

278933

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜRKİYE İLAÇ PİYASASINDA BULUNAN
ERİTROMİSİN STEARAT TABLETLERİ
ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR**

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI

UZMANLIK TEZİ

Ecz. Semiha ÇAKIR

ANKARA - 1983

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE İLAÇ PİYASASINDA BULUNAN
ERİTROMİSİN STEARAT TABLETLERİ
ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz.Semiha ÇAKIR

Rehber Öğretim Üyesi : Doç.Dr. Murat ŞUMNU

ANKARA-1983

TEŞEKKÜR

Bu tezin her aşamasında yakın ilgi ve desteğini esirgemeyen, bana çalışma olanağını sağlayan H.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof.Dr. A. Atilla Hıncal'a minnet ve şükranlarımı sunarım.

Bilgi ve fikirlerinden yararlandığım rehber hocam Sayın Doç.Dr. Murat Şumnu'ya teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması sırasında bana yardımcı olan Sayın Doç. Dr. Süheyla Kaş'a ve tüm Farmasötik Teknoloji Bölüm elemanlarına içten teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm G.Ü. Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Ningur Noyanalpan'a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca bölüm arkadaşlarıma da teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi tez çalışmalarım sırasında da bana destek olan eşime şükranlarımı sunmak isterim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
GİRİŞ VE AMAÇ	1
I. TABLETLER	3
I.1. Tabletlerin Tanımı ve Genel Bilgiler	3
I.2. Tabletlerin Hazırlanma Yöntemleri	3
I.3. Tabletlerin Sınıflandırılması	4
I.4. Tabletlerin Kaplanması	5
I.4.1. Kaplama Çeşitleri	6
I.4.1.1. Şeker Kaplama	6
I.4.1.2. Enterik Kaplama	6
I.4.1.3. Film Kaplama	8
I.4.1.3.1. Film Oluşturucu Maddeler	9
I.4.1.3.1.1. Protein Türevleri	9
I.4.1.3.1.2. Sellüloz Türevleri	10
I.4.1.3.1.3. Polioksietilen Türevleri	10
I.4.1.3.2. Film Kaplamada Kullanılan Yardımcı Maddeler...	10
I.4.1.3.2.1. Çözücüler	10
I.4.1.3.2.2. Plastik Nitelik Verici Maddeler	11
I.4.1.3.2.3. Diğer Yardımcı Maddeler	11
I.5. Tabletlerde Yapılan Kontroller	12
I.5.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü	13
I.5.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	13
I.5.3. Sertlik Kontrolü	13
I.5.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü	14
I.5.5. Dağılma Zamanı Kontrolü	14
I.5.6. Çözünme Kinetiği Kontrolü	15

I.6. Çözünme Kinetiği Modelleri ve Kuramları	15
I.6.1. Sürekli Etki Sağlayan Dozaj Şeklinden Etken Madde- nin Salıverilmesi	19
I.6.2. Çözünme Kinetiği Tayin Yöntemleri	22
I.6.3. Çözünme Kinetiği Tayininde Kullanılan Ortamlar ...	23
I.6.4. Çözünme Kinetiğini Etkileyen Faktörler	24
I.7. Eritromisin Hakkında Genel Bilgiler	26
I.7.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	28
I.7.2. Teşhis Reaksiyonları	29
I.7.3. Eritromisin Miktar Tayin Yöntemleri	31
I.7.4. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri	32
II. DENEYSEL	35
II.1. Kullanılan Madde ve Aletler	35
II.1.1. Maddeler	35
II.1.2. Aletler	36
II.1.3. Araştırma Konusu Eritromisin Stearat İçeren Değişik Seri İmalat Piyasa Tabletleri	37
II.2. Yöntemler	37
II.2.1. Eritromisin Baz, Eritromisin Stearat, Eritromisin A,B ve C'nin Üzerinde Tayinler	38
II.2.1.1. Erime Noktası Tayini	38
II.2.1.2. Kristallografik Analiz	38
II.2.1.2.1. Diferansiyel Termal Analiz (DTA) Çalışmaları.	38
II.2.1.2.2. X-Işınları Difraksiyon Çalışmaları	39
II.2.1.3. Saflık Tayinleri	39
II.2.1.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi (ITK)	39
II.2.1.3.1.1. ITK ile Eritromisin Stearat ve Eritromisin Bazın Teşhisi	39

II.2.1.3.1.2. ITK ile Eritromisin A,B,C'nin Eritromisin Baz Eritromisin Stearat ile Birlikte Teşhisi	40
II.2.1.3.1.3. Eritromisin Baz ve Eritromisin Stearatın Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi	40
II.2.1.3.2. Infra Red (IR) Spektrumu	41
II.2.1.3.3. Ultra Viole (UV) Spektrumu	42
II.2.1.3.4. Erime Noktası	42
II.2.2. Değişik Seri İmalat Piyasa Tabletleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	42
II.2.2.1. Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi	42
II.2.2.1.1. ITK ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi	42
II.2.2.1.2. X-Işınları Difraksiyon Yöntemi ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi	43
II.2.2.1.3. Ultra Viole (UV) Spektroskopisi ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi	43
II.2.2.2. Tabletlerde Eritromisin Stearat Miktar Tayini Yöntemleri.....	43
II.2.2.2.1. İbrahim-El Sebai'nin Miktar Tayin Yöntemi...	43
II.2.2.2.2. Fosfat Tamponu (pH 6) Ortamında Yapılan Miktar Tayin Yöntemi	45
II.2.2.3. Tabletlerde Eritromisin Stearatın Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi	47
II.2.2.4. Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontroller.....	47
II.2.2.4.1. Çap-Kalınlık Kontrolü	47
II.2.2.4.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	47
II.2.2.4.3. Sertlik Kontrolü	48
II.2.2.4.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü	48

II.2.2.4.5. Dağılma Zamanı Kontrolü	48
II.2.2.5. Çözünme Kinetiği Tayinleri	48
II.2.2.5.1. Kullanılan Yöntem	49
II.2.2.5.2. Deneylerin Yapılışı.....	51
II.2.2.5.3. Verilerin Gösterilişi	53
III. BULGULAR	54
III.1. Eritromisin Baz, Eritromisin Stearat, Eritromisin A, B ve C'nin Standardizasyonu	54
III.1.1. Erime Derecesi Tayinleri	54
III.1.2. Kristallografik Analiz	55
III.1.2.1. Diferansiyel Termal Analiz (DTA) Çalışmaları..	55
III.1.2.2. X-Işınları Difraksiyon Çalışmaları	58
III.1.3. Saflık Tayinleri	61
III.1.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi	61
III.1.3.1.1. İTK ile Eritromisin Stearat ve Eritromisin Bazın Teşhisi	61
III.1.3.1.2. Çalışılan Maddelerin Teşhisi	62
III.1.3.1.3. Eritromisin Baz ve Eritromisin Stearatın Parçalanma Ürünlerinin Teşhisi	63
III.1.3.2. Infra Red (IR) Spektrumu	66
III.1.3.3. Ultra Viole (UV) Spektrumu	66
III.2. Değişik Seri İmalat Piyasa Tabletleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar	66
III.2.1. İTK ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi.	66
III.2.2. X-Işınları Difraksiyon Yöntemi ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi	73
III.2.3. Ultra Viole (UV) Spektroskopisi ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi	73

III.2.4. Tabletlerde Eritromisin Stearat Miktar Tayini Yöntemleri	76
III.2.4.1. İbrahim-El Sebai'nin Yöntemi ile Miktar Tayini..	76
III.2.4.2. Fosfat Tamponunda (pH 6) Miktar Tayini	76
III.2.5. Tabletlerde Eritromisin Stearatın Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi	83
III.2.6. Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontroller	85
III.2.6.1. Çap-Kalınlık Kontrolü	85
III.2.6.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	85
III.2.6.3. Sertlik Kontrolü	87
III.2.6.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü	87
III.2.6.5. Dağılıma Zamanı Kontrolü	88
III.2.6.6. Çözünme Kinetiği Kontrolü	89
III.2.6.6.1. Çözünme Kinetiği	89
III.2.6.6.2. Çözünme Kinetiğinin Değerlendirilmesi	95
III.2.6.6.3. İstatistiksel Değerlendirme	102
TARTIŞMA	109
ÖZET	119
SUMMARY	121
KAYNAKLAR	123

GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada yaygın kullanım alanına sahip olan antibiyotikler, günlük yaşamın vazgeçilmez bir parçası haline gelmiştir. Bu ilaçların hazırlanma yöntemleri, kullanım şekilleri, kararlılıkları, yan etkileri, vücutta absorpsiyonları, kalma süreleri ve daha birçok yönden incelenmeleri gerekmektedir.

1952'de Mc Guire ve ark.(1,2) tarafından bulunan eritromisin, değişik yöndeki araştırmalara konu olmuştur. Bu madde ağız yolu ile kullanıldığında mide sıvısında asit hidrolize uğrayarak etkisini hemen hemen kaybeder (3-5). Bu parçalanmayı önlemek için aside dayanıklı tuz ve esterlerinin kullanılmasının uygun olacağı ileri sürülmüştür (3,6-8). Ancak bazı araştırmacılar, bu tuz ve esterlerinin de asit ortamda hidroklorür tuzu haline geçerek parçalanacağını öne sürmüş ve değişik kaplamalar kullanılmak suretiyle parçalanmanın önlenebileceğini bildirmişlerdir (4,5). Bu kaplamanın parçalanmayı önleyecek, ancak absorpsiyonu engellemeyecek nitelikte olması gerekir.

Bu çalışmada piyasada mevcut olan eritromisin stearat film kaplı tabletlerinden, eritromisinin yukarıda belirtilen nedenlerden dolayı, çözünürlük farklılıkları gösterip göstermediğinin ve çözünme kinetiklerinin araştırılmasına karar verilmiştir. Bu konuda Türkiye'de bugüne kadar yapılmış bir çalışmaya rastlanamamıştır. Diğer bazı ülkelerde yapılan çalışmalarda ise, eritromisin stearat tabletlerinin çözünürlük

ve biyoyararlanım açısından birbirinden farklılıklar gösterdiği bulunmuştur (4,5,7,9-12).

Biyoyararlanım kompleks bir parametre olup, ilacın fizikokimyasal özellikleri, dozaj şekli, imal karakteristiği ve kullanıldığı sistemin fizyolojik şartlarından etkilenir. Bu açıdan Türkiye'de imal edilen preparatların araştırılması önem taşımaktadır. Ancak biyoyararlanımdan önce, tabletlerin çözünme kinetiklerinin bilinmesi, klinik etkilerinin anlaşılması yönünden önemlidir. Bu açıdan eritromisin stearat tabletlerin asit hidrolize dayanıklılığının ve etkinliğinin belirlenmesi için pH 1.2 ve pH 6 ortamlarında, çözünme farklılıkları da dikkate alınarak çözünme kinetikleri çalışılarak sonuçları tartışılacaktır.

Ayrıca tabletlerde etken madde teşhisi ve miktar tayini ile birlikte, tabletlerin kalite kontrolleri yapılarak gerekli normlara uygunluğu araştırılacaktır.

I. TABLETLER

Bu bölümde, katı ilaç şekillerinden olan tabletlerin tanımı, hazırlanması, sınıflandırılması, tabletlerde yapılan kontroller ve tabletlerin kaplanması konularına kısaca değinilecektir.

I.1. Tabletlerin Tanımı ve Genel Bilgiler

Türk Farmakopesi (TF. 1974) (13) tabletleri, "bir veya birkaç madde karışımına yardımcı maddeler ilavesi ile veya bu maddeler olmadan basılarak hazırlanan düz veya iki tarafı konveks, genellikle yuvarlak katı disklerdir." şeklinde tanımlanmaktadır.

Tabletlerin kullanılmaya başladığı tarih kesin olarak bilinmemekle beraber, resmi olarak ilk defa U.S.P. IX'a girmiştir (14). Tabletler taşıma ve ambalajlanmalarının kolaylığı az yer kaplamaları, kullanımlarının pratikliği v.b. avantajları nedeni ile günümüzde en çok kullanılan preparat şekillerindedir.

Tabletler farklı yöntemler ile hazırlanırlar ve kullanım amaçlarına göre kendi aralarında sınıflandırılabilirler.

I.2. Tabletlerin Hazırlanma Yöntemleri

Tabletler, tozlardan ya doğrudan basınçla veya dağıtıcı, seyreltici, yapıştırıcı, ıslatıcı, adsorban, sürtünmeyi önleyici, renklendirici, tat ve lezzet düzeltici maddeler ekleyerek

yaş veya kuru yöntemle yapılan granülasyondan sonra basınçla veya kalıplanarak hazırlanırlar.

a- *Sıkıştırma Yöntemi ile Tablet Hazırlama* : Sıkıştırılmış tabletler; yaygın kullanımı olan yaş granülasyon yöntemi, ısıya ve neme karşı dayanıksız olan etken maddelerden tablet hazırlarken yararlanılan kuru granülasyon yöntemi ve doğrudan basım yöntemleri ile hazırlanırlar (15-18).

b- *Kalıba Dökerek Tablet Hazırlama* : Nadiren kullanılan bir yöntemdir. Etken madde ile birlikte dolgu maddeleri karıştırılır, ıslatıcı ilave edilir, kalıba doldurularak şekil verilir, kütle kalıptan çıkartılarak iyice kurutulur (16,17).

I.3. Tabletlerin Sınıflandırılması :

Kullanılma şekline göre; ağız yolu ile kullanılan tabletler, implântasyon tabletleri, vajinal ve rektal tabletler, çözelti tabletleri olmak üzere dört sınıfta toplanabilirler (16).

Ağız yolu ile kullanılan tabletleri ise; yutulacak tabletler, dilaltı ve yanak arasında tutulacak tabletler, çiğnenecek-emilecek tabletler şeklinde alt gruplara ayırmak mümkündür.

Çalışma konusu olan eritromisin stearat tabletler bu sınıfın yutulacak tabletler grubuna girmektedir. Bu nedenle yutulacak tabletler üzerinde kısaca durulacaktır.

Yutulacak Tabletler: Bu gruba tek sıkıştırma ile hazırlanan, birkaç defa sıkıştırma ile hazırlanan, tabakalı tabletler ve effervesan tabletler girer. Bunlar ençok kullanılan tablet şekillerini oluşturmalarına rağmen gerek formülasyon bileşenleri, gerekse işleme yöntemleri, bu tabletlerde biyoyararlanımı etkileyen faktörlerdir (19).

Yutulan tabletler, önce midede parçalanırlar sonra da primer ilaç partiküllerine ayrılırlar. Bu primer partiküller içindeki ilaç mide ve barsak sıvılarında çözüldükten sonra absorplanırlar.

I.4. Tabletlerin Kaplanması

Pilül'ün kullanılışı tabletlere nazaran daha eskidir, bu nedenle kaplamaya ait ilk denemeler pilüller üzerine yapılmıştır. Tablet kaplamanın tekniğinin orijini pilül kaplanmasından kaynaklanır (20).

Tabletleri kaplamadaki amaçlar şunlardır (16).

- 1- Görünüşünü, tadını veya rengini daha çekici bir hale sokmak.
- 2- Dayanıksız veya nem çekici maddelerin bozunmalarına neden olacak dış etkenlerden korunmak.
- 3- Mide de yerel iritasyon ile kusma veya bulantı yapan ilaçların bu özelliklerine engel olmak.

4- Asit pH larda parçalanana ilaçların midede çözünmesini önlemek. Bu amaçla tabletlerde mide sıvısına dayanıklı olan film kaplama veya enterik kaplama yapılır.

5- İlaçların etki süresini geciktirmek veya ayarlamak.

6- Geçimsiz maddeleri ayrı kaplamalar halinde tek tablet içinde verebilmek.

I.4.1. Kaplama Çeşitleri

Çeşitli tipte kaplanmış ilaçlar arasında en sık rastlananlar şeker kaplı, film kaplı ve enterik kaplı tabletlerdir.

Eritromisin asit pH'larda dayanıksız olduğundan mide sıvısına karşı stabilitesini artırmak için suda çözünmeyen tuzları kullanılır ve tabletlerinde enterik kaplamanın yapılması tercih edilir. Bu nedenle daha fazla enterik kaplama ve film kaplama üzerinde durulacaktır.

I.4.1.1. Şeker Kaplama

Hoş olmayan tat ve kokuları maskeleyerek veya tabletlerin görünümünü düzeltmek için şeker kaplama yapılır. Tabletlerin ağırlığını %50-100 oranında artırması işlemin zaman alıcı ve pahalı oluşu dezavantajlarıdır (21,22).

I.4.1.2. Enterik Kaplama

Tabletin, midede dağılmadan barsaklara geçmesini sağlamak için üzerinin mide sıvısında çözünmeyen maddelerle kaplanması gerekir. Bu kaplamanın amaçları şöyle sıralanabilir (16).

a- İlacın etkisini uzun süre devam ettirmesi sağlanabilir. Bunun için, ilacın bir kısmı midede çözünmeyen barsakta çözünen tabaka ile kaplanır. Kaplanmamış kısım ilk dozu, enterik kaplanmış kısım sürdürme dozu sağlar.

b- Mide sıvısında bozunabilen etken maddeleri korumak,

c- Mide mukozasına zarar veren maddelerden mukozayı korumak,

d- Etken maddenin yalnız barsakta etki göstermesini sağlamak için enterik kaplama yapılır.

Barsakta dağılan tablet hazırlamak için sıklıkla kullanılan maddeler üç grupta toplanabilir (23-25).

1- Organik asit esterleri; Salol, Şellak vb.

2- Protein yapısındaki maddeler; Keratin, Jelatin, Zein Gluten, vb.

3- Sellüloz türevleri; Sellülöz asetat ftalat (CAP) ve Sellüloz asetat süksinat (CAS) vb.

Enterik kaplamada genellikle pH 5-7'de çözünen sellüloz asetat ftalat gibi polimerler kullanılmaktadır. Bu polimerlerin mide sıvısında çözünmemesi için pKa'larının 4 ile 7 arasında olması gerektiği bulunmuştur (26). Sellüloz asetat ftalatın özellikleri üzerine yapılan çalışmalarda, maddenin mide ortamında dayanıklı olduğu, barsakta pankreatin tesiriyle ester grubunda parçalandığı gösterilmiştir (24). Bir başka çalışmada ise sellüloz asetat ftalatın dağılmasında pankreatinin

etkisi olmadığı, başka faktörlerin çözünmede etkin olduğu ileri sürülmüştür (27). Sellüloz asetat ftalat ile tabletler kaplanabildiği gibi granüleler kaplanarak da enterik kaplı tabletler hazırlanabilir (28,29).

I.4.1.3. Film Kaplama

Şeker kaplamanın zaman alıcı, pahalı olması, tabletlere fazla ağırlık yüklemesi ve tablet üzerindeki işaret, yazıları örtmesi gibi dezavantajları yok etmek için tabletlerde film kaplama yöntemi ortaya konmuştur.

Film kaplamanın faydalı yönleri şunlardır:

- Dış etkenlere karşı nem, ısı, ışık ve havadan korur, mekanik dayanıklılık verir. Preparatın alınımını kolaylaştırır.
- Organizma şartlarına karşı etken maddeyi korur ve istenen farmakolojik etkiyi sağlar. Mide ortamında dayanıksız olan maddeleri içeren tabletlerin midede dağılmayacak şekilde kaplanması gerekir, böylece ilaç mide ortamından korunmuş olur.

Film yapıcı maddelerin organik çözücülerde çözülerek yalnız başlarına veya diğer yardımcı maddeler ile birlikte hazırlanan kaplama çözeltilerinin tabletler üzerine püskürtülmesi ile yapılır. Püskürtme kısa aralıklar ile tekrarlanır ve her püskürtmeden sonra sıcak veya soğuk hava uygulanarak

kurutulur. İstenilen kalınlıkta kaplama elde edilince, kaplanmış tabletler 12-24 saat 40^o-50^oC de kurutulur. Kaplamanın kalınlığı biyoyararlanımı etkiler (30).

Banker (31) tarafından, sentetik polimer filmlerin oluşum şekli, modifikasyonları ile bu filmlerin mekanik, fizikokimyasal ve difüzyon özellikleri incelenerek tartışılmıştır.

I.4.1.3.1. Film Oluşturucu Maddeler

Film kaplamada kullanılacak maddeler ucuz olmalı, kolay uçabilen çözücülerde çözünmeli, kurduğunda yapışkan olmamalı, ince tabaka halinde istenilen özellikleri gösterebilmeli ve bu özellikleri uzun süre koruyabilmelidir(16). Bu amaçla en çok kullanılan maddeler kimyasal yapılarına göre protein, sellüloz ve polioksietilen türevleri olarak üç ayrı sınıfta toplanabilir.

I.4.1.3.1.1. Protein Türevleri

zein : Kaplama işlemi çok kısa olup bir tabletin ağırlığındaki artma 1-5 mg'dır. İlaç kaplamadan difüzyon yolu ile serbestleşir sonuçlar güvenilir olmadığından kullanımı gluten ve keratin gibi pek azalmıştır. Winthers, Cooper ve Deardorff(32,33) isopropanoldeki %15 lik zein çözeltisine Tween 20 ekleyerek kullanılmasını önermişlerdir. Zein kaplanmış tabletler uzun süre depolandığında koku oluşması en önemli sakıncasıdır.

I.4.1.3.1.2. Sellüloz Türevleri

Metil Sellüloz (MC), hidroksipropilmetil sellüloz (HPMC), hidroksipropil sellüloz (HPC), etil sellüloz (EC), Karboksimetil sellüloz (CMC) ve kaplama maddesi olarak en çok kullanılan sellüloz asetat ftalat'dır. Sellüloz asetat ftalat ile kaplanmış bir tabletteki ağırlık artması %3 kadardır (34).

I.4.1.3.1.3. Polioksietilen Türevleri

Molekül ağırlıkları 100000-5000000 arasında olan polioksietilen türevleri film oluştururlar. Bu filmler esnek şeffaf veya hafif opaktır (21).

I.4.1.3.2. Film Kaplamada Kullanılan Yardımcı Maddeler

Film kaplama maddeleri, ilerideki bölümde açıklanacak çözücülerde çözülerek yalnız başlarına veya diğer yardımcı maddeler ile birlikte kullanılırlar.

I.4.1.3.2.1. Çözücüler

Film oluşturucu maddelerin kullanılan çözücüde hakiki veya kolloidal çözelti vermesi filmin niteliği üzerine etki eder. Ayrıca kullanılan çözücünün özelliklerinin de kaplama üzerine etkisi vardır. Bu özelliklerden en önemlisi yüzey gerilimidir. Kullanılan çözücünün yüzey geriliminin düşük olması halinde, kaplama materyali küçük damlacıklar haline geçerek filmin yapışmasını kolaylaştırır. Viskozite artışı ise damlacıkların büyümesine yol açar. Bu nedenle düşük

viskoziteli çözeltilerin kullanılması tercih edilir. Buharlaşma hızı da oluşacak filmin kalitesi üzerinde etkilidir. Buharlaşma hızı az olan çözücüler daha uygundur. Buharlaşma hızı yüksek olan çözücüler kullanıldığında, kaplama zamanı kısalsın da filmin yüzeyi pürüklü görünümde olur.

Yanabilirlik emniyet açısından, zehirlilik ise insan sağlığı açısından önem taşır. En çok kullanılan çözücüler kloroform, metilen klorür, etil, metil ve isopropil alkol, aseton veya bunların karışımlarıdır.

I.4.1.3.2.2. Plastik Nitelik Verici Maddeler

Bu maddeler plastik nitelik vererek, filmin dayanıklılığını artırır. Bazıları kaplama sırasında ortama, bazıları ise film oluşturan maddeye ilave edilirler. Suda çözünmeyenleri mide ortamında dayanıklı kaplamada, suda çözünenler ise hidrofilyk film oluşturmada kullanılırlar.

Plastik nitelik verici maddelerden bazıları gliserin triasetin, propilen glikol alifatik esterler ve stearat esterleridir. Günümüzde ise en çok hint yağı kullanılmakta olup alkol, eter, benzen, kloroform ve karbon sülfürde çözünebilir.

I.4.1.3.2.3. Diğer Yardımcı Maddeler

Yüzey aktif maddeler : Film yapıcı maddelerin çözündükleri çözücülerin yüzey gerilimlerini düşürerek, filmin preparatın yüzeyine yayılmasını kolaylaştırır (32,33). Bu amaçla en çok polioksietilen sorbitan türevleri kullanılır.

Tatlandırıcı ve Koku verici maddeler : Tabletin çekiciliğini artırırılar. Tatlandırıcı olarak sakkarin ve siklamat, koku verici olarak vanilin v.b. maddeler kullanılır.

Opaklaştırıcılar ve renklendiriciler : Kaplanmış tabletin görünümünü güzelleştirmek veya opaklaştırarak, ışığa karşı dayanıklılığını artırmak amacıyla kullanılırlar. Opaklaştırıcı olarak titanyumdioksit, renklendirici olarak F.D. & C veya D & C boyaaları kullanılır.

Kaplamanın parlaklığını artırmak için balmumu gibi mum sınıfı maddelerden yararlanılır.

I.5. Tabletlerde Yapılan Kontroller

Tabletlerin istenilen özellikleri taşıyıp taşımadığının araştırılması için iki aşamada kontrol yapılır.

1- *Üretim sırasındaki kontroller* : Alet ve makinalar ile birlikte kullanılan tozların granülelerin istenilen fiziksel şartları (karıştırma, eleme, granül yapma, kurutma vb). üretimin her aşamasında devam ettirip ettirmediğinin araştırmasıdır.

2- *Üretimden sonraki kontroller* : Farmakope standartlarına ve formasötik evsafa uygun tablet elde edilip edilmediğini araştırmak için imalattan sonra tabletlerde kalite kontrolleri yapılır.

Eritromisin stearat film kaplı piyasa tabletleri üzerinde, çalışmada uygulanan kalite kontroller aşağıda kısaca verilecektir.

I.5.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

TF 1974 (13) ve USP XVIII (35) de bu konuda bir kayıt yoktur. BP 1973 (36) de ise bu tip kontrol kaplanmamış tabletler için verilmiştir.

I.5.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

Bu çalışmada ağırlık sapması kontrolleri TF 1974 (13) ve BP 1973'e göre (36) yapılmıştır. Ayrıca ağırlık sapması tayini için USP XIX (37) ve NF XIII'de (38) değişik sapma limitleri vermiştir.

I.5.3. Sertlik Kontrolü

Farmakopelerde tabletlerin sertliği konusunda herhangi bir standart yoktur. Tabletlerin sertliği değişik prensiplerle çalışan aletlerle ölçülür (15). Bu amaçla en çok kullanılan aygıtlar Monsanto (stokes), Pfizer, Strong-Cobb, Erweka, Heberlein sertlik tayin aygıtlarıdır (39-41).

Çalışmamızda Monsanto sertlik tayin aleti kullanılmıştır.

Tablet imalinde sertlik, uygulanan basınç ile doğru, tabletin porozitesi ile ters orantılıdır (42). Normal olarak tabletlerde sertliğin en az 4 kg en fazla 7 kg olması

istenir (17). Ancak değişik amaçlar için bu sınırların dışına çıkılabilir.

I.5.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü

Tabletlerin ufalanma-aşınma kontrolleri için 1956'da Shafer ve ark. (43) tarafından önerilen Roche Friabilitörü kullanılır. Ufalanma-aşınma kontrolü tartılmış 10 tablet üzerinden yapılır. 100 devirden sonra tabletlerin toplam ağırlık farkı saptanır. %0.8-1'den az kayıplar kabul edilen bir ufalanma ve aşınmayı gösterir.

Ufalanma-aşınma kontrolleri için farmakopelerde kabul edilmiş bir standart yoktur.

I.5.5. Dağılma Zamanı Kontrolü

Katı farmasötik preparatlarda biyoyararlanımın belirlenmesinde 1950'lere değin dağılma testleri güvenilir tek parametre olarak kabul edilerek absorpsiyonu kısıtlayan tek aşamanın dağılma olduğuna inanılmaktaydı. Çözünme hızının öneminin anlaşılmasından sonra dağılma testleri önemini kaybetmiştir.

TF 1974 (13) dağılma testi için USP XVIII de (35) kayıtlı in vitro yöntemini vermiştir.

USP XVIII (35) ve USP XIX'da (37) basit kaplanmış tabletler için verilen dağılma testi şu şekildedir. Cam borunun her birine birer tablet konur, oda sıcaklığında su içinde

5 dakika bekletilir. Sonra diskler yerleştirilmeden $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ deki mide sıvısına daldırılıp alet 30 dakika çalıştırılır. Bu süre sonunda tabletlerin tamamı dağılmamış ise, buradan alındıktan sonra her tüpe diskleri ilave edilerek $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ '-deki barsak sıvısına daldırılır ve monografta belirtilen süreye eşit bir süre teste devam edilir. Bu sürenin sonunda tabletler tamamen dağılmalıdır, 1 veya 2'si dağılmamış ise test tekrarlanır, 18 tabletin en az 16'sı dağılmalıdır.

I.5.6. Çözünme Kinetiği Kontrolü

Çözünme kinetiği, etken maddenin biyoyararlılığının belirlenmesi yönünden önemlidir, çünkü ilacın mide-barsak kanalından absorbe edilebilmesi için önce çözünmesi gerekmektedir. Bu kontroller ilk defa USP XVIII (35) ve NF XIII (38) de resmi olarak yer almıştır.

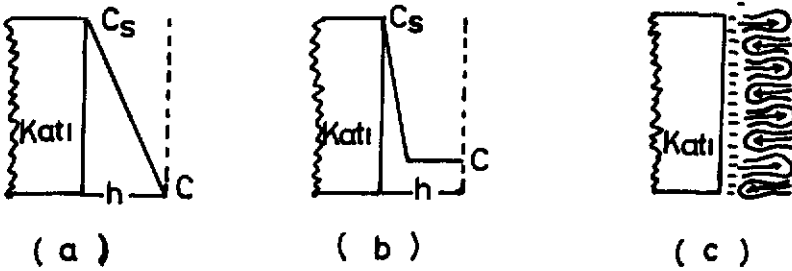
Çözünme kinetiği kontrolü etken maddenin çözünmesi için gerekli olan zamanın belirlenmesinde kullanılmaktadır.

I.6. Çözünme Kinetiği Modelleri ve Kuramları

İlaçların biyoyararlanımını belirlemede çözünme kinetiğinin önemi 1950'lerden beri bilinmektedir. Bir maddenin çözünme ortamında birim zamanda çözünebilen miktarına çözünme hızı, birim yüzeyden birim zamanda çözünerek çözünme ortamına geçen miktarına ise intrinsik çözünme hızı denir.

Çözünme kinetiğini inceleyen değişik modeller ortaya atılmış, olup bu modellere uygun matematiksel çözünme kinetiği kuramları geliştirilmiştir. Hixson-Crowell (44) ve Higuchi (45) ortaya atılan modelleri a) Difüzyon tabaka modeli b) Yüzeyler arası engel modeli, c) Danckwerts modeli, olmak üzere üç grup altında toplamışlardır.

Difüzyon tabaka modeli; çözünen taneciklerin yüzeyinin (h) cm kalınlıkta C_s konsantrasyonunda bir çözelti tabakası ile çevrelendiğini ve çözünme hızının bu çözücü tabakasından maddenin taşınma hızı ile orantılı olduğunu kabul eder (Şekil 1 a). Yüzeyler arası engel modelinde; katı/sıvı ara yüzeyinde transfer çözünme hızını belirleyen kademedir (Şekil 1 b). Danckwerts tarafından ortaya atılan modelde; katı yüzeyine makroskopik sıvı keseleri hücum eder, çözüneni normal difüzyon yolu ile absorplar ve yerini yeni sıvı keseleri alır (Şekil 1 c).



Şekil - 1: Çözünme hızı modelleri,

Difüzyon tabaka modeli (a), Yüzeyler arası engel modeli (b), Danckwerts modeli (c).

Çözünme hızının matematiksel olarak ifadesinde ilk adım Noyes-Whitney (47) tarafından atılmıştır. Araştırmacılar, katı yüzeyinin ince doymuş bir çözelti ile çevrelendiğini ve çözünme hızının bu çözücü tabakasından maddenin taşınma hızı ile orantılı olduğunu kabul etmişlerdir. Matematiksel eşitlik,

$$\frac{dc}{dt} = K(C_s - C) \quad \text{Eşitlik - 1}$$

şeklinde verilmiştir. Eşitlik, dc/dt ; çözünme hızı, C_s ; katıyı çevreleyen difüzyon tabakasının konsantrasyonu C ; t zamanındaki çözelti konsantrasyonunu, K ; orantı sabiti olarak tanımlanmıştır.

Bruner ve Tolloczko (48) suda daha çok çözünen maddelerin çözünme hızlarını tayin ettiklerinde yüzey alanını da göz önüne alınması gerektiğini belirleyerek Noyes-Whitney eşitliğini

$$\frac{dc}{dt} = K_1 S (C_s - C) \quad \text{Eşitlik - 2}$$

şeklinde değiştirmişlerdir. Burada dc/dt ; intrinsik çözünme hızı, S ; katının yüzey alanı $K_1 = \frac{K}{S}$ intrinsik çözünme hızı sabitesidir. K_1 , sabite, çözücü ile temasta olan yüzey alanına karıştırma hızına, sıcaklığa ve yüzeyin yapısına bağlıdır.

Aşağıda çalışmamızda çözünme hızı üzerine yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, en fazla uyum sağlayan matematiksel ifadelerin açıklaması yer alacaktır.

Hixson-Crowell (44) çözünme hızını konsantrasyon ve ana bir değişken olarak düzeltmeye gerek olmayan yüzey ölçümüne bağlamışlardır ve aşağıdaki eşitliği önermişlerdir:

$$\frac{dw}{dt} = -K_2 S(C_s - C) \quad \text{Eşitlik - 3}$$

Eşitlikte, $\frac{dw}{dt}$: kristalin çözünme hızı, K_2 : pozitif sabiti, S : t zamanında kristalin yüzey alanıdır. Daha sonra bu eşitlik tadil edilerek küp kök kanunu olarak adlandırılan şekle dönüştürülmüştür (49).

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

Eşitlikte W_0 : başlangıçtaki ağırlık W : çözünmüş madde- nin ağırlığıdır.

Wagner (50) den sonra Langenbucher (51), çözünmeyen madde miktarının t zamanı ile değiştiğini,

$$(m_t/m_0)^{1/3} = 1 - t/T \quad \text{Eşitlik - 5}$$

eşitliği ile göstermiştir. Eşitlikte m_t : t anındaki çözünmeden kalmış olan ilaç miktarı, m_0 : başlangıçtaki ilaç miktarı; T : çözünme süresi, t : zaman olarak tanımlanır. Eşitlik çözünmemiş olan ilaç yüzdesinin küp kökü zamana karşı grafiğe geçirildiğinde bir doğru elde edilir.

Ağabeyoğlu (52) tarafından yapılan çalışmada Langenbucher eşitliği (eşitlik 5) tadil edilerek

$$\ln \left[1 - \left(\frac{m}{m_0} \right)^{1/3} \right] = a \ln t + a \ln b \quad \text{Eşitlik - 6}$$

şeklinde dönüştürülmüştür. Bu eşitlik modifiye Langenbacher eşitliği olarak bilinmektedir.

I.6.1. Sürekli Etki Sağlayan Dozaj Şeklinden Etken Maddenin Salınımı

Kaplanmış dozaj şekillerinden, etken maddenin salıverilmesi üzerinde yapılan çalışma Ritschel (53,54) tarafından gerçekleştirilmiştir. Etken maddenin bir membrandan veya bir filmden difüze olarak salıverildiği ileri sürülmüştür.

$$F = 1 - e^{-k_r t} \quad \text{Eşitlik - 7}$$

F : t zamanındaki etken madde fraksiyonu,

k_r : etken maddenin salıverilme katsayısı

$$K_r = \frac{3D_f}{r_o \cdot \Delta r_o \cdot K} \quad \text{Eşitlik - 8}$$

D_f : Filimden difüzyon katsayısı, r_o : filmin iç çapı,

Δr_o : filmin kalınlığı, K : etken maddenin dağılma katsayısı (tabletin iç kısmı/dış ortam arasında).

