

278994

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**TÜRKİYE İLAÇ PIYASASINDA BULUNAN MEPROBAMAT
TABLETLERİNİN KALİTE KONTROLLERİ VE ÇÖZÜNME
HIZI ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR**

GALENİK FARMASI PROGRAMI

BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. Gül AKSOY

ANKARA - 1982.

T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TÜRKİYE İLAÇ PİYASASINDA BULUNAN MEPROBAMAT
TABLETLERİNİN KALİTE KONTROLLERİ VE ÇÖZÜNME
HIZI ÜZERİNE ARAŞTIRMALAR

GALENİK FARMASİ PROGRAMI
BİLİM UZMANLIĞI TEZİ

Ecz. GÜL AKSOY

Rehber Öğretim Üyesi : Doç.Dr. Süheyla KAŞ

ANKARA-1982

Bana bu araştırma olanağını sağlayan ve çalışmalarım sırasında devamlı olarak desteğini gördüğüm Sayın Prof.Dr.A.Atilla HINCAL'a, bilgi ve fikirlerinden yararlandığım rehber hocam Sayın Doç.Dr. Süheyla KAŞ'a sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

Deneylerim sırasında benden yardımlarını esirgemeyen G.Ü. Eczacılık Fakóltesi Galenik Farmasi bölüm arkadaşlarıma, Dr. Gönül HAKYEMEZ'e ve Laborant Veli ŐAHINSOY'a teőekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında, normal yaşantılarından fedakarlık ederek bana destek olan eőim Hasan AKSOY'a, anneme, babama ve kardeőime teőekkürü bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ	1
I. TABLETLER	2
I.1. Tabletlerin Tanımı ve Genel Bilgiler	2
I.1.1. Tabletlerin Sınıflandırılması	3
I.1.1.1. Ağız Yolu ile Kullanılan Tabletler	3
I.1.1.2. Ağız Boşluğuna Konan Tabletler	6
I.1.1.3. Diğer Yollar ile Kullanılan Tabletler	6
I.1.2. Tabletlerle İlave Edilen Yardımcı Maddeler	7
I.1.3. Tablet Hazırlama Yöntemleri	8
I.1.3.1. Sıkıştırılmış Tabletlerin Hazırlanması	8
I.1.3.2. Kalıba Dökülerek Tablet Hazırlama	9
I.2. Mide-Barsak Kanalı Fizyolojisi	9
I.2.1. Mide-Barsak Kanalından Emilme	11
I.2.2. Tabletlerin Emilmesi	11
I.3. Tabletlerde Yapılan Kontroller	13
I.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü	14
I.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	14
I.3.3. Sertlik Kontrolü	16
I.3.4. Ufalanma - Aşınma kontrolü	16
I.3.5. Dağılma Kontrolü	17
I.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü	18
I.4. Çözünme Hızı	18
I.4.1. Çözünme Hızı Kuramları	18

I.4.2. Çözünme Hızı Tayin Yöntemleri	38
I.4.3. Çözünme Hızına Etki Eden Faktörler	42
I.4.3.1. Çözünme Ortamının Sıcaklığı	43
I.4.3.2. Viskozite	43
I.4.3.3. Karıştırma	43
I.4.3.4. Partikül Büyüklüğü	45
I.4.3.5. Difüzyon Tabakasındaki Çözünürlük	46
I.4.3.6. Kristal Şekli - Polimorfizm	47
I.4.3.7. Kompleks Teşkili	48
I.4.3.8. Yüzey Etken Maddeler	49
I.4.3.9. Farmasötik Formülasyon Faktörleri	49
I.5. Meprobamat Hakkında Genel Bilgiler	50
I.5.1. Özellikleri	50
I.5.2. Tanınması	52
I.5.3. Tayin Yöntemleri	53
I.5.4. Farmakolojik Özellikleri	54
II. DENEYSEL	57
II.1. Araç ve Gereçler	57
II.1.1. Kullanılan Maddeler	57
II.1.2. Kullanılan Aletler	58
II.1.3. Araştırma Konusu Meprobamat İçeren Tablet Tipi Müstahzarlar	60
II.2. Yöntem ve Deneyler	60
II.2.1. Meprobamatin Standardizasyonu	61
II.2.1.1. Erime Noktası Tayini	61
II.2.1.2. Saflık Tayini	61
II.2.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (ITK)	61

II.2.1.2.2. Infra Red (IR) Analizi	62
II.2.1.2.3. Erime Derecesi	62
II.2.1.2.4. İyonizasyon Sabitesi (pK_a)	62
II.2.1.3. Meprobamatın Spektroskopik Özellikleri	63
II.2.1.3.1. Infra Red (IR) Spektrumu	63
II.2.1.3.2. Ultra Viole (UV) Spektrumu	64
II.2.1.3.3. Miktar Tayini	64
II.2.1.3.3.1. Kullanılan Reaktifler	65
II.2.1.3.4. Standart Eğri	66
II.2.2. Türkiye İlaç Piyasasında Mevcut Meprobamat Tabletleri Üzerinde Çalışmalar	66
II.2.2.1. Piyasa Tabletlerinde Meprobamatın İnce Tabaka Kromatografisi ile Teşhisi	66
II.2.2.2. Miktar Tayini	67
II.2.2.3. Fiziksel Kontroller	67
II.2.2.3.1. Çap - Kalınlık Kontrolü	67
II.2.2.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	67
II.2.2.3.3. Sertlik Kontrolü	68
II.2.2.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü	68
II.2.2.3.5. Dağılma Kontrolü	68
II.2.2.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü	68
II.2.2.3.6.1. Çözünme Ortamı	68
II.2.2.3.6.2. Kullanılan Yöntem	68
II.2.2.3.6.3. Deneyin Yapılışı	71
II.2.2.3.6.4. Verilerin Gösterilişi	72

III. BULGULAR	73
III.1. Meproamat Üzerinde Yapılan Çalışmalar	73
III.1.1. Saflık Tayin	73
III.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi ile Tayin	73
III.1.1.2. Erime Derecesi Tayini	75
III.1.1.3. İyonizasyon Sabitesi (pK_a) Tayini	75
III.1.2. Spektrofotometrik Özellikleri	75
III.1.2.1. Infra Red (IR) Analizi	75
III.1.2.2. Ultra Viole (UV) Analizi	75
III.1.2.2.1. Standart Eğri	75
III.2. Piyasadan Sağlanan Meproamat Tabletlerinde Yapılan Çalışmalar	79
III.2.1. Tabletlerde Bulunan Etken Maddenin İnce Tabaka Kromatografisi (ITK) ile Tayini	79
III.2.2. Miktar Tayini	83
III.2.3. Fiziksel Kontroller	85
III.2.3.1. Çap - Kalınlık Kontrolü	85
III.2.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	86
III.2.3.3. Sertlik Kontrolü	86
III.2.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü	87
III.2.3.5. Dağılma Zamanı Kontrolü	87
III.2.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü	90
III.2.3.6.1. Çözünme Hızı	90
III.2.3.6.2. Çözünme Hızı Kinetiği	91
III.2.3.6.3. İstatistiksel Değerlendirme	92

IV. TARTIŞMA	105
IV.1. Tabletlerde Meprobamatın Dayanıklılığının Değerlendirilmesi	105
IV.2. Tabletlerde Miktar Tayini Sonuçlarının Değerlendirilmesi	106
IV.3. Tabletlerde Fiziksel Kontrol Sonuçlarının Değerlendirilmesi	107
IV.3.1. Çap-Kalınlık kontrolü	107
IV.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	107
IV.3.3. Sertlik Kontrolü	108
IV.3.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü	109
IV.3.5. Dağılma Zamanı Kontrolü	110
IV.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü	113
V. ÖZET	122
SUMMARY	123
KAYNAKLAR	124

GİRİŞ ve AMAÇ

Meprobamat, trankilizan etkiye sahip ilaçlar içinde ilk kullanılmaya başlananlardan birisidir. Literatürde (1,2) ve APhA'nın (3) çözünürlük ve biyoyararlılık gösteren listelerinde mevcut oluşu bu çalışmanın yapılmasında ilk nedendir.

Trankilizan etkiye sahip olan meprobamatin Türkiye ilaç piyasasında, değişik ilaç firmalarınınca pazarlanmış farklı formülasyonlar halinde tabletleri mevcuttur. Bu çalışmanın amacı, tablet şeklindeki bu preparatlarda,

- a) Etken maddenin nicel ve nitel tayin yöntemlerinin şartlarımıza uygun hale getirilmesi,
- b) Piyasada mevcut tabletlerin, T.F. 1974 (4) veya farmasötik standartlara uygunluğunun saptanması suretiyle kalite kontrollerinin yapılması,
- c) Tabletlerinden meprobamatin salıverilmesinin in vitro olarak incelenmesi ve hangi matematiksel modele uygunluğunun araştırılması,
- d) Piyasada mevcut değişik formüllerinin çözünme hızlarının karşılaştırılması ile daha sonra aynı müstahzarlarda yapılması planlanan biyoyararlılık çalışmalarına temel olabilecek bilgilerin elde edilmesidir.

I. TABLETLER

I.1. Tabletlerin Tanımı ve Genel Bilgiler

Tabletler, tedavi edici özelliği olan maddelerin özel makinalarında sıkıştırılarak veya kalıplara dökülerek şekillendirilip küçük hacim içinde verilmesini sağlayan preparat şekilleridir (5).

T.F. 1974 (4) tabletleri şöyle tarif eder : " Tabletler, bir veya birkaç madde karışımına yardımcı maddeler ilavesiyle (dağıtıcı, kaydırıcı, adsorban, ıslatıcı, yapıştırıcı v.b.) veya bu maddeler olmadan basılarak hazırlanmış, düz veya iki tarafı konveks, genellikle yuvarlak, katı disklerdir."

Tabletler, bugün en çok kullanılan ilaç şekilleridir. Bir veya birden fazla etken maddenin, taşınmasına ve kullanılmasına olanak sağlayacak kadar sert, bir sıvı ile temasa geldiği zaman da kolay dağılabilecek şekilde hazırlanması, gerek hasta ve gerekse eczacı yönünden önemli faydalar sağlar. Etken madde daha hassas ve kolay bir şekilde hastaya verilir. Sıkıştırılmış oldukları için az yer kaplarlar. Belirli bir sertlikleri olduğundan diğer ilaç şekillerine göre daha dayanıklı, taşınması ve ambalajlanması kolaydır. Genellikle tablet ağırlıkları farklıdır, fakat ağız yoluyla kullanılanlar 0.06 gram ile 0.6 gram arasındadırlar (6,7).

Üretimde hangi yöntem kullanılırsa kullanılsın, sonuçta elde edilen tabletlerin istenilen etkiyi gösterebilmesi için aşağıda sıralanan özelliklere sahip olmaları gerekmektedir (8).

1- Tabletler, üretim, paketlenme, taşınma ve kullanma boyunca aşınmaya ve el ile dokunmaya karşı yeterince sağlam ve dayanıklı olmalıdır. Bu özellik sertlik ve ufalanma - aşınma tayini ile saptanabilir.

2- Tablet içindeki etken maddeden yararlanılabilmelidir. Etken maddeler tablettan biyolojik sıvılara kolayca geçebilmeli ve kolayca absorbe olmalıdır. Bu özellik, dağılma ve çözünme testleri ile gözlenebilir.

3- Tablet ağırlıkları ve her bir tabletin içerdiği etken madde miktarları tekdüze olmalıdır. Bu özellik ağırlık sapması ve miktar tayini ile ölçülebilir.

I.1.1. Tabletlerin Sınıflandırılması

Tabletler, kullanma amaçlarına göre ağız yolu ile kullanılanlar, ağız boşluğuna konanlar ve diğer yollar ile kullanılan tabletler olmak üzere sınıflandırılabilirler (9).

I.1.1.1. Ağız Yolu ile Kullanılan Tabletler

Bu tabletler, tek sıkıştırma ile hazırlanan tabletler, birkaç defa sıkıştırma ile hazırlanan tabletler, yüzeyi kaplı tabletler, efervesan tabletler ve depo tesirli tabletler olmak üzere beş grupta toplanabilir.

I.1.1.1.1. Tek Sıkıştırma ile Hazırlanan Tabletler

En çok kullanılan tablet şeklini oluştururlar. Tozlar, kristaller veya granüllerin yalnız veya bağlayıcılar, dağıtıcılar, kaydırıcılar, dolgu maddeleri ve birçok durumda renklendiricilerle kombinasyonundan yapılırlar (10).

I.1.1.1.2. Birkaç Defa Sıkıştırma ile Hazırlanan Tabletler

Bu tabletler birden fazla sıkıştırma ile hazırlanırlar. Tabakalı tabletler ve sıkıştırılmış kaplı tabletler bu gruba girer.

Tabakalı tabletler, iki veya üç granül tabakasının birarada sıkıştırılması ile yapılır. Bu dozaj şeklinde, ikiden fazla birbiriyle geçimsiz maddeleri bir arada vermek olasıdır. Ayrıca uzun tesirli tablet hazırlanmasına olanak verir (5,8).

Sıkıştırılmış kaplı tabletler, önceden basılmış tableti özel tablet makinasına yerleştirmek ve bir başka tabakayı bu tablet çevresine sıkıştırmak suretiyle hazırlanır (5,10).

I.1.1.1.3. Yüzeyi Kaplı Tabletler

Tabletler, görünüşünü, tadını veya rengini daha çekici bir hale sokmak, dayanıksız veya nem çekici maddeleri korumak, yerel iritasyon ile kusma veya bulantı yapan ilaçların bu özelliklerine engel olmak, barsakta dağılması istenilen ilaçların midede dağılmalarını önlemek, etki süresini geciktirmek veya ayarlamak, geçimsiz maddeleri ayrı kaplamalar halinde ve tek tablet içinde verebilmek için kaplanırlar (6).

Yüzeyi kaplı tabletler, film kaplı tabletler, barsak vasatında dağılan tabletler ve şeker kaplı tabletler olmak üzere üç grupta toplanabilir.

I.1.1.1.3.1. Film Kaplı Tabletler

Tabletlerin, ince ve saydam bir film tabakası ile kaplanmasıyla yapılır. Bu amaçla film oluşturma özelliğinde olan polimerik maddeler kullanılır. Film kaplama ile, tablet nem, hava ve ışıktan korunmuş olur. Aynı zamanda kaplama süresinin kısa olması bir üstünlüğüdür (6,10,11).

I.1.1.1.3.2. Barsak Vasatında Dağılan Tabletler (Enterik Kaplı Tabletler)

Tabletlerin midede dağılmadan barsaklara geçmesini sağlamak üzere üzerleri mide sıvısında çözünmeyen maddelerle kaplanır. Bu şekilde mide sıvısında bozulup etkisini kaybeden maddeler verilebilir. Uzun zaman kullanılan ilaçların mide mukozasını tahriş edici etkisi önlenir, etken maddenin sadece barsakta etki göstermesi sağlanır (6,9,10).

I.1.1.1.3.3. Şeker Kaplı Tabletler

Drajeler, şeker ile kaplanmış tabletlerdir. Bu şekilde kaplama, ilacın sevilmeyen lezzetini ve kokusunu örtme ve ayrıca stabilitesini arttırma amacıyla yapılır.

I.1.1.1.4. Efervesan Tabletler

Yapılarında etken madde ve su ile temasta karbon dioksit verebilen yardımcı maddeler bulunur. Bu şekilde ilacın dağılması hızlandırılmış olur. Efervesan tabletlerin formülasyonu için etken maddeye uygun efervesanlık verici yardımcı, bağlayıcı, kaydırıcı, tadlandırıcı, koku ve boya maddelerinin seçimi gereklidir (9,11).

I.1.1.1.5. Depo Tesirli Tabletler

Uzun tesirli preparatlar, ilacın saatlere bölünmüş olarak verilmesi yerine günde bir veya iki defada verilmesi ile uygun dozu sağlayan ilaç şeklidir. İlaç kandan hangi hızla atılırsa atılsın bu kaybı gözetmeden yavaş kana geçen, yavaş parçalanan veya yavaş atılan preparatlarıdır (6).

I.1.1.2. Ağız Boşluğuna Konan Tabletler

Bu grup tabletler, dilaltı ve yanak arasında tutulacak tabletler, ağızda çiğnenebilen tabletler ve ağızda emilen tabletler olmak üzere üç grupta incelenebilir.

I.1.1.2.1. Dilaltı ve Yanak Arasında Tutulacak Tabletler

Bazı maddeler, mide - barsak kanalından emilmez veya enzimler tarafından parçalanıp etkisiz hale gelir. Böyle maddeleri ağız mukozası yolu ile kullanmak için dil altı (sublingual) ve yanak arasında (buccal) tutulacak tabletler hazırlanır. Tabletler dudak ile dişeti arasına da konabilir (6,9,10).

I.1.1.2.2. Ağızda Çiğnenen Tabletler

Çiğnenecek tabletler, tabletleri yutmakta güçlük çeken kişiler için veya tabletleri yutmayı henüz öğrenmemiş küçük çocuklar için yeğlenir. Bu tür tabletlerin bir üstünlüğü, başlangıç biyoaktivitesinin hızlı olmasıdır (10,11).

I.1.1.2.3. Ağızda Emilen Tabletler

Ağızda çiğnemenen ve uzun süre emilmek suretiyle kullanılan ilaç şekillerine pastil denir. Etkileri ağız ve boğazda sadece yerel olur (6,10).

I.1.1.3. Diğer Yollar ile Kullanılan Tabletler

Bu tabletler implantasyon için kullanılan tabletler, vajinal ve rektal yol için kullanılan tabletler ve çözelti hazırlamak için kullanılan tabletler olmak üzere üç grupta incelenebilir.

I.1.1.3.1. İmplantasyon İçin Kullanılan Tabletler

Bu amaçla kullanılan tabletlere pellet adı da verilir. Aseptik hazırlanırlar ve steril kaplarda saklanırlar. Sıkıştırma veya eritme usulü ile hazırlanan bu tabletler doku altına veya deri altına konarak kullanılırlar. Yavaş emilmeleri nedeniyle uzun süren etkiye sahiptirler (6,9).

I.1.1.3.2. Vajinal ve Rektal Yol İçin Kullanılan Tabletler

Özel bir yapı ve şekli yoksa da çoğunlukla oval şekildedirler. Rektum ve vajen bol sıvılı bir ortam olmadığı için, bu ortamlarda çabuk dağılıp, vajen sıvılarında eriyebilen sıvağlarla hazırlanırlar. Etken madde olarak antibiyotik, antiparaziter ve antiseptik maddeleri içerirler.

I.1.1.3.3. Çözelti Hazırlamak İçin Kullanılan Tabletler

Haricen uygulanabilecek bazı ilaçları içeren tabletlerdir. Suda tamamen çözünmesi, aseptik şartlarda hazırlanması ve steril olması istenir. Hipodermik çözeltiler için ve belirli oranda çözeltiler hazırlanması için kullanılan, kalıplara dökülerek hazırlanan tabletlerdir (10).

I.1.2. Tabletlere İlave Edilen Yardımcı Maddeler

Etken maddenin tablet şekline sokulması için içerisine birçok inert madde ilave edilir. Bu inert maddelere yardımcı maddeler adı da verilir. Bu maddeleri; seyrelticiler (dolgu maddeleri), yapıştırıcı ve ıslaticılar, sürtünmeyi önleyiciler (kaydırıcılar), dağıtıcılar, ıslanmayı kolaylaştırıcılar, absorbe ediciler, tad ve lezzet vericiler, renk vericiler olarak sınıflara ayırmak olasıdır. Tablet hazırlanması konumuz olmadığından yardımcı maddeler hakkında geniş bilgi verilmemiştir.

Gerekli bilgi çeşitli literatürlerden sağlanabilir (6,8,10 - 12).

I.1.3. Tablet Hazırlama Yöntemleri

I.1.3.1. Sıkıştırılmış Tabletlerin Hazırlanması

Sıkıştırılmış tabletler, direkt basınç, yaş granülasyon ve kuru granülasyon olmak üzere üç yöntemle hazırlanırlar.

I.1.3.1.1. Direkt Basınçla Tablet Hazırlama

Etken madde ve uygun yardımcı maddelerin karıştırılması ile elde edilen tozların doğrudan doğruya basılması ile hazırlanır. Dikkat edilecek en önemli nokta tozun sıkışabilmeye ve parçalanmaya karşı dayanıklı olmasıdır.

Direkt basınçla tablet hazırlanmasının ekonomik olması, kısa sürede sonuca varılması, ortamdaki ısı ve nemden uzaklaştırılmış olması ve stabilite yönünden üstünlükleri vardır.

I.1.3.1.2. Yaş Granülasyon ile Tablet Hazırlama

Tablet üretimi için yaş usul ile granülasyon hazırlanması en eski ve halen en yaygın kullanımı olan yöntemdir. Bu yöntemde; dolgu maddelerinden, bağlayıcı, adsorban, dağıtıcı ve kaydırıcı maddelerden yararlanılır. Yaş usul ile granülasyon yapılmasında , önce etken maddeler karıştırılır ve bağlayıcı maddelerin ilavesi ile pat haline getirilir. Elde edilen kütle granulatörden geçirilerek granül elde edilir. Nemli olan bu kütle genellikle 55 °C 'yi geçmeyen sıcaklıkta kurutulur. Kurutulan kütle tekrar granulatörden geçirilir. Granüller tablet makinasına verilmeden önce, yapışmayı önleyici, dağıtıcı ve sürtünmeyi önleyici maddelerle

karıştırılır. Sonra tablet basımına geçilir (6,8).

I.1.3.1.3. Kuru Granülasyon ile Tablet Hazırlama

Etken madde, nemli ortamda ve ısıya dayanıksız ise kuru granülasyondan yararlanır. Bu yöntem ile tablet basımının esası; ısı ve bağlayıcı maddeler kullanmadan toz karışımlarının sıkıştırılarak granül haline getirilmesidir.

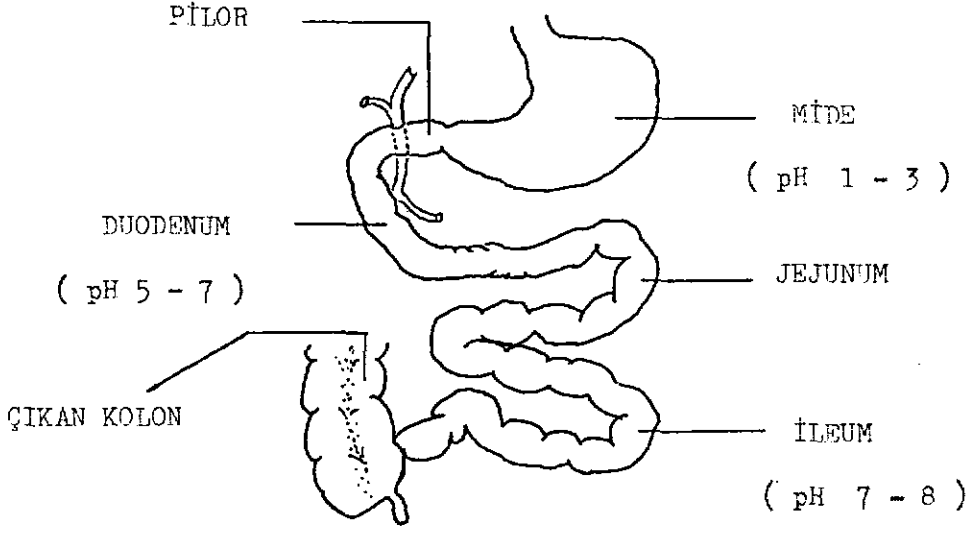
Kuru granülasyon yönteminin bazı üstünlükleri; daha az alet ve yer kullanılması, bağlayıcı çözeltilere ve karıştırıcı aletlere gereksinim duyulmaması, yaş granülasyon için gereken kurutma aşamasında harcanan zamanın ortadan kalkmasıdır.

I.1.3.2. Kalıba Dökülerek Tablet Hazırlama

Etken madde, dolgu maddeleri ile karıştırılıp, bağlayıcılar ile ıslatılır. Toz karışımları kalıbın üst kısmına konarak deliklerine bastırılarak doldurulur, üstleri pürüzsüz bir halde düzeltilir. Bir süre bekletildikten sonra üst kalıp alt kalıbın üzerine düzgün bir şekilde oturtularak bastırılır. Çıkıntıların deliklere tam girmesi sağlanarak deliklerdeki tabletler dışarı itilir. Bir süre bekletilir ve sonra tabletler alınıp iyice kurutulur (6,10).

I.2. Mide - Barsak Kanalı Fizyolojisi

Mide - barsak kanalı mide, ince barsak, kalın barsak olmak üzere üç anatomik bölgeden oluşur. (Şekil-1) İnce barsak da duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölgeden oluşur. Mide - barsak kanalının belli başlı bu bölümleri anatomik ve morfolojik yönden olduğu kadar, salgıları ve pH yönünden de birbirinden farklılık gösterir. Bu farklılıklar ilaç



ŞEKİL-1 : İNSAN MİDE - BARSAK KANALININ ŞEKLİ (13 - 18)

emilmesini ve sonuçta ilaç biyoyararlanımını etkiler (18).

Mide, nisbeten düzgün epitelial bir yüzeye sahip, keseye benzeyen bir yapıdır. İnce barsakların sindirim ve emilim fonksiyonlarını yeterli bir şekilde yapabilmeleri için, gıdaların duodenuma uygun bir hızla yavaş olarak boşaltılmasını sağlar. İnsan midesinde % 0.4 - 0.5 hidroklorik asit içeren 1 - 1.5 litre mide sıvısı bulunur. Mide pH 'sı 1 - 3 arasındadır (15,18).

İnce barsak, mide - barsak kanalında ilaç emilmesi için en önemli yerdir ve yaklaşık 200 m^2 olan, emilmenin meydana gelebileceği epitel yüzey alanına sahiptir. Bu epitel yüzey alanı villi ve mikrovilli denen, barsak mukozasından çıkan ve kıvrımlar oluşturan parmak şeklinde çıkıntılardan oluşur. İnce barsak pH 'sı duodenumda 5 - 7, ileumda 7 - 8 arasındadır (13,18,19).

Kalın barsak da mide gibi ince barsağa göre daha az kıvrımlı bir mukozaya sahiptir ve çekum, kolon, rektum olarak üç bölümden oluşmuştur. Normal kolon pH 'sı yaklaşık 7.5 - 8 arasındadır (18 - 20).

I.2.1. Mide - Barsak Kanalından Emilme

Ağız yoluyla verilen ilaçların, sistemik kan dolaşımına erişmeden önce aşmak zorunda oldukları mide - barsak kanalı engeli lipidler, proteinler, lipoproteinler ve polisakkaritlerden oluşan karmaşık bir yapıdadır. Bu engel yarı geçirgen bir zarın özelliklerine sahip olup, bazı kimyasal bileşiklerin hızla geçmesine izin verdiği halde bazılarının geçişini geciktirir veya engeller. Büyük molekülü ve lipidlerde çözünürlüğü olmayan maddelerin geçişini engellerken, lipidlerde çözünen maddeler ile, küçük molekül ağırlığında olan ve lipidlerde çözünmeyen maddelerin geçişine izin verir. Lipidlerde çözünmeyen fakat suda çözünen çok küçük molekülü maddeler mide - barsak kanalı engelini, gözle görülemeyecek kadar ufak olan su dolu gözeneklerin yardımıyla geçebilirler (13,18).

İlaçların mide - barsak kanalından kan dolaşımına geçmeleri, Pasif difüzyon (13,14,18) , Aktif transport (17,18), Kolaylaştırılmış difüzyon (17,18), Pinositoz (17) ve pH dağılım teorisi (13,18) gibi çeşitli mekanizmalarla oluşur.

I.2.2. Tabletlerin Emilmesi

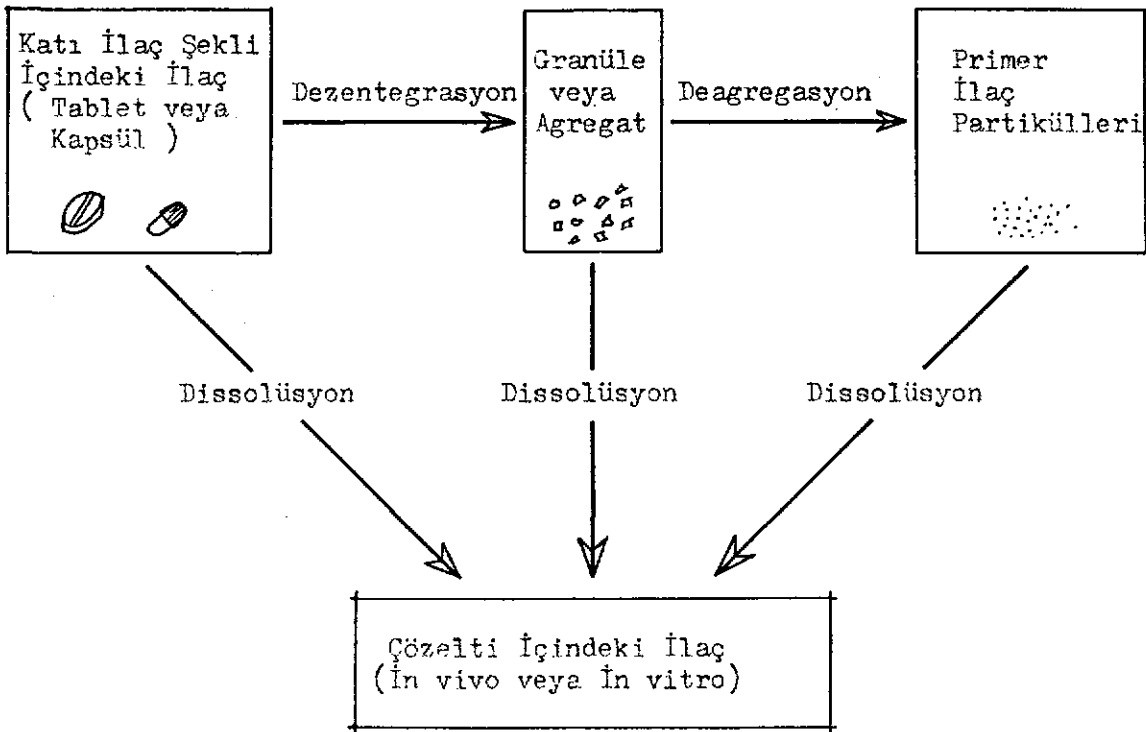
İlacın verildiği farmasötik ilaç şekli, ilaç şeklinden etken maddenin salıverilme hızına bağlı olarak biyolojik yararlanımı büyük ölçüde etkiler.

Tabletler, en çok kullanılan ilaç şekilleri olmakla birlikte

biyoyararlanım yönünden en çok sorun yaratan preparatlardır. Gerek formülasyon bileşenleri, gerekse işleme yöntemleri tabletlerden biyoyararlanımı büyük ölçüde etkiler. Sıkıştırma basıncı, bağlayıcı cinsi ve konsantrasyonu, kaydırıcı ve dolgu maddeleri ile dağıtıcılar tablet dağılımını (dezentegrasyon), çözünme hızını (dissolüsyon) ve buna bağlı olarakta emilmesini (absorpsiyon) etkileyen faktörlerdir.

Tablet şeklindeki ilaçlarda karşılaşılan en önemli biyoyararlanım problemi, tabletin hazırlanma işleminin sonucu olarak etkili yüzey alanının önemli derecede azalmasıdır.(13,21).

Tablet şeklindeki bir ilaç yutulduktan sonra önce granüllere, daha sonra primer ilaç partiküllerine ayrışır. Bir tabletin veya kapsülün ağız yoluyla verilmesinden sonra geçirdiği aşamalar Şekil-2 'de şematik olarak gösterilmiştir.



ŞEKİL-2 : TABLET VEYA KAPSÜLÜN AĞIZ YOLU İLE ALINMASINDAN SONRA GEÇİRDİĞİ AŞAMALAR (13,14,17,21).

Şekilde de görüldüğü gibi, tabletin veya kapsülün dağılması, çözünmeye ve dolayısıyla emilmeye etkilidir. Tabletın dağılması ilacın etkili yüzey alanını ileri derecede arttırır. Granüllerin dağılması ile de yüzey alanında daha çok artış elde edilir. Sıvılarla temas eden bu yüzey alanının artması, çözünme hızını arttırır. Çözünme, emilmeden önce oluştuğu için, çözünme hızını etkileyen herhangi bir faktör emilme hızını da etkileyecektir.

İlacın emilmesinde tablet dağılması ve granül dağılması önemli basamaklardır. Dağılmayan veya yavaş dağılan bir tablet yetersiz emilmeye veya klinik cevabın görülmesinde bir gecikmeye neden olabilir.

1.3. Tabletlerde Yapılan Kontroller

Tabletlerdeki maddelerin, karıştırma, granül yapma ve basılması sırasında bu maddelerin bileşim ve özelliğinde bazı değişiklikler olabilir. Bunlar hakkında fikir edinmek ve hatta formülün uygun olup olmadığına karar verebilmek ancak tabletlerin fiziksel ve kimyasal kontrollerinin yapılması ile olasıdır.

Tabletlerin kalite kontrolü iki ayrı aşamada yapılır :

a) Üretim aşamasındaki kontrol : Üretimin her aşamasında (karıştırma, eleme, granül yapma, kurutma gibi...) örnekler alınarak, toz ve granülelerin, istenilen fiziksel şartları üretim süresince devam ettirip ettirmediği araştırılır.

b) Üretilmiş tabletteki kontrol : İstenilen şartlara uygun bir tablet elde edilip edilmediğini ve üretim sırasında kontrolün sıhhatli yapılıp yapılmadığını gösterir (6).

Bu çalışmada, meprobamatın piyasa tabletleri incelendiği için, üretilmiş tablette yapılan kalite kontrolleri uygulanmıştır. Bu kontrol-

ler ; çap ve kalınlık kontrolü, ağırlık sapması kontrolü, sertlik kontrolü, ufalanma - aşınma kontrolü, dağılma kontrolü ve çözünme hızı kontrolüdür.

I.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

Tablet çapı ve kalınlığı kumpas veya mikrometre ile ölçülür. Tablet kalınlığı üretimde çok dikkatle kontrol edilmelidir. Kalınlık, tablete uygulanan basınç ve granülenin farklı parçacık büyüklüğüne bağlı olarak hiçbir değişiklik göstermemelidir. Tablet kalınlığı paketlenme sırasında da önemlidir. Literatürde (10), tablet kalınlığı için % \pm 5 sapmaya izin verildiği ve çap/kalınlık oranınının 4 'e eşit olmasının araştırılması gerektiği belirtilmiştir (9).

Tabletlerde çap ve kalınlık kontrolü konusunda T.F. 1974 'de (4) herhangi bir kayıt yoktur. B.P. 1973 (22) bu kontrolü kaplanmamış tabletlere uygular. Şekerle kaplanmış, enterik kaplı ve film kaplı tabletlere uygulamaz. Çapları 12.5 mm 'yi aşan tabletler için de % \pm 3 sapmaya izin vermiştir.

I.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

T.F. 1974 ve B.P. 1973 ' de ağırlık sapması kontrolü 20 tablet üzerinden yapılır. Önce 20 tabletin hepsi birden tartılır. Ortalama ağırlık bulunur. Sonra tabletler teker teker tartılır. İki tablettten fazlasının ağırlığındaki sapma, Tablo-1 'de verilen en az (A) yüzde oranından veya hiçbir tablette en çok (B) yüzde oranından fazla olmamalıdır. Eğer 20 tablet sağlanamazsa, tayin 10 tablet üzerinden yapılabilir. Bir tablettten fazlasının ağırlığındaki sapma en az (A) yüzde oranından veya hiçbir tablette en çok (B) yüzde oranından fazla olmamalıdır.

TABLO-1 : T.F. 1974 ve B.P. 1973 'e GÖRE TABLETLERDE
AĞIRLIK SAPMA SINIRLARI

Ortalama Ağırlık	% Sapma	
	A	B
80 mg veya daha az	± 10	± 15
80 mg - 250 mg	± 7.5	± 12.5
250 mg 'dan daha çok	± 5	± 10

N.F. XIII (23) ve U.S.P. XIX (24), ağırlık sapması tayinini 20 tablet üzerinden yapar. Tabletlerin hepsi birden tartılır ve ortalama ağırlık hesaplanır. Sonra tabletler teker teker tartılır. İki tablettten fazlası Tablo-2 'de verilen yüzde değerinden fazla sapma göstermemeli, hiçbir tablet bu yüzde değerinin iki katından fazla sapma göstermemelidir.

TABLO-2 : N.F. XIII ve U.S.P. XIX ' a GÖRE TABLETLERDE
AĞIRLIK SAPMASI SINIRLARI

Ortalama Ağırlık	% Sapma
130 mg veya daha az	10
130 mg - 324 mg	7.5
324 mg 'dan fazla	5

I.3.3. Sertlik Kontrolü

Sertlik, sıkıştırılarak hazırlanmış ilaç şekillerinin ambalajlama, saklama, taşınma sırasında ve kullanılmadan önce el ile tutma etkisiyle kopmaya, aşınmaya veya kırılmaya karşı gösterdikleri direncin ölçülmesi ile tayin edilen fiziksel bir özelliktir (25). Sertlik tayinleri, tablet basma makinalarında uygulanan basıncı tesbit için yapılır (10). Eğer tablet çok sert ise istenilen zaman aralığında dağılmayabilir, çok yumuşak ise paketlenme ve taşınma sırasında dayanıklı olmayabilir.

Farmakopeler, tabletlerin sertlik kontrolüne ait bir standart vermezler. Bu amaçla manometreli, yaylı ve ağırlık uygulaması gibi değişik prensiplerle çalışan aletler kullanılır. Sanayide kullanılan sertlik tayin aletlerinin en tanınmışları ; Monsanto, Strong - Cobb, Pfizer, Erweka ve Heberlein tablet sertlik tayin aletleridir (25 - 27). Hepsi de farklı prensiplerle çalışır. Tablette sertlik kontrolünün hangi alet ile yapıldığı analiz raporunda belirtilmelidir.

I.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü

İyi formüle edilmiş tabletler paketlenme, kullanım ve taşıma sırasında değişmezler. Tabletlerin ufalanma - aşınma kontrolü için farmakopeler bir standart vermemiştir. Bu amaçla sanayide en çok Shafer ve arkadaşları (25,28) tarafından 1956 yılında önerilen Roche Friabilatör aleti kullanılır. Alet deney boyunca tabletlerin gözlenmesine izin veren şeffaf plastikten yapılmış olup, içinde çıkıntılar bulunan dönen bir davula benzer. Alet 25 - 27 devir yapmaktadır. Belirli miktarda tartılan tabletler alete konur ve alet çalıştırılır. 4 dakika veya 100 devir sonra alet durdurulur. Bu işlem sırasında tabletler, aletin kendi eksenini etrafındaki her dönüşte 6 inch yükseklikten serbestçe düşerek alttaki

sert yüzeye çarparlar. Bu da tabletlerin aşınmasına neden olur. İşlem sonunda tabletler aletten çıkarılıp tekrar tartılır. Ağırlık farkı saptanır. Buradan ufalanan - aşınan miktar yüzde olarak hesaplanır. Genel olarak % 1 'den fazla olan ağırlık kaybı, istenmeyen miktarda ufalanma ve aşınmayı gösterirken, % 0.8 'den az ağırlık kaybı gösteren tabletler çok iyi olarak değerlendirilir (28).

I.3.5. Dağılma Kontrolü

Bir ilacın emilebilmesi (absorbe edilebilmesi) için çözelti haline geçmesi ve emilme yerine, emilebilir bir kimyasal şekilde ulaşması gereklidir. Bir ilacın, katı bir ilaç şeklinden emilmesindeki aşamalar Bölüm I.2.2. Şekil-2 'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi emilmeye ilk aşama ilaç şeklinin dezintegrasyonu (dağılması) olup, ilaç partikülleri veya formülasyon katkı maddelerini içeren ilaç agregatları serbest hale geçer. Ancak bundan sonra etken maddenin çözünmesi mümkün olur.

Tabletlerin in vitro dağılma zamanının, üretim sırasındaki sıkıştırma basıncı ve tabletin sertliği ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Yüksek sıkıştırma basıncı granüllerin dağılmasını ve ilacın granüllerden çözünmesini geciktirir. Tablet porozitesi ve yoğunluğu ile üretimde kullanılan kaydırıcıların da dağılma zamanı üzerine etkisi vardır (29 -31).

In vitro deneylerde dağılma testi için T.F. 1974 (4), U.S.P. XVIII (32) 'de kayıtlı yöntemi kullanılır.

Dağılma testi, yutulmadan önce çiğnenmesi veya emilmesi gereken tabletler ile, bazı tip yavaş salıveren tablet şekilleri hariç ağız yolundan verilmek üzere hazırlanmış tabletlere uygulanır.

I.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü

Bir ilaç ağız yoluyla tablet veya kapsül şeklinde verildiğinde, emilme hızı genellikle emilme bölgesindeki sıvılarda çözünme hızı tarafından kontrol edilmektedir. Çözünme, emilmeden önce geldiği için, çözünme hızını etkileyen herhangi bir faktör emilme hızına da etki edecektir (14,16,21). Bu şematik olarak şöyle gösterilebilir :

Katı İlaç $\xrightarrow{\text{Çözünme}}$ Çözelti İçinde İlaç $\xrightarrow{\text{Emilme}}$ Emilmiş İlaç

Çözünme hızının, emilme hızı sınırlayıcı basamak olup olmadığı aynı ilacı çözelti ve tablet şeklinde vererek saptanabilir. Çözelti halinde ilaç, katı ilaç şekline göre çok daha fazla veya tamamen emiliyor ise, çözünme hızı emilme hızı sınırlayıcı basamaktır (16,21).

Çözünme hızı, ilacın emilme hızını ve buna bağlı olarakta ilaçtan beklenen biyoyararlanımı büyük ölçüde etkiler. Bu yüzden ilacın in vitro çözünme hızı tayini büyük önem kazanmış ve ilk kez resmi olarak U.S.P. XVIII (32) 'de ve N.F. XIII (23) 'de yer almıştır.

I.4. Çözünme Hızı

Bu bölümde çözünme hızı kuramları, çözünme hızı kontrol yöntemleri ve çözünme hızına etki eden faktörler açıklanacaktır.

I.4.1. Çözünme Hızı Kuramları

Bir maddenin bir sıvıda birim zamanda çözünebilen miktarına o maddenin "Çözünme Hızı" , bir katının birim yüzeyinden birim zamanda çözünerek sıvıya geçen miktarına o maddenin "İntrinsik Çözünme Hızı" denir (33). İntrinsik çözünme hızı ; ilaç yüzey alanının sabit tutul-

duğu ve çözeltideki ilaç konsantrasyonu, doymuş çözeltisinin konsantrasyonundan çok düşük olduğu deney şartları altında kolaylıkla saptanabilir (34).

Çözünen bir katının çözeltiye geçme hızını kapsayan Fick Kanunu (1855) 'na göre ; birim zamanda belli bir alana geçen madde miktarı eşitlik-1 'de verilen denklem ile ifade edilir (35).

$$\frac{ds}{dt} = - DA \frac{dc}{dx} \quad \text{Eşitlik-1}$$

A = Katı maddenin girişim yaptığı (difüze olduğu) alan

ds = A yüzeyine girişim yapan katı madde miktarı

dt = Belirli bir zaman

dc = Konsantrasyon değişim miktarı

dx = A yüzeyine dikey geçiş mesafesi

D = Difüzyon sabitesi

Difüzyon sabitesi, 1 cm^2 kesit alanını birim zaman içinde geçen ve kesite dikey yönde her santimetrede değişen, konsantrasyonu belirli olan madde miktarıdır.

Fick kanununda, sistemdeki moleküler hareket hariç, bütün diğer hareketler dışarda tutulmuş, sistemin sıcaklığı sabit ve sistem hareketsiz varsayılmıştır. Ayrıca bu kanun difüzyonu tek yönde kabul etmiştir.

Noyes - Whitney (36), çözünme hızında difüzyonun rolünü kabul etmekle beraber, katı maddeyi çevreleyen sıvı tabakasının çok ince olduğunu ve karıştırmakla sıvının diğer yerlerinde tektür hale geleceğini kabul etmişlerdir. Araştırmacılar, sudaki çözünürlükleri çok az olan benzoik asit ve kurşun klorürün su içindeki çözünme hızlarını dönen silindirlerde nicel olarak belirli zaman aralığında incelemişler ve çözünme hızının, doymuş çözelti konsantrasyonu ile o andaki çözelti konsantrasyonu arasındaki farkla orantılı olduğunu saptayarak aşağıdaki

eşitliği önermişlerdir.

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

C_s = Maddenin çözünürlüğü veya doymuş çözelti konsantrasyonu

C = Çözeltinin t zamanındaki konsantrasyonu

t = Zaman

K = Sabite

Bu araştırmacılara göre çözünme hızı, katı maddenin etrafında oluşan çok ince sıvı tabakasından maddenin ortama geçiş hızına bağlı olmaktadır.

Daha sonraki çalışmalarda Bruner ve Tolloczko (37), benzoik asit, fenilpropionik asit, asetanilid ve alçı gibi sudaki çözünürlükleri biraz daha fazla olan maddeler ile çözünme hızı çalışmaları yapmışlardır. Araştırmacılar, çalışmalarında doğrusal bir akıcılık sağlayan rotasyonel tip karıştırıcılar kullanarak Noyes - Whitney kanununun uygunluğunu göstermişlerdir. Yüzey alanını da göz önüne alarak eşitlikte kullanmışlardır.

$$\frac{dc}{dt} = K_1 S (C_s - C) \quad \text{Eşitlik-3}$$

$\frac{dc}{dt}$ = Çözünme hızı (birim zamanda çözünen madde miktarı)

K = Sabite

S = Katı maddenin yüzey alanı

K_1 = K / S Sabite (İntrinsik çözünme hızı sabitesi)

C_s = Katı madde yüzeyini saran sıvı tabakasındaki ilaç konsantrasyonu (Bu da yaklaşık olarak maddenin çözünürlüğüne eşittir.)

C = t zamanında çözünme ortamındaki ilaç konsantrasyonu.

Araştırmacılara göre, K_1 sabitesi ; çözücü ile temasta kalan yüzey alanına, karıştırma hızına (veya yüzeyin etrafındaki suyun hızına), sıcaklığa ve yüzeyin yapısına bağlıdır.

Nernst ve Brunner (38,39); heterojen sistemlerdeki reaksiyon hızının, difüzyon oluşumunun hızına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Böyle bir difüzyon çemberinde kristalin yüzeyi ile bir denge oluşumu ve buradan esas çözeltiye geçiş ile böyle bir çemberin varlığı deneylerle ispat edilememiş ancak teorik olarak kabul edilmiştir. Araştırmacılar deneylerini asit içinde magnezyum çözeltisi ile yapmışlar ve magnezyumun çözünme hızının, çözünme yüzeyindeki tuz asidinin ve çözeltinin oluşturduğu hıza bağımlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu hızın, tabii ki difüzyon olayını destekleyici konveksiyon akımına da bağlı olduğunu ifade etmişler ve çözünme hızını şu denklem ile göstermişlerdir.

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D F}{\delta} (C_s - C) \quad \text{Eşitlik-4}$$

$$\frac{dc}{dt} = \text{Birim zamanda çözünen madde miktarı (Çözünme hızı)}$$

$$D = \text{Difüzyon katsayısı}$$

$$F = \text{Katı maddenin yüzey alanı}$$

$$\delta = \text{Difüzyon tabakasının kalınlığı}$$

$$C_s = \text{Katı madde yüzeyini saran sıvı tabakasındaki madde konsantrasyonu}$$

$$C = \text{t zamanında ortamdaki madde konsantrasyonu}$$

Bir katının çözeltisinin oluşumundaki en önemli etkenler; konsantrasyon, yüzey alanı ve karıştırma hızıdır. Bunlardan konsantrasyon en kolay ölçülebilen bir faktördür. Karıştırma sabit tutulduğunda, git gide

değişen veya küçülen en önemli faktör yüzey alanı olmaktadır. Hixson - Crowell (35) çözünme hızını konsantrasyon ve yüzey alanına bağlamışlar, genel durumlar için aşağıdaki denklemi önermişlerdir.

$$\frac{dw}{dt} = -K_2 S (C_s - C) \quad \text{Eşitlik-5}$$

W = t zamanında kristalin ağırlığı

$\frac{dw}{dt}$ = Kristalin ağırlığını değiştirme hızı veya kristalin çözünme hızı

K_2 = Pozitif sabite

S = t zamanında kristalin yüzey alanı (bu eşitlikte bu değer uzun süre sabit değildir)

C_s = Doygunluk konsantrasyonu

C = Çözeltinin t zamanındaki konsantrasyonu

W_0 , başlangıçtaki (veya $t = 0$ anındaki) kristalin ağırlığı ise, $(W_0 - W)$; t zamanına kadar çözünmüş olan kristalin ağırlığıdır. V ; çözeltinin hacmi olduğuna göre ;

$$(W_0 - W) / V = C \quad \text{'dir.}$$

$t = 0$ zamanında, $C = 0$ olur. Benzer şekilde ;

$$W_s / V = C_s \quad \text{dir.}$$

W_s ; sıcaklık, hacim gibi başlangıçta verilen şartlar altında sıvının doyması için gerekli katı madde ağırlığıdır.

Değerler eşitlik-5 'de yerine konulduğu zaman eşitlik-6 elde edilir.

$$V (dw / dt) = -K_2 S (W_s - W_0 + W) \quad \text{Eşitlik-6}$$

Kristallerin çözünürken şekillerinde bir değişiklik olmadığında, yüzey alanları hacimlerinin (2 / 3) kuvveti kadar değişir. Benzer geo-

metrik katıların bu özelliklerinden dolayı;

$$s \propto v^{2/3}$$

veya,

$$W / d = v \quad \text{olduğundan,}$$

$S = K_s W^{2/3}$ olur. Burada K_s ; katının yoğunluğunu ve kristalin şekil sabitesini içerir.

S değeri, eşitlik-6 'da yerine konduğu zaman ve kolaylık için, $W_s - W_o = g$ kabul edildiğinde aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$v (dw / dt) = - K_1 W^{2/3} (g + W) \quad \text{Eşitlik-7}$$

Bu denklemin integrasyonu ile ;

$$v \int \frac{dw}{g W^{2/3} + W^{5/3}} = - K_1 \int dt + C \quad \text{Eşitlik-8}$$

bulunur. Burada $C =$ integrasyon sabitesidir.

$t = 0$, $W = W_o$, $C = 0$ olduğunda ve $g^{1/3} = a$, $W_o^{1/3} = b$ ve $W^{1/3} = x$ olarak alındığında genel hal için söz konusu olan eşitlik elde edilir.

Burada $W_o \neq W_s$ olarak alınmamıştır. Yani, ilk ağırlık, doymuşluk için gereken miktardan büyük veya küçük alınmış, eşit alınmamıştır.

$$K_1 t = \frac{v}{a^2} \left(\sqrt{3} \tan^{-1} \frac{2 \sqrt{3} a (b - x)}{3 a^2 + (2b - a)(2x - a)} + \right.$$

$$\left. 1.1513 \log \frac{(a + b)^2 (a^2 - ax + x^2)}{(a + x)^2 (a^2 - ab + b^2)} \right)$$

Eşitlik-9

Eşitlik-9 'da t zamanı ve o zamandaki ağırlığın küp kökü ($W^{1/3}$) arasındaki ilişki görülebilir. Diğer bütün değerler sabit veya bilinen

değerlerdir.

Küp-kök kanunu özel durumlar için de şu şekilde basitleştirilmiştir.

a-) $W_s = W_0$ veya $g = a = 0$. Bu durumda, ilk ağırlık doymuşluk için gerek duyulan ağırlığa eşit alınmıştır. Değerler eşitlik-7 'de yerine konup, integrasyonu alınırsa aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$K_2 t = V (W^{-2/3} - W_0^{-2/3}) \quad \text{Eşitlik-10}$$

Burada, $K_2 = 2/3 K_1$ dir.

b-) Konsantrasyon değişimi ihmal edilebilir olursa, (genellikle az çözünen maddelerde), $C_s - C$ sabit kabul edilebilecek ve çözünme hızı sadece yüzey ile orantılı olacaktır. Eşitlik-5 aşağıdaki şekli alacaktır.

$$\frac{dw}{dt} = -K_3 W^{2/3} \quad \text{Eşitlik-11}$$

K_3 sabitesi, diğer sabitelerden farklı olarak hacimi de içerir.

Eşitlik-11 'in integrasyonu alınırsa,

$$K t = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad \text{Eşitlik-12}$$

elde edilir. Burada $K = 1/3 K_3$ dür.

Bu denklem, konsantrasyon değişiminin çok az olduğu hallerde yüzey değişimi ve karıştırma hızının çözünmede etkin olduğunu göstererek uygulanabilir. Zamana karşı ağırlık fonksiyonu eğrisi çizilirse bir doğru verir ve bu doğrunun eğimi K sabitesidir. Bu kanun, bir tek kristali dikkate alarak geliştirilmiş ise de, bir çok danecik bir arada iken de az bir hata ile uygulanabilir ve dane adedi sabitenin bir parçası olarak alınabilir.

Parrott ve arkadaşları (40) ise, küp-kök kanunu denklemini genişleterek, çözünen parçacıkların şeklini de denkleme katmışlardır.

$$K a t = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad \text{Eşitlik-13}$$

K = Çözünme hızı sabiti

a = Çözünen parçacığın şekil faktörü

t = Zaman

W_0 = Başlangıçtaki ($t = 0$ anındaki) madde miktarı

W = t zamanındaki madde miktarı.

Danckwerts 'in (41) ortaya koyduğu çözünme hızı teorisine göre ; katı-sıvı ara yüzeyinde buldukları düşünülen makroskopik çözücü paketleri, ara yüzeyde buldukları sürece difüzyon kanunlarına göre, katıyı absorbe ederler. ve bu yüzey elementleri sürekli olarak çözücü paketleri ile yer değiştirirler. Bu modele göre çözünme hızı aşağıdaki eşitlik ile açıklanmıştır.

$$G = \sqrt{S D} (C_s - C) \quad \text{Eşitlik-14}$$

G = Birim yüzey alanda çözünme hızı

S = Taze yüzey oluşma hızı

D = Katı madde moleküllerinin difüzyon katsayısı

C_s = Katının doymuş çözeltisinin konsantrasyonu (maddenin çözünlülüğü)

C = t zamanındaki katı madde konsantrasyonu

Wagner 'e (42) göre ; sink şartlar altında ($C \ll C_s$, çoğu kez $C \leq 0.10 C_s$) ve birinci derecede çözünme hızı aşamasında çözünme için uygun olan yüzey alanı zamana bağımlı olarak azalmaktadır. Bu da aşağı-

daki eşitlik ile ifade edilmiştir :

$$S = S^0 e^{-K_s (t - t_0)} \quad t \geq t_0 \quad \text{için} \quad \text{Eşitlik-15}$$

$S^0 = t_0$ zamanında, birinci dereceden çözünme fazı başladığında katının yüzey alanı

$K_s =$ Sabite

$S = t$ zamanındaki katının yüzey alanı

Hixson - Crowell (35) tarafından genel durumlar için önerilen denklem sink şartlar altında şöyle yazılabilir.

$$\frac{dw}{dt} = K S C_s \quad \text{Eşitlik-16}$$

Bu eşitlikte yüzey alanı sabit tutulmuştur. Eşitlik-15 'deki S yüzey alanı, eşitlik-16 'da yerine konduğu zaman,

$$\frac{dw}{dt} = K C_s S^0 e^{-K_s (t - t_0)} \quad t \geq t_0 \quad \text{için} \quad \text{Eşitlik-17}$$

elde edilir. Bu eşitliğin integrasyonu ike ; eşitlik-18 elde edilir.

$$W = W_{t_0} + \left(\frac{K}{K_s} \right) C_s S^0 \left[1 - e^{-K_s (t - t_0)} \right] \quad \text{Eşitlik-18}$$

$t \geq t_0 \quad \text{için}$

$W_{t_0} =$ t_0 zamanında ortamda çözünmüş katı madde miktarıdır. Eğer ;

$(K / K_s) C_s S^0 = M$ olarak alınırsa eşitlik-18 aşağıdaki şekli alır.

$$W = W_{t_0} + M \left[1 - e^{-K_s (t - t_0)} \right] \quad \text{Eşitlik-19}$$

$t \geq t_0 \quad \text{için}$

$t \rightarrow \infty$ zamanında aşağıdaki eşitlik yazılabilir.

$$W^{\infty} = W_{t_0} + M \quad \text{Eşitlik-20}$$

Burada ;

W^{∞} = t_{∞} zamanında çözülmüş madde miktarıdır. (Çözünebilecek madde miktarı). 0 halde ;

$W^{\infty} - W$ = Katı ilaç şeklinden çözünmemiş kalan madde miktarıdır.

Eşitlik-20, eşitlik-19 'da yerine konursa ;

$$W^{\infty} - W = M e^{-K_s (t - t_0)} \quad t \geq t_0 \text{ için} \quad \text{Eşitlik-21}$$

elde edilir. Her iki tarafın logaritmasının alınmasıyla da ;

$$\log (W^{\infty} - W) = \log M - \frac{K_s}{2.303} (t - t_0) \quad \text{Eşitlik-22}$$

$$t \geq t_0 \text{ için}$$

elde edilir. Eşitlik-22 'nin her iki tarafına $\log 100 / W^{\infty}$ eklenirse, eşitlik-23 elde edilir.

$$\log \left[\frac{100 (W^{\infty} - W)}{W^{\infty}} \right] = A - \frac{K_3}{2.303} t \quad \text{Eşitlik-23}$$

$$t \geq t_0 \text{ için}$$

Burada ;

$$\log \left[\frac{100 (W^{\infty} - W)}{W^{\infty}} \right] = \text{Çözünmeden kalan katı madde yüzdesi ve}$$

$$A = \lg \frac{100 M}{W^{\infty}} + \frac{K_3}{2.303} t_0 \quad \text{dir.}$$

Araştırmacı, eşitlik-23 'de t zamanına karşı,

$$\log \left[\frac{100 (W^\infty - W)}{W^\infty} \right] \text{ değerinin grafiğe geçirilirse eğimi } - \frac{K_3}{2.303}$$

olan bir doğru elde edileceğini göstermiştir.

Eşitlik-22 'ye benzer bir eşitlik de Gibaldi ve Feldman (43) tarafından geliştirilmiştir. Bu araştırmacılara göre, yüzey alanı çözünmeden kalan ilaç miktarı ile orantılıdır. $[S \propto (W^\infty - W)]$.

Langenbacher (44) , yaptığı çalışmada kolon yöntemi ile aynı büyüklük ve şekildeki dağılmayan granüllerin çözünmesini incelemiştir. Çözünmeyen madde miktarının, t zamanı ile değiştiğini aşağıdaki eşitlik ile göstermiştir.

$$(m_t / m_0)^{1/3} = 1 - t / T \quad \text{Eşitlik-24}$$

m_t = t zamanında çözünmeden kalmış madde miktarı

m_0 = Başlangıçtaki madde miktarı

T = Çözünme zamanı (dakika)

t = Zaman (dakika)

Bu eşitlik, çözünmeden kalan madde yüzdesinin küp kökü, zamana göre grafiğe geçirildiğinde bir doğru elde edileceğini göstermektedir.

Bu çözünme doğrusu $t = 0$ anında $(m_t / m_0)^{1/3} = 1$ ile başlar. Bu doğrunun eğimi $(-1 / T)$ olup, zaman eksenini $t = T$ olduğunda keser.

Araştırmacı (44), kolondan çıkan eluat (sıvıdaki ilaç) konsantrasyonunun zaman ile değiştiğini aşağıdaki eşitlik ile göstermiştir.

$$C_{e,t} = (3 m_0 / TQ) (1 - t / T)^2 \quad \text{Eşitlik-25}$$

$$C_e = \text{Dışarı akan sıvıdaki ilaç konsantrasyonu (g/cm}^3 \text{)}$$

$$Q = \text{Sıvının hacimsel akış hızı (cm}^3\text{/dak)}$$

Diğer terimler daha önceden açıklandığı gibidir.

Bu eşitlikte, dışarıya akan sıvıdaki ilaç konsantrasyonunun (C_e) kare kökü, zamana göre grafiğe geçirildiğinde bir doğru elde edileceğini göstermektedir.

Başlangıçtaki en yüksek konsantrasyon da aşağıdaki eşitlik yardımıyla bulunur.

$$C_{e,0} = 3 m_0 / (TQ) \quad \text{Eşitlik-26}$$

Burada $C_{e,0}$; başlangıç zamanındaki ($t = 0$ zamanında) ilaç konsantrasyonudur.

Ağabeyoğlu (45) , yaptığı çalışmada; çözünmeden kalan ilaç yüzdesinin küp kökünü $\left[(m / m_0)^{1/3} \right]$ zamana göre grafiğe geçirdiğinde, değerlerin parabolik bir eğri verdiğini görmüş ve eşitlik-24 'de görülen t değerinin üssünün 1 'den farklı olabileceğini ileri sürerek, Langenbucher 'in verdiği eşitlik-24 'ü şöyle ifade etmiştir.

$$(m / m_0)^{1/3} = 1 - bt \quad \text{Eşitlik-27}$$

t 'nin üssünün 1 'den farklı olduğu durumlarda ise, eşitlik-27 'i ;

$$(m / m_0)^{1/3} = 1 - (bt)^a \quad \text{Eşitlik-28}$$

olarak göstermiştir. Terimlerin yerleri değiştirilip, her iki tarafın doğal logaritması alınacak olursa ; eşitlik-29 'un elde edileceğini göstermiştir.

$$\ln \left[1 - \left(m / m_0 \right)^{1/3} \right] = a \ln t + a \ln b \quad \text{Eşitlik-29}$$

Eğer ;

$$y = \ln \left[1 - \left(m / m_0 \right)^{1/3} \right] \quad \text{ve}$$

$$x = \ln t \quad \text{olarak alınırsa,}$$

$$y = a x + a \ln b \quad \text{Eşitlik-30}$$

bulunacağını göstermiştir. Bu da bir doğru denklemdir. Bu doğrunun eğimi a 'yı verirken, ordinatı kesme değerinden b 'nin hesaplanabileceği belirtilmiştir.

Higuchi (46), katı matris içinde dağılan ilacın salıverilme hızını incelemiştir. Bu araştırmacıya göre, iki geometrik sistem düşünülebilir.

a) Basit düz yüzeyden tek yönlü süzülme veya ekstraksiyon.

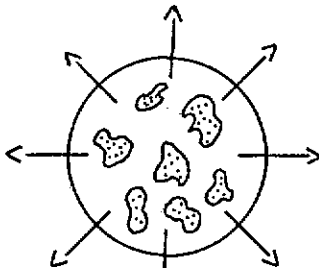
b) Küresel pelletten üç yönlü süzülme veya ekstraksiyon.

Bu sistemlerden salıverilme, iki mekanizma ile açıklanabilir.

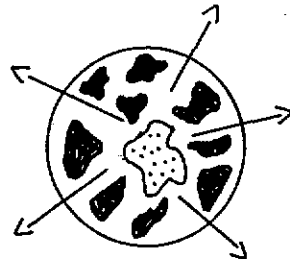
a) İlacın, etrafını çevrelediği tektür matrisden basit difüzyon ile ekstraksiyonu.

b) İlacın (etken maddenin), ilaç-matris fazı gözeneklerinden, çatlaklarından ve granüller arası alanlardan girebilen sıvıyla süzülmesi.

Bu iki mekanizma şematik olarak Şekil-3 'de gösterilmiştir.



Homojen matris



Bağlayıcı kılcallar ile granüler matris

ŞEKİL-3 : PELLETLERDEN İLAÇ SALIVERİLMESİNDE İKİ YÖNTEM (46)

Sink şartları sağlayan bir ortam içerisinde homojen matrisli düz yüzeyden salıverilen total ilaç miktarı aşağıdaki eşitlik ile saptanabilir.

$$Q = \sqrt{D (2 A - C_s) C_s t} \quad \text{Eşitlik-31}$$

Q = Birim yüzey alanından t zaman sonra salıverilen ilaç miktarı.

D = Matris içinde ilaç moleküllerinin difüzyon katsayısı

A = Matris içinde birim hacimde bulunan total ilaç miktarı

C_s = Matris maddesinde ilacın çözünürlüğü

t = Zaman

Granüler matrisli (heterojen matris) düz yüzeyden ilaç salıverilmesi, granüller arası açıklıklardan difüzyon hareketleriyle etken maddenin süzülmesi şeklinde oluşuyorsa; ilaç salıverme mekanizması aşağıdaki eşitlik ile açıklanabilir.

$$Q = \sqrt{\frac{D \varepsilon}{\tau} (2 A - \varepsilon C_s) C_s t} \quad \text{Eşitlik-32}$$

Q = Birim yüzeyden t zaman sonra salıverilen ilaç miktarı

D = İlacın, çözücüdeki difüzyon katsayısı

ε = Matrisin gözenekliliği

τ = Matris içindeki kılcal sistemin "tortuosity" (= eğri bükürlük) katsayısı. $\tau \cong 3$ olarak verilmiştir.

A = Matris içinde birim hacimde bulunan total ilaç miktarı

C_s = İlacın, çözelti içindeki çözünürlüğü

t = Zaman

Araştırmacıya göre bu eşitlikler A değeri C_s veya εC_s 'den

daha büyük olan sistemler için doğrudur. ($2 A \gg C_s$ veya $2 A \gg \epsilon C_s$).
Şayet, $A < C_s$ veya $A < \epsilon C_s$ ise, ilaç uzun süre katı halde kalamıyacağından bir başka eşitlik uygulanmalıdır.

Higuchi (46), küresel pellete sahip homojen matrizen ilaç salıverilme mekanizmasını aşağıdaki eşitlik ile göstermiştir.

$$1 - 3 \left(\frac{a'}{a_0} \right)^2 + 2 \left(\frac{a'}{a_0} \right)^3 = \frac{6 D C_s}{A a_0^2} t = B T$$

Eşitlik-33

a' = t zamanında henüz pelletten dışarı çıkmamış etken maddenin bulunduğu alanın yarıçapı

a_0 = Bütün pelletin yarıçapı

Diğer değerler eşitlik-32 'deki gibidir.

Eşitliğin sol tarafında bulunan (a' / a_0) terimi birimsizdir ve ölçümde kullanılan hiçbir birime bağımlı değildir. B faktörü ; ($B = 6 D C_s / A a_0^2$) zaman hariç olmak üzere birimsizdir ve sistemin sabitelerinden hesaplanabilir.

$A \gg C_s$ olduğu bu sistem için, pellet içinde kalan ilaç miktarı şöyle gösterilebilir.

$$\text{Pellet içinde kalan ilaç} = \left(\frac{a'}{a_0} \right)^3 \quad \text{Eşitlik-34}$$

Kitazawa ve arkadaşları (47,48) yaptıkları iki ayrı çalışmada, çözünme ortamı hacminin sink şartları sağlaması şartıyla, kaplanmamış tabletlerde etken maddenin yüzey alanınının sabit kabul edilebileceğini ileri sürmüşler ve Noyes-Whitney (36) eşitliğini aşağıdaki şekilde yeniden yazmışlardır.

$$\frac{dc}{dt} = K' (C^{\infty} - C) \quad \text{Eşitlik-35}$$

K' = Çözünme hızı sabitesi

C = t zamanındaki etken madde konsantrasyonu

C^{∞} = Tüm etken maddenin tamamı çözüldüğünde, çözelti konsantrasyonu.

Eşitlik-35 'in integrasyonu alınır ;

$$\ln C^{\infty} / (C^{\infty} - C) = K' t \quad \text{Eşitlik-36}$$

elde edilir. Eşitliğin sol tarafı, deney süresince sabit tutulan çözünme ortamı hacmi (V) ile çarpılırsa ,

$$\ln C^{\infty} V / (C^{\infty} V - C V) = \ln W^{\infty} / (W^{\infty} - W) \quad \text{Eşitlik-37}$$

elde edilir.

W^{∞} = $t = \infty$ zamanında çözünen etken madde miktarı

W = t zamanında çözünen etken madde miktarı.

Eşitlik-35, 36, ve 37 'den aşağıdaki eşitlik elde edilir.

$$\ln W^{\infty} / (W^{\infty} - W) = K' t \quad \text{Eşitlik-38}$$

Araştırmacılar bu eşitliğe göre; t zamanına karşı $\ln W^{\infty} / (W^{\infty} - W)$ değeri grafiğe geçirilirse bir doğru elde edileceğini ve bu doğrunun eğiminin K' çözünme hızı sabitesini vereceğini göstermişlerdir. Araştırmacılar çözünme hızı sonuçlarında, birbiriyle kesişen iki doğru elde etmişlerdir. İki doğrunun kesiştiği yer dağılmanın olduğu andır. Bu noktadan önce çözünme yavaş, sonra ise hızlı olmaktadır.

Diğer bir çalışmada Goyan (49), küçük partikül problemlerini

incelemiş ve küçük küresel partikül içeren yüzeylerden çözünme hızı ilişkisini aşağıdaki eşitlik ile göstermiştir.

$$G = \left[\frac{D}{a} + \sqrt{S D} \right] (C_s - C) \quad \text{Eşitlik-39}$$

G = Birim alanda çözünme hızı

D = Çözünen moleküllerin difüzyon katsayısı

a = Partikül yarıçapı

S = Taze yüzey oluşma hızı

C_s = Etken maddenin çözünürlüğü

C = Katı madde konsantrasyonu

Weibull (50) tarafından, genel çözünme eğrileri tiplerine başarı ile uygulanabilen genel fonksiyonlar açıklanmıştır. Weibull eşitliği çözünme hızı verilerine uygulandığında, t zamanında çözelti içindeki toplam madde miktarı (m) aşağıdaki şekilde ifade edilir.

$$m = 1 - \exp \left[- (t - T_i)^{b/a} \right] \quad \text{Eşitlik-40}$$

Bu eşitlikte skala parametresi a , işlem sırasında zaman skalasını tanımlar; yer parametresi T_i , çözünme işleminde çoğu durumda sıfır olabilem gecikme zamanını (lag-time) gösterir. Şekil parametresi b ise, eğriyi tanımlar.

Eşitlik-40 aşağıdaki şekilde yeniden yazılabilir.

$$\log \left[- \ln (1 - m) \right] = b \log (t - T_i) - \log a \quad \text{Eşitlik-41}$$

Araştırmacı bu eşitlikten; t değerlerine karşı $-\ln (1 - m)$ değerlerinin log-log noktaları için doğrusal bir ilişkinin elde edileceğini göstermiştir.

Langenbucher (51) , eşitlik-41 'deki a parametresinin, daha bilgi verici olan çözünme zamanı T_d ile yer değiştirmesinin daha uygun olacağını ileri sürmüştür. Araştırmacıya göre ; $a = (T_d)^b$ olarak tanımlanır ve grafikten $\left[- \ln (1 - m) = 1 \right]$ ordinatına uygun olan zaman değeri olarak okunur. $\left[- \ln (1 - m) = 1 \right]$ eşitliğinden $m = 0.63212$ olarak bulunur. T_d , toplam madde miktarının % 63.2 'sinin çözünmesi için gerekli zaman aralığını gösterir.

RRSBW (Rosin - Rammler - Sperling - Bennett - Weibull) dağılma kinetiği önce granüler materyalin dağılımı ile ilgili olarak önerilmiş daha sonra geliştirilmiştir. Langenbucher (52), 1976 yılında yaptığı çalışmada RRSBW dağılımı için en uygun olarak aşağıdaki eşitliği önermiştir.

$$Q(t) = 1 - e^{- (t / t_d)^\beta} \quad \text{Eşitlik-42}$$

Burada, Q çözünen madde miktarını ve t zamanı göstermektedir.

t_d = Genellikle maddenin % 63.2 'nin çözüldüğü zaman olarak tanımlanır.

β = Şekil faktörüdür. Çözünme hızının şeklini tanımlar.

$\beta = 1$ ise ; çözünme hızı birinci derece kinetiğine uyar ve hız sabiti ile t_d arasında eşitlik-43 'de verilen ilişki vardır.

$$t_d = \frac{1}{k} \quad \text{Eşitlik-43}$$

Araştırmacı, verilen bir Q fraksiyonuna uygun olan zamanın bulunması için eşitlik-44 'ü önermiştir.

$$t(Q) = t_d \ln \left[1 / (1 - Q) \right]^{1/\beta} \quad \text{Eşitlik-44}$$

Eşitlik-44 'ün her iki tarafının logaritmasının alınarak β ile

çarpılmasıyla eşitlik-45 elde edilmiştir.

$$\log \left(\ln \left[1 / (1 - Q) \right] \right) = \beta \log t - \beta \log t_d \quad \text{Eşitlik-45}$$

Araştırmacı eğer ;

$$\begin{aligned} x &= \log t & \text{ve} \\ y &= \log \left(\ln \left[1 / (1 - Q) \right] \right) \end{aligned}$$

olarak alınırsa,

$$y = \beta \cdot x + a \quad \text{Eşitlik-46}$$

elde edileceğini göstermiştir. Bu da bir doğru denklemdir. Bu doğrunun eğimi β , ordinatı kesme değeri ise ; $a = -\beta \log t_d$ dir.

Araştırmacı, t zamanına karşı, $-\ln(1 - Q)$ değerleri log-log grafik kağıdına geçirildiğinde bir doğru elde edileceğini göstermiştir.

Sucker ve arkadaşları da (53), RRSBW dağılımı ile linearizasyonu incelemişler ve aşağıdaki eşitliği önermişlerdir.

$$\ln \ln \left[1 / \left(\frac{100 - S}{100} \right) \right] = n \ln t - n \ln t_{63.2\%} \quad \text{Eşitlik-47}$$

S = % çözünen madde miktarı

t = Zaman

n = Doğrunun eğimi

$t_{63.2\%}$ = Etken maddenin % 63.2 'sinin çözünmesi için gerekli süre

$-n \ln t_{63.2\%}$ = Doğrunun ordinatı kesme değeridir.

Goldsmith (54), diazepam tabletlerinde yaptığı çözünme hızı çalışmaları; Weibull, logaritmik-lojistik ve logaritmik-normal olmak üzere üç dağılım fonksiyonunu uygulamış ve en iyi uyumun logaritmik-

lojistik dağılma fonksiyonunun verdiğini göstermiştir. Uygulama denklemi eşitlik-48 'de verilmiştir.

$$y = k \left[1 - e^{-(a + bt)} \right] - 1 \quad \text{Eşitlik-48}$$

Bu eşitlik aşağıdaki şekilde yeniden yazılabilir.

$$\ln \left(\frac{y}{1 - y} \right) = \alpha + \beta t \quad \text{Eşitlik-49}$$

Burada, α ve β sistemi karakterize eden birer sabitedir.

Eckert ve Erni (55) çözünme hızı profillerinin karakterize edilmesinde probit dönüşümün kullanılmasını tanımlamışlar, Wagner (42) tarafından önerilen log-normal dağılımda yani "ihtimaller grafiğinde" yüzde çözünen etken maddeyi ordinata ve zaman birimine bağımlı olarak deney süresini logaritmik absise yerleştirmişlerdir.

El-Yazığı (56) ; izoniazid, ampisilin, teofilin tabletlerinde yaptığı çalışmada dağılma ve çözünmenin birinci derece kinetiğine uyduğunu varsayarak aşağıdaki eşitliği önermiştir.

$$A_0 - A_s = \frac{k_d A_0}{k_d - k_s} e^{-k_s t} - \frac{k_s A_0}{k_d - k_s} e^{-k_d t} \quad \text{Eşitlik-50}$$

A_0 = $t = 0$ zamanında dozaj şekli içindeki madde miktarı

A_s = Çözelti içindeki madde miktarı

k_d = Dağılma hızı sabitesi

k_s = Çözünme hızı sabitesi

t = Zaman

Eşitlik-50 'nin her iki tarafı $100 / A_0$ ile çarpılırsa ,

eşitlik-51 elde edilir.

$$100 - f_s = \frac{100 k_d}{k_d - k_s} e^{-k_s t} - \frac{100 k_s}{k_d - k_s} e^{-k_d t} \quad \text{Eşitlik-51}$$

$f_s = (A_s / A_0) 100$ yani t zamanında kümülatif % çözünen madde miktarıdır.

Eşitlik-51 , aşağıdaki şekilde yazılabilir.

$$100 - f_s = a_1 e^{-k_s t} - a_2 e^{-k_d t} \quad \text{Eşitlik-52}$$

Araştıracıya göre ; şayet dağılma çözünmeden çok daha hızlı ise ($k_d > k_s$) ; t zamanına karşı $(100 - f_s)$ değerlerinin semilogaritmik noktaları için, eğimi $-k_s / 2.303$ olan bir doğru elde edilir.

Anlatılan çözünme hızı kuramlarından başka, tabletlerde çözünme hızı üzerinde sıfır ve birinci derece kinetiği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (57 - 60).

I.4.2. Çözünme Hızı Tayin Yöntemleri

Biyoyararlılığın değerlendirilmesinde dağılma testlerinin yetersizliğinin anlaşılması ile ilaç şekillerinden etken maddenin salıverilmesini ölçmede, in vitro çözünme hızı testleri büyük önem kazanmıştır. Bu testler ilaç şeklinin etkinliği hakkında da bir fikir vermektedir.

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

a) Aparey, mümkün olduğu kadar basit olmalı ve üretim özellikleri birimleri ile bildirilmelidir.

b) Çözünme ortamı ile temasta bulunan bütün kısımları kimyasal olarak inert olmalıdır.

c) Aparey, uygun fizyolojik deney şartları altında, in vivo verileri ilişki kurabilme olanağı vermelidir.

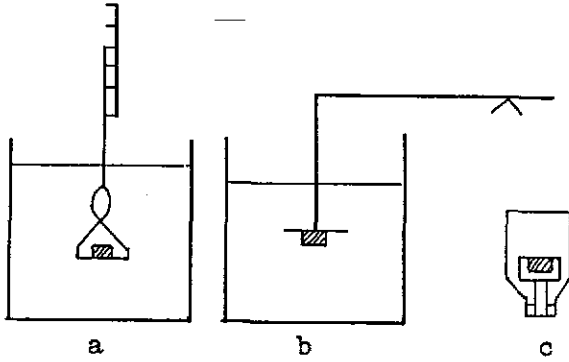
d) Deneylerde tekrarlanabilir sonuçlar verebilmelidir.

e) Çözünme kabı, deneyin gözle takibine olanak vermelidir.

f) Aparey, değişik şiddetlerde tekdüze karıştırma olanağı vermelidir (61,62).

Çözünme hızı tayin yöntemleri ; çeşitli faktörlere bağlı olarak sınıflandırılabilir. Hersey (63), çözünme hızı tayin yöntemlerini karıştırma şekli ve şiddetine göre ; doğal konveksiyon ve zorlanmış konveksiyon yöntemleri olarak iki grup altında sınıflandırmıştır. Bu sınıflandırma, çözünme ortamının sink veya non-sink koşullarda olmasına göre de yapılabilir.

Hersey (63) 'e göre, non-sink şartlarda doğal konveksiyon yöntemleri ; solvometre (63), asılı pellet (64) ve statik disk (65) yöntemlerini içerir. Bu yöntemler şematik olarak Şekil-4 'de gösterilmiştir.

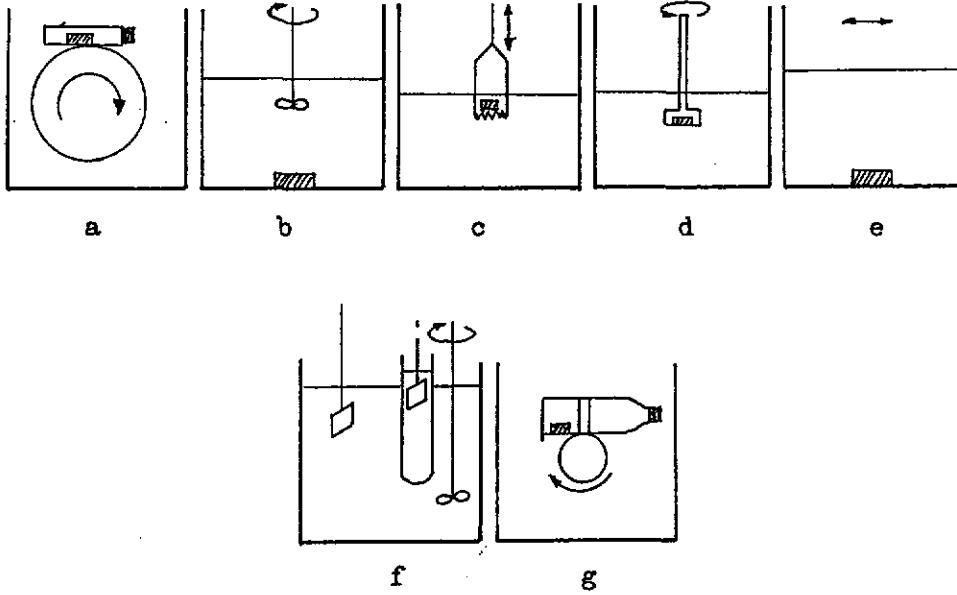


ŞEKİL-4 : DOĞAL KONVEKSİYON YÖNTEMLERİ (63)

a) Solvometre b) Asılıpellet c) Statik disk

Non-sink şartlarda zorlanmış konveksiyon yöntemleri Hersey (63) tarafından ; Wruble (63), beher (40,65 - 68), salınan (oscillating) tüp

(65,68,69), dönen disk (70,71), çalkalayıcı (63), dönen şişe (Souder öe Ellenbogen) (63) ve partikül büyüklüğü (72) yöntemleri olmak üzere sınıflandırılmıştır. Bu yöntemler Şekil-5 'de şematik olarak gösterilmiştir.

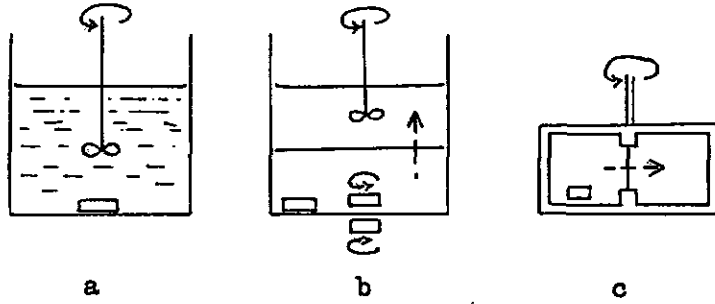


ŞEKİL-5 :ZORBANMIŞ KONVEKSİYON YÖNTEMLERİ (63)

- a) Wruble b) Beher c) Salınan tüp
d) Döner disk e) Çalkalayıcı
f) Partikül büyüklüğü g) Döner şişe

Hersey (63), zorlanmış konveksiyon yöntemlerinden; adsorpsiyon (73), partiyon (43) ve dializ (74) yöntemlerini sink şartlar altında sınıflandırmıştır. Bu yöntemler de Şekil-6 'da şematik olarak gösterilmiştir.

İn vitro çözünme hızı tayin yöntemi ilk defa resmi olarak U.S.P. XVIII (32) 'de yer almıştır. Bu yöntem, Searl ve Pernarowski (75,76)



ŞEKİL- 6 : SINK ŞARTLARDA ZORLANMIŞ KONVEKSİYON YÖNTEMLERİ (63)

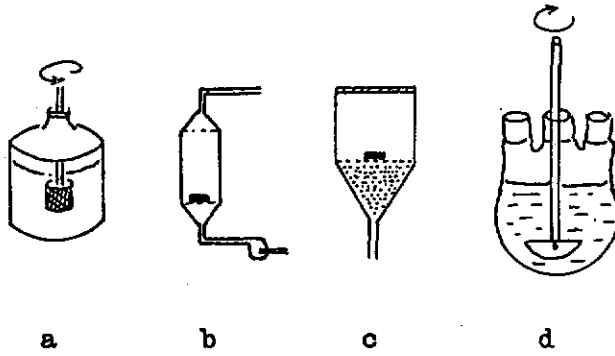
- a) Adsorpsiyon b) Partisyon
c) Dializ

tarafından önerilen dönen sepet (77 - 79) yöntemidir ve çözünme hızını zorlanmış konveksiyon yöntemlerine göre tayin eder. Çözünme hızını, zorlanmış konveksiyon ile tayin eden bir diğer yöntem sabit sepet - dönen filtre (62,80,81) yöntemidir.

Bugün kullanılan çözünme hızı tayin yöntemleri arasında, sürekli akış (kolon) (44,76,79,82 - 84) ve Poole 'un paddle yöntemi (85,86) yer almaktadır.

Yukarıda anlatılan çözünme hızı tayin yöntemlerinden başka, Baum ve Walker (87) tarafından kullanılan Wiley apareyi ve bazı araştırmacılar tarafından kullanılan otomatik hale getirilmiş apareyler kullanılmaktadır (88,89). Yukarıda adı geçen çözünme hızı tayin yöntemlerinden bazıları şematik olarak Şekil-7 'de gösterilmiştir.

U.S.P. XX (91), çözünme hızı tayini için üç ayrı yöntem önermiştir. Bunlardan birincisi ; U.S.P. XVIII (32) 'de yer alan dönen sepet yöntemidir. Kullanılan alet, cam veya bir başka inert maddeden yapıl-



ŞEKİL-7 : ÇÖZÜNME HIZI TAYİN YÖNTEMLERİ (85,90)

- a) Pernarowski dönen sepet yöntemi.
- b) Tingstad sürekli akış yöntemi.
- c) Langenbucher kolon yöntemi.
- d) Poole 'un paddle yöntemi.

miş çözünme kabı, hızı $\% \pm 4$ hatayla ayarlanabilen motor ve paslanmaz çelik örtüsü olan silindirik sepetten oluşmuştur. Çözünme kabı, 1000 ml kapasitelidir ve deney sırasında ortamı 37 ± 0.5 °C 'de sabit tutabilecek, hareketsiz, uygun bir su banyosu içine yerleştirilmiştir.

İkincisi ; çözünme kabı yukarıda anlatılan apareye benzeyen ama Poole 'un (85,86) karıştırıcı içeren paddle yöntemidir.

Üçüncü yöntemde ise ; tablet dağılma testinde tanımlanan dönen sepet aleti, şu noktalar dikkate alınarak kullanılır. a.) Diskler kullanılmaz. b.) Döner sepetin tabanı, çözünme kabının iç taban yüzeyinden 1 ± 0.1 cm mesafede olacak şekilde ayarlanır. c.) Döner sepet aletindeki 10 mesh 'lik paslanmaz çelik tel elek 40 mesh 'lik olmalıdır.

I.4.3. Çözünme Hızına Etki Eden Faktörler

Ağız yoluyla kullanılan katı ilaç şekillerinden çözünme hızına etki eden faktörler ; çözünme ortamının sıcaklığı, viskozite, karıştırma

hızı ve şekli, etken maddenin partikül büyüklüğü, difüzyon tabakasındaki çözünürlüğü, kristal şekli, kompleks oluşumu ve yüzey etken maddeler olarak sınıflandırılabilir. (13,92).

I.4.3.1. Çözünme Ortamının Sıcaklığı

Çözünme hızı, ortamın sıcaklığına bağlıdır. Bazı maddeler çözünme sırasında, ortamdaki ısı absorbe ederek çözeltinin sıcaklığını düşürürler. Bu gibi durumlarda ortamın sıcaklığı arttıkça çözünme hızı da artacaktır.

Diğer bir kısım maddeler ise, çözünme sırasında ortama ısı vererek çözeltinin sıcaklığını arttırırlar. Bu halde ise, ortamın sıcaklığı fazlalaştıkça çözünme hızı azalacaktır.

I.4.3.2. Viskozite

Çözünme hızı ve difüzyon katsayısı (D) ile, viskozite arasında ters bir orantı vardır. $(D \propto 1 / \eta)$. Çözücünün viskozitesi arttıkça, etken madde moleküllerinin difüzyon hızı azalır. Bu da etken madde taşıyan doymuş tabakanın ortama zor dağılmasına neden olur. Buna bağlı olarak da çözünme hızı yavaşlar (13,93,94).

I.4.3.3. Karıştırma

Çözünme hızına etki eden en önemli faktörlerden birisi sıvıların karıştırılma hızı ve karıştırma şeklidir. Çözünme ortamının çalkalama veya karıştırma hızı, difüzyon tabakasının kalınlığını etkileyebilir. Karıştırma veya çalkalama hızı arttıkça, difüzyon tabakası inceldir. Eşitlik-4 'de de görüldüğü gibi difüzyon tabakası incelince çözünme hızı da fazlalaşır. Brunner (39), çözünme hızının difüzyon

sabitine (K) bağılı olduğunu ve K değerinin de karıştırma hızı ile orantılı olduğunu göstermiştir. $\left[K \propto (\text{Karıştırma hızı})^{2/3} \right]$.

Levy (65), X-ışınları filmiyle, insan midesinin normal kasılmaları ile mide içeriğinin karışmasının hafif olduğunu göstermiştir. Bu nedenle düşük karıştırma hızları yeğlenir. Araştırmacı çalkalama şiddeti ile, çözünme hızı arasında aşağıdaki gibi bir ilişki olduğunu ileri sürmüştür.

$$R = k (\text{rpm})^{1/2} \quad \text{Eşitlik-53}$$

R = Birim alanda çözünme hızı

rpm = Disklerin dakikada dönüş sayısı

k = Sabite

Ancak eşitlik-53 'ün uygulanamadığı bazı durumlar vardır (65).

Hixson-Crowell (35) çözünme hızı ile reaksiyon hızı arasında aşağıdaki matematiksel bağlantının olduğunu ileri sürmüşlerdir.

$$V \propto (n)^x \quad \text{Eşitlik-54}$$

V = Hız

n = rpm (dakikadaki dönüş sayısı)

x = Genellikle 0 ile 2/3 , 3/5 , 4/5 ve 1 arasında değişen kesirli bir sayı.

Wruster ve Taylor (94), karıştırma hızı ile reaksiyon hızı arasında aşağıdaki eşitliği önermişlerdir.

$$K = a (N)^b \quad \text{Eşitlik-55}$$

K = Reaksiyon hızı

a = Sabite

b = Sabite

N = Karıştırma veya çalkalama hızı

Difüzyonun kontrol edilebildiği reaksiyonlarda, b sabitesinin değeri 1 veya 1 'e yakındır. Ara yüzey reaksiyon hızı ile kontrol edilen reaksiyonlarda, karıştırma şiddeti reaksiyon hızını etkilemeyecek ve b değeri sıfır olacaktır.

Bir başka araştırmada (95), sürekli akış yöntemi ile çözünme hızı tayininde, çözünme hızı ile akış hızı arasındaki ilişki ;

$$\text{Çözünme hızı} \propto (Q_A)^{0.2 - 0.5} \quad \text{Eşitlik-56}$$

şeklinde verilmiştir. Burada ,

Q_A = Sıvının hızı (cm/dak). Bu değer akış hızının, çözünme hücrelerinin kesit alanına bölümüne eşittir.

Karıştırma veya çalkalama şeklini ve hızını standart hale getirmek olanaksızdır. Karıştırma şiddeti ve şekli, kullanılan çözünme hızı aparatının şekline ve çözünme ortamının hacmine göre değişir (96,97).

I.4.3.4. Partikül Büyüklüğü

Çözünme hızı ile etken maddenin yüzey alanı arasında doğru orantı vardır. Partikül büyüklüğünün azaltılması ile ilacın çözünme ortamına temas eden yüzey alanının arttırılması genellikle çözünme hızını arttırır. Çözünme hızı, emilmede hız-sınırlayıcı etken olduğu sürece, partikül büyüklüğünün azaltılması ilacın emilme hızının da artmasına neden olacaktır (34,98,99).

Hidrofobik ilaç partiküllerinin etkin yüzey alanı formülasyona

ıslatıcı bir madde ilavesi ile arttırılabilir. Bu da çözünme hızını ve emilmeyi olumlu yönde etkiler. Bir çalışmada (100), fenasetin emilmesinde partikül büyüklüğünün önemi gösterilmiştir. Formülasyona ilave edilen polisorbata 80, ıslanmayı ve çözücünün partiküllere nüfuzunu arttırarak, fenasetinin emilme hızını ve oranını arttırmaktadır.

Partikül büyüklüğünün azaltılmasının bir ilacın emilme hızını arttıramadığı durumlar da vardır. Mide-barsak sıvılarında kolayca parçalanen ilaçlarda partikül büyüklüğünün azaltılması istenmeyen bir durumdur. Eğer ilaç mide sıvılarında kolay çözünmezse, parçalanma azalmış olur. Partikül büyüklüğünün azaltılması ve buna paralel olarak çözünme hızında artma, ilacın daha fazla parçalanmasına neden olabilir. Eritromisin buna bir örnektir. Formülasyona ıslatıcı bir madde katılması ile, antibiyotikğin mide sıvılarında çözünme ve parçalanmasının artmasına bağlı olarak çok daha düşük kan düzeylerine neden olduğu gösterilmiştir (101).

1.4.3.5. Difüzyon Tabakasındaki Çözünürlük

Zayıf bir asit veya bazın çözünürlüğü pH 'nın bir fonksiyonu olarak genellikle oldukça fazla değişkenlik gösterir. İlaçların pek çoğu zayıf asit veya zayıf baz olduğundan, mide-barsak kanalının farklı bölümlerindeki çözünme hızları arasında farklılıklar beklenir. Zayıf asitlerin çözünme hızının, artan pH ile artmasına karşılık, zayıf bazların çözünme hızı, pH arttıkça azalmaktadır. Zayıf bazların çözünme hızı, mide sıvılarında en fazla fakat zayıf asitlerin çözünme hızı en azdır. Zayıf bir asidin çözünme hızı, çözünmemiş ilaç partikülleri mide-barsak kanalının daha alkalen bölgelerine taşındıkça artacaktır (13,16,21,92).

Zayıf asit ilaçların çözünürlükleri, mide pH 'sını arttırarak veya in vitro deneylerde ortamın pH 'sını arttırarak, formülasyona tamponlayıcı maddeler ilave ederek ve etken maddenin tuz şekli kullanılarak arttırılabilir (21,92,102).

Zayıf bir asidin çözünme hızını arttırmak için kullanılan en yaygın yöntem, zayıf asidin tuz şeklini kullanmaktır (13,16,21,92). Tuzun kendisinin tampon gibi etki ederek, difüzyon tabakasının pH 'sını değiştirdiğine inanılmaktadır. Zayıf asitlerin sodyum ve potasyum tuzları serbest asitten daha çabuk çözündüklerinden bu amaçla kullanılırlar (64,103). Aynı durum, zayıf bazların hidroklorik asit ve diğer kuvvetli asit tuzları için de geçerlidir.

I.4.3.6. Kristal Şekli - Polimorfizm

Birçok ilaç, iki veya daha fazla kristal şeklinde bulunabilir. Bu özellik Polimorfizm olarak bilinir. İlaçların değişik polimorfik şekilleri, kimyasal yönden ayırt edilemediği halde , infrared spektrum, yoğunluk, erime noktası, çözünürlük ve çözünme hızı gibi özellikleri bakımından birbirlerinden farklılıklar gösterirler. Bundan dolayı, aynı ilacın bir polimorfu, diğer polimorf şekline göre tedavide daha etkilidir. Herhangibir sıcaklık ve basınçta ilacın sadece bir kristal şekli dayanıklıdır. Diğer bütün şekilleri dayanıksızdır. Dayanıksız polimorf şekli metastabl olarak bilinir ve zamanla dayanıklı şekle dönebilirler. Dayanıklı polimorf, yüksek erime derecesi ve az çözünürlüğe sahiptir. Metastabl polimorf şekli ise, ilacın dayanıklı kristal şekline göre daha düşük erime derecesi, daha fazla çözünürlük ve daha büyük çözünme hızına sahiptir. Bu sebepten farmasötik preparatlarda yeğlenir (13,16,21,99). Katı ilaç şekillerinden etken maddenin emilme

hızı, daha çabuk çözünen polimorf şekli kullanılarak arttırılabilir (104).

İlaçlar, farklı polimorfik yapılarına ek olarak, kristal olmayan (amorf) şekilde de bulunabilirler. Bir ilacın amorf şekli, genellikle kendine tekabül eden kristal şekillerinden çok daha fazla çözünürlüğe sahiptir. Bunun nedeni, bir ilaç molekülünün katı kristal yapısının çözünmesi için gerekli olan enerjinin, amorf bir katı için gerekli olan enerjiden çok daha fazla olmasıdır (13,16,21).

Birçok ilaç çözücü ile etkileşerek Solvat denilen kristal şekilleri oluşturabilirler. Çözücü su olduğu zaman bu kristale Hidrat adı verilir (13,16,21). İlaçların, solvat oluşturmamış şekilleri, su ile oluşturdukları hidrat şekillerine göre daha fazla çözünürlükler (67).

I.4.3.7. Kompleks Teşkili

Bir ilacın mide-barsak sıvılarında kompleks oluşturması, emilme hızını ve bazen de emilme miktarını azaltır. Kompleks oluşması, mide-barsak kanalında bulunan musin veya safra tuzları gibi bazı maddeler arasında veya formülasyona ilave edilen maddeler arasında olabilir.

Kompleks oluşması, farmasötik dozaaj şekillerinde oldukça sık meydana gelmektedir. En sık gözlenen kompleks oluşması ; ilaçlarla zamlar, selüloz türevleri, non-iyonik yüzey etken maddeler gibi makromoleküllü maddeler arasında olmaktadır. Bu oluşan komplekslerin molekül ağırlıkları çok daha fazladır ve çoğunlukla ilacın kendisinden daha polardırlar. Böyle kompleksler, emilmeyi olumsuz yönde etkiler ve ilaçtan yararlanımı azaltırlar (13,16,105,106).

İlaç komplekslerinin suda çözünürlüğü ve yağ/su dağılım katsayıları, difüzyon yeteneği genellikle ilacın serbest şeklinden oldukça farklıdır. Çözünürlüklerinin az olması nedeni ile yetersiz emilen

ilaçların, suda çözünen kompleksleri halinde verilmesiyle emilme hızı ve yararlılığını arttırılabilir.

I.4.3.8. Yüzey Etken Maddeler

Yüzey etken maddeler, taşıdıkları hidrofilik ve lipofilik gruplar nedeniyle, ilaçların çözünemedikleri ortamda çözünmenin artmasını sağlarlar. Çünkü yüzey etken maddeler, içinde buldukları sıvının yüzey gerilimini düşürerek, katı ilaç şeklinin çözünme ortamı ile ıslanmasını sağlarlar. Bu da ilacın etkili yüzey alanının artmasına ve sonuçta çözünme hızı ile emilme hızının artmasına neden olur.

I.4.3.9. Farmasötik Formülasyon Faktörleri

İlaçların çözünme ve emilme hızı üzerine, formülasyona konan yardımcı maddelerin miktarı ve cinsinin etkisi olduğu kadar, dozaj şeklinin, hazırlanmasında kullanılan yöntemin de etkisi büyüktür. Örneğin, tablet basımında uygulanan basınca bağlı olan tablet sertliği, tableten çözünme ve biyoyararlanıma etki etmektedir.

Ağız yoluyla kullanılan formülasyonlardan etken maddenin salıverilme hızı aşağıdaki sıraya göre artmaktadır (21,92).

Kaplanmış tablet

Tablet

Kapsül

Toz

Suspansiyon

Çözelti

Etken maddenin artan salıverilme hızı



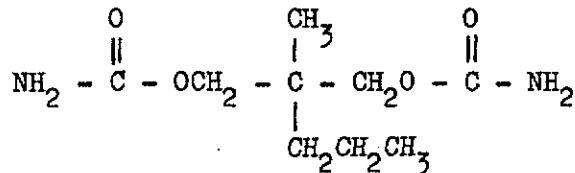
Görüldüğü gibi etken maddenin salıverilme hızı, dozaj şekli çok sıkıştırıldıkça azalmaktadır. Bugün en çok yeğlenen ilaç şekli tablet

ve kapsüllerdir. Kapsül şeklinden emilmeyi etkileyebilen faktörler arasında ilacın partikül büyüklüğü ve kristal şekli ile seyrelticilerin ve dolgu maddelerinin seçimi sayılabilir.

Tabletlerin formülasyonu veya üretimi ile ilgili pekçok faktör ilaç çözünmesini ve emilmeyi etkileyebilir. Genel olarak bir formülasyondaki kaydırıcı miktarı arttıkça, etken madde ile çözücü arasındaki etkili yüzey alanı azalacağından çözünme hızı yavaşlar (66). Kaplanmış tabletlerde, basılmış tabletlerde geçerli olan bütün problemlere ilave-ten mide-barsak sıvıları ile tablet arasında fiziksel bir engel bulunmaktadır. Tabletten dağılabilmesi ve ilacın çözünmesi için önce kaplamanın çözünmesi ve parçalanması gereklidir.

I.5. Meprobammat Hakkında Genel Bilgiler

Meprobammat (T.F. 1974 , U.S.P. XX), 2-metil-2-n-propil-1,3-propandiol dikarbamat yapısında bir maddedir. Kapalı formülü ; $C_9H_{18}N_2O_4$ olup, açık formülü aşağıda gösterilmiştir.



I.5.1. Özellikleri

Meprobammatın molekül ağırlığı 218.25 olarak bildirilmiştir (4, 91,107,108). Karakteristik acı lezzette, hemen hemen kokusuz, beyaz kristal bir tozdur. Erime derecesi $103 - 107$ °C 'dir (4,22,32,91, 107-109). Suda az çözünür ve sudaki çözünürlüğü sıcaklığa bağlı olarak değişir. Sudaki çözünürlüğü 20 °C 'de % 0.34 (a/a), 37 °C 'de % 0.79 (a/a) dır (108,110). Değişik sıcaklıktaki distile su içindeki mepro-

bamatin çözünürlüğü Tablo-3 'de gösterilmiştir (111).

TABLO-3 : MEPROBAMATIN DEĞİŞİK SICAKLIKTAKİ DİSTİLE SU
İÇİNDEKİ ÇÖZÜNÜRLÜĞÜ (111)

Sıcaklık (°C)	Çözünürlük (mg/ml)
25	3.3
30	4.3
35	5.7
40	7.4

Meprobamat pek çok organik çözücüde kolaylıkla çözünür. Alkolde (% 95) 1/7 , eterde 1/70 , kloroformda 1/80 (a/a) oranında, asetonunda ise serbestçe çözünür. Sudaki doymuş çözeltileri nötral veya zayıf asit özelliktedir (107,108).

Meprobamat seyreltik asit ve alkali ortamda dayanıklıdır. Mide ve barsak sıvılarında parçalanmaz (108,110).

Meprobamatın form I ve form II olmak üzere iki polimorf şeklinin olduğu bildirilmiştir (111 - 114). Form II şekli çok dayanıksızdır. Su mevcudiyetinde yavaş yavaş, basınç altında aniden form I şekline döner. Bