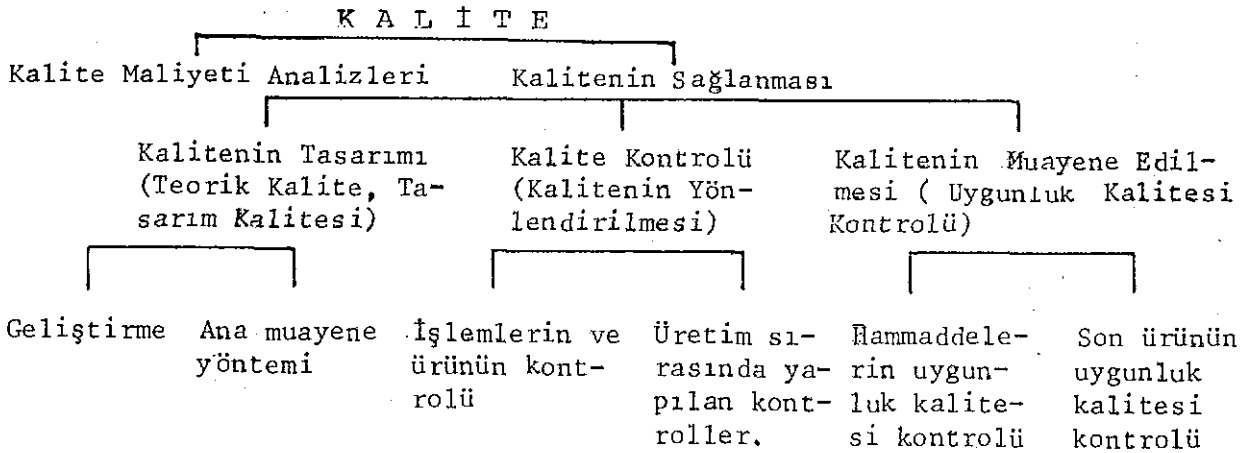
Anjina pektoris ve tromboembolik bozuklukların tedavisinde kullanılan dipiridamolün absorpsiyon ve biyoyararlanım sorunları olduğu bilinmektedir(1). Bu nedenle bu çalışmada dipiridamol içeren iki piyasa preparatı ve kendi laboratuvar şartlarımızda hazırlanan formülasyonların uygunluk kalitesi kontrolü yapılmış ve bunların in vitro çözünme profillerinden hareketle ilacın in vivo yararlanımı hakkında bir fikre sahip olunabileceği düşünülmüştür. Bu amaçla çözünme hızı deneyinden elde edilen verilerin mevcut kinetik yöntemlerden katı ilaç şekilleri için en uygun olduğu düşünülenlere uygulanması ve sonuçların değerlendirilmesi planlanmıştır. Böylece aynı etken maddeyi taşıyan değişik formülasyonların karşılaştırılmalarında en uygun istatistiksel değerlendirme ve tanımlamaya ulaşılmak istenmiştir.

Bu çalışmada ayrıca dipiridamolün stabilitesi üzerinde kromatografik ve polarografik bir çalışma yapılmış ve belirli bir sıcaklıkta ve gün ışığında değişik pH'ların etken maddenin stabilitesi üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada etken madde stabilitesi kinetik olarak da incelenmiştir.

I. TANIMLAR

Amerikan Endüstri Eczacıları Birliğine göre bir ilacın kalitesi o ilacın dolaylı veya dolaysız emniyet, etkinlik ve kabul edilebilirliğinde rol oynayan faktörlerin toplamıdır(2). Diğer bir deyişle bir ilacın kalitesi o ilacın tanınma, içerik, saflık ve diğer kimsayal, fiziksel veya biyolojik özellikleri ya da imalat yöntemi tarafından belirlenen karakteristiğidir(3).

Kalite iki ana unsurdan oluşmuştur (Şekil 1): Kalite maliyeti analizleri ve kalitenin sağlanması (3). Kalite maliyeti analizleri konumuz dışında olduğundan burada üzerinde durulmayacaktır. Şekil 1'den de görüldüğü gibi kalitenin sağlanması üç kısımdan oluşmaktadır.



Şekil 1: Kalitenin ana unsurları.

Tasarım kalitesi etken madde hakkındaki verilerin (kimyasal, farmakolojik, toksikolojik v.b.) ışığı altında verilmiş yolu, dozaj şekli ve dozun seçimini (bu seçim yapılırken etken maddenin biyoyararlılığı, arzulanan etki süresi ve hızı, hastanın yaşı v.b. faktörler gözönünde tutulur), yardımcı madde ve ambalaj malzemelerinin seçimi, bunların alınacağı firmaların saptanması, etken maddenin stabilitesi gibi temel faktörler gözönüne alınarak imalat yönteminin seçimi ve ilacın dış etkilerden korunması, emniyeti, hasta tarafından kolay alınabilmesi ve güven veren markanın belirlenmesi gibi elemanları içerir. Tasarım kalitesi varılabilecek en üst kalite düzeyidir (Kalite düzeyi, kantitatif olarak ifade edilen kalitenin varabileceği üstünlük derecesi olup kalite özelliklerinin değerleri tarafından belirlenir) (2-4).

Kalite kontrolü veya kalitenin yönlendirilmesi son ürünün istenilen kalite düzeyini sağlaması için tasarım kalitesinden sonra kalite analizi sonuçlarını da kullanarak yöntemlerin planlanması, idare edilmesi ve düzeltilmesidir. Kalite kontrolü üretim sırasında yapılan kontroller, yöntem ve ürün kontrollerinden oluşur(3).

Uygunluk kalitesi kontrolü, üretim sonrası elde edilen ürünün ve satın alınan hammaddelerin kalitesinin tasarım kalitesine uygunluğunun araştırılması, diğer bir deyişle serinin olası değerinin seçilmiş olan örneğin gerçek değerinden hareketle belirlenmesi işlemidir(2-4).

II. KALİTEDEKİ FARKLİLİĞİN KAYNAKLARI

Üretilen etken madde ve dozaj şekillerinin çeşitliliği, işlemlerin büyüklüğü ve karmaşıklığı ve kullanılan donanım ve imalat işlemleri işletmeden işletmeye değişir. Farmasötik bir ürünün imalinde birbirini takip eden birçok işlem bulunur. Son ürünün kalitesi üzerinde işte bu herbir işlemin bir miktar etkisi olacaktır. O halde ham maddelerin alımından üretimin çeşitli safhalarına, ambalajlamadan ürünün kabul edilmesine kadar olan süre boyunca ciddi hataların ortaya çıkabileceği açıktır. Diğer yandan hata riski formülasyonda kullanılan gereç sayısı arttıkça, işlemler daha karmaşık bir hal aldıkça ve yapılan işin boyutları genişledikçe artar. Tablo 1'de imalat sırasında ürünün kalitesinde farklılıklara neden olan genel kaynaklar verilmiştir (3,5,6). Bu olumsuz etkileri en aza indirmek veya ortadan kaldırmak için gereç kontrolü, iyi imalat uygulaması, ambalajlamanın kontrolü, otomasyon ve istatistiksel örnekleme yöntemlerinin gerekli olduğu ortadadır(5). İşte bu nedenle, ürünün kalitesini etkileyen söz konusu bu kaynaklar üretimden önce, üretim sırasında ve üretimden sonra sürekli kontrol altında tutulmaya çalışılmalıdır(3). Kontrol işlemlerinde kullanılan standartlar farmakopeler ve bunlara yetkili ve uzman kişilerce yapılan eklerde verildiği gibi üretici firmanın kendi oluşturduğu standartlar da olabilir. Resmi standartlar ilaç tüketicisini koruma amacı taşıdığından bu standartların ürünün etkinliği ve emniyeti açısından

TABLO 1: İmalat sırasında ürünün kalitesinde farklılıklara neden olan genel kaynaklar

FARKLILIĞIN KAYNAĞI	ÖRNEK
1. Maddeler	<ul style="list-style-type: none"> a. Aynı maddeyi satan firmalar arasındaki farklılıklar b. Aynı firmadan satın alınan seriler arasındaki farklılıklar c. Serinin kendi içindeki farklılıklar.
2. Makinalar	<ul style="list-style-type: none"> a. Aynı işlemde kullanılan makinaların farklılığı b. Donanımın ayarlanmasındaki farklılık c. Eskime ve yanlış bakım.
3. Yöntemler	<ul style="list-style-type: none"> a. Hatalı işlemler b. Eksik işlemler c. İhmaller
4. Çalışanlar	<ul style="list-style-type: none"> a. Uygun olmayan çalışma koşulları b. Eksik eğitim ve anlaşılma c. İlgisizlik ve ani ve büyük ruhsal değişiklikler d. Dürüst olmama, aşırı yorgunluk ve dikkatsizlik.
5. Para	<ul style="list-style-type: none"> a. Ürünün satış fiyatı ile kalitenin sağlanması programının maliyeti arasındaki ilişki. b. Devamlı olarak aynı standartlara sahip mal üretmenin maliyeti.
6. İdare	<ul style="list-style-type: none"> a. Üst düzey kararlar b. Bir karışıklığa meydan vermemek için idari bölümler arasında sorumluluğu dağıtmak.

Önemli olan fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerden oluşması istenir. Üretici firmanın kendi oluşturduğu standartları kullanmasına elde edilen ürün resmi standartlara da uyduğu sürece izin verilir (7,8). Zaten bu standartlar resmi standartlardan daha katıdır ve spesifikasyonlardan sapmaya daha dar bir sınır içinde izin verir(9). Şekil 2'de böyle bir kontrolün sağlanması için gerekli sistem verilmiştir (2).

II.1. ÜRETİMDEN ÖNCE YAPILAN KONTROLLER

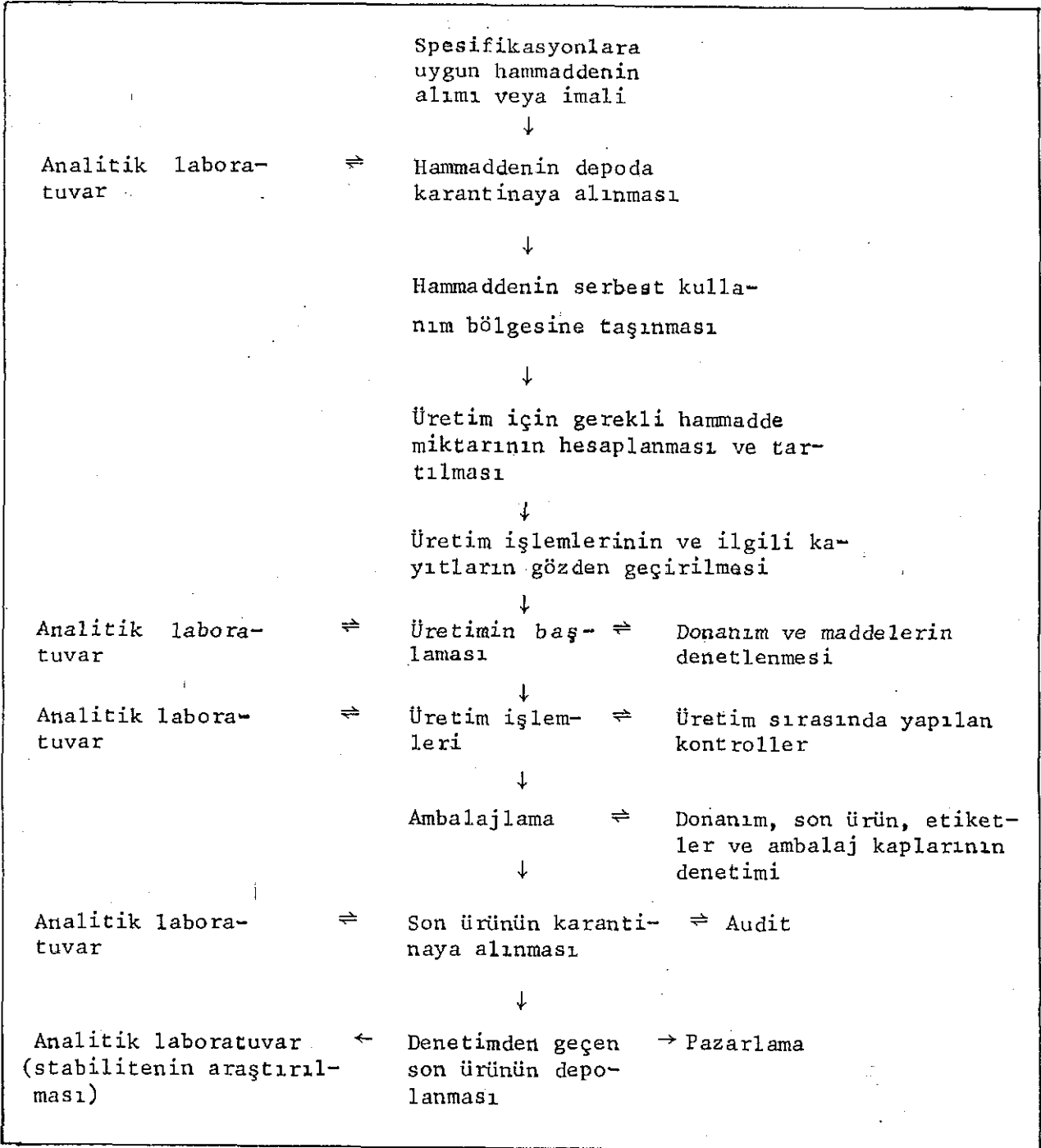
Bu bölümde gereçlerin, yani etken maddelerin, yardımcı maddelerin ve ambalaj malzemelerinin kontrolü açıklanacaktır.

II.1.1. GEREÇLERİN KONTROLÜ

Kontrol edilmesi gerekli gereçler sonuçta elde edilen dozaj şeklinin fiziksel bir parçası olabileceği gibi granülasyon veya kaplama sırasında kullanılan bir çözücü de olabilir. O halde bu başlık altına etken maddeler, yardımcı maddeler, ambalajlamada kullanılan gereçler ve her türlü basılı ambalaj malzemesi girmektedir (5).

Etken ve yardımcı maddelerin, ambalaj malzemelerinin alımı, kontrol edilmeleri ve depolanmaları uygun bir sistem dahilinde yapılmalıdır(5).

Son üründe bulunup bulunmadıklarına bakılmaksızın ilaç imalatında kullanılan bütün gereçler önce tanıma reak-



Şekil 2: Kalitenin sağlanması için gerekli sistem

siyonlarına tabi tutulmalı sonra da uygun bir şekilde depolanıp gerekli diğer kontrol ve test işlemlerinden geçirilmelidirler. Malzemenin kaynağına, alım, test ve dağıtım işlemlerine ait kayıtlar ile tanıma, saflık, kalite ve kullanılacağı sırada kirlilik içermediğine dair kayıtlar özenle tutulmalıdır. Belirli bir süre sonunda kalitesinde herhangi bir değişiklik olup olmadığının kontrolü için ise depolanacak olan etken veya yardımcı bütün hammaddeler için ikinci bir test tarihi belirlenmelidir (5,10).

Son üründe bulunan kirlilikler satın alınan etken veya yardımcı maddelerden ileri gelebileceği gibi imalat veya ambalajlama sırasında da karışmış olabilir Bu nedenle etken veya yardımcı maddelerin kontrolü satın alınma işlemi ile başlar, üretim ve ambalajlama işlemleri süresince devam eder(5).

Hammadde (etken veya yardımcı madde) spesifikasyonlarının geliştirilmesinde aşağıdaki şu konular araştırılmalı ve belirlenmelidir (10).

- a) Ham maddelerin seriden seriye aynı özelliklere sahip olarak üretilebilirliklerinin sağlanması için hangi kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerin kritik olduğu,
- b) Satın alınan veya üretilen her seri ham maddenin değerlendirilmesi için hangi kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerin kullanılması gerektiği,

- c) Hammadde özelliklerinin değerlendirilmesinde kullanılacak olan test yöntemleri ve kabul edilebilir sapmaların sınırı,
- d) Eğer hammadde bir başka firmadan satın alınıyorsa satıcı firmanın devamlı aynı kalitede mal sağlayıp sağlayamadığı.

Hammadde spesifikasyonlarının kesin bir terminoloji ile, tam olarak ve test yöntemlerinin detaylarını, kullanılacak olan aletlerin tipini, örnek alma şeklini içerecek şekilde yazılması gereklidir.

Üretici firmadan satın alınan bütün hammaddelerden gerekli örnekler alınmalı, bunlar kontrol edilmeli ve alınan maddeler uygun bir şekilde depolanmalıdır. Bu arada yapılan testler sonucu gerekli spesifikasyonları taşımadığı bulunan maddeler yok edilmeli, test için ayrılan bütün örnekler saklanmalı ve bütün bu işlemlere ait kayıtlar özenle tutulmalıdır. Pratikte, ilaç imalatçısı satın alınan hammaddeleri fiziksel olarak gözle muayene ettikten ve seri numarasını kontrol ettikten sonra kullanım için serbest bırakılincaya kadar karantinaya alır (6,10). Hammaddelerden örnekler standart örnekleme yöntemlerine göre alınır ve yazıldığı şekilde analiz edilmek üzere kalite kontrol laboratuvarına gönderilir. Kabul edilirse maddeler karantinadan çıkarılıp serbest kullanım bölgesine gönderilir ve üzerine parça numarası, madenin ismi, seri numarası, serbest bırakıldığı tarih, ikinci

test tarihi yazılıp yetkili kişinin imzası atılır. Aynı maddeler, kullanılmaları sırasında da gerekli spesifikasyonları taşıyıp taşımadıklarını kontrol etmek için tekrar analiz edilirler. Ayrıca test işlemleri için gerekli miktarın en azından iki katı kadar madde ileri bir tarihte yapılacak olan testler için ayrılmalı ve bu örnekler en azından 7 yıl süre ile saklanmalıdır. Onaylanmış maddeler en eski maddenin en önce kullanılacağı şekilde bir rotasyona tabi tutulmalıdır. Gerekli spesifikasyonları taşımadığı bulunan hammaddeler kabul edilen maddelerden ayrılmalı, üzerlerine kabul edilmediği yazılmalı ve satın alındığı firmaya gönderilmeli veya derhal yok edilmelidir. Belirli aralıklarla yerinde yapılan gözlemlerle satıcı firmanın spesifikasyonlara uygunluğunun araştırılması ve firmanın bu yönde desteklenmesi hammaddelerin kalitelerinin sağlanması için yerinde bir tutum olacaktır. Böylece iyi temizlenmemiş donanım veya çevre temizliğinin iyi yapılmamasına bağlı çapraz kirlenme önlenecektir. Çünkü spesifikasyonlar genellikle çalışılan madde ile ilgisi olmayan kirliliklerin varlığını kontrol etmek üzere belirlenmemişlerdir ve bu tür kirlilikleri ortaya çıkaramayabilirler(10).

II.1.1.1. ETKEN MADDENİN KONTROLÜ

Etken maddeler kullanılmadan önce test edilmeli ve arzulanan spesifikasyonları (kalite ve saflık gibi) taşıyıp taşımadıkları belirlenmelidir. Hiçbir madde tamamen saf değildir, çok az da olsa elde edilmeleri sırasında oluşan yan ürün-

ler veya daha sonradan oluşan parçalanma ürünleri şeklinde safsızlıklar içerir. Bu nedenle yüksek bir saflık düzeyi sağlamak için kabul edilebilir safsızlık düzeyi dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Günümüzde maddelerin saflık kavramı artık optik izomerler ve kristal şekillerine kadar genişlemiştir(5).

İlaç imalatçısı hazırlayacağı dozaj şeklindeki etken maddeyi genellikle kendi imkanları ile üretir. İmalatçı tarafından etken maddenin sentezi, izolasyonu, tanınması ve saflaştırılması konularında kazanılan tecrübe ve yetenek gerekli saflığı sağlamak için kimyasal işlemler üzerinde sıkı kontrollerin yapılmasına imkan verir. Ayrıca değişik yer, zaman ve kişilerce hazırlanmış olan etken maddelerin aynı kalitede olup olmadıklarının anlaşılabilmesi için bu maddelerin bazı spesifikasyonları taşıyıp taşımadıkları araştırılır. İşte bu spesifikasyonlar da özel olarak hazırlanmış standart referansların taşıdıkları spesifikasyonlardır. Bu amaçla etken maddeler üzerinde fiziksel, kimyasal veya biyolojik testler yapılır (5).

Tablet imalatında kullanılan etken maddelerin birbirlerinden çok farklı özellikler göstermesi bu maddeler üzerinde yapılacak olan testlerin özetlenmesini olanaksız kılmaktadır. Ancak ortak olarak bütün etken maddelerde yapılması gerekli en önemli test saflık kontrolüdür. Bu test ile değişik firmaların ürettiği aynı etken maddeden en saf olanının seçilip, daha güvenilir ve etkili bir dozaj şeklinin hazırlana-

bilmesi mümkün olmaktadır. Genel olarak etken maddelerde saflık oranının % 97 den az olmaması istenir. Normal olarak bir etken maddenin spesifikasyonları tanım, çözünürlük, tanınma, erime aralığı, kurutmada kayıp, yakmada kalan artık, özel metal testleri, her maddenin sentez yöntemi ile ilgili olan spesifik safsızlıklar ve miktar tayininden oluşur. Miktar tayin yöntemleri genellikle kimyasaldır. Ancak sözü edilen bu testler en az düzeyde olup belirli bazı tabletlerdeki etken maddelerin daha özel birtakım spesifikasyonları taşıyıp taşımadıkları da araştırılmalıdır. Bütün bu testlerin gereği gibi yapılabilmesi için çok sayıda alet ve gelişmiş bir laboratuvara ihtiyaç vardır. Farmakolojik ve mikrobiyolojik tayinler ve emniyet testi için de daha az alete ihtiyaç duyulmamaktadır. Belirli bazı tabletlerde yüksek saflıkta ve özellikleri iyi belirlenmiş bir etken madde kullanılsa dahi spesifikasyonlara partikül büyüklüğü, kristalin biçimi ve kristal ve amorf şekiller gibi diğer özelliklerinde ilave edilmesi gereklidir. Bu özelliklerin her biri sonuç dozaj şeklinin etkinliği ve emniyeti üzerine etkiyebilir (10).

II.1.1.2. YARDIMCI MADDELER

Yardımcı maddeler dozaj şeklinin etken madde dışında kalan kısmını oluştururlar. İnert olarak kabul edilen bu maddeler etken madde ile etkileşmeleri ve dozaj şeklinin fiziksel özelliklerini ve üretimi etkilemeleri nedeniyle ürünün kalitesini düşürebilirler. İstenmeyen bu etkileri önlemek için

yardımcı maddelerin standartlarla uyum içinde olup olmadığı dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Kaydırıcılar, dolgu maddeleri, tamponlar, bağlayıcılar, antioksidanlar, dağıtıcılar ve kaplama maddeleri gibi yardımcı maddeler genellikle, sattığı maddeler belirli spesifikasyonları taşıyan diğer bir firmadan satın alınır. Yardımcı maddeler temiz ve uygun bir şekilde etiketlenip ambalajlanmış kaplarda bulunmalıdır(5, 11).

Satıcı firmanın imkanları ve yaptığı kontroller hakkındaki bilgi genellikle sınırlı ve eksiktir. Bu durum özellikle dışalım yolu ile elde edilen yardımcı ve etken maddeler için geçerlidir. Bu nedenle ilaç imalatçısı çoğu zaman satıcı firmanın doğruluğuna ve kalite anlayışına güvenmek zorundadır. Ancak satıcı firmanın, imalatçı firmanın eğitilmiş elemanlarınca denetlenmesi kısmen de olsa yarar sağlar ve bu yolla satın alınacak olan maddelerin kaliteleri hakkında değerli bilgiler elde edilir(5).

Maddeler imalatçı firmaya geldikten sonra, laboratuvar testlerinden önce kalite kontrol görevlisi tarafından incelenir. Bu incelemede etiketlenmenin doğru olup olmadığı, kap üzerinde seri numarasının bulunup bulunmadığı, satıcı firmanın maddeyi uygun bir kaba koyup koymadığı, taşıma sırasında belirgin bir hasar olup olmadığı kontrol edilir. Gözle yapılan bu kontrollerde ayrıca maddenin eldeki listelerde bulunan tanımlamalara uyup uymadıkları, yani gerekli spesifikas-

yonları taşıyıp taşımadıkları, farklı kaplar arasında tekdüzelik bulunup bulunmadığı ve kirlilik, özellikle örnekleme ve diğer testlerde ortaya çıkmayabilen büyük kirlilikler içerip içermediği de gözlenmelidir. Bu kontroller içeriğin sadece üst kısımlarında değil iç ve alt kısımlarında da yapılmalıdır. Gözle yapılan bu incelemelerden sonra kaplardan belirli bir örnekleme yöntemine göre uygun örnekler alınır(1,11,12).

Yardımcı maddeler; dolgu maddeleri, bağlayıcılar, kaydırıcılar, dağıtıcılar, renk maddeleri, lezzet düzeltici ve tatlandırıcı maddeler ile kaplama maddeleri başlıkları altında incelenecektir.

II.1.1.2.1. DOLGU MADDELERİ

Tablet formülasyonlarında kullanılan dolgu maddelerinden bazıları laktoz, sakkaroz, kaolin, sodyum klorür, dikalsiyum fosfat, kalsiyum sülfat ve kalsiyum karbonattır. Manitol ve kristalin sorbitol sıklıkla çiğneme tabletlerinde kullanılırlar(10).

Tablet ağırlığının büyük kısmını genellikle dolgu maddeleri oluşturur. Bu nedenle dolgu maddelerinin renk, koku, yabancı madde içerip içermemesi gibi fiziksel özellikleri özellikle son ürün kaplanmamış, beyaz bir tablet ise en az kimyasal saflıkları kadar önemlidir. Dolgu maddelerinin diğer önemli spesifikasyonları partikül büyüklüğü, tozun tekdüzeliği, ağır metal içeriği, nem içeriği ve birim ağırlıktaki mikroorganizma sayısıdır(10).

II.1.1.2.2. BAĞLAYICILAR

Bağlayıcı olarak su, alkol, nişasta peltesi (% 10-18), jelatin çözeltileri (% 10-20), kitre zamkı (% 1-3), sodyum aljinat, metilselüloz etilselüloz, karboksimetilselüloz, polietilen glükol 4000 veya 6000 ve povidon kullanılır(10).

Basım sırasında tabletlerde toplama ve yapışmaya neden olmayacak bir granülenin hazırlanmasında kullanılan bağlayıcının bağlama kuvveti önemlidir. Viskozite ölçümü gibi uygun bir testle bu özellik belirlenebilir. Bağlayıcılarda yapılan diğer fiziksel ve kimyasal testler yabancı madde içerip içermedikleri, yakmada kalan artık, pH ve birim ağırlıktaki mikroorganizma sayısıdır(10).

II.1.1.2.3. KAYDIRICILAR

Kaydırıcı olarak en sık kullanılan maddeler magnezyum stearat, kalsiyum stearat, talk, stearik asit, nişasta, mineral yağ, sodyum klorür, sodyum benzoat, δ , ϵ -lösin ve karbovaks 4000 veya 6000 dir(10).

Kaydırıcılar ince toz (100 mesh veya daha ince) halinde kullanıldıklarında en etkilidirler. Partikül büyüklüğünün kesin olarak ve tercihan ileri tekniklerle saptanması önerilir. Sudaki çözünen bir kaydırıcı kullanılıyorsa kaydırıcının sudaki çözünürlüğü belirlenmelidir. Ağır metaller, nem içeriği, erime aralığı ve birim ağırlıktaki mikroorganizma

sayısının belirlenmesi de, özellikle bir mineral olan talk için önemlidir. Formülde talk varsa kullanılacak olan talkın kurşun, arsenik ve asbestos içeriğinin Food and Drug Administration (FDA)'ın verdiği sınırlar içinde olup olmadığı kontrol edilmelidir(10).

II.1.1.2.4. DAĞITICILAR

Günümüzde kullanılan bazı dağıtıcılar kurutulmuş mısır veya patates nişastası, metil selüloz, sodyumkarboksimetil selüloz, aljinik asit, mikrokristalin selüloz gibi selüloz türevleri ve bazı zamlardır(10).

Dağıtıcıların yabancı madde içerip içermedikleri (özellikle nişastalar gibi bitki kaynaklı olanlarda), nem içerikleri, viskoziteleri, ağır metal içerikleri ve nişastalar ve aljinik asit için birim ağırlıktaki mikroorganizma sayısı belirlenmelidir. Çok sayıda yardımcı madde üzerinde yapılan analizler sonucu mikrobiyolojik kirlenmenin en çok nişastada olduğu bulunmuştur(13). Ayrıca USP'ye göre nişastanın nem içeriğinin % 14 ten çok olmaması gerekir. Ancak piyasada nem içeriği düşük olan (% 5) nişastalar da bulunmaktadır(10).

II.1.1.2.5. RENK MADDELERİ

Tabletlerin renklendirilmesinde Food, Drug and Cosmetic (FDC)'ce onaylanmış ve sertifika verilmiş suda çözünür boyalar veya bunlara karşılık gelen laklar kullanılabilir.

Tabletlerin farklı renklerde olmaları tanınmalarını kolaylaştırır. Gıda ve ilaçlarda kullanılan renk maddeleri FDA'ca tesbit edilip onaylanır ve kullanım alanları ve miktarları ile ilgili bazı sınırlamalar getirilir. Ayrıca FDA insanlar için kullanılacak olan boya maddelerinin her seri numarasına ayrı bir sertifika verip kullanımını serbest bırakır. Renk maddelerinde yapılan testler tanınma testleri, toplam uçucu madde, ağır metaller, suda çözünmeyen madde, sentezden ileri gelen safsızlıklar, arsenik, kurşun ve toplam renktir. Lak analizlerinde bunlara ilave olarak klorür, sülfat ve inorganik madde de aranır(10).

II.1.1.2.6. LEZZET DÜZELTİCİ MADDELER

Bir tabletteki kötü tat ve kokuyu maskelemek için lezzet düzeltici madde veya uçucu yağın alkolle hazırlanmış çözeltisi kuru granüle üzerine püskürtülebileceği gibi lezzet düzeltici madde kuru halde de tabletin bileşimine ilave edilebilir. Kötü tat ve kokuyu düzeltici kuru maddelerin kalitesinin sağlanması için bu maddelerin su içeriklerine kesin bir sınır konulmalıdır. Aynı nedenle lezzet düzeltici kuru maddeler ağız sıkı kapatılmış kaplarda ve aşırı sıcaktan uzakta saklanmalı ve nem içerikleri 6 ayda bir kontrol edilmelidir (10).

Bu maddelerde genellikle refraktif indeks, özgül ağırlık, çözünürlük ve varsa alkol içeriği belirlenir. Ayrıca herbir lezzet düzeltici madde için farklı olan gaz-likit

kromatogramları satıcı firmanın spesifikasyonlara sürekli uyup uymadığını ortaya çıkaracaktır(10).

II.1.1.2.7. TATLANDIRICI MADDELER

En çok kullanılan tatlandırıcı maddeler mannitol, laktoz, kristalin sorbitol ve sakkarin, sodyum sakkarin, kalsiyum sakkarin gibi yapay tatlandırıcılardır. Çiğneme tabletlerinde sıklıkla kullanılan mannitol veya kristalin sorbitol hem dolgu maddesi hem de tatlandırıcı görevi görür(10).

Tatlandırıcı maddelerin analizinde, sentez sırasında oluşan yan reaksiyonlara bağlı safsızlıkların (örneğin, laktozda furfuralaldehit, sorbitolde indirgen ve toplam şeker, mannitolde indirgen şeker aranması) bulunup bulunmadığının kontrolü esastır. Tatlandırıcı maddelerde genellikle su içeriği, ağır metaller, yakmada kalan artık, arsenik ve spesifik çevirme, erime aralığı, selenyum ve hemen karbonize olabilen bileşikler gibi diğer özel testler yapılır(10).

II.1.1.2.8. KAPLAMA MADDELERİ

Şeker kaplama formülasyonlarında kullanılan maddeler esas olarak arsenik içermeyen şellak, şeker, akasya, jellatin, nişasta, kalsiyum karbonat, talk, beyaz balmumu ve karnauba mumudur. Film kaplamada ise povidon, metil ve etil selüloz, karboksimetil selüloz, selüloz asetat ftalat, doğal zamklar ve polietilen glikoller, metanol ve metilen klorür gibi susuz çözücüler kullanılır. Yağ ve yağ asitlerinin ka-

raşımları, şellak ve selüloz asetat ftalat ise genellikle enterik kaplamada kullanılırlar(10).

Kaplama maddelerinde genellikle yabancı madde, nem içeriği, erime aralığı, pH, gerekiyorsa viskozite, arsenik, ağır metaller, asit indisi, yağlar ve yağ asitleri için sabunlaşma ve iyot indisi ve birim ağırlıktaki mikroorganizma sayısı belirlenir(10).

II.1.1.3. AMBALAJ MALZEMELERİ

Ambalaj malzemeleri iki ana grupta incelenebilir. İlk grubu ilaçla devamlı temasta olan kap ve kapaklar oluşturur. İkinci grupta ise ilaçla doğrudan teması olmayan etiket, prospektüs ve karton kutular yer alır (5,10). O halde kaplar, ilaçları muhafaza eden ve onlarla doğrudan temasta olan veya olabilen gereçler olarak tanımlanabilir(10).

Kaplar içerdikleri dozaj şekilleriyle, onların doz, kalite ve saflıklarını belirli spesifikasyonların dışına çıkaracak şekilde fiziksel veya kimyasal olarak etkileşmemelidirler. İçeriklerinin ışıktan etkilenmemesi için kaplara ait bazı spesifikasyonlar (İyi kapalı, sıkı kapalı ve dört ayrı tipte cam kaplar) ve testler verilmiştir(10).

Kaplar için olan spesifikasyon ve test yöntemleri kap içindeki ürüne dayalı olarak hazırlanmıştır. Kapların spesifikasyonları geliştirilirken göz önünde bulundurulması gerekli özellikler şunlardır(10).

Üretime başlamadan önce fizik çevrenin ve üretimde kullanılacak olan donanımın bir önceki üretime ait artıklardan tamamen temizlenmesi gerekmektedir. Aksi durumda en son üretilen dozaj şeklinde bir önceki üretime ait safsızlıklara rastlanması kaçınılmaz olacaktır. Antibiyotikler, üretimleri sırasında ve öncesinde çapraz kirlenmeye bağlı bir safsızlığın doğuracağı ciddi tehlikelerden dolayı ilaç imalatında çok dikkatli ve temiz çalışmayı gerektiren bir etken madde grubudur. Örneğin penisilin ile kirlenmiş bir başka ilacı olan ve penisiline allerjisi olan bir hastada ölümle dahi sonuçlanabilen ciddi allerjik reaksiyonlar görülebilir.

Fizik çevre; donanım ve gereçlerin, etken maddeler, yardımcı maddeler, paketlenme, etiketlenme ve diğer işlerde kullanılacak olan basılı malzemeler arasında satın alınmadan ürünün pazarlanmasına kadar olan süre boyunca çapraz kirlenmeyi önleyecek şekilde yerleştirilmesine olanak sağlayacak kadar geniş olmalıdır. Uygun aydınlatma, havalandırma, ısı ve nem sağlanabilmelidir (5, 10, 12, 15, 16, 18, 19).

Kullanılan aletler uygun boyutta ve aynı özelliklere sahip olarak üretilebilir olmalıdır. Yüzeyleri inert olmalı, kullanılan maddelerle etkileşmemeli, onları absorbe etmemeli (5, 15) ve en azından haftada bir defa kontrol edilmelidirler (16, 20).

Başarılı bir kalite sağlama programı için bir diğer ölçüt ise personelde kalite bilincinin oluşturulmasıdır. Bu

nedenle kaliteli bir ürün elde edilmesinde üretim, ambalajlama ve kontrol birimlerinde çalışan personelin uygun seçimi, eğitimi ve yönlendirilmeleri çok büyük önem taşır(4,5,12,15,21).

II.2. ÜRETİM SIRASINDA YAPILAN KONTROLLER

Üretim sırasında yapılan kontrol işlemlerinin yapısı ve kapsamı hernekadar firmadan firmaya değişirse de bu işlemlerin ana kısımları belirlidir. Üretim planlama bölümü üretime geçilmeden önce çalışılacak formülü ve tanıma numarası, ürünün adını, bütün maddelerin ad ve miktarları ile birlikte üretimde takip edilecek olan yolu, alınacak önlemleri, kullanılacak aletleri, üretimin seri numarasını ve yapılacak kontrolleri içeren bir çalışma belgesi yayınlar(5,12).

Üretim bölümünce doldurulmuş malzeme istek fişlerine göre depodan üretimde kullanılacak olan malzeme çekilir. Malzeme depodan çıkarken ve üretim bölümüne girişinde kontrol edilir. Üretim sırasında maddelerin ilavesi yetkili kişinin onay ve imzası ile olur. Kullanılan madde ve yapılan işler adım adım üretim planlama bölümünce yayınlanan çalışma belgesinde işaretlenir. Standart işlemlerden herhangi bir sapma, sapmanın küçük veya büyük oluşuna bakmadan, derhal üretimden ve kontrolden sorumlu kişilere bildirilmelidir(5).

Ürün kalitesinin üretimin çeşitli basamaklarında denetlenmesinde üretim sırasında yapılan kontroller büyük rol oynar. Bu kontrolleri denetlemekle görevli kişi hazırladığı

raporu doğrudan kalite kontrol bölümüne göndermelidir(10). İşlemleri kontrol etmek, yürütmek, gözden geçirmek ve gerektiğinde işlemleri iyileştirmek için değişiklikler önermek üretim bölümünde görevli kalite kontrol denetleyicisinin sorumluluklarıdır(5).

Üretim sırasında yapılan kalite kontrolünün birinci amacı kaliteyi etkileyebilecek olan bütün ürün özelliklerinin izlenmesi ve hataların önlenmesidir(5).

Tabletlerde üretim sırasında yapılan kalite kontrolleri aşağıda sıralanmıştır(5,7,8,10,22).

- a) Etken madde içeriğinin kontrolü,
- b) Önceden belirlenmiş zaman aralıklarında ağırlık sapması ve çap-kalınlık kontrolü,
- c) Önceden belirlenmiş zaman aralıklarında veya en azından üretimin başında, ortasında ve sonunda dağılma zamanı, sertlik ve ufalanma-aşınma kontrolü,
- d) Çözünür tabletlerde çözünme zamanının kontrolü,
- e) Tabletlerin gözle veya uygun olan diğer bir şekilde muayenesi ve özürlü olanların ambalajlamadan önce ayıklanması.

Tabletlerden fizyolojik yararlanımı etkileyen faktörlerden birisi de etken madde içeriğidir. Tabletlerin olması gerekenden daha az etken madde içermeleri veya tabletler arasında etken madde içerikleri açısından büyük farklar olması bu

nedenle istenmeyen bir durumdur. Tabletlerin etken madde içerikleri arasındaki bu fark formülasyondaki etken madde yüzdesi azaldıkça artacaktır(23). Böyle bir sakıncanın ortadan kaldırılması ve bu farklılıkların belirli sınırlar içinde kalmasını sağlamak için T.F.1974 (24), U.S.P. XX(25), B.P. 1973(26) ve diğer birçok farmakope etken madde miktarlarının etiketinde yazılı miktarların belirli bir yüzdesi kadar fazla veya az olmasına izin vermektedir. U.S.P. XX(25) ve B.P.73(26) de ayrıca içerik tekdüzeliğinin kontrolü için birer yöntem de verilmiştir. Bu iki yöntem arasındaki fark U.S.P XX'deki yöntemin ortalama etken madde miktarı olarak etikette yazılı olan miktarı, B.P 73'teki yöntemin ise örnek ortalamasını kabul etmesidir(23). Ancak etken madde stabil değilse, pazarlanan ürünün raf ömrü içinde spesifikasyonlara uygunluğun sürdürülebilmesi için dozaj şekline etiketinde yazılı miktarın belirli bir yüzdesi kadar fazladan etken madde ilave edilir (27). Tablet üretimi sırasında, özellikle tedavi indeksi dar olan etken maddeler için, tabletlerde etken madde miktarlarının kontrol edilmesi gerekir.

Tabletlerde çap ve kalınlık kontrolü kumpas veya mikrometre ile yapılır. Kalınlık üretim sırasında dikkatli bir biçimde kontrol edilmelidir. Tablet kalınlığı basım hızına olduğu kadar, uygulanan basım kuvvetine ve kullanılan granülenin yoğunluğuna bağlı olarak da, tablet ağırlığında bir farklılık olmadığı halde değişebilir. Kalınlık sadece birbirinin aynı görünüşte tablet elde edilmesinde değil, aynı zaman-

da ambalajlamada sorun çıkarmaması açısından da önem taşır. Farklı kalınlıklarda tablet içeren bir serinin ambalajlanmasında, tabletlerin şişeye sığmaması, tablet sayma aletinin yanılmasına bağlı olarak farklı sayıda tabletin şişelenmesi gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Tablet kalınlığı için tabletin büyüklüğüne bağlı olarak \pm % 5 sapmaya izin verilir(28). Ayrıca çap/kalınlık oranınının 4'e eşit olup olmadığının araştırılması gerektiği de belirtilmiştir(29).

Tabletlerde çap ve kalınlık kontrolü konusunda T.F. 1974'te (24) herhangi bir kayıt yoktur. B.P. 1973(26) bu kontrolleri sadece kaplanmamış tabletlere uygular. Çapları 12.5 mm'yi aşan tabletler için \pm % 3 sapmaya izin vermiştir.

Bir tabletin ağırlığı etiketinde yazıldığı kadar etken madde taşıyan granülenin ağırlığıdır. Tabletlerin ağırlığı mührenin hacmi ile ayarlanır. Bu nedenle üretime geçilmeden önce mühre hacmi istenilen tablet ağırlığını elde edinceye kadar azaltılır veya arttırılır. Üretime geçildikten sonra ise başlangıçta ayarlanan ağırlıktan bir sapma olup olmadığı sürekli kontrol edilir(28).

T.F. 1974(24) ve B.P. 1973(26)'de ağırlık sapması kontrolü 20 tablet üzerinden yapılır. Önce 20 tabletin hepsi birden tartılır. Buradan ortalama tablet ağırlığı bulunur sonra 20 tablet teker teker tartılır. İki tabletin ortalama tablet ağırlığından sapması Tablo 2'de verilen en az (A) yüzde oranından veya hiçbir tabletin en çok (B) yüzde oranından fazla olmamalıdır.

TABLO 2: T.F. 1974 ve B.P. 1973'e göre tabletlerde ağırlık sapması sınırları

ORTALAMA AĞIRLIK	% SAPMA	
	A	B
80 mg veya daha az	±10	±15
80 mg - 250 mg	± 7.5	±12.5
250 mg'dan daha fazla	± 5	±10

N.F. XV (30) ve U.S.P.XX(25)'de de ağırlık sapması kontrolü 20 tablet üzerinden yapılır. Önce 20 tabletin hepsi birden tartılır. Buradan ortalama tablet ağırlığı bulunur. Sonra 20 tablet teker teker tartılır. İki tablettten fazlası Tablo 3'de verilen yüzde değerden, hiçbir tablet ise bu yüzde değerinin iki katından fazla sapma göstermemelidir.

Tabletlerde ağırlık ve çap-kalınlık kontrolü genellikle üretimin başında, sonunda ve iki saatte bir yapılır(10).

TABLO 3: N.F. XV ve U.S.P. XX'e göre tabletlerde ağırlık sapması sınırları

ORTALAMA AĞIRLIK	% SAPMA
130 mg veya daha az	±10
130 mg - 324 mg	± 7.5
324 mg'dan fazla	± 5

Kaplanmış tabletler için ağırlık sapması kontrolü verilmemiştir.

Mekanik dayanıklılık tabletlerin fiziksel bir özelliği olup, depolama, taşıma ve ambalajlama sırasında ufalanma, aşınma ve kırılmaya karşı gösterilen direnç olarak tanımlanır(28,31). Bu nedenle tabletlerin mekanik dayanıklılıkları bunların imalat sırasında işlenebilmesine olduğu kadar, imalattan sonra taşınması ve saklanabilmesi hakkında da çok önemli bilgiler veren parametreler olarak göz önüne alınmalıdır. Örneğin; granülede yüksek oranda toz bulunması, tablet hamurunun çok kuru olması, zımbanın çok aşınmış olması, formülasyonun yanlış hazırlanmış olması gibi sebepler mekanik dayanıklılığı iyi olmayan, dolayısı ile üretim, depolama, taşıma, ambalajlama ve kullanım sırasında kolayca ufalanan, aşınan ve kırılan tabletlerin oluşumuna yol açar (32).

Tabletlerin mekanik dayanıklılıkları çoğunlukla kırılmaya karşı ve ufalanma-aşınmaya karşı dayanıklılığın ölçülmesi ile belirlenir(32).

Sertlik adı altında söz edilen birçok uygulama aslında kırılmaya karşı dayanıklılığı tanımlamaktadır(32). Sertlik hakkında tabletin baş parmak, işaret ve orta parmak arasında kırılması veya belirli bir yükseklikten bırakılması ile kabaca bir fikir edinilebilirse de; özellikle sertliğin fazla olması istenilen tabletlerin bu şekilde kırılmaları mümkün olmadığından, kullanışsız bir yöntemdir. Sertlik tabletlerin dağılmasını ve tabletlerden etken maddenin çözünme ortamına geçiş hızını etkileyen önemli etmenlerden birisi olduğundan

bu önemli kalite özelliğinin daha doğru ve kesin ölçülmesi için mekanik sertlik tayin aletlerinin kullanılması daha mantıklı olacaktır(28,31).

Bu amaçla geliştirilmiş olan ve günümüzde kullanımları yaygın olan sertlik tayin aletleri Stokes-monsanto, Strong-Cobb, Pfizer, Heberlein, Erweka sertlik tayin aletleridir(32-34). Bu aletlerin herbirinin çalışma prensipleri ve hassasiyetleri farklı olduğundan sertlik kontrolünün hangi aletle yapıldığı analiz raporlarında belirtilmelidir.

Sertliğin ölçülmesi ufalanma-aşınma ve dağılma testlerinden daha basit ve daha az zaman alıcı olduğundan, tablet üretimi sırasında sıkça yapılan bir kontrol durumuna gelmiştir. Tabletlerin hangi sertlikte olacağı üretime geçilmeden önce belirlenir(35). Ancak tabletlerde sertliğin en az 4 kg olmasının uygun olacağı bildirilmektedir(28). Tabletlerin uygun sertlikte olup olmadıkları genellikle üretimin başında, sonunda ve iki saatte bir alınan örneklerle kontrol edilir(10).

Tabletlerin mekanik dayanıklılıklarının belirlenmesinde kullanılan bir başka parametre ufalanma-aşınmaya karşı dayanıklılıktır. Roche friabilatörü tabletlerin üretim, depolama, ambalajlama ve taşınma sırasında maruz kalacakları ani çarpma ve düşmeler sırasındaki dayanıklılığını belirlemek üzere geliştirilmiş bir alettir. Belirli ağırlıktaki tabletler aletin şeffaf davul görünümündeki kısmına yerleştirilir ve aletin çalıştırılması ile tabletler belirli bir süre veya devir yuvarlanarak belirli yüksekliklerden düşerler. Daha son-

ra tabletler buradan çıkarılıp tartılır ve tablet ağırlığındaki % azalma belirlenir. Literatürde bu azalmanın % 1'den az olması gerektiği bildirilmiştir (28,36). Bu işlemler genellikle üretimin başında, sonunda ve iki saatte bir yapılır(10).

Birçok ilaç imalatçısı firma aynı amaçla yeni ürettiği bir ilacı kendi ambalajı içinde uzak mesafelere çeşitli taşıma yöntemleri ile gönderip geri getirtir. Böylece ilacın taşınma sırasındaki dayanıklılığı ve en uygun taşıma yöntemi bulunur(28).

Tabletlerden iyi bir biyoyararlanım elde edebilmek için dağılmanın iyi olması gereklidir. Ancak bu tek başına yeterli değildir (37). O halde tabletlerden elde edilen in vivo etki ile in vitro dağılma testi arasında bir ilişki kurmak her zaman için mümkün olmayabilir(28,38). Bir etken maddenin biyolojik zarlardan emilebilmesi için önce tabletin partiküller halinde dağılması sonra da etken maddenin çözünmesi gereklidir(39). Yani başka bir hız kısıtlayıcı basamak olmadığı sürece dağılma süresi kısaldıkça kan düzeylerinin elde edilmesi için gerekli süre de kısılacaktır(40). O halde dağılma testi tabletlerin belirli şartlar altında partiküller halinde dağılması için gerekli sürenin bir ölçüsüdür.

Dağılma zamanı tablet basımı sırasında uygulanan basım kuvveti ve dolayısı ile tabletin sertliği, tabletin porozitesi ve yoğunluğu ile kullanılan kaydırıcıya ve kaydı-

rici miktarına bağılı olarak değişir. Formülasyona ilave edilen dağıtıcı maddenin miktarındaki artma daha çabuk dağılan tabletlerin elde edilmesine yol açar(41). Değişik marka aspirin tabletleri üzerinde yapılan bir çalışmada hızlı emilen tabletlerin dağılma sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Ancak dağılma testi in vivo etki yönünden tek başına fazla bir önem taşımaz, buna karşın tabletlerin bir seriden diğerine dağılma süreleri yönünden bir farklılık gösterip göstermediğinin anlaşılmasında iyi bir kalite kontrol testidir(28).

Dağılma testi olarak T.F. 1974(24), U.S.P. XX(25)'de kayıtlı yöntemi kabul etmiştir.

Dağılma testi, yutulmadan önce çiğnenmesi veya emilmesi gereken tabletlerle, uzun etki süreli tabletler hariç ağız yolundan verilmek üzere hazırlanmış tabletlere uygulanır(28). Tabletlerde dağılma testini yapmak için genellikle üretimin başında, sonunda ve iki saatte bir örnek alınır(10).

Efervesan tabletlerde üretim sırasında ayrıca çözünme zamanı da kontrol edilir. Bunun dışında tabletlerin renk, biçim v.b. yönlerden gözle muayene edilmesi ambalajlamadan önce özürlü tabletlerin ayrılması açısından yararlı olacaktır. Tabletlerin gözle muayenesi için genellikle üretimin başında, sonunda ve saatte bir örnek alınır(10,42). Sözü edilen bu kontrol ve testler üretim sırasında üretim planlama bölümünce yayınlanan çalışma belgesindeki spesifikasyonlardan bir sapma olup olmadığının kontrolü için yapıldığı gibi tablet makinasının ayarlanması sırasında istenilen özellikte tab-

let elde edilip edilmediğinin kontrolü için de yapılır. Ancak bu amaçla basılan tabletler üretimin hemen başında ayrılmalı ve yok edilmelidir(10).

II.2.1. İSTATİSTİKSEL KALİTE KONTROLÜ

Kalitenin sağlanması sisteminin planlanmasında, standart ve spesifikasyonların saptanmasında ve ölçme faaliyetlerinin yürütülmesinde, tesadüfi değişmelerle ilgili problemleri çözümlenmeye çalışan bir bilim dalı olan istatistikten yararlanılması zorunludur. Diğer taraftan müayene ve test sonuçlarının analizi ve yorumlanmasında da istatistiksel yöntemlere başvurulur. Bu nedenle burada kalitenin sağlanması sisteminin en önemli değerlendirme aracı olan istatistiksel kalite kontrolünden geniş bir biçimde söz edilecektir.

İstatistiksel kalite kontrolündeki "kalite" kelimesi hem kalitatif hem de kantitatif açıdan ürünün özellikleri ile ilgilidir ve ürünün kendisine olduğu kadar işlemlerin kalitesine de aittir. "Kontrol" kelimesi ise, üretimin planlara uygun ilerleyip ilerlemediğine ve önceden belirlenmiş standartlara uyup uymadığına bakılarak karar verilmesi işlemidir. O halde istatistiksel kalite kontrolü üretimin bütün aşamalarında uygulanan istatistiksel yöntemlerle kalitenin izlenmesi şeklinde tanımlanabilir. İnsan ve makina unsurlarının bulunduğu her yerde hata ve farklılıklar olacağı kesindir. Ancak önemli olan bu farklılıkları en aza indirmektir(5,43).

Uygun bir istatistiksel yöntemin seçimi esas olarak karakterlerin sayı veya ölçümle belirtilmesine, örnekleme yöntemine, deneyin tasarımına ve örneğin dağılımına (normal, binominal, v.b.) bağlıdır. Yöntemin seçilmesinden sonra yapılacak olan işlemler uygun bir şekilde örnek alınması, örneğin kalite farklılığının belirlenmesi ve bu verilerden hareketle serinin tümü hakkında bir sonuca varılmasıdır. Amaç gözlenen bu farklılığın şansa bağlı bir farklılık mı olduğu (ki böyle ise önüne geçilmesi mümkün değildir) yoksa tayini mümkün özel bir nedene mi bağlı olduğunun (bu durumda genellikle farklılığın kaynağı belirlenip önüne geçilebilir) belirlenmesidir. Her farklı üretimde şansa bağlı birtakım farklılık kaynakları vardır. Bu kaynaklar kontrol edilemediği veya yok edilemediği gibi çoğu zaman da belirlenemezler. O halde şans faktörlerinin olay üzerinde hangi sınırlar arasında değişmeler meydana getireceğini bilmek ve bunu kontrol altında tutmak daha uygundur. Bunun dışındaki farklılık nedenleri genellikle istatistiksel tekniklerle belirlenebilir ve ortadan kaldırılabilir. Bir başka deyişle, olaydaki değişmeler şansa bağlı farklılıklar için belirlenen sınırların dışına çıktığında farklılığa neden olan birtakım özel faktörlerin bulunduğu karar verilir ve gerekli girişimlerde bulunulur. O halde istatistiksel kalite kontrolü ürün kalitesindeki özel faktörlere bağlı farklılıkların belirlenmesi ile şansa bağlı farklılıkların büyüklüklerinin değerlendirilmesine olanak sağlar(5,43,44).

II.2.1.1. NORMAL SIKLIK DAĞILIMI

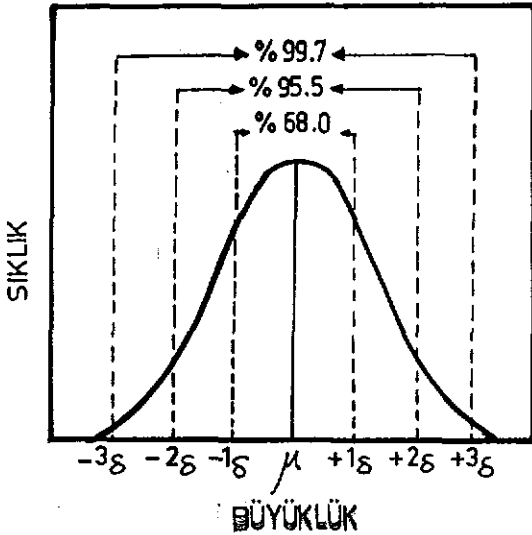
Ürün kalitesindeki farklılıkların dağılımı değişik şekillerde olabilir(44). Ancak doğada ve insanın etkisi bulunan sosyal ve teknik birçok olayda değişkenlerin normal dağılım gösterdiği bilinmektedir. Bunun yanısıra istatistiğin önemli önemli bulgularından biri olan "Merkezî Limit Teoremi" de normal dağılımın uygulama alanını genişletmiştir. Bu teoreme göre bir değişkenin dağılım tipi ne olursa olsun evrenden (örneğin tablet imalatında belirli bir seriden) alınan yeterli büyüklükteki örnek gruplarının ortalamaları normal dağılım gösterir. Böylece değişik tipte dağılım gösteren pekçok olayı özellikleri iyi bilinen ve hesaplama kolaylığı bulunan normal dağılımın kuralları ile incelemek mümkündür.

Diğer taraftan aslında dağılımı normal olduğu halde veri toplama sırasında çevre şartlarında meydana gelen değişmeler yüzünden başka tip dağılım gösteren olaylar da vardır. Bu şekilde normalliği bozan nedenler tesadüfi olarak nitelenemez. Kalite kontrolünde kaynağı belli olan ve normalliği bozan nedenler büyük önem taşır. Bir dağılımın normalliğini bozan nedenler 5 grupta toplanabilir.

- a) Fiziksel sınırlar dolayısı ile dağılım belirli bir noktadan öteye geçemez. Örneğin tablet ağırlığından devamlı pozitif sapma,
- b) Herhangibir arıza nedeni ile yanlış değerler veren bozuk ölçme aletlerinin kullanılması dağılımın normalliğini bozabilir,

- c) Ölçmeyi yapan kişinin psikolojik nedenlerle belirli ölçülere olan eğilimi (örneğin rakamları yuvarlatma gibi) dağılımın normalliğini bozabilir.
- d) Yüzde yüz muayene yapıldığı zaman normal dağılımın uç kısımları bozulur, köşeli veya dikdörtgen dağılım meydana gelir.
- e) Normalliği bozan nedenlerin en önemlisi ve en çok rastlanana fiziksel şartlardaki değişmelerdir. Örneğin farklı tablet makinalarında basılan tabletlerden alınan örnekler üzerinde yapılan ölçümler sonucunda iki maksimumu olan bimodal dağılım elde edilir.

Normal dağılımda dikey eksene çok sayıda veriden elde edilen sıklık, yatay eksene de ölçülen büyüklük grafiklendiğinde genellikle çan şeklinde bir eğri elde edilir. (Şekil 3). Ayrıca birçok istatistiksel teknik te dağılımın normal olduğu varsayımına dayanır (5,45).



Şekil 3: Normal sıklık dağılımı (μ Teorik ortalamaya, σ Evrenin standart sapması).

Bir normal dağılımın iki ölçütü vardır; ortalama ve standart sapma. Ortalama örneklemedeki bütün değerlerin toplamının denek sayısına bölünmesi ile elde edilir. Standart sapma ise bir dağılımın yaygınlığını gösterir ve ortalama sapmanın ortalama ölçüsüdür. Birimi ortalamanın birimi ile aynıdır. Şekil 3'den de görüldüğü gibi normal bir dağılımda deneklerin % 68.0'i ± 1 , % 95.5'i ± 2 , % 99.7'si ise ± 3 standart sapma sınırları içinde bulunur(46,47). Bir dağılımın ortalaması ile standart sapması birbirlerinden bağımsızdır. O halde aynı ortalama fakat farklı standart sapma değerlerine sahip dağılımlardan söz edilebilir. Bir dağılımın standart sapması küçüldükçe yaygınlığı azalır, bir başka deyimle çan eğrisi daha dik bir hal alır(5).

Bir dağılımın yaygınlığının belirlenmesinde kullanılan diğer bir parametre ise dağılma aralığıdır (dağılımın en küçük ve en büyük değerleri arasındaki fark). Farklılığı standart sapmaya oranla daha kabaca gösteren bu değer bulunması ile dağılımın standart sapması da hesaplanabilir. Standart sapmanın bu şekilde bulunabilmesi için dağılma aralığı denek sayısına bağlı olarak tablolananmış olan belirli sayılara (Tablo 4) bölünür. Bu hesaplama şekli endüstriyel istatistikte oldukça geniş ölçüde kullanılır(5,44).

TABLO 4: Dağılıma aralığından standart sapmanın hesaplanmasında kullanılan bölenler

Denek Sayısı	Bölen
2	1.1
3	1.7
4	2.1
5	2.3
6	2.5
7	2.7
8	2.8
9	3.0
10	3.1
15	3.5
30	4.0
50	4.5
100	5.0
500	6.0

II.2.1.2. KALİTE KONTROL DİYAGRAMLARI

Kalite kontrol diyagramları a) Üretimin ne zaman kontrol altında olduğu, ne zaman olmadığı b) Özel faktörlerin varlığının nasıl anlaşılacağı c) Üretimi etkileyen özel faktör bulunmadığının nasıl ve ne ölçüde garanti edilebileceği sorularını sistematik biçimde cevaplamaya çalışan ve kalite kontrol işlemlerinde çok geniş bir biçimde kullanılan araçlardır(44).

Kontrol diyagramları bir işlemi kontrol altında tutmaya çalışırken işlenebilecek iki tip hatayı engellemek amacını taşırlar(44):

a) Özel faktörler ortada yokken aramaya kalkışmak ve gereksiz önlem almak.

b) Özel faktörler var olduğu halde farkına varmamak ve önlem almada gecikmek.

Bu iki hatadan birini tamamen ortadan kaldırmak mümkün olduğu halde, ikisini birden yok etmek imkansızdır. Zaten kalite kontrol diyagramlarının da amacı hataların ortaya çıkaracağı kayıplarla bunları bulmak için yapılacak masraflar arasında bir denge kurarak işlemlerin devamını sağlamaktır (44).

Kontrol diyagramlarının kalite kontrolü ve bununla ilgili sorunlardaki uygulamaları şöyle sıralanabilir(44):

- Var olmadığı halde işlemleri etkileyen özel faktör arama hatasına düşmeyi önleyerek zaman tasarrufu sağlar.
- İşlemleri olumsuz yönde etkileyen faktörlerin ortaya çıkarılmasında kolaylık sağlarlar.
- Bir makinadan beklenen verimin sağlanıp sağlanmadığını belirlemek amacı ile kullanılırlar.
- Son ürün veya herhangi bir işlemdeki değişkenliğin azalmasında yararlı olurlar.
- Hatalı ürün yüzdesinin azaltılmasında yararlı olurlar.
- Kontrol giderlerinin azaltılmasını sağlarlar.
- Spesifikasyonların gerçeğe daha uygun bir şekilde belirlenmesini sağlarlar.
- İşlemlerin daha kararlı bir hale getirilmesinde yardımcı olurlar.
- Bir işlem veya faaliyet hakkında üst kademelere daha gerçekçi raporlar verilmesinde yardımcı olurlar.

- Duyarlı ve güvenilir faaliyet raporlarının tutulmasında yardımcı olurlar.
- Kullanılan aletlerin yenilenme sürelerinin belirlenmesinde kullanılırlar.
- Araştırma ve geliştirme çalışmalarında sağlam bir kaynak olarak kullanılırlar.
- Maliyet ve finansman analizlerine yardımcı olurlar.
- Stok kontrolünde kullanılırlar.

Esas olarak iki tip kalite kontrol diyagramı vardır. Ölçülebilir değişkenler için olan kontrol diyagramlarının hazırlanmasında kalite özelliğinin devamlı ölçümü söz konusudur (örneğin, üretim boyunca toplanan tablet örneklerinin sertliklerinin ölçümü). Özellikler için olan kontrol diyagramlarında ise incelenen örneğin standartlara uyup uymadığı kontrol edilir (örneğin, bir tabletin kusurlu olması veya olmaması). Özellikler için olan kontrol diyagramlarının uygulanması daha kolay olmasına karşın ölçülebilir değişkenler için olan kontrol diyagramları daha duyarlıdır(5,10).

II.2.1.2.1. ÖLÇÜLEBİLİR DEĞİŞKENLER İÇİN KONTROL DİYAGRAMLARI

Değişkenin cinsi ne olursa olsun, kontrol diyagramının oluşturulmasında daima üç değerın hesaplanması gerekli ve yeterlidir. Bunlar; alt kontrol limiti (AKL), üst kontrol limiti (ÜKL) ve ortalama çizgisi (OÇ)'dir. Ayrıca

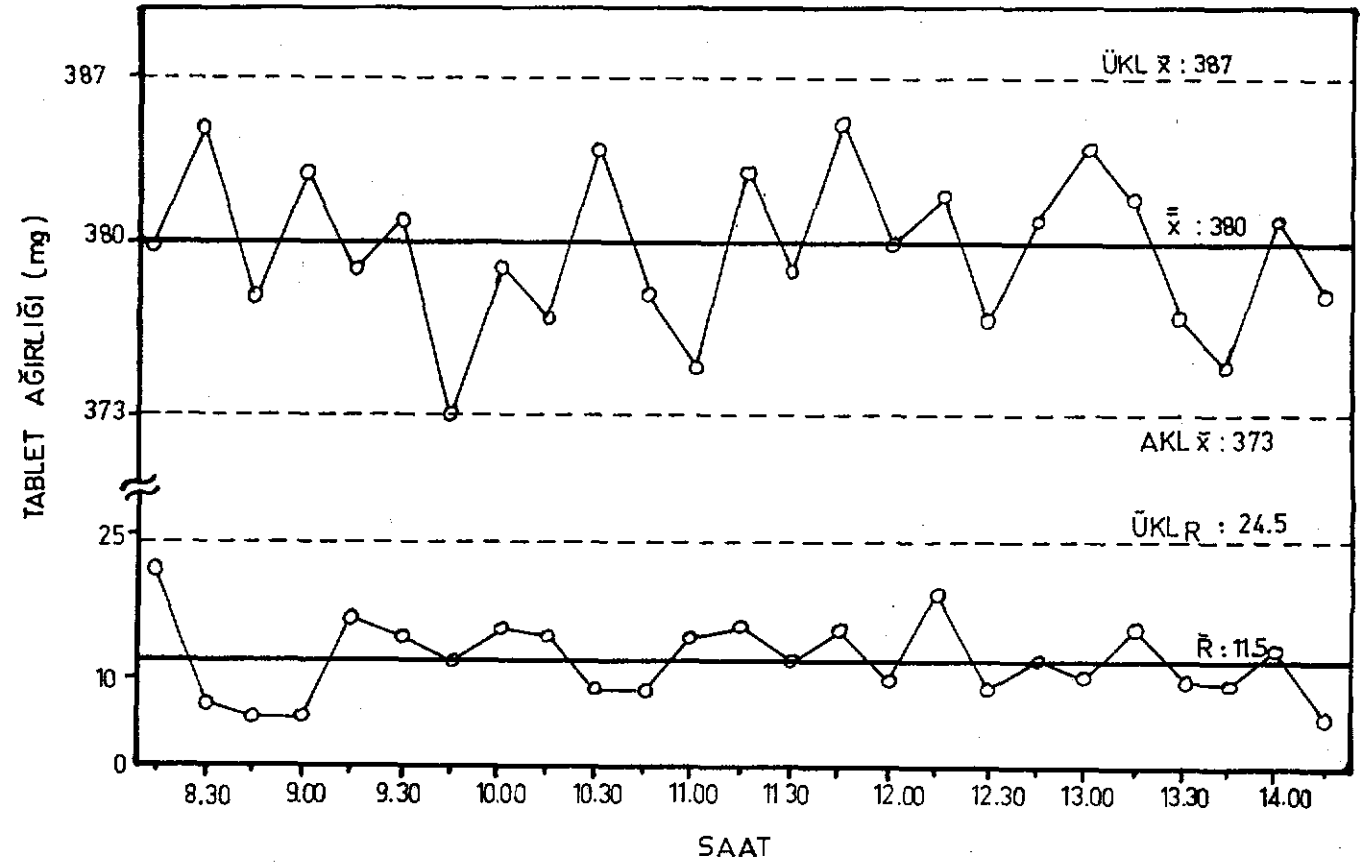
ölçülebilir değişkenler veya özellikler için olup olmadığına bakılmaksızın kontrol diyagramları iki ayrı şekilde çizilebilir. Bu farklı iki çizimde kullanılacak olan AKL, ÜKL ve OÇ'nin hesaplanması da farklıdır(43,44,48).

İlaç imalatında ölçülebilir değişkenler için çizilen kontrol diyagramlarında genellikle istatistiksel parametre olarak ortalama (\bar{X}) ve dağılma aralığı (R) kullanılır. Sözü edilen bütün bu durumlarda AKL, ÜKL ve OÇ'nin hesaplanması için gerekli eşitliklerle ölçülebilir değişkenler için çizilmiş olan kontrol diyagramlarına bir örnek Tablo 5 ve Şekil 4 de verilmiştir (5,43,44,48).

TABLO 5: Ölçülebilir değişkenler için kontrol diyagramlarının çiziminde kullanılan eşitlikler

İstatistiksel parametre	Standartlara göre		Geçmiş kayıtlara göre	
	OÇ	AKL ve ÜKL	OÇ	AKL ve ÜKL
Ortalama (\bar{X})	\bar{X}'	$\bar{X}' \pm A\sigma'_x$	$\bar{\bar{X}}$	$\bar{\bar{X}} \pm A_2R$
Dağılma aralığı (R)	$d_2\sigma'_x$	$D_1\sigma'_x ; D_2\sigma'_x$	\bar{R}	$D_3\bar{R} ; D_4\bar{R}$

\bar{X}' evren ortalaması, σ'_x evrenin standart sapması, \bar{R} örneği oluşturan dağılma aralıklarının ortalaması, $\bar{\bar{X}}$ örneği oluşturan ortalamaların ortalaması, $d_2, A, A_2, D_1, D_2, D_3$ ve D_4 örnek hacmine göre tablolanmış olan katsayılarıdır.



ŞEKİL 4: Tablet basımı sırasında ağırlık sapması için çizilmiş olan bir kontrol diyagramı.

II.2.1.2.2. ÖZELLİKLER İÇİN KONTROL DİYAGRAMLARI

Kontrol diyagramları ölçülebilir büyüklüklerin yanısıra iyi-kötü, sağlam-bozuk, kusur sayısı v.b. özelliklerin değişimini incelemek amacı ile de kullanılırlar.

İlaç imalatında özellikler için çizilen kontrol diyagramlarında genellikle istatistiksel parametre olarak bozuk eleman yüzdesi (p) ve kusur sayısı (c) kullanılır. Örneğin, 20 tabletten oluşan bir örnek grubunda bozuk olduğu, yani kalite spesifikasyonlarına uymadığı için ayrılan tablet sayısı d ise; bozuk tablet yüzdesi $p = d/20$ 'dir (örnek grubunun alındığı evrenin bozuk eleman yüzdesi p' ile gösterilir). Kusur

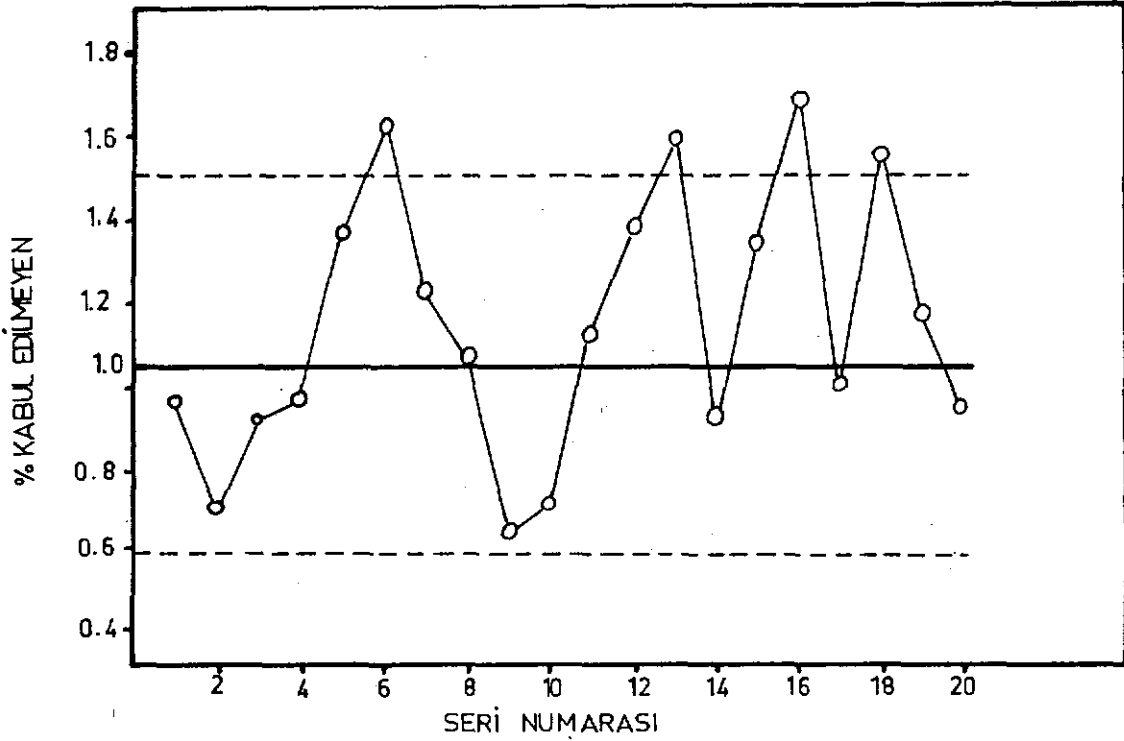
sayısı, yarı mamül veya mamüllerin herbirinde spesifikasyonlara uymadığı belirlenen özelliklerin miktarı olup c ile gösterilir (evreni oluşturan elemanlardaki kusur sayısı c' ile gösterilir) (43,44,48).

Özellikler için kontrol diyagramlarının çiziminde kullanılan eşitliklerle bu grup diyagramlara bir örnek Tablo 6 ve Şekil 5'de verilmiştir (43,44,48).

TABLO 6: Özellikler için kontrol diyagramlarının çiziminde kullanılan eşitlikler

İstatistiksel parametre	Standartlara göre		Geçmiş kayıtlara göre	
	OÇ	AKL ve ÜKL	OÇ	AKL ve ÜKL
Bozuk eleman yüzdesi (p)	p'	$p' - 3 \sqrt{\frac{p'(1-p')}{n}}$	\bar{p}	$\bar{p} - 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}}$
		$p' + 3 \sqrt{\frac{p'(1-p')}{n}}$		$\bar{p} + 3 \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}}$
Kusur sayısı (c)	c'	$c' - 3 \sqrt{c'}$	\bar{c}	$\bar{c} - 3 \sqrt{\bar{c}}$
		$c' + 3 \sqrt{c'}$		$\bar{c} + 3 \sqrt{\bar{c}}$

p' evrenin bozuk eleman yüzdesi, c' evrenin kusur sayısı, \bar{p} örnek grubunun bozuk eleman yüzdesi, \bar{c} örnek grubunun kusur sayısıdır.



ŞEKİL 5: Bir plastik kutudaki kırık tabletlerin yüzdesi (p) için çizilmiş olan kontrol diyagramı.

Özellik diyagramları kullanılırken örneklerin rastgele seçilmesine, değerlendirmenin daha kolay olması için her defasında aynı sayıda örnek alınmasına, her örneğin kabul edilir veya edilmez şeklinde bir değerlendirmeye tabi tutulmasına ve her örneğin diğerlerinden bağımsız olmasına dikkat edilmelidir(5).

Kontrol diyagramlarının değerlendirilmesinde tüm örnek noktaları kontrol limitleri içine düşmüşse "işlem istatistiksel kontrol altındadır" denilir. Yani örnek değerleri arasındaki farklılıklar sadece şansa bağlıdır ve işlem devam edebilir. Örnek noktaları kontrol limitleri dışına düştüğünde işlemin kontrolsüz olduğu sonucu çıkarılır. Bir başka deyişle

örnek değerleri arasındaki farklar şansa bağlanamaz, bazı özel faktörlerin var olduğu kabul edilir. Bu durumda gerekli önlemler alınmalıdır (43,45).

Kalite kontrol diyagramlarının kullanılması ile kalite parametrelerinin temel farklılıkları, kalite özelliğinin ortalama düzeyi ve ürünün standartlara uyup uymadığı kolayca izlenebilir. Üretim devamlı olarak izlendiğinden istenilenden en ufak bir sapma anında farkedilip işlemlerin geri kalan kısmına veya diğer serinin hazırlanmasına geçilmeden gerekli önlemler alınır. Böylece serinin kendi içindeki farklılıklar yanında seriler arası farklılıklar da kontrol altında tutulmuş olur(5). Ancak, seriler arasında farklılıklar olması durumunda kalite kontrol planının yapımı daha güçleşir(9).

II.2.1.3. ÖRNEKLEME YÖNTEMLERİ

Örnekleme, evren (örneğin, tablet imalatında bir serideki tabletlerin tümü) hakkında bir karara varabilmek için evrenden yeterli sayıda örneğin alınması işlemidir. Etkin bir kalite sağlama programı için uygun bir örnekleme yöntemi ile yeterli sayıda örneğin bulunması gerekir. Örnekleme hatalarını ortadan kaldırmanın tek yolu bütün evrenin incelenmesidir. Ancak bu durumda dahi çalışanların yorulmasına ve benzeri insan faktörlerine bağlı hatalar ortaya çıkacaktır. Fakat iyi bir örnekleme yöntemi ile daha az zaman ve para har-

canarak etkili bir denetleme gerçekleştirilebilir(5,44).

Örnekleme yöntemi seçilirken yöntemin avantaj ve dezavantajları teorik ve pratik açıdan dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Bu seçim yapılırken çoğunlukla uygulama kolaylığı ve maliyet istatistiksel işlemlerden daha ağır basabilir(5).

Farmasötik işlemlerin kontrolünde esas olarak iki örnekleme yöntemi bulunmaktadır(5,10,43):

1. Değişkenler için örnekleme yöntemi
2. Özellikler için örnekleme yöntemi

Her iki örnekleme yönteminin de birbirlerine göre bazı üstünlükleri vardır. Değişkenler için örnekleme yönteminin özellikler için olan örnekleme yöntemine üstünlükleri şöyle sıralanabilir(43):

1. Kabulle ilgili aynı güvenliği sağlamaktadır ve daha az sayıda örneğin incelenmesi yeterlidir.
2. \bar{X} ve R kontrol diyagramları için veriler sağlanmakta ve böylece değerli teşhis bilgisi elde edilmektedir.
3. Sınırdaki örneklerin kabul veya reddedilmesini etkileyebilecek olan kararlar ortadan kaldırılmıştır.
4. Değişkenler için örnekleme yöntemine göre elde edilen veriler özellikler için gerekli verilere dönüştürülebilir. Ancak bunun aksi söz konusu olamaz.

Özellikler için olan örnekleme yönteminin de değişkenler için olan örnekleme yöntemine bazı üstünlükleri vardır(10):

1. Daha az matematik bilgisi ve daha az hesaplama gerektirir.

2. Büyük çaptaki seriler için (tablet imalatında olduğu gibi) üretici riski daha düşüktür.

3. Değişkenler için olan örnekleme yöntemine göre daha büyük örnek hacmi gerektirmesine karşın daha ucuzdur.

Üstünlükleri karşılaştırılan örnekleme yöntemlerinden tablet imalatında yukarıda sözü edilen nedenlerden dolayı, genellikle özellikler için olan örnekleme yöntemi kullanılır. Ancak Langenbacher(49) iyi bir kalitenin sağlanması sisteminde üretici firmanın kendi oluşturduğu kontrol yöntemlerini değişkenler için olan örnekleme yöntemine dayandırması gerektiğini belirtmiştir. Özellikler için iki tip örnekleme yöntemi bulunmaktadır(10,43,44).

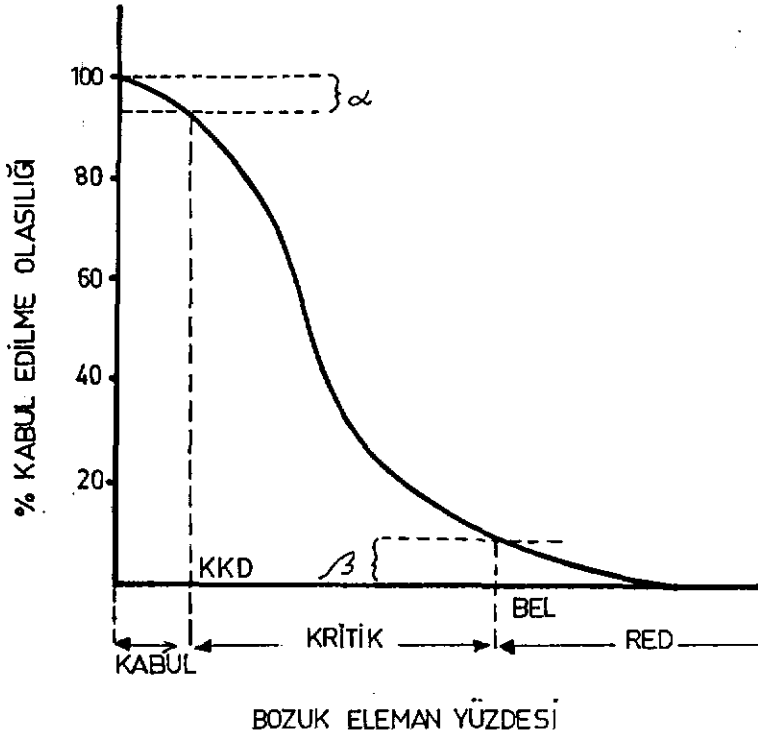
Tek örnekleme yönteminde n sayıda örnek seçilir ve bu örnekteki bozuk eleman sayısı (d) belirlenir. d ile kabul edilebilir bozuk eleman sayısı (a) kıyaslanır. $d \leq a$ ise seri kabul, $d > a$ ise reddedilir. Çift örnekleme yönteminde ise önce n_1 sayıda örnek seçilir. Bu örnekteki bozuk eleman sayısı (d_1) kabul edilebilir bozuk eleman sayısından(a) küçükse veya ona eşitse seri kabul edilir, başka bir kabul edilebilir bozuk eleman sayısından (a_2) büyükse reddedilir. Eğer $a_1 < d \leq a_2$ ise, n_2 sayıda ikinci bir örnek seçilir. Serinin kabul edilebilmesi için $(d_1 + d_2) < a_2$ olmalıdır.

Üretimde uzun süredir aynı işlemlerin yapılıyor olması güvenirliliğin artmasına ve örnek hacminin küçülmesine yol

açarken, formülasyonda etken madde yüzdesinin düşük olması güvenilirliğin oluşmasını ve örnek hacminin ufaltılmasını geciktirir(8).

II.2.1.4. ÇALIŞMA KARAKTERİSTİĞİ EĞRİSİ

Çalışma karakteristiği (ÇK) eğrisi, değişken bozuk eleman yüzdeleri ile serilerin kabul edilme olasılıkları arasındaki ilişkiyi gösteren bir eğridir (Şekil 6) (6,7,44).



ŞEKİL 6: Çalışma karakteristiği eğrisi

Sıfır noktasından KKD noktasına kadar kabul edilebilir, KKD'den BEL'e kadar kritik durumdaki, BEL'den sonrası ise reddedilmesi gereken serilerin yer aldığı bölgelerdir. KKD kabul edilebilir kalite düzeyini, BEL bozuk eleman yüzdesi limitini belirleyen noktalarlardır. α , kaliteli bir serinin

reddedilme olasılığı yani üretici riski olup, β kalitesiz bir serinin kabul edilme olasılığı yani tüketici riskidir(44,45).

Her örnekleme yönteminin ÇK eğrisi farklıdır. Bu nedenle ÇK eğrisinin seçiminde genel yaklaşım önce uygun KKD, BEL, α ve β değerlerinin belirlenmesidir. Bu değerlerin belirlenmesinden sonra örnekleme tablosundan örnek hacmi bulunur. Düşük dozda kullanılan ilaçlarda olduğu gibi KKD ve BEL birbirine çok yakın ve α ve β değerleri çok küçükse, uygun bir örnekleme yöntemi için çok sayıda örnek toplanması gerekecektir. KKD ve BEL'in birbirinden oldukça farklı ve α ve β değerlerinin büyük olduğu durumda ise çok az sayıda örnek gerekecektir(5,6).

Belirli bir örnek hacmi ve α için KKD büyüdükçe BEL de büyüyecektir. Belirli bir KKD ve α için ise örnek hacmi büyüdükçe bozuk eleman yüzdesi küçülecektir(5).

II.3. ÜRETİM SONRASINDA YAPILAN KONTROLLER

Kalitenin sağlanmasında, son ürünün piyasaya sürülmeden önce daha önceden belirlenmiş standartlara uyup uymadığının kontrol edilmesi önemlidir(5,10,22,50). Son ürün üzerinde yapılacak testler ana başlıklar halinde şöyle sıralanabilir(5,7,8,10,22):

1. Görünüş, koku, renk ve tat
2. Sertlik
3. Dağılma

4. Ufalanma-aşınma
5. Çap-kalınlık
6. Ağırlık
7. Etken madde içeriği
8. Nem miktarı
9. Işık altındaki stabilite
10. Etken madde ve muhtemel kirlilikler için tanıma testleri
11. Çözünme hızı
12. Etken maddenin formüldeki ve piyasaya sunulacağı kap içindeki stabilitesi.

Bu testlerin birçoğundan bölüm II.2.'de söz edilmiştir. Aynı testler üretim sonrasında da hazırlanan dozaj şekillerinin spesifikasyonlara uygunluğunun kontrolünde kullanılır.

Nem miktarının belirlenmesi hem dozaj şekli içindeki etken maddenin stabilitesi, hem de dozaj şeklinden elde edilecek biyoyararlanım açısından önem taşır.

Üretim sonrasında dozaj şeklinde bulunabilecek olan safsızlıklar etken maddenin bozunma ürünleri olabileceği gibi, bunun dışındaki kirlilikler de olabilir. Bu nedenle, kaynağı ne olursa olsun muhtemel safsızlıkları belirleyebilmek için özgül tanıma reaksiyonları veya analiz yöntemlerinin önceden belirlenmiş olması gerekmektedir(5).

Tablet üretiminde üzerinde durulması gerekli diğer bir nokta da mikrobiyolojik kirlenmedir. Mikrobiyolojik kirlenme, kullanılan hammadde ve donanımdan ileri gelebileceği gibi çalışanlar, su ve hava yolu ile de oluşabilir. Bu nedenle muhtemel bir kirlenmeyi önlemek için, söz konusu bu kaynakların mikroorganizma taşıyıp taşımadıkları sürekli kontrol edilmelidir (16,51,52).

İyi bir kalite sağlama programında sonuç dozaj şeklinden elde edilen çözünme hızı profilinin başlangıçta tasarımıyla uyup uymadığının ve bunun seriden seriye değişim gösterip göstermediğinin üretim sonrasında, ambalajlamadan önce, depolama süresince ve piyasaya sürüldükten sonra belirli aralıklarla kontrol edilmesi gerekir. Üretilen dozaj şeklinin önemli bir kalite özelliği olan çözünme hızı deneyi uygunluk kalitesi kontrolünde sıklıkla yapılır. Bu nedenle çözünme hızı geniş bir biçimde bölüm II.3.1.'de anlatılacaktır.

İyi bir kalitenin sağlanması sisteminde kalite kontrol bölümü bitmiş ürünü kabul veya reddetme yetkisine sahip olmalı (50) ve yapılan kontroller sonucu gerekli spesifikasyonları taşımadığı bulunan ürün derhal fabrikadan uzaklaştırılmalıdır (17).

Son ürünün gerekli spesifikasyonları taşıdığı belirlendikten sonra ambalajlama işlemine geçilir (14). Ambalajlanan ürünler arasında bir karışma olmaması için ambalajlama

makinaları birbirlerinden gereğince uzakta olmalı ve özellikle şekilleri ve renkleri birbirine benzeyen dozaj şekilleri birbirine yakın makinalarda ambalajlanmamalıdır(5,10).

Ambalajlama işlemi sorumlu kişi tarafından belirli aralıklarla denetlenmeli ve ambalajlamanın gerekli spesifikasyonları taşıyıp taşımadığı belirlenmelidir(5,10).

Ürünün kalitesini arttırmak için son ürünün herbir dozu ayrı ayrı ambalajlanmalı ve ambalaj üzerine ürünü tanıttıcı bir kod numarası basılmalıdır. Dozaj şekli kapsül veya tablet ise, ilacın ismi ve dozu dozaj şeklinin üzerine basılmış olmalıdır(5).

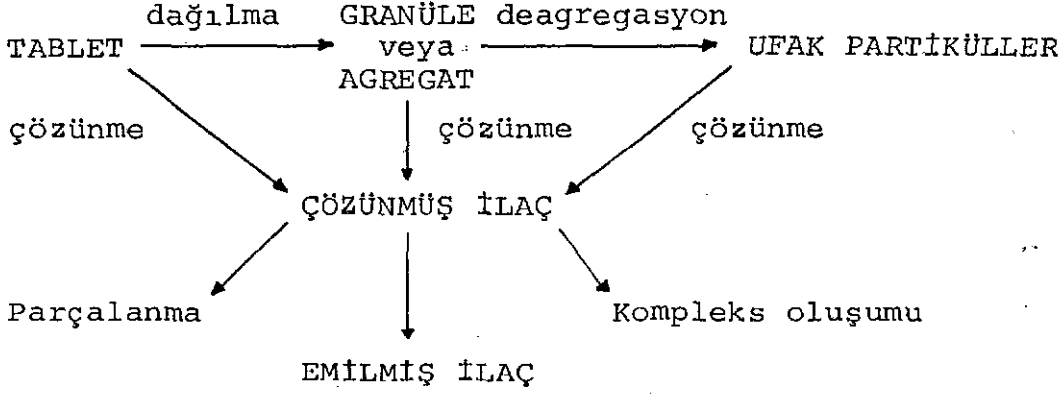
Ayrıca ambalajlama sırasında kutuların prospektüs içerip içermediği, etikette ve kutuda ilacın dozunun, seri numarasının, içerdiği tek doz sayısının, son kullanma tarihinin ve varsa özel bazı uyarıların bulunup bulunmadığı da kontrol edilmelidir.

İyi bir kalitenin sağlanması programı ürünün piyasaya sürülmesinden sonra da takip edilmesini gerektirir. Bu nedenle hem sözü edilen bütün bu kontrollerin ürünün piyasaya sürülmesinden sonraki bir tarihte tekrarlanabilmesi, hem de stabilite çalışmaları için üretilen her seriden testler için gerekli miktarın en az iki katı büyüklükte örnek alınıp; bu örnek ilacın piyasaya sürülüşünden sonra en az iki yıl veya son kullanma tarihinden sonra en az 1 yıl süre ile saklanma-

lıdır. Böylece ilacın içine konulduğu kap içerisindeki stabilitesi de takip edilmiş olacaktır (5,8,53). Ayrıca ürünün piyasaya sürülmesinden sonra nedeni ne olursa olsun geri gönderilen mal dikkatli bir şekilde analiz edilmeli ve buna ait her türlü kayıt özenle tutulmalıdır. Kullanılmasında sakınca görülen seriler derhal toplatılmalı ve gerekli önlemler anında alınmalıdır. Ayrıca ilaca ilişkin tüm klinik rapor ve incelemeler özenle ve uzman kişilerce sürekli takip edilmelidir(5).

II.3.1. ÇÖZÜNME HIZI KONTROLÜ

Tablet şeklinde verilen bir ilacın alımından emilimine kadar geçen safhalar Şekil 7'de gösterilmiştir(54). Şekilden de görüldüğü gibi etken maddenin emilebilmesi için önce dağılması, sonra da mide-barsak sıvısında çözünmesi gereklidir. Dağılma önemli olmakla beraber, tablet halinde verilen ilaçların emiliminde hız kısıtlayıcı basamak olma olasılığı zayıftır. Birçok durumda granülenin deagregasyonu ve ilacın mide-barsak sıvısında çözünmesi tabletin dağılmasından daha yavaştır. Ayrıca etken maddenin doğrudan içinde bulunduğu tabletten, granüleden veya agregattan çözünmesi ufak partiküllerden çözünmesine oranla daha yavaş olduğundan, tablet şeklinde verilen bir ilacın emiliminde hız kısıtlayıcı basamak çoğu zaman ilacın ufak partiküllerden çözünmesi basamağıdır (55,56).



ŞEKİL 7: Tablet şeklinde verilen bir ilacın alımından emilimine kadar geçen safhalar.

Çözünme hızının emilmede hız kısıtlayıcı basamak olup olmadığı, aynı ilacın çözelti ve tablet şeklinde verilmesi ile belirlenebilir. İlaç, çözeltisi halinde katı ilaç şekline oranla çok daha fazla veya tamamen emiliyor ise çözünme hızı emilmede hız kısıtlayıcı basamaktır denilebilir(55).

In vivo verilerle arasında bir ilişki olsun veya olmasın, çözünme hızı tayini kalitenin sağlanmasında ucuz ve basit bir yöntemdir. İlacın çözünme karakteristikleri bir seriden diğerine büyük ölçüde değişiyorsa veya çözünme süreleri devamlı artış veya azalış gösteriyorsa bu durum hammadde, formülasyon veya üretim işlemlerinde bir bozukluk olduğunu gösterir(57).

II.3.1.1. ÇÖZÜNME HIZI KURAMLARI

Bir maddenin bir sıvıda birim zamanda çözünen miktarına o maddenin o sıvıdaki "çözünme hızı", bir katının birim yüzeyinden birim zamanda çözünerek sıvıya geçen miktarına ise o

maddenin "intrinsik çözünme hızı" denir(58).

Çok sayıda araştırmacı birbirinden farklı durumlarda ve değişik kabullenimler yaparak bir katının çözünme hızını açıklamaya çalışan kuramlar ve eşitlikler ileri sürmüştür (59-71). Ancak bu bölümde, bu kuramlardan çalışmamızda deneysel sonuçlarımıza uyumunu araştırdığımız ikisi üzerinde durulacaktır.

Dozaj şeklinden etken maddenin birinci derece kinetiğine göre çözünme hızını açıklayan diferansiyel eşitlik aşağıda verilmiştir (Eşitlik 1) (56,58,72).

$$\frac{dW}{dt} = -k_1 W \quad (\text{Eşitlik 1})$$

Bu eşitlikte $\frac{dW}{dt}$ çözünme hızı, W çözünmeden kalan etken madde miktarı, k_1 ise birinci derece çözünme hız sabitidir.

Bu differansiyel eşitliğin $t = 0$ dan $t = t$ ye kadar integrali alındığında Eşitlik 2 elde edilmiş olur(56,58,67,72).

$$\log W = \log W_0 - \frac{k_1}{2.303} t \quad (\text{Eşitlik 2})$$

Bu eşitlikte W bir t anında dozaj şeklinde çözünmeden kalan etken madde miktarı, W_0 dozaj şeklindeki başlangıç etken madde miktarı, k_1 birinci derece çözünme hız sabiti, t ise zamandır.

Eşitlik 2'deki W ve W_0 yerine sırası ile % W (bir t anında dozaj şeklinde çözünmeden kalan etken madde yüzdesi) ve % W_0 (dozaj şeklindeki başlangıç etken madde yüzdesi) ko-

nulduğunda aşağıdaki eşitlik elde edilmiş olur (Eşitlik 3).

$$\log \% W = \log \% W_0 - \frac{k_1}{2.303} t \quad (\text{Eşitlik 3})$$

Çözünme hızı deneylerinden elde edilen verilerin birinci derece kinetiğine uyup uymadığı araştırılırken çözünmeden kalan etken madde yüzdesinin logaritması zamana karşı grafiklenir. Etken maddenin çözünme hızı kinetiği birinci derece kinetiğine uyuyorsa kesişimi $\log \% W_0$ (teorik olarak 2'ye eşittir), eğimi $k_1/2.303$ olan bir doğru elde edilmelidir. Bu doğrunun eğiminin 2.303 ile çarpımından da k_1 elde edilir.

Bir katıdan çözelti oluşumunda üç önemli etken karıştırma, yüzey alanı ve konsantrasyondur. Hixson-Crowell(73) bunlardan karıştırma hızı sabit tutulduğunda, çözünme hızının konsantrasyon ve yüzey alanına bağlı olacağını belirterek aşağıdaki eşitliği türetmişlerdir (Eşitlik 4).

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = Kt \quad (\text{Eşitlik 4})$$

Bu eşitlikte W_0 dozaj şeklindeki başlangıç etken madde miktarı, W bir t anında dozaj şeklinde çözünmeden kalan etken madde miktarı, t zaman, K ise partiküllerin şeklini, yoğunluğunu ve hacmini içeren bir sabitedir.

Ancak bu eşitliğin türetilmesinde partiküllerin küre şeklinde oldukları, çözünme sırasında şekillerinin değişmediği ve konsantrasyon değişiminin çok az olduğu kabul edilmiştir. Tabii ki bu ideal bir durumdur ve her partikül için mümkün değildir.

Çözünme hızı deneylerinden elde edilen sonuçlar Hixson-Crowell'in ileri sürdüğü bu çözünme hızı kinetiğine uygunluk gösteriyorsa $W_0^{1/3} - W^{1/3}$ ün zamana karşı grafiklenmesi ile eğimi K' 'ya eşit olan bir doğru elde edilmelidir.

II.3.1.2. ÇÖZÜNME HIZI TAYİN YÖNTEMLERİ

Biyoyararlılığın değerlendirilmesinde dağılma testlerinin yetersizliğinin anlaşılması ve üretim sonrası kalite kontrolü için ucuz ve basit bir yöntem olması nedeniyle, in vitro çözünme hızı deneyleri büyük önem kazanmıştır.

Seçilen yönteme bağlı olmaksızın çözünme hızını tayin için kullanılan sistemlerde aranılan özellikler şöyle sıralanabilir(74):

- a) Düzenek mümkün olduğu kadar basit olmalı ve imalat spesifikasyonları birimleri ile bildirilmelidir.
- b) Ucuz olmalıdır.
- c) Çözünme hızı hücresi deneyin gözle takip edilmesine olanak vermelidir.
- d) Çözünme ortamı ile temasta olan bütün kısımları kimyasal olarak inert olmalıdır.
- e) Çözünme ortamının sıcaklığı doğru ve güvenilir bir termostat ile ayarlanmalı ve deney süresince kontrol edilmelidir.
- f) Testin kontrol dışı bazı titreşimlere maruz kalmamasına dikkat edilmelidir.

- g) Etken maddenin kimyasal stabilitesini sağlamak amacı ile sistem ışık ve benzeri etkenlerden korunmalı, ölçümler derhal yapılabilmelidir.
- h) Ayarlanan parametre sayısı mümkün olduğu kadar az olmalıdır.

Değişik araştırmacılar tarafından farklı çözünme hızı yöntemleri geliştirilmiş ve bunlar farklı şekillerde sınıflandırılmıştır(75-90). Burada sadece en çok kullanılan çözünme hızı tayin yöntemlerinden söz edilecektir.

U.S.P. XX (25), çözünme hızının tayini için üç ayrı yöntem önermiştir. Bunlardan ilki 1968 yılında Pamarowski(91,92) tarafından ortaya atılmış ve daha sonra modifiye edilerek 1970 yılında U.S.P. XVIII ve N.F XIII'e alınmış olan dönen sepet (93-95) yöntemidir. İkinci resmi yöntem ilk defa 1969 yılında Poole tarafından geliştirilmiş olan paddle yöntemidir (96). Bu iki yöntem arasında çok fazla bir fark yoktur. Tek fark dönen sepet yöntemindeki sepet yerine Poole yönteminde bir karıştırıcının kullanılmasıdır. Bu nedenle bu iki yönteme ait bazı spesifikasyonlar şu şekilde sıralanabilir(57):

- a) Su banyosunun sıcaklığı $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ olmalıdır.
- b) Çözünme ortamının hacmi 900 ml olmalıdır.
- c) Sepetin dönme hızı $25-150 \pm \% 4$ devir/dakika olmalıdır.
- d) Motora bağlı shaftın çapı 6-10.5 mm (paddle yönteminde 9.5-10.5 mm) olmalı ve çözünme hızı hücrenin merkezinde ± 2 mm hata ile konumlanmalıdır.

- e) Örnekler çözünme ortamının yüzeyi ile sepetin (paddle yönteminde karıştırıcının) üst yüzünün ortasından ve çözünme hızı hücresinin kenarından en az 1 cm içeriden alınmalıdır.
- f) Çözünme hızı hücresi silindirik, yuvarlak altlı, 16-17.5 cm yüksekliğinde ve iç çapı 10-10.5 cm olan plastik veya cam bir kap olmalıdır.
- g) Sepeti oluşturan örgü paslanmaz çelikten ve 40 mesh olmalıdır (paddle yönteminde karıştırıcı paslanmaz çelikten olmalıdır).
- h) Sepet (paddle yönteminde karıştırıcı) çözünme hızı hücresinin tabanından 2.5 ± 0.2 cm yukarıda konumlanmalıdır.

Bu iki yöntemin birbirlerine olan bazı üstünlükleri Tablo 7'de verilmiştir (57).

USP XX'de yer alan üçüncü resmi yöntemde ise dağılma testi için verilmiş olan sepet kullanılır. Bu sisteme ait bazı spesifikasyonlar şu şekilde sıralanabilir(57):

- a) Dağılma testi aletindeki 10 mesh'lik paslanmaz çelik örgü 40 mesh olarak değiştirilmiştir.
- b) Plastik diskler kullanılmaz, dozaj şeklinin sepet dışına çıkmasını önlemek için sepetin üst kısmına 40 mesh'lik paslanmaz çelik örgü yerleştirilmiştir.
- c) Sepetin en üst ve en alt konumu arasında 5.3-5.7 cm mesafe vardır ve sepet dakikada 29-32 iniş-çıkış yapar.
- d) 1000 ml lik beher içindeki çözünme ortamının sıcaklığı $35-39^{\circ}\text{C}$ arasında tutulur.

TABLO 7: Dönen sepet ve paddle yöntemlerinin birbirlerine olan üstünlükleri

PARAMETRE	DÖNEN SEPET YÖNTEMİ	PADDLE YÖNTEMİ
Otomatik sistemlere uyma	Otomatik örnekleme tekniklerine uyabilir. Ancak tam otomatik sistemlere uygulanması güçtür. Çünkü dozaj şeklinin sepete yerleştirilmesi işlemini gerçekleştirecek teknoloji henüz yoktur.	Otomatik örnekleme aletlerine ve tam otomatik aletlere uyabilir. Dozaj şeklinin çözünme ortamına konulması için gerekli sistem vardır.
Dağılmayan dozaj şekilleri	Daha iyi. Çünkü dozaj şekli sabit bir sıvı akımı içinde tutulur.	Dozaj şeklinin özgül ağırlığına ve şaftın yeterince duyarlı ayarlanmış olmasına bağlı olarak dönen sepet yöntemi ile aynı sonucu verebilir.
Dağılan dozaj şekilleri	Daha iyi olacağı şüpheli; bu, sepetin gözeneklerinde kalan agregata bağlıdır.	Laminar akım oluşturmak için geometri dikkatlice kontrol edilirse diğer yöntemden daha iyi.
Etken maddenin zor dağılması	Daha iyi değil.	Daha iyi.
Formülasyonda zank bulunuşu	Daha iyi değil, uygun olmayabilir.	Bu yöntemde etkisi azdır.
Ortamda çözünmüş gaz olması	Sepet gözeneklerini tıkanması nedeniyle uygun olmayabilir.	Önemli olabilir veya olmayabilir.
Çevredeki titreşimler	Padde yöntemi ile aynı.	Dönen sepet yöntemi ile aynı.
Şaftın ayarlanması	Paddle yönteminden daha az duyarlı.	Dönen sepet yönteminden daha duyarlı.
Şaftın ortada konumlanması	Paddle yönteminden daha az duyarlı.	Dönen sepet yönteminden daha duyarlı.
Dozaj şeklinin çözünme ortamında farklı yönlerde gitmesi	Yardımcı maddeler sepetin gözeneklerini tıkamıyorsa dönen sepet yöntemi daha iyi.	Buna engel olmak zor. Bunu önleyecek iyi bir teknoloji henüz yok.

e) Çözünme ortamının hacmi sepet en üst konumdayken çözünme ortamından en az 2.5 cm aşağıda, en alt konumdayken beherin tabanından 1.0 ± 0.1 cm yukarıda olacak şekilde ayarlanır.

Bu yöntem sadece indometazin kapsül monografında verilmiş olup genel yöntemler kısmına alınmamıştır. Yöntemde aşırı çalkalama olması ve biyoyararlanım ile genel bir ilişkiyi destekleyen veri tabanından yoksun oluşu, diğer dozaj şekillerine de uygulanmasını şüpheli duruma getirmiştir.

Sıklıkla kullanılan bir diğer çözünme hızı tayin yöntemi sürekli akış yöntemidir (61,92,95,97,98). Bu yöntem birçok araştırmacı tarafından ele alınmış ise de, üzerinde en çok Langenbacher tarafından çalışılmıştır. Bu yöntemin diğer çözünme hızı tayin yöntemlerine en önemli üstünlüğü, çözünürlüğü az olan maddelerde çözünme ortamının doygunluğa erişmesidir. Birim dozu fazla ve çözünürlüğü çözünme ortamının % 20'si ile doygunluğa ulaşacak kadar az olan maddelerle çalışırken, bu yöntemin kullanılması daha sağlıklı sonuçlar verecektir. Sürekli akış yönteminin diğer avantajları şöyle sıralanabilir(57):

- a) Deney sırasında çözünme ortamının pH'sının değiştirilmesine olanak sağlar.
- b) Tekrarlanabilir sonuçlar almak için kontrol edilmesi gerekli dış etkenler azalmıştır.
- c) Sistemin kendi filtresi vardır.

- d) Örnek alınacak yerle ilgili birçok problem yok edilmiştir.
- e) İdeal bir hidrodinamik, homojen sistem olduğundan akış modeli matematiksel olarak belirlenebilir.
- f) Açık veya kapalı sistem halinde kullanmak mümkündür.

II.3.1.3. ÇÖZÜNME HIZINA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Çözünme hızına etki eden faktörler:

- a) Çözünmenin olduğu yüzey alanı,
- b) Etken maddenin doymunluk konsantrasyonu,
- c) Etken maddenin difüzyon sabiti,
- d) Difüzyon tabakasının kalınlığı ve
- e) Diğer imalat faktörleri

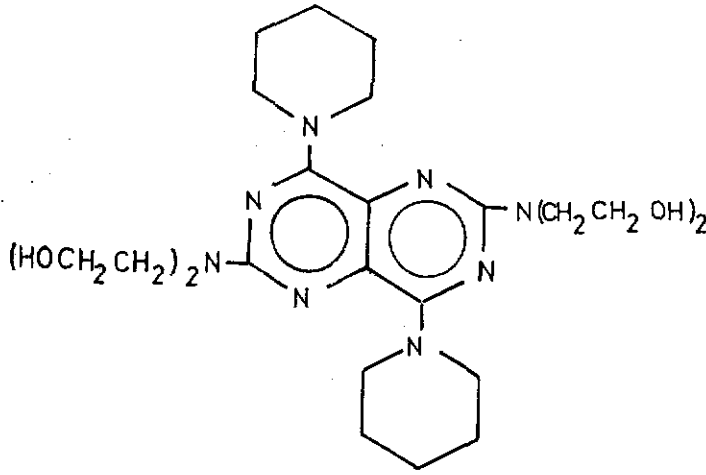
şeklinde sıralanabilir (54,56). Tablo 8'de çözünme hızına etki eden faktörlerin bağlı olduğu parametreler verilmiştir(54-56,58,59,77,99-111).

TABLO 8: Çözünme hızına etki eden faktörlerin bağlı olduğu parametreler

FAKTÖR	BAĞLI OLDUĞU PARAMETRE
Yüzey alanı	Partikül büyüklüğü
Doğunluk konsantrasyonu	Sıcaklık, pH, tuz şekli, partikül büyüklüğü, solvasyon, amorf ve kristal şekiller, kompleks oluşumu, yüzey etken maddeler
Difüzyon sabiti	Sıcaklık, viskozite, molekülün ağırlığı ve şekli
Difüzyon tabakasının kalınlığı	Karıştırma
İmalat faktörleri	Tabletin tipi (uzun etki süreli, enterik tablet gibi), dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcılar, granülenin hazırlanma yöntemi ve granül büyüklüğü, yüzey etken maddeler, basım kuvveti, tablet sertliği v.b.

III. DİPİRİDAMOL HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Dipiridamol 2,6-Di[di(2-hidroksietil)amino]-4,8-dipiperidinopirimido [5,4-d] pirimidin yapısında bir maddedir. Kapalı formülü $C_{24}H_{40}N_8O_4$ olup, açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



III.1. ÖZELLİKLERİ

Dipiridamolün molekül ağırlığı 504.6 olarak bildirilmiştir. Acı lezzette, kokusuz, koyu sarı renkli kristal bir tozdur. Erime derecesi $163^{\circ}C$ 'dir. Suda çok az çözünür. Kloroform, metil alkol, etil alkol ve seyreltik asitlerde (pH'sı 3.3 veya daha düşük) çok çözünür. Aseton, benzen ve etil asetatda az çözünür, eter ve petrol eterinde pratik olarak çözünmez. Çözeltileri mavimtrak yeşil floresans gösterir (112-115). PK_a değeri 6.4'tür(116).

III.2. TANINMASI

Dipiridamol çözeltisinden 1-2 damla saat camına damlatılır ve kuruyuncaya kadar çözücüsü buharlaştırılır. Artık üzerine Marquis reaktifi (2 damla formaldehit çözeltisi ile 1 ml sülfürik asitin karışımı) ilavesi ile sarı portakal rengi gözlenir(112).

% 1'lik dipiridamol çözeltisinden 5 ml alınıp bir deney tüpüne konur. Üzerine 5 ml kloroform ilave edilir. Bir pipet yardımı ile 0.1 N iyot çözeltisi damlatılır. Sulu tabaka bulanık esmer renk alır. Çalkalanır. Kloroform tabakası berrak esmer renk alır, sulu tabaka ise açık sarı renktedir. 0.1 N iyot çözeltisi ilavesine sulu tabaka artık bulanmayuncaya kadar devam edilir. Her bulanıklıktan sonra iyice çalkalanır. Sulu tabaka çok açık sarı renktedir. Kloroform tabakası ise koyu esmer renktedir. Bu durumda, ultra viyolede hiçbir floresans göstermez (115).

III.3. TAYİN YÖNTEMLERİ

III.3.1. TEŞHİS YÖNTEMLERİ

İnce tabaka kromatografisinde (İTK) elde edilen R_f değerlerinden ve ultra viyole lambası altında gösterdiği floresanstan teşhis edilebileceği bildirilmiştir. Bir çalışmada n-butanol-%100 asetik asit- su (77:12:25) çözücü sistemi kullanılmış ve dipiridamole ait lekeler ultra viyole lambası altında R_f 0.55'te belirlenmiştir(117). Yine aynı çalışmada n-butanol-metanol-%25 amonyak (10:2:1) çözücü sisteminin kul-

lanılması ile dipiridamole ait leke ultra viyole lambası altında R_f 0.90'da belirlenmiştir. Yapılan bir diğer kromatografik çalışmada ise n-butanol-% 25 amonyak (10:1) sistemi kullanılmış ve ultra viyole lambası altında dipiridamole ait leke R_f 0.85'te gözlenmiştir(118). Adsorban olarak silikagel G 60 'ın kullanıldığı her üç sistem ile ayrıca dipiridamolün parçalanma ürünlerinin belirlenmesi de mümkündür (117,118).

III.3.2. MİKTAR TAYİNİ YÖNTEMLERİ

Preparatlarından dipiridamol miktar tayini titrimetrik (115), spektroflorometrik (119), spektrofotometrik (1,125) ve polarografik (117,118) yöntemlerle yapılmıştır. Titrimetrik yöntemde dipiridamolün asetik asit içindeki çözeltisi kristal viyole indikatörü varlığında ve susuz ortamda N/200 perklorik asit ile koyu yeşil renge kadar titre edilmiştir. Dipiridamolün aktivasyon ve emisyon enerjisi ile yarı dalga potansiyeli pH'ya bağımlı olduğundan, sözü edilen diğer miktar tayini yöntemlerinde değişik araştırmacılar değişik dalga boyları ve yarı dalga potansiyelleri kullanmışlardır.

Ayrıca vücut sıvılarından dipiridamol miktar tayini için spektroflorometrik (120-122) ve HPLC(123-125) ile yapılan miktar tayini yöntemleri de bildirilmiştir.

III.4. STABİLİTESİ

Literatürde dipiridamolün stabilitesine ilişkin az sayıda çalışmaya rastlanmıştır.

Wasilewska ve arkadaşları (117,118) yaptığı bir kromatografik çalışmada hazırladığı çözeltileri iki ayrı pH (2.1 ve 2.8) ve dört ayrı sıcaklıkta (20,50,60 ve 70°C) üç gün süre ile bekletmiş ve üçüncü gün sonunda 50,60 ve 70°C de bekletilmiş olan çözeltilerin her iki pH'da da (70°C için ayrıca pH 3.8'de) parçalandığını bulmuştur. Çalışmadan sıcaklık artışı ile parçalanma ürünü sayısının ve miktarının da arttığı görülmektedir.

Çalışmada ayrıca aynı sıcaklıkta (70°C) bekletilen çözeltilerden pH 3.8'deki parçalanma ürünü sayısının pH 2.1 ve 2.8 dekinden fazla olduğu bulunmuştur. Ancak aynı durum pH 2.1 ve 2.8 arasında görülmemektedir.

Araştırmacı aynı çalışmada dipiridamol çözeltilerinin üç ayrı sıcaklık (50,60 ve 70°C) ve iki ayrı pH'daki (2.1 ve 2.8) bozunma kinetiklerini de polarografik yöntemle incelemiş, sıcaklık artışı ve pH'nın alkaliye kayması ile bozunma hızının arttığını belirtmiştir.

III.5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dipiridamolün vazodilatör etkisi oldukça güçlüdür. Damar düz kaslarından başka diğer düz kasları da gevşetebilir. Kan basıncını düşürür(126).

Köpeklerde yapılan deneylerde koroner kan akımında ileri derecede artma yaptığı saptanmıştır. Buna karşılık anti-anjinal ilaç olarak terapötik değeri tartışma konusudur(126).

Dipiridamolün diğer bir önemli etkisi, trombositlerin agregasyonunu ve böylece damar çeperinde trombus oluşununun ilk basamağını inhibe etmesidir(126).

Mide-barsak kanalından hızla emilir(114). Karaciğerde metabolizasyona uğradıktan sonra büyük kısmı monoglukroniti, az bir kısmı ise diglukroniti halinde feçesle dışarıya atılır. Dipiridamolün kendisi ve diglukronitleri enterohepatik dolaşıma girebilir. Bu, atılımını geciktirir. Dipiridamolün az miktarı da glukroniti halinde idrarla atılır(114,121, 127).

Dört sağlıklı gönüllüden elde edilen dipiridamole ait kan düzeyi-zaman eğrileri, başlangıçta emilimin yer aldığı iki kompartmanlı açık modele uymaktadır(128). Biri dört, diğeri altı sağlıklı gönüllü üzerinde yapılan iki ayrı çalışmada dipiridamolün atılma yarı ömrünün 84-145 dakika arasında olduğu belirtilmiştir(128,129). Ayrıca, yapılan kronofarmakokinetik çalışmalar dipiridamolün kinetiğinin zamana bağlı olarak değiştiğini göstermektedir(129).

Dipiridamol ağızdan günde 3 kez 50 mg dozda ve yemeklerden en az bir saat önce alınır. Klinik cevabın elde edilebilmesi için iki-üç ay ilacın sürekli alınması gerekebilir (127).

Yan etkileri genellikle doza bağlı ve geri dönüşümlüdür. Kullanımı sırasında sıklıkla görülen yan etkiler sersemlik hali, bayılma, yüz ve boyun bölgesinde kızarıklık, başağrı-

sı, bulantı, kusma, ciltte kızarıklık, mide krampı ve halsizliktir(127,130).

Hamilelikte ve emzirme döneminde dipiridamol kullanımının bir problem yaratmadığı bildirilmekte ise de, kullanımı sırasında yarar/zarar oranı gözönünde bulundurulmalıdır (130-133). Hipotansiyona eğilimli kişilerde dikkatle kullanılmalıdır(130).

Dipiridamolün oral antikoagülanlar veya heparin ile birlikte kullanımı kanama tehlikesinin artmasına neden olabilir. Bu nedenle, bu ilaçları birlikte alan hastalar muhtemel bir kanamanın önlenmesi için yakından izlenmeli ve protrombin aktivitesi normal aralığın en üst düzeyinde tutulmalıdır(114,130,134).

Dipiridamol almakta olan hastaların serumunda nefelometri ile yapılan ölçüm sonunda yüksek lipoprotein düzeyleri bulunmuştur. Dipiridamol floresans ve nefelometri ölçümlerine dayanan diğer laboratuvar testlerinin sonuçlarını da etkileyebilir(135).

IV. DENEYSEL

IV.1. ARAÇ VE GEREÇLER

IV.1.1. KULLANILAN MADDELER

Amonyak %25	Merck
Avicel PH 101	Foremost-Foods
Bizmut subkarbonat	Merck
n-Butanol	Riedel
Dipiridamol	Sigma Yurtoğlu
Etanol	Tekel
Hidroklorik asit %37	Merck
Jelatin	Merck
Kloroform	Merck
Laktoz	Liba
Laktoz fast flo.	Foremost-Foods
LHPC	Edward Mendell
Magnezyum stearat	Merck
Mısır nişastası	Piyale
Potasyum iyodür	Merck
Silikagel G 60	Merck
Sülfürik asit %95-98	Merck

IV.1.2. KULLANILAN ALETLER

Erime derecesi tayin aleti	Thomas Hoover-Capillary Melting Point Apparatus
Hamilton enjektör	Unimetrics Corporation 10 μ l
Kumpas	Nippon Sokutei
Mekanik karıştırıcı	Heidolph RZR 50
pH metre	EMAF EM 78X
Plak çekme aleti	Shandon
Polarografi cihazı	Princeton Applied Research 174A
Roche friabilitör	Dener Fizik Aletleri
Sertlik tayin aleti	Schleuniger 2E
Spektrofotometre (IR)	Perkin Elmer 457
Spektrofotometre (UV)	Bousch and Lomb, Spectronic 700
	Hitachi 220A
Tablet makinası	Erweka-Type Korsch
Terazi	Mettler H20
Termometre	Denaer Glaswerk Schott and Gen.
Termostatlı ısıtıcı	Grant Instruments SU2P
Ultrasonik karıştırıcı	Bransonic 220
U.S.P. Dağılma testi aleti	Dener Fizik Aletleri
X-Ray analizörü	Philips LZ5
X-Y yazıcısı	Houston Instrument 2000

IV.1.3. ÇALIŞILAN TABLET TİPİ DİPİRİDAMOL FORMÜLLERİ

IV.1.3.1. PİYASADAN TOPLANAN ŞEKER KAPLI TABLETLER

TABLO 9: Çalışılan şeker kaplı tablet tipi piyasa preparatları

KODU	ETKEN MADDE (mg/draje)	SERİ NO
T1	Dipiridamol 75	18111
T2	Dipiridamol 75	28055
T3	Dipiridamol 75	30503
D1	Dipiridamol 75	212030
D2	Dipiridamol 75	306037
D3	Dipiridamol 75	307042

IV.1.3.2. ÖNFORMÜLASYONU YAPILAN TABLET FORMÜLLERİ

TABLO 10: Üzerinde formülasyon çalışması yapılan karışımların terkipleri

MADDE (g)	KODU			
	EB1	EB2	EB3	EB4
Dipiridamol	0.075	0.075	0.075	0.075
Laktoz	0.100	-	-	-
Laktoz granülesi	-	0.100	-	-
Laktoz fast flo.	-	-	-	0.050
Mısır Nişastası	0.023	0.023	-	-
Basit granüle	-	-	0.123	-
Avicel PH 101	-	-	-	0.053
LHPC	-	-	-	0.020
Magnezyum stearat	0.002	0.002	0.002	0.002

IV.2. YÖNTEM VE DENEYLER

Araştırma iki ana bölümde yürütülmüştür. Birinci bölümdeki çalışmalar etken madde üzerinde ikinci bölümdelikiler ise şeker kaplı tablet tipi piyasa preparatları ve yukarıda terkipleri verilen formülasyonlar üzerinde yapılmıştır.

IV.2.1. ETKEN MADDE ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu bölümde dipiridamolün standardizasyonu, spektroskopik özellikleri ve stabilitesi anlatılmıştır.

IV.2.1.1. DİPİRİDAMOLÜN STANDARDİZASYONU

IV.2.1.1.1. ERİME DERECESESİ TAYİNİ

Bir miktar dipiridamol bir kılcal tüpe yerleştirilmiş ve erime derecesini tayin aleti ile erime derecesini tayin edilmiştir.

IV.2.1.1.2. SAFLIK TAYİNİ

Çalışmada kullanılmış olan dipiridamolün saflığı aşağıdaki yöntemlerle belirlenmiştir.

IV.2.1.1.2.1. İNCE TABAKA KROMATOGRAFİSİ (İTK)

Gerekli miktar Silikagel G 60 tartılıp iki katı oranındaki su ile süspansiyon haline getirildikten sonra cam plaklar üzerine 0.25 mm kalınlıkta olacak şekilde plak çekme aleti ile yayılmış ve 110°C'de iki saat süreyle etüvde aktive edilmiştir. Dipiridamolün Etanol ile hazırlanmış 10 γ /ml konsan-

trasyondaki çözeltilisi plak üzerine uygulanıp kurutulmuştur. n-Butanol - %25 amonyak (10:1) sisteminde (117,118) 10 cm sürüklendikten sonra (söz konusu solvan sisteminin geç sürüklenmesi nedeniyle sürüklenme mesafesi 10 cm olarak belirlenmiştir) çözücü uçurulmuş ve lekeler UV lambası altında 254 nm'de işaretlenmiştir. Bu lekeler yardımı ile de dipiridamolün söz konusu sistemdeki R_f değeri hesaplanmıştır (Kromatogram 1). Dipiridamol 254 nm dalga boyundaki UV ışığı altında sarı-yeşil floresans göstermiştir.

Bozunma ürünü şeklinde herhangi bir safsızlığın bulunup bulunmadığını anlayabilmek için plaklara ayrıca Dragendorff reaktifi püskürtülmüştür (117,118).

IV.2.1.1.2.2. INFRA RED (IR) ANALİZİ

Dipiridamolün infra red spektrumu bölüm IV.2.1.1.3.1. de anlatılacağı şekilde çekilmiştir.

IV.2.1.1.2.3. ERİME DERECESESİ

Erime derecesi bölüm IV.2.1.1.1.'de anlatıldığı şekilde tayin edilmiştir.

IV.2.1.1.3. DİPİRİDAMOLÜN SPEKTROSKOPİK ÖZELLİKLERİ

Bu bölümde dipiridamolün infra red (IR), ultra viyole (UV) spektrumları incelenmiş ve kullanılacak olan miktar tayini yöntemi belirlenmiştir. Ayrıca dipiridamole ait X-ışınları analizi sonuçları da verilmiştir.

IV.2.1.1.3.1. INFRA RED (IR) SPEKTRUMU

Dipiridamolün IR spektrumu, %1 (a/a) potasyum bromür dispersiyonu ile hazırlanan tabletlerin 4000-200 cm^{-1} arasında taranmasıyla çizilmiştir (Şekil 10).

IV.2.1.1.3.2. ULTRA VİYOLE (UV) SPEKTRUMU

UV spektrumunun alınabilmesi için dipiridamolün pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi içindeki 10 γ /ml konsantrasyondaki çözeltisi 500 - 200 nm arasında taranmış ve alınan spektrum 284 nm'de $\lambda_{\text{mak.}}$ vermiştir (Şekil 3).

IV.2.1.1.3.3. MİKTAR TAYİNİ

Piyasa preparatları ve hazırlanan EB4 formülasyonundan dipiridamol miktar tayini her farklı seri numarası için 10 adet tablettten hareketle ve literatürde verilen yöntem (1) modifiye edilerek yapılmıştır.

Bir adet tablet 1 litrelik balon jodede üzerine 30 ml pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi ilave edildikten sonra 1-2 dakika süre ile ultrasonik karıştırıcıda tutulmuş, daha sonra üzerine 10 ml alkol ilave edilmiştir. Beş dakika ultrasonik karıştırıcıda tutulduktan sonra hacmi tamamlayıncaya kadar porsiyonlar halinde pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi ilave edilmiş, bu arada balon joje devamlı olarak ultrasonik karıştırıcı içinde bırakılmıştır. Hacim tamamlandıktan sonra içerik süzgeç kağıdından süzölmüş, süzöntünün 5 ml'si 50 ml'lik balon jodede yine pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik

asit çözeltisi ile 50 ml'ye seyreltildikten sonra bu çözeltinin absorbanı 284 nm'de, alkolün pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi içindeki %0.1 h/h konsantrasyondaki çözeltisine karşı okunmuştur. Şeker kaplı tabletlerdeki dipiridamol miktarı kalibrasyon eğrisine ait denklem yardımı ile hesaplanmıştır. Boyar maddeler yaklaşık 400 nm'nin üzerindeki dalga boylarında absorpladığından (136) drajelerdeki kaplama tabakasının içerdiği kırmızı renkli boya maddesi deneyi etkilememektedir.

IV.2.1.1.3.4. KALİBRASYON EĞRİSİ

Dipiridamolün pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi içindeki 50 γ /ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle 10,9,8,7,6,5,4,3,2 ve 1 γ /ml konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları 284 nm'de, pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi körüne karşı okunmuştur.

Bulunan değerlerin Lambert-Beer kanununa uygunluğu gösterilmiştir. Doğrunun denklemi, doğrusallıktan ayrılışın önem kontrolü, korelasyon ve regresyon katsayısının önem kontrolleri ve standart hataları hesaplanmıştır.

pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi içindeki dipiridamolün kalibrasyon eğrisi Şekil 12'de verilmiştir. Şekilde kayıtlı her değer 5 ölçümün ortalamasıdır.

IV.2.1.1.3.5. X-IŞINLARI DİFRAKSİYONU

Dipiridamolün X-ışınları difraktogramı toz dipiridamolün 5-35° ler arasında CuK α ışınları ile taranması sonucu çizilmiştir (Şekil 13).

IV.2.1.2. DİPİRİDAMOLÜN STABİLİTESİ

Etken madde üzerinde, tabletlerinin çözünme hızlarının tayininde kullanılacak olan çözünme ortamının seçimine yönelik stabilite çalışması yapılmıştır.

Bu amaçla çözücü olarak sırasıyla pH 1,2 ve 3 \pm 0.05 olan hidroklorik asit çözeltilerinin kullanıldığı üç ayrı durumda dipiridamolün 50 γ /ml konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanmış ve çözeltiler 120 dakika süre ile gün ışığında ve 37 \pm 0.5 °C'lik su banyosunda tutulmuştur. Bu sürenin sonunda çözeltilerden alınan örneklere bölüm IV.2.1.1.2.1.'de anlatıldığı şekilde kromatografik analiz uygulanmış ve elde edilen sonuçlar yardımı ile çalışmada kullanılan çözünme ortamı seçilmiştir.

Ayrıca aynı çözeltilerdeki etken maddenin bozunma kinetiği belirlemek için bir polarografik çalışma yapılmıştır. Bu amaçla üç ayrı pH'daki çözelti için üç ayrı kalibrasyon eğrisi çizilmiş, bu eğriler yardımı ile de zamana karşı bozunmadan kalan dipiridamol miktarları belirlenmiştir. Elde edilen bu değerlerden bozunma hız sabitleri ve etken maddenin %10'unun bozunması için gerekli süreler hesaplanmıştır.

IV.2.2. FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI

En uygun salıvermeyi gösteren dipiridamol tabletlerinin önformülasyonu ve takiben hazırlanabilmesi için yardımcı maddelerin seçimi, etken madde ve yardımcı maddelerin miktarlarının belirlenmesi, toz karışımlarının hazırlanması, bu karışımlar üzerinde yapılan kontroller ve tablet basımı bu bölümde anlatılmıştır.

IV.2.2.1. ETKEN MADDE DOZUNUN SEÇİMİ

Dipiridamol içeren piyasa preparatları ile bir kıyaslama yapabilmek için formülasyonlar herbir tablet 75 mg etken madde içerecek şekilde hazırlanmıştır.

IV.2.2.2. YARDIMCI MADDELERİN SEÇİMİ VE MİKTARLARI

Bu çalışmada dipiridamol içeren dört ayrı formülasyon hazırlanmıştır. Hazırlanan bu formülasyonların içerdikleri yardımcı maddeler ve miktarları Tablo 10'da verilmiştir. Yardımcı maddelerin seçiminde takip edilen yol Bölüm V .2.1.'de anlatılacaktır.

IV.2.2.3. TOZ KARIŞIMLARININ HAZIRLANMASI

Tablo 10'da bileşimleri verilen etken madde ve yardımcı maddelerin karıştırılmasında Merle (137) tarafından geliştirilen progresif karıştırma tekniği kullanılmıştır.

Karıştırma işleminde öncelikle yardımcı maddeler miktarı en az olandan başlanarak, birbirleri ile progresif karış-

tırma tekniği kullanılarak karıştırılmıştır. Elde edilen bu karışıma 1/3 oranlarında dipiridamol ilave edilerek ana karışım hazırlanmıştır. Bu ana karışım kaydırıcı madde üzerine 1/3 oranlarında ilave edilerek tablet basımında kullanılacak olan toz karışımı elde edilmiştir.

IV.2.2.4. TOZ KARIŞIMLARI ÜZERİNDE YAPILAN KONTROLLER

Bu bölümde toz karışımları üzerinde yapılan görünür dansite, vuruş dansitesi ve akış özelliklerinin tayini anlaşılmıştır.

IV.2.2.4.1. GÖRÜNÜR DANSİTE TAYİNİ

50 g toz örneği 250 ml'lik bir mezüre konduktan sonra kapladığı hacim (V_0) okunmuştur. Ağırlık, elde edilen hacime bölünerek, g/ml olarak görünür dansite hesaplanmıştır.

IV.2.2.4.2. VURUŞ DANSİTESİ TAYİNİ

50 g toz örneği 250 ml'lik bir mezüre konduktan sonra 10 ve 500 defa 2.5 cm yüksekten düşürülerek sırası ile V_{10} ve V_{500} hacimleri okunmuştur. Ağırlık, elde edilen V_{500} hacmine bölünerek, g/ml olarak vuruş dansitesi hesaplanmıştır.

IV.2.2.4.3. AKIŞ ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Toz karışımlarının akış özelliklerini saptayabilmek için üç parametrenin analizi yapılmıştır. Bunlar; akış zamanı (t), sıkışabilirlik ($V_{10}-V_{500}$) ve yığın açısı (α) dır.

Toz karışımlarının akış zamanlarını bulabilmek için 50 g toz örneği ve Şekil 8'de verilen boyutlara sahip tarafımızdan modifiye edilmiş olan huni kullanılmıştır. Toz karışımı doldurulurken, huninin akış ucu yüzeyi cilalı temiz bir kağıtla kapatılmıştır. Deneye başlarken kağıt çekilmiş ve aynı anda kronometreye basılmıştır. Akış bittiği anda kronometre durdurulmuş ve akış için geçen zaman okunmuştur. Akıcılığı serbest olmayan toz karışımlarının akması için huniye elle titreşim uygulanmıştır.

Sıkışabilirlik bölüm IV.2.2.4.2'de anlatıldığı şekilde elde edilen V_{10} ve V_{500} hacimleri birbirlerinden çıkarılarak $(V_{10} - V_{500})$ hesaplanmıştır.

Yığın açısı tayini için aynı miktar toz karışımı bu defa yerden 10 cm yüksekte bulunan huniden akıtılarak milimetrik kağıt üzerinde bir koni oluşturması sağlanmıştır. Oluşan koninin tabanı işaretlenmiş ve ardından yüksekliği ölçülmüştür. Koni tabanının çapı için birbirine dik iki çap ölçülüp ortalaması alınmıştır. Yığın açısı Eşitlik 5'ten yararlanılarak hesaplanmıştır.

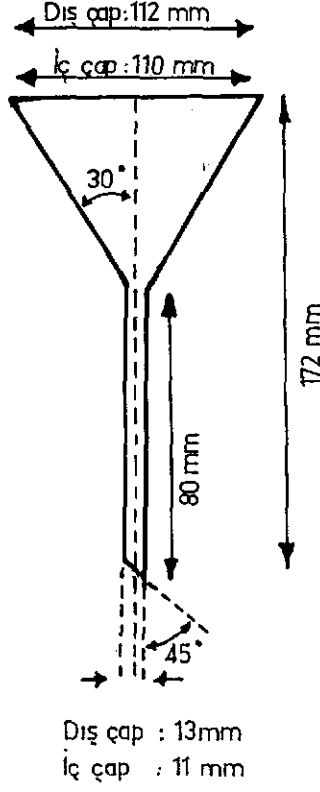
$$\operatorname{tg}\alpha = \frac{h}{r}$$

(Eşitlik 5)

h : Koni yüksekliği

r : Koni tabanının yarıçapı

α : Yığın açısı



Şekil 8: Yığın açısı tayininde kullanılan huni

IV.2.2.5. TABLET BASIMI

Tablo 10'da belirtilen formüller 150 g'lık kütleden hareketle hazırlanmış olup, tabletler çift zımbalı alternatif tablet makinasında 8 mm çapında bombeli zımbalar kullanılarak basılmıştır.

IV.2.3. DİPİRİDAMOLÜN PİYASA PREPARATLARI VE HAZIRLANAN EB4 KODLU TABLET ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu bölümde piyasadan sağlanan şeker kaplı dipiridamol tabletlerinde etken maddenin ince tabaka kromatografisi ile

teşhisi, piyasa preparatları ve EB4 kodlu tabletlerde dipiridamol miktar tayini ve fiziksel kontrollerden söz edilmiştir.

IV.2.3.1. ŞEKER KAPLI TABLETLERDEN DİPİRİDAMOLÜN İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ İLE TEŞHİSİ

Bölüm IV.2.1.1.2.1.'de anlatıldığı şekilde hazırlanan cam plaklar 110°C'de 2 saat süre ile aktive edilmiştir. Bölüm IV.2.1.1.3.3.'de anlatıldığı şekilde hazırlanan çözeltilerden cam plaklara uygulanıp kurutulmuş ve Sigma firmasından sağlanan dipiridamol standardına karşı n-butanol - %25 amonyak (10:1) çözücü sisteminde 10 cm sürüklenmiştir. Madde U V_{254} altında tesbit edilmiştir (Kromatogram 3 ve 4).

IV.2.3.2. MİKTAR TAYİNİ

Bölüm IV.2.1.1.3.3.'de anlatıldığı şekilde yapılmıştır.

IV.2.3.3. FİZİKSEL KONTROLLER

Bu bölümde piyasadan sağlanan şeker kaplı dipiridamol tabletleri ve EB4 kodlu tabletler üzerinde yapılan çap-kalınlık, ağırlık sapması, sertlik, ufalanma-aşınma ve dağılma zamanı kontrolleri ile çözünme hızı tayin yöntemi ve elde edilen verilerin ne şekilde değerlendirileceği anlatılmıştır.

IV.2.3.3.1. ÇAP-KALINLIK KONTROLÜ

T.F. 1974'te bir kayıt olmadığı için B.P. 1973'te verilen yönteme göre yapılmıştır.

IV.2.3.3.2. AĞIRLIK SAPMASI KONTROLÜ

T.F. 1974'te verilen yönteme göre yapılmıştır.

IV.2.3.3.3. SERTLİK KONTROLÜ

Farmakopelerde sertlik kontrolü ile ilgili herhangi bir kayıt yoktur. Bu çalışmada sertlik kontrolü Schleuniger-2E sertlik tayin aleti kullanılarak yapılmıştır.

IV.2.3.3.4. UFALANMA-AŞINMA KONTROLÜ

20 adet tablet tam tartıldıktan sonra Roche friabilitörüne konmuş ve 100 devir sonra alet durdurulmuştur. 20 tablet aletten çıkarıldıktan sonra tekrar tartılmış ve Eşitlik 6 yardımı ile (138) yüzde ufalanma-aşınma hesaplanmıştır.

$$B = 100 \left(1 - \frac{W}{W_0}\right) \quad (\text{Eşitlik 6})$$

B : Yüzde ufalanma-aşınma

W_0 : Tabletlerin ilk ağırlığı

W : Tabletlerin friabilitörden çıkarıldıktan sonraki ağırlığı

IV.2.3.3.5. DAĞILMA ZAMANI KONTROLÜ

Shotlon ve Ganderton (139) sertlik ile dağılma zamanı arasındaki ilişkiyi aşağıdaki eşitlik ile açıklamışlardır (Eşitlik 7).

$$S_c = kt_D + k_1 \quad (\text{Eşitlik 7})$$

Bu eşitlikte S_c sertlik, t_D dağılma zamanı, k ve k_1 ise sabitelerdir.

Çalışmada dağılma zamanı kontrolü T.F. 1974'te kayıtlı yonteme göre yapılmış ve sonuçların Shotton-Ganderton eşitliğine uyup uymadığı araştırılmıştır.

IV.2.3.3.6. ÇÖZÜNME HIZI KONTROLÜ

Farmakopelere girmiş bir yöntem olması ve Bölüm II.3.1.2.'de söz edilen avantajlarından dolayı, bu çalışmada çözünme hızı kontrolü U.S.P. XX'de kayıtlı olan dönen basket (sepet) yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

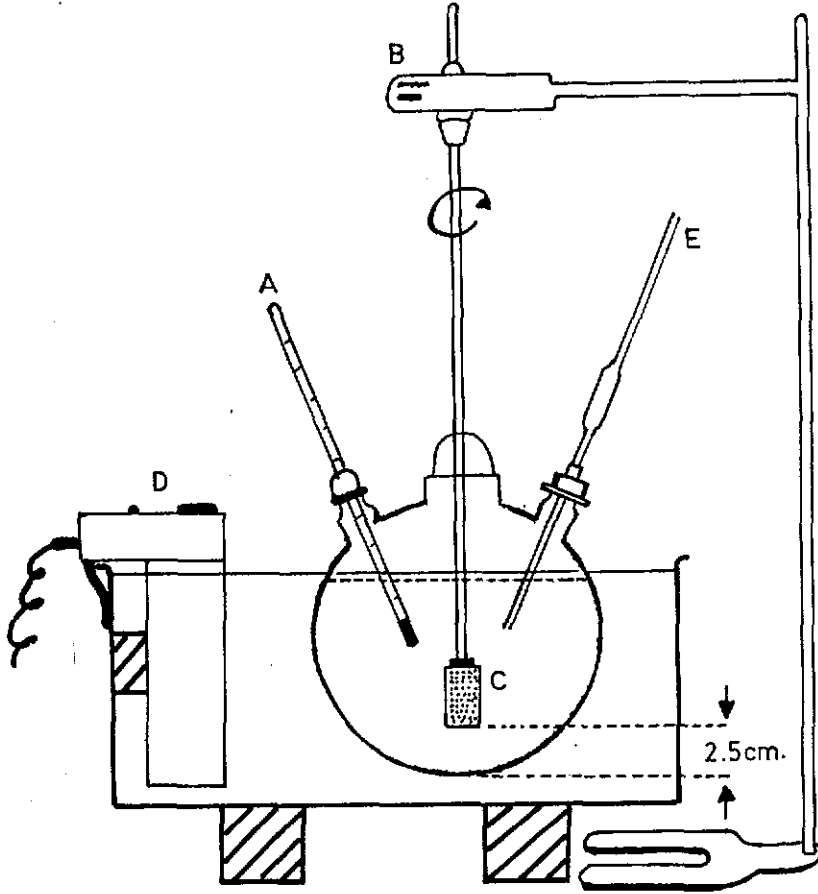
IV.2.3.3.6.1. ÇÖZÜNME ORTAMI

Etken maddenin stabilitesi ve çözünürlüğü göz önüne alınarak, çözünme ortamı olarak pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi kullanılmıştır.

IV.2.3.3.6.2. ÇÖZÜNME HIZI HÜCRESI

Çözünme hızı U.S.P. XX'de kayıtlı dönen sepet yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Çözünme hızı hücresi olarak 1 litre pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi ile doldurulmuş olan 1 litrelik, yuvarlak altlı ve üç boyunlu balon kullanılmıştır. Çözünme ortamının ısısı bir su banyosu yardımı ile 37 ± 0.1 °C'ye ayarlanmış ve balonun ortasına tabanından 2.5 ± 0.2 cm yükseğe yerleştirilmiş olan sepetin dönüş hızı, çözünme hızının tayin edileceği ortamda dipiridamolün çözünür-

lüğü iyi olduğu için 50 devir/dak. olarak ayarlanmıştır. Yan boyunların birine termometre yerleştirilmiş, diğeri ise örnek alınmasında kullanılmıştır (Şekil 9).



Şekil 9: Çözünme hızının saptanmasında kullanılan düzenek (A: Termometre, B: Mekanik karıştırıcı, C: Dönen sepet, D: Termostatlı ısıtıcı, E: Bullu pipet).

IV.2.3.3.6.3. DENEYİN YAPILIŞI

Sistem hazırlanıp çalıştırıldıktan sonra ilk 30 dakikaya kadar her 5 dakikada, sonraki zamanlarda ise her 10 dakikada bir, bir pipet yardımı ile 10 ml'lik örnek alınmıştır. Alınan bu örnek süzgeç kağıdından süzölmüş, süzöntünün 5 ml'si bir balon jojede pH 2.00 ± 0.05 hidroklorik asit çözeltisi ile 50 ml'ye tamamlandıktan sonra spektrofotometrede 284 nm'de, pH 2.00 ± 0.05 hidroklorik asit çözeltisi körüne karşı absorpsiyonu okunmuştur. Okunan bu absorpsiyonlardan kalibrasyon eğrisine ait denklem yardımı ile zamana karşı çözünen madde miktarları hesaplanmıştır.

Deney sırasında, her örnek alınışından sonra alınan örneğe eşit hacimde pH 2.00 ± 0.05 hidroklorik asit çözeltisi çözünme ortamına eklenerek, çözünme ortamının hacmi sabit tutulmuştur. Ayrıca örnekler her defasında aynı yer ve yükseklikten alınmıştır.

IV.2.3.3.6.4. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Belirli zamanlarda çözünme ortamından alınan örneklerin spektrofotometrede okunan absorpsiyonlarından kalibrasyon eğrisine ait denklem yardımı ile, zamana karşı çözünen dipiridamol miktarları hesaplanmıştır. Ortalamalar alındıktan sonra zamana karşı yüzde (%) çözünen dipiridamol miktarları grafiğe geçirilmiştir (Şekil 15).

Çözünme kinetiğinin incelenmesinde regresyon analizinden yararlanılmış olup, deney sonucu elde edilen verilerin iki

matematiksel modele uyumları araştırılmış; bu modellere ait doğru denklemleri, güven aralıkları ve determinasyon katsayıları saptanmıştır. Ayrıca tabletlerden elde edilen çözünme hızı sabitlerinin birbirlerinden anlamlı olarak farklı olup olmadıkları da istatistiksel olarak kontrol edilmiştir. Çalışmada deneysel verilere uyumu araştırılan eşitlikler ve bu eşitliklerin grafiğe geçirilmesinde kullanılan parametreler Tablo 11'de verilmiştir.

TABLO 11: Deneysel verilere uyumu araştırılan eşitlikler ve bu eşitliklerin grafiğe geçirilmesinde kullanılan parametreler

Uygulanan eşitlikler	Dikey eksen	Yatay eksen
Birinci derece	\ln (% Çözünmeden kalan)	t
Hixson-Crowell	$\text{Doz}^{1/3}$ -Çözünmeden kalan ^{1/3}	t

Tabletlerden birinci saat sonunda çözünen miktarla, toplam etken maddenin %50, %60 ve %90'ının çözünmesi için gerekli zamanlar da hesaplanmıştır (Tablo 25).

Bir tablet veya kapsülden oluşan çözünme sonuçlarının değerlendirilmesi için Khan'ın "Çözünmenin Verimi (D.E)" kavramından yararlanılmıştır (140). Khan çözünmenin verimini hesaplayabilmek için çözünme profilinin altında kalan alanı aynı süreye ait bir dikdörtgenin alanına oranlamıştır.

Bu çalışmada, herbir tablete ait çözünmenin verimini hesaplamak üzere çözünme profillerinin eğri altında kalan alanları hazırlanan bir bilgisayar programı ile hesaplanmıştır. Bu program eğri altında kalan alanı Simpson kuralına göre hesaplamaktadır.

V. BULGULAR

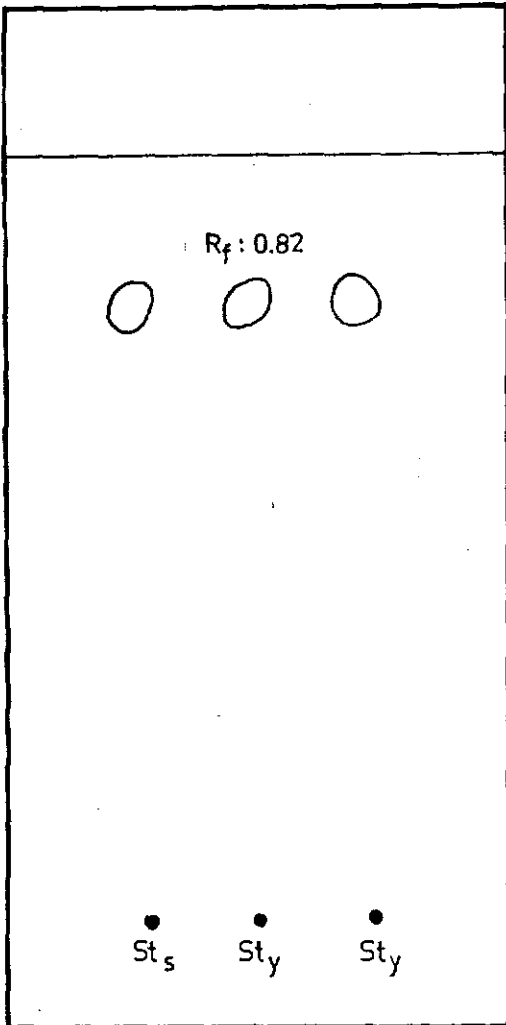
V.1. ETKEN MADDE ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Bu bölümde toz dipiridamolün saflık tayini, spektrofotometrik özellikleri ve stabilitesi ile ilgili çalışmalara ait bulgular verilmiştir.

V.1.1. SAFLIK TAYINI

V.1.1.1. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ (İTK) İLE TAYİN

Çalışmada kullanılan dipiridamolün ince tabaka kromatografisi ile saflık tayinine ait bulgular aşağıdadır.



Kromatogram 1: İTK'de dipiridamolün saflık kontrolü.

Adsorban : Silikagel G 60

Çözücü Sistemi : n-Butanol-%25 amonyak (10:1)

Sürüklenme Mesafesi ve Süresi: 10 cm,
2,5 saat

Sıcaklık : 19-23°C

Uygulanan Çözelti ve Miktarı: St_s

Sigma firmasından sağlanan saf dipiridamolün, St_y ise Yurtoğlu firmasından sağlanan dipiridamolün etanoldeki 10 γ /ml konsantrasyondaki çözeltisine ait uygulamalar, 30 μ l.

Belirteç: UV₂₅₄, Dragendorf reaktifi.

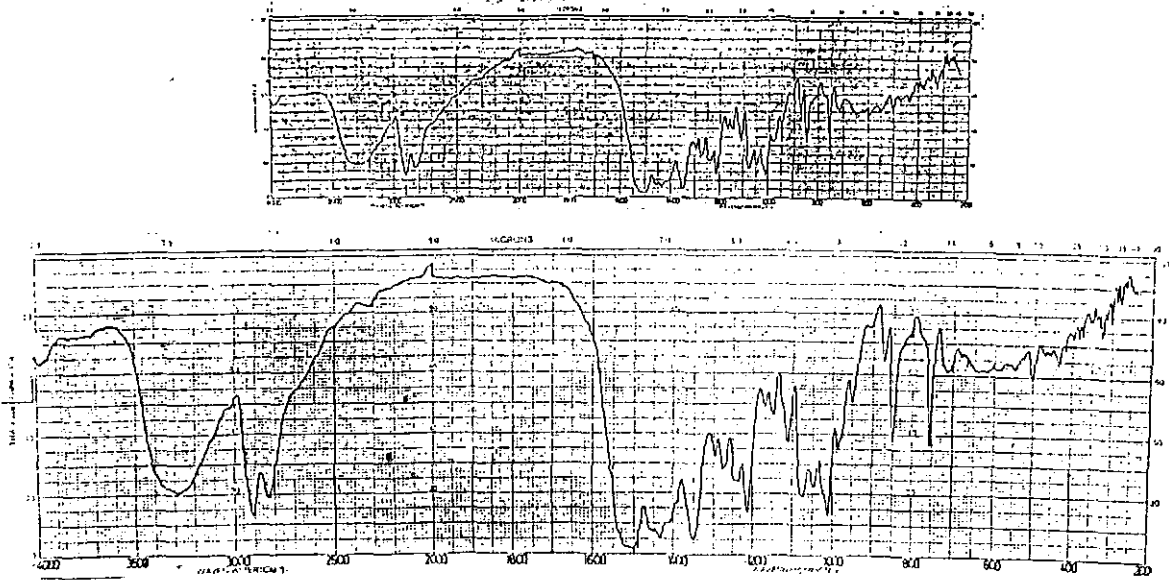
V.1.1.2. ERİME DERECEİ TAYİNİ

Dipiridamolün erime derecesi 163°C olarak bulunmuştur. Bu değer literatür (112,113) ile uyum içindedir.

V.1.2. SPEKTROFOTOMETRİK ÖZELLİKLERİ

V.1.2.1. INFRA RED (IR) ANALİZİ

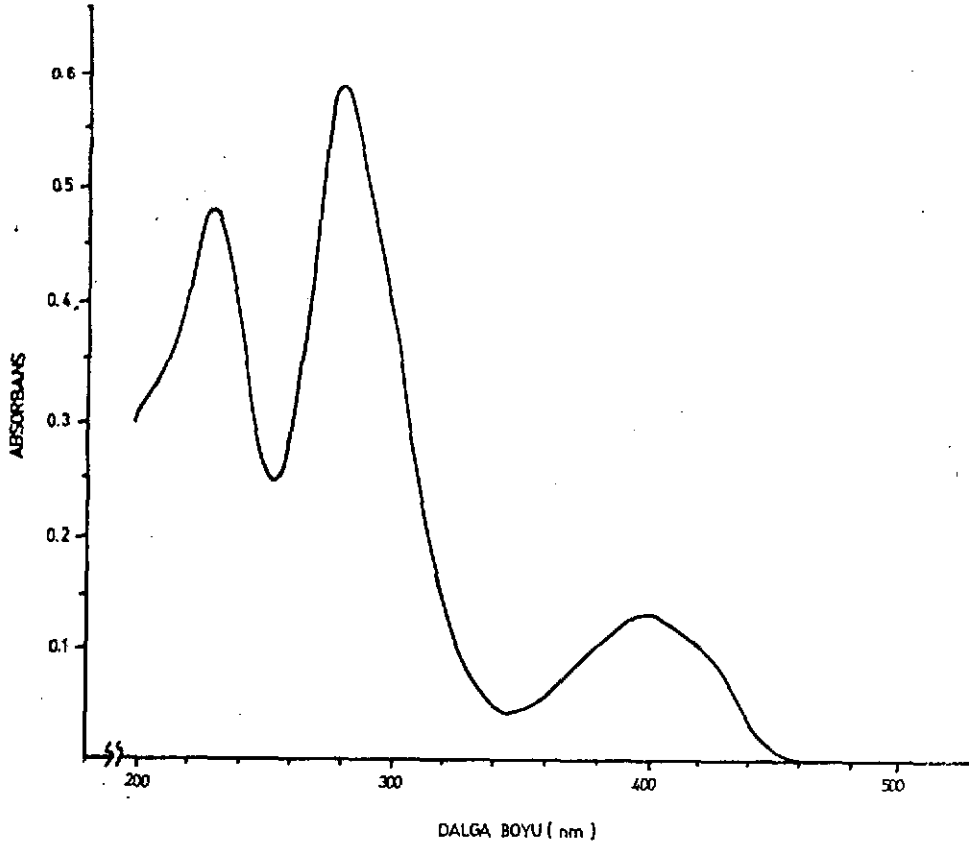
Çalışmamızda kullanılan dipiridamolün IR spektrumu Şekil 10'da verilmiştir. Spektrumda elde edilen; 3300 cm^{-1} de O-H gerilim bantı, 2900 cm^{-1} ve 2820 cm^{-1} 'deki alifatik C-H gerilim bantları ve 1510 cm^{-1} 'deki aromatik C=C ve aromatik C=N gerilim bantları ve 1350 cm^{-1} 'deki C-N gerilim bantı saf dipiridamole ait IR spektrumu ile uyum içindedir.



Şekil 10: Dipiridamolün IR spektrumu (Küçük şekilde Sigma firmasından sağlanan saf dipiridamole ait IR spektrumu görülmektedir).

V.1.2.2. ULTRA VİYOLE (UV) ANALİZİ

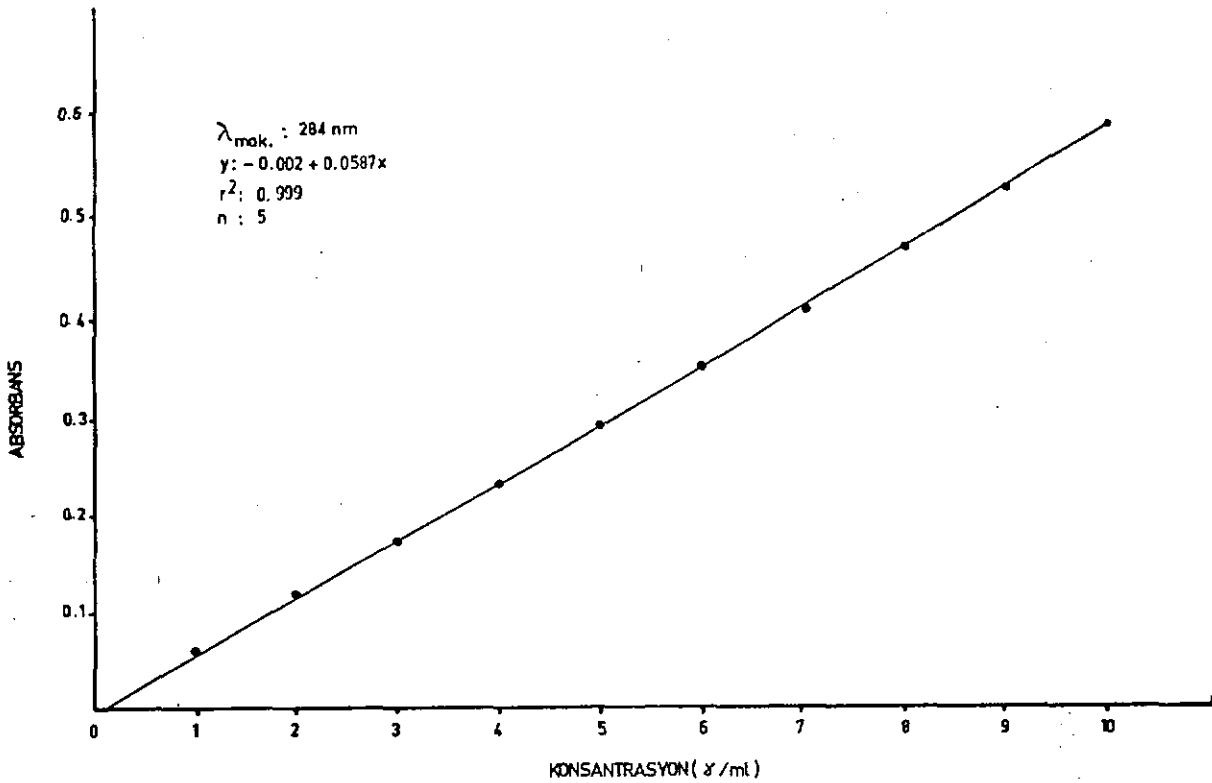
Dipiridamolün UV spektrumu, bölüm IV.2.1.1.3.2'de anlatıldığı şekilde çekilmiş ve $\lambda_{\text{mak}} = 284 \text{ nm}$, $\log \epsilon = 4.47$ bulunmuştur. Bulunan maksimum dalga boyu literatür(1,112) ile uyum içindedir (Şekil 11).



Şekil 11: Dipiridamolün pH 2.00 ± 0.05 hidroklorik asit çözeltisi ile hazırlanmış olan $10 \text{ } \mu\text{g/ml}$ konsantrasyondaki çözeltisinin UV spektrumu.

V.1.2.2.1. KALİBRASYON EĞRİSİ

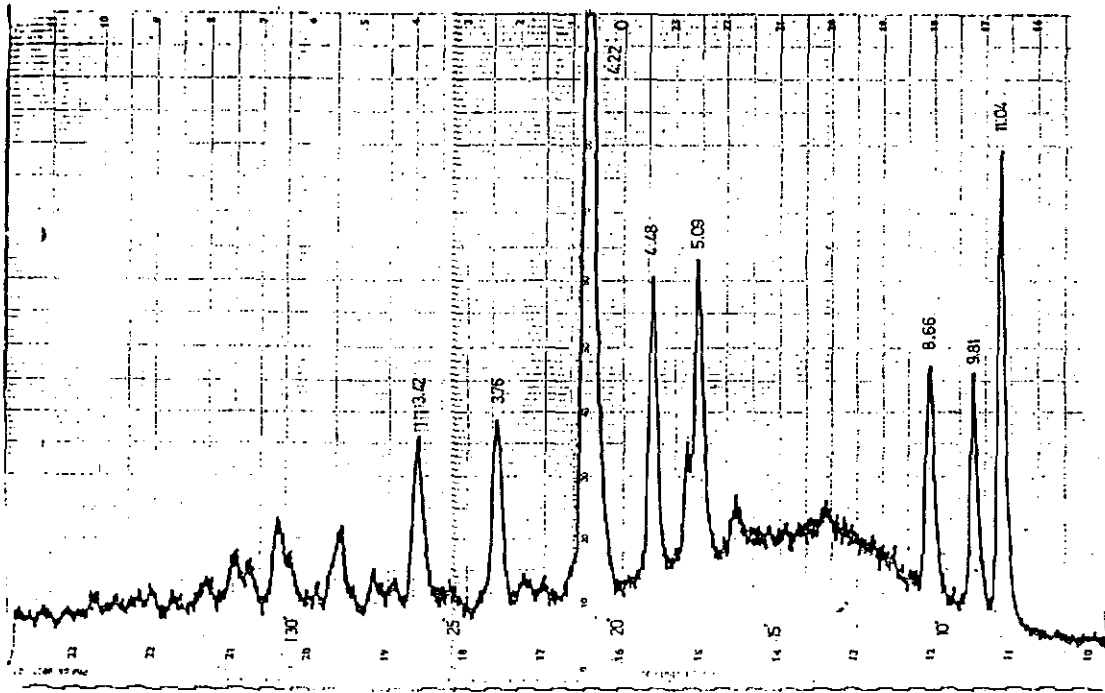
Dipiridamolün çözünme hızı ve miktar tayini çalışmaları pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi ile yapıldığı için, pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit kullanılarak $\lambda_{\text{mak}} = 284$ nm'de çizilen kalibrasyon eğrisi ve ilgili değerler Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 12: Dipiridamolün pH 2.00 \pm 0.05 hidroklorik asit çözeltisi içindeki kalibrasyon eğrisi.

V.1.2.3. X-IŞINLARI ANALİZİ

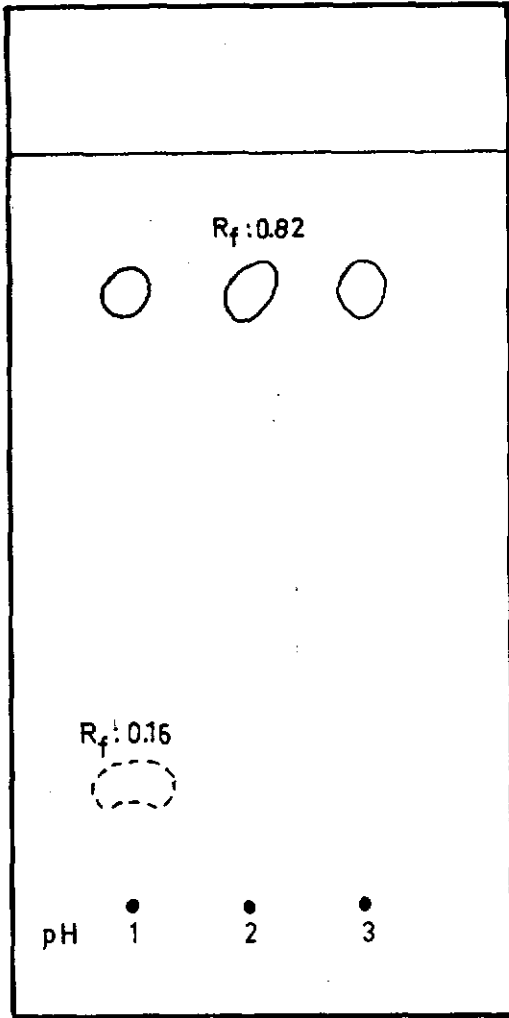
Dipiridamolün $\text{CuK}\alpha$ ışınması altında çekilen X-ışınları difraktogramı Şekil 13'te verilmiştir. Etken maddeye ait karakteristik piklerin d_{hkl}° değerleri Å cinsinden şekilde belirtilmiştir.



Şekil 13: Dipiridamolün X-ışınları difraktogramı.

V.1.3. DİPİRİDAMOLÜN STABİLİTESİ

Çözünme hızı çalışmalarının yapılabileceği uygun bir çözünme ortamının seçilebilmesi için bölüm IV.2.1.2'de anlatıldığı şekilde bir stabilite çalışması yapılmıştır. Dipiridamolün pH 1.00 ± 0.05 hidroklorik asit ile hazırlanmış ve 37°C 'de 2 saat süreyle gün ışığında bekletilmiş olan çözeltisi dayanıklı bulunmamıştır (Kromatogram 2).



Kromatogram 2: Değişik pH'lardaki dipiridamol çözeltilerinin stabilitesi (37°C ve gün ışığında).

Adsorban : Silikagel G 60

Çözücü Sistemi: n-Butanol- $\%$ 25 amonyak (10:1)

Sürüklenme Mesafesi ve Süresi: 10cm, 2,5 saat

Sıcaklık : $19-23^{\circ}\text{C}$

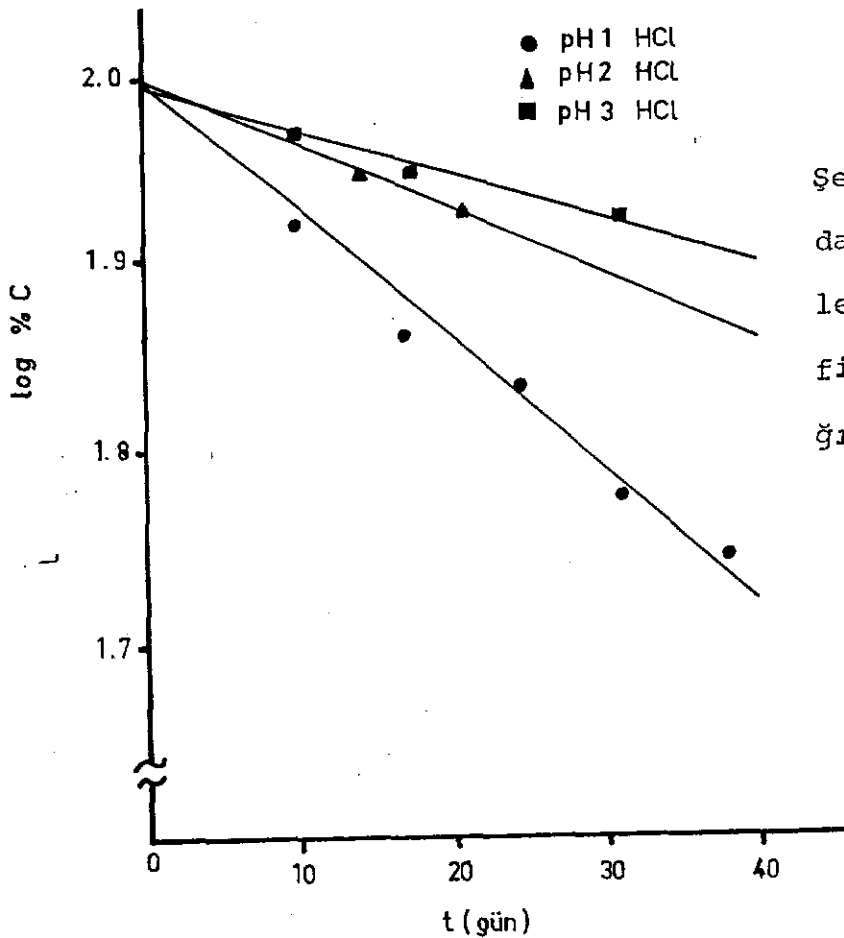
Uygulanan Çözelti ve Miktarı: Dipiridamolün pH 1,2 ve 3 hidroklorik asit çözeltileri ile hazırlanmış ve iki saat süre ile 37°C 'de ve gün ışığında bekletilmiş olan 50 γ /ml konsantrasyondaki çözeltileri, 30 μ l.

Belirteç : UV₂₅₄, Dragendorf reaktifi.

Dipiridamolün üç ayrı pH'da hazırlanmış ve gün ışığında bekletilmiş olan çözeltilerinin bozunma kinetiklerine ait bulgular ise Şekil 14 ve Tablo 12'de verilmiştir.

TABLO 12: Değişik pH'lardaki dipiridamol çözeltilerinin bozunma kinetiklerine ait bazı bulgular

	pH		
	1	2	3
$k_{37^{\circ}\text{C}} \cdot 10^{-2} \text{gün}^{-1}$	1.53	0.813	0.566
r^2	0.988	0.997	0.972
$t_{\frac{1}{2}}$ (gün)	5.25	12.7	16.9



Şekil 14: Değişik pH'lardaki dipiridamol çözeltilerinin bozunma hızı grafikleri (37°C ve gün ışığında).

V.2. FORMÜLASYON ÇALIŞMALARI

Bu bölümde, miktarları Tablo 10'da verilen yardımcı maddelerin seçiminde takip edilen yol ve hazırlanan toz karışımları üzerinde yapılan kontroller ile tablet basımına ilişkin bulgulardan söz edilecektir.

V.2.1. YARDIMCI MADDELERİN SEÇİMİ

EB1 formülasyonunda, seyreltici olarak etken maddenin çözünürlüğünü arttırabileceği düşüncesi ile suda çözünen bir seyreltici olan laktoz kullanılmıştır. Aynı formülasyona dağıtıcı olarak yaklaşık % 10 oranında mısır nişastası, kaydırıcı olarak da % 1 oranında magnezyum stearat ilave edilmiştir. Ancak hazırlanan toz karışımı üzerinde yapılan toz analizlerinden akışkanlığın iyi olmadığı görülmüş, tablet basımı sırasında doldurma hunisinin uyguladığı titreşimin de akışkanlığı sağlamada yeterli olmadığı bulunmuştur.

Akıcılığın düzeltilebilmesi ve tablet basımının sağlanabilmesi amacıyla EB2 formülasyonunda laktoz yerine laktoz granülesi kullanılmıştır. Ancak bu formülasyonda da, akıcılığın düzeltilmesine rağmen toz karışımı ile mühre duvarı arasındaki sürtünmeye bağlı olarak tablet basımı sırasında tabletlerde ikiye yarıma ve kapak atma problemleri ortaya çıkmıştır. Kaydırıcı oranı iki katına çıkarıldığı halde bu problemler giderilememiştir. Bu nedenle EB3 formülasyonunda mısır

nişastası ve laktoz formüle basit granüle halinde ilave edilmiş, ancak kaydırıcı miktarı bu formülde de iki katına çıkarıldığı halde problem giderilememiştir.

Bunun üzerine EB4 formülasyonu direkt basılabilen yardımcı maddelerden hareketle hazırlanmıştır. Bu formülasyonda mekanik dayanıklılığı sağlamak için en iyi seyreltici, dağıtıcı, bağlayıcı özelliklere sahip olan Avicel PH 101 (141-143) yaklaşık % 25, direkt basılabilen bir dağıtıcı olan LHPC % 10 ve etken maddenin çözünürlüğünü arttırabileceği düşüncesi ile suda çözünebilen ve direkt basılabilen bir seyreltici olan laktoz fast flo. % 25 oranlarında kullanılmıştır.

Dört formülasyonda da kaydırıcı olarak magnezyum stearat % 1 oranında kullanılmıştır.

V.2.2. TOZ KARIŞIMLARI ÜZERİNDE YAPILAN KONTROLLER

Hazırlanan dört ayrı formülasyona ait toz karışımları üzerinde yapılan kontroller ve bu kontrollere ait sonuçlar Tablo 13 ve 14'te verilmiştir. Karşılaştırma yapmak amacı ile aynı kontroller toz dipiridamol üzerinde de yapılmıştır.

TABLO 13: Görünür dansite ve vuruş dansitesine ilişkin bulgular

Formülasyon	Görünür dansite (g/ml)	Vuruş dansitesi (g/ml)
Dipiridamol (toz)	0.323	0.540
EB1	0.492	0.794
EB2	0.534	0.740
EB3	0.452	0.620
EB4	0.435	0.622

Toz karışımları üzerinde yapılan bu kontroller sırasında, serbest akıcılığı olmadığı görülen dipiridamol ve EB1 kodlu toz karışımının akabilmesi için huniye elle titreşim uygulanmıştır. Ayrıca bu tozların akışı sırasında fare deliği ve sekonder daire oluşumu gözlenmiştir.

V.2.3. TABLET BASIMI

Bölüm V.2.1'de söz edilen nedenlerden dolayı sadece EB4 kodlu toz karışımından tablet basımı gerçekleştirilebilmiştir.

TABLO 14: Toz dipiridamolün ve hazırlanan toz karışımlarının akıtısına ilişkin bulgular

İncelenen özellik	FORMÜLASYON																							
	Dipiridamol					EB1					EB2					EB3					EB4			
	\bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK	\bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK	\bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK	\bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK	\bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK				
t (sn)	273	12.7	9.00	4.66	154	48.5	21.7	31.6	5.75	0.500	0.224	8.70	2.20	0.450	0.200	20.3	29.0	5.87	2.63	20.2				
V_0 (ml)	155	0.00	0.00	0.00	102	1.67	0.748	1.65	93.6	2.19	0.980	2.34	111	0.894	0.400	0.810	115	1.00	0.45	0.870				
V_{10} (ml)	124	1.77	1.25	1.43	87.6	1.14	0.510	1.30	81.8	1.30	0.563	1.60	91.6	1.14	0.510	1.24	94.8	0.840	0.374	0.882				
V_{500} (ml)	92.5	0.00	0.00	0.00	63.0	0.707	0.316	1.12	67.6	1.14	0.510	1.70	80.6	2.20	0.980	2.72	80.0	0.00	0.00	0.00				
$V_{10}-V_{500}$ (ml)	31.2	1.77	1.25	5.65	24.6	1.52	0.680	6.16	14.0	1.87	0.840	13.4	11.0	1.00	0.447	9.10	14.8	0.840	0.374	5.65				
α (°)	46.5	0.098	0.069	0.210	41.5	2.83	1.26	6.80	25.6	1.68	0.750	6.55	28.8	1.05	0.470	3.65	39.0	1.92	0.860	4.94				

 \bar{X} : Ortalama (n = 5)

S : Standart Sapma

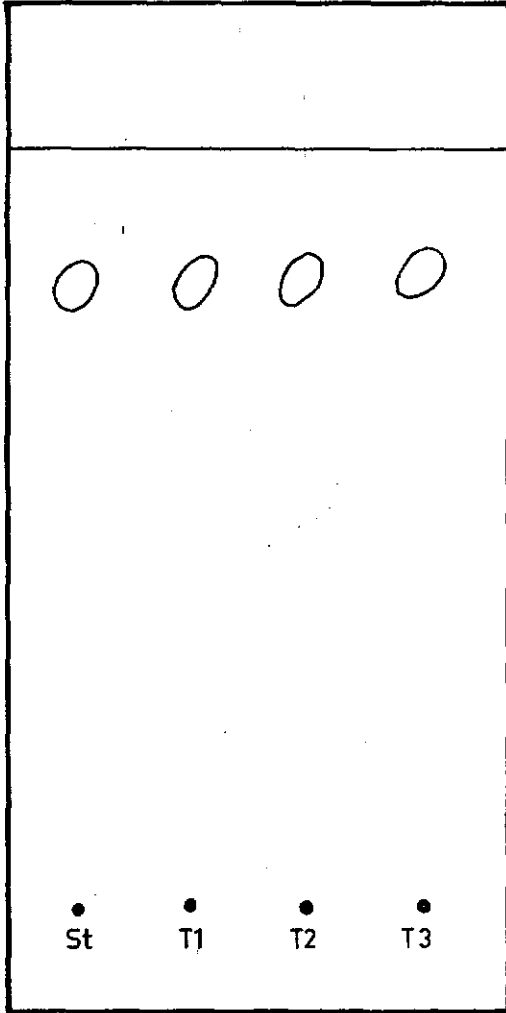
 $S_{\bar{X}}$: Standart Hata

VK : Varyasyon katsayısı.

V.3. DİPİRİDAMOLÜN PİYASA PREPARATLARI VE HAZIRLANAN EB4
KODLU TABLET ÜZERİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

V.3.1. ETKEN MADDENİN İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ İLE TAYİNİ

Çalışılan şeker kaplı piyasa tabletleri ve içerdikleri etken madde ile etken madde miktarları Tablo 9'da verilmiştir. Bölüm IV.2.3.1'de anlatılmış olan yöntemin uygulanması sonucu aşağıdaki kromatogramlar elde edilmiştir (Kromatogram 3 ve 4).



Kromatogram 3: T1, T2 ve T3 kodlu kaplı tabletlerde dipiridamol tayini.

Adsorban : Silikagel G 60

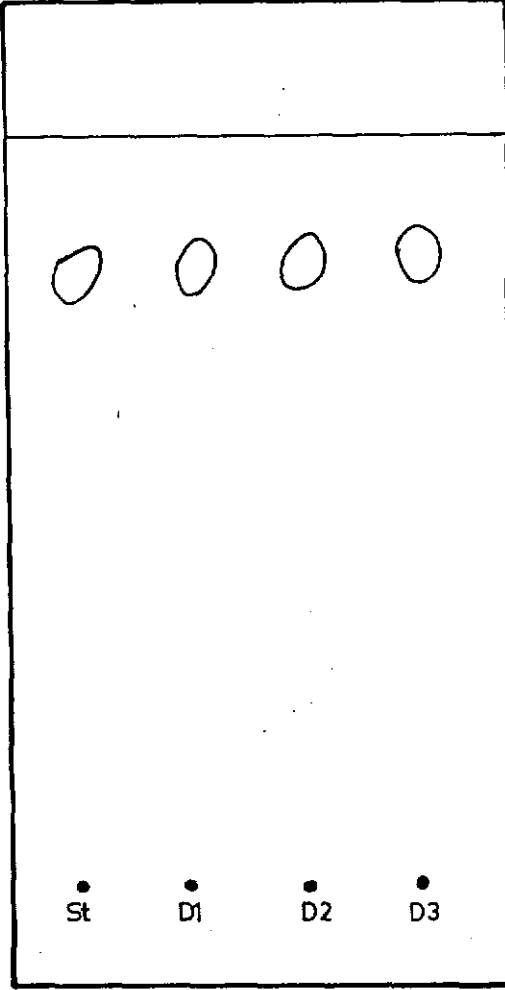
Çözücü Sistemi : n-Butanol-% 25
amonyak (10:1)

Sürüklenme Mesafesi ve Süresi :
10 cm, 2,5 saat

Sıcaklık : 19-23°C

Uygulanan Çözeltiler: St dipiridamolün % 0.1 h/h alkol içeren pH 2.00 ±0.05 hidroklorik asit içindeki çözeltisi. Diğer noktalar şeker kaplı tabletlerin aynı çözücü içindeki ekstraktlarıdır.

Belirteç : UV₂₅₄, Dragendorf reaktifi.



Kromatogram 4: D1, D2 ve D3 kodlu kaplı tabletlerde dipiridamol tayini.

Adsorban : Silikagel G 60

Çözücü Sistemi : n-Butanol: % 25 amonyak (10:1)

Sürüklenme Mesafesi ve Süresi:

10 cm, 2,5 saat

Sıcaklık : 19-23°C

Uygulanan Çözeltiler: St dipiridamolün % 0.1 h/h alkol içeren pH 2.00 ± 0.05 hidroklorik asit içindeki çözeltisi. Diğer noktalar şeker kaplı tabletlerin aynı çözücü içindeki ekstraktlarıdır.

Belirteç: UV₂₅₄, Dragendorf reaktifi.

TABLO 15: Dipiridamol içeren şeker kaplı tabletlerin İTK'nde incelenmesi sonucu hesaplanan R_f değerleri

Çözücü Sistemi	R _f değeri						
	St	T1	T2	T3	D1	D2	D3
n-Butanol-%25 amonyak (10:1)	0.82	0.82	0.82	0.82	0.82	0.83	0.83

V.3.2. MİKTAR TAYİNİ

Tabletlerde bölüm IV.2.1.1.3.3.'de anlatıldığı şekilde yapılan miktar tayini sonuçları Tablo 16'da verilmiştir.

TABLO 16: Dipiridanol içeren şeker kaplı tabletlerde ve EB4 kodlu tablette etken madde miktar tayini bulguları.

Kodu	Bir tablette bulunması gerekenli olan miktar(mg)	Tayin sonucu bulunan ortalama miktar (mg) \bar{X}	S	$S\bar{X}$	VK	Tayin sonucu bulunan ortalama % miktar
T1	75	73.1	1.72	0.543	2.35	97.5
T2	75	67.9	2.61	0.825	3.84	90.6
T3	75	74.5	2.80	0.885	3.76	99.3
D1	75	74.5	2.95	0.934	3.96	99.3
D2	75	73.7	2.52	0.796	3.42	98.2
D3	75	71.2	1.50	0.475	2.11	94.9
EB4	75	75.1	0.600	0.190	0.800	100

V.3.3. FİZİKSEL KONTROLLER

Bu bölümde piyasadan sağlanan şeker kaplı dipiridamol tabletleri ile EB4 kodlu tabletler üzerinde yapılan fiziksel kontrollere ve çözünme hızı deneylerine ait bulgular yer almıştır.

V.3.3.1. ÇAP-KALINLIK KONTROLÜ

Her piyasa preparatı ve EB4 kodlu tabletlerden alınan 10 adet tablet üzerinde kumpas ile yapılan çap-kalınlık kontrolü sonuçları Tablo 17'de verilmiştir.

V.3.3.2. AĞIRLIK SAPMASI KONTROLÜ

Çalışılan piyasa preparatlarından ve EB4 kodlu tabletlerden alınan 10 adet tablet üzerinde yapılan ağırlık sapması kontrolü sonuçları Tablo 18'de verilmiştir.

V.3.3.3. SERTLİK KONTROLÜ

Çalışılan piyasa preparatlarından ve EB4 kodlu tabletlerden alınan 10 kaplı tablet üzerinde Schleuniger-2E sertlik ölçme aleti ile yapılan sertlik kontrolü sonuçları Tablo 19'da verilmiştir.

TABLO 17: Dipiridamol içeren şeker kaplı tabletlerde ve EB4 kodlu tablette çap-kalınlığa ilişkin bulgular.

Kodu	Ortalama çap (cm) \bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK	Ortalama kalınlık (cm) \bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK
T1	0.882	$6.75 \cdot 10^{-3}$	$2.13 \cdot 10^{-3}$	0.765	0.508	$7.47 \cdot 10^{-3}$	$2.36 \cdot 10^{-3}$	1.47
T2	0.889	$4.59 \cdot 10^{-3}$	$1.45 \cdot 10^{-3}$	0.517	0.494	$1.05 \cdot 10^{-2}$	$3.32 \cdot 10^{-3}$	2.12
T3	0.887	$4.83 \cdot 10^{-3}$	$1.53 \cdot 10^{-3}$	0.544	0.500	$6.24 \cdot 10^{-3}$	$1.97 \cdot 10^{-3}$	1.25
D1	1.00	$3.49 \cdot 10^{-2}$	$1.10 \cdot 10^{-2}$	3.48	0.539	$1.59 \cdot 10^{-2}$	$5.02 \cdot 10^{-3}$	2.94
D2	0.991	$1.10 \cdot 10^{-2}$	$3.48 \cdot 10^{-3}$	1.11	0.545	$1.32 \cdot 10^{-2}$	$4.18 \cdot 10^{-3}$	2.42
D3	1.00	$5.34 \cdot 10^{-2}$	$1.69 \cdot 10^{-2}$	5.34	0.551	$3.78 \cdot 10^{-2}$	$1.19 \cdot 10^{-2}$	6.87
EB4	0.809	$2.11 \cdot 10^{-3}$	$6.67 \cdot 10^{-4}$	0.261	0.447	$6.75 \cdot 10^{-3}$	$2.13 \cdot 10^{-3}$	1.51

TABLO 18: Dipiridamol içeren şeker kaplı tabletlerde ve EB4 kodlu tablette ağırlık sapmasına ilişkin bulgular.

Kodu	Ortalama ağırlık(g) \bar{x}	S	$S_{\bar{x}}$	VK
T1	0.254	$9.77 \star 10^{-3}$	$3.09 \star 10^{-3}$	3.84
T2	0.251	$5.93 \star 10^{-3}$	$1.87 \star 10^{-3}$	2.36
T3	0.262	$1.05 \star 10^{-2}$	$3.32 \star 10^{-3}$	4.01
D1	0.379	$1.49 \star 10^{-2}$	$4.74 \star 10^{-3}$	3.95
D2	0.382	$1.11 \star 10^{-2}$	$3.52 \star 10^{-3}$	2.91
D3	0.378	$2.72 \star 10^{-2}$	$8.62 \star 10^{-3}$	7.21
EB4	0.200	$3.00 \star 10^{-3}$	$9.42 \star 10^{-4}$	1.50

TABLO 19: Dipiridamol içeren şeker kaplı tabletlerde ve EB4 kodlu tablette sertlik kontrolüne ilişkin bulgular

Kodu	Ortalama Sertlik (kg) \bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK
T1	4.86	0.939	0.297	19.3
T2	5.07	0.269	0.0851	5.30
T3	6.35	0.715	0.226	11.2
D1	5.71	1.65	0.529	28.9
D2	8.06	1.10	0.349	13.7
D3	9.79	2.85	0.901	29.1
EB4	10.6	1.84	0.583	17.4

V.3.3.4. UFALANMA-AŞINMA KONTROLÜ

20 adet tablet üzerinden bölüm IV.2.3.3.4'te anlatıldığı şekilde yapılan ufalanma-aşınma kontrolüne ilişkin bulgular Tablo 20'de verilmiştir.

TABLO 20: Dipiridamol içeren şeker kaplı tabletlerde ve EB4 kodlu tablette ufalanma-aşınma kontrolüne ilişkin bulgular

Kodu	Ortalama ufalanma-Aşınma (%) \bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK
T1	0.144	0.0100	0.00426	6.60
T2	0.00	0.00	0.00	0.00
T3	0.00	0.00	0.00	0.00
D1	3.59	0.951	0.425	26.5
D2	0.00	0.00	0.00	0.00
D3	0.00	0.00	0.00	0.00
EB4	0.296	0.0810	0.0362	2.74

Ufalanma-aşınma kontrolü sırasında T1 kodlu kaplı tabletlerin kaplamalarında deney sonunda çatlaklar oluştuğu, D1 kodlu kaplı tabletlerden bazılarının ise ikiye yarıldığı gözlenmiştir.

V.3.3.5. DAĞILMA ZAMANI KONTROLÜ

Piyasa preparatları ve EB4 kodlu tabletlerin dağılma zamanlarına ilişkin bulgular Tablo 21'de verilmiştir.

TABLO 21 : Dipiridamol içeren şeker kaplı tabletlerde ve EB4 kodlu tablette dağılma zamanına ilişkin bulgular

Kodu	Ortalama Dağıl- ma zamanı (dak) \bar{X}	S	$S_{\bar{X}}$	VK
T1	8.02	0.0570	0.0255	0.711
T2	6.02	0.0810	0.0410	1.51
T3	10.9	0.545	0.245	5.00
D1	6.50	0.412	0.184	6.34
D2	3.36	0.0483	0.0216	1.44
D3	8.07	0.0975	0.0436	1.21
EB4	1.45	0.0450	0.0201	3.11

V.3.3.6. ÇÖZÜNME HIZI KONTROLÜ

Bu bölümde dipiridamol içeren piyasa preparatları ile EB4 kodlu tabletlerde yapılan çözünme hızı kontrolleri ve bulguların kinetik ve istatistiksel değerlendirmeleri yer almaktadır.

V.3.3.6.1. ÇÖZÜNME PROFİLİ

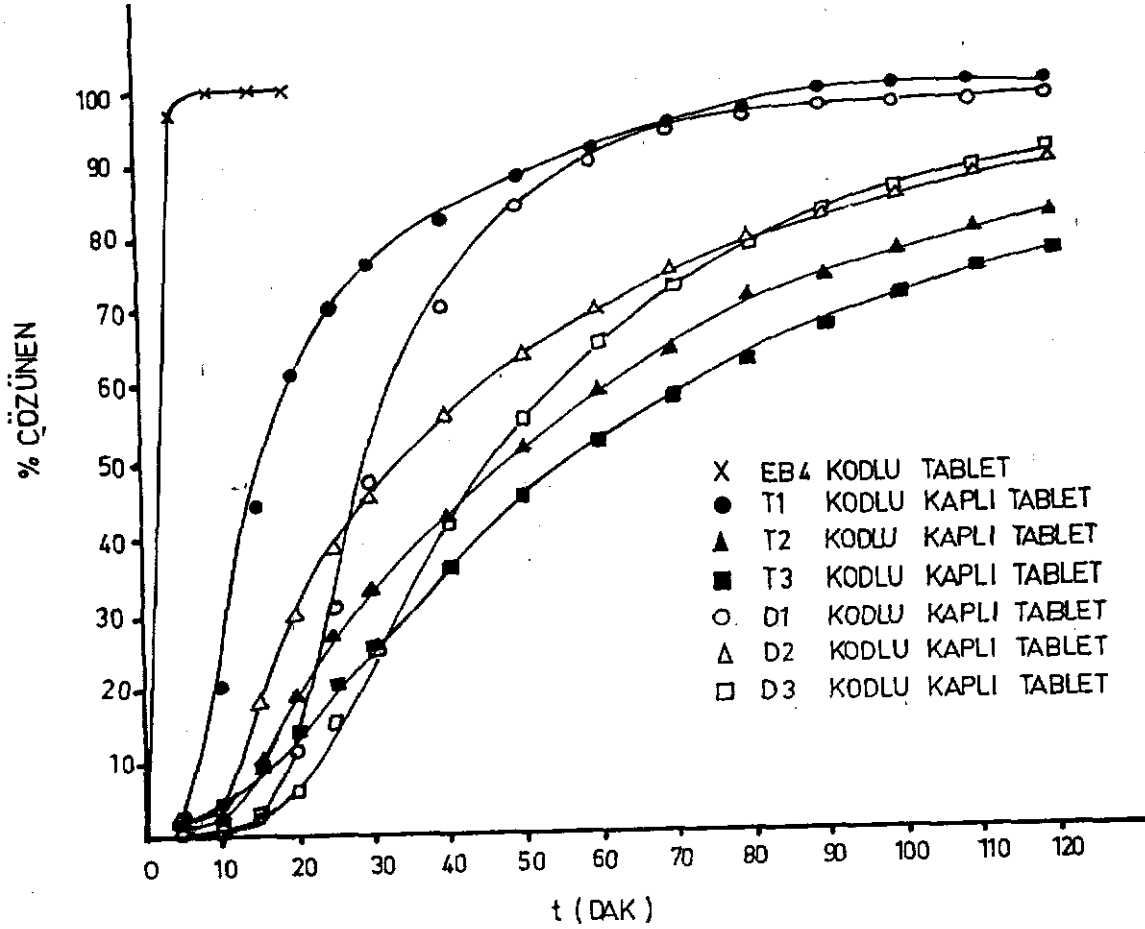
Zamana karşı % çözünen etken madde miktarları Tablo 22'de verilmiştir. EB4 kodlu tabletlerde yapılan çözünme hızı deneyinde bütün tabletlerde ilk 10 dakika içinde etken maddenin tümü çözüldüğünden deney 20. dakikada kesilmiştir. Piyasa preparatlarında ise çözünme hızı deneyi 120 dakika boyunca sürdürülmüştür.

Tablo 22'den ortalama % çözünen madde miktarlarına ait varyasyon katsayılarının oldukça büyük olduğu dikkati

TABLO 22: Tabletlerde çözünme hızı deneyine ilişkin bulgular

zaman (dakika)	K O D U													
	T1	T2	T3	D1	D2	D3	EB4	D1	D2	D3	EB4			
	% çöz. \bar{X}	VK	% çöz. \bar{X}	VK	% çöz. \bar{X}	VK	% çöz. \bar{X}	VK	% çöz. \bar{X}	VK	% çöz. \bar{X}	VK	% çöz. \bar{X}	VK
5	3.04	53.4	2.18	26.1	1.86	26.4	0.727	40.7	2.36	107	1.23	21.1	96.8	6.12
10	20.6	27.2	3.56	37.9	4.70	68.2	0.690	40.2	4.47	85.6	1.15	24.2	100	3.43
15	44.4	33.3	10.8	48.3	9.10	77.7	2.83	50.0	18.5	31.5	2.34	43.1	100	2.71
20	61.6	30.1	19.2	56.7	14.5	63.8	11.8	54.4	30.2	14.1	6.60	36.6	100	1.20
25	70.6	24.5	27.2	58.0	20.8	48.6	31.1	32.5	38.8	13.1	15.2	20.3	-	-
30	76.3	21.5	33.6	54.9	25.9	46.3	47.6	24.8	45.7	12.5	26.2	13.7	-	-
40	82.2	16.3	42.8	46.6	36.1	37.6	70.8	13.9	55.9	11.6	42.4	3.25	-	-
50	87.9	13.1	51.7	41.1	45.2	32.2	84.0	6.16	63.8	9.93	55.6	2.85	-	-
60	91.4	11.8	58.9	22.5	52.6	29.1	90.7	3.11	69.8	8.62	65.2	3.48	-	-
70	94.6	10.9	64.6	35.4	58.7	26.9	94.2	2.26	74.9	6.54	72.9	3.73	-	-
80	96.8	11.1	70.2	31.5	63.2	24.3	96.3	2.21	78.9	5.76	78.2	3.52	-	-
90	99.3	9.97	73.9	28.6	67.7	23.1	97.3	2.01	82.4	5.40	83.1	3.14	-	-
100	99.9	8.96	76.9	26.7	71.0	20.7	97.7	2.30	84.8	4.73	86.5	2.94	-	-
110	100	8.47	80.0	25.4	74.5	18.2	97.7	2.40	87.3	4.03	88.9	2.53	-	-
120	100	7.27	82.3	23.2	77.4	17.6	98.9	1.96	89.5	3.64	91.3	2.14	-	-

çekmektedir. Bu ortalamaların zamana karşı grafiklenmesi ile elde edilen çözünme profili Şekil 15'de gösterilmiştir.



Şekil 15: Tabletlerin çözünme hızı profilleri

V.3.3.6.2. SONUÇLARIN KINETİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Şeker kaplı tabletlerden dipiridamolün % 60'ının ve 120 dakika süresince yüzde salıverilmesine ait çözünme hızı bulgularının iki matematik modele uyumu araştırılmış ve bu modellere ait çözünme hız sabitleri ile determinasyon katsayıları Tablo 23 ve 24'de verilmiştir.

EB4 kodlu tabletlerden etken maddenin çok kısa sürede açığa çıkması nedeni ile bu tabletlerden elde edilen çözünme hızı sonuçları kinetik değerlendirmeye sokulmamıştır.

TABLO 23: Şeker kaplı tabletlerden dipiridamolün 120 dakika süresince yüzde salıverilmesine ait deney sonuçlarının iki matematik modele uyumu

Matematiksel model		T1	T2	T3	D1	D2	D3
Birinci derece	k_1	0.0595	0.0155	0.0133	0.0426	0.0195	0.0228
	r^2	0.910	0.997	0.998	0.978	0.994	0.993
Hixson-Crowell	K	0.355	0.0166	0.0148	0.0324	0.0192	0.0226
	r^2	0.967	0.986	0.992	0.993	0.970	0.987

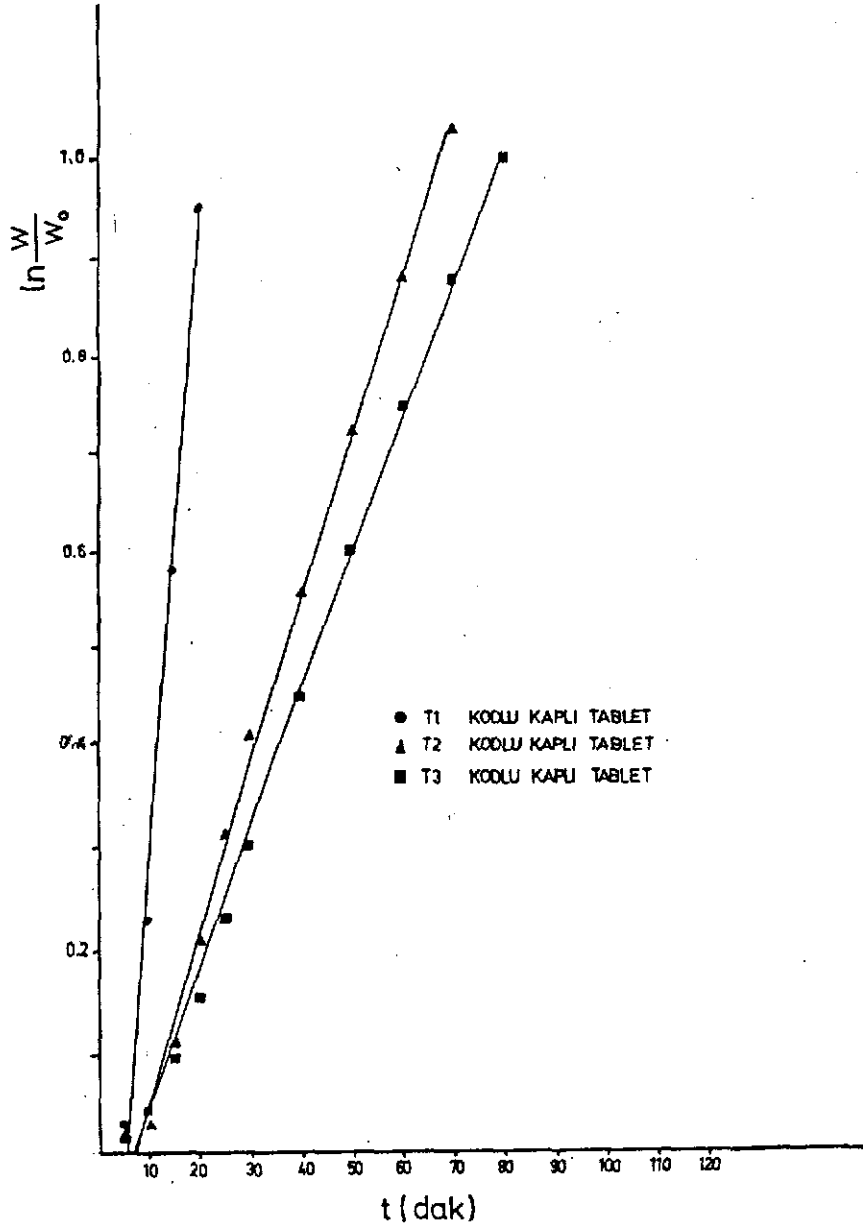
TABLO 24: Şeker kaplı tabletlerden dipiridamolün % 60 ının salıverilmesine ait deney sonuçlarının iki matematik modele uyumu

Matematiksel model		T1	T2	T3	D1	D2	D3
Birinci Derece	k_1	0.0628	0.0164	0.0138	0.0354	0.0234	0.0204
	r^2	0.983	0.996	0.997	0.874	0.990	0.951
Hixson-Crowell	K	0.0753	0.0196	0.0165	0.0418	0.0279	0.0245
	r^2	0.991	0.993	0.997	0.896	0.983	0.960

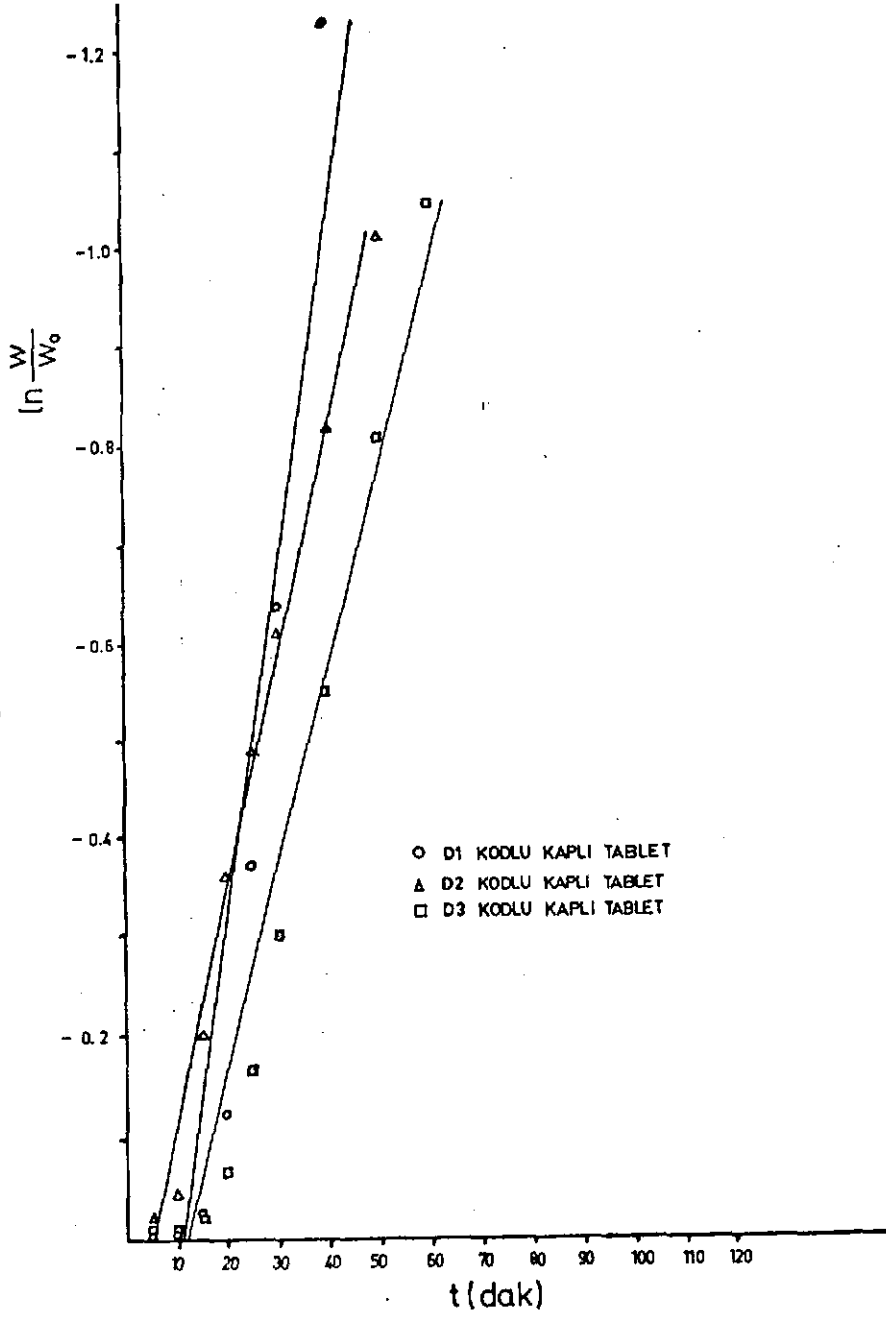
Şeker kaplı tabletlerin birinci derecede kinetiğine uyumunun iyi olduğu görülmektedir. Bu tabletlerden etken maddenin % 60'ının ve 120 dakika sonundaki yüzdesinin salıverilmesi durumları için $\ln \frac{W}{W_0}$ değerleri zamana karşı grafiklenmiştir (Şekil 16 ve 17).

Ayrıca şeker kaplı piyasa preparatlarından birinci derece kinetiğine göre birinci saat sonunda çözünen etken madde miktarı ile toplam etken maddenin % 50, % 60 ve % 90'ının çözünmesi için gerekli zamanlar da hesaplanmıştır (Tablo 25).

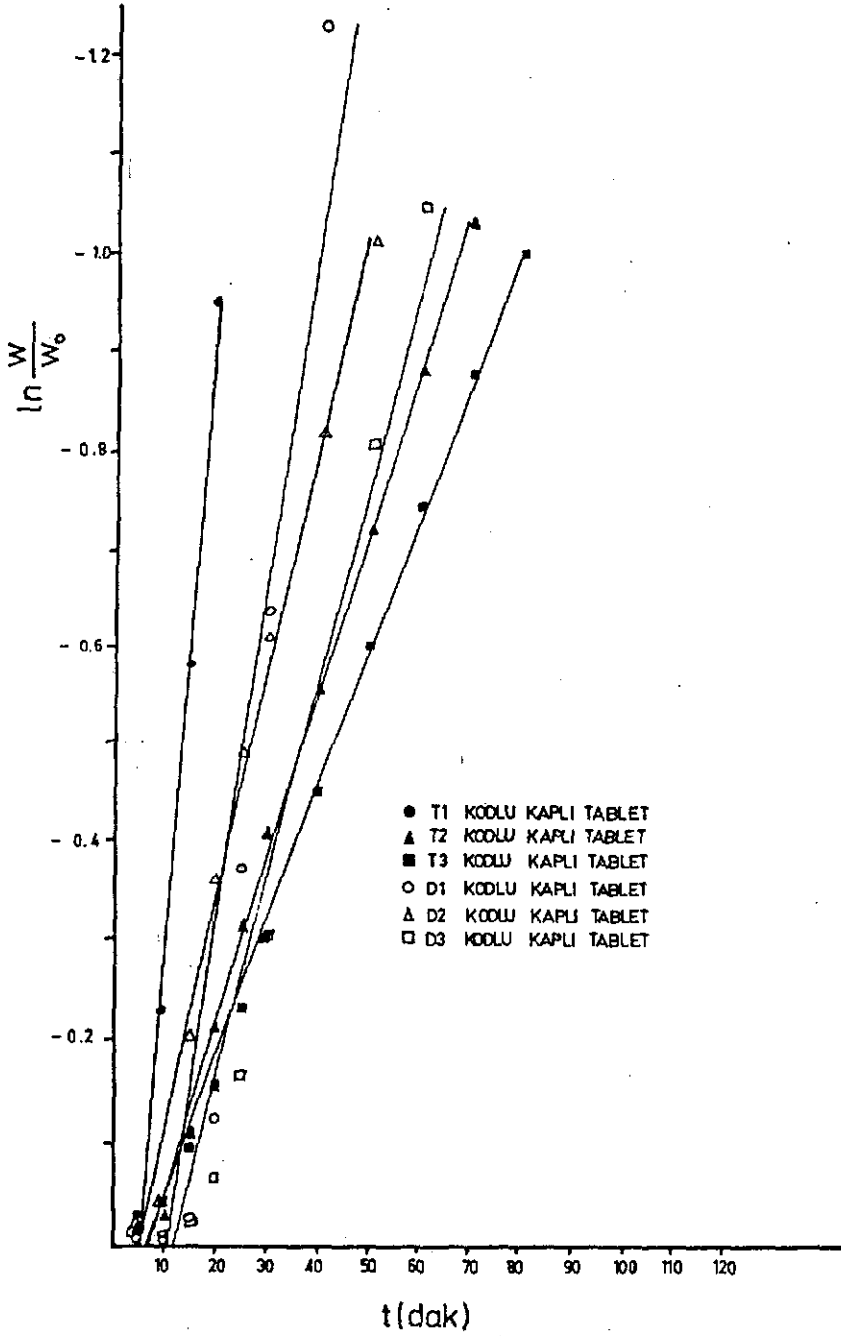
Determinasyon katsayıları dikkate alındığında, çözünme hızı verilerinin Hixson-Crowell kinetiğine de iyi uyum gösterdiği görülmektedir.



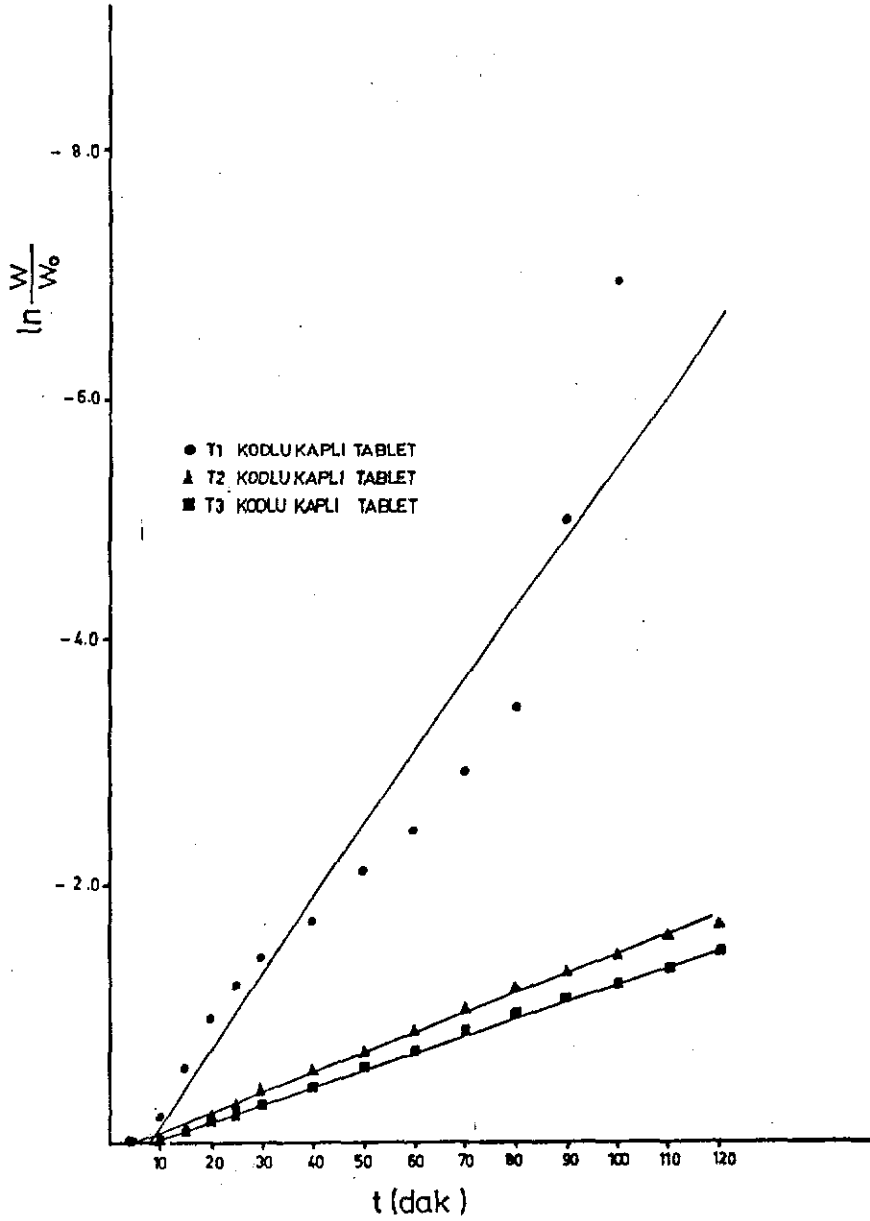
Şekil 16a: Birinci derece kinetiğine göre kaplı tabletlerden etken maddenin % 60'ünün çözünme hızı grafikleri.



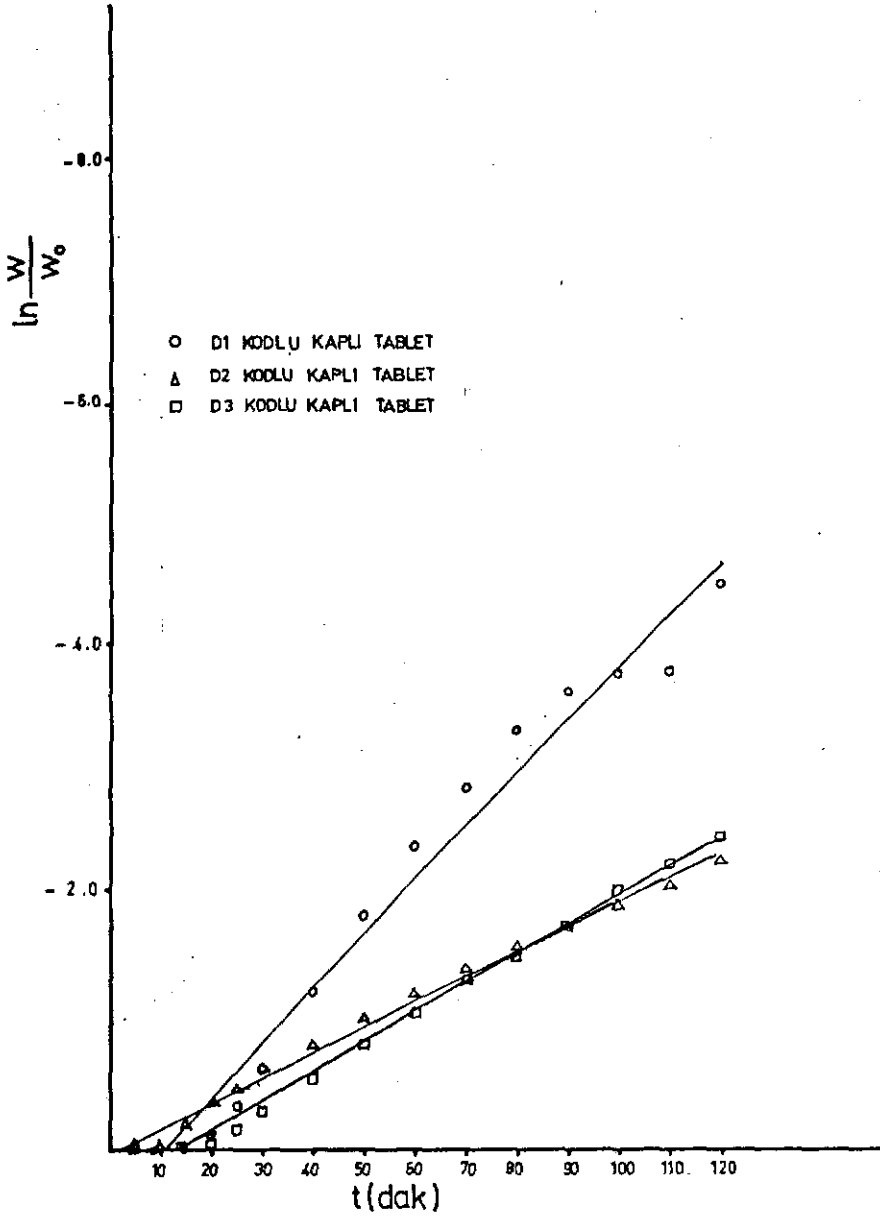
Şekil 16b: Birinci derece kinetiğine göre kaplı tabletlerden etken maddenin % 60'ının çözünme hızı grafikleri.



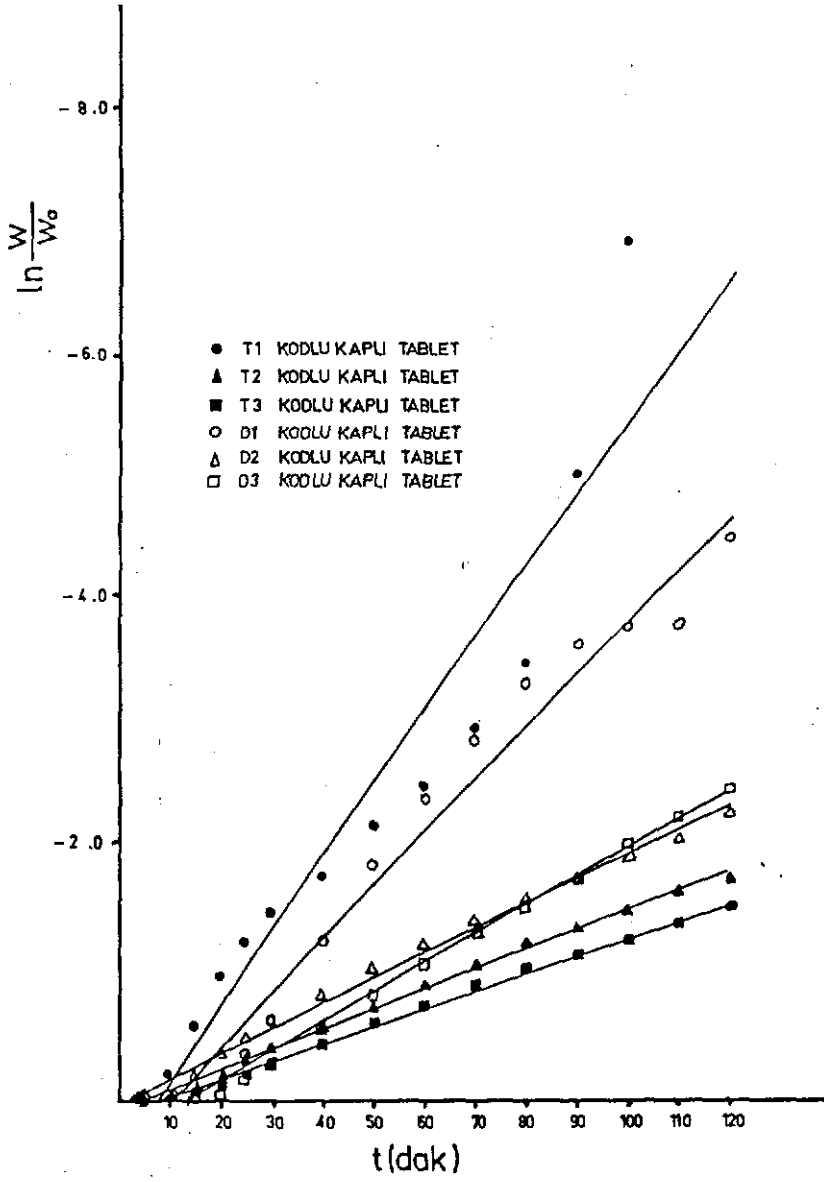
Şekil 16c: Birinci derece kinetiğine göre kaplı tabletlerden etken maddenin % 60 ının çözünme hızı grafikleri.



Şekil 17a: Birinci derece kinetiğine göre kaplı tabletlerden etken maddenin 120. dakika sonundaki çözünme hızı grafikleri.



Şekil 17b: Birinci derece kinetiğine göre kaplı tabletlerden etken maddenin 120. dakika sonundaki çözünme hızı grafikleri.



Şekil 17c: Birinci derece kinetiğine göre kaplı tabletlerden etken maddenin 120. dakika sonundaki çözünme hızı grafikleri.

TABLO 25: Piyasa preparatlarından dipiridamolün birinci derece kinetiğine göre çözünme hızına ait bazı bulgular.

Kodu	1. saat sonunda çözünen miktar (mg/1t)	t ₅₀ (dak)	t ₆₀ (dak)	t ₉₀ (dak)
T1	71.6	19.7	23.5	46.8
T2	43.2	49.4	63.8	153
T3	38.4	58.2	74.9	179
D1	65.9	26.7	32.0	64.5
D2	51.0	37.0	48.5	119
D3	49.1	43.6	53.5	114

V.3.3.6.3. SONUÇLARIN İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRİLMESİ

Şeker kaplı piyasa preparatlarının birinci derece kinetiğine göre hesaplanan çözünme hızı sabitleri Mann-Whitney U testine göre karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 26 ve 27'de verilmiştir.

V.3.3.6.4. ÇÖZÜNMENİN VERİMİ (D.E.) DEĞERLENDİRİLMESİ

Dipiridamol içeren piyasa preparatları ve EB4 kodlu tabletlerden elde edilen çözünme profillerinin eğri altında kalan alanları bölüm IV.2.3.3.6.4.'te anlatıldığı şekilde hesaplanmış ve 30 uncu ve 120 inci dakika sonunda tabletlerin çözünme verimleri Tablo 28'de verilmiştir.

TABLO 26: Çalışılan şeker kaplı tabletlerde dipiridamolün 120 dakika sonunda birinci derece kinetiğine göre çözünme hızı sabitlerinin Mann-Whitney U testine göre karşılaştırılması.

Kodu	Hız sabiti (dak^{-1})	Kodu	Hız sabiti (dak^{-1})	U_1	U_2	Tablo U	S O N U Ç (% 95 olasılıkla)
T1	0.0595	T2	0.0155	22	3	21	Fark var
		T3	0.0133	25	0	21	Fark var
		D1	0.0426	15	10	21	Fark yok
		D2	0.0195	23	2	21	Fark var
		D3	0.0228	21	4	21	Fark var
T2	0.0115	T3	0.0133	17	8	21	Fark yok
		D1	0.0426	25	0	21	Fark var
		D2	0.0195	13	12	21	Fark yok
		D3	0.0228	15	10	21	Fark yok
T3	0.0133	D1	0.0426	25	0	21	Fark var
		D2	0.0195	20.5	4.5	21	Fark yok
		D3	0.0228	25	0	21	Fark var
D1	0.0426	D2	0.0195	25	0	21	Fark var
		D3	0.0228	25	0	21	Fark var
D2	0.0195	D3	0.0228	21	4	21	Fark var

TABLO 27: Çalışılan şeker kaplı tabletlerde dipiridamolün % 60'ının birinci derece kinetiğine göre çözünme hızı sabitlerinin Mann-Whitney U testine göre karşılaştırılması.

Kodu	Hız sabiti (dak ⁻¹)	Kodu	Hız sabiti (dak ⁻¹)	U ₁	U ₂	Tablo U	S O N U Ç (% 95 olasılıkla)
T1	0.0628	T2	0.0164	25	0	21	Fark var
		T3	0.0138	25	0	21	Fark var
		D1	0.0354	21	4	21	Fark var
		D2	0.0234	25	0	21	Fark var
		D3	0.0204	25	0	21	Fark var
T2	0.0164	T3	0.0138	14	11	21	Fark yok
		D1	0.0354	23	2	21	Fark var
		D2	0.0234	20	5	21	Fark yok
		D3	0.0204	20	5	21	Fark yok
T3	0.0138	D1	0.0354	25	0	21	Fark var
		D2	0.0234	21.5	3.5	21	Fark var
		D3	0.0204	20	5	21	Fark yok
D1	0.0354	D2	0.0234	23	2	21	Fark var
		D3	0.0204	25	0	21	Fark var
D2	0.0234	D3	0.0204	16	9	21	Fark yok

TABLO 28: Tabletlere ait çözünmenin verimleri

t(dak)	Çözünmenin Verimi (%)						
	T1	T2	T3	D1	D2	D3	EB4
30	39.6	13.3	10.6	11.7	19.7	6.50	93.7
120	79.9	51.5	46.1	69.9	60.4	54.4	98.4

VI. TARTIŞMA

Son yıllarda ülkemizde, birçok endüstri dalında olduğu gibi insan sağlığı ile yakından ilgili olan ilaç endüstrisinde de imalatçı firmalar "kalitenin sağlanmasına" artan bir önem vermeye başlamışlardır. Ancak yine de Türk İlaç Piyasasında farmakope normlarına uymayan preparatlar bulunduğu daha önce yapılan benzeri çalışmalarla (144,145) gözlenmiştir.

İmal edilen ilacın piyasaya sürülmesinden sonra bu ilaç üzerinde ancak kalitenin sağlanması sisteminin bir parçası olan uygunluk kalitesi kontrolü yapılabileceğinden, çalışmamızda daha önceden biyoyararlanım problemleri olduğu bildirilen (1) bir antianjinal madde olan dipiridamolün Türk İlaç Piyasasında bulunabilen iki preparatı bu yönden incelenmiş ve aynı etken maddenin tasarladığımız değişik tablet formülasyonları hazırlanıp bunlardan tablet şeklinde basılabilen EB4 kodlu formülasyon ile karşılaştırılmıştır.

Bu bölümde etken maddenin stabilitesine ilişkin bulgular ve hazırlanan toz karışımlarının reolojik özellikleri (akış zamanı, yığın açısı, görünür dansite ve sıkışabilirlik) değerlendirilip tabletlerin uygunluk kalitesi kontrolü ve ayrıntılı olarak çözünme hızı deneylerinin sonuçları tartışılacaktır.

VI.1. SAFLIK TAYINI SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmada kullanılan toz dipiridamolün saflığı, yapılan kromatografik analizde Sigma firmasından sağlanan saf dipiridamol örneği ile aynı R_f 'te ve tek leke vermesi, ayrıca erime derecesinin literatürde verilen sıcaklıkla aynı olması ve IR spektrumunda belirlenen karakteristik piklerin saf dipiridamole ait IR spektrumu ile uyum içinde olması sonucu belirlenmiş ve bir safsızlık bulunmadığı tesbit edilmiştir.

VI.2. ETKEN MADDENİN STABİLİTESİNE İLİŞKİN BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Etken madde üzerinde, tabletlerin çözünme hızlarının tayininde kullanılacak olan çözünme ortamının seçimine yönelik olarak yapılan stabilite çalışmasında pH 1.00 hidroklorik asit çözeltisi ile hazırlanan dipiridamol çözeltisinin 37°C' de ve gün ışığında iki saat sonra parçalandığı, pH 2.00 ve pH 3.00 hidroklorik asit çözeltileri ile hazırlanan dipiridamol çözeltilerinin ise aynı şartlarda bozunmadan kaldığı bulunmuştur (Kromatogram 2). Ayrıca dipiridamol pH 3.3'ün altındaki seyreltik asit çözeltilerinde çözüldüğünden ve pH asite kaydııkça çözünürlüğü arttığından, çalışmada çözünme ortamı olarak stabilite probleminin bulunmadığı ancak çözünürlüğün iyi olduğu pH 2.00 hidroklorik asit çözeltisi seçilmiştir. Söz konusu parçalanma ürününün teşhisi bu çalışmanın kapsamı dışında tutulmuştur.

Wasilewska ve arkadaşları (117,118) yaptıkları benzer bir çalışmada dipiridamolün parçalanma ürünü sayısının sıcaklıkla arttığını bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar ayrıca 70°C ve pH 3.8 'deki parçalanma ürünü sayısının aynı sıcaklıkta ancak düşük pH'lardaki (2.1 ve 2.8) parçalanma ürünü sayısından fazla olduğunu da göstermişlerdir.

Parçalanma ürünleri dipiridamol ile aynı dalga boyunda maksimum absorpsiyon gösterdiğinden (117), dipiridamolün bozunma kinetiği spektrofotometrik olarak çalışılmamıştır. Ancak parçalanma ürünlerinin yarı dalga potansiyellerinin birbirlerinden yeteri kadar farklı oluşu bu konuda polarografik bir çalışmaya imkan vermiştir.

Yapılan polarografik çalışmada aynı sıcaklıkta (37°C) ve gün ışığında bekletilen dipiridamol çözeltilerinde etken maddenin birinci derece kinetiğine göre bozunduğu ve çözeltilinin pH'sı asite kaydikça daha kısa sürede parçalandığı görülmektedir (Tablo 12 ve Şekil 14). pH 1.00 hidroklorik asit çözeltisi ile hazırlanmış olan dipiridamol çözeltisinde etken madde konsantrasyonunun başlangıç konsantrasyonunun %90'ına düşmesi için yaklaşık 5 gün gerekli iken; pH 2.00 hidroklorik asit çözeltisi ile hazırlanan dipiridamol çözeltisinde bu süre yaklaşık 13, pH 3.00 hidroklorik asit çözeltisi ile hazırlanan dipiridamol çözeltisinde ise yaklaşık 17 gündür. Aynı şekilde 37°C ve gün ışığında bekletilmiş çözeltilerdeki etken madde miktarının iki saat sonunda pH 1.00 ve pH 2.00 için sırası ile %2.58 ve %0.244 oranında azalacağı bulunmuştur. Buradan da

çözünme ortamı olarak pH 2.00 hidroklorik asit çözeltisinin seçilmesinin doğru bir yaklaşım olduğu görülmektedir.

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar Wasilewska (118) tarafından bulunan sonuçlarla tam bir terslik içindedir. Wasilewska yaptığı kinetik çalışmada dipiridamolün bozunma hızının pH'nın asite kayması ile azaldığını bulmuştur. Ancak çalışmamızda ince tabaka kromatografisinden elde edilen sonuçlarla polarografik çalışma sonuçlarının birbirleri ile uyum içinde olması, elde edilen bulguların doğruluğunu güçlendirmektedir.

VI.3. ETKEN MADDE VE HAZIRLANAN TOZ KARIŞIMLARININ REOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu başlık altında etken madde ve formülasyonu yapılan toz karışımlarının reolojik özelliklerinden akış zamanı, yığın açısı, görünür dansite ve sıkışabilirlik tayinine ilişkin bulgular tartışılacaktır.

VI.3.1. YIĞIN AÇISININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Toz, toz karışımı veya granülelerin akışının sürekli, serbest ve tekdüze olabilmesi için 30° 'nin altında bir yığın açısına sahip olmaları gerektiği bildirilmiştir (146). Yığın açısı 40° 'nin üzerinde olduğunda, akış düzensizken, 60° 'nin üzerinde olduğunda tamamen durmaktadır (146). Bu nedenle, Tablo 10'da verilen formülasyonlardan EB1 ve EB4'ün serbest akış göstermemesi ve tablet basımı sırasında mührenin yeterince ve tekdüze şekilde tozla dolmaması sonucu tabletlerde

sertlik ve ağırlık sapması görüleceği düşünülmüştür. Ancak bu iki formülasyondan EB4 kodlu olan formülasyon 39° 'lik bir yığın açısına sahip olmasına rağmen, tablet basımı sırasında doldurma hunisinin uyguladığı titreşim sonucu toz karışımının akıcılığı uygun tabletlerin basılabilmesine imkan verecek kadar iyileşmiştir. Akış sırasında huniye elle titreşim uygulandığı halde 41.5° 'lik bir yığın açısı oluşturan EB1 formülasyonunun akıcılığı ise tablet basımı sırasında da değişmediğinden bu formülasyondan uygun tabletlerin basımı gerçekleştirilememiştir.

Akıcılığın düzeltilebilmesi ve tablet basımının sağlanabilmesi amacı ile EB2 formülasyonunda laktoz yerine laktoz granülesi kullanılmış, ancak bu formülasyonda da akıcılığın düzeltilmesine rağmen toz karışımı ile mühre duvarı arasındaki sürtünmeye bağlı olarak tablet basımı sırasında tabletlerde ikiye yarıma, kapak atma problemleri ortaya çıkmıştır. Formülasyondaki kaydırıcı miktarı %2'ye çıkarıldığı halde bu problemler giderilememiş, bunun üzerine EB3 formülasyonunda mısır nişastası ve laktoz formüle basit granüle halinde ilave edilmiştir. Ancak kaydırıcı miktarı bu formülde de iki katına çıkarıldığı halde problem giderilememiştir.

Yukarıda değerlendirmesi yapılan yığın açısı tayinleri kolay ve tekrarlanabilir sonuçlar vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılırsa da, tozların veya toz karışımlarının akış özelliklerinin belirlenmesinde tek başına yeterli olmadığı bildirilmiştir (147). Bu nedenle, tozların akış özelliklerini belirleyebilmek için diğer reolojik özellikleri (akış zamanı, görünür dansite ve sıkışabilirlik) de belirlenmiştir.

VI.3.2. AKIŞ ZAMANININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Tablo 14'ten de görüldüğü gibi, dipiridamol taşıdığı elektriksel yükler nedeniyle yalnız başına iyi bir akış zamanına sahip değildir.

Hazırlanan formülasyonlar içinde akış zamanı en büyük olan ve en fazla değişim gösteren formülasyon EB1 kodlu formülasyondur. Bu formülasyonun akış zamanı tayininde huniye elle titreşim uygulandığı da gözönüne alınırsa, 2.5 dakikalık bir sürenin çok uzun olduğu görülmektedir.

EB2 formülasyonunda laktoz yerine laktoz granülesinin kullanılması ile akış zamanı EB1 formülasyonun sahip olduğu akış zamanının yaklaşık 1/27'sine inmiş, EB3 formülasyonunda ise mısır nişastasının da granüleye ilavesi ile bu süre daha da kısalmıştır. EB4 formülasyonunda granülasyon yapılmadığından, akış zamanı bu iki formülasyondan daha uzun ancak EB1 formülasyonundan kısa bulunmuştur.

VI.3.3. GÖRÜNÜR DENSİTENİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Görünür dansite pratikte hacim esasına göre doldurulan yapımların ağırlıklarının belirlenmesinde kullanılır (148). Tozların görünür dansitesi büyüdükçe daha küçük bir hacim kapladıklarından daha sıkı bir yapı verecekleri anlaşılır (148).

Akışkanlığı kötü bulunan dipiridamolün görünür dansitesinin yükseltilerek akışkanlığının iyileştirilmesi için formülasyona yardımcı maddeler (laktoz, laktoz granülesi, basit

granüle, laktoz fast flo., mısır nişastası) ilave edilmiştir. Formülasyonların akış zamanları ile görünür dansiteleri aynı yönde değişmiş olup görünür dansite yükseldikçe akış zamanının azaldığı, dolayısı ile tozun akıcılığının iyileştiği gözlenmiştir.

VI.3.4. SIKIŞABİLİRLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Toz karışımlarının sıkışabilirlikleri üzerinde yapılan deneyler bu karışımlardan tablet basımı sırasında karşılaşılabilecek problemleri belirlemede yardımcıdır (149).

Delacourte ve arkadaşları (150), mezürü 10 defa düşürmeden sonra okunan toz hacmi (V_{10}) ile 500 defa düşürmeden sonra elde edilen hacim (V_{500}) arasındaki farkın önemli olduğunu ve bu fark azaldıkça sıkışmanın çabuk, tozun iyi akışa sahip olduğunu belirtmişlerdir. $V_{10} - V_{500}$ 10 ml'den küçükse akıcılığın iyi olmadığı, büyükse bu toz veya toz karışımının mühreyi sürekli ve tekdüze bir şekilde doldurmayacağı yine aynı araştırmacılar tarafından belirtilmektedir.

$V_{10} - V_{500}$ değerleri ile ilgili deney bulguları, akış zamanlarına ait deney bulguları ile paralellik içindedir (Tablo 29). $V_{10} - V_{500}$ değeri EB3 formülasyonu için 11 ml olarak bulunmuş olup yukarıdaki çalışmaların sonuçlarını akış zamanı açısından doğrulamaktadır. Aynı şekilde akış zamanı en kötü olan dipiridamol için en büyük $V_{10} - V_{500}$ değeri elde edilmiştir. $V_{10} - V_{500}$ değerleri genellikle 10 ml'nin üzerinde olduğu için EB1, EB2 ve EB3 formülleri ile çalışılırken mühre

tam olarak doldurulamadığından bu toz karışımlarından tablet basımı gerçekleştirilememiştir.

TABLO 29: Toz dipiridamol ve hazırlanan formülasyonların bazı reolojik özelliklerine ilişkin bulgular

Kodu	Akış zamanı (sn)	Yığın açısı (°)	Görünür dansite (g/ml)	$V_{10} - V_{500}$ (ml)
Dipiridamol	273	46.5	0.323	31.2
EB1	154	41.5	0.492	24.6
EB2	5.75	25.6	0.534	14.0
EB3	2.20	28.8	0.452	11.0
EB4	29.0	39.0	0.435	14.8

İstisna teşkil eden EB4 kodlu formülasyonun ise kullanılan direkt basım yardımcı maddelerinin bu çalışmamın kapsamı dışında kalan porozite, partikül şekli, partikül büyüklüğü ve dağılımı v.b. özelliklerinin uygun olması nedeniyle tablet basımı sırasında serbest akıcılığa sahip olduğu söylenebilir.

VI.4. PİYASA PREPARATLARINDA ETKEN MADDEİNİN STABİLİTESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda kullanılan piyasa preparatları üzerinde etken maddenin stabilitesi yönünden yapılan kromatografik analiz sonucu dipiridamole ait herhangi bir parçalanma ürününe rastlanmamıştır (bölüm V.3.1.).

VI.5. DİPİRİDAMOL İÇEREN PİYASA PREPARATLARI VE EB4 KODLU
TABLETLERDE MİKTAR TAYİNİNE İLİŞKİN BULGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dipiridamol farmakopelerde kayıtlı olmayan bir etken madde olduğundan, dipiridamol içeren tabletlerdeki etken madde miktarında kabul edilebilir sapmaların sınırları belirtilmemiştir. Ancak farmakopeler genellikle $\pm \%10$ sapmaya izin verdiklerinden ve çalışmamızda her farklı preparat için 10 ayrı tablet üzerinde yaptığımız miktar tayini sonuçları (Tablo 16) bu sınırlar içerisinde kaldığından, piyasa preparatları ve hazırlanan EB4 kodlu tablet içerik tekdüzeliği açısından uygun bulunmuştur.

VI.6. DİPİRİDAMOLÜN PİYASA PREPARATLARI VE HAZIRLANAN EB4
KODLU TABLETLE İLGİLİ BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu bölümde dipiridamol içeren piyasa preparatları ile EB4 kodlu tablet üzerinde yapılan fiziksel kontroller ve çözünme hızına ilişkin bulgular değerlendirilecektir.

VI.6.1. ÇAP-KALINLIK KONTROLÜ

B.P. 1973'te çapı 12.5 mm'den küçük olan tabletlerde $\pm \%5$, büyük olanlarda ise $\pm \%3$ sapmaya izin verilmektedir. Hazırlanan EB4 kodlu tabletlerin çapları $\pm \%3$ sınırı içinde kaldığından farmakope standartına uygundur (Tablo 17).

Farmakopelerde tabletlerin kalınlıklarına ait bir kayıt verilmemiştir. Ancak literatürde (28) tablet büyüklüğüne

bağlı olarak tablet kalınlığında \pm %5 sapmanın kabul edilebileceği bildirilmiştir. Hazırlanan EB4 kodlu tabletlerin kalınlıklarındaki sapma bu sınır içinde kaldığından tabletler kalınlıkları yönünden de uygundur.

Farmakopelerde ve diğer müracaat kitaplarında şeker kaplı tabletlerin çap-kalınlık kontrollerine ilişkin bir kayıt bulunmamaktadır. Ancak, çalışmamızda piyasadan toplanan şeker kaplı dipiridamol tabletlerinin çap-kalınlık kontrolleri yapılmış ve elde edilen sapmaların kaplanmamış tabletler için verilen sınırlar içinde kaldığı görülmüştür (Tablo 17).

VI.6.2. AĞIRLIK SAPMASI KONTROLÜ

Tabletlerde ağırlık sapması, tablet basımı sırasında granüle veya tozun akıcılığının iyi olmaması nedeniyle dolurma hunisinden mühreye eşit olmayan miktarlarda granüle veya toz dolması veya daha az olasılıkla tablet makinasındaki eskime veya bozulmaya bağlı olarak görülebilir.

Herbiri 200 mg ağırlıkta basılan EB4 kodlu tabletlerde T.F. 1974'e göre yapılan ağırlık sapması tayinleri, sapmaların farmakopede verilen sınırlar içinde kaldığını göstermiştir (Tablo 18).

Farmakope ve diğer müracaat kitaplarında şeker kaplı tabletlerin ağırlık sapması kontrollerine ilişkin bir kayıt bulunmamaktadır. Ancak çalışmamızda piyasadan toplanan şeker kaplı dipiridamol tabletleri üzerinde ağırlık sapması kontrolü

yapılmış; sadece D3 kodlu kaplı tabletlere ait sapmaların kaplanmamış tabletler için T.F. 1974'te verilen sınırlar içerisinde olmadığı görülmüştür. Bu durum, imalat sırasında şeker tabakasının aynı kalınlıkta kaplanmamış olmasından ileri gelmektedir.

VI.6.3. SERTLİK KONTROLÜ

Farmakopelerde tabletlerin sertliklerine ilişkin bir kayıt bulunmamaktadır. Ancak normal tabletlerde sertliğin 4 kg'dan az olmamasının uygun olacağı bildirilmektedir (28).

Tabletlerin düşük sertlikte basılması ambalajlama, depolama ve taşıma sırasında ufalanma, aşınma ve kırılmaya neden olur. Ancak istenilenden daha sert tabletlerin basılması yukarıda sözü edilen sakıncaları ortadan kaldırmakla birlikte, tabletlerin daha uzun sürede dağılmalarına ve özellikle mide-barsak sıvılarındaki çözünürlüğü fazla olan etken maddelerin arzu edilen kan düzeyine daha geç ulaşmalarına neden olur (41,151

Çalışmamızda dipiridamol içeren piyasa preparatları ve EB4 kodlu tabletler üzerinde yaptığımız sertlik kontrollerinde, ortalama sertlik 4.86 - 10.6 kg arasında değişmektedir. Piyasadan sağlanan şeker kaplı preparatlardan elde edilen sertliklerin çekirdek tabletin sertliğini ne ölçüde yansıttığı veya aralarında bir ilişkinin bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Ancak farklı serilere ait kaplı tabletlerin sertlikleri arasındaki fark, aynı seriye ait tabletlerde görülen varyasyondan daha azdır. Özellikle D1 ve D3 kodlu preparatlarda varyasyon katsayıları yüksek bulunmuştur.

EB4 kodlu tabletlerin sertlikleri ortalama olarak 10.6 kg bulunmuştur. Aynı tabletin ufalanma-aşınma ve dağılma zamanı kontrollerinden elde edilen sonuçlar bu sertliğin uygun olduğunu göstermektedir. EB4 kodlu formülasyonda uygun sertliğin elde edilmesi, mekanik dayanıklılığı sağlayan bir yardımcı madde olarak bilinen Avicel PH 101 sayesinde olmuştur. Avicel PH 101'in bu özelliğinin mikrokristalin selüloz partiküllerinin hidrogen bağı ile birbirlerine bağlanması sonucu ortaya çıktığı ve ortamdaki bağıl nemin artması ile hidrogen bağlarının, buna bağlı olarak da mekanik dayanıklılığın arttığı belirtilmektedir (152).

VI.6.4. UFALANMA-AŞINMA KONTROLÜ

Shafer ve arkadaşları (36) ufalanma-aşınma sonucu tabletlerde görülen ağırlık kaybının kabul edilebilir sınırının %1 olduğunu, ancak %0.8'lik bir ağırlık kaybının özellikle piyasaya yeni sürülen ve taşınma sırasındaki davranışı bilinmeyen ilaçlar için daha iyi olacağını ileri sürmüşlerdir.

Tablet basımı sırasında üst zımba ile uygulanan kuvvetin yani bir başka deyişle sertliğin artması ile ufalanma-aşınma yüzdesinin düşmesi beklenir (153). Ancak sertlik ile ufalanma-aşınma arasındaki ilişki, kullanılan granülasyon yöntemi ve formülasyona giren maddelerin özelliklerine de bağlıdır (154). Örneğin, yaş granülasyonla hazırlanmış olan tabletlerde ufalanma-aşınmanın kuru granülasyonla hazırlamaya oranla daha zor olduğu bildirilmiştir (149).

Araştırma konusu piyasa preparatları şeker kaplı tabletler olduğundan, bunların sertlikleri ile ufalanma-aşınma yüzdeleri arasında bir ilişki aramak anlamsız olacaktır. Nitekim sertliği en fazla olan EB4 kodlu tabletin (10,6 kg) ufalanma-aşınma sonucu ağırlık kaybı %0.296 iken, sertliği 5.07 kg olan T2 kodlu şeker kaplı tabletin ufalanma-aşınma yüzdesi sıfır olarak bulunmuştur. Ancak ufalanma-aşınma kontrolü sırasında T1 kodlu şeker kaplı tabletlerin kaplamalarında deney sonunda çatlaklar oluşması ve D1 kodlu şeker kaplı tabletlerden bazılarının ikiye yarılması, bu tabletlerde taşıma sırasında bir problem olabileceğini gösterebilir düşüncesindeyiz. Fakat D1 kodlu piyasa preparatının blister ambalajda pazarlanmış olması, bu muhtemel problemi ortadan kaldıracaktır.

EB4 kodlu tabletlerin ufalanma-aşınma sonucu ağırlıklarındaki ortalama azalmanın yüzdesi, Shafer ve arkadaşlarının ileri sürdüğü %0.8'lik sınırdan daha az bulunmuştur.

VI.6.5. DAĞILMA ZAMANI KONTROLÜ

Dağılma zamanının kontrolü, fazla zaman almayan ve basit bir deney olması nedeniyle tabletlerin üretim sırasındaki kontrollerinde ve üretimden sonra yapılan uygunluk kalitesi kontrolünde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Dağılma zamanı, tablet basımı sırasında uygulanan kuvvetin yanı sıra tablet formülasyonunda kullanılan bağlayıcı, dağıtıcı, kaydırıcı maddelerin özelliklerine, dağıtıcı maddenin nem içeriğine ve kullanılan granülasyon yöntemine de bağlıdır (151,155,156). Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerin dağılma zamanları,

kuru granülasyon ile hazırlanan tabletlerin dağılma zamanından daha fazladır (151,156). Marlowe ve Shangraw'ın (157) yaptıkları bir çalışma da bu durumu doğrulamaktadır.

İncelenen piyasa preparatları şeker kaplı olduğu için, Shotton ve Ganderton (139) tarafından belirtilen sertlik ve dağılma zamanı arasındaki doğrusal ilişki bulunamamıştır. Bunun yanında dağılma süresinin 15 dakikadan az olması, incelenen piyasa preparatlarının bu yönüyle T.F. 1974 ve diğer farmakopelere uygunluğunu göstermektedir.

EB4 kodlu tabletlerin dağılma zamanlarının, sertlik uygun olmasına rağmen-1.5 dakikanın altında olması, formülasyona giren Avicel PH 101'in dağıtıcı özelliğine ve özellikle LHPC'un yüksek dağıtıcı özelliğine bağlıdır.

VI.6.6. ÇÖZÜNME HIZI KONTROLÜ

Tablo 22'de verilen ve Şekil 15'de şematize edilen çözünme profiline ilişkin deney bulgularından aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır.

Ağız yolu ile alınan ve midede çözünen katı dozaj şekillerinde, mide boşalma hızının fonksiyonu olarak birinci saatin sonunda etken maddenin tamamına yakın kısmının çözünmesi istenir. Üzerinde çalışılan piyasa preparatlarından T1 ve D1 kodlu olanlar bu oranın yaklaşık %90'ını sağladığı halde; T2 ve T3 kodlu drajelerde bu oran %50-60, D2 ve D3 kodlu drajelerde ise %65-70 arasında kalmıştır. Bu nedenle incelenen preparatlardan T2, T3, D2 ve D3'ün in vitro deneylere bakılarak

ilk bir saat içerisinde etiketinde yazılı olan miktardan oldukça düşük biyoyararlanım sağlayabileceği söylenebilir. Ancak 120. dakika sonunda drajelerden ikisi dışında (T2 ve T3 kodlu drajeler), etken maddenin preparatlardan %90-100 oranında çözündüğü gözlenmiştir. Bu nedenle, sözü edilen bu dört preparatın istenilen normlara uygun olmadığı saptanmıştır. Formülasyona ve kaplama çözeltisine giren maddelerin değişmediği varsayıldığında, ortaya çıkan farklılık imalat tekniği ve formülasyona giren etken madde ve yardımcı maddelerin sahip oldukları kalite düzeyi ile ilişkilidir. Bu konuda hatanın nereden kaynaklandığı tam olarak belirlenemediği için daha fazla açıklık getirilememiştir. Hatta aynı preparatın aynı seri numarasını taşıyan drajeler üzerinde yapılan çözünme hızı deneylerinde varyasyon katsayılarının oldukça büyük olduğu gözlenmiştir. Aynı seri için aynı kalite düzeyine sahip etken madde ve yardımcı maddelerin kullanılacağı gözönüne alındığında, özellikle üretimde kalitenin yönlendirilmesi sırasında tasarım kalitesinden uzaklaşıldığı; bu nedenle yukarıda söz edilen aynı seri içindeki farklılıkların uygunluk kalitesi kontrolünde net olarak ortaya çıktığı görülmektedir.

Tarafımızdan hazırlanan EB4 kodlu tabletlerdeki etken maddenin ise aynı şartlarda 10 dakika içinde tamamen çözündüğü gözlenmiştir. Bu deney bulgularından hareketle, EB4 formülasyonu için seçilen yardımcı madde ve oranlarının iyi tasarımı olduğu söylenebilir. Çünkü etken maddenin az çözünür olması nedeniyle formülasyona suda çözünür, direkt basılabilen, serbest akıcılığa ve basılabilmek yeteneğine sahip laktoz fast flo., mekanik dayanıklılığı sağlaması yanında dağıtıcı özelliğe

de sahip olan Avicel PH 101 ve dağılma zamanını kısaltıp çözünme hızını arttırıcı özelliğinden dolayı LHPC ilave edilmiştir.

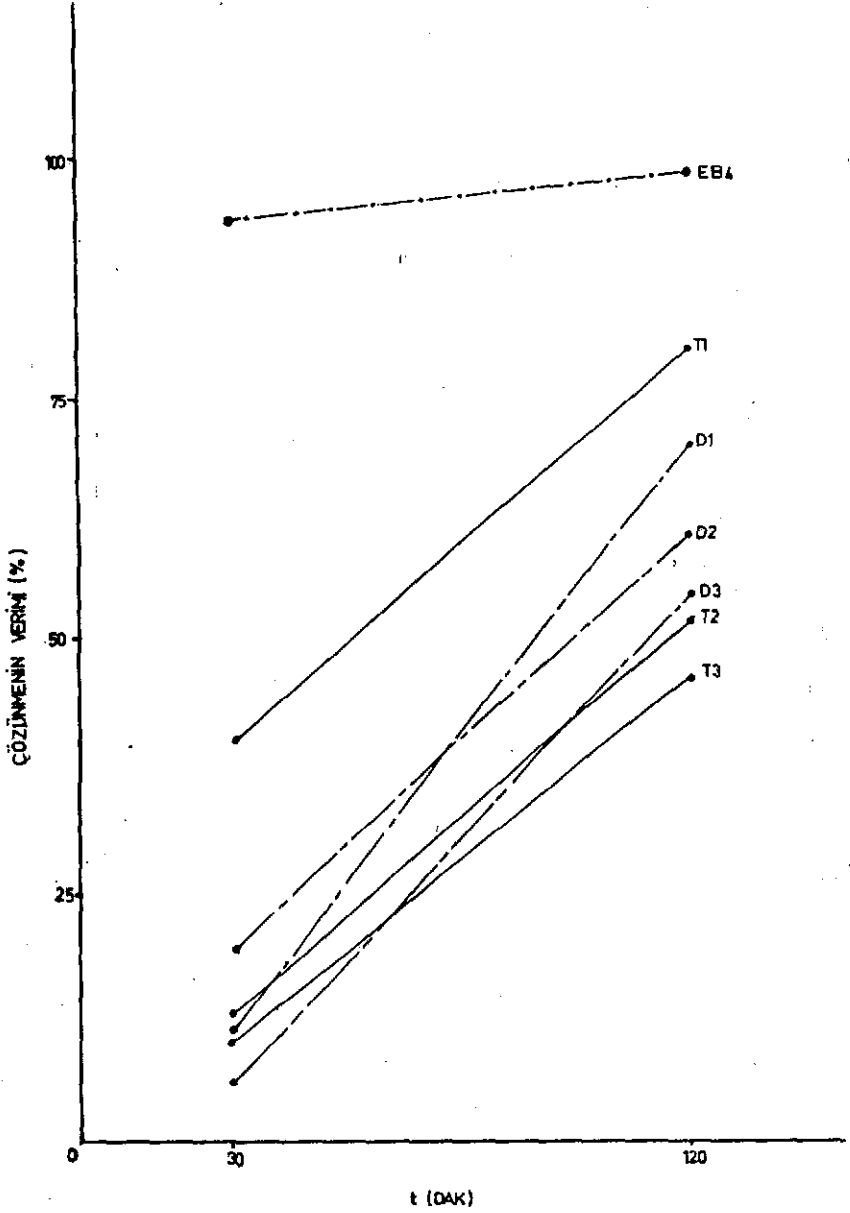
Çözünme hızı çalışmalarının değerlendirilmesinde kullanılmak üzere Khan (140) tarafından ortaya atılan "çözünmenin verimi" değerlerine bakıldığında (Tablo 28), en büyük verimin EB4 kodlu tablette sağlandığı görülmektedir. EB4 kodlu tabletlerin çözünme verimleri 30. dakika sonunda dahi %90'ın üzerinde bulunmuştur. Şekil 18'den de görüleceği gibi, piyasa preparatlarının 30. ve 120. dakika sonundaki çözünme verimlerini birleştiren doğrulardan T1, T2, T3 ve D2 kodlu drajelere ait olanlar arasında bir paralellik vardır. Aynı firmanın imal ettiği farklı seri numaralarına sahip T1, T2 ve T3 kodlu drajeler arasında böyle bir ilişkinin olması, bu drajelerden elde edilen çözünme hızları farklı olmasına rağmen dikkat çekicidir. Sözü edilen bu ilişki D1, D2 ve D3 kodlu drajeler arasında bulunmamış olup, D1 kodlu drajeye ait doğru D2 kodlu drajeye ait olanı kesmiştir. İncelenen preparatlar 30. dakika sonundaki çözünme verimlerine göre

$$EB4 > T1 > D1 > D2 > D3 > T2 > T3$$

şeklinde sıralanmaktadır. Aynı sıralama 120. dakika sonunda çözünme verimlerine göre yapıldığında ise

$$EB4 > T1 > D2 > T2 > D1 > T3 > D3$$

durumu elde edilmektedir.



Şekil 18: Piyasa preparatları ve EB4 kodlu tablete ait çözünmenin verimleri.

Buradan, 30.ve 120. dakika itibari ile en yüksek çözünme veriminin formüle ettiğimiz EB4 kodlu tabletten elde edildiğini, diğer preparatlardan T1, T2 ve T3 kodlu olanlar arasında bu yönden bir paralellik olsa dahi;genelde EB4 kodlu tablet dışındaki bütün preparatlardan 30. ve 120. dakika sonunda elde edilen değerlerin iyi olmadığı sonucu çıkmaktadır.

Williams ve Kildsig de (1) yaptıkları benzer bir çalışmada piyasadan sağladıkları farklı firmalara ait iki ayrı dipiridamol tabletinden birbirinden çok farklı çözünme profili elde etmişlerdir.

Çalışmada elde edilen çözünme profillerinin ayrıca birinci derece ve Hixson-Crowell çözünme hızı kinetiklerine uyumları araştırılmıştır. Yapılan regresyon analizleri deneysel bulguların genellikle her iki kinetiğe de uygun olduğunu göstermiştir. Birinci derece kinetiğinin matematiksel ifadesi gözönüne alındığında, çözünme hızlarının preparattaki etken madde konsantrasyonuna bağlı olarak değiştiği görülmektedir. Deneyler sink şartlarda gerçekleştirildiği için deney bulguları teorik bilgilerle uyum içindedir (158).

Preparatlardan etken maddenin %60'ının birinci derece kinetiğine göre çözünmesine ait hız sabitleri

$$T1 > D1 > D2 > D3 > T2 > T3$$

şeklinde bir sıra takip etmektedir. Aynı sıralama 120. dakika sonu için yapıldığında

$$T1 > D1 > D3 > D2 > T2 > T3$$

olduğu görülmektedir. Bu iki ayrı sıralamadan T1, T2 ve T3 kodlu drajelerin her iki durumda da kendi aralarında aynı sırayı korudukları; D1, D2 ve D3 kodlu drajelerde ise k_1 hız sabitinin 120. dakika sonuna kadar olan veriler gözönüne alındığında D3 kodlu draje için bir miktar arttığı dikkati çekmektedir. Ancak aynı firma tarafından imal edilen farklı seri

numarasına sahip preparatların birbirinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olan çözünme hız sabitlerine sahip olmaları, bunun imalat tekniği ve formülasyona giren hammaddelerin kalite düzeyleri ile ilgili olduğu düşüncesini doğrulamaktadır.

Ayrıca D1 ve D3 kodlu drajeler için etken maddenin %60'ının salıverilmesine ait deney bulgularının her iki çözünme hızı kinetiğine de uyumları düşük bulunmuştur. Aynı şekilde T1 ve D1 kodlu drajelerden 120. dakika sonunda elde edilen çözünme profillerinin de birinci derece çözünme hızı kinetiğine uyumu düşük, ancak bunlardan D1 kodlu drajeye ait sonuçların Hixson-Crowell kinetiğine uyumu daha iyi bulunmuştur.

Çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesinde diğer bir kriter olan (159) etken maddenin özellikle %50 (t_{50}) ve %90'ının (t_{90}) çözünmesi için gerekli süreler karşılaştırıldığında en iyi bulgular T1 kodlu drajede gözlenmiştir. Ayrıca preparatlar bir saat sonunda çözünen etken madde miktarı ile t_{50} ve t_{90} yönünden sıralandığında, sıralamanın her durumda aynı olduğu görülmektedir. Preparatlardan etken maddenin %90'ının çözünmesi için geçen süre T1 ve D1 kodlu drajeler dışında bir saatin çok üstünde bulunmuştur. Bu durum T2, T3, D2 ve D3 kodlu drajelerin içerdikleri etken maddenin tamamını midede salıvermeyeceklerini düşündürmektedir.

Giriş ve amaçta da belirttiğimiz gibi, kalitenin tanımı tekrar gözönüne alınırsa ilaçta kaliteden anlaşılan ilacın emniyet, etkinlik ve kabul edilebilirliğinde rol oynayan faktör-

lerin toplamı olduğundan, üzerinde çalışılan piyasa preparatlarının in vitro çözünme hızlarının iyi olmadığı ve etkinliğin dolayısı ile istenilen kalite düzeyinin sağlanamadığı söylenebilir. Aynı preparatın aynı ve değişik serileri arasındaki fark tasarım kalitesinden uzaklaşıldığını, dolayısı ile uygunluk kalitesi kontrolünün iyi olmadığını göstermektedir. Bu nedenle ilaç imalatında kalitenin sağlanması sisteminin tüm gereklerine titizlikle uyulmalı ve bir kez daha ilaçta kalitenin tek olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca yeni dozaj şekillerinin tasarlanmasında daha titiz davranılmalı ve üretim sırası ve sonrasında yapılan kontrollerle üretilen kalitenin tasarlanan kaliteden mümkün olduğunca az sapmasına gayret gösterilmelidir. Bu da ancak ilaçta kalitenin sağlanması sisteminin organize ve eğitilmiş bir ekip tarafından yürütülmesi ve bu ekibin diğerleri ile yapacağı sıkı işbirliği sayesinde gerçekleşecektir.

Ö Z E T

Bu çalışmada dipiridamolün Türk İlaç Piyasasında bulunabilen iki preparatının uygunluk kalite kontrolü yapılmış ve aynı etken maddenin değişik formülasyonları tasarımlanarak hazırlanmış ve bunlardan tablet şeklinde basılabilen EB4 kodlu formülasyon ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ayrıca dipiridamol üzerinde, çözünme hızı deneylerinin yapılacağı çözünme ortamının seçimine yönelik bir stabilite çalışması da yapılmıştır.

Uç ayrı pH'daki (pH 1, 2 ve 3) hidroklorik asit çözeltileri ile hazırlanan ve 37°C'de ve gün ışığında bekletilen dipiridamol çözeltileri üzerinde yapılan kromatografik ve polarografik çalışmalardan etken maddenin birinci derece kinetiğine göre bozunduğu ve çözeltinin pH'sı aside kaydıka bozunma hızının arttığı bulunmuştur. Bu nedenle, çözünme ortamı olarak etken madde stabilitesinin ve çözünürlüğünün iyi olduğu pH 2.00 hidroklorik asit çözeltisi seçilmiştir.

Hazırlanan dört ayrı toz karışımından sadece EB4 kodlu formülasyonun reolojik özellikleri (akış zamanı, yığın açısı, görünür dansite ve sıkışabilirlik) bu formülasyondan tablet basımının gerçekleştirilebilmesine imkan vermiştir.

Farmakopelerde ve diğer müracaat kitaplarında şeker kaplı tabletlerin çap-kalınlık ve ağırlık sapması kontrollerine ilişkin bir kayıt bulunmamakla beraber, yapılan kontrollerde şeker kaplı piyasa preparatlarının kaplanmamış tabletler için verilenlere uygun oldukları bulunmuştur. Ayrıca piyasa preparatlarından elde edilen sertliklerin çekirdek tabletin sertliğini ne ölçüde yansıttığı veya aralarında bir ilişkinin bulunup bulunmadığı bilinmemekle beraber, yapılan kontrollerde farklı serilere ait kaplı tabletlerin sertlikleri arasındaki farkın aynı seriye ait tabletlerde (özellikle D1 ve D3 kodlu olanlarda) görülen varyasyondan daha az olduğu gözlenmiştir. T1 kodlu piyasa preparatı ise ufalanma-aşınma

kontrolü sonucu uygun bulunmamıştır. İçerik tekdüzeliği ve dağılma zamanları açısından piyasa preparatları uygun bulunmuştur. Hazırlanan EB4 kodlu tablet ise sözü edilen bütün bu kontroller sonucu en iyi sonuçları vermiştir.

Çözünme hızı deneyleri sonunda T1 ve D1 kodlu piyasa preparatlarından ilk bir saat içinde etken maddenin yaklaşık %90'ının, EB4 kodlu tablettten ise tamamına yakın bir kısmının salıverildiği bulunmuştur. Ancak aynı piyasa preparatının aynı seri numarasını taşıyan drajeler üzerinde yapılan çözünme hızı deneylerinde varyasyon katsayılarının oldukça büyük olduğu gözlenmiştir.

Çözünmenin verimi değerlerine bakıldığında en büyük verimin EB4 kodlu tablette sağlandığı, piyasa preparatlarının ise bu yönden iyi olmadığı bulunmuştur.

Drajelerden 120. dakika sonunda elde edilen çözünme profillerinin T1 ve D1 kodlu piyasa preparatları dışında birinci derece çözünme hızı kinetiğine uyumu iyi bulunmuştur. Ancak aynı piyasa preparatının farklı seri numaralarına ait drajelerden elde edilen birinci derece çözünme hız sabitleri birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulunmuştur. Piyasa preparatları t_{50} ve t_{90} yönünden karşılaştırıldığında en iyi sonuç T1 kodlu drajeden elde edilmiştir.

Sonuç olarak piyasa preparatlarında istenilen kalite düzeyinin sağlanamadığı yani tasarım kalitesinden uzaklaşdığı, dolayısı ile uygunluk kalite kontrolünün iyi olmadığı bulunmuştur.

S U M M A R Y

In this study quality of two commercially available dipyridamole preparations are inspected and compared with EB4 formulation, one of which could be compressed into tablet form among other designed formulations containing dipyridamole. In addition, the stability of dipyridamole is investigated to select a proper dissolution medium for dissolution rate studies.

From chromatographic and polarographic studies made with solutions of dipyridamole in hydrochloric acid having three different pH values (pH 1, 2 and 3), it is found that the degradation of dipyridamole in solution at 37°C and in the presence of daylight obeys the first order kinetics and degradation rate of active ingredient increases as the pH values decrease. In the light of this finding, pH 2 hydrochloric acid solution is selected as dissolution medium which is proper for stability and solubility of dipyridamole.

EB4 formulation is found to be the only formulation among other four prepared, having proper rheological properties (flow time, angle of repose, bulk density and compressibility) for a proper compression.

Although there are no tests for diameter, thickness and weight variations of sugar coated tablets in pharmacopeias and other reference books, in our study commercially available sugar coated tablets have met the standards established for uncoated tablets. In addition, it is not known whether there is any relationship between hardness of sugar coated tablets and that of core tablets, however, in this study it is found that interbatch hardness variations are smaller than those of intrabatch ones, particularly in D1 and D3 preparations. All commercial preparations have met required specifications as to content uniformity and disintegration time, but T1 preparation is found to have a high friability. The best results in these tests are obtained from EB4 formulation.

From dissolution tests it is found that the percent of active ingredient released during the first hour is approximately 90 % for T1 and D1 preparations and almost 100 % for EB4 formulation. However, quite high variations in released drug percentage are obtained for sugar coated tablets from the same batch of the same commercial preparation.

The highest dissolution efficiency (D.E) value is obtained from EB4 formulation. But the commercially available preparations is found to have unsatisfactory D.E. values.

The dissolution profiles obtained from sugar coated tablets at the end of 120 minutes except commercially available T1 and D1 preparations is found to be the first order kinetics. However, the first order rate constants obtained from different batches of the same commercial preparation are found significantly different. When t_{50} and t_{90} of the commercial preparations are compared, the best result is obtained from T1 preparation.

Finally, it is found that the desired quality level of commercial preparations is not satisfactory and not confirm to the designed quality.

K A Y N A K L A R

1. Williams II, C., Mayer, P.R., Kildsig, D.O., Dissolution Profiles of Two Tablet Formulations of Dipyridamole and Their Bioavailability, *Int. J. Pharm. Tech. and Prod. Mfr.*, 4, 74 (1983).
2. Oom, B., Principes de la Garantie de Qualite dans l'Industrie Pharmaceutique, *Sci. Techn. Pharm.*, 4, 575 (1975).
3. Krüger, D., The Importance of In-process Controls for the Quality of Drugs, *Drugs Made in Germany*, 26, 7 (1983).
4. Hartz, O., Total Quality Control Systems in Industrial Firms, A Survey, *The Manufacturer's Quality Control Department: Structural and Functional Aspects*, Kopenhag (1975).
5. Lachman, L., Lin, S.L., Senkowski, B., Quality Control: Process and Dasage Form, Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., *The Treory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea and Febiger, Philadelphia (1976).
6. Sciarra, J.J., Quality Control for Pharmaceutical and Cosmetic Aerosol Products, Cooper, M.S., *Quality Control in The Pharmaceutical Industry*, Cilt 2, Academic Press, New York (1973).
7. Kristensen, H.G., Official and Internal Standards-Their Relationships, *The Manufacturer's Quality Control Department: Structural and Functional Aspects*, Kopenhag (1975).

8. Singleton, D.O., Sampling of Tablets for In-Process Control and Assay, Good Manufacturing Practice in Tablet Manufacture, Sunningdale (1978).
9. Bolton, S., Computation of In-House Quality Control Limits for Pharmaceutical Dosage Forms Based on Product Variability, *J. Pharm. Sci.*, 72, 405 (1983).
10. Hanna, S.A., Quality Assurance, Lieberman, H.A., Lachman, L., Pharmaceutical Dosage Forms "Tablets", Cilt 3, Marcel Dekker, Inc., New York (1982).
11. Kinnander, L.G., Starting Materials, Manufacture and Quality Control under Contract, Bern (1974).
12. Mathews, A.G., The Role of The World Health Organization in the Quality Control of Biological and Pharmaceutical Products, Cooper, M.S., Quality Control in the Pharmaceutical Industry, Cilt 1, Academic Press, New York (1972).
13. Kallings, L.O., et al., Microbiological Contamination of Medical Preparations, *Acta Pharm. Suecica*, 3, 219 (1966).
14. Uzbek, U., Farmasötik Preparatların Endüstriyel Hazırlanmasında Kalite Kontrolü, *FABAD Farm. Bil. Der.*, 7, 53 (1982).
15. Willig, S.H., Tuckerman, M.M., Hitchings IV, W.S., Good Manufacturing Practices for Pharmaceuticals: A Plan for Total Quality Control, Marcel Dekker Inc., New York (1976).
16. Begg, D.I.R., Elements of GMP Required in the Manufacture and Packaging of Tablets, Good Manufacturing Practice in Tablet Manufacture, Sunningdale (1978).

17. İzgü, E., Genel-Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara (1983).
18. Beynon, C., GMP Considerations in the Design and Operation of a New Tablet Manufacturing Facility, II. Bildiri, Good Manufacturing Practice in Tablet Manufacture, Sunningdale (1978).
19. Hardy, W.D., GMP Considerations in the Design and Operation of a New Tablet Manufacturing Facility, III. Bildiri, Good Manufacturing Practice in Tablet Manufacture, Sunningdale (1978).
20. Sharp, J.R., Quality Control: Present Problems, Future Possibilities, The Manufacturer's Quality Control Department: Structural and Functional Aspects, Kopenhag (1975).
21. Phillips, G.B., Runkle, R.S., Design of Facilities, Cooper, M.S., Quality Control in the Pharmaceutical Industry, Cilt 1, Academic Press, New York (1972).
22. Gans, E.H., Blake, T., Pharmacists in Industry, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Baskı, Bölüm 5, Mack Publishing Comp., Easton (1980).
23. Johnson, C.A., National and International Officier Standards for Tablets, Good Manufacturing Practice in Tablet Manufacture, Sunningdale (1978).
24. Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974).

25. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX), 20. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1980).
26. British Pharmacopeia 1973 (B.P. 1973), University of Printing House, Cambridge (1973).
27. Boudreau, C.F., Harrison, D.J., House Guides-An Application of Basic Statistics in Pharmaceutical Quality Control, Drug Dev. Ind. Pharm., 6, 539 (1980).
28. King, R.E., Tablets, Capsules and Pills, Remington's Pharmaceutical Sciences 16. Baskı, Bölüm 89, Mack Publishing Comp., Easton (1980).
29. Güven, K.C., Sel, I., İlaç Endüstrisi Teknolojisi, Cilt 2, Hüsnütabiat Matbaası, İstanbul (1979).
30. The National Formulary (N.F. XV) 15. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1980).
31. Fairchild, H.J., Michel, F., Pfizer Tablet Hardness Tester, J. Pharm. Sci., 50, 966 (1961).
32. Ercan, A., Canefe, K., Katı İlaç Şekillerinin Sertlik ve Dayanıklılıklarının Saptanmasında Kullanılan Yöntemler, Ank. Ecz. Od. Bül., 5, 3 (1983).
33. Brook, D.B., Marshall, K., Crushing Strength of Compressed Tablets, I. Comparison of Testers, J. Pharm. Sci., 57, 481 (1968).
34. Ridgway, K., Testing Tablets by Diametral Crushing, Pharm. J., 205, 709 (1970).

35. Goodhart, F.W., Draper, J.R., Dancz, D., Ninger, F.C.,
Evaluation of Tablet Breaking Strength Testers, J. Pharm.
Sci., 62, 297 (1973).
36. Shafer, E.G.E., Wallish, E.G., Engel, C.E., The Roche
Friabilator, J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 45, 114 (1956).
37. Carstensen, J.T., Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage
Forms, John Wiley and Sons. Inc., New York (1977).
38. Morrison, A.B., Campbell, J.A., Tablet Disintegration
And Physiological Availability of Drugs, J. Pharm. Sci.,
54, 1 (1965).
39. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tibbi Farmakoloji
Cilt 1, 3. Baskı, Ulucan Matbaası, Ankara (1984).
40. Carstensen, J.T., Solid Pharmaceutics: Mechanical
Properties and Rate Phenomena, Academic Press, New York
(1980).
41. Higuchi, T., Elove, L.N., Busse, L.W., Physics of Tablet
Compression V. Studies on Aspirin, Lactose, Lactose-
Aspirin and Sulfadiazine Tablets, J. Amer. Pharm. Assoc.
Sci. Ed., 43, 685 (1954).
42. Robinson, M.J., Coating of Pharmaceutical Dosage Forms,
Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Baskı, Bölüm 90, Mack
Publishing Comp., Easton (1980).
43. Akalın, S., Üretim ve Kalite Kontrolü, Ege Üniversitesi
Matbaası, İzmir (1973).

44. Kobu, B., Üretim Yönetimi, Arpaz Matbaacılık, İstanbul (1979).
45. Randolph, L.K., Ciminera, J.L., Statistics, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Baskı, Bölüm 10, Mack Publishing Comp., Easton (1980).
46. Saunders, L., Fleming, R., Mathematics and Statistics for Use in the Biological and Pharmaceutical Sciences, The Pharmaceutical Press, Londra (1971).
47. Akalın, S., Yönetim İstatistiği, Ticaret Matbaacılık T.A.Ş., İzmir (1969).
48. İşcil, N., İstatistiksel Kalite Kontrolü, Kalite Matbaası, Ankara (1976).
49. Langenbacher, F., Statistical Analysis of the USP XVII I Content Uniformity Sampling Plan for Tablets, Pharm. Acta Helv., 47, 142 (1972).
50. Kampf, P., Finished Products and Release, Manufacture and Quality Control under Contract, Bern (1974).
51. Fors, M., Microbiological and Other Potential Contaminants of Products, Good Manufacturing Practice in Tablet Manufacture, Sunningdale (1978).
52. Kirshbaum, A., Quality Control of Antibiotics, Cooper, M.S., Quality Control in the Pharmaceutical Industry, Cilt 1, Academic Press, New York (1972).
53. Lintner, C.J., Stability of Pharmaceutical Products, Remington's Pharmaceutical Sciences 16. Baskı, Bölüm 81, Mack Publishing Comp., Easton (1980).

54. Davis, S.S., Scientific Principles in Design of Drug Dosage Formulations, Brit. Med. J., 1, 102 (1972).
55. Blanchard, J., Formulation Factors Affecting Drug Bioavailability, Amer. J. Pharm., 150, 132 (1978).
56. Gibaldi, M., Introduction to Biopharmaceutics, Lea and Febiger, Philadelphia (1971).
57. Hanson, W.A., Handbook of Dissolution Testing, Pharmaceutical Technology Publications, Springfield (1982).
58. İzgü, E., Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji I, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, Ankara (1979).
59. Levy, G., Effect of Particle Size on Dissolution and Gastrointestinal Absorption Rate of Pharmaceuticals, Amer. J. Pharm., 135, 78 (1963).
60. Wagner, J.G., Interpretation of Percent Dissolved-Time Plots Derived from In Vitro Testing of Conventional Tablets and Capsules, J. Pharm. Sci., 58, 1253 (1969).
61. Langenbucher, F., In Vitro Assessment of Dissolution Kinetics: Description and Evaluation of a Column-Type Method, J. Pharm. Sci., 58, 1265 (1969).
62. Kitazawa, S., Johna, I., Minouchi, T., Okada, J., Interpretation of Dissolution Rate Data from In Vitro Testing of Compressed Tablets, J. Pharm. Pharmac., 29, 453 (1977).

63. Langenbucher, F., Linearization of Dissolution Rate Curves by the Weibull Distribution, *J. Pharm. Pharmac.*, 24, 979 (1972).
64. Langenbucher, F., Parametric Representation of Dissolution Rate Curves by the RRSBW Distribution, *Pharm. Ind.*, 38, 472 (1976).
65. Goldsmith, J.A., Randall, N., Ross, S.D., On Methods of Expressing Dissolution Rate Data, *J. Pharm. Pharmac.*, 30, 347 (1978).
66. El-Yazigi, A., Disintegration - Dissolution Analysis of Percent Dissolved - Time Data, *J. Pharm. Sci.*, 70, 535 (1981).
67. Schwartz, B.J., Simonelli, P.A., Higuchi, I.W., Drug Release from Wax Matrices I: Analysis of Data with First-Order Kinetics and with the Diffusion - Controlled Model, *J. Pharm. Sci.*, 57, 274 (1968).
68. Brooke, D., Washkuhn, R.J., Zero Order Drug Delivery System: Theory and Preliminary Testing, *J. Pharm. Sci.*, 66, 159 (1977).
69. Hersey, A.J., Barzilay, B.R., Dissolution Rates of Sparingly Soluble Tablets, *J. Pharm. Pharmac.*, 21, 65 (1969).
70. Higuchi, T., Mechanism of Sustained Action Medication. Theoretical Analysis of Rate of Release of Solid Drugs Dispersed in Solid Matrices, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1145 (1963).
71. Parrott, L.E., Wurster, E.D., Higuchi, T., Investigation of Drug Release from Solids I: Some Factors Influencing the Dissolution Rate, *J. Amer. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, 44, 269 (1955).

72. Notari, R.E., Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Marcel Dekker Inc., New York (1971).
73. Hixson, A.W., Crowell, J.H., Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation, Ind. Eng. Chem., 23, 923 (1931).
74. Boer, Y., et al., Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products, Pharm. Ind., 43, 334 (1981).
75. Levy, G., Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient I: Importance of Using Appropriate Agitation Intensities for In Vitro Dissolution Rate Measurements to Reflect In Vivo Conditions, J. Pharm. Sci., 52, 1039 (1963).
76. Levy, G., Hayes, A.B., Physiochemical Basis of the Buffered Acetylsalicylic Acid Contraversy, The New Eng. J. Med., 262, 1053. (1960).
77. Shefter, E., Higuchi, T., Dissolution Behavior of Crystalline Solvated and Nonsolvated Forms of Some Pharmaceuticals, J. Pharm. Sci., 52, 781 (1963).
78. Levy, G., Antkowiak, J.M., Procnal, J.A., White, D.C., Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient II: Granule Size, Starch Concentration and Compression Pressure, J. Pharm. Sci., 52, 1047 (1963).
79. Levy, G., Gumtow, H.R., Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of Active Ingredient III. Tablet Lubricants, J. Pharm. Sci., 52, 1139 (1963).

80. Levy, G., Tanski, W., Precision Apparatus for Dissolution Rate Determinations, *J. Pharm. Sci.*, 53, 679 (1964).
81. Edmundson, I.C., Lees, K.A., A Method for Determining the Solution Rate of Fine Particles, *J. Pharm. Pharmacol.*, 17, 193 (1965).
82. Wurster, D.E., Polli, G.P., Investigation of Drug Release from Solids V: Simultaneous Influence of Absorption and Viscosity on the Dissolution Rate, *J. Pharm. Sci.*, 53, 311 (1964).
83. Shah, A.C., Ochs, F.J., Design and Evaluation of Rotating Filter-Stationary Basket In Vitro Dissolution Test Apparatus II. Continuous Fluid Flow System, *J. Pharm. Sci.*, 63, 110 (1974).
84. Carstensen, T.J., Lai, Y.T., Parasad, K.V., USP Dissolution IV: Comparison of Methods, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1303 (1978).
85. Baun, D.C., Walker, G.C., Apparatus for Determining the Rate of Drug Release from Solid Dosage Forms, *J. Pharm. Sci.*, 58, 611 (1969).
86. Niebergall, P.J., Goyan, E.J., Dissolution Rate Studies I: Continuous Recording Technique for Following Rapid Reactions in Solution, *J. Pharm. Sci.*, 52, 29 (1963).
87. Schroeter, L.C., Hamlin, W.E., Modified Automated Apparatus for Determination of Dissolution Rates of Capsules and Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 52, 811 (1963).

88. Shah, C.A., Peot, B.C., Ochs, F.J.; Design and Evaluation of a Rotating Filter-Stationary Basket In Vitro Dissolution Test Apparatus I: Fixed Volume System, J. Pharm.Sci., 62, 671 (1973).
89. Wood, H.J., Syarto, E.J., Letterman, H., Improved Holder for Intrinsic Dissolution Rate Studies; J. Pharm. Sci., 54, 1068 (1965).
90. Hersey, A.J., Methods Available for the Determination of In Vitro Dissolution Rate, Mfg. Chem. and Aerosol News, 40, 32 (1969).
91. Searl, R.O., Pernarowski, M., The Biopharmaceutical Properties of Solid Dosage Forms I: An Evaluation of 23 Brands of Phenylbutazone Tablets, Canad. Med. Ass. J., 96, 1513 (1967).
92. Pernarowski, M., Woo, W., Searl, R.O., Continuous Flow Apparatus for the Determination of the Dissolution Characteristics of Tablets and Capsules, J. Pharm. Sci., 57, 1419 (1968).
93. Mattok, L.G., McGilveray, J.I., Hossie, D.R., Technical Problems of the USP/NF Dissolution Tests, J. Pharm. Sci., 61, 460 (1972).
94. Carstensen, T.J., Wright, L.J., Blessel, K., Sharidon, J., USP Dissolution III: Semilogarithmic Dissolution Patterns of Tablets in Rotating-Basket Assemblies, J. Pharm. Sci., 67, 982 (1978).

95. Bathe, V.R., Hufliger, O., Langenbucher, F., and Schanleber, D., In Vitro Comparison of the Beaker, the Rotating-Basket and the Column Dissolution Rate Methods, *Pharm. Acta Helv.*, 50, 3 (1975).
96. Poole, J.W., Some Experiences in the Evaluation of Formulation Variables on Drug Availability, *Drug Information Bulletin*, 3, 8 (1969).
97. Tingsad, J.E., Riegelman, S., Dissolution Rate Studies I: Design and Evaluation of a Continuous flow Apparatus, *J. Pharm. Sci.*, 59, 692 (1970).
98. Tingstad, J.E., Dudzinski, J., Lachman, L., Shami, E., Dissolution Rate Studies IV: Solvent Flow Patterns in a Column-Type Apparatus, *J. Pharm. Sci.*, 62, 1527 (1973).
99. Fincher, J.H., Particle Size of Drugs and its Relationship to Absorption and Activity, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1825 (1968).
100. Nelson, E., Knoechel, E.I., Hamlin, W.E., Wagner, J.G., Influence of the Absorption Rate of Tolbutamide on the Rate of Decline of Blood Sugar Levels in Normal Humans, *J. Pharm. Sci.*, 51, 509 (1962).
101. Levy, G., Jusko, W., Effect of Viscosity on Drug Absorption, *J. Pharm. Sci.*, 54, 219 (1965).
102. Wurster, D.E., Taylor, P.W., Dissolution Rates, *J. Pharm. Sci.*, 54, 169 (1965).
103. Tingstad, J., Grapper, E., Lachman, L., and Shami, E., Dissolution Rate Studies III: Effect of Type and Intensity of Agitation on Dissolution Rate, *J. Pharm. Sci.*, 62 293 (1973).

104. Münzel, K., The Influence of Formulation on Drug Action, *Pharm. Acta Helv.*, 46, 513 (1971).
105. Finholt, P., Solvang, S., Dissolution Kinetics of Drug in Human Gastric Juice: The Role of Surface Tension, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1322 (1968).
106. Ballard, B.E., Nelson, E., Physico-chemical Properties of Drugs That Control Absorption Rate After Subcutaneous Implantation, *J. Pharmacol Exper. Ther.*, 135, 120 (1962).
107. Wagner, J.G., *Biopharmaceutics: Absorption Aspects*, *J. Pharm. Sci.*, 50, 359 (1961).
108. Singh, P., Guillory, J.K., Sokoloski, T.D., Benet, L.Z., Bhatia, V.N., Effect of Inert Tablet Ingredients on Drug Absorption I: Effect of PEG 4000 on the Intestinal Absorption of Four Barbiturates, *J. Pharm. Sci.*, 55, 63 (1966).
109. Niebergall, R.J., Milosovich, G., Goyan, J.E., Dissolution Rate Studies II: Dissolution of Particles under Conditions of Rapid Agitation, *J. Pharm. Sci.*, 52, 236 (1963).
110. Langenbacher, F., Material and Method Parameters in Dissolution Rate Studies, *Pharm. Acta Helv.*, 49, 187 (1974).
111. Levy, G., Gumtow, R.H., Rutowski, J.M., The Effect of Dosage Form upon the Gastrointestinal Absorption Rate of Salicylates, *Canad. Med. Ass. J.*, 85, 414, (1961).
112. Clarck, E.G.C., *Isolation and Identification of Drugs*, The Pharmaceutical Press, Londra. (1969).

113. The Merck Index, 9. Baskı, Merck and Co. Inc., Rohway (1976).
114. Martindale "The Extra Pharmacopoeia" 28. Baskı, The Pharmaceutical Press, Londra (1982).
115. Yalçındağ, O.N., Onur, E., Bir Pyrimido Pyrimidine Türevinin Mikrokristalloskopik ve Kimyevi Tanınması (Persantin), Türk Hijyen Tecrübi Biyol. Der., 26, 163 (1966).
116. Francke, D.E., Whitney, H.A.K. Jr., Perspectives in Clinical Pharmacy, 1. Baskı, Drug Intelligence Publications, Illinois (1972).
117. Wasilewska, L., Wilczyńska-Wojtulewicz, I., Methods for Investigation of Dipyridamol and Evaluation of Their Usability to Examination of Decomposed Preparations, Acta Polon. Pharm., 35, 215 (1978).
118. Wasilewska, L., Studies of Stability and Contaminations of Dipyridamol, Acta Polon. Pharm., 33, 211 (1976).
119. Wilczyńska-Wojtulewicz, I., Spectrofluorometric Determination of 2,6-bis-(Diethanolamino) - 4,8- Dipiperidil-Pyrimido-(5,4 -d)-Pyrimidine After Thin Layer Chromatography, Chem. Anal., 22, 805 (1977).
120. Steyn, J.M., Spectrofluorimetric Determinations of Dipyridamole in Serum: A Comparison of Two Methods, J. Chromatogr., 164, 487 (1979).

121. Mellinger, T.J., Bohorfoush, J.G., Blood Levels of Dipyridamole in Humans, Arch.Int. Pharmacodyn, 163, 471, (1966).
122. Zak, S.B., et al., The Determination and Physiological Distribution of Dipyridamole and its Glucuronides in Biological Material, J. Pharmacol. Exptl. Therap., 141, 392 (1963).
123. Wolfram, K.M., Bjornsson, T., High-Performance Liquid Chromatographic Analysis of Dipyridamole in Plasma and Whole Blood, J. Chromatogr.,183, 57 (1980).
124. Pedersen, A.K., Specific Determination of Dipyridamole in Serum by High-Performance Liquid Chromatography, J. Chromatogr., 162, 98 (1979).
125. Schmid, J., et. al., Rapid, Sensitive Determination of Dipyridamole in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography, J. Chromatogr., 163, 239 (1979).
126. Kayaalp, S.O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 2, 2. Baskı, Nüve Matbaası, Ankara (1982).
127. American Hospital Formulary Service, American Society of Hospital Pharmacists Inc., Washington (1978).
128. Kudsk-Nielsen, F., Pedersen, A.K., Pharmacokinetics of Dipyridamole, Acta Pharmacol.et Toxicol., 44, 391 (1979).
129. Markiewicz, A., et al., Chronopharmacokinetics of Dipyridamole, Int. J. Clin.Pharmacol. Biopharm., 17, 222 (1979).

130. Drug Information for the Health Care Provider (U.S.P. DI), Cilt 1, Mack Printing Com., Easton (1984).
131. Biale, Y., et al., Caesarean Section in Patient with Mitral-Valve Prosthesis, *Lancet*, 1, 907 (1977).
132. Biale, Y., et al., The Course of Pregnancy in Patients with Artificial Heart Valves Treated with Dipyridamole, *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 18, 128 (1980).
133. Ahmad, R., et al., Dipyridamole in Successful Management of Pregnant Woman with Prosthetic Heart Valve, *Lancet*, 2, 1414 (1976). Ref: IPA: 14(9) 2564 (1977).
134. Stockley, J., Drug Interactions, Blackwell Scientific Publications, Oxford (1981).
135. Wiener, K., Interference in Fluorescence/Nephelometry Assays by Dipyridamole, *Lancet*, 1, 634 (1981).
136. Guilbault, G.G., Practical Fluorescence: Theory, Methods and Techniques, Marcel Dekker, Inc., New York (1973).
137. Merle C., Contribution à l'Etude et à l'Elimination de l'Electricite Statique en Technologie des Poudres, These de Doctorat d'Etat en Pharmacie, Lille-France (1975).
138. Marshall, K., Solid Oral Dosage Forms, Banker, G.S., Rhodes, L.T., Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc., New York (1979).
139. Shotton, E., Ganderton, D., Part 1. The measurement of Tablet Strength and Its Relation to Compression Force, *J. Pharm. Pharmac.*, 12, 87-93T (1960).

140. Khan, K.A. The Concept of Dissolution Efficiency, J. Pharm. Pharmacol., 27, 48 (1975).
141. Stamm, A., Mathis, C., Les Excipient pour Compression Directe. Prevision du Comportement à la Compression. Etude de Propriétés des Comprimés, Sci. Techn. Pharm., 6, 65 (1977).
142. Stamm, A., Excipients Modernes pour Comprimés. Avantages, Problèmes et Perspectives, Sci. Techn. Pharm., 9, 471 (1980).
143. Çapan, Y., Direkt Basımda Tablet Basım Enerjilerinden Yararlanılarak Yardımcı Madde Seçimi, FABAD Farm. Bil. Der., 9, 108 (1984).
144. Aksoy, G., Türkiye İlaç Piyasasında Bulunan Meprobat Tabletlerinin Kalite Kontrolleri ve Çözünme Hızı Üzerine Araştırmalar, Uzmanlık Tezi, H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü (1982).
145. Günebak, N., Türk İlaç Piyasasında Mevcut Katı İlaç Şekillerinden Asetaminofenin Çözünme Hızı Üzerinde Araştırmalar, Uzmanlık Tezi, H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi (1982).
146. Pilpel, N., The Flow Properties of Magnesia, J. Pharm. Pharmacol., 16, 705 (1964).
147. Gold, G., Duvall, R.N., Palermo, B.T., Slater, J.G., Powder Flow Studies II: Effect of Glidants on Flow Rate and Angle of Repose, J. Pharm. Sci., 55, 1291 (1966).

148. Özer, A.Y., Tablet Formülasyonlarının İyileştirilmesinde Yüzey Etken Maddelerinin Rolü, Doktora Tezi, H.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi (1981).
149. Polderman, J., Formulation and Preparation of Dosage Forms, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam (1977).
150. Delacourte-Thibaut, A., Devise, B., Guyot, J.C., Traisnel, M., Formulation des Comprimés à l'Aide d'une Chaîne d'Extensiométrie II: Méthodologie de Formulation, J. Pharm. Belg., 29, 489 (1974).
151. Lowenthal, W., Disintegration of Tablets, J. Pharm. Sci., 61, 1965 (1972).
152. Nyquist, H., Nicklasson, M., The Effect of Water Sorption on Physical Properties of Tablets Containing Micro-crystalline Cellulose, Int. J. Pharm. Tech. Prod. Mfr., 4, 67 (1983).
153. Duchene, D., Djiane, A., Puisieux, F., Etude des Comprimés III., Ann. Pharm. Fr., 28, 289 (1970).
154. Gungel, W.C. Compression-Coated and Layer Tablets, Lieberman, H.A., Lachman, L., Pharmaceutical Dosage Forms "Tablets", Cilt 1, Marcel Dekker, Inc., New York (1980).
155. Otto, U., Suren, G., The Influence of Tablet Hardness and Food Intake on the Absorption of Drugs, Acta Pharm. Suecica 10, 469 (1973).
156. Kovac, G.M., Tableting of Tomorrow I. Drug Cosmetic Ind., 91, 171 (1962).

157. Marlowe, E., Shangraw, R.F., Dissolution of Sodium Salicylate From Tablet Matrices Prepared by Wet Granulation and Direct Compression, J. Pharm. Sci., 56, 498 (1967).
158. Wagner, J.G., Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, 2. Baski, Drug Intelligence Publications, Hamilton (1979).
159. Salomon, J.L. Influence des Facteurs de Technologie et de Formulation sur le Processus de Liberation d'un Sel Très Soluble Contenu Dans des Matrices Hydrophiles, Thèse de Doctorat d'Etat, Thèse No: 1901, Cenevre (1979).

Ö Z G E Ç M İ Ş

1960 yılında Urfa'da doğdum. İlk ve orta okulu doğduğum ilde bitirdikten sonra lise öğrenimimi Ankara Atatürk Lisesi'nde tamamladım. 1977 yılında Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü'ne girdim. Bir yıl sonra aynı üniversitenin Eczacılık Fakültesi'ne geçtim ve 1981 yılında mezun oldum. Aynı yıl bu fakültenin Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladım. Halen aynı göreve devam etmekteyim.