Heterojen bir matrisde çözünmüş olan etken madde difüzyonla serbest hale geçiyorsa, buna heterojen matrisden difüzyon denmektedir ve bu bağıntı Higuchi (55) tarafından aşağıdaki denklemle açıklanmıştır.

$$1 - 3\left(\frac{a'}{a_o}\right)^2 + 2\left(\frac{a'}{a_o}\right)^3 = \frac{6 D C_s}{A \cdot a_o^2} = Bt \quad \text{Eşitlik - 9}$$

Eşitlikte a'_0 : pelletin yarıçapı, a' : herhangi bir t zamanında pelletten dışarıya çıkmamış olan maddenin bulunduğu alanın yarıçapı, D : homojen matris ortamındaki ilacın difüzyon yeteneği, A : matris içinde birim hacimde bulunan toplam ilaç miktarı, C_s : matris maddesinde ilacın çözünürlüğü, t : zamandır.

Higuchi (55) çözünmeyen plastik matrisden etken maddenin salıverilme hızını, matrisin hazırlanma şekli göz önünde bulundurulmaksızın şu denklemle açıklanmıştır.

$$Q = \left[\frac{D\epsilon}{\tau} (2A - \epsilon C_s) C_s t \right]^{1/2} \quad \text{Eşitlik - 10}$$

Q : t zamanında tablet yüzeyinin birim alanından salınan etken madde miktarı, D : salıverilme ortamında etken maddenin difüzyon katsayısı, C_s : etken maddenin salıverilme ortamındaki çözünürlüğü, τ : matrisin eğrilik büküklük katsayısı, A : matrisde birim hacimde bulunan toplam madde miktarı, ϵ : matrisin porozitesi.

Desai (56) ve arkadaşları eşitlik 10'un $\epsilon C_s \geq 2A$ olduğu zaman geçerliliğini yitirdiğini, $2A$ değeri ϵC_s den 3 defa büyük olduğu zaman $[3(2A) > \epsilon C_s]$ eşitliğinin daha anlamlı olduğunu açıklamışlardır. Yine aynı araştırmacılar (57), eşitlik -10'nu matris çözelti ile doygun hale getirdiğinde aşağıdaki şekilde değiştirmişlerdir.

$$Q = 2C_o \epsilon \left[\frac{Dt}{\pi\tau} \right]^{1/2} \quad \text{Eşitlik - 11}$$

C_0 : matrisdeki çözelti konsantrasyonudur.

Farhadieh ve ark. (58) metil akrilat-metil metakrilat kopolimerlerinden hazırladıkları matrisden, etken maddenin salıverilmesini inceleyerek Higuchi eşitliğindeki (Eşitlik 10) salıverilme hız sabitini araştırarak şu bağıntıyı vermişlerdir.

$$Q = k\sqrt{t}$$

Eşitlik - 12

Q'ya karşı \sqrt{t} nin grafiği çizildiğinde, metil akrilat-metil metakrilat polimerinden salıverilen etken maddenin \sqrt{t} ile orantılı olduğunu gözlemişlerdi.

Cobby ve ark. (59,60) yaptıkları araştırmada Higuchi eşitliğine göre (Eşitlik 10), matris tabletten etken maddenin salınım kinetiğine etki eden şekil faktörlerini incelemiştir. Matris tabletten çözünme kinetiğini şu şekilde ifade etmişlerdir:

$$f_t = G_1 K_r t^{1/2} - G_2 (K_r t^{1/2})^2 + G_3 (K_r t^{1/2})^3 \quad \text{Eşitlik - 13}$$

f_t : t zamanında salınan etken madde, K_r : salınım hız sabiti, G_1, G_2, G_3 : matrisin şekline bağlı olan parametreler sırasıyla küre, silindirik, biokonveks şekil için gösterilmektedir.

Eşitlikteki salıverilme hız sabiti K_r ise,

$$K_r = \frac{K_b}{r_0}$$

Eşitlik - 14

bir sabit olup, Higuchi denklemine göre çözünen yüzeyin azalmasını belirlemektedir. Salıverilme hız sabiti tabletin

başlangıçtaki çapı, r_0 ile ters orantılı olarak değişmektedir (59,60).

$$K_b = \frac{1}{A} \left[\frac{D\epsilon}{\tau} (2A - \epsilon C_s) C_s \right]^{1/2} \quad \text{Eşitlik - 15}$$

K_b : nin bu değeri eşitlik 14'de yerine konulursa,

$$K_r = \frac{1}{Ar_0} \left[\frac{D\epsilon}{\tau} (2A - \epsilon C_s) C_s \right]^{1/2} \quad \text{Eşitlik - 16}$$

bağıntısı elde edilir.

I.6.2. Çözünme Kinetiği Tayin Yöntemleri

Çözünme kinetiği yöntemlerinin sınıflandırılması, bu yöntemlerin hidrodinamiklerine göre yapılabilir, bazı araştırmacılar ise, çözünme koşullarına göre sınıflandırma yapmayı tercih etmişlerdir (61).

Çözünme kinetiği tayin yöntemleri, ortamın hidrodinamiğine göre başlıca iki grupta incelenir (61).

a- Doğal konveksiyon yöntemleri

b- Zorlanan konveksiyon yöntemleri

Doğal konveksiyon yöntemlerinden bazıları : Statik disk (62) solvometre (61), asılı pellet (63) ve cam süzücü (64) yöntemleridir.

Zorlanan konveksiyon yöntemleri: En eskisi Wruble (61,64) yöntemidir. Kolaylığı ve basitliği nedeni ile Levy ve Hayes'in geliştirdiği beher yöntemi en çok kullanılanıdır (62,65).

Esası beher yöntemine dayanan Poole'un Paddle yöntemi de (66,67) bugün sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır. Bu gruptaki diğer yöntemlerden bazıları dönen disk (68), çalkalayıcı (62) ve dönen şişe (Souder ve Ellenbogen (61,65) yöntemidir.

Çözünme hız tayinlerinde kullanılan diğer yöntemler ise Osilasyonlu (salınımlı) tüp yöntemi (69), tanecik iriliği ölçme yöntemi (70) dializ yöntemi (71) ve devamlı akış hücresi yöntemidir (51).

İlk defa resmi olarak USP XVIII (35) ve NF XIII (38) de yer alan Searl ve Pernarowski tarafından geliştirilen çözünme kinetiği tayin yöntemi dönen sepet yöntemidir. Çözünme kinetiğinin zorlanmış konveksiyon ile tayin eder. USP XX (72) ise, çözünme kinetiği tayini için üç ayrı yöntem önermiştir. Birincisi USP XVIII (35)'de yer alan dönen sepet yöntemi, ikincisi Poole'un karıştırıcısını içeren Paddle yöntemidir ve üçüncüsü ise tablet dağılma testinde tanımlanan dönen sepet yöntemidir.

I.6.3. Çözünme Kinetiği Tayininde Kullanılan Ortamlar

Çözünme ortamı olarak sulu çözeltiler kullanılmalı ve mümkünse tüm dozu kolaylıkla çözebilecek yeterli hacim da bulunmalıdır (26). Ortamın seçimi, in vivo-in vitro korelasyon açısından önemlidir. Çözünme ortamları bazı farmakopelerin monograflarında ayrı olarak belirtilmiştir (35-37). Genellikle distile su, 0,1 N hidroklorik asit ve değişik pH'lardaki

fosfat tamponları, suni mide ve barsak ortamları kullanılır. Çözünme kinetiği tayininde tek veya karışım halinde ortam kullanıldığı gibi, bazen de fizyolojik şartları yansıtmaması için çözünme ortamına az miktarda yüzey aktif madde ilave edilir (73).

1.6.4. Çözünme Kinetiğini Etkileyen Faktörler

Çözünme kinetiğine etki eden faktörlerden en önemlileri karıştırma, sıcaklık, viskozite, yüzey etken maddeler kristal şekli, tanecik iriliği, kompleks oluşumu ve difüzyon tabakasındaki çözünürlük olarak sıralanır (74,75).

Karıştırma : Çözücünün çalkalanma veya karıştırılma hızı difüzyon tabakasının kalınlığını değiştirir. Çalkalanma veya karıştırma hızı arttıkça bu tabaka incelir, çözünme de o oranda artar (76). Karıştırmada, önemli olan ortamda çözülmüş olan ilacın tek düze ve fizyolojik koşulları yansıtmak şeklinde dağılımını sağlamaktır.

Sıcaklık : Çözünme sırasında ısı alınıyorsa (endotermik) sıcaklık yükseldikçe çözünme hızı artacaktır. Çözünme sırasında ısı açığa çıkıyorsa (ekzotermik), sıcaklık arttıkça çözünme hızı yavaşlayacaktır. in vitro çözünme hızı tayinlerinde ortamın sıcaklığı vücut sıcaklığına uygun olacak şekilde sabit tutularak çözünme üzerine sıcaklığın etkisi önlenmiş olmaktadır.

Viskozite : Difüzyon katsayısı çözünme ile ters orantılıdır. Çözücünün viskozitesi arttıkça çözünme hızı azalır, sonuç ilacın absorpsiyonunu da etkiler. Viskozite arttıkça ilaç moleküllerinin difüzyon hızı azalır (77).

Yüzey etken maddeler : Taneciklerin etkin yüzey alanlarını büyülterek veya katının çözücü ile ıslanmasını sağlayarak ilacın çözünme hızını artırırılar (78).

Kristal şekli : İlaçlar farklı kristal yapı da olabilirler. Çoğunlukla kristal şekillerinden biri daha dayanıklı olur, yüksek erime derecesine ve düşük çözünürlüğe sahiptir.

Bazı ilaçlar da amorf şekildedir. Amorf bir katının çözünmesi için gerekli olan enerji, molekülün kristal örgüsünün çözünmesi için gerekli olan enerjiden daha azdır. Bu nedenle ilaçların amorf şeklinin çözünme hızı daha fazladır (26).

Tanecik iriliği : Bir ilacın etkin yüzey alanı arttıkça çözünürlük artar (79).

Difüzyon tabakasındaki çözünürlük : Zayıf bir asit veya bazın çözünürlüğü pH'nın fonksiyonu olarak oldukça değişiklik gösterir. Zayıf bir asidin çözünme ortamı veya organizmadaki çözünme kinetiği, difüzyon tabakasındaki çözünürlüğün artırılması ile fazlalaşabilir. Bu iş difüzyon tabakası tamponlanarak pH'nın yükseltilmesiyle, ilacı bazik maddeler ile karıştırmakla, zayıf asidin suda çok çözünen tuzunu kullanmakla yapılabilir.

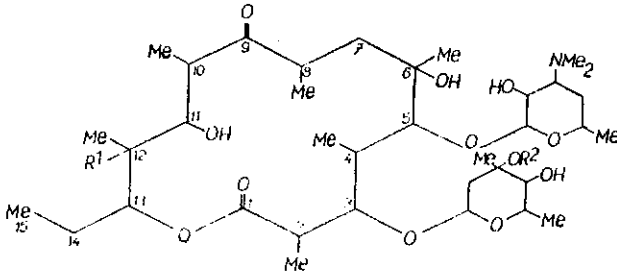
Kompleks oluşumu : Kompleks teşekkülü, mide barsak sıvı-
larındaki musin veya safra tuzları arasında oluştuğu gibi,
formülasyona ilave edilen maddeler, besinler ve diğer ilaç-
lar arasında da oluşabilir.

Komplekslerin çoğu mide ve barsak sıvılarında kolayca
çözünürler. Fakat önemli istisnalar da vardır. Örneğin; amfe-
tamin karboksimetil sellülozla birleşerek çözünürlüğü zayıf
kompleks oluşturur. Bu da ilacın absorpsiyonunda azalmaya
neden olur (80,81). Çözünürlüğü az olması nedeni ile yeter-
siz absorplanan ilaçların, absorplanma hızını artırmak için
suda çözünen kompleksleri halinde verilebilir (82).

I.7. Eritromisin Hakkında Genel Bilgiler

Eritromisin 1952 senesinde Mc Guire ve arkadaşları (1)
tarafından Filipinler'de toprak numunelerinden üretilen strep-
tomyces erythreus kültüründen elde edilmiştir.

Eritromisin makromoleküler yapıya sahip bir antibiyo-
tiktir. Yapısındaki önemli gruplar şunlardır: 1. Geniş lak-
tam bağı, 2. Keto grupları ve 3. Glikozide bağı amino şe-
kerler (83).



(Eritromisinin Açık Formülü)

Eritromisinin değişik polimorfları vardır bunlar (84).

	<u>R¹</u>	<u>R²</u>
Eritromisin A	OH	Me
Eritromisin B	H	Me
Eritromisin C	OH	H

Bu polimorfların kapalı formülleri erime noktaları ve maksimum absorpsiyon gösterdikleri dalga boyları Tablo 1'de verilmiştir (85).

Tablo-1: Eritromisin, Eritromisin B ve C'nin Bazı Özellikleri

Madde	Formül	EN	λ_{maks}	Laktam bağındaki atom sayısı
Eritromisin	$C_{37}H_{67}O_{13}N$	$190^{\circ}-193^{\circ}$ ($136^{\circ}-140^{\circ}$)	289	14
Eritromisin B	$C_{37}H_{67}O_{12}N$	$202^{\circ}-203^{\circ}$ ($191^{\circ}-195^{\circ}$)	286	14
Eritromisin C	$C_{35}H_{65}O_{13}N$	$121^{\circ}-125^{\circ}$	-	14

Eritromisin A, B ve C renksiz plaklar halindedir asetonunda kristallendirilerek elde edilirler. 56° - 70° C'de kristal suyunu kaybetmeye başlar. Ancak bu kristaller higroskopik olduğundan nem ile temasda tekrar hidrate şekle geçer (86).

I.7.1. Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Eritromisin beyaz veya hafif sarı billurlar veya toz halindedir. Kokusuz, acı lezzetli, hafifçe nem çekicidir. Yaklaşık olarak 1000 k suda, etanol de (%95) kloroform ve eterde çözünür. Molekül ağırlığı ise 733,9'dur (13,35,37).

Eritromisin ağızdan alındığında, mide sıvılarında dayanıksız (3-5) olması nedeni ile aside dayanıklı tuz ve esterleri hazırlanmıştır (3,6). Piyasada satılan ve çalışmamızda kullandığımız tabletlerde eritromisin stearat kullanıldığı bildirilmiştir.

Eritromisin stearatın kapalı formülü $C_{37}H_{67}NO_{13}$ - $C_{18}H_{36}O_2$, molekül ağırlığı 1018, 42'dir. Beyaz sarı toz veya kristal tozdur. Suda çözünmez; alkol, kloroform, metanol ve eterde çözünür (13,35,37).

Araştırmacılar (87) 15 eritromisin tuzunun sudaki çözünürlüklerini incelemişler ve çözünürlüğün asit grubuna bağlı alkil grubunun uzunluğu ile orantılı olduğunu bulmuşlardır.

Eritromisinin pKa'sı kloroformdan çözüldükten sonra %66 dimetil formamid ile titre edilerek 8,6 olarak tesbit edilmiştir (86).

I.7.2. Teşhis Reaksiyonları

1. *Spektrofotometrik teşhis* : Eritromisin bazın UV absorpsiyonu çok zayıftır, yaygın ve tek pik verir. $\lambda_{maks} = 278 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 27$ dir. Kloroform çözeltilisindeki IR absorpsiyonu 8.5-10 μ bölgesindeki büyük piklerle karakterize olur. Bu bantlar muhtemelen C-O-C fonksiyonuna aittir. 5.5 - 6 μ arasında absorpsiyonun iki maksiması görülür. Bunlardan birincisi; 5,78 μ 'da karbonil bandı (bu altılı laktam halkalarında görülen esterlere aittir). 5,91 μ 'daki ikinci band 5,78 μ daki bandın yarı şiddetine sahiptir. 2,48 μ daki maksima ise moleküldeki alt gruplarını gösterir (86).

2. *TF 1974 (13) USP XVIII'de (35) kayıtlı olan kimyasal teşhisi:*

0,0058 gram eritromisine 2 ml sülfürik asit ilave edilip çalkalandığında kırmızı-kahve bir renk oluşur.

3. *İnce tabaka kromatografisi ile teşhisi* : Vilim ve ark. (88) tarafından eritromisin baz, stearat, estolat ve etilsüksinatın ince tabaka kromatografisi ile teşhisi çalışılmıştır. Silikajel 60 F₂₅₄ tabakalarında (130^o de 30 dakika aktive edilmiş) üç solvan sistemi kullanılmıştır. A: Metanol, B: Kloroform-metanol-asetik asit (90:10:1), C: Metanol-kloroform-asetik asit (90:55:5) ve reaktif olarak 5 g potasyum

dikromatın 100 ml %40 (h/h) sülfürik asit içindeki çözeltisi kullanılmıştır.

Graham ve ark. (89) eritromisin stearatın diğer eritromisin tuz ve esterlerinden ayrılması için bir yöntem geliştirmişlerdir. Silikajel HF₂₅₄ tabakalarında çözücü sistemi olarak kloroform-metanol-asetik asit (90:10:1) ve reaktif olarak 5 g potasyum dikromatın 100 ml %40 (h/h) sülfürik asit içindeki çözeltisini kullanmışlardır.

Vanderhaeghe ve Kerremans (90), ticari makromoleküllü antibiyotik esterlerinin ince tabaka kromatografisi ile teşhisi için, değişik çözücü sistemleri kullanmışlardır. Sonuçta en uygun çözücü sisteminin Etil asetat-etanol-pH'sı amonyak ile 9,6'ya ayarlanmış %15'lik amonyum asetat olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Reaktif olarak, sülfürik asit-anisaldehyt-etanol (1:1:9) kullanılarak eritromisin A, B ve C'yi renk farkı ve Rf değerlerinden teşhis etmişlerdir.

Macioci ve Fiotek (91), tetrasiklin içeren farmasötik preparatlarda eritromisin estolatın analizi için ince tabaka kromatografisi geliştirmişlerdir.

Banaszek ve ark. (92) eritromisin ve parçalanma ürünlerinin, ince tabaka ve kolon kromatografisini çalışmışlardır. Bu araştırmacılar sürükleyici sistem olarak %15 Formamid-aseton karışımı kullanmışlardır. Çalışmada ayrıca iki çözücü

sistemi daha kullanılmış bunlar, Heksan-kloroform-metanol (40:55:5) ve n-Heksan-kloroform-etil asetat-metanol (15:40:40:5) çözücü sistemleridir. %50 sülfürik asit veya %1 seryum sülfat %2,5 molibdik asit karışımının %10 sülfürik asit içerisindeki çözeltisi püsüktülerek koyu mavi lekeler elde edilmiştir.

I.7.3. Eritromisin Miktar Tayin Yöntemleri

Kolorimetrik yöntemler ile yapılan eritromisin miktar tayinlerinde (93-97) araştırmacılar değişik reaktifler kullanarak, oluşan kompleksin farklı dalga boylarındaki optik yoğunluklarını okuyarak çalışmışlardır.

Çalışmamızda kullanılan miktar tayin yöntemlerinden bir tanesi Ibrahim El Sebai ve ark. (97) tarafından yapılan çalışmadır. Araştırmacılar reaktif olarak metil oranj ve trapaeolin 00 kullanmışlardır. metil oranj için 510 nm trapaeolin 00 için 530 nm dalga boyunda oluşturulan çözeltilerin optik yoğunlukları okunmuştur.

Stavchansky ve ark. (98) eritromisin stearat tabletlerde in vitro şartlarda eritromisin stearatın çözünürlüğünü tayin ederken kullandıkları yöntem, çalışmamızda tabletlerde yapılan ikinci miktar tayin yöntemi olarak kullanılmıştır. Araştırmacılar pH 3 ve pH 6 çözeltilerinde $0-2 \text{ mg.ml}^{-1}$ konsantrasyonda eritromisin stearat içeren çözeltiler hazırlayarak eritromisinin metil oranj ile oluşturduğu iyon çifti kompleksini kloroform fazına geçirmiş optik yoğunluğunu 425 nm de okuyarak çözünme kinetiği çalışması yapmışlardır.

Sanghavi ve ark. (93) glasiyal asetik asit içinde çözülmüş p-dimetil amino benzaldehit çözeltisi kullanarak 488 nm dalga boyunda, Beltagy ve ark. (94) trapaeolin 000 kullanılarak 485 nm dalga boyunda oluşan çözeltilerin optik yoğunluğunu okuyarak eritromisin miktar tayini yapmışlardır.

Ayrıca eritromisinin kalitatif ve kantitatif tayini için gaz sıvı kromatografisinin iyi sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarda gözlenmiştir (99-101). Bunun dışında polarografik (102), spektrofotometrik (103) ve dansitometrik yöntem (104) de kullanılmıştır.

Farmakopeler ise mikrobiyolojik miktar tayin yöntemi vermişlerdir. TF 1974 (13)'de mikrobiyolojik yöntem verilmiştir.

I.7.4. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri :

Eritromisin geniş spektruma sahip bir antibiyotiktir. Antibakteriyel aktivitesi gram (+)'lere karşı çok yüksektir. gram (-)'lere karşı daha düşüktür. Bilhassa penisiline hassasiyeti olan hastalarda kullanılır. Eritromisin bazı, tuzları, esterleri veya tuz ester karışımı halinde (stearat, etil süksinat, gluseptat, laktobionat, etil karbonat, estolat) preparatlarına girmektedir.

Hirsch ve Finland (105) eritromisin stearat, eritromisin propionat ve triosetiloleandromisin absorpsiyonuna yiyeceklerin etkisini, Welling, Huang ve Hewitt (5) ise film

kaplı tabletlerde yaptıkları çalışmada eritromisin stearat üzerine su ve test yemeklerinin etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmaların sonucu da yüksek ve düzenli eritromisin serum seviyelerinin, eritromisin stearat tabletlerinin boş mideye uygun su hacmi ile verildiğinde elde edildiği bulunmuştur.

Mannisto ve Tuomisto (12) sağlıklı gönüllülerde farklı eritromisin preparatlarının absorpsiyon derecelerini karşılaştırmışlardır. Eritromisinin 4 saatte serum konsantrasyonunun $1,5 - 2 \text{ mg.ml}^{-1}$, eritromisin estolatın ise 2 saatte serum konsantrasyonunun $2 - 2.5 \text{ mg.ml}^{-1}$, ulaştığı bulunmuştur.

Bell (9) piyasadan temin ettiği eritromisin estolat ve eritromisin stearat preparatlarının absorpsiyonunu 30 hasta üzerinde çalışmış ve eritromisin estolatın ortalama serum pik seviyesinin eritromisin stearattan daha fazla olduğunu göstermiştir.

Saarni ve ark. (11) 21 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada eritromisin baz ve eritromisin stearat alımından sonra serumdaki eritromisin konsantrasyonlarını mukayese edip markalar arasında önemi haiz bir fark bulamadıklarını bildirmişlerdir.

Wanatabe ve ark. (10) eritromisin tabletlerinin ağızdan alımından sonra biyoyararlanımı, yan etkileri ve bunlar arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Aynı araştırmacılar bir başka çalışmada ise pH'nın çözünmeye etkisini ve enterik kaplı eritromisin tabletlerin biyoyararlanımını incelemişlerdir (7).

Eritromisin ve tuzları mide sıvısında çok kararsızdır (3-5). Yarılma ömrü iki dakikadan azdır. Eritromisin ve tuzlarının kararlılıklarını karşılaştırmak için yapılan bir çalışmada, eritromisin ve eritromisin tuzları pH 1,28 de beş dakika tutulduklarında aktif olarak kalan miktarlar % olarak verilmiştir. Eritromisin stearat için %2 olarak belirtilmiştir (3).

Baggiona ve Gleeson (4) katı dozaj şeklindeki eritromisin stearata, mide asidinin etkisini incelemişlerdir. Ayrıca pH 1,2 - 3,2 deki hidroklorik asit çözeltilerinin, eritromisin stearat, eritromisin baz ve ticari dozaj şekilleri üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Bu pH larda eritromisin stearattan eritromisin hidroklorit tuzu halinde hemen ayrılıp çözüldüğü ve biyolojik etkisini kaybettiğini görmüşlerdir. Sisteme pepsin ilavesinin etkisi olmamıştır. Ancak formulasyon farklılıkları ve aside dayanıklılığı (sadece enterik kaplı tabletler hariç) bazı farklılıklara neden olmuştur. Yapılan çalışmanın sonuçlarına göre eritromisinin aside duyarlılığının stearat tuzu şeklinde de hazırlanmış olmasına rağmen önlenemeyeceği anlaşılmıştır (4,5).

Klinik ve laboratuvar araştırmaları, eritromisinin ve esterlerinin yararlanımının 0,1 N hidroklorik asitteki çözünme hızı ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (3).

II. DENEYSEL

II.1. Kullanılan Madde ve Aletler.

II.1.1. Maddeler

Amonyum asetat	Merck
Amonyak	Merck
Anis aldehit	Merck
Asetik asit	B.D.H
Aseton	Merck
Eritromisin baz	R.S.M.H.E. (Standart)
Eritromisin A	Abbott (Standart)
Eritromisin B	Abbott (Standart)
Eritromisin C	Abbott (Standart)
Eritromisin stearat	R.S.M.H.E. (Standart)
Etil asetat	Riedel-de Haen
Etanol	T.C. Tekel İdaresi
Formamid	B.D.H.
Hidroklorik asit	Merck
Heksan	Riedel-de Haen
Kloroform	Merck
Metanol	Merck
Metil oranj	Riedel-de Haen
Molibdik asit	B.D.H.
Pankreatin	Gehe Oresden-N
Pepsin	Merck
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck

Potasyum dikromat	Merck
Seryum sülfat	B.D.H.
Sodyum hidroksit	Merck
Sodyum klorür	Merck
Sülfürik asit	Merck
Silikajel HF ₂₅₄	Merck
Silikajel G	Merck
Stearik asit	Merck

II.1.2. Aletler

Dağılma tayin aleti	Dener Fizik Aletleri
Diferansiyel termal analiz aygıtı DT-30	Shimatzu
Erime derecesi tayin aygıtı kapiller	Thomas Hoover
Filtre kağıdı Schwarzband 12.5 cm Nr 589 ¹	Schleicher and Schull
Hamilton enjektör 10 µl	Unimetrics
Kompas	N.K.S. Nippon Sokutei
Manyetik karıştırıcı	Heidolph
Mekanik karıştırıcı	Heidolph
pH metre	Emaf
Plak çekme aleti	Unoplan Shandon
Roche Friabilatör	Dener Fizik Aletleri
Santrifüj	Hettich E.B.A. III
Spektrofotometre (IR)	Perkin-Elmer, Model 457
Spektrofotometre (UV)	Bausch and Lomb Spectronic-700

Spektrofotometre (UV)	Perkin-Elmer Hitachi 200
Sertlik tayin aleti	Monsanto
Termostatlı su banyosu	Grant Instruments Lta Type-SET - 15
Vorteks karıştırıcı	Heidolph Type 54 111
X Işınları difraksiyon aygıtı	Philips

II.1.3. Araştırma Konusu Eritromisin Stearat İçeren
Değişik Seri İmalat Piyasa Tabletleri

Çalışmada kullanılan tabletler piyasadan her hangi bir amaç güdülmeden rastgele toplanmıştır (Tablo 2).

Tablo-2: Çalışılan Değişik Seri İmalat Piyasa Tabletleri
ve Eritromisin İçeriği

Kod No	Tablet	Etken madde (mg/Tablet)	Firma Seri No
E ₁	Erythrocin 250	250 mg Eritromisine eşdeğer Eritromisin Stearat	34 - 836
E ₂	Erythrocin 250	250 mg Eritromisine eşdeğer Eritromisin Stearat	34 - 870
E ₃	Erythrocin 500	500 mg Eritromisine eşdeğer Eritromisin Stearat	34 - 852
E ₄	Erythrocin 500	500 mg Eritromisine eşdeğer Eritromisin Stearat	34 - 872

II.2. Yöntemler

Yapılan çalışmalar iki ana bölüm altında yürütülmüştür. Birinci bölüm eritromisin stearat, eritromisin baz ve eritromisin A,B,C nin standardizasyonu için erime noktası

tayinini kristallografik analizleri ve saflık tayinlerini, ikinci bölüm, piyasadan sağlanan tabletlerde etkin maddenin teşhisini, eritromisin stearatın miktar tayin yöntemlerini ve tabletlerde yapılan fiziksel kontrolleri içermektedir.

II.2.1. Eritromisin Baz, Eritromisin Stearat, Eritromisin A, B ve C'nin Üzerinde Tayinler

II.2.1.1. Erime Noktası Tayini

Eritromisin baz, eritromisin stearat, eritromisin A B ve C'nin erime noktaları, tayin edilmiştir. Ayrıca diferansiyel termal analiz (DTA) cihazında da erime noktaları saptanmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

II.2.1.2. Kristallografik Analiz

II.2.1.2.1. Diferansiyel Termal Analiz (DTA) Çalışmaları

Eritromisin stearat, eritromisin baz, eritromisin A, eritromisin B ve eritromisin C den aliminyum mikro kapsülleri dolduracak kadar tartıldıktan sonra preslenmiş ve termal analizleri incelenmiştir. Tarama hızı 30 cm. saat⁻¹ sıcaklık artış hızı 10°C. dak⁻¹, azot atmosferi altında, referans olarak α - alüminyum oksit kullanılarak $\pm 50 \mu V$ da çalışılmıştır.

II.2.1.2.2. X-Işınları Difraksiyon Çalışmaları

Eritromisin baz, eritromisin stearat, eritromisin A, B ve C' agat havanda iyice toz haline getirilmiş ve taşıyıcı plaklara ince bir tabaka halinde yayılarak plaklar alete yerleştirilip 2° - 20° tarama açısı arasında spektrumları incelenmiştir. Literatürde eritromisin baz dihidrata ait difraksiyon verileri bulunmaktadır (106). Ancak eritromisin diğer polimorfları için herhangi bir kayıda rastlanmamıştır.

II.2.1.3. Saflık Tayinleri

Eritromisin baz ve eritromisin stearat'ın saflığını incelemek için aşağıdaki yöntemlerden yararlanılmıştır.

II.2.1.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi (ITK)

Eritromisin baz, eritromisin stearat, eritromisin A, B ve C'nin ITK ile teşhisine çalışılmıştır.

II.2.1.3.1.1. ITK'de Eritromisin Stearat ve Eritromisin Baz'ın Teşhisi

Eritromisin stearat ve eritromisin bazın ITK'da teşhisi ile ilgili çalışmalar üzerinde yapılan denemeler neticesinde, Vilim, Le Belle ve ark. (88) tarafından çalışılan yöntem en iyi sonucu verdiği için tercih edilmiştir.

10 x 20 cm lik cam plaklar 0,25 mm kalınlığında silikajel HF₂₅₄ ile kaplanmış 130°C de 30 dakika aktive edilmiştir.

Eritromisin baz ve eritromisin stearat 50 mg.ml^{-1} , stearik asit ise 20 mg.ml^{-1} konsantrasyonda kloroform içinde çözümlenerek plaklara $1 \mu\text{l}$ tatbik edilmiştir. Kloroform-metanol-asetik asit (90:10:1) çözücü sisteminde sürüklenmiştir. 130° de kurutulularak renk reaktifi (5 g potasyum dikromat, 100 ml %40 h/h sülfürik asit içinde çözülmüş) püskürtüldükten sonra 150°C de bir saat bekletilerek oluşan koyu kahverengi lekeler ve bulunan R_f ile teşhis yapılmıştır.

II.2.1.3.1.2. ITK ile Eritromisin A,B,C'nin, Eritromisin Baz ve Eritromisin Stearat ile Birlikte Teşhisi

0.25 mm kalınlığında silikajel HF_{254} kaplı plaklar 110° 'de aktive edilmiştir. Standart maddelerin metanolde $20 \text{ mg.}10 \text{ ml}^{-1}$ konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanarak plaklar $4 \mu\text{l}$ tatbik edilmiştir. Etil asetat-etanol-pH sı amonyak ile 9.6'ya ayarlanmış %15'lik amonyum asetat (9:4:8) çözücü sisteminde sürüklenmiş, kurutulduktan sonra anisaldehyt-konsantre sülfürik asit-etanol (1:1:9) den hazırlanan reaktif püskürtülerek 110° de birkaç dakika kurutulmuştur. Lekelerin renk farkından ve R_f lerinden teşhisi yapılmıştır.

II.2.1.3.1.3. Eritromisin Baz, Eritromisin Stearat'ın Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi

Eritromisinin asit ortamda hidroliz reaksiyonuna bağlı olarak parçalandığı bilinmektedir (3-5). Eritromisin stearatın'da asit ortamda aynı şekilde parçalanma gösterip göstermediğini, eğer parçalanıyorsa, ürünlerinin eritromisinin

parçalanma ürünleri ile aynı olup olmadığını anlamak için asit ortamlarda çözülerek İTK analizi yapılmıştır. Standart maddelerin değişik asit ortamlarda (6N HCl ayrıca %1 HCl-metanol karışımı kullanılmıştır, burada metanol eritromisin stearatı tamamen çözebilmek için ilave edilmiştir.) verdikleri parçalanma ürünleri gözlenmiştir (86).

110°C'de 1 saat aktive olmuş silikajel G kaplı plaklar %15 formamid-aseton karışımı ile doyurularak oda sıcaklığında kurutulmuştur. Asit ortamlarda (%1 HCl-metanol ve 6 N HCl) çözülmüş olan standart maddelerin çözeltilerinden plaklara tatbik edilip heksan-kloroform-metanol (40:55:5) çözücü sisteminde sürüklenmiştir. Plaklar, formamidi uçurmak için 110°C'de 10 dakika kurutulmuş ve soğuduktan sonra üzerlerine %50 sülfürik asit veya %1 seryum sülfat, %2,5 molibdik asit karışımının %10 sülfürik asit içinde çözülmesi ile elde edilen reaktif kullanılarak lekelerin tesbiti yapılmıştır.

Eritromisin baz ve eritromisin stearatın parçalanma ürünleri, Bölüm II.2.1.3.1.2'de anlatılan yöntem kullanılarak da incelenmiştir. Bu yöntemde, eritromisin baz ve stearatın hidroklorik asit (pH 1,2) içinde 20 mg 10 ml⁻¹ konsantrasyondaki çözeltilerin hazırlanmış laboratuvar şartlarında 1 saat bekletildikten sonra plaklara 4 µl tatbik edilmiştir.

II.2.1.3.2. Infra Red (IR) Spektrumu

Eritromisin baz, eritromisin stearat ve eritromisin A,B ve C'nin standart maddelerinin IR spektrumları, %1 (a/a) potasyum bromür dispersiyonu ile hazırlanan tabletlerin 4000-400 cm⁻¹ arasında taranması ile elde edilmiştir.

II.2.1.3.3. Ultra Viole (UV) Spektrumu

Eritromisin baz, eritromisin stearat ve eritromisin A, B, ve C'nin UV sahada yaygın ve zayıf absorpsiyon piki verdikleri için 12 mg.ml^{-1} konsantrasyonda metanolde hazırlanan çözeltileri 600 - 200 nm arasında taranmış ve UV spektrumları alınmıştır.

II.2.1.3.4. Erime Noktası

Erime noktası tayin aletinde ölçülmüş ve Bölüm II.2.1.2.1'de anlatıldığı gibi diferansiyel termal analiz cihazında da (DTA) kontrolleri yapılmıştır.

II.2.2. Değişik Seri İmalat Piyasa Tabletleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

II.2.2.1. Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi

Piyasa tabletlerinde eritromisin stearatın teşhisi İTK ile, X-ışınları difraksiyon yöntemi ile ve ultra viole spektroskopisi ile yapılmıştır.

II.2.2.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi

Bölüm II.2.1.3.1.1'de anlatılan yöntem kullanılmıştır. Tabletler toz edilmiş ve eritromisin stearat, kloroformdaki konsantrasyonu 50 mg.ml^{-1} olan çözeltisi hazırlanmış ve $1 \mu\text{l}$ tatbik edilmiştir. Bu yöntemde stearik asidi de ayırmak mümkün olmuştur. Ayrıca bölüm II.2.1.3.1.2'de anlatılan yöntem

kullanılarak da tabletlerde eritromisin stearat teşhisi yapılmıştır.

II.2.2.1.2. X-Işınları Difraksiyon Yöntemi ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi

Bölüm II.2.1.2.2'de de anlatıldığı şekilde tabletlerde de, X-ışını spektrumları 2° - 20° lik tarama açısı arasında incelenmiştir.

II.2.2.1.3. Ultra Viole (UV) Spektroskopisi ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi

Toz edilmiş tabletteki eritromisin stearat, metanoldeki konsantrasyonu 20 mg.ml^{-1} olan çözeltisi hazırlanmış ve berrak kısmından alınarak 600-200 nm arasında taranarak spektrumu alınmıştır.

II.2.2.2. Tabletlerde Eritromisin Stearat Miktar Tayin Yöntemleri

Farmakopeler eritromisin miktar tayini için mikrobiyolojik yöntem vermişlerdir (13,35). Bu çalışmada daha pratik olan ve zaman alıcı olmalayan kimyasal yöntemin kullanılması tercih edilmiştir.

II.2.2.2.1. İbrahim El Sebai'nin Miktar Tayin Yöntemi

Yöntem İbrahim El Sebai ve ark. (97) tarafından geliştirilmiştir. Çözünme hızı tayinlerinde sulu ortamların

tercih edilmesi nedeni ile bu yöntem çalışmamızda sadece tabletlerde eritromisin stearat miktar tayininde kullanılmıştır.

Her seri için altı tablette miktar tayini yapılmıştır. Tabletler toz edilmiş 45 mg'ı alınmış 200 ml kloroformda karıştırılarak kloroform ile 250 ml.'ye tamamlanmıştır. Takiben berrak kısmından 5 ml alınarak ayırma hunisine aktarılmış üzerine 5 ml su, 10 ml kloroform, 1 ml metil oranj çözeltisi (metil oranjin sudaki 1 mg.ml⁻¹ konsantrasyondaki çözeltisi) ilave edilerek 1 dakika çalkalanmıştır. Kloroform fazı, içinde 10 ml 0,1 N sodyum hidroksit çözeltisi bulunan ikinci ayırma hunisine aktarılmıştır. Birinci ayırma hunisine sırası ile 10,10,10,5 ve 5 ml kloroform ilave edilmiş ve işlem aynen tekrarlanmıştır. En sonunda ikinci ayırma hunisinde toplanan çözelti kuvvetle çalkalanarak bazik faz atılmıştır. 50 ml'lik balon jøjeye kloroform fazı alınarak, 0,1 N sülfürik asit ile hacmi 50 ml'ye tamamlanmıştır. 510 nm dalga boyunda köre (5 ml kloroform ayırma hunisine konmuş aynı işlemler tekrarlanmıştır.) karşı optik yoğunluk okunarak linear regresyon analizi ile bulunan standart eğrinin denkleminde eritromisin stearat miktarı hesaplanmış ve sonuçlar eritromisin cinsinden verilmiştir.

Standart eğri için eritromisin stearatın 0,2 mg.ml⁻¹ konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle 1,000, 0,750, 0,500, 0,250, 0,125 mg.5ml⁻¹ konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanarak, bu çözeltilerden 5 er ml alınıp 100 ml'lik

ayırma hunusine aktarılmış ve yukarıda anlatılan işlemler aynen tekrarlanarak 510 nm dalga boyunda köre karşı optik yoğunluklar okunmuştur. Elde edilen sonuçların linear regresyon analizi ile doğru denklemi, doğrusallıktan ayrılış önem kontrolü kesim ve eğimin standart hataları, güvenilirlik sınırları hesaplanmıştır.

Çözünme hızı çalışmalarında sulu ortam tercih edildiği için bu yöntem kullanılmamıştır. Bu nedenle çözünme hızı çalışmaları ile paralelliği sağlamak için, çözünme ortamı olarak kullanılan pH 6 fosfat tamponunda ikinci kez tabletlerde eritromisin stearat miktar tayini yapılmıştır ve çalışmada bu sonuçlar kullanılmıştır.

II.2.2.2.2. Fosfat Tamponu (pH 6) Ortamında Miktar Tayini Yöntemi

Stavchansky ve ark. (98) Bölüm I.7.3'de anlatıldığı gibi eritromisin stearatı $0-2 \text{ mg.ml}^{-1}$ konsantrasyonda pH 6 fosfat tamponunda çözdüklerini belirtmişlerdir. Ancak çalışmamızda eritromisin stearatın pH 6 fosfat tamponun da tamamen çözünmediği görülmüştür. (Stearik asit yağimsı ve sulu ortamlarda çok zor çözünen bir maddedir.) Bu nedenle yöntem tadil edilerek şu şekilde uygulanmıştır. Standart ve tabletten alınan tozlar üzerine 6 ml mutlak alkol ilave edilerek eritromisin stearatın tamamının çözünmesi sağlanmıştır. pH 6 fosfat tamponu ile 10 ml'ye tamamlanmıştır. Çözeltilerden 100 μl alınıp vida kapaklı tüpe konmuş üzerine 500 μl metil oranj çözeltisi (metil oranjın sudaki 1 mg.ml^{-1} kon-

santrasyondaki çözeltisi) ve 4 ml kloroform ilave edilerek 30 sn. vorteks karıştırıcıda çalkalanarak eritromisinin metil oranjla yaptığı iyon çifti kompleksinin kloroform fazına geçmesi sağlanmıştır. Daha sonra 5 dakika santrifüj edilerek su ve kloroform fazı birbirinden tamamen ayrılmış, kloroform fazının optik yoğunluğu 425 nm'de köre karşı (yukarıda anlatılan işlemler tekrarlanarak kör hazırlanmıştır.) okunmuştur.

Standart eğri çiziminde 1.00, 2.50, 5.00, 7.50, 10.00, 15.00 mg. standart eritromisin stearat tartılmış, 6 ml mutlak alkolde çözülmüş üzerine pH 6 fosfat tamponu ilave edilerek hacmi 10 ml'ye tamamlanmıştır. Vida kapaklı tüplere bu çözeltilerden 100 µl alınmış, üzerine 500 µl pH 6 fosfat tamponu, 500 µl metil oranj çözeltisi ve 4 ml kloroform ilave edilerek vorteks karıştırıcıda 30 sn çalkalanıp 5 dakika santrifüj edildikten sonra sulu faz atılıp kloroform fazın optik yoğunluğu köre karşı 425 nm'de okunmuştur. Bulunan değerlerin Lambert-Beer kanununa uygunluğu gösterilmiştir. Doğrunun denklemi, doğrusallıktan ayrılış önem kontrolü, kesim ve eğimin standart hataları, güvenilirlik sınırları hesaplanmıştır. Tayinde her konsantrasyon için 10 ölçüm yapılmış ve ortalaması kullanılmıştır.

Tabletlerdeki miktar tayini için toz edilmiş tabletlerden 10 mg. tartılıp 6 ml mutlak alkolde çözümlenerek fosfat tamponu (pH 6) ile 10 ml'ye tamamlanmıştır. Berrak kısımdan 100 µl alınmış, vida kapaklı tüplere konmuş ve standart eğri çiziminde olduğu gibi aynen yöntem uygulanarak 425 nm'deki

optik yoğunluk köre karşı okunmuştur. Standart eğrinin denklemi kullanılarak tabletteki eritromisin stearat miktarı hesaplanmış, sonuçlar eritromisin baz cinsinden verilmiştir.

II.2.2.3. Tabletlerde Eritromisin Stearatın Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi

Bölüm II. 2.1.3.1.2'de anlatılan ITK yöntemi kullanılmıştır. Çözünme kinetiği çalışmalarının yapıldığı fosfat tamponu (pH 6) ve suni mide (pH 1.2) ortamından alınan örneklerde parçalanma incelenmiştir.

II.2.2.4. Tabletlerde Yapılan Fiziksel Kontroller

Piyasadan sağlanan tabletlerde, çap-kalınlık, ağırlık sapması, ufalanma-aşınma, dağılma kontrolleri ve çözünme kinetiği tayinleri yapılmıştır.

II.2.2.4.1. Çap-Kalınlık Kontrolü

Çalışılan tabletler film kaplı tabletlerdir. TF. 1974 de çap-kalınlık kontrolü için kayıt yoktur. BP. 1973'de ise film kaplı tabletlerde çap-kalınlık kontrolünün yapılamayacağı belirtilmiştir. Ancak bilgisayar verilerinde gerekli olan alan hesabının yapılması için tabletlerin çap ve kalınlıkları kompas kullanılarak ölçülmüştür.

II.2.2.4.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

T F. 1974'de verilen, bölüm I.5.2'de anlatılan yöntem uygulanarak yapılmıştır.

II.2.2.4.3. Sertlik Kontrolü

Farmakopelerde sertlik kontrolü için herhangi bir kayıt yoktur. Sertlik tayininde Monsanto sertlik tayin aleti kullanılmıştır. Tayin her seriden 10 tablet üzerinde tekrarlanmış, sonuçlar deneylerin ortalaması alınarak verilmiştir.

II.2.2.4.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü

10 adet tablet bir arada tartılarak Roche Friabilatör'e konmuş ve alet 4 dakika (100 devir) çalıştırıldıktan sonra, tabletler tekrar tartılarak, ilk ağırlık ve son ağırlık arasındaki fark hesaplanarak başlangıçtaki tablet ağırlığına göre ufalanma-aşınma yüzde cinsinden verilmiştir.

II.2.2.4.5. Dağılma Zamanı Kontrolü

Bölüm I.5.5'de anlatılan USP XVIII ve USP XIX'un verdiği dağılma testi uygulanmıştır. Dağılma zamanı kontrolü fosfat tamponunda (pH 6), suni mide ortamında (pH 1,2) ve suni barsak ortamında (pH 7.5) yapılmıştır.

II.2.2.5. Çözünme Kinetiği Tayinleri

Eritromisinin asit ortamlarda dayanıksız olduğu bilindiğinden (3-5) ağız yolu ile alınan preparatlarında aside dayanıklı olan tuzları ve esterleri kullanılır (3,6), ayrıca enterik veya film kaplama yapılır. Eritromisin stearat tabletlerin mide sıvısında dayanıklılığının kontrolü için suni mide ortamında (pH 1.2) çözünme kinetiği tayini yapılmıştır.

Ayrıca eritromisin stearatın parçalanmadan çözündüğü bilinen (98) fosfat tamponu ortamında (pH 6) çözünme kinetiği incelenmiştir.

II.2.2.5.1. Kullanılan Yöntem

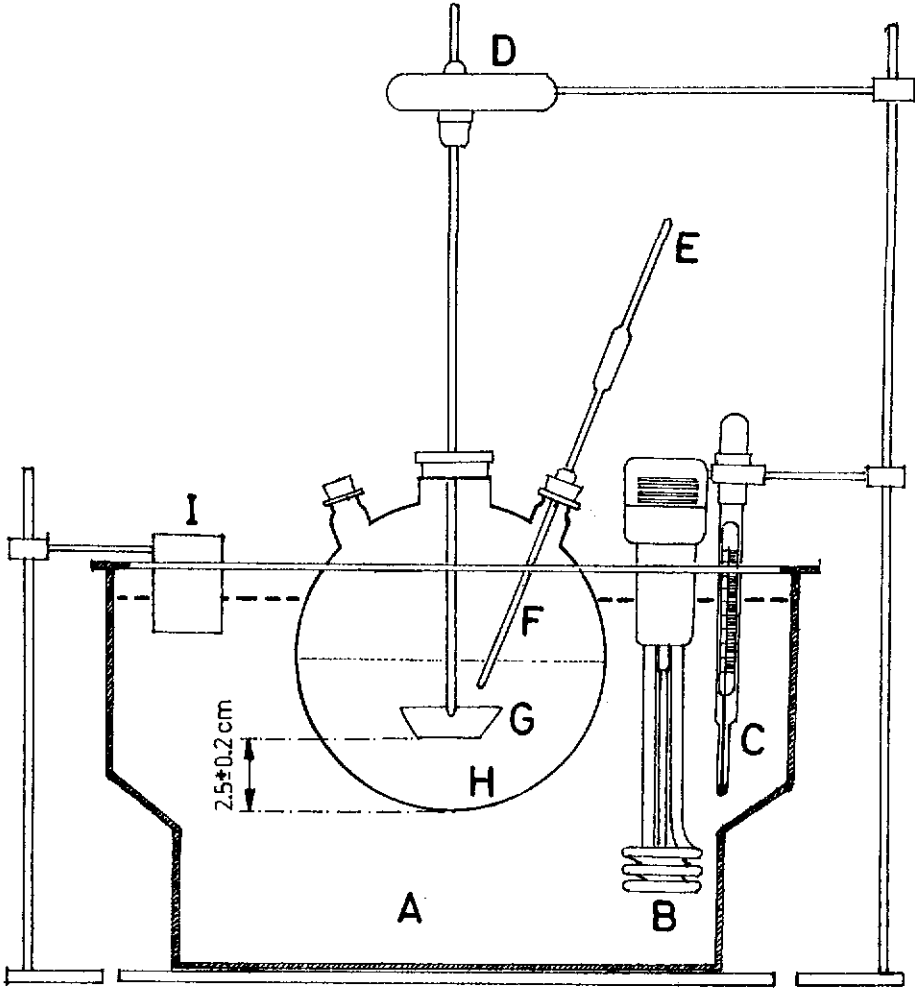
Eritromisin stearatın çözünme kinetiği tayini için Poole yöntemi kullanılmıştır.

Sistem paslanmaz çelikten yapılmış karıştırıcı ve üç boyunlu jena camdan yapılmış bir litrelik balondan oluşmaktadır.

Karıştırıcının şaftı 10 ± 0.5 mm çapında olup, alt kenarından 4.0 mm kalınlığında ve şafta sıkı bir şekilde bağlı hiçbir çıkıntısı olmayan yassı bir kanat bulunur. Kanadın dış çizgilerini 83 mm çap kesitine sahip bir yarım dairenin, bir birine paralel iki kirişi oluşturmaktadır. Alttaki kirişin merkeze olan uzaklığı 35.8 mm, kiriş uzunluğu 42 ± 1 mm, üstteki kirişin merkeze uzaklığı 16.8 mm dir. uzunluğu ise 75 ± 1 mm 'dir (71,72).

Karıştırıcının alttaki kenarı en derin noktasından $2,5 \pm 0,2$ cm yükseklikte olacak şekilde üç boyunlu balona yerleştirilir. Karıştırıcı, dönme hızı ayarlanabilen motora bağlıdır.

Termostatlı bir su banyosu kullanılarak, deneye başlamadan çözünme sıvısının sıcaklığının istenilen dereceye gelmesi sağlanmıştır. Çözünme hızının saptanmasında kullanılan Poole sistemi Şekil 2'de görülmektedir.



Şekil-2: Çözünme Hızının Saptanmasında Kullanılan Poole Sistemi.

A: Su banyosu, B: Termostat, C: Ortamın sıcaklığını kontrol eden termometre, D: Dönme hızı ayarlanabilen mekanik karıştırıcı, E: Çözünme ortamından örnek almak için kullanılan pipet, F: Aynı yükseklikten örnek almak için kullanılan dipten 3,5 cm yükseklikte ve ucunda cam pamuğu bulunan cam boru, G: Karıştırıcı, H: Üç boyunlu balon, I: Çözünme ortamından eksilen miktarı tamamlamak için kullanılan yedek çözünme ortamı.

II.2.2.5.2. Deneylerin Yapılışı

Stavchansky ve ark. (98) nın eritromisin stearat tabletleri üzerinde yaptıkları in vitro çalışmadan yararlanılarak aşağıdaki deneyler yapılmıştır.

Literatürde verildiği gibi, çözünme ortamı 500 ml, karıştırma hızı 100 rpm ve sistemin sıcaklığı $37 \pm 0,5$ °C de sabit tutulmuştur.

Çözünme kinetiği çalışmaları iki değişik pH'da yapılmıştır.

1. Fosfat tamponu (pH 6) bulunan balona, çözünme hızı tayin edilecek tablet konmuş ve 60 dakikaya kadar her 15 dakikada bir, 60 dakikadan sonra her 30 dakikada bir ucuna cam pamuğu yerleştirilmiş bir pipet yardımı ile alınan örnekler siyah band süzgeç kağıdından süzülmüştür. Süzüntüden alınan 4 ml'lik örnekler fosfat tamponu (pH 6) ile 10 ml ye tamamlanmış ve Bölüm II.2.2.2.2'de anlatılan yöntem aynen uygulanmıştır.

2. Suni mide ortamı (pH 1.2) bulunan balona çözünme hızı ve asit ortamdaki dayanıklılığı tayin edilecek olan tablet konmuş 3'., 6'., 10'., 15'., 20'., 30'., 60'., 120'., 180'., ve 210'.'larda aynı şekilde ucunda cam pamuğu bulunan pipet yardımı ile örnekler alınarak siyah band süzgeç kağıdından süzülmüştür. Süzüntüden alınan 4 ml'lik örnekler suni mide ortamı (pH 1,2) ile 10 ml'ye tamamlanmış ve Bölüm II.2.2.2.2'de anlatılan yöntem aynen uygulanmıştır.

Uygulanan yöntem sonunda oluşturulan çözeltilerin 425 nm dalga boyunda optik yoğunlukları köre karşı olunmuştur. Deney boyunca ortamların hacmi 500 ml olarak sabit tutulmuş ve örnekler aynı yer ve yükseklikten alınmıştır.

Suni mide ortamında çözünen madde miktarının hesabı için, suni mide ortamında (pH 1,2) tekrar eritromisin stearatın standart eğrisi çizilmiştir. Ayrıca mide ortamında çözünen eritromisin stearat çok kısa sürede parçalandığından (Tablo 14), parçalanma ürünlerinin kullanılan miktar tayini yöntemi üzerine olan etkisi incelenmiştir. Bu amaçla eritromisin stearatın 1mg.ml^{-1} konsantrasyonda hidroklorik asitdeki (pH 1.2) çözeltisi hazırlanmış, çözelti laboratuvar şartlarında bırakılmıştır. Çözeltide parçalanmanın olup olmadığını araştırmak için sırasıyla 0., 20., 40., 60., 90., ve 120. dakikalarda 100 μl lik numuneler alınıp miktar tayini yöntemi uygulanarak oluşturulan çözeltilerin ultra viole görünür bölge spektrumları alınmıştır. Maksimum absorpsiyonun bütün çözeltilerde yine miktar tayininde kullanılan 425 nm'de olduğu görülmüştür. Bu spektrumlarda parçalanma ürünlerinin oluşturduğu diğer bir pik görülmemiştir. Absorbans değerleri çözeltilerin bekletilme sürelerine bağlı olarak azalma göstermiştir. Bu azalmanın nedeni parçalanma olması ve parçalanmanın zamanla artış göstermesinden kaynaklanmaktadır. Eritromisin stearatın asit hidrolizi sonucu parçalanma gösterdiği de bilinmektedir (4,5). Parçalanma ürünlerinin çalışılan dalga boylarında belirgin absorbans göstermemesi iyi bir tesadüftür.

II.2.2.5.3. Verilerin Gösterilişi

Çözünme ortamından belirli zamanlarda alınan örneklerin spektrofotometrede optik yoğunlukları okunup çözünmüş eritromisin stearat miktarları hesaplanmış ve sonuçlar mg/tablet olarak verilmiştir. Ortalamalar alındıktan sonra, zamana karşı (%) çözünen eritromisin miktarı grafiğe geçirilmiştir.

Daha önceden hazırlanan bilgisayar programından* yararlanılarak çözünme kinetiği incelenmiştir. Bu program çözünme kinetiğinin hangi matematiksel modele en uygun olabileceği, güven aralıkları ve doğru denklemini saptamak için kullanılmıştır.

Elde edilen ortalama hız sabitelerinin karşılaştırılmasında, parametrik olmayan önemlilik testlerinden Mann-whitney U, testi uygulanmıştır.

* Doç. Dr. İlbeyi Ağabeyoğlu'ndan (A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Bölümü) sağlanmıştır.

III. BULGULAR

III.1. Eritromisin Baz, Eritromisin Stearat, Eritromisin A, B ve C'nin Standardizasyonu

Bu bölümde erime noktası tayini kristallografik analizler ve saflık tayinlerine ait bulgular yer almıştır.

III.1.1. Erime Derecesi Tayinleri

Eritromisin baz, eritromisin A, eritromisin B, eritromisin C ve eritromisin stearatın bulunan erime dereceleri Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo - 3: Eritromisin Stearat, Eritromisin ve Polimorfalarının Erime Dereceleri

Erime Derecesi Tayini Yapılan Eritromisin	ERİME DERECESESİ °C	
	Erime Noktası Tayin Aletinde	Diferansiyen Termal Analiz Cihazında
Eritromisin Baz	(115) 185	(125) 192
Eritromisin A	76	80
Eritromisin B	200	201
Eritromisin C	(121) 190	(110) 185
Eritromisin Stearat	96 - 98.5	98

Açıklama : Parantez içindeki değerler kristal suyun açığa çıkması nedeniyle erimenin olduğu sanılan hatalı sıcaklıklardır. Bu sıcaklıktan daha yükseğe çıkıldığında maddelerin katılaşp tekrar eridiği yapılan araştırma ve denemelerden anlaşılmıştır. Kristal yapılarında sıcaklık ile olan bu değişimleri daha iyi

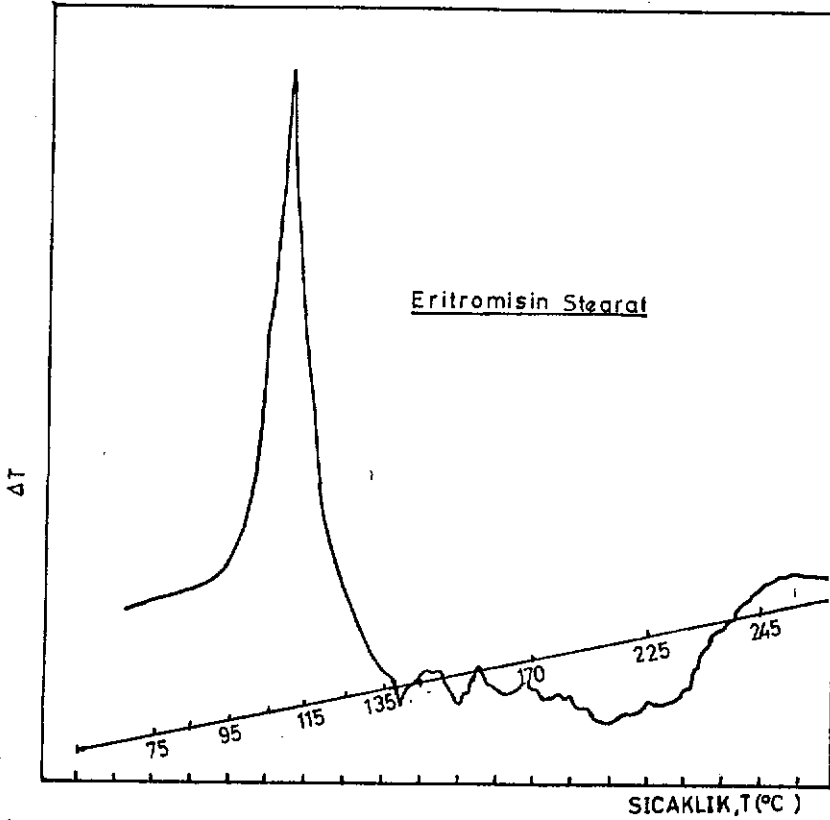
incelemek için DTA ile deneyler yapılmıştır ve kesin erime sıcaklıkları saptanmıştır. Literatürlerdeki erime dereceleri ise Tablo 1'de verilmiştir.

III.1.2. Kristallografik Analiz

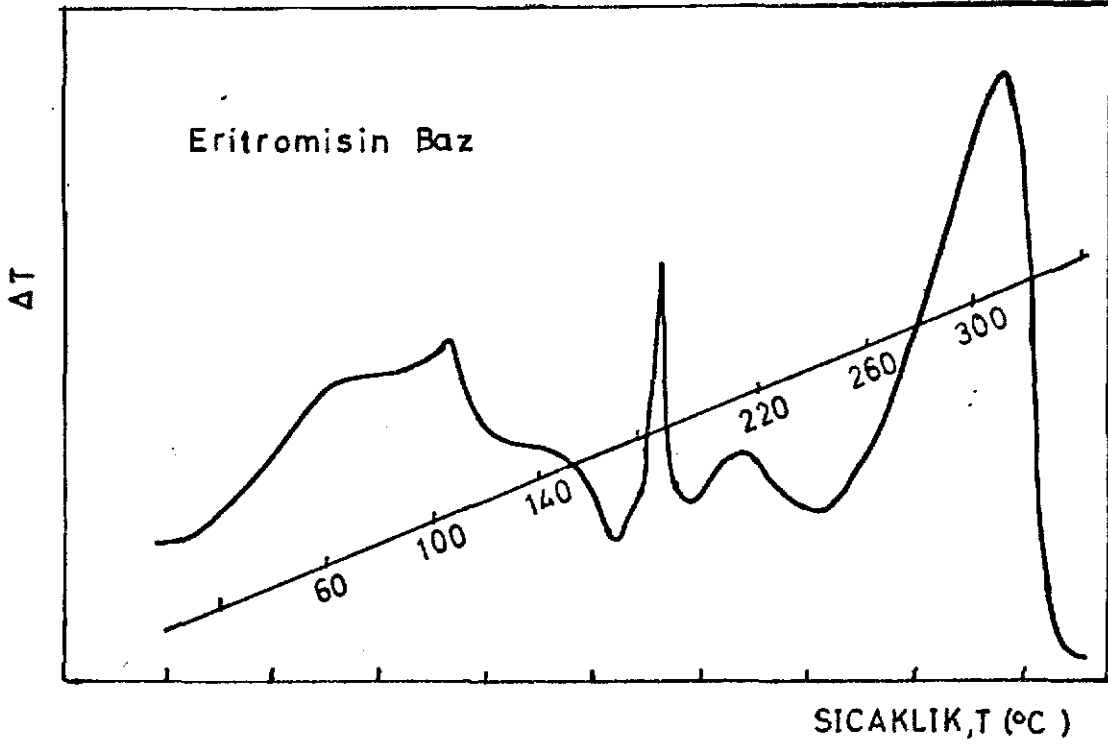
Eritromisin baz, eritromisin stearat, eritromisin A, B ve C'nin diferansiyel termal analizi (DTA) ve X-Işınları difraksiyon analizi yapılmıştır.

III.1.2.1. Diferansiyel Termal Analiz (DTA) Çalışmaları

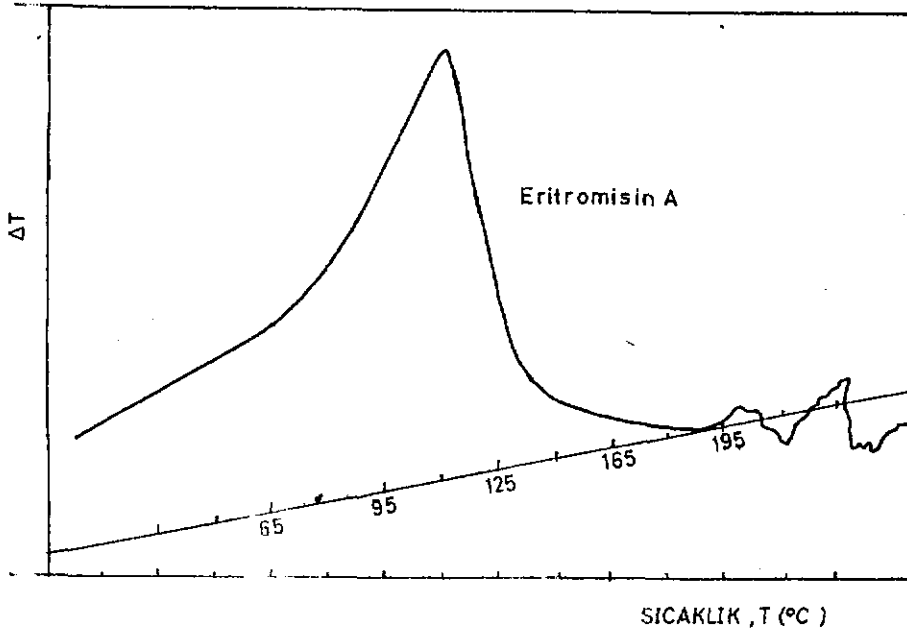
Diferansiyel termal analiz incelenmesi Bölüm II.2.1.2.1 de anlatıldığı gibi yapılmış ve sonuçlar Şekil 3-7 de verilmiştir.



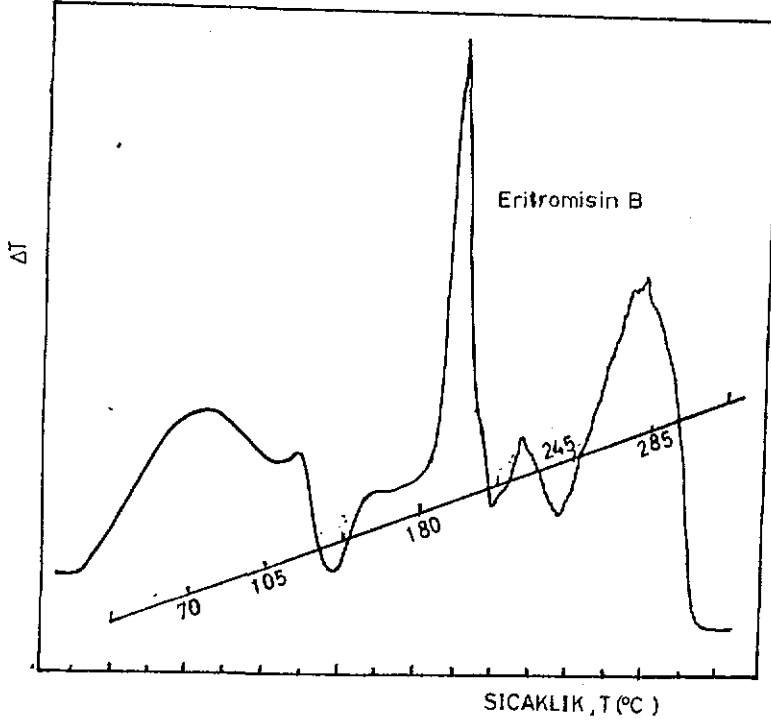
Şekil-3: Eritromisin Stearatın Diferansiyel Termal Analiz Spektrumu. (Tarama hızı 30 cm. saat⁻¹, sıcaklık artış hızı 10°C, dak⁻¹, Range ± 50 µV, Azot atmosferi'altında Referans α-Alüminyum Oksit).



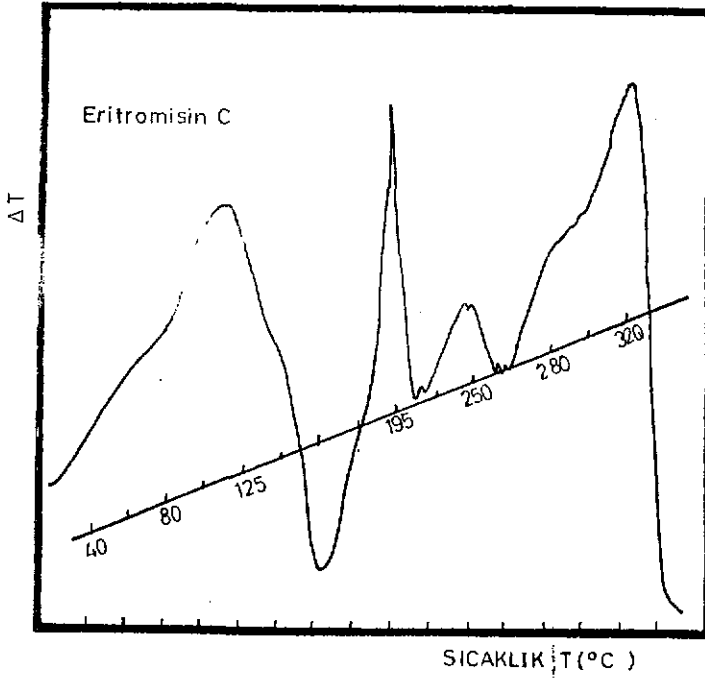
Şekil-4: Eritromisin Baz'ın Diferansiyel Termal Analiz Spektrumu (Açıklama Şekil 3'de verilmiştir).



Şekil-5: Eritromisin A'nın Diferansiyel Termal Analiz Spektrumu (Açıklama Şekil 3'de verilmiştir).



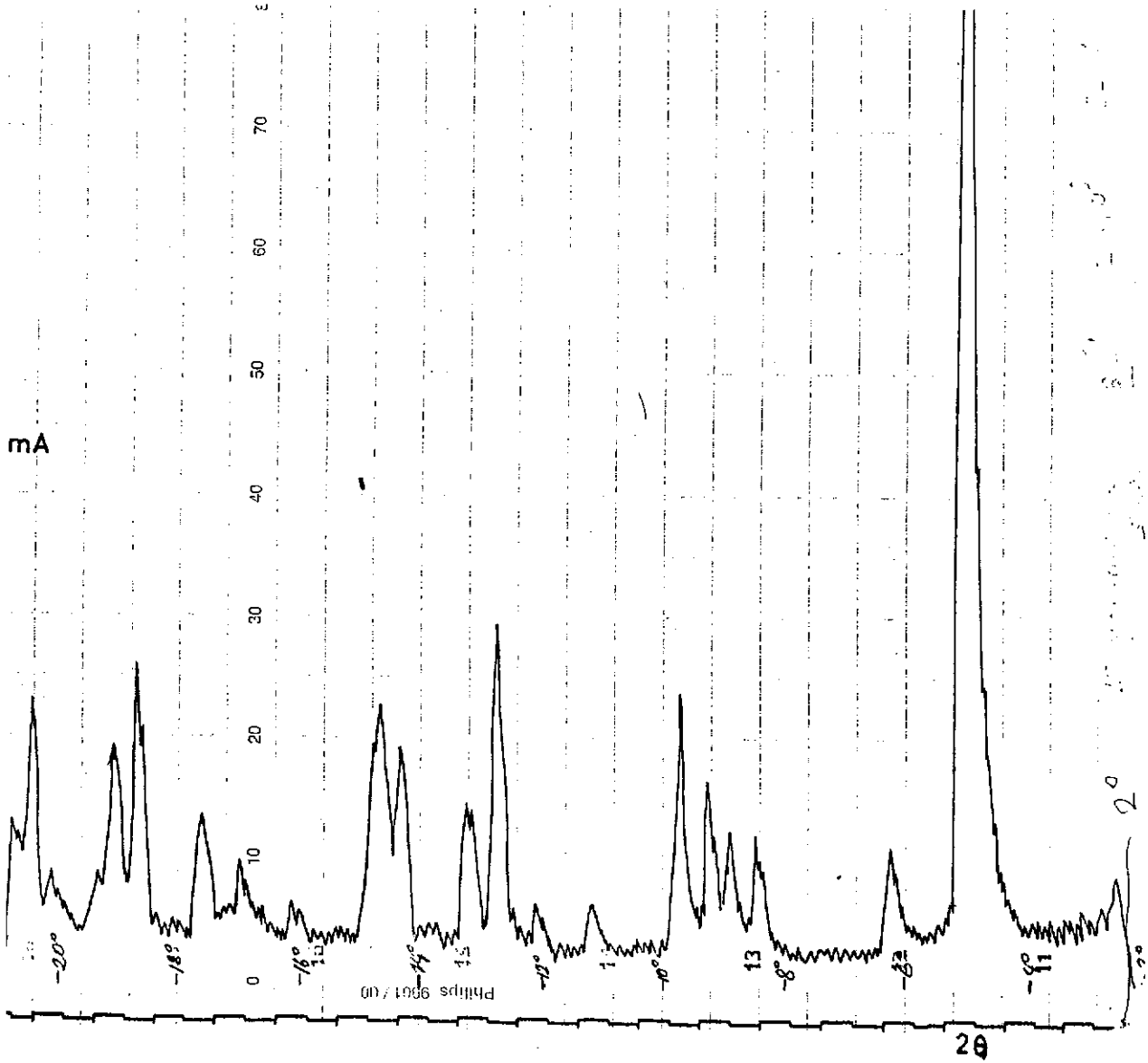
Şekil-6: Eritromisin B'nin Diferansiyel Termal Analiz Spektrumu (Açıklama Şekil 3'de verilmiştir).



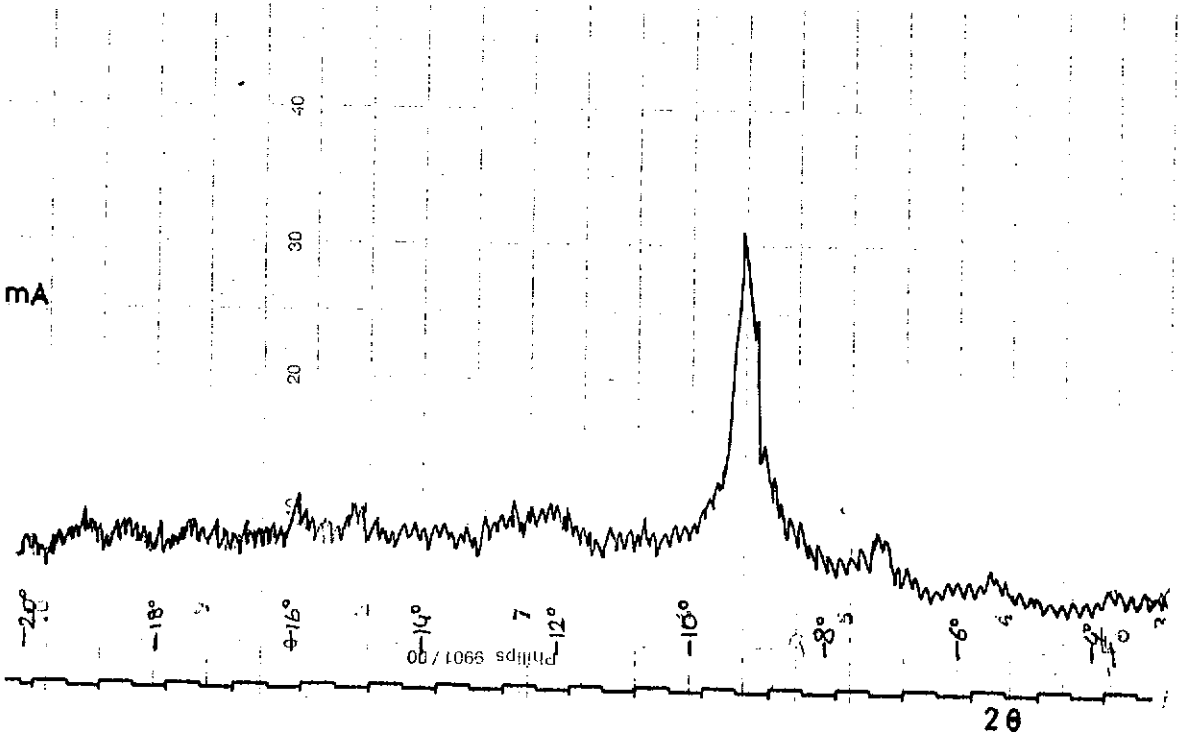
Şekil-7: Eritromisin C'nin Diferansiyel Termal Analiz Spektrumu (Açıklama Şekil 3'de verilmiştir).

III.1.2.2. X-Işınları Difraksiyon Çalışmaları

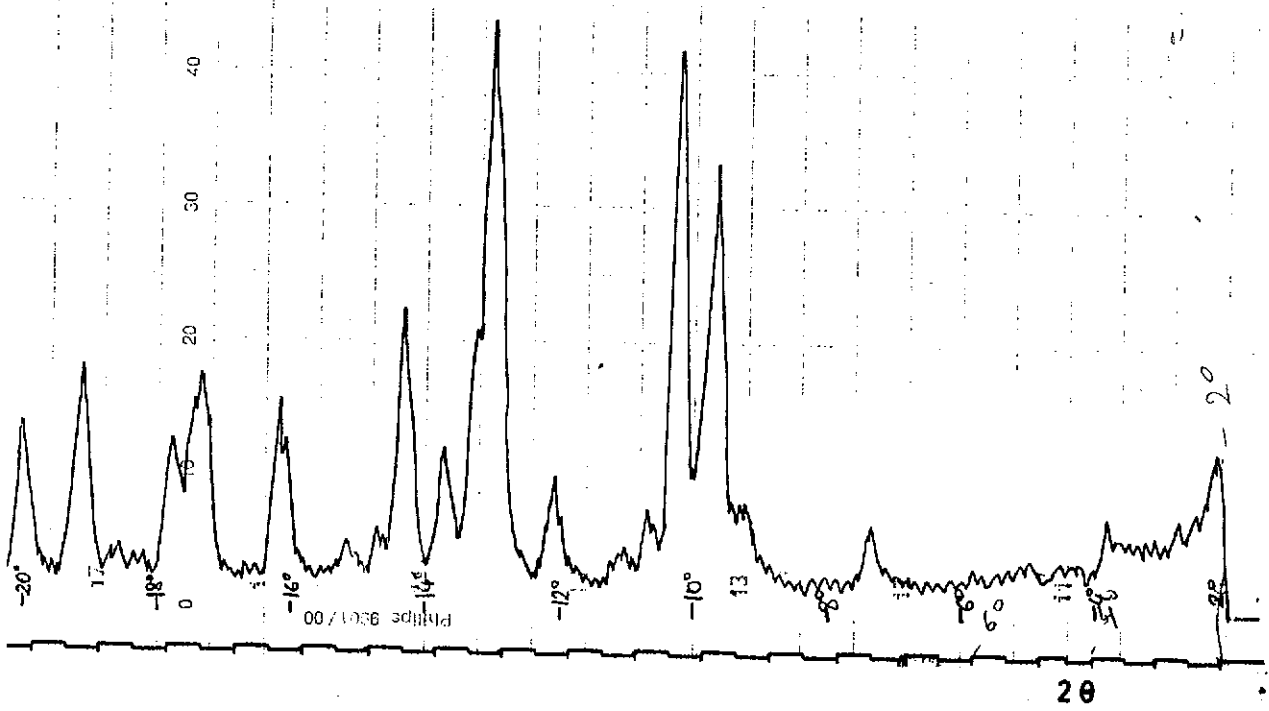
Bölüm II.2.1.2.2.'de anlatıldığı gibi 2° - 20° 'lik açı arasında çalışılmış ve elde edilen X-ışınları spektrumları Şekil 8-12'de verilmiştir.



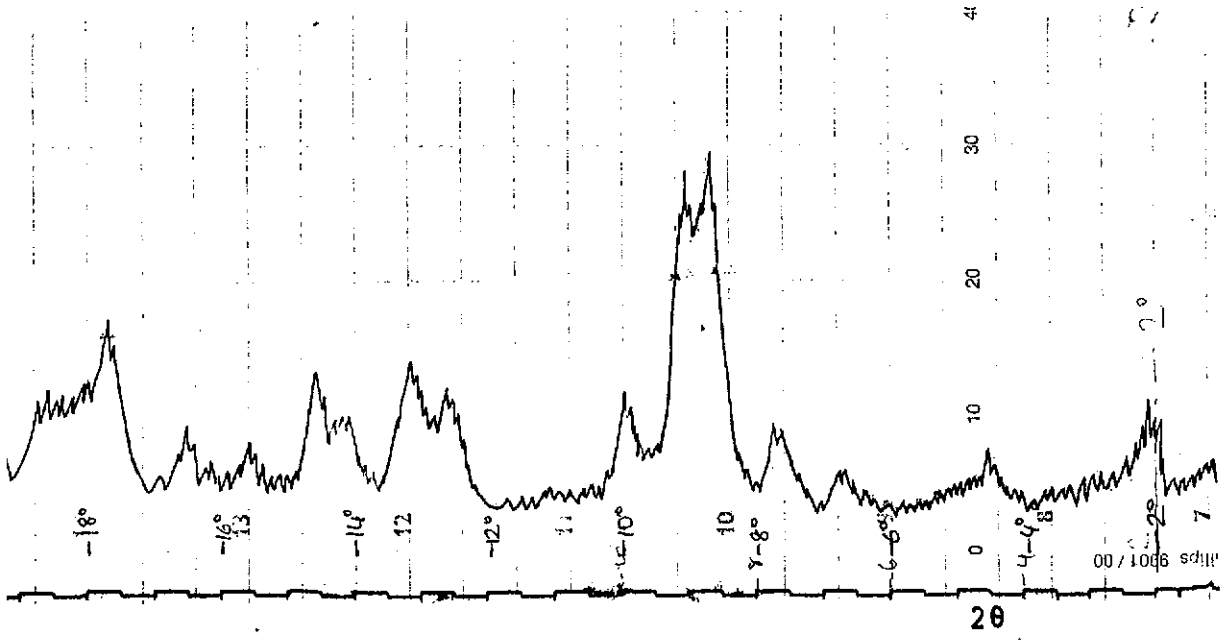
Şekil-8: Eritromisin Stearatın X-Işınları Difraksiyon Spektrumu. (Tarama hızı $2,5 \text{ cm.dak}^{-1}$. Gonyometre hızı $2^{\circ}.\text{dak}^{-1}$, Cu K_{α} ve Ni Filtre).



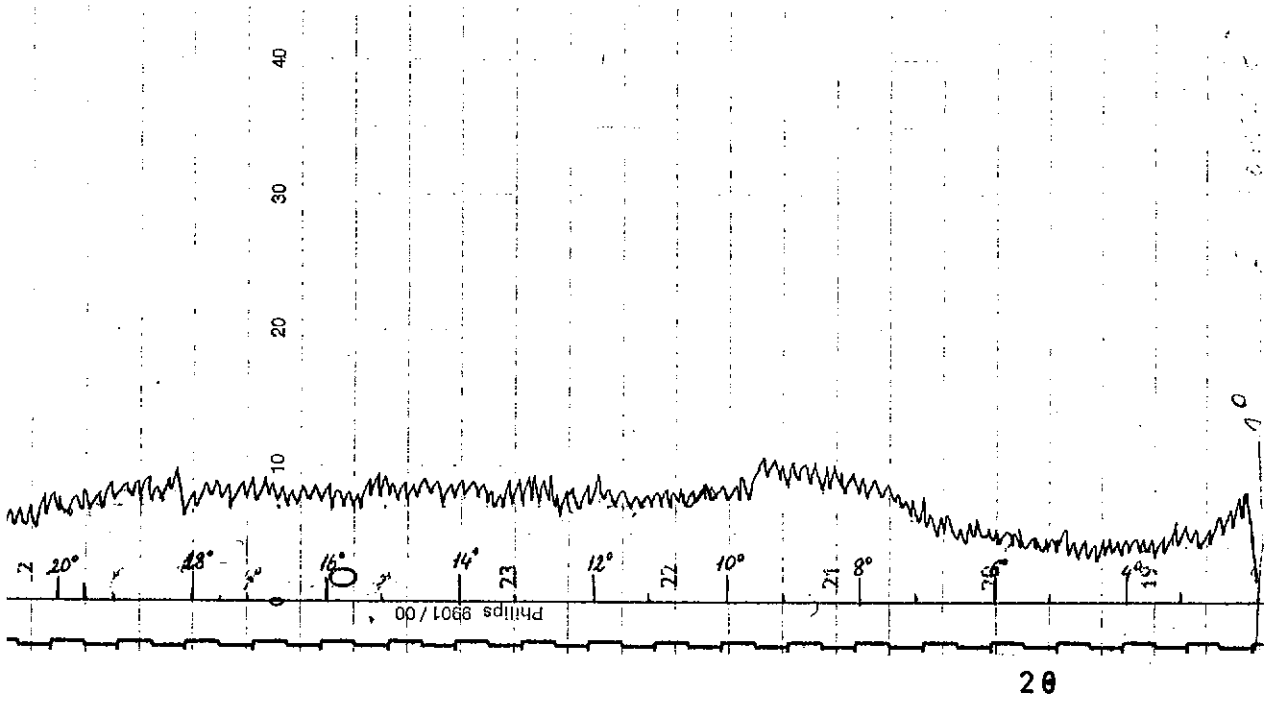
Şekil-9: Eritromisin Baz'ın X-Işınları Difraksiyon Spektrumu
(Açıklama Şekil 8'de verilmiştir).



Şekil-10: Eritromisin A'nın X-Işınları Difraksiyon Spektrumu
(Açıklama Şekil 8'de verilmiştir).



Şekil-11: Eritromisin B'nin Difraksiyon Spektrumu
(Açıklama Şekil 8'de verilmiştir).



Şekil-12: Eritromisin C'nin Difraksiyon Spektrumu
(Açıklama Şekil 8'de verilmiştir).

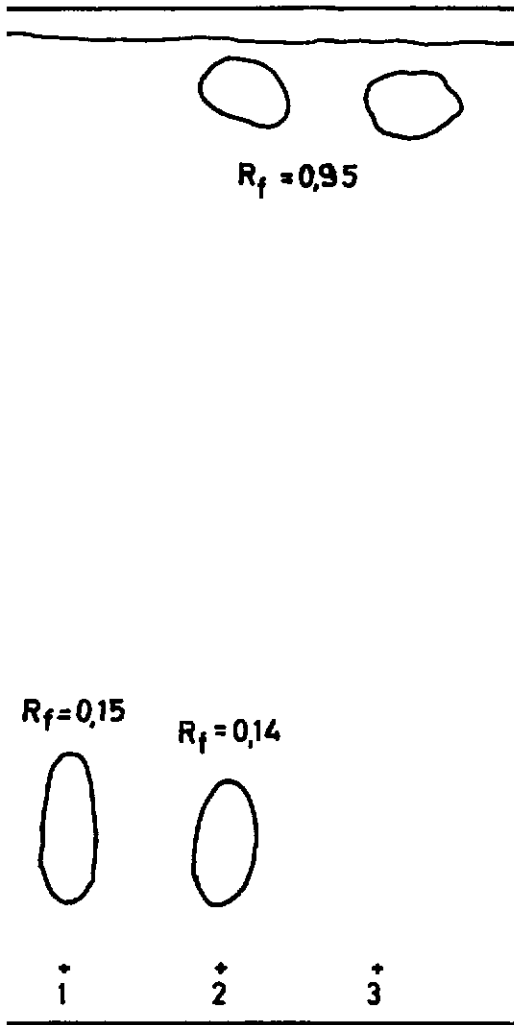
III.1.3. Saflık Tayinleri

Bu bölümde eritromisin stearatın saflık tayininde kullanılan, ince tabaka kromatografisi çalışmaları, infra red (IR) spektrumları ve ultra viole (UV) spektrumları yer alacaktır.

III.1.3.1. İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları

III.1.3.1.1. I.T.K. ile Eritromisin Stearat ve Eritromisin Bazın Teşhisi

Bölüm II.2.1.3.1.1'de anlatılan yöntem kullanılmıştır. Elde edilen sonuç kromatogram -1'de görülmektedir.



Adsorban: *Silikajel HF₂₅₄*

Çözücü Sistem: *Kloroform-Metanol-Asetik asit.*
(90:10:1)

Reaktif : *5g Potasyum Dikromatın*
100 ml %40 (h/h) Sülfürik asit içindeki
çözeltilisi.

Sürüklenme süresi : *40 dakika*

Sıcaklık : *21°C*

Kromatogram-1: *ITK ile Eritromisin ve Eritromisin Stearatın Teşhisi*

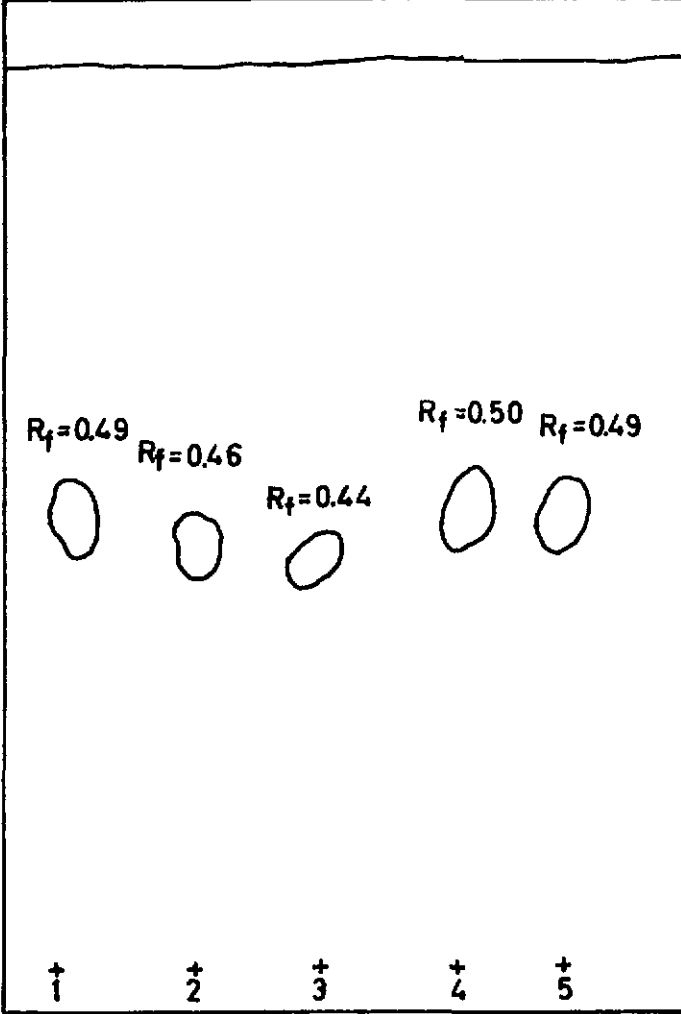
- 1- *Eritromisin Baz Standart (Kloroformda 50 mg.ml⁻¹ konsantrasyon-*
- 2- *Eritromisin Stearat Standart daki çözeltileri)*
- 3- *Stearik Asit (Kloroformda 20 mg.ml⁻¹ konsantrasyon-*

daki çözeltilisi)

Numunelerden 1 µl tatbik edilmiştir.

III.1.3.1.2. Çalışılan Maddelerin Teşhisi

Bölüm II.2.1.3.1.2'de anlatılan yöntem kullanılmıştır. Bu çalışmada kromatogram 2'de de görüldüğü gibi R_f 'ler çok farklı olmamasına rağmen lekelerin farklı renklerde oluşu teşhise yararlı olmaktadır.



Adsorban : *Silikajel HF₂₅₄*

Çözücü sistemi: *Etilasetat-Etanol-NH₃ ile pH'sı 9,6 ya ayarlanmış %15 lik Amonyum Asetat (9:4:8)*

Reaktif : *Anisaldehit-Etanol-Sülfürik asit (1:9:1) h/h*

Sürüklenme süresi : *60 dakika*

Sıcaklık : *20°C*

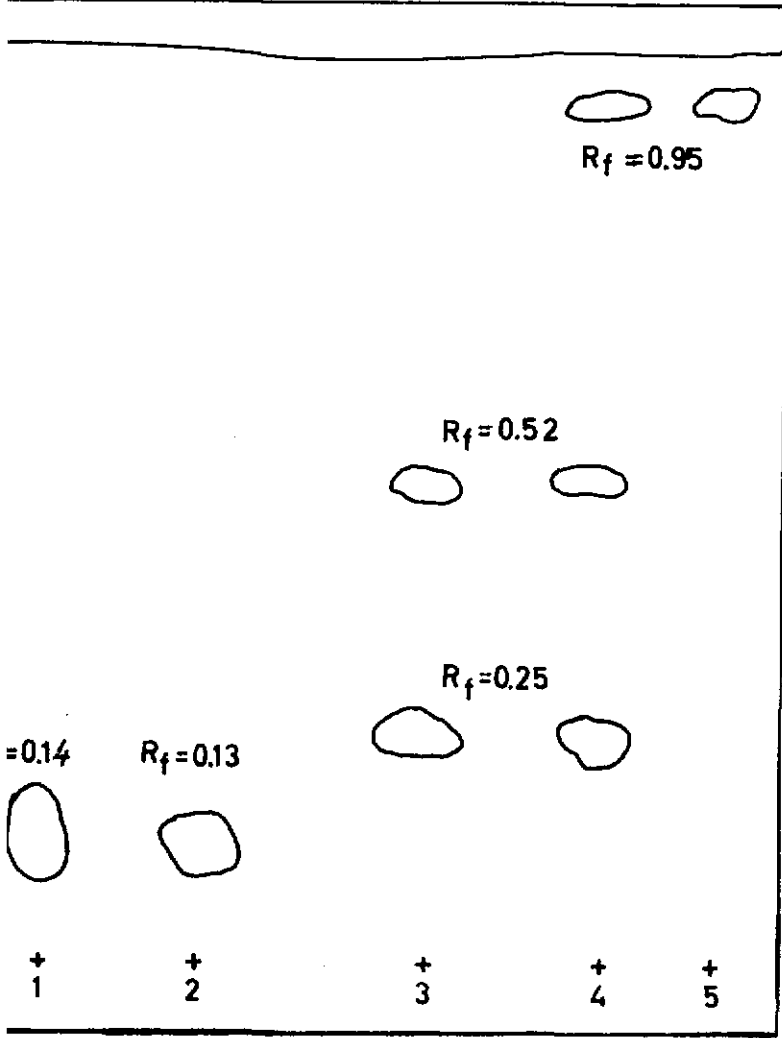
Kromatogram-2: *Eritromisin Stearat, Eritromisin, Eritromisin A, Eritromisin B, Eritromisin C'nin Birlikte İTK ile Teşhisi*

- 1- *Eritromisin Baz Standart*
- 2- *Eritromisin Stearat Standart*
- 3- *Eritromisin A*
- 4- *Eritromisin B*
- 5- *Eritromisin C*

Kloroformda $20\text{mg}.10\text{ml}^{-1}$ konsantrasyondaki çözeltilerinden $4\ \mu\text{l}$ tatbik edilmiştir. Eritromisin baz eritromisin A ve C gri-yeşil, eritromisin B kahverengi viole, eritromisin stearat ise viole renkli lekeler vermiştir.

III.1.3.1.3. Eritromisin Baz ve Eritromisin Stearat'ın
Parçalanma Ürünlerinin Teşhisi

Eritromisin ve eritromisin stearatın %1 hidroklorik asit-metanol karışımında 3 saat bekletilmiş çözeltilerindeki parçalanma Bölüm II.2.1.3.1.3'de açıklandığı şekilde incelemek üzere sonuçlar Kromatogram - 3'de verilmiştir.



Adsorban: Silikajel G (%15
Formamid-Aseton karı-
şımı ile doyurulmuş)

Çözücü Sistemi: Heksan-Kloroform-
Metanol (40:55:5)

Reaktif: %1 Seryum Sülfat
%2,5 Molibdik asit
karışımının %10 Sülfürik asit içindeki
(h/h) çözeltisi.

Sürüklenme Süresi: 45 dakika

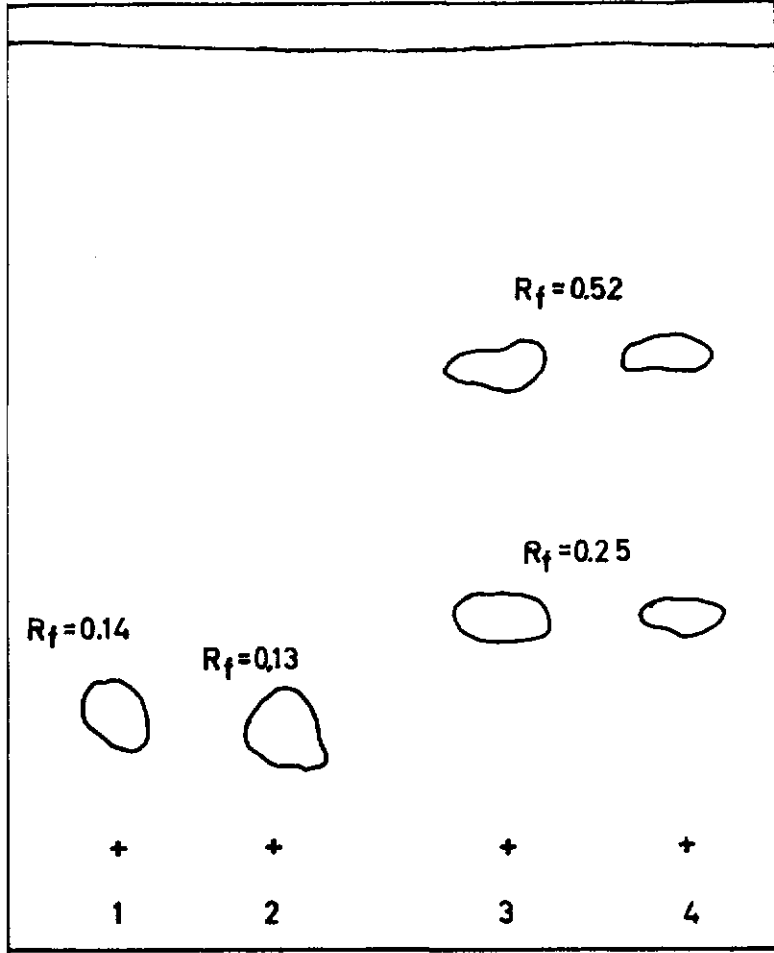
Sıcaklık : 20 °C

Kromatogram-3: Eritromisin ve Eritromisin Stearatın %1 HCl-Metanol Karışımında 3 Saat Bekletilmiş Çözeltilerinde İTK ile Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi.

- | | |
|---------------------------------|---|
| 1- Eritromisin Baz Standart | (Kloroformda 50 mg.ml ⁻¹ konsantrasyondaki çözeltileri) |
| 2- Eritromisin Stearat Standart | |
| 3- Eritromisin Baz | (%1 HCl-Metanol karışımında 3 Saat bekletilmiş 50 mg.ml ⁻¹ konsantrasyondaki parçalanmış çözeltileri). |
| 4- Eritromisin Stearat | |
| 5- Stearik Asit | (Kloroformda 50 mg.ml ⁻¹ konsantrasyondaki çözeltisi). |

Numunelerden 5 µl tatbik edilmiştir.

Eritromisin ve eritromisin stearatın 6 N hidroklorik asitte 3 saat bekletilmiş çözeltilerindeki parçalanma ürünlerinin incelenmesi Kromatogram-4'de görülmektedir.



Adsorban : Slikajel G (%15 Formamid-Aseton karışımı ile doyurulmuş)

Çözücü sistemi: Hexan-Kloroform-Metanol (40:55:5)

Reaktif : %1 Seryum Sülfat
%2,5 Molibdik asit
karışımının %10
Sülfürik asit içindeki çözeltisi (h/h)

Sürükleme süresi : 45 dakika

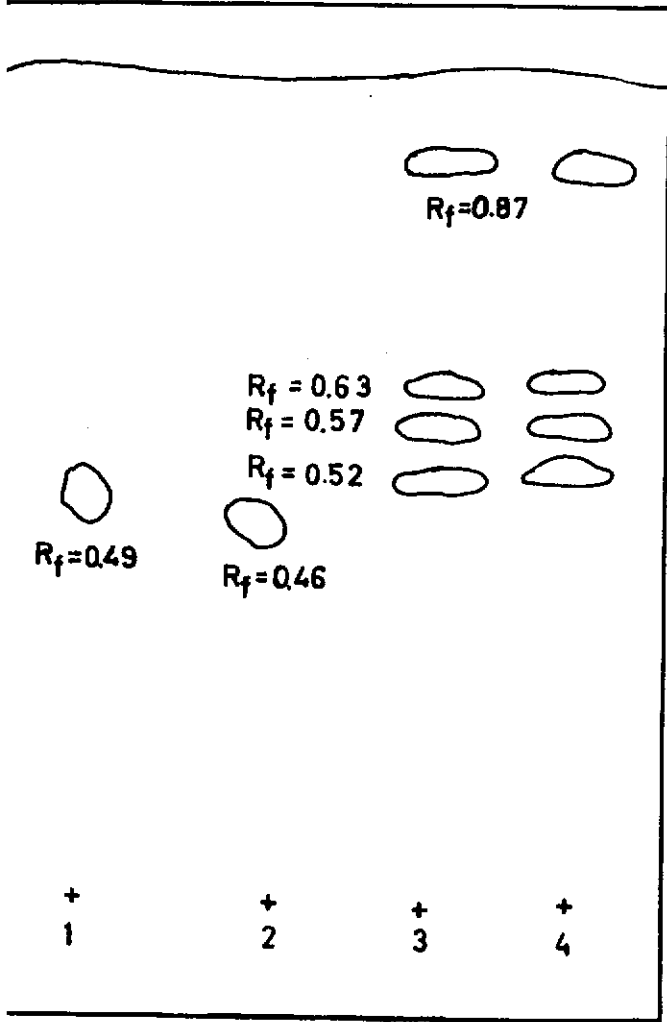
Sıcaklık : 20 °C

Kromatogram-4: Eritromisin ve Eritromisin Stearatın 6 N Hidroklorik Asitte 3 Saat Bekletilmiş Çözeltilerinde Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi

- 1- Eritromisin Baz Standart (Kloroformda 50 mg.ml^{-1} konsantrasyondaki çözeltileri)
- 2- Stearat Standart
- 3- Eritromisin Baz (6 N HCl asitteki 50 mg.ml^{-1} konsantrasyonda)
- 4- Eritromisin Stearat (3 saat bekletilmiş çözeltileri)

Numuneler 5 μl tatbik edilmiştir.

Eritromisin bazın ve eritromisin stearatın pH 1,2 hidroklorik asitdeki 20 mg 10 ml⁻¹ konsantrasyondaki çözeltileri harırlanmıştır. Laboratuvar şartlarında 1 saat bekletildikten sonra lınan numuneler, ITK'de parçalanma ürünlerinin teşhisi için sikajel HF₂₅₄ kaplı plaklara tatbik edilmiştir.



Adsorban: Slikojel HF₂₅₄

Çözücü Sistemi: Etilasetat-Etanol-
NH₃ ile pH'sı 9.6
ya ayarlanmış olan
%15'lik Amonyum
Asetat (9:4:8)

Reaktif: Anisaldehit Etanol-
Sülfürik asit (1:9:1)

Sürükleme süresi : 60 dakika

Sıcaklık : 20 °C

Tomatogram-5: pH 1,2 Hidroklorik Asit İçinde 1 Saat Bekletilmiş Eritromisin Baz ve Eritromisin Stearatın Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi

Eritromisin Baz Standart	(Kloroformda 20 mg.10 ml ⁻¹ konsantrasyondaki çözeltileri)
Eritromisin Stearat Standart	
Eritromisin Baz	(pH 1,2 HCl asit içinde 20 mg.10ml ⁻¹ konsantrasyondaki 1 saat bekletişlim çözeltileri)
Eritromisin Stearat	

Numuneler 4 µl tatbik edilmiştir. Eritromisin baz kahverengi-viole, eritromisin stearat viole renkte lekeler vermişlerdir. Eritromisin ve eritromisin stearatın parçalanma ürünlerine ait lekeler ise, açık ve koyu viole, sarı yeşil ve siyah renklerden oluşmaktadır.

III.1.3.2. Infra Red (IR) Spektrumu

Eritromisin stearat, eritromisin baz, eritromisin A, B ve C'nin IR spektrumları sırasıyla Şekil 13-17'de verilmiştir.

III.1.3.3. Ultra Viole (UV) Spektrumu

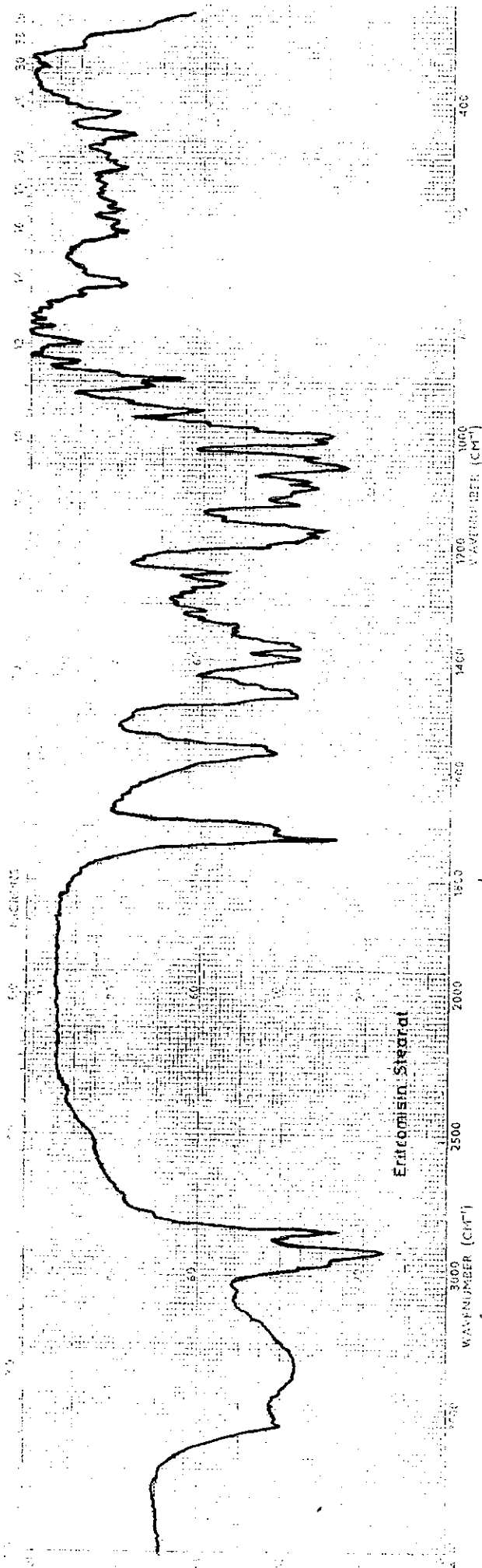
UV analizleri Bölüm II.2.1.3.3. de anlatıldığı gibi yapılmış ve Şekil 18'de verilmiştir.

III.2. Değişik Seri İmalat Piyasa Tabletleri Üzerinde Yapılan Çalışmalar

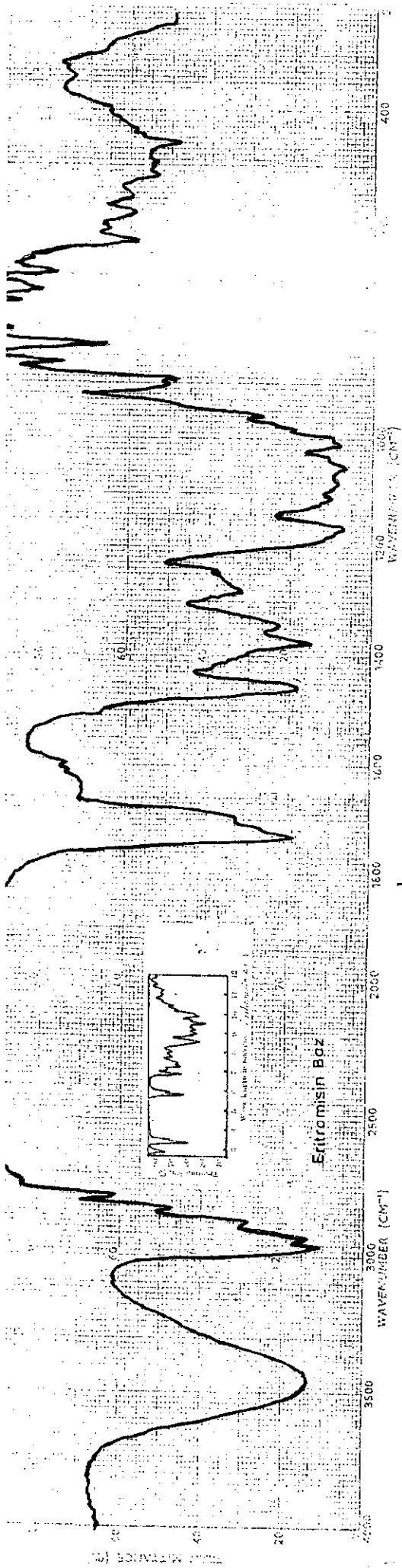
Piyasa tabletlerinde etken madde teşhisi, İTK, X-ışınları difraksiyonu ve UV spektroskopisi ile yapılmıştır. Daha sonra bu tabletlerde miktar tayini yapılarak, fiziksel kontrolleri ve çözünme kinetiği çalışmaları ile birlikte çözünme ortamları olan pH 1,2 ve pH 6 da tabletlerin parçalanma ürünleri incelenmiştir.

III.2.1. İTK. ile Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi

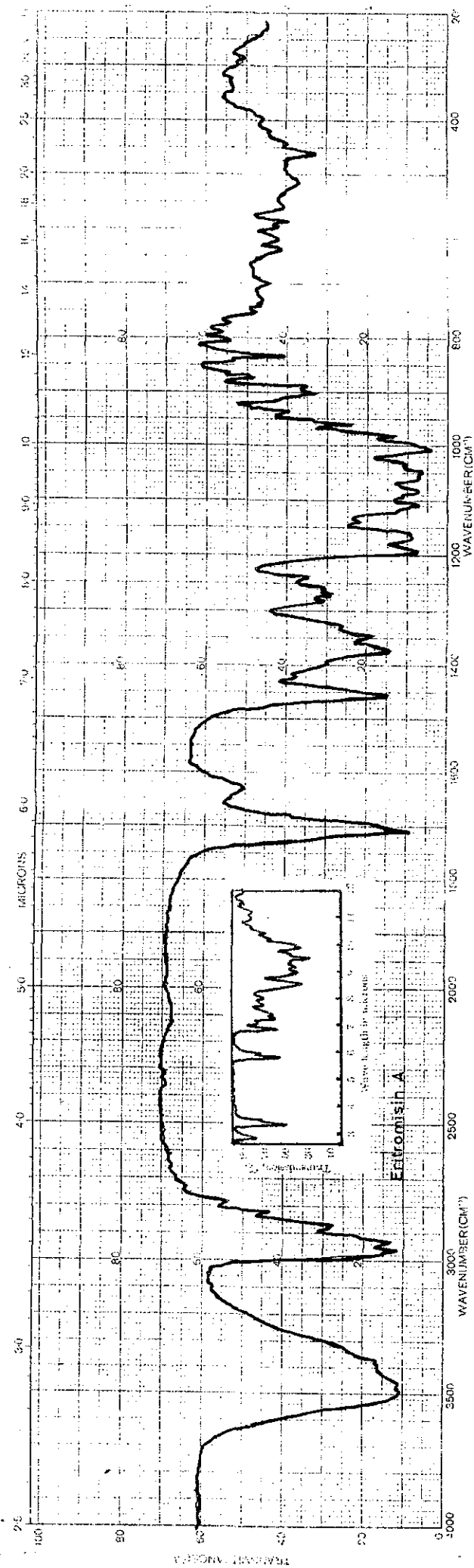
Çalışılan piyasa tabletlerinde Bölüm II.2.1.3.1.1 ve II.2.1.3.1.2'de anlatılan iki ayrı yöntem uygulanarak etken madde teşhisi yapılmıştır. Her iki sistemde de silikajel HF₂₅₄ kaplı plaklar kullanılmıştır. Birinci sistem için kromatogram 6'da ikinci sistem için kromatogram 7'de açıklamalar verilmiştir.



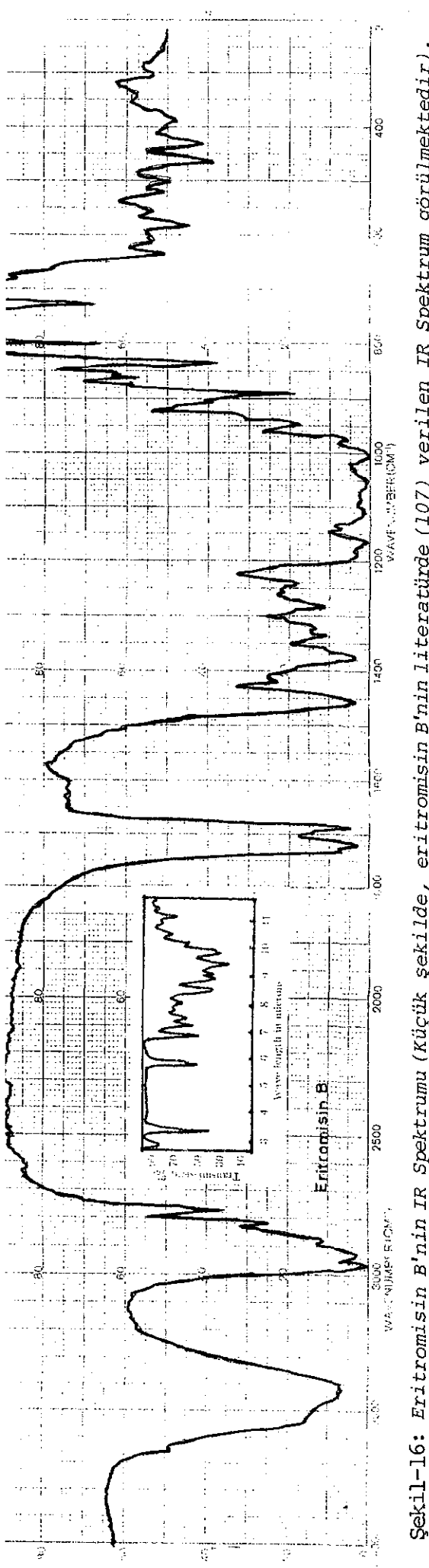
Şekil-13: Eritromisin Stearat'ın IR Spektrumu.



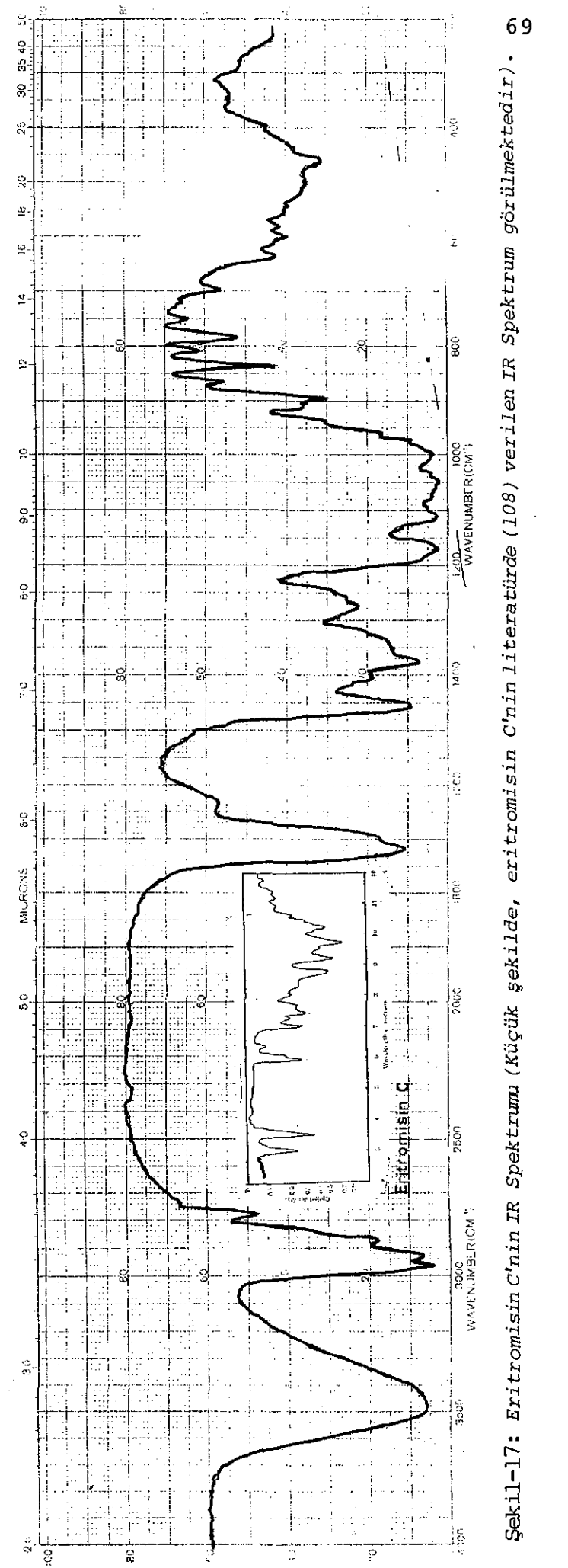
Şekil-14: Eritromisin Baz'ın IR Spektrumu. (Küçük şekilde eritromisinin literatürde (86) verilen IR spektrum görülmektedir).



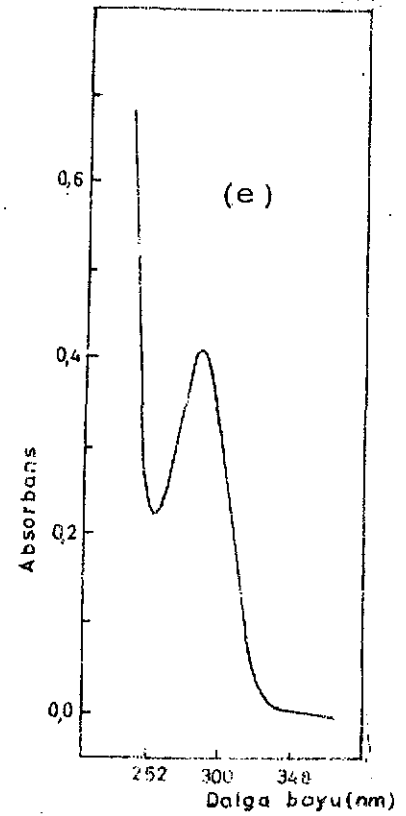
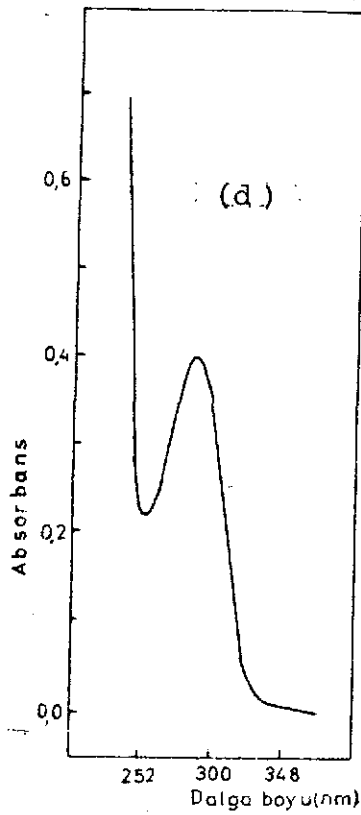
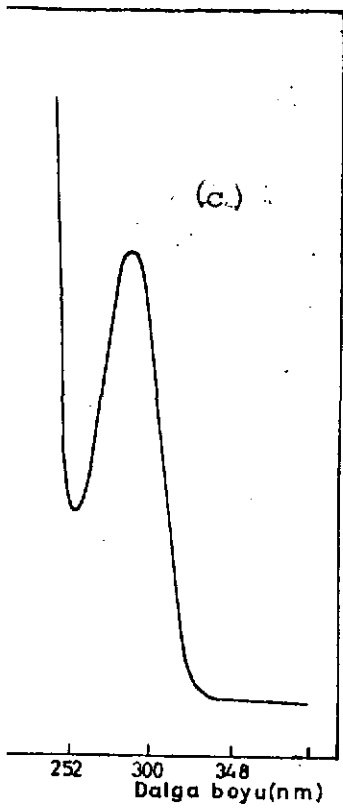
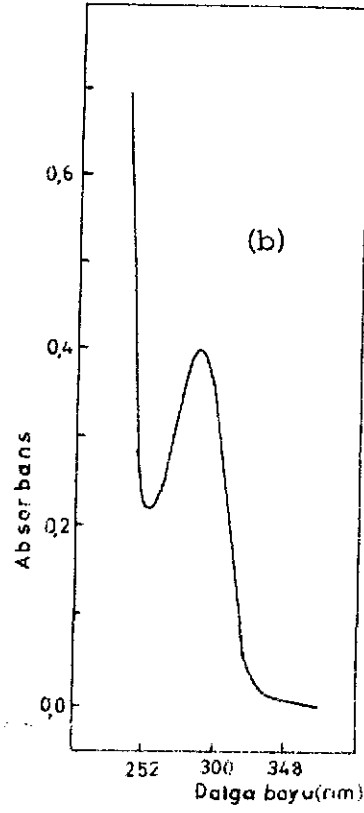
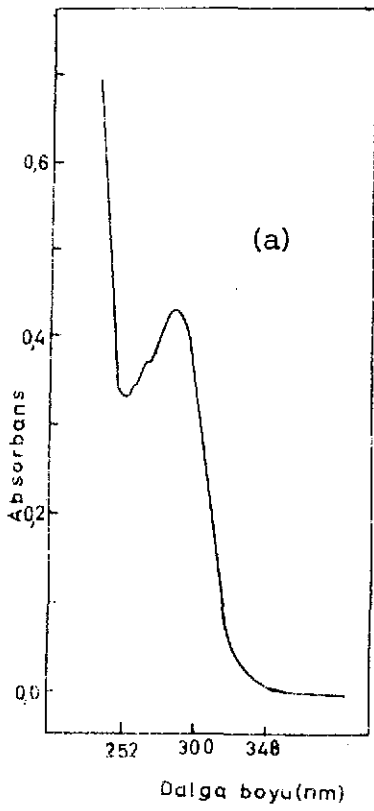
Şekil-15: Eritromisin A'nın IR Spektrumu. (Küçük şekilde, eritromisin A'nın literatürde (86) verilen IR spektrum görülmektedir).



Şekil-16: Eritromisin B'nin IR Spektrumu (Küçük şekilde, eritromisin B'nin literatürde (107) verilen IR Spektrum görülmektedir).



Şekil-17: Eritromisin C'nin IR Spektrumu (Küçük şekilde, eritromisin C'nin literatürde (108) verilen IR Spektrum görülmektedir).

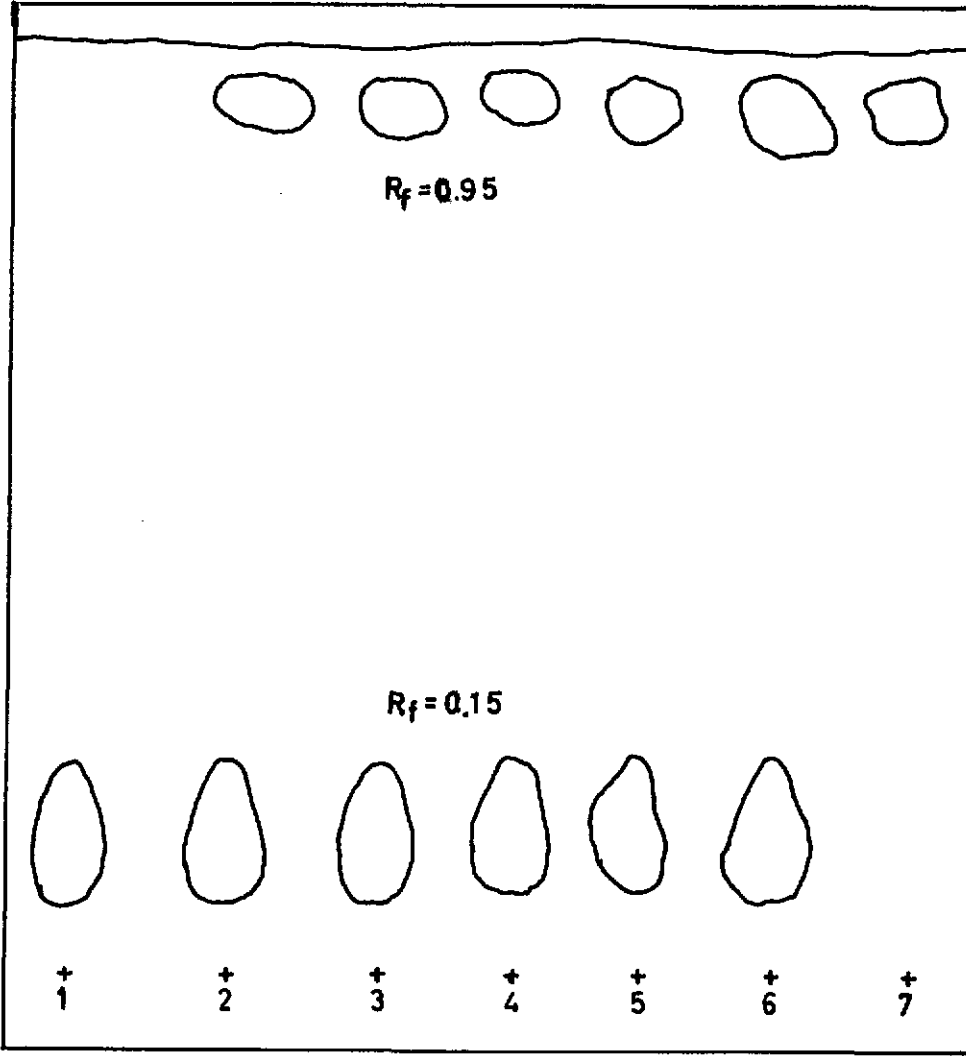


Şekil-18: Eritromisin baz, Stearat ve Polimorflarının (Metanoldeki 12 mg.ml^{-1} Konsantrasyondaki Çözeltilerinin) UV Spektrumları

a- Eritromisin Stearat
b- Eritromisin Baz
c- Eritromisin A

d- Eritromisin B
e- Eritromisin C

Çalışma şartları : 60 nm.dak^{-1} , $2,5 \text{ cm.dak}^{-1}$, $0,1 \text{ Volt}$).



Kromatogram-6: E_1, E_2, E_3, E_4 Kodlu Piyasa Tabletlerinde ITK ile Eritromisin Stearat Teşhisi

Adsorban : Silikajel HF₂₅₄

Çözücü Sistem : Kloroform-Metanol-Asetik asit (90:10:1)

Reaktif : 5 g Potasyum Dikromatın 100 ml %4 (h/h) Sülfürik asitteki çözeltisi.

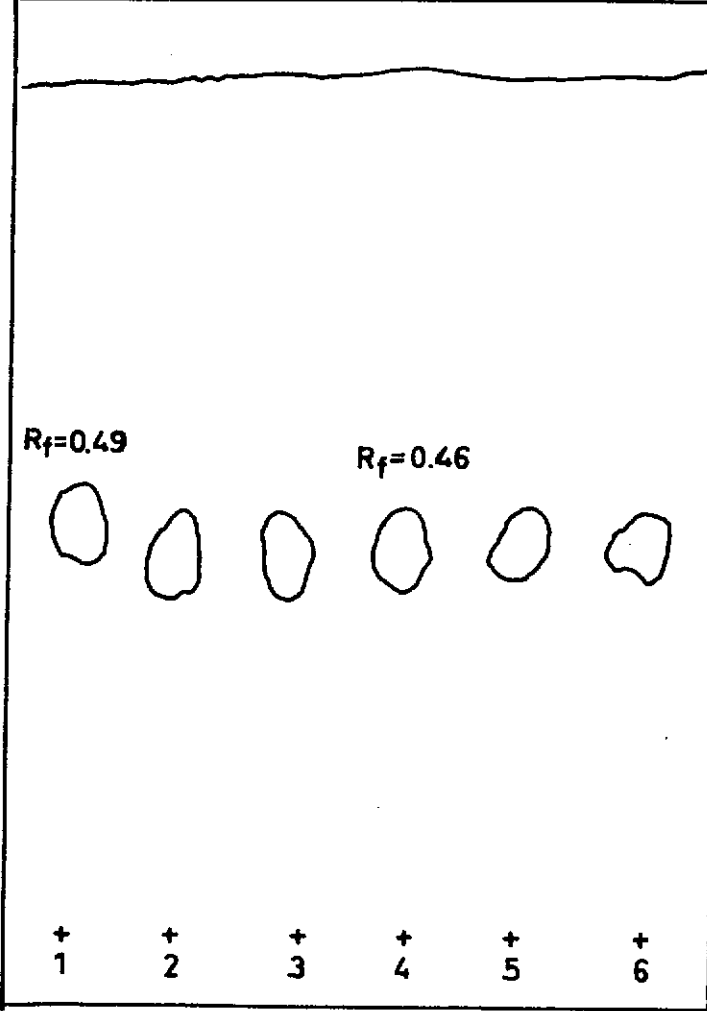
Sürüklenme süresi : 40 dakika

Sıcaklık : 22°C

Uygulama noktaları : 1- Eritromisin standart, 2- Eritromisin stearat standart, 3- E_1 kodlu tablet, 4- E_2 kodlu tablet, 5- E_3 kodlu tablet, 6- E_4 kodlu tablet, 7- Stearik asit, (Standart maddeler ve tabletler 50 mg.ml⁻¹, Stearik asit 20 mg.ml⁻¹ konsantrasyonda kloroformda çözülmüş ve 1 µl tatbik edilmiştir).

Lekeler koyu kahverengi renktedir.

Aşağıda verilen ikinci bir sistem kullanılarak da tabletlerde eritromisin stearatın teşhisi yapılmıştır. Eritromisin baz kahverengi-viole, eritromisin stearat standart ve tabletler viole renkte leke vermişlerdir.



Adsorban : Silikajel HF²⁵⁴

Çözücü Sistem: Etil asetat-

Etanol-NH₃ ile pH

9,6'ya ayarlanmış

Amonyum Asetat

(9:4:8)

Reaktif : Anisaldehit-Etanol-

Sülfürik asit (1:9:1)

Sürükleme süresi: 60 dakika

Sıcaklık : 19 °C

Kromatogram-7: E₁, E₂, E₃ ve E₄ kodlu Tabletlerde Eritromisin Stearat Teşhisi.

1- Eritromisin Baz Standart

2- Eritromisin Stearat Standart

3- E₁ kodlu Tablet

4- E₂ kodlu Tablet

5- E₃ kodlu Tablet

6- E₄ kodlu Tablet

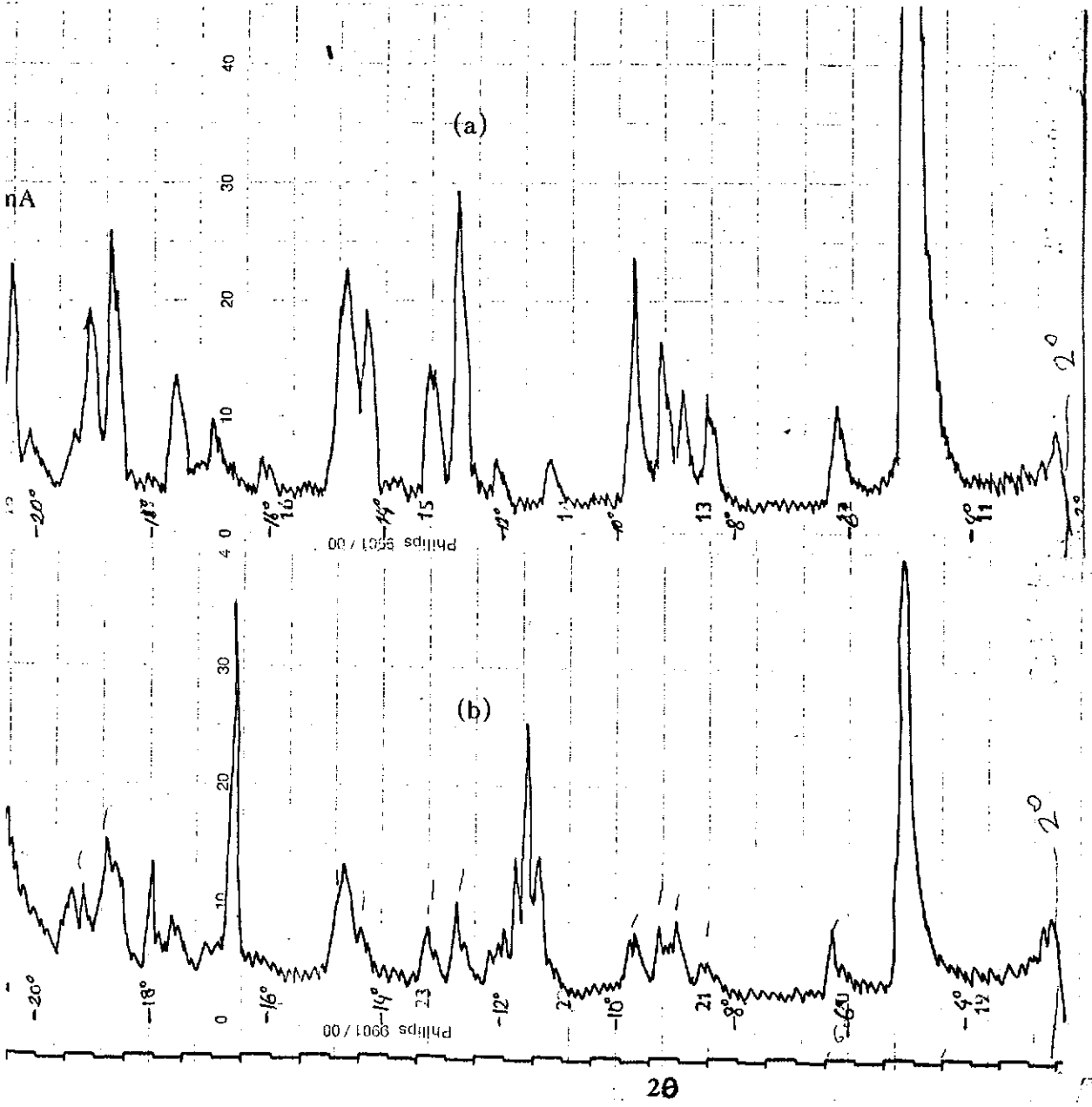
Kloroformda 20 mg.10 ml⁻¹ konsantrasyondaki çözeltilerden 4 µl tatbik edilmiştir.

III.2.2. X-Işınları Difraksiyonu ile Piyasa Tabletlerinde Eritromisin Stearat Teşhisi

Bölüm II.2.2.1.2'de anlatıldığı gibi çalışılmış olup, eritromisin stearat standarda ait X-ışını analizi ve piyasa tabletlerine ait X-ışını analizi sonuçları birlikte Şekil 19(a) ve 19(b)'de verilmiştir. 2θ (gelen X-ışını ile kristal yüzeyinden yansıyan ışın arasındaki açıdır. Kristallere özgü olarak değişir) = $5^\circ, 6^\circ, 9^\circ, 11^\circ, 13^\circ, 13.5^\circ, 14.5^\circ, 17^\circ, 19^\circ$ ve 20° 'de oluşan X-ışını difraksiyon pikleri kristal yüzeylerinden yansımalara ait olup (a) ve (b) spektrumunda, aynı açılarda pikler görülmektedir. Pik şiddetlerinin farklı oluşu kristallografik açıdan önemli değildir. Sonuçta her iki spektrumun uyum içinde olduğu görülmüştür.

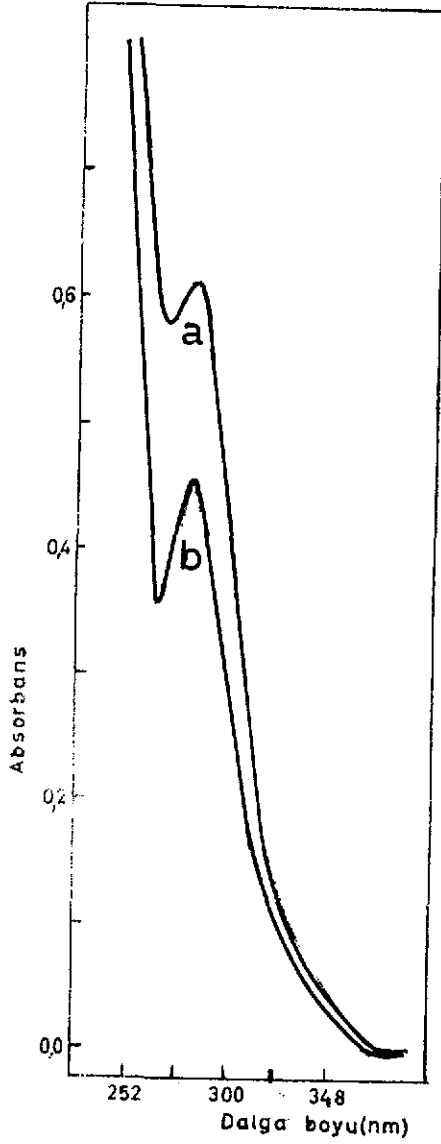
III.2.3. Ultra Virole (UV) Spektroskopisi Tabletlerinde Eritromisin Stearat Teşhisi

Bölüm II.2.2.1.3'de anlatıldığı gibi çalışılmıştır. Eritromisin stearat içeren tabletlerin UV spektrumu ile, eritromisin stearat standardın UV spektrumunun uyum içinde olduğu Şekil 20'de görülmektedir.



Şekil-19: Eritromisin Stearat Standart (a) ve Eritromisin Stearat İçeren Piyasa Tabletlerinin (b) X-Işını Difraksiyon Spektrumu.

(Tarama hızı $2,5 \text{ cm.dak}^{-1}$ Gonyometre hızı $2^{\circ}.\text{dak}^{-1}$ Cu K_{α} Ni Filtre).



Şekil-20: Eritromisin Stearat İçeren Tabletlerin (a)
 (20 mg.ml^{-1}), Eritromisin Stearat Standardın (b)
 (12 mg.ml^{-1}) Metanoldeki Çözeltilerinin UV Spektrumları
 (Alette çalışma şartları 60 nm.dak^{-1} , $2,5 \text{ cm}$, dak^{-1} , $0,1 \text{ Volt}$).

III.2.4. Tabletlerdeki Eritromisin Stearat Miktar Tayin Yöntemleri

Ayrı imalat serilerinden alınan piyasa tabletlerinde etken madde miktar tayini için iki ayrı yöntem kullanılmış ve sonuçlar karşılaştırılmıştır.

III.2.4.1. İbrahim-El Sebai Yöntemi ile Miktar Tayini

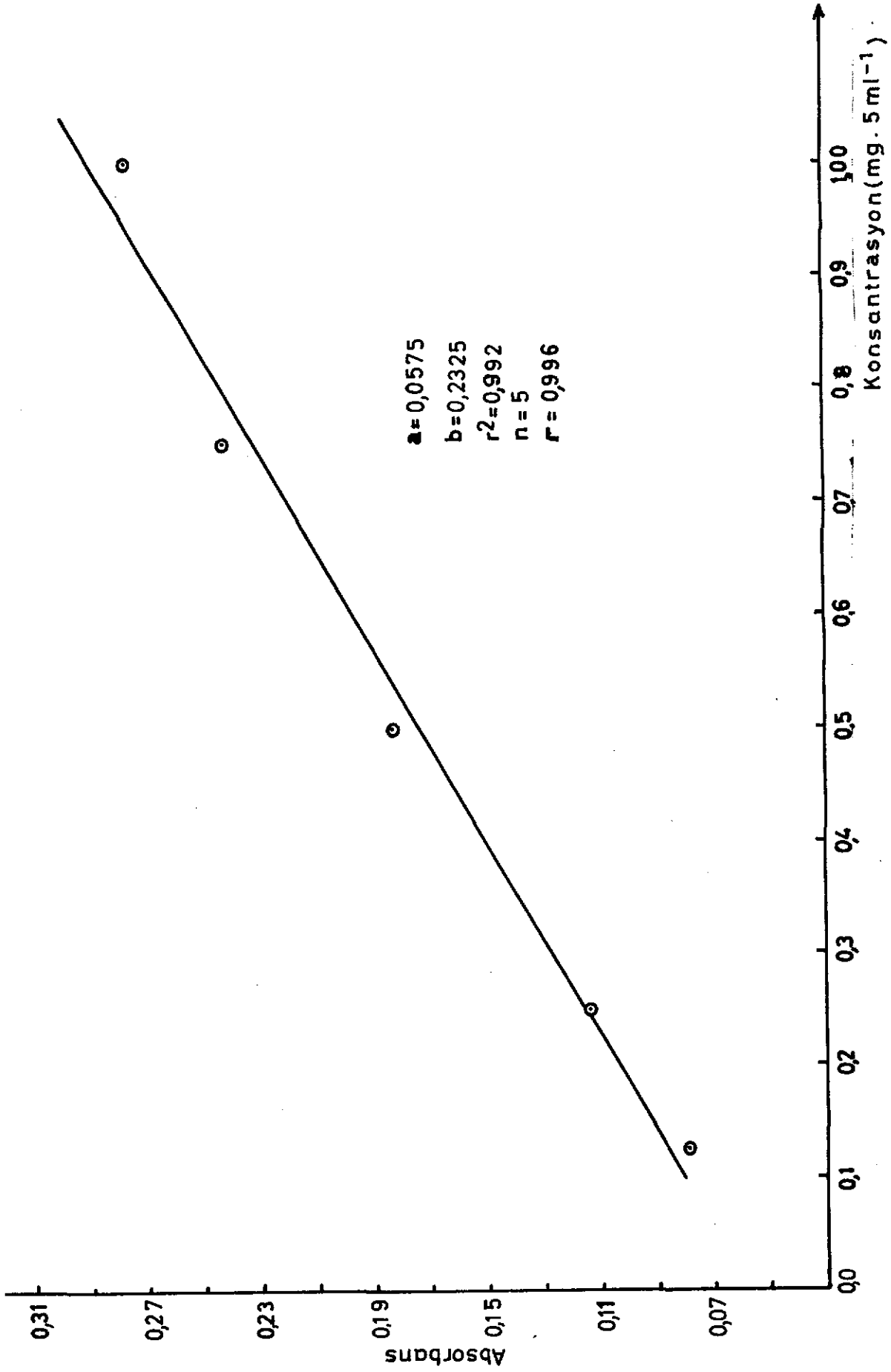
Bölüm II.2.2.2.1.'de anlatılan yöntemle bulunan standart eğri değerleri ve tabletlerde yapılan miktar tayinlerine ait sonuçlar Tablo 4 ve 5'de, standart eğri ise Şekil 21'de verilmiştir. Ayrıca miktar tayini yapılan her tablette parçalanma Bölüm II.2.1.3.1.2'de açıklanan İTK ile incelenmiştir. Sonuçlar yine Tablo 5 üzerinde ve Kromatogram 7'de gösterilmiştir.

III.2.4.2. Fosfat Tamponunda (pH 6) Miktar Tayini

Bölüm II.2.2.2.2.'de anlatılan yöntemle tabletlerde eritromisinin miktar tayini yapılmıştır. Miktar tayinine ait sonuçlar Tablo 6,7'de, standart eğri ise Şekil 22'de verilmiştir. Ayrıca miktar tayini yapılan her tablette parçalanma incelenmiş olup sonuçlar Tablo 7 ve Kromatogram 8'de görülmektedir.

Tablo - 4: İbrahim-El Sebai (97) Yöntemi Kullanılarak Elde Edilen Bulgular

Konsan- trasyon mg.5ml ⁻¹	Optik Yoğunluk Değerleri										Ortalama \bar{Y}	Standart Sapma ±	Standart Hata ±	Varyasyon Katsayısı
	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀				
0,125	0,069	0,059	0,076	0,085	0,087	0,081	0,090	0,087	0,078	0,075	0,079	0,0095	0,0030	12,039
0,250	0,111	0,106	0,114	0,118	0,112	0,108	0,123	0,116	0,128	0,119	0,115	0,0067	0,0021	5,887
0,500	0,178	0,176	0,190	0,179	0,190	0,185	0,191	0,187	0,176	0,187	0,184	0,0060	0,0019	3,285
0,750	0,235	0,237	0,230	0,250	0,243	0,247	0,247	0,245	0,248	0,251	0,243	0,0070	0,0022	2,881
1,000	0,277	0,290	0,272	0,275	0,276	0,291	0,272	0,279	0,276	0,273	0,278	0,0069	0,0021	2,482



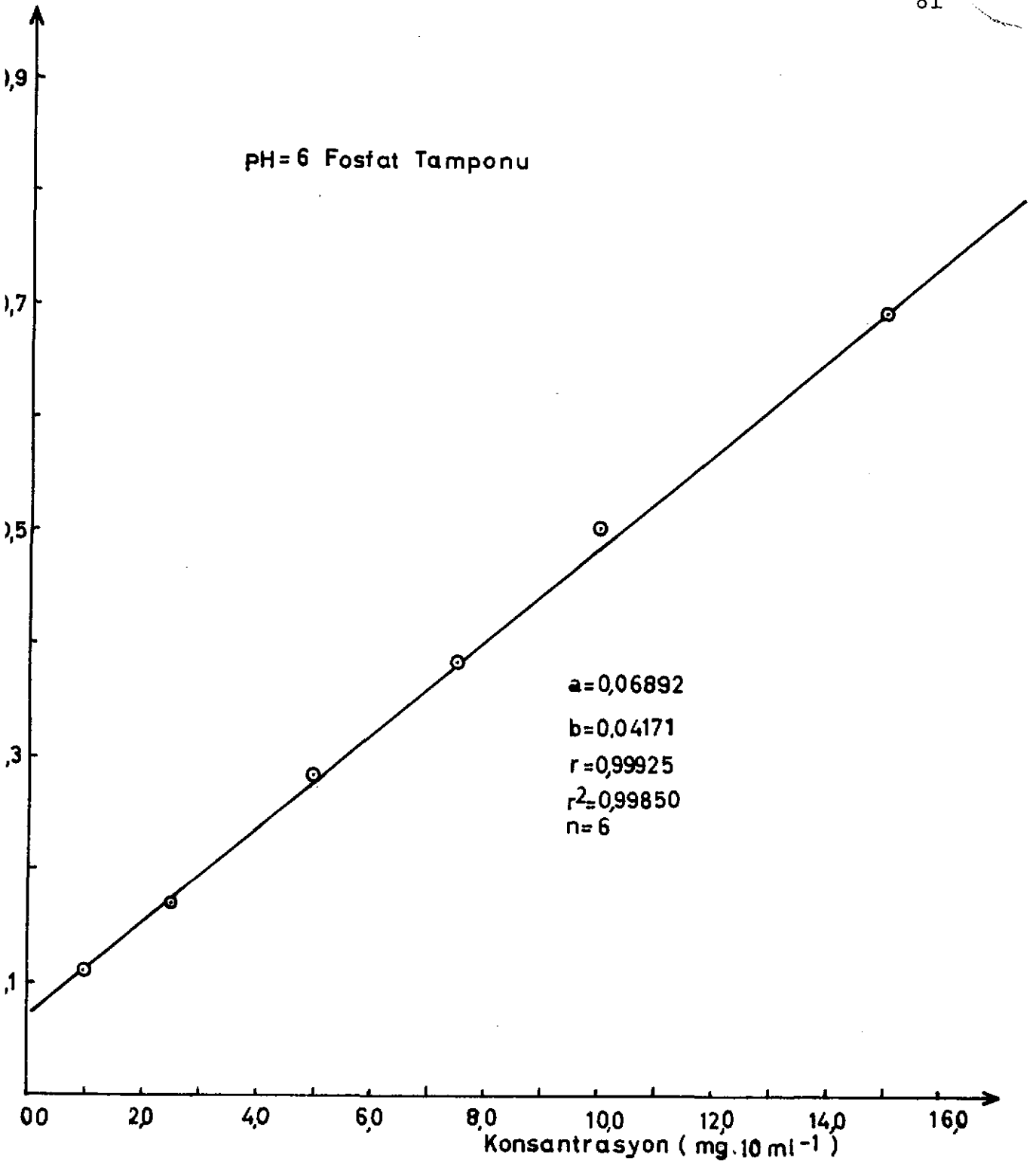
Şekil-21 : İbrahim-El Sebai Yöntemi ile Hazırlanan Standart Eğri
(Her nokta 10 deneyin ortalamasına aittir).

Tablo-5: Tabletlerde İbrahim-El Sebai'nin Yöntemi ile Miktar Tayinine Ait Bulgular ve
(n = 6) Parçalanmanın İnce Tabaka Kromatografisi (ITK) ile İncelenmesi

Kod No	Tabletlerde Kayıtlı Miktar (mg)	Tayin Sonuçları					ITK Bulguları
		Tayin Sonucu Bulunan Ortalama Miktar (mg)	Standart Sapma S (±)	Standart Hata $\bar{Sx}(\pm)$	Varyasyon Katsayısı V_k	% Eritromisin	
E ₁	250	249	3.4	1.7	1.3	99.6	Parçalanma yok
E ₂	250	240	11.4	5.7	4.7	96.0	Parçalanma yok
E ₃	500	473	4.9	2.4	1.0	94.6	Parçalanma yok
E ₄	500	464	9.7	4.8	2.1	92.8	Parçalanma yok

Tablo-6 : Fosfat Tamponunda (pH 6) Miktar Tayin Yöntemi için Elde Edilen Bulgular.

Konsan- trasyon mg.10ml ⁻¹	Optik Yoğunluk Değerleri										Y Ortalama	Standart Sapma +	Standart Hata +	Varyasyon Katsayısı
	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅	Y ₆	Y ₇	Y ₈	Y ₉	Y ₁₀				
1,00	0,106	0,111	0,106	0,110	0,111	0,108	0,112	0,109	0,108	0,112	0,109	0,0022	0,0007	2,0706
2,50	0,171	0,169	0,165	0,170	0,175	0,163	0,170	0,168	0,164	0,170	0,168	0,0036	0,0011	2,1535
5,00	0,282	0,287	0,289	0,290	0,279	0,277	0,285	0,275	0,276	0,277	0,282	0,0056	0,0017	2,0154
7,50	0,377	0,382	0,375	0,376	0,385	0,378	0,385	0,377	0,378	0,379	0,379	0,0035	0,0011	0,9451
10,00	0,505	0,495	0,502	0,498	0,503	0,505	0,495	0,508	0,496	0,506	0,501	0,0049	0,0015	0,9775
15,00	0,683	0,683	0,687	0,692	0,686	0,690	0,687	0,691	0,680	0,684	0,686	0,0038	0,0012	0,5666



Şekil - 22: *Eritromisin Stearatın Fosfat Tamponunda (pH 6)*
Hazırlanmış Standart Eğrisi
(Her nokta 10 deneyin ortalamasına aittir).

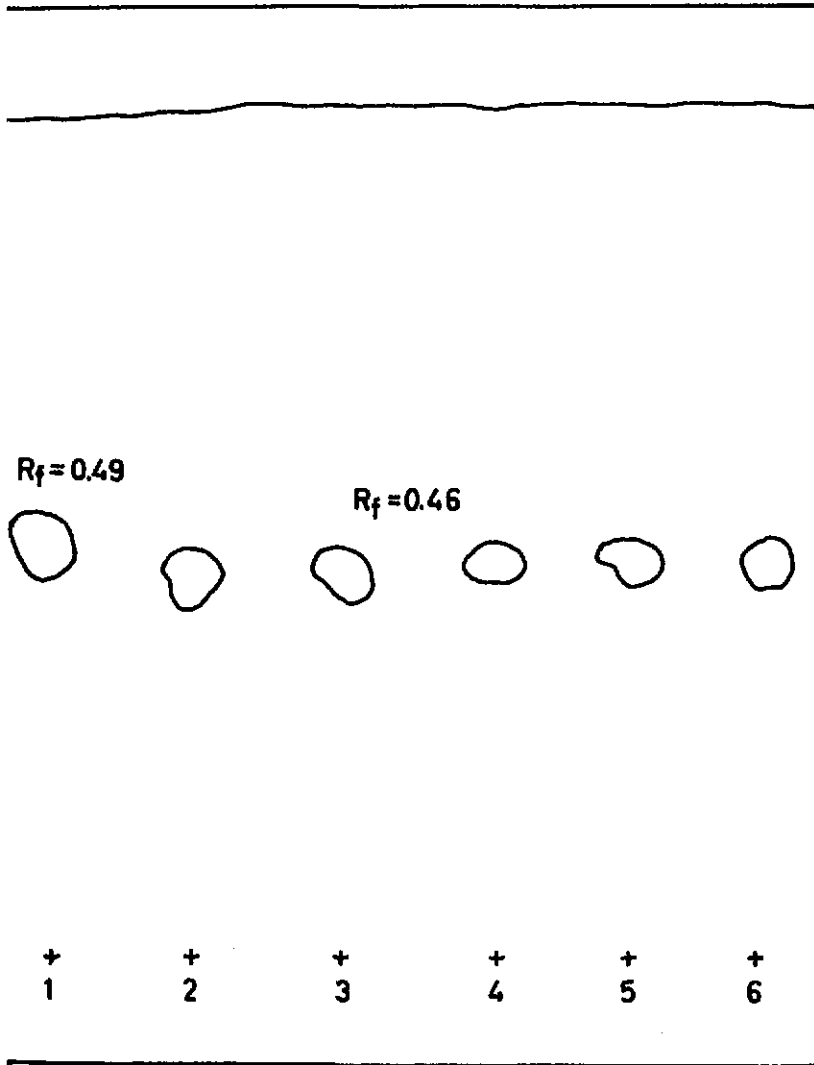
Tablo - 7: Tabletlerde, Fosfat Tamponunda (pH 6) Miktar Tayinine Ait Bulgular ve Parçalanmanın

İnce Tabaka Kromatografisi (ITK) ile incelenmesi

Kod No	Tabletlerde Kayıtlı Miktar (mg)	Tayin Sonuçları				ITK Bulguları	
		Tayin Sonucu Bulunan Ortalama Miktar (mg)	Standart Sapma S (±)	Standart Hata \overline{Sx} (±)	Varyasyon Katsayısı V_k		% Eritromisin
E ₁	250	267	7.5	3.0	2.8	106.8	Parçalanma yok
E ₂	250	257	3.3	1.3	1.2	102.8	Parçalanma yok
E ₃	500	543	14.7	6.0	2.7	108.6	Parçalanma yok
E ₄	500	548	11.0	4.5	2.0	109.6	Parçalanma yok

II.2.5. Tabletlerde Eritromisin Stearatın Parçalanma Ürünlerinin İncelenmesi

(pH 6) Çözünme hızı çalışmasında 2 saat sonunda ortamdan alınan numuneler, İTK'de parçalanma ürünlerinin teşhisi için silikajel HF₂₅₄ kaplı plakalara 10 µl tatbik edilmiştir. (Kromatogram-8) Standart maddelerin kloroformdaki çözeltileri kullanılmıştır.



Adsorban: Silikajel HF₂₅₄

Çözücü Sistem: Etilasetat-
Etanol-NH₃ ile
pH'sı 9,6 ya ayar-
lanmış olan %15
lik Amonyum Asetat
(9:4:8).

Reaktif: Anisaldehit-Etanol-
Sülfürik Asit
(1:9:1).

Sürüklenme süresi: 60 dakika

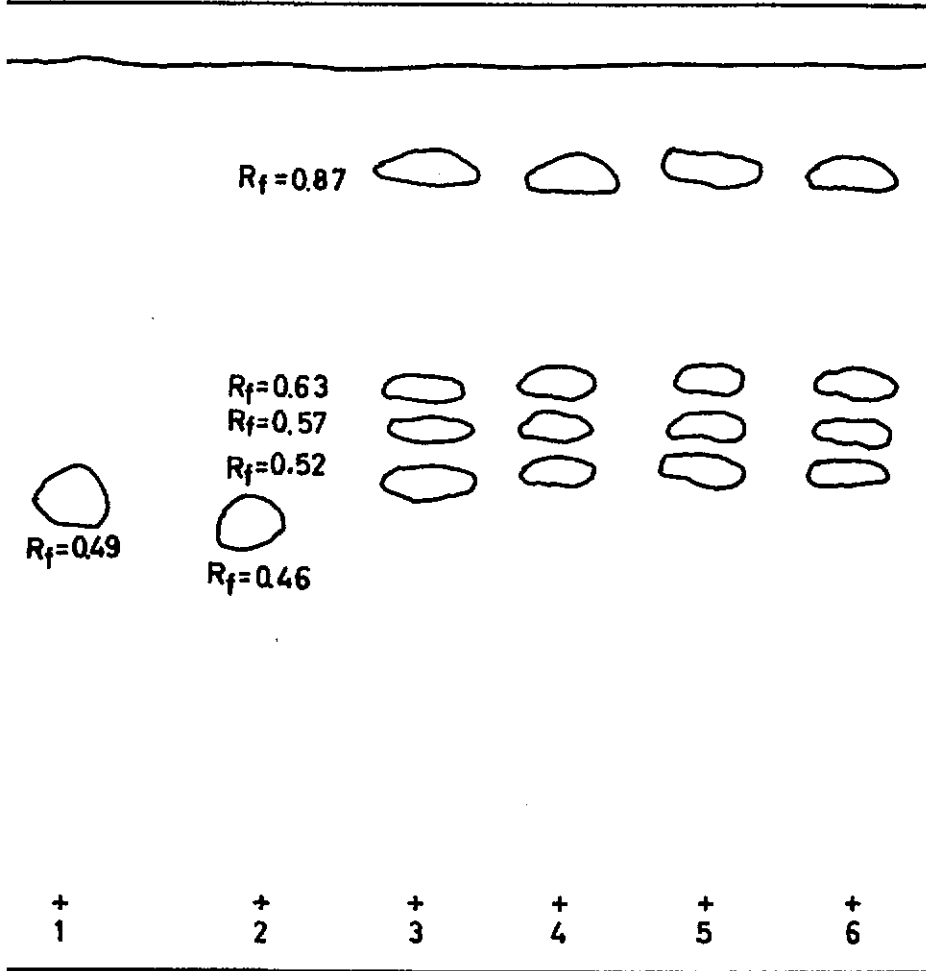
Sıcaklık : 19 °C

Kromatogram-8: pH 6 Çözünme Ortamında Eritromisin, Eritromisin Stearat ve Eritromisin Stearat İçeren E₁, E₂, E₃ ve E₄ Kodlu Piyasa Tabletlerinde Parçalanma Ürünlerinin İTK ile İncelenmesi,

- 1- Eritromisin Baz Standart
- 2- Eritromisin Stearat Standart
- 3- E₁ Kodlu Tablet
- 4- E₂ Kodlu Tablet
- 5- E₃ Kodlu Tablet
- 6- E₄ Kodlu Tablet

Numunelerden 10 µl tatbik edilmiştir. Eritromisin baz kahverengi-viole, diğer lekeler ise viole renktedir.

Çözünme kinetiği çalışmaları 1 saat sonunda ortamdan pH 1.2) alınan örneklerde parçalanma ürünlerinin teşhisi için silikajel HF₂₅₄ kaplı plaklara 10 µl tatbik edilmiştir. (Kromatogram-9) standart maddelerin kloroformdaki çözeltileri kullanılmıştır.



Adsorban: Silikajel

HF₂₅₄

Çözücü sistemi: Etilasetat-Etanol-NH₃ ile pH'sı 9.6 ya ayarlanmış olan %15 lik Amonyum Asetat (9:4:8)

Reaktif: Anisaldehit-Etanol-Sülfürik Asit (1:9:1).

Sürüklenme süresi:

60 dakika

Sıcaklık : 21 °C

Kromatogram-9: pH 1.2 Çözünme Ortamında 1 Saat Tutulan Eritromisin, Eritromisin Stearat ve Eritromisin Stearat İçeren E₁, E₂, E₃ ve E₄ Kodlu Piyasa Tabletlerinin Parçalanma Ürünlerinin İTK ile İncelenmesi.

- 1- Eritromisin Baz Standart
- 2- Eritromisin Stearat Standart
- 3- E₁ Kodlu Tablet
- 4- E₂ Kodlu Tablet
- 5- E₃ Kodlu Tablet
- 6- E₄ Kodlu Tablet

Numunelerden 10 µl tatbik edilmiştir. Eritromisin baz kahverengi-viole, eritromisin stearat viole renkte lekeler vermişlerdir. Tabletlerdeki eritromisin parçalanma ürünlerine ait lekeler ise açık ve koyu viole, sarı, yeşil ve siyah renklerden oluşmaktadır.

III.2.6. Tabletlerde Fiziksel Kontroller

Bu bölümde eritromisin stearat piyasa tabletleri üzerinde yapılan fiziksel kontrollere ait bulgular verilmiştir.

III.2.6.1. Çap-Kalınlık Kontrolü

Çalışılan E_1 , E_2 kodlu tabletler klasik tablet şeklinde ve bombeli, E_3 , E_4 kodlu tabletler ise oval ve bombelidir. Tabletlerin yüzey alan hesabı $Q = 2\pi(r.H + r^2 + h^2)$ formülü (109) ile yapılmıştır.

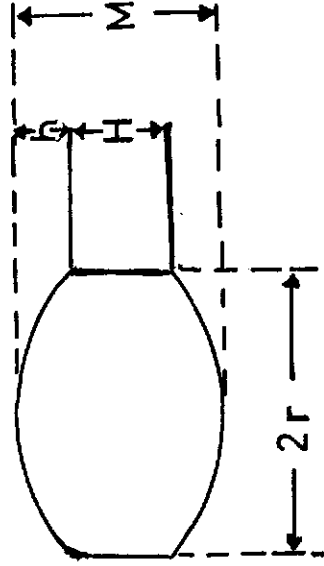
H: Tabletlerin kalınlığını, 2r: büyük çapı, r: çapı göstermektedir. Formüldeki küçük h ise şu formül ile hesaplanarak yerine konmaktadır $h = \frac{M - H}{2}$ buradaki M: Tabletlerin küçük çapını göstermektedir. Bilgi işlem verileri için gerekli olan alan hesabını yapabilmek için tabletlerin çap ve kalınlıkları ölçülmüştür. Yüzey alan hesabının güvenilir olması için her seride 10'ar tabletin kompas ile çap-kalınlıkları ölçülmüştür. Ortalama değerler ve bu değerlerin standart sapması (S), Standart hatası (S_x) ve Varyasyon Katsayısı (V_k) Tablo 8'de verilmiştir.

III.2.6.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

Bölüm II.2.2.4.2'de bildirilen yöntemle göre yapılan ağırlık sapması kontrolüne ait sonuçlar Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo-8: Piyasa Tabletlerinin Çap-Kalınlık ve yüzey Alanı Bulguları (n = 10)

Kod No	Çap (cm)				Kalınlık (cm)		Çap/Kalınlık		Yüzey Alanı (cm ²)
	Küçük Çap (cm) (M)	S (±)	S \bar{x} (±)	Büyük Çap (cm) (2r)	S (±)	S \bar{x} (±)	Küçük Çap/Kalınlık	Büyük Çap/Kalınlık	
E ₁	0.60	0.003	0.001	1.30	0	0	1.66	3.61	4.21
E ₂	0.58	0.006	0.002	1.30	0.003	0.001	1.61	3.61	4.20
E ₃	0.90	0.004	0.001	1.93	0	0	1.96	4.19	8.94
E ₄	0.90	0.005	0.001	1.94	0.003	0.001	2.04	4.41	8.92



Tablo - 9: E_1, E_2, E_3, E_4 Kodları ile Gösterilen Piyasa Tabletlerinde Ağırlık Sapması Bulguları (n = 10)

Kod No	Ortalama Ağırlık (g)	S (\pm)	$S\bar{x}$ (\pm)	V_k
E_1	0.775	0.0096	0.0030	1,2468
E_2	0.778	0.0122	0.0038	1,5733
E_3	1.121	0,0075	0.0023	0,6749
E_4	1.115	0.0108	0.0034	0,9762

III.2.6.3. Sertlik Kontrolü

Her seriden alınan 10 tablet üzerinde Monsanto sertlik ölçme aleti ile yapılan kontrol sonuçları Tablo 10'da verilmiştir.

III.2.6.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü

Roche Friabilatörü ile yapılan ufalanma-aşınma kontrolü sonuçları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo-10: E_1, E_2, E_3, E_4 Kodları ile Gösterilen Piyasa Tabletlerinde Sertlik ve Ufalanma-Aşınma Kontrollerine Ait Bulgular

Kod No	Sertlik Kontrolü				Ufalanma Aşınma (%)
	Ortalama Sertlik (kg)	S (\pm)	$S\bar{x}$ (\pm)	V_k	
E_1	5.33	0.75	0.30	14.12	0.037
E_2	5.87	0.74	0.30	12,73	0.025
E_3	5.21	0.57	0.23	11.07	0.031
E_4	4.98	0.61	0.24	12.27	0.032

III.2.6.5. Dağılma Zamanı Kontrolü

Bölüm II.2.2.4.5'de anlatıldığı gibi suni mide ortamında (pH 1.2) fosfat tamponunda (pH 6) ve suni barsak ortamında (pH 7.5) yapılan dağılma zamanına ait sonuçlar Tablo 11,12,13'de verilmiştir.

Tablo-11: Piyasa Tabletlerinde Suni Mide Ortamında (pH 1.2)
Dağılma Zamanına Ait Bulgular

Kod No	Dağılma Zamanı (Dakika)			
	\bar{X}	S (\pm)	$S\bar{X}$ (\pm)	V_k
E ₁	46.6	14.7	6.0	31.5
E ₂	51.6	11.6	4.7	22.6
E ₃	3.6	2.0	0.8	56.3
E ₄	4.3	1.0	0.4	23.8

Tablo-12: Piyasa Tabletlerinde Suni Barsak Ortamında (pH 7.5)
Dağılma Zamanına Ait Bulgular

Kod No	Dağılma Zamanı (Dakika)			
	\bar{X}	S (\pm)	$S\bar{X}$ (\pm)	V_k
E ₁	13.3	2.5	1.0	19.3
E ₂	14.6	0.5	0.2	32.5
E ₃	2.5	0.8	0.3	33.4
E ₄	2.2	0.9	0.4	44.6

Tablo-13: Piyasa Tabletlerinde Fosfat Tamponunda (pH 6)

Dağılma Zamanına ait Bulgular

Kod No	Dağılma Zamanı (Dakika)			
	\bar{X}	S (\pm)	\bar{Sx} (\pm)	V_k
E ₁	14.3	1.2	0.4	8.4
E ₂	14.3	1.0	0.4	7.2
E ₃	2.6	0.5	0.2	19.3
E ₄	2.5	0.5	0.2	21.9

III.2.6.6. Çözünme Kinetiği Kontrolü

Bu bölümde eritromisin stearat içeren piyasa tabletlerinde suni mide ortamında (pH 1.2) ve fosfat tamponunda (pH 6) yapılan çözünme kinetiği çalışmalarının bulguları ve istatistiksel değerlendirmeleri yer alacaktır.

III.2.6.6.1. Çözünme Kinetiği

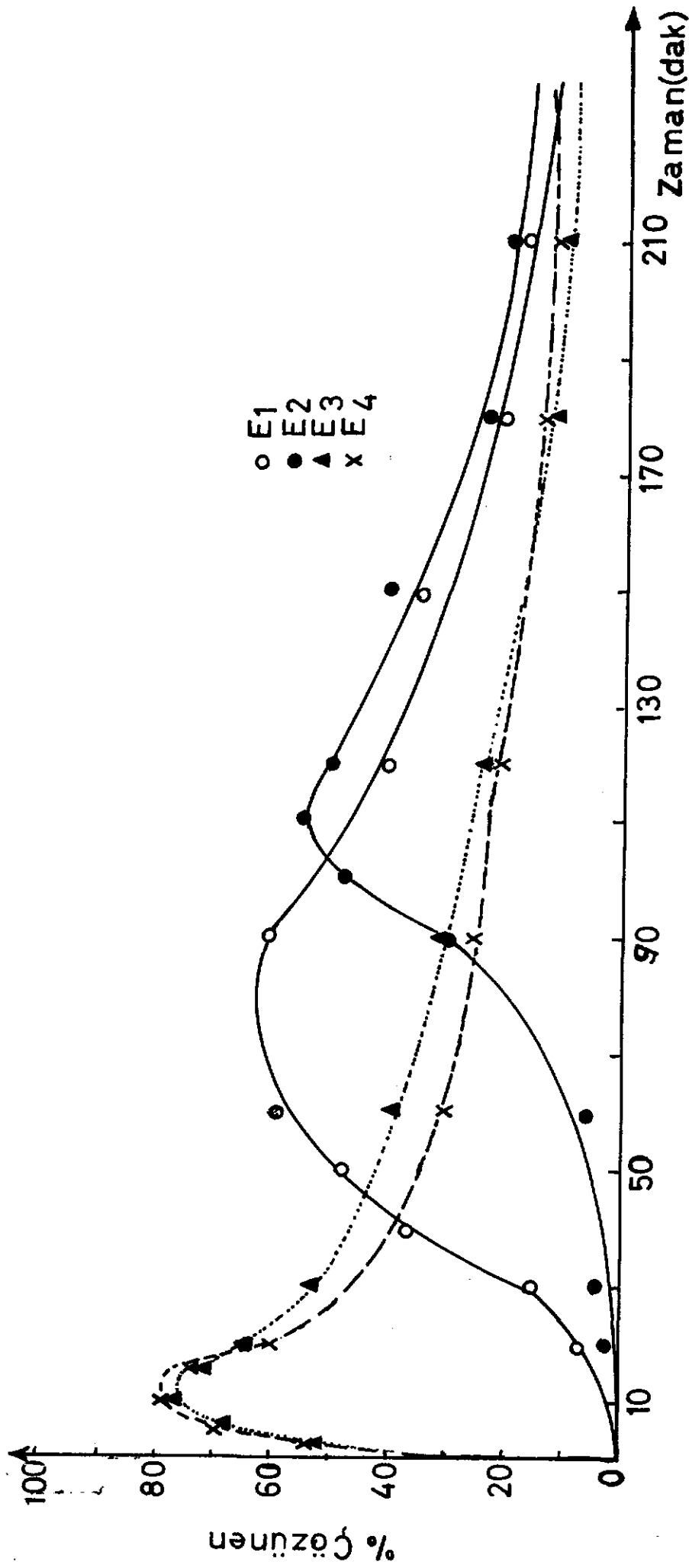
Bölüm II.2.2.5.1'de açıklanan Poole sistemi kullanılarak çözünme hızı çalışılan E₁ ve E₂ kodlu tabletler 250'şer mg, E₃ ve E₄ kodlu tabletler ise 500'er mg eritromisine eşdeğer, eritromisin stearat içermektedir.

Suni mide ortamında (pH 1.2) elde edilen farklı sürelerde çözünen yüzde madde miktarları Tablo 14'de, zamana karşı yüzde çözünen madde grafiği ise Şekil 23'de verilmiştir.

Tablo-14: Suni Mide Ortamındaki (pH 1.2) Çözünme Hızı Çalışmasında Eritromisin Stearat İçeren

E_1, E_2, E_3 ve E_4 Kodlu Piyasa Tabletlerine ait Sonuçlar (n = 6)

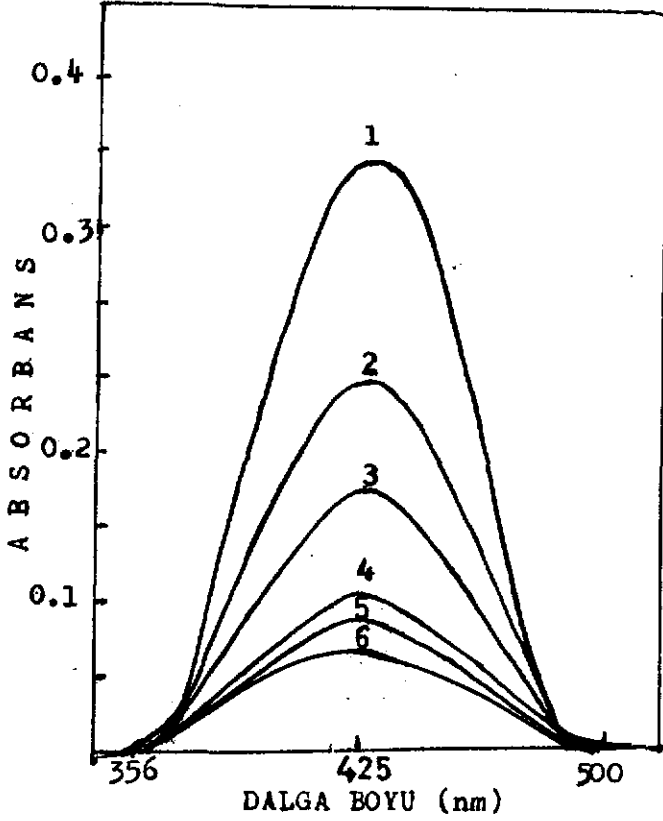
E_1			E_2			E_3			E_4						
Zaman Dak.	% Çözünen Madde	S (\pm)	\bar{Sx} (\pm)	Zaman Dak.	% Çözünen Madde	S (\pm)	\bar{Sx} (\pm)	Zaman Dak.	% Çözünen Madde	S (\pm)	\bar{Sx} (\pm)				
20'	6.74	2.62	1.07	20'	1.96	1.21	0.49	3'	53.24	1.10	0.44	3'	53.29	0.75	0.30
30'	14.28	1.80	0.73	30'	3.50	2.07	0.81	6'	68.67	0.99	0.40	6'	69.08	1.99	0.81
40'	36.92	3.19	1.30	60'	5.44	3.62	1.47	10'	78.77	1.04	0.42	10'	78.55	3.42	1.39
50'	47.70	5.02	2.04	90'	31.60	3.41	1.39	15'	72.92	3.17	1.29	15'	75.26	5.19	2.12
60'	59.60	2.15	0.87	100'	49.54	6.81	2.78	20'	64.42	2.35	0.98	20'	59.60	2.14	0.87
90'	60.64	3.21	1.31	110'	55.15	2.14	0.87	30'	54.32	2.03	0.83	30'	51.71	3.34	1.36
120'	40.15	1.66	0.68	120'	50.67	1.08	0.44	60'	40.51	1.05	0.43	60'	30.65	2.00	0.81
150'	34.77	2.00	0.81	150'	40.59	2.14	0.87	120'	24.04	2.01	0.82	120'	24.86	2.15	0.87
180'	21.83	3.17	1.29	180'	22.67	1.00	0.40	180'	12.88	0.89	0.36	180'	15.92	0.95	0.39
210'	17.52	1.10	0.45	210'	20.43	1.18	0.48	210'	11.29	1.91	0.78	210'	12.24	1.02	0.42



Şekil-23: Suni Mide Ortamında (pH 1.2) Eritromisin Stearat İçeren Tabletlerin Çözünme Kinetiklerinin Karşılaştırılması. (Her nokta 6 tavin Sonucunun Ortalamasıdır).

Kullanılan miktar tayini yöntemi üzerine parçalanma ürünlerinin etkisi araştırılmıştır. Bunun için eritromisin stearatın 1mg.ml^{-1} konsantrasyonda hidroklorik asit (pH 1,2) içindeki çözeltisi hazırlanmış ve bu çözeltilerden değişik zamanlarda alınan numunelerle miktar tayin yönteminde oluşturulan çözeltilerin UV spektrumları alınarak Şekil 24'de verilmiştir.

Fosfat tamponu (pH 6) ortamında elde edilen farklı sürelerde çözünen yüzde madde miktarları Tablo 15'de, zamana karşı yüzde çözünen madde grafiği ise Şekil 25'de verilmiştir.



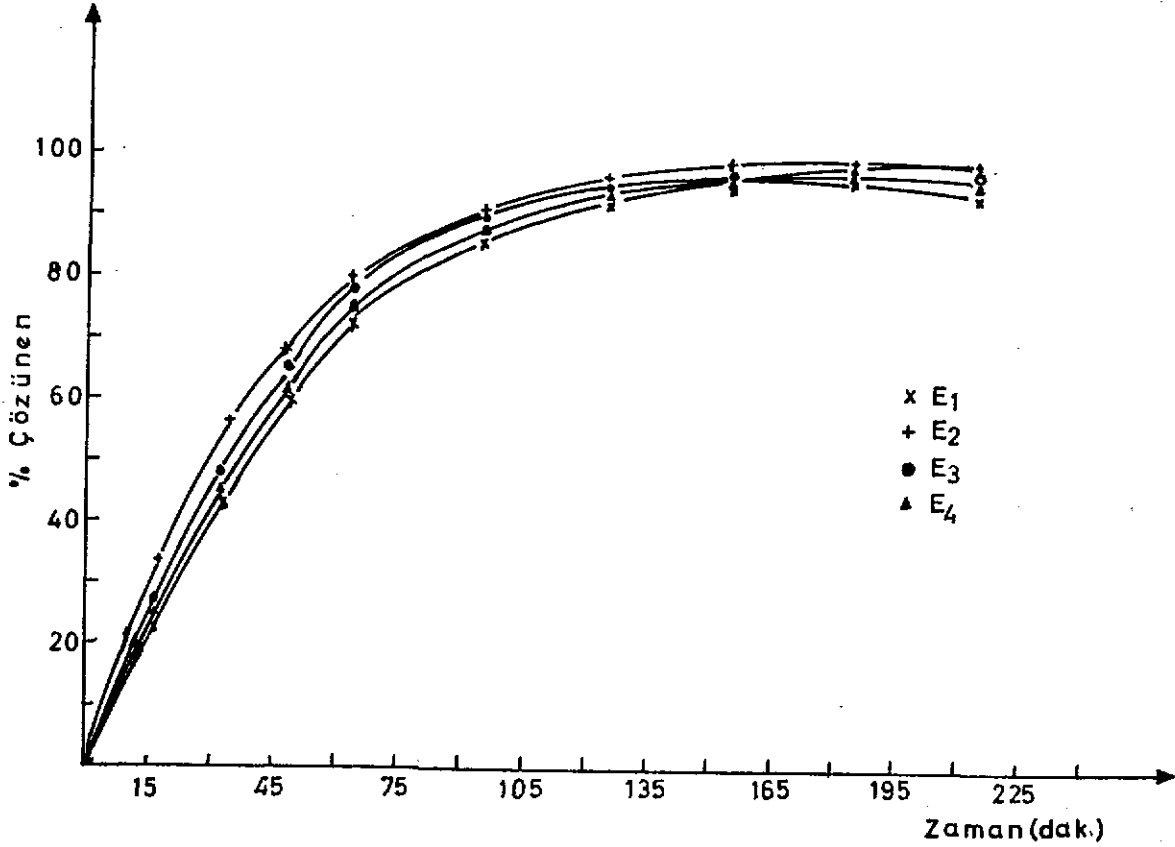
Şekil-24: Eritromisin Stearat Standardın Hidroklorik Asitde (pH 1,2) 1mg.ml^{-1} Konsantrasyondaki Çözeltisinden Alınan Numuneler ile Miktar Tayin Yönteminde Oluşturulan Çözeltilerin Spektrumları.

- 1- t = 0 anında
- 2- t = 20 dakika
- 3- t = 40 dakika
- 4- t = 60 dakika
- 5- t = 90 dakika
- 6- t = 120 dakika

Tablo-15: Fosfat Tamponunda (pH 6) Yapılan Çözünme Hızı Çalışmasında Eritromisin Stearat İçeren E₁, E₂, E₃ ve E₄ Kodlu Piyasa Tabletlerine ait Sonuçlar (n = 6)

Zaman Dak.	E ₁			E ₂			E ₃			E ₄		
	% Çözünen Madde	S (±)	S \bar{x} (±)	% Çözünen Madde	S (±)	S \bar{x} (±)	% Çözünen Madde	S (±)	S \bar{x} (±)	% Çözünen Madde	S (±)	S \bar{x} (±)
15'	16,38	4,56	1,86	14,74	3,76	1,53	40,23	1,59	0,65	35,12	0,67	0,27
30'	51,75	8,34	3,40	37,60	3,28	1,34	59,64	1,76	0,72	47,08	1,10	0,44
45'	67,23	3,30	1,34	64,85	5,04	2,06	69,88	3,48	1,42	63,92	1,64	0,67
60'	82,29	0,87	0,35	81,18	3,61	1,47	79,52	2,24	0,91	72,56	2,68	1,09
90'	92,86	3,00	1,22	91,03	6,98	2,85	88,97	1,92	0,78	90,52	3,41	1,39
120'	99,87	2,09	0,85	101,14	1,40	0,57	95,79	2,36	0,96	102,04	1,40	0,57
150'	99,36	1,10	0,45	100,66	1,50	0,61	102,68	0,28	0,11	102,27	0,39	0,16
180'	99,70	0,19	0,07	101,83	0,98	0,40	102,5	1,22	0,50	102,16	0,75	0,30
210'	99,60	0,18	0,07	100,91	1,60	0,65	102,65	0,39	0,15	102,14	0,65	0,26

Fosfat tamponunda (pH 6) yapılan çözünme hızı çalışmasında zamana karşı yüzde çözünen madde grafiği Şekil 25'de gösterilmiştir. Belirli süredeki çözünen yüzde eritromisin stearat miktarı da Tablo 17'de verilmiştir.



Şekil-25: Eritromisin Stearat İçeren Tabletlerin Fosfat Tamponunda (pH 6) Çözünme Kinetiklerinin Karşılaştırılması (Her nokta 6 Tayin Sonucunun Ortalamasıdır).

III.2.6.6.2. Çözünme Kinetiğinin Değerlendirilmesi

Eritromisin stearatın ayrı seri imalat piyasaya tabletlerinde, çözünme kinetiği Langenbucher, birinci derece, sıfır derece, Hixson Crowell, Higuchi, semilogaritmik Higuchi eşitliklerine göre incelenmiştir.

Tablo 16 ve 17 de verilen bilgisayar değerlendirmesi sonuçlarına göre, tabletlerdeki etken maddenin %99.9 unun salıverilmesine en fazla uyum sağlayan modellerin, Higuchi eşitliği (Şekil 26) ve Modifiye Langenbucher eşitliği (Şekil 27) olduğu görülmüştür. Etken maddenin %65'inin salıverilmesinde Hixson Crowell (Şekil 28), Modifiye Langenbucher (Şekil 29) ve Langenbucher eşitliğidir.

Modifiye Langenbucher eşitliğine göre etken maddenin %65'inin ve %99.9'unun çözünme süreleri ve çözünme hızları Tablo 18'de görülmektedir.

Tablo-16: Tabletlerdeki Etkin Maddenin %99,9'unun Salıverilmesinin Matematiksel Modellerine Uygulanması ve Bulguları

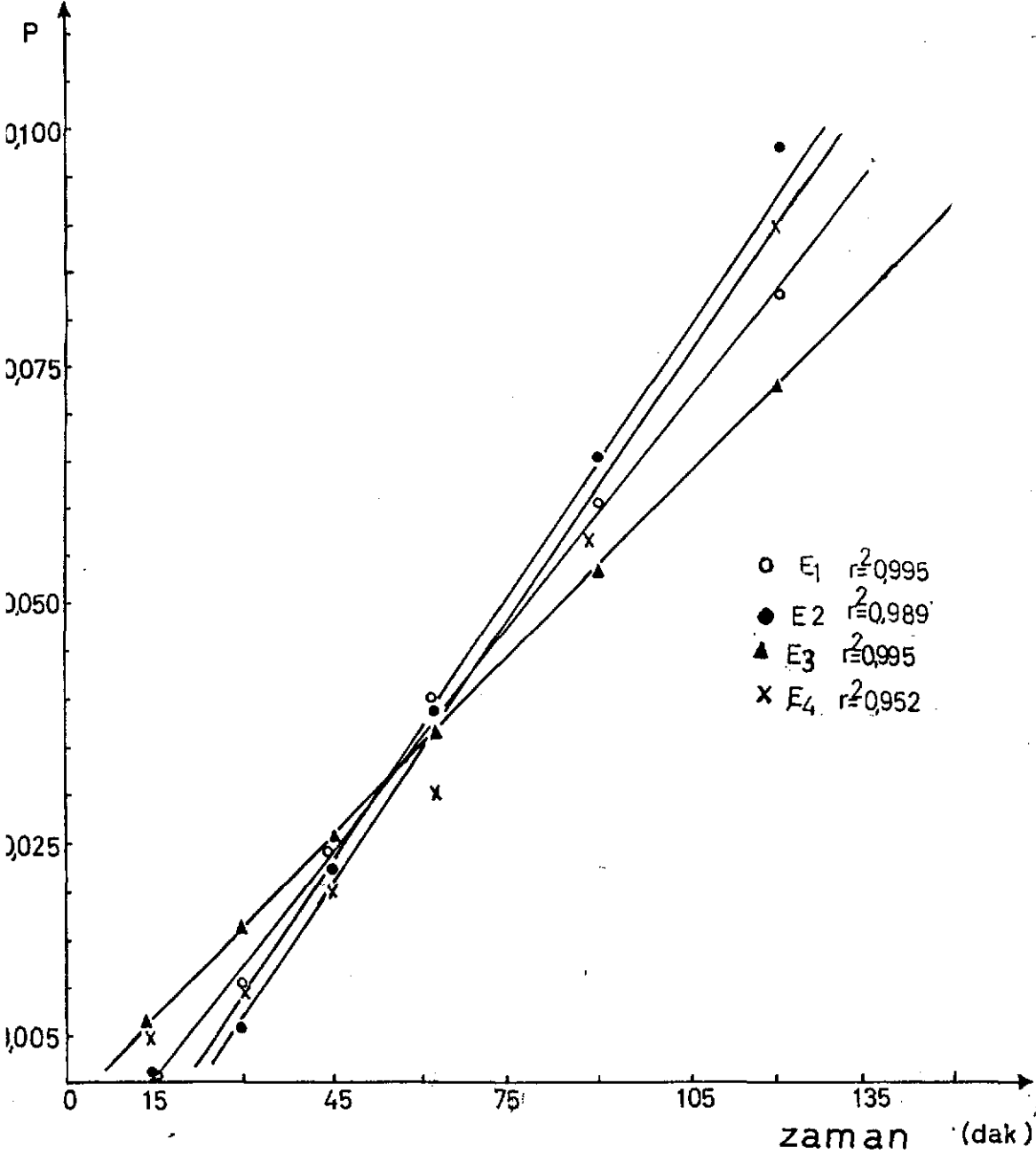
Kinetik	Preparat Kodu			
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄
(bt) ^a				
a	1,229	1,385	0,742	0,919
Modifiye				
b	7,650x10 ⁻³	8,339 x 10 ⁻³	5,215 x 10 ⁻³	6,208 x 10 ⁻³
Langenbucher				
r ²	0,972	0,993	0,981	0,945
Birinci Derece				
k'	0,042	0,094	0,066	0,092
r ²	0,955	0,766	0,705	0,711
Sıfır Derece				
k ⁰	1,9	2,0	2,2	3,4
r ²	0,834	0,863	0,876	0,964
Hixson Crowell				
k	4,396 x 10 ⁻²	5,474 x 10 ⁻²	4,526 x 10 ⁻²	6,298 x 10 ⁻²
r ²	0,990	0,986	0,969	0,937
Q → √t				
Eğim	7,319	7,647	4,245	5,851
r ²	0,925	0,941	0,955	0,993
Higuchi				
Eğim	8,525 x 10 ⁻³	9,730 x 10 ⁻³	6,712 x 10 ⁻³	8,977 x 10 ⁻³
r ²	0,995	0,989	0,995	0,952
Semi-logaritmik				
Eğim	3,662 x 10 ⁻²	4,104 x 10 ⁻²	1,777 x 10 ⁻²	2,781 x 10 ⁻²
r ²	0,744	0,802	0,885	0,961
Langenbucher				
a	1,0154	1,1013	0,9307	1,0488
b	0,0068	0,0086	0,0055	0,0077
r ²	0,991	0,983	0,969	0,937

Tablo-17: Tabletlerdeki Eritromisin Stearatın %65'inin Salıverilmesinin Matematiksel Modellere Uygulanması ve Bulguları

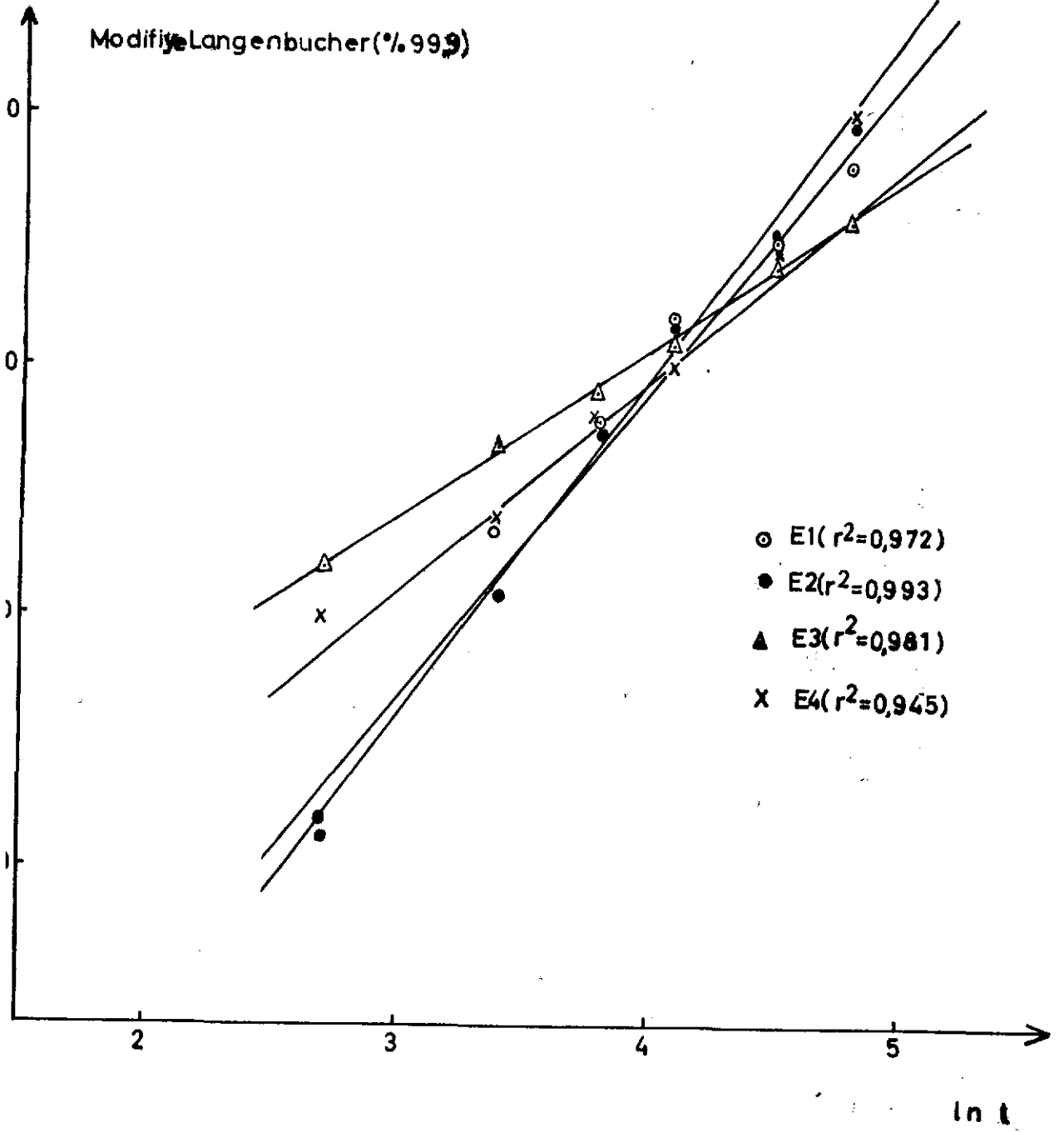
Kinetik	Preparat Kodu			
	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄
(bt) ^a				
a	1,555	1,528	0,679	0,672
Modifiye				
b	$1,086 \times 10^{-2}$	$9,662 \times 10^{-3}$	$4,423 \times 10^{-3}$	$3,210 \times 10^{-3}$
Langenbucher				
r ²	0,988	0,997	0,998	0,966
Birinci Derece				
k'	0,030	0,029	0,023	0,019
r ²	0,999	0,969	0,996	0,973
Sıfır Derece				
k ⁰	4,5	4,2	5,4	5,2
r ²	0,980	0,996	0,975	0,992
Hixson Crowell				
k	$5,361 \times 10^{-2}$	$5,013 \times 10^{-2}$	$4,706 \times 10^{-2}$	$4,158 \times 10^{-2}$
r ²	0,997	0,981	0,991	0,980
Q → \sqrt{t}				
Eğim	11,374	10,499	6,427	6,132
r ²	0,994	0,981	0,993	0,973
Higuchi				
Eğim	$7,168 \times 10^{-3}$	$6,494 \times 10^{-3}$	$6,293 \times 10^{-3}$	$5,000 \times 10^{-3}$
r ²	0,991	0,918	0,999	0,955
Selimgaritmik				
Eğim	$1,057 \times 10^{-1}$	$1,069 \times 10^{-1}$	$4,485 \times 10^{-2}$	$4,668 \times 10^{-2}$
r ²	0,928	0,988	0,950	0,999
Langenbucher				
a	1,0634	1,0744	0,0058	0,9484
b	0,0083	0,0079	0,0058	0,00508
r ²	0,996	0,981	0,991	0,980

Tabletlerde etken maddenin %99.9'unun salıverilmesinde en fazla uyan model olan Higuchi eşitliği, zamana karşı, $1-3\left(\frac{a'}{a_0}\right)^2 + 2\left(\frac{a'}{a_0}\right)^3$ grafiğe geçirilerek Şekil 26'da verilmiştir.

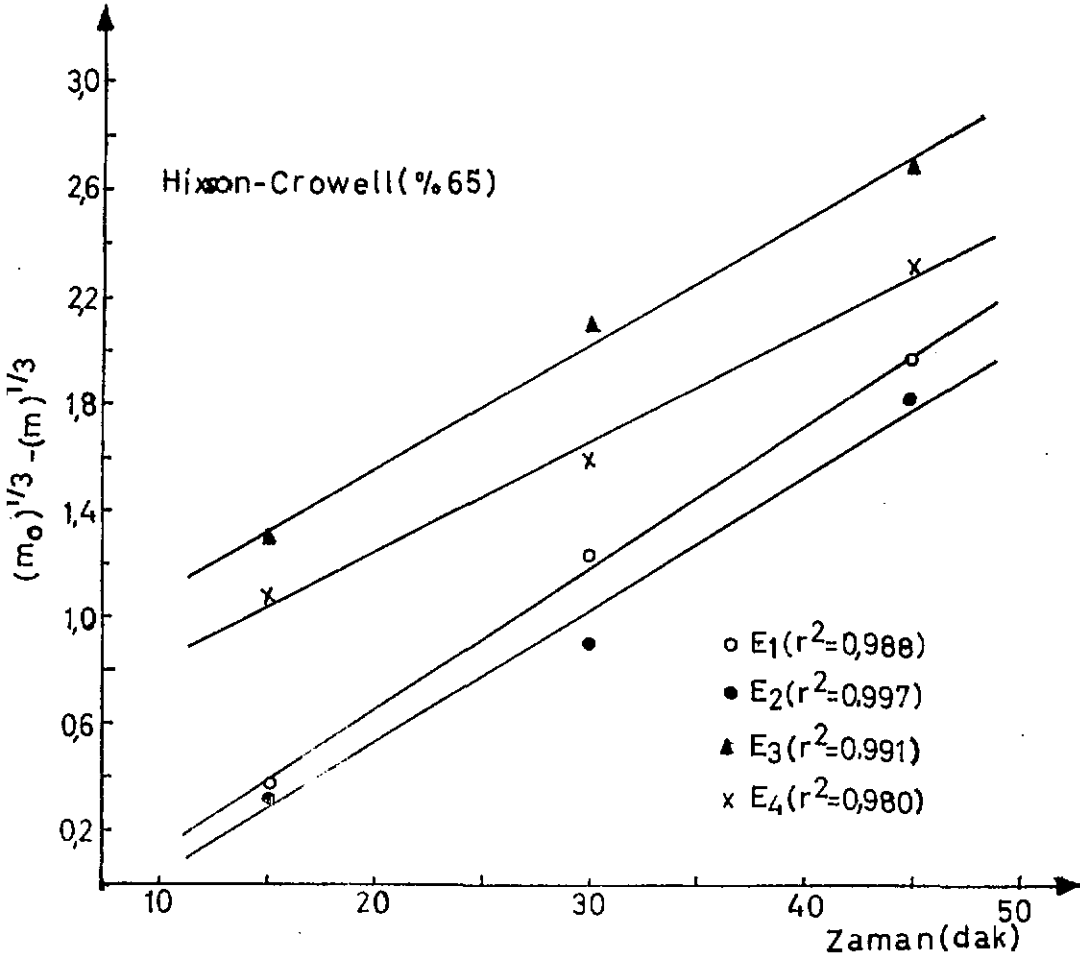
Burada $\left(\frac{a'}{a_0}\right)$ pellet içinde kalan ilaç miktarını gösterir.



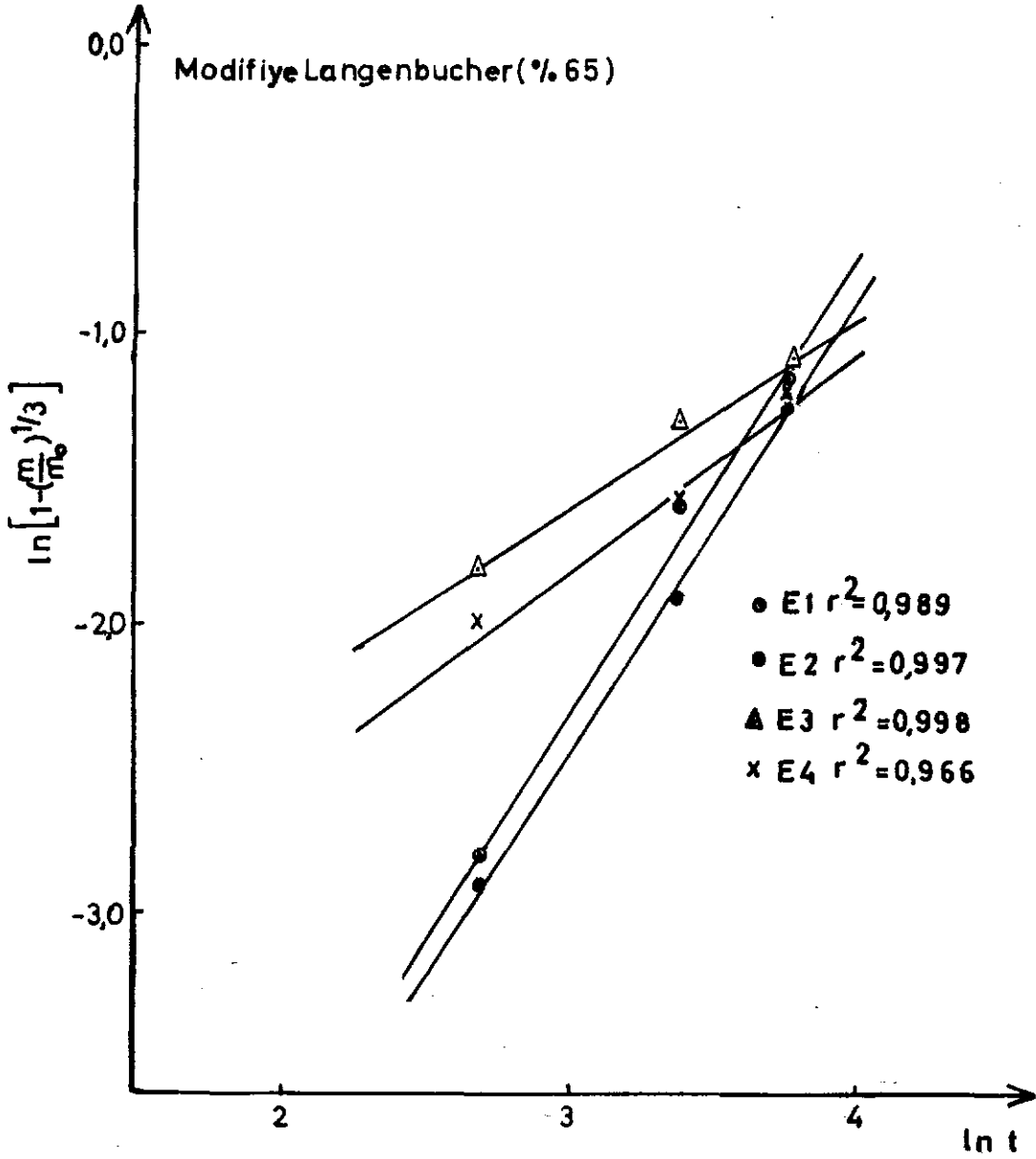
Şekil-26: Higuchi Eşitliğine Göre Değişik İmalat Serilerinden Alınan Piyasa Tabletlerinin İçerdiği Eritromisin Stearatın %99.9'unun Çözünme Kinetiği Grafikleri



Şekil-27: Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre Değişik İmalat Serilerinden Alınan Piyasa Tabletlerinin İçerdiği Eritromisin Stearatın %99.9'unun Çözünme Kinetiği Grafikleri



Şekil-28: Hixson Crowell Eşitliğine Göre Değişik İmalat Serilerinden Alınan Piyasa Tabletlerinin İçerdiği Eritromisin Stearatın %65'inin Çözünme Kinetiği Grafikleri.



Şekil-29: Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre Değişik İmalat Serilerinden Alınan Piyasa Tabletlerinin İçerdiği Eritromisin Stearatın %65'inin Çözünme Kinetiği Grafikleri.

Tablo-18: Değişik İmalat Serilerinden Alınan Piyasa Tabletlerindeki Eritromisin Stearatın Fosfat Tamponunda (pH 6) %65'inin ve %99,9'unun Çözündüğü Süreler ve Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre Çözünme Hızları (n = 6)

Kod No	%65		%99,9	
	t (dak)	b(dak ⁻¹)	t (dak)	b(dak ⁻¹)
E ₁	45	1.086x10 ⁻²	120	7.650x10 ⁻³
E ₂	46.5	9.662x10 ⁻³	120	8.339x10 ⁻³
E ₃	43	4.423x10 ⁻³	150	5.215x10 ⁻³
E ₄	49	3.210x10 ⁻³	120	6.208x10 ⁻³

III.2.6.6.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışılan piyasa tabletlerinin içerdiği eritromisin stearatın %99,9'unun salıverilmesinde en fazla uyum sağlanan model olan Higuchi eşitliğidir. Ancak bu eşitlik için bilgisayar programı sonuçları, doğrunun eğimini vermektedir. Çözünme hızının istatistiksel değerlendirilmesinde çözünme hız sabiti olan k'lar karşılaştırılmadığından bu değerlendirme hız sabiti elde edilen Modifiye Langenbucher eşitliğine uygulanmıştır. Ayrıca Modifiye Langenbucher eşitliğine göre tabletlerdeki etken maddenin %99,9 unun salıverilmesi de yüksek determinasyon katsayısına sahiptir. %65'inin salıverilmesi için de en iyi uyum sağlayan eşitlik yine Modifiye Langenbucher eşitliğidir. Bu nedenle eşitliğin sonuçlarına uygulanan Mann-Whitney U testi karşılaştırma sonuçları Tablo 19 ve 20 'de verilmiştir.

Tablo-19: Çalışılan Değişik İmalat Seri Piyasa Tabletlerinde Eritromisin Stearatın %65'inin Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre Çözünme Hız Sabitelerinin Mann-Whitney U Testine Göre Karşılaştırmalara Ait Bulgular

Kod No	Kullanılan Tablet			U Değerleri			Sonuçlar %95 Olasılıkla
	Hız Sabitesi (dak ⁻¹)	Kod No	Hız Sabitesi (dak ⁻¹)	U ₁	U ₂	Tablo U	
E ₁	1.086x10 ⁻²	E ₂	9.662x10 ⁻³	25	11	29	Fark yok
		E ₃	4.423x10 ⁻³	0	36	29	Fark var
		E ₄	3.210x10 ⁻³	4	32	29	Fark var
E ₂	9.662x10 ⁻³	E ₃	4.423x10 ⁻³	0	36	29	Fark var
		E ₄	3.210x10 ⁻³	0	36	29	Fark var
E ₃	3.210x10 ⁻³	E ₄	3.210x10 ⁻³	35	1	29	Fark var

Tablo-20: Çalışılan Değişik İmalat Seri Piyasa Tabletlerinde Eritromisin Stearatın %99.9'unun Modifiye Langenbucher Eşitliğine Göre Çözünme Hız Sabitelerinin Mann-Whitney U Testine Göre Karşılaştırmalara Ait Bulgular

Kod No	Kullanılan Tablet			U Değerleri			Sonuçlar %95 Olasılıkla
	Hız Sabitesi (dak ⁻¹)	Kod No	Hız Sabitesi (dak ⁻¹)	U ₁	U ₂	Tablo U	
E ₁	7.650x10 ⁻³	E ₂	8.339x10 ⁻³	13	23	29	Fark yok
		E ₃	5.215x10 ⁻³	0	36	29	Fark var
		E ₄	6.208x10 ⁻³	0	36	29	Fark var
E ₂	8.339x10 ⁻³	E ₃	5.215x10 ⁻³	0	36	29	Fark var
		E ₄	6.208x10 ⁻³	0	36	29	Fark var
E ₃	5.25 x 10 ⁻³	E ₄	6.208x10 ⁻³	4	32	29	Fark var

TARTIŞMA

Eritromisin bilhassa asit pH'larda çok kısa sürede parçalanıp inaktive olan bir ilaçtır (3-5). Bu nedenle ağızdan alınan eritromisin preparatlarında parçalanmayı önlemek için çeşitli yollar aranmış ve asit pH'larda çözünmeyen esterleri ve tuzları kullanılarak dayanıklılığının artırılabilceği ileri sürülmüştür (3,6-8). Ancak bazı araştırmacılar asit pH'larda bu tuz ve esterlerinin de, eritromisin hidroklorür şeklinde çözünerek aktivitesini kaybettiğini savunmuşlardır (4,5). Bunun üzerine preparatların enterik kaplanması yoluna gidilmiştir. Bu kaplamanın, ilacı mide asidine karşı koruyabilecek şekilde yapılması gereklidir. Ancak absorpsiyonu engellemeyip barsakta çözünerek, etken maddeyi salıverip ilaçdan beklenen biyoetkinliği gösterebilecek nitelikte olmalıdır.

Bu çalışmanın ilk aşamasında referans maddelerin standardizasyonuna ait incelemeler yapılmıştır.

Standart maddelerin, eritromisin, eritromisin stearat eritromisin A, B ve C'nin ince tabaka kromatografisi ile teşhisleri yapılmıştır (Kromatogram 1,2). Kromatogram 1'de görüldüğü gibi kullanılan çözücü sistemi yardımı ile eritromisin stearattan stearik asidi ayırmak mümkün olmuştur. Kromatogram 2'de ise teşhis için ikinci bir İTK yöntemi kullanılmıştır. Burada belirtildiği gibi eritromisin A, B ve C'nin teşhisleri için, lekelerin renk farkından ve R_f değerlerinden yararlanılmıştır. Elde edilen renk ve bulunan R_f değerleri literatürdeki (90) veriler ile uyum içindedir.

Kromatogram 3,4,5'de eritromisin ve eritromisin stearatın parçalanma ürünleri incelenmiştir. Eritromisin baz ve eritromisin stearatın %1 hidroklorik asit-metanol karışımında bekletilmiş çözeltileri Kromatogram 3'de görüldüğü gibi eritromisin için iki, eritromisin stearat için üç leke elde edilmiştir. Bunlardan R_f 0.95'deki lekenin stearik aside ait olduğu gözlenmiştir. Kromatogram 4'de de aynı İTK yöntemi kullanılarak standart maddelerin 6 N hidroklorik asitte bekletilmiş çözeltilerindeki parçalanma ürünleri incelenmiştir. Burada eritromisin ve eritromisin stearata ait iki leke tesbit edilmiştir. Ancak kromatogram 3'de R_f 0.95'de elde edilen stearik aside ait leke görülmemiştir. Bunun nedeni, ise stearik asidin 6 N hidroklorik asitte çökmesidir. Kromatogram 3 ve 4'de görüldüğü gibi asit ortamda elde edilen parçalanma ürünlerinin literatürde (86) eritralosamin ve kladinol olabileceği belirtilmiş ise de bu konu tamamen açıklık kazanmamıştır. Kromatogram 5'de verilen çözücü sistemi kullanıldığında ise eritromisin parçalanma ürünlerine ait dört leke elde edilmiştir.

Standart maddelerin IR ve UV spektrumları alınarak saflıklarının tesbiti yapılmış ve bu maddelerin farmakope ve literatürlerde belirtilen saflık gereksinimlerine uygunlukları saptanmıştır. Ayrıca bu maddelerin Bölüm II.2.1.1'de anlatıldığı gibi erime noktaları tayin edilmiş ve DTA cihazında da erime noktaları saptanarak sonuçlar karşılaştırılmıştır (Tablo 3). DTA çalışmalarının sonuçları incelendiğinde görüleceği üzere (Şekil 3-7) başlangıçtaki piklerin, standart maddelerin kristal suyunun açığa çıkması nedeniyle erimenin olduğu

sanılan hatalı sıcaklıklara aittir. Bu sıcaklıktan daha yükseğe çıkıldığında maddeler katılaştır ve tekrar erir. Daha sonraki sıcaklıklara ait pikler ise bozunmaya ait piklerdir. DTA deneyleri sonucunda erime derecelerine ait kesin sıcaklıklar saptanarak, sonuçta elde edilen bulguların literatür (85) verileri ile uyum sağladığı tesbit edilmiştir.

Çalışmanın ikinci aşamasında ise, piyasadan sağlanan değişik imalat serilerindeki eritromisin film kaplı tabletler üzerinde incelemeler yapılmıştır. Bölüm II.2.2.1'de anlatıldığı gibi etken maddenin teşhisi ince tabaka kromatografisi (Kromatogram 6,7), X-ışınları difraksiyonu (Şekil 19 (a),(b)) ve ultra viole spektroskopisi (Şekil 20 (a),(b) ile yapılmıştır.

Tabletlerde Eritromisin Stearatın Dayanıklılığının Değerlendirilmesi:

Piyasadaki değişik seri tabletlerde bulunan eritromisin stearatın dayanıklılığı İTK ile incelenmiştir. (Bölüm II.2.2.3) pH 6'da yapılan çözünme kinetiği çalışmalarında E_1, E_2, E_3 ve E_4 kodlu tabletlerden 15., 60. ve 210. dakikalarda alınan numuneler İTK ile incelenmiş (Kromatogram 8), herhangi bir parçalanmanın olmadığı bulunmuştur. Literatürde verilen R_f ve standart eritromisin stearat ile yapılan deneylerden bu lekenin parçalanmamış eritromisin stearata ait olduğu anlaşılmıştır. Suni mide ortamında (pH 1.2) yapılan çözünme kinetiği çalışmalarında da E_1, E_2 kodlu tabletlerde 30., 90. ve 210. dakikalarda, E_3, E_4 kodlu tabletlerde 15., 60. ve 210. dakikalarda alınan numuneler İTK ile incelenmiştir. Kromatogram 9'da da

görüldüğü gibi dört leke elde edilmiştir. Bu lekelerin eritromisin veya eritromisin stearata ait olmayıp parçalanma ürünlerine ait lekeler olduğu sanılmaktadır. Zira eritromisin makromolekül yapıya sahip bir antibiyotik olup, asit hidrolizi ile oluşan parçalanma ürünlerinin molekül yapıları hakkında literatürlerde açıklık yoktur.

Eritromisin esas olarak barsağın üst kısımlarında absorplanmasına rağmen bu bulgu ve literatür verileri, tabletlerin farklı pH'lardaki çözünme hızının ve stabilitesinin incelenmesi gereğini ortaya koymuştur. Konu çözünme hızı bölümünde daha geniş olarak tartışılacaktır.

Tabletlerde Miktar Tayin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Piyasadan sağlanan değişik imalat serilerindeki eritromisin tabletler, etken madde olarak eritromisin stearat içerdiğinden, eritromisin stearat için miktar tayin yöntemi araştırılmıştır. Mikrobiyolojik yöntemlerde sapma fazla olduğu için spektrofotometrik yöntem kullanılarak miktar tayini yapılması tercih edilmiştir. İlk aşamada eritromisin stearatın çözüldüğü ortam olan kloroformda İbrahim El Sebai (97) tarafından geliştirilmiş olan miktar tayin yöntemi seçilmiştir. Bu yöntemle yapılan miktar tayini sonuçları Tablo 5'de verilmiştir. Tabloya bakıldığında E_1, E_2, E_3 ve E_4 kodlu tabletlerde tayin sonucu ortalama olarak bulunan miktarlar TF 1974 (13) ve USP XVIII (35)'in ön gördüğü "tabletlerde etken madde miktarın %90'ından az %120'sinden fazla olmamalıdır" kriterine uygun bulunmuştur. Ayrıca Tablo 4'e bakıldığında yöntemin standart

hatasının düşük olmasıda elde edilen sonuçların oldukça duyarlı olduğunu göstermiştir.

Ancak çözünme kinetiği çalışmalarında sulu ortamın tercih edilmesi nedeni ile Stavchansky (98) tarafından geliştirilen fosfat tamponunda (pH 6) yapılan çalışma tercih edilmiştir. Çözünme kinetiği çalışmaları ile paralelliği sağlamak için, tabletlerde bu yöntem ile ikinci defa miktar tayini çalışması yapılmıştır. Ancak bu ortamda eritromisin stearat tamamen çözünmediğinden yöntem aynen uygulanmayıp, Bölüm II.2.2.2.2'de anlatıldığı şekilde tadil edilerek kullanılmıştır. Elde edilen miktar tayini sonuçları Tablo 7'de verilmiştir. Çalışma sonucunda E₁, E₂, E₃ ve E₄ kodlu tabletlere ait miktar tayini bulguları TF 1974 ve USP XVIII'in belirttiği kriterlere uygun bulunmuştur. Organik çözücü ile fosfat tamponunda (pH 6) yapılan miktar tayin bulguları deneysel hatalarda göz önüne alındığında uyum içindedir. Ancak organik çözücü ile yapılan miktar tayini sonuçlarının daha düşük olması yeterli ekstraksiyonunun yapılmamasına bağlanmıştır. İkinci yöntemde birinci gibi düşük standart hataya ve Şekil 22'de gösterildiği gibi oldukça yüksek korelasyon katsayısına sahiptir ($r = 0.999$). Yüksek korrelasyon katsayısı noktaların doğru ile temsil edilebileceğini göstermektedir.

Miktar tayinleri üzerine parçalanma ürünlerinin etkisi araştırılmıştır. Bunun için miktar tayini çalışması sırasında alınan numuneler ITK ile incelenmiştir. Yapılan çalışma sonucunda da tabletlerde belirtilen miktarlarda eritromisin

stearat tayin edilmiş olması da parçalanmanın olmadığını kanıtlamıştır (Tablo 5 ve 7).

Tabletlerde Fiziksel Kontrollerin Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

Tabletlerde yapılan fiziksel kontroller diğer kontrolleri tamamlayıcı olmakta ve bu kontrollerin farmasötik standartlar ve farmakopelerde belirtilen kriterlere uygunluğu kalite yönünden önem taşımaktadır. Ayrıca çözünme kinetiği sonuçlarının değerlendirilmesi ve tartışılmasında göz önüne alınması gereken parametre olmaktadır. Bu kontrollerin sonuçları ile çözünme kinetiği dolayısı ile in vivo etkinlik yakından ilgilidir.

Çap-Kalınlık Kontrolünün Değerlendirilmesi:

BP 1973'de (36) film kaplı tabletler için çap-kalınlık kontrolü yapılmaz diye kayıt bulunmasına rağmen TF 1974 (13) bu konuya açıklık getirmemiştir.

Çalışmamızda çözünme hızı sonuçlarına uygulanacak olan bilgisayar programı çap-kalınlık verilerini de gerektirdiğinden tabletlerde bu kontroller de yapılmıştır (Tablo 8).

Ağırlık Sapması Kontrolünün Değerlendirilmesi:

Tabletlerde ağırlık sapması farmakope sınırları içinde olmalıdır. Değişik imalat serilerindeki tabletlerde ağırlık sapması kontrolü TF 1974'e göre (13), Bölüm I.5.2'de belirtilen şekilde yapılmış olup sonuçlar Tablo 9'da verilmiştir. Tabloda E_1, E_2, E_3 ve E_4 kodlu tabletlere ait ortalama ağırlık

ve istatistik değerlendirmesi birlikte gösterilmiştir. Tablet ağırlıklarının dşuk standart sapma göstermesi ve yapılan inceleme ağırlık sapmalarının TF 1974'n öngördüğü sınırlar içinde olduğunu kanıtlamıştır.

Ufalanma Aşınma Kontrolünün Değerlendirilmesi:

Shafer ve ark. (43) kaplanmamış tabletlerde ufalanma aşınma sonucu oluşan ağırlık kaybının %0.8 den az olması gerektiğini belirtmişlerdir. Ufalanma ve aşınma sonucu tabletlerdeki ağırlık kaybı bu değerden dşuk ise bu tabletler uygun olarak kabul edilir. Film kaplı tabletler için literatürde ufalanma ve aşınmaya ait bir kayıda rastlanamamıştır.

Bölüm II.2.2.4.4 anlatıldığı şekilde yapılan ufalanma-aşınma kontrolu sonuçları Tablo 10'da gösterilmiştir. Tabloya bakıldığında bütün serilerin çok dşuk ağırlık kaybına uğradığı görülür. Bu da sonuçların uygunluk taşıdığını gösterir. Pek tabiidir ki bu tabletlerin film kaplanmış olmasının sonucuudur.

Sertlik Kontrolünün Değerlendirilmesi:

Farmakopelerde tablet sertliğine ait bir kayıt verilmemiştir. Ancak tablet sertliğinin dşuk olması genellikle tabletlerin dağılma süresini kısaltır. Ayrıca taşınma ve kullanma safhalarında ufalanma ve aşınmaya neden olur. Bunun yanında preparatın farmasötik gereksinimlere uygun olup olmadığı hakkında fikir verir. King (17) tabletlerde 4-7 kg'lık sertliğin uygun olduğunu belirtmiştir.

Eritromisin stearat tabletlerinde Bölüm II.2.2.4.3'de belirtilen şekilde sertlik kontrolleri yapılmıştır. Bulunan sonuçlar Tablo 10'da verilmiştir. Her seri için 10 ölçümün ortalaması olarak kg cinsinden verilen sertlik 4.98 - 5.87 kg arasında değişmektedir. Bu sonuçların King (17) tarafından verilen sınırlar içinde bulunduğu görülmektedir.

Dağılma Süresi Kontrolünün Değerlendirilmesi:

USP XVIII (35) ve USP XX (72)'de eritromisin stearat tabletler için dağılma süresi 90 dakika olarak belirtilmiştir.

Dağılma testleri çözünme kinetiği çalışmalarının yapıldığı suni mide ortamında (pH 1.2) ve fosfat tamponunda (pH 6) yapılmıştır. Ayrıca barsak ortamında (pH 7.5) da dağılma testi kontrolü tekrarlanmıştır (Bölüm II.2.2.4.5). Sonuçlar Tablo 11, 12 ve 13'de görülmektedir.

Mide sıvısında yapılan dağılma testinde E_1, E_2, E_3 ve E_4 kodlu tabletler, USP XVIII (35) ve USP XIX (37)da "kaplanmış tabletler mide sıvısında 30 dakika sonunda dağılmamış ise, barsak sıvısına daldırılır ve toplam olarak monografda belirtilen süre kadar teste devam edilir" kriterine uygunluk göstermişlerdir. E_1, E_2 kodlu tabletler mide sıvısında 40-50 dakikada, E_3, E_4 kodlu tabletler ise 3-4 dakikada tamamen dağılmışlardır (Tablo 11). Ancak E_3, E_4 kodlu tabletlerin mide sıvısındaki dağılma süreleri ile, E_1, E_2 kodlu tabletlerin mide sıvısındaki dağılma süreleri bir birinden çok farklı bulunmuştur. Bunun nedeni tamamen tabletlerin sertliğine bağlamak mümkün olmamıştır. Her

ne kadar dağılma süresinin tablet sertliği ile ilişkisi olduğu biliniyorsa da, bulunan sertlik tayin sonuçlarının (Tablo 10) bu kadar büyük farka neden olabileceği düşünülemez. Bu farkı hazırlama yöntemlerine, kullanılan aletlere, kaplama materyalinin ve yardımcı maddelerin farklı veya yetersiz oluşuna bağlamak mümkündür.

Fosfat tamponunda (pH 6) yapılan dağılma kontrolünde ise E₁, E₂ kodlu tabletler 13 ila 15 dakika arasında E₃, E₄ kodlu tabletler ise 3-4 dakika sonunda tamamen dağılmışlardır (Tablo 13).

pH 7.5 barsak sıvısındaki dağılma kontrolünde de tabletler pH 6 ortamındaki dağılma sürelerine yakın zamanlarda yani E₁, E₂ kodlu tabletler 15 dakika E₃, E₄ kodlu tabletler 3 dakikada dağılmışlardır (Tablo 12). Bulunan sonuçlara göre E₁, E₂, E₃ ve E₄ kodlu tabletlerin, USP XVIII (35) ve USP XX (72) in eritromisin stearat tabletler için dağılma süresi olarak vermiş olduğu 90 dakikalık süre içinde dağıldıkları görülmüştür.

Dağılma testleri sonuçlarına bakıldığında tabletlerde etken madde olarak bulunan eritromisin stearatın mide ortamında parçalandığı göz önüne alınır, E₃, E₄ kodlu tabletlerin film kaplamalarının etken maddeyi mide asidine karşı koruyabilecek nitelikte olmadığı görülmüştür.

Tabletlerde Çözünme Kinetiğinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda incelenen tabletler ağız yolu ile kullanıldıklarından, ilk olarak mide sıvısı ile temas etmektedirler. Eritromisin stearat asit pH'larda dayanıksız olduğundan çözündüğü zaman kısa sürede parçalanır (4,5). Dolayısı ile eritromisin stearat tabletlerin mide sıvısında çözünmemesi, buna karşı barsak sıvılarında çözünüp absorplanması gerekir. Bu nedenle pH 1.2 ve ve pH 6 ortamlarında çözünme kinetiği çalışmaları yapılmıştır.

pH 1.2' elde edilen çözünme kinetiği grafiğine bakıldığında (Şekil 23), % çözünen madde miktarları başlangıçta zamana karşı artmakta iken, belirli bir süre sonra azalmaya başladığı görülmektedir. Başlangıçta eritromisin stearat, eritromisin hidroklorür haline dönüşerek çözünmektedir. İlk başta ortamda, tablette bulunan eritromisin stearat miktarı fazla olduğundan çözünme hızlıdır. Buna bağlı olarak çözünen maddenin parçalanma hızı da gittikçe artış göstermektedir. Zaman ilerledikçe tabletteki eritromisin stearat miktarı azalacağından, çözünme hızı azalmaya başlayacaktır. Ancak ortamda çözünmüş madde bulunduğundan, parçalanma devam edecektir. Yani suni mide ortamında (pH 1.2) eritromisin stearatın çözünmesi ile parçalanması birbiriyle bir ilişki içindedir. Başta çözünme, daha sonra parçalanma etkili olduğundan Şekil 23'de görülen tipteki eğrilerin elde edilmiş olması kuvvetle muhtemeldir. Zira yukarıda anlatılan çalışmalardan da anlaşılacağı gibi

eritromisin stearat asit ortamda parçalanmaktadır ve kromatogram 9'da da bu parçalanmaya ait lekeler açıkça görülmektedir.

Şekil 23'e bakıldığında E_1, E_2 kodlu tabletlerin maksimum çözünme zamanları E_3, E_4 kodlu tabletlerden çok farklı olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni Tablo 11'de görüldüğü gibi suni mide ortamında (pH 1.2) E_1 ve E_2 kodlu tabletlerin dağılma zamanlarının E_3 ve E_4 kodlu tabletlerin dağılma zamanlarından çok farklı oluşudur. E_3, E_4 kodlu tabletler 3.6 - 4.3 dakika dağılıp yaklaşık 10 dakikada maksimum çözünme göstermektedirler. E_1, E_2 kodlu tabletler 46.6 - 51.6 dakikada dağılıp yaklaşık 80-110 dakikada maksimum çözünme göstermektedirler. E_1, E_2 kodlu tabletlerin fizyolojik olarak yukarıda belirtilen dağılma sürelerinde mide ortamını terk edecekleri düşünülürse, parçalanmanın bu tabletlerde büyük sorun yakartamacağı söylenebilir. Ancak E_3 ve E_4 kodlu tabletler için böyle birşeyi söylemek mümkün değildir. Dolayısı ile E_3, E_4 kodlu tabletlerdeki eritromisin stearat midenin asit ortamında çözünerek parçalanacağından, beklenen etkiyi gösteremeyeceklerdir.

pH 1.2 de yapılan çözünme kinetiği çalışmaları sonuçlarının değerlendirilmesi için kullanılan miktar tayini yöntemine parçalanma ürünlerinin etkili olup olmadığı incelenmiştir. Bunun için eritromisin stearatın pH 1.2 hidroklorik asit içinde 1 mg.ml^{-1} konsantrasyondaki çözeltisi laboratuvar koşullarında bekletilmiştir. Bu çözeltiden 0., 20., 40., 60., 90., ve 120. dakikalarda alınan $100 \mu\text{l}$ lik numunelere miktar

taini yöntemi uygulanmış, sonuçta oluşturulan çözeltilerin ultra viole- görünür bölge spektrumları alınmıştır. Bütün çözeltilerde maksimum absorpsiyonun 425 nm de olduğu görülmüştür, parçalanma ürünlerinin oluşturduğu başka bir pike rastlanamamıştır. Eritromisin stearatın metil oranj ile oluşturduğu iyonik kompleksin maksimum dalga boyu olan 425 nm de, absorpsiyon değerlerindeki azalma, eritromisin stearatın asit ortamdaki çözeltisinin bekletilme sürelerine bağlı olduğu görülmektedir (Şekil 24). Bu da parçalanmanın olduğunu doğrulamakta ve parçalanmanın zamanla arttığını göstermektedir. Parçalanma hızı başlangıçta büyük iken daha sonra parçalanacak madde azaldığından, parçalanma hızı da düşmektedir. Zaman ilerledikçe piklerin absorpsiyon değerlerindeki azalma da yavaşlayacaktır. Ancak, sonsuz zamanda varılabilecek olan sıfır absorpsiyon değeri eritromisin stearatın tümünün parçalandığını gösterir.

Fosfat tamponu (pH 6) ortamında yapılan çözünme kinetiği çalışması sonucunda elde edilen verilere bilgisayar programı uygulanarak hangi matematiksel modele uyum sağladığı araştırılmıştır. Uygulanan programda Langenbucher (51), modifiye Langenbucher (52), birinci derece ve sıfır derece (61) Hixson-Crowell (44), Higuchi ve Semilogaritmik Higuchi eşitlikleri kullanılmıştır. Çözünme kinetiğinin her matematiksel model için elde edilen determinasyon katsayılarına göre kesin olarak tek bir modele uyduğunu söylemek mümkün olmamıştır. Tabletteki etken maddenin salıverilmesinin tek bir matematiksel modele uyarak gösterilmesinin yeterli olmayacağı da bilinmektedir (51). Buna rağmen,

tabletteki etken maddenin %99.9'unun salıverilmesinde, matematiksel modeller için elde edilen determinasyon katsayıları incelendiğinde en fazla Higuchi daha sonra Modifiye Langenbucher eşitliğine uyum sağladığı görülmektedir (Tablo 16). Bu eşitliklerin grafikleri Şekil 26 ve 27'de verilmiştir. Tabletlerdeki etken maddenin %65'inin salıverilmesinde en fazla uyum sağlayan matematiksel modeller Modifiye Langenbucher ve Hixson Crowell'dir. Bu eşitliklere göre etken maddenin %65'inin salıverilmesine ait grafikler Şekil 28 ve 29'da görülmektedir.

Modifiye Langenbucher eşitliğindeki çözünme hız sabitleri göz önünde bulundurularak etken maddenin %65'inin çözünmesine göre tabletleri $E_1 > E_2 > E_3 > E_4$, %99.9'unun çözünmesine göre ise $E_2 > E_1 > E_4 > E_3$ şeklinde sıralayabiliriz (Tablo 18, Şekil 27,29). Çözünme ortamından ilk olarak alınan örnekteki çözünmüş olan etken madde miktarına göre ise tabletleri $E_3 > E_4 > E_1 > E_2$ (Tablo 15) şeklinde sıralamak mümkündür. Ayrıca tabletlerin sertlik tayin sonuçları göz önüne alındığında $E_2 > E_1 > E_3 > E_4$ sırası elde edilir (Tablo 10). Görüldüğü üzere en büyük (5.87 kg) sertliğe sahip olan E_2 kodlu tablet çözünme ortamına başlangıçta (15 dakikada) en az etken madde salıvermektedir. E_1 kodlu tabletin de sertliği (5.33 kg) fazla olduğundan sıralamada ikinci sırayı almaktadır. Tablet sertliğinin fazlalığının, dağılma zamanını uzatarak çözünme kinetiğini etkilememektedir. Ancak, E_3 kodlu tabletin sertliği (5.21 kg), E_4 kodlu tabletin

sertliğinden (4.98 kg) daha fazladır. Buna rağmen salıverilen etken madde miktarları yönünden E₃ kodlu tablet E₄ kodlu tablettten daha fazla miktarda etken madde salıvermektedir. Yukarıda belirtildiği gibi, tablet sertliği dağılma zamanına, dolayısı ile çözünme kinetiğine etkili olmasına rağmen tabletlerin hazırlanma yöntemleri, granülasyon tekniği, öğütme zamanı, ufaltılması ve tablet hazırlama sırasında uygulanan basınç, formulasyondaki yardımcı maddeler, etken maddenin tanecik iriliği, dağılmış tabletteki taneciklerin yüzey alanı v.b. nedenlerin de etkili olduğu bilinmektedir.

Sonuç olarak eritromisin stearat içeren tabletler mide asidine dayanıklı olan bir kaplama ile hazırlanmış olduklarında, barsakta çözünerek absorplandıklarında biyoetkinliklerinin daha iyi olacağı söylenebilir.

Bu gün piyasada bulunan ve değişik imalat serileri üzerinde çalıştığımız tabletlerde, yapılan araştırmaların sonuçlarını değerlendirdiğimizde en büyük sorunun tabletteki eritromisin stearatın mide ortamında dayanıksız olup parçalanarak beklenen biyoetkinliği gösteremeyeceğidir. Bu açıdan çalışılan tabletleri inceleyecek olursak, (pH 1.2) mide ortamında yapılan çözünme kinetiği çalışmalarında ve İTK'de de görüldüğü gibi tabletlerdeki etken madde olan eritromisin stearat asit ortamda parçalanmaktadır (Kromatogram-5,9). Her ne kadar eritromisinin asit ortamdaki hidrolizine mani olmak için tuz veya esterleri halinde kullanılması gerektiği literatürlerde belirtilmişse de (3.6-8), sadece tuz ve esterleri halinde kullanılmasının asit hidrolizinin önlenmesinde yeterli olamayacağı

yapılan çalışma sonucunda görülmüştür. Bu bulgu da literatür verileri ile uyum göstermektedir (4,5). Ancak yapılan çalışmada görüldüğü üzere mide ortamındaki parçalanma, tabletlerdeki film kaplamanın açılmasına bağlı olarak başlamaktadır. Buradan da anlaşıldığı gibi mide ortamındaki hidrolize mani olmak için, bu ortama dayanıklı kaplamaların kullanılması gerekmektedir. Yalnız mide ortamına dayanıklı olan bu kaplama, parçalanmayı önleyecek ve barsakta çözünecek absorpsiyonu engellemeyecek nitelikte olmalıdır. E_1 ve E_2 kodlu tabletlerin film kaplamaları suni mide ortamında yaklaşık olarak 40. - 50. dakikalarda açılmaya başladığından fizyolojik olarak bu sürede tabletlerin mide ortamını terk edeceğinden, parçalanma problemi olmayacaktır. Ancak E_3, E_4 kodlu tabletler için bunu söylemek mümkün değildir. Zira bu tabletler mide ortamında 3-4 dakikada tamamen dağılmaktadırlar. Sonuç olarak E_3, E_4 kodlu tabletlerde mide ortamına dayanıklı olan yeterli kaplamanın yapılmadığı ve beklenen etkiyi gösteremeyeceği söylenebilir.

Mide ortamında parçalanmadan barsağa geçen tabletlerin, barsağın üst kısımlarında çözünerek etken maddenin tamamını salıverecektir. pH 6 ortamında yapılan çözünme kinetiği çalışmaları da görüldüğü gibi (Şekil 29) tabletlerdeki etken maddenin %99.9'u yaklaşık olarak 165 dakikada salıverilmektedir. Bu bulgu Stavchausky'nin (98) bulguları ile uyum göstermektedir.

Ö Z E T

Türkiye ilaç piyasasında bulunan ve içinde 250 mg ile 500 mg eritromisin baza eşdeğer miktarda eritromisin stearat içeren film kaplı tabletler üzerinde çalışılmıştır.

Yapılan çalışmaları, iki bölüm altında toplamak mümkündür. Birinci bölümde, standart maddeler olan eritromisin stearat, eritromisin baz, eritromisin A,B ve C'nin standardizasyonu incelenmiştir. İkinci bölümde ise, piyasa tabletlerindeki etken maddenin, ince tabaka kromatografisi (ITK), X-ışınları difraksiyonu ve UV spektroskopisi ile teşhisi, farklı iki yöntem kullanılarak da etken madde miktar tayinleri yapılmıştır. Ayrıca tabletlerde kalite kontrolleri yapılarak, farmakope standartlarına uygun oldukları bulunmuştur. Tabletlerin biyoetkinliklerinin belirlenmesi için, suni mide ortamında (pH 1.2) ve fosfat tamponunda (pH 6) in vitro çözünme kinetikleri çalışılmıştır.

Elde edilen sonuçlara göre tabletlerdeki etken madde olan eritromisin stearatın mide ortamında parçalandığı görülmüştür. Ancak film kaplı tabletler olduklarından mide ortamındaki parçalanma, kaplamanın açılmasına bağlı olarak başlamaktadır. Mide ortamında yapılan dağılma tayinleri sonucunda, E₁,E₂ kodlu tabletlerin film kaplamalarının, E₃,E₄ kodlu tabletlerin film kaplamalarından daha dayanıklı olduğu gözlenmiştir. Dolayısı ile E₁,E₂ kodlu tabletler mide asidinden etkilenmeyeceklerinden, parçalanma sorunu da olmayacaktır. Ancak E₃, E₄ kodlu tabletler için bunu söylemek mümkün değildir. Çünkü

mide ortamına dayanıklı olan yeterli kaplamaya sahip olmadıklarından, parçalanarak beklenen etkiyi gösteremeyeceklerdir.

Mide asidinden korunmuş olarak barsağa geçen tabletlerin beklenen etkiyi gösterebileceği pH 6 ortamında yapılan çözünme kinetiği çalışmaları ile desteklenmiştir.

S U M M A R Y

Film coated tablets, available on Turkish Drug Market, which contain erythromycin stearat equal to 250 mg and 500 mg with erythromycin base have been investigated.

It was possible to divide the experiments into two sections. The first part, contained the standardisation of the standard materials, erythromycin stearate, erythromycin base, erythromycin A,B and C. The second part contains the identification of the active principals present in the tablets available on drug market by thin layer chromatography (TLC), X-ray diffraction and UV. Spectroscopy, and its assay by two different methods. The quality control of the tablets were investigated and found to be in accordance with the pharmacopeia standards.

In vitro dissolution kinetics of the tablets were determined in simulated gastric fluid (pH 1.2) and phosphate buffer (pH 6). From the results obtained, it was found that the active principal in the tablets, erytromycin stearate, decomposed in simulated gastric fluid. Since they were film coated, the beginning of the decomposition in the gastric fluid depended on the coating. From the disintegration tests in gastric fluid, it was observed that the film coating of tablets coated E₁ and E₂ were stronger than the film coating of E₃ and E₄. Since E₁ and E₂ coated tablets were not going to be affected by gastric

pH, there will be no decomposition problem. However, it was not possible to say the same thing about E₃ and E₄ coded tablets. They will decompose and will not show the expected effect because they don't have sufficient coating to be stable at the gastric fluid medium.

It was supported by dissolution kinetics studies made in pH 6 medium that the expected effect could be shown by using tablets which were protected from gastric pH and passed into the intestine.

K A Y N A K L A R

1. Goodman, L.S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics. The Macmillan Company. London (1970).
2. Jossely, L.E., Sylvester, J.C.: Absorption of Erythromycin. Antibiotics and Chemoterapy 6, 63 (1953).
3. Stephens, V.C., Conine, J.W. and Murphy, H.W.: Esters of Erythromycin IV. Alkyl Sulfate Salts. J.Am. Pharm.Assoc. 48, 620 (1959).
4. Baggiona, B.G., Gleeson, M.: Gastric Acid Inactivation of Erythromycin Stearate in Solid Dosage Forms. J. Pharm. Sci. 65, 497 (1976).
5. Welling, P.G., Huang, H., Hewitt, P.F., Lyons, L.L.: Bioavailability of Erythromycin Stearate Influence of Food and Fluid Volume. Ibid. 67, 764. (1978).
6. Stephens, V.C., Conine, J.W.: Esters of Erythromycin III Esters of low Molecular Weight Aliphatic Acids. Antibiot. Ann. Medical Encyclopedia INC.New York (1958).
7. Wanatabe, Y., Motohashi, K., Yoneda, R.: Effect of Dissolving pH of Enteric Coating Agent on Bioavailability of Enteric Coated Tablets of Erythromycin in Man. Yakugaku Zasshi. 98, 1092 (1978).
8. Nightingale, C.H.: Erythromycin Bioavailability Monograph. J.Am. Pharm. Assoc. 16, 203 (1976).
9. Bell, S.M.: A Comparsion of Absorption After Oral Administration of Erythromycin Estolate and Erythromycin Stearate. Med. J. Aust. 2, 1280 (1971).
10. Wanatabe, Y., Motohashi, K., Yoneda, R., Mitsul, Y.: Relationship Between Bioavailability in Human and Side Reaction After the Oral Administration of Erythromycin Tablets. Yakugaku Zasshi. 99, 308 (1979).

11. Saarni, H., Kanto, J., Allonen, H.: Erythromycin Levels in Serum During Treatment with Erythromycin Stearate and Base. *Annals of Clinical Research* 11, 196 (1979).
12. Mannisto, P., Tuomisto, J., Rasanen, R.: Absorption of Erythromycin. *Arzneim-Forsch.* 25, 1829 (1975).
13. Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974). Milli Eğitim Basımevi. İstanbul (1974).
14. The United States Pharmacopeia (U.S.P IX) 9. Baskı. Mack Printing Comp. Easton (1975).
15. Lieberman, H.A., Lachman, L.: Pharmaceutical Dosage Forms. Tablets, Volum I. Marcel Dekker Inc. New York and Basel. (1980).
16. İzgü, E.: Genel ve Endüstriyel Farmasi II. Ayyıldız Matbaası. Ankara (1974).
17. King, R.E: Tablets, Capsules and Pills, Remington's Pharmaceutical Sciences, Bölüm 89, Hoover, J.E. (Ed.), 15. Baskı. Mack Publishing Comp. Easton (1975).
18. Remington's Pharmaceutical Sciences, 14. Baskı, Mack Publishing Comp. Easton (1975).
19. Levy, G. and Gumtow, R.H.: Effects of Ceratin Tablet Formulation Factors of Dissolution Rate of the Active Ingradient III. Tablet Lubricants. *J. Pharm. Sci.* 52, 1139 (1963).
20. Sonnedeker, G., Griffenhagen, G.: A History of Sugar Coated Pills and Tablets. *J. Am. Pharm. Assoc.* 24, 535 (1957).
21. Güven, K.C., Sel, İ.: İlaç Endüstrisi Teknolojisi, Volum II. Hüsnütabiat Matbaası. İstanbul (1979).
22. Sandell, E.: Pharmaceutics-Galenical Pharmacy, Buoktryckeri AB. Thule. Stockholm (1968).
23. Malm, C.J., Emerson, J., Hiatt, G.D.: Cellulose Acetate Butyrate Melt Casting. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 40, 520 (1951).

24. Hodge, C.H., Forsyth, H.H., Ramsey, H.G.: Clinical Tests of Cellulose Acetate Phytalate as an Enteric Coating. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 80, 241 (1944).
25. Wilken, L.O., Kochhar, M.M., Bennett, D.P.: Cellulose Asetate Succinate as an Enteric Coating For Some Compersed. *J. Pharm. Sci.* 51, 484 (1962).
26. Gibaldi, M.: Biyofarmasotik ve Klinik Farmakokinetik. Çev; Ayanoğlu, G., Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi. İstanbul (1981).
27. Payne, M.: Enteric Coating. *Pharm. J.* 196, 657 (1966).
28. Srinivas, R., Dekay, H.G., Banker, G.S.: New Approach to Development and Manufacture of Enteric Compression Coatings. *J. Pharm. Sci.* 55, 335 (1966).
29. Green, D.M.: Tablets of Coated Aspirin Microspherules a New Dosage Form. *J. New Drugs* 6, 294 (1966).
30. Rasmussen, S.: Intestinal Absorption of Quinine Form Enteric Coated Tablets. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 24, 331 (1967).
31. Banker, S.: Film Coating Theory and Praticce. *J. Pharm. Sci.* 55, 81 (1966).
32. Winthers, J., Cooper, J.: The Pharmaceutics of Coating Tablets by Compression. *J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed.* 45, 542 (1956).
33. Deardorff, D.L.: Tablet Coatings. *Ibid.* 47, 608 (1958).
34. Doerr, D.W., Serles, E.R., Deardorff, D.L.: Tablet Coatings Cellulosic High Polymers. *Ibid.* 43, 433 (1954).
35. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XVIII) 18. Baskı. Mack Printing Comp. Easton (1970).
36. British Pharmacopeia 1973 (B.P. 1973). University of Printing House. Cambridge (1973).
37. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XIX) 19. Baskı, Mack Printing Comp. Easton (1975).

38. The National Formulary (N.F. XIII) 13. Baski, Mack Printing Comp. Easton (1970).
39. Brook, D.B., Marshal, K.: Crushing-Strength of Compressed Tablets I. Comparison of Testers. J. Pharm.Sci. 57, 48 (1968).
40. Goodhard, F.W., Draper, J.R., Dancz, D., Ninger, C.F.: Evaluation of Tablet Breaking Strength Testers. Ibid. 62, 297 (1973).
41. Joseph, B., Sprowls, J.: Prescription Pharmacy Dosage Formulation and Pharmaceutical Adjuncts. Philadelphia (1970).
42. Higuchi, T., Rao, A.N., Busse, L.W.: The Physics of Tablet Compression II. The Influence of Degree Compression on Properties of Tablets. J.Am.Pharm. Assoc. 42, 194 (1953).
43. Shafer, E.G.E., Wollish, E.G., Engel, C.E.: The Roche Friabilatör. Ibid. 45, 114 (1956).
44. Hixson, A.W., Crowell, J.H.: Dependence of Reaction Velocity Upon Surface and Agitation. Ind. and Eng. Chem. 23, 923 (1931).
45. Higuchi, W.I.: Diffusional Models Useful in Biopharmaceutics. J. Pharm. Sci. 56, 315 (1967).
46. Danckwerts, P.V.: Significance of Liquid-Film Coefficients in Gas Absorption. Ind. Eng. Chem. 43, 1460 (1951).
47. Noyes, A.A. Whitney, W.R.: The Rate of Solution of Solid Substances in Their Own Solutions. J. Am. Chem. Soc. 19, 930 (1897).
48. Bruner, L., Tolloczko, S.: Über die Auflösungs-geschwindigkeit Fester Körper. Zeit.Phys. Chem. 35, 283 (1900).
49. Parrott, L.E., Wurster, E.D., Higuchi, T.: Investigation of Drug Release from Solids I. Some Factors Influencing the Dissolution Rate. J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 44, 269 (1955).

50. 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).
51. Langenbucher, F.: In Vitro Assessement of Dissolution Kinetics; Description and Evaluation of a Column-Type Method. *Ibid.* 58, 1265 (1969).
52. Ağabeyoğlu, İ.: Sürekli Etkili Sülfametiazol Preparatının Biofarmasötik Açıdan Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi (Doçentlik Tezi). A.Ü.Ecz. Fak. (1978).
53. Ritschel, W.A.: Peroral Solid Dosage Forms with Prolonged Action. *Pharm. Int.* 3, 18 (1971).
54. Ritschel, W.A.: Peroral Solid Dosage Forms with Prolonged Action Ariens. E.J., *Drug Design* . 4. Academic Press. New York (1973).
55. 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).
56. Desai, J.S., Singh, P., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.: Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices II. *J. Pharm. Sci.* 55, 1254 (1966).
57. Desai, S.J., Simonelli, A.P., Higuchi, W.I.: Investigation of Factors Influencing Release of Solid Drug Dispersed in Inert Matrices III. *Ibid.* 55, 1230 (1966).
58. Farhadieh, B., Borodkin, S., Buddenhagen, J.D.: Drug Release From Methyl Acrylate-Methyl Methacrylate Copolymer Matrix I: Kinetics of Release. *Ibid.* 60, 209 (1971).
59. Cobby, J., Mayersohn, M., Walker, G.C.: Influence of Shape Factors on Kinetics of Drug Release From Matrix Tablets I: Theoretical. *Ibid.* 63, 725 (1974).
60. Cobby, J., Mayersohn, M., Walker, G.C.: Influence of Shape Factors on Kinetics of Drug Release From Matrix Tablets II: Experimental. *Ibid.* 63, 732 (1974).

61. Hersey, A.J.: Methods Available for the Determination of In Vitro Dissolution Rate. Mfg. Chem. and Aerosol News. 40, 32 (1969).
62. Levy, G., Hayes, B.A.: Physicochemical Basis of the Buffered Acetylsalicylic Acid Controversy. New Eng. J. Med. 262, 1053 (1960).
63. Nelson, E.: Comparative Dissolution Rates of Weak Acids and Their Sodium Salts, Dissolution Rate of Mixtures of Weak Acids and Tribasic Sodium Phosphate. J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 47, 297 (1958).
64. Swarbrick, J.: Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences: Biopharmaceutics. Lea and Febiger. Philadelphia (1970).
65. Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Zuurman, K.: Comparison of the Accuracy of Different Types of Dissolution Rate Methods. Pharmaceutisch Weekblad 108, 49 (1973).
66. Rothe, W., Schellhorn, J.: Commentary on the Draft Monograph Dissolution Rate of Active Ingredients. Drugs Made in Germany 21, 56 (1968).
67. Rothe, W., Schellhorn, J.: Proposal for a Pharmacopoeial Method for Testing of the Dissolution Rate of Active Ingredients Drugs. Made in Germany. 20, 116 (1977).
68. Levy, G., Sahli, B.A.: Comparison of the Gastrointestinal Absorption of Aluminium Acetyl Salicylate and Acetyl Salicylic Acid in Man. J. Pharm. Sci. 51, 58 (1962).
69. Calesnick, B., Katchen, B., Black, J.: Importance of Dissolution Rates in Producing Effecting Diazoxide Blood Levels in Man. Ibid. 54, 1277 (1965).
70. Edmundson, I.C., Lees, K.A.: A Method for Determining the Solution Rate of Fine Particles. J. Pharm. Pharmac. 17, 193 (1965).

71. Marlowe, E., Shangraw, R.F.: Dissolution of Sodium Salicylate From Tablet Matrices Prepared by Wet Granulation and Direkt Compression. J. Pharm. Sci. 56, 498 (1967).
72. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX) 20. Baski. The National Formulary (N.F. XV) 15. Baski. Mack Printing Comp. Easton (1980).
73. Gibaldi, M., Feldman, S., Weiner, N.D.: Hydrodynamic and Diffusional Considerations in Assessing the Effects of Surface Active Agents on the Dissolution on Rate of Drugs. Chem. Pharm. Bull. 18, 715 (1970).
74. Wagner, J.G.: Biopharmaceutics and Relevent Pharmacokinetics I. Baski. Drug Intellingence Publications Hamilton. Illinois (1970).
75. Davis, S.S.: Scientific Principles in Desion of Dosage Formulations. Brit. Med. J. 1, 102 (1972).
76. Wurster, D.E., Taylor, P.W.: Dissolution Rates. J. Pharm. Sci. 54, 169 (1965).
77. Levy, G., Jusko, W.: Effect of Viscosity on Drug Absorption. Ibid. 54, 219 (1965).
78. Prescott, L.F., Stell, R.F.: The Effects of Particle Size on the Absorption of Phenacetine in Man. A Correlation Between Plasma Concentration of Phenacetine and Effects on the Central Nervous System. Clin Pharmacol. Ther. 11, 496 (1970).
79. Fincher, J.H.: Particle Size of Drugs and its Relationship to Absorption and Activity. J. Pharm. Sci. 57, 1825 (1968).
80. Wagner, J.G.: Biopharmaceutics Absorption Aspects. Ibid. 50, 359 (1961).
81. Singh, P., Guillory, J.K., Sokoloski, T.D., et al.: Effects of Inert Tablet Ingredients on Drugs Absorption I. Effect of PEG 4000 on Intestinal Absorption of Four Barbiturates. Ibid. 55, 63 (1966).

82. Higuchi, T. and Ikeda, M.: Rapidly Dissolving Forms of Digoxin Hydroquinone Complex. *J. Pharm. Sci.* 63, 809 (1974).
83. Gottlieb, D., Sbw, P.D.: Antibiotics Volume I. Mechanism of Action. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York (1967).
84. Gottlieb, D., Sbw, P.D.: Antibiotics Volume II. Biosynthesis Springer-Verlag Berlin Heidelberg. New York (1967).
85. Glasby, S.J.: Encyclopaedia of Antibiotics, John Wiley and Sons Chichester. New York (1979).
86. Flynn, H.E., Sigal, M.V., Wiley, P.F., Gerzon, K.: Erythromycin. I. Properties and Degradation Studies. *J. Am. Chem. Soc.* 76, 3121 (1954).
87. Jones, H.P., Rowley, E.K., Weiss, L.A., Bishop, L.D., Chun, C.H.: Insoluble Erythromycin Salts. *J. Pharm. Sci.* 58, 337 (1969).
88. Vilim, A., Le Belle, M.J., Wilson, W.L., Graham, K.C.: A Simple Thin-layer Chromatographic Identification Procedure for Erythromycin base, Stearate, Estolate and Ethylsuccinate. *Journal of Chromatography* 133, 239 (1977).
89. Graham, K.C. Wilson, W.L., and Vilim, A.: Simple thin-layer Chromatographic Identification Method for Erythromycin Stearate. *Ibid.* 5, 447 (1976).
90. Vanderhaeghe, H., Kerremans, L: Thin-Layer Chromatography of Macrolide Antibiotics. *Ibid.* 193, 119 (1980).
91. Macioci, F., Fiotek, C.: Dosaggio Di Eritromicina Estolato in Preparazioni Farmaceutiche Contendenti Tetraciclina. Estratto da Bollettino Chimico Farmaceutico 112, 543 (1973).
92. Banaszek, A., Krowicki, K., Zamojski, A.: Thin Layer and Column Chromatography of Erythromycin and Some Degradation Products. *Journal of Chromatography* 32, 581 (1968).

93. Sanghavi, N.M., Chandramohan, H.S.: Colorimetric Method of Estimation of Erythromycin, *Can. J. Pharm. Sci.* 10, 59 (1977).
94. Beltagy, Y.A.: Citric Acid-Acetic Anhydride Reagent for Determining Some Alkaloids and Organic Bases. *Pharmazie* 31, 483 (1976).
95. Beltagy, Y.A., Issa, A., Rida, S.M.: Colorimetric Determination of Some Organic Bases Using Tropaeolin 000. *Pharmazie* 31, 485 (1976).
96. Bhotkor, R.G., Molgaiker, D.C.: Determination of Erythromycin by Acid-Dye Method. *Chem. Petro-Chem. J.* 10, 30 (1979).
97. Ibrahim El. S.A.: Acid Dye Colourimetric and Diphasic Titrimetric Determination of Erythromycin and Triacetyloleandomycin. *Pharmazie* 27, 651 (1972).
98. Stavchansky, S., Doluisio, J.T., Martin, A., Martin, C., Cabana, B., Dighe, S., and Loper, A.: Correlation of In Vivo Bioavailability of Erythromycin Stearate Tablets with In Vitro Tests. *J. Pharm. Sci.* 69, 1307 (1980).
99. Robertson, J.H., Tsuji, K.: GLC Determination of Erythromycin in Enteric Coated Tablets. *Ibid.* 61, 1133 (1972),
100. Tsuji, K., Robertson, J.H.: Determination of Erythromycin and its Derivatives by Gas-liquid Chromatography. *Anal Chem.* 43, 818 (1971).
101. Robertson, J.H.: GLC Determination of Erythromycin in Enteric Coated Tablets. *J. Pharm. Sci.* 61, 1633 (1972).
102. Roshid, A., Riede, B.E.: Polarographic Determination of Erythromycin in Pharmaceutical Preparations. *Bangladesh Pharm. J.* 2, 13 (1973).
103. Ryvah, O.M.: Spectrophotometric Method of Quantitative Determination of Erythromycin Ascorbate. *Farm. Zh.* 27, 47 (1972).

104. Radecka, C., Wilson, W.L. and Hughes, D.W.; Determination of Erythromycin in Pharmaceutical Preparations by Direct Densitometry After T.L.C.. J. Pharm. Sci. 61, 431 (1972).
105. Hirsch, H., Finland, M.: Effect of Food on the Absorption of Erythromycin Propionate Erythromycin Stearate and Triacetyloleandomycin. J. Am. Med. Sci. 55, 693 (1959).
106. Index (Organic) to the Powder Diffraction File 1972. Joint Committee on Powder Diffraction Standards, 1601. Park Lane Swarthmore, Pennsylvania (1981).
107. Petting a, C.W., Stark, M.W.: The Isolation of a Second Crystalline Antibiotic from Streptomyces Erythreus. J. Amer. Chem. Soc. 76, 569 (1954).
108. Wiley, P.F., Pettinga, C.W. Gerzan, K.: Erythromycin XII, The Isolation Properties and Partial Structure of Erythromycin. Ibid. 79, 6074, (1957).
109. H.Sucker, P. Fuchs, P. Speiser.: Pharmazeutische Technologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1978).

Malatya'da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Malatya'da, lise öğrenimimi Ankara Yükseliş Kolejinde tamamlayarak, 1969 yılında Anadolu Eczacılık Yüksek Okuluna girdim. 1974 yılında mezun oldum. 1975 yılında eczane açarak 1979'a kadar çalıştırdım. Aynı yıl Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesine asistan olarak girdim. Halen bu fakültenin Farmasötik Teknoloji Bölümünde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım. Evli ve iki çocuk annesiyim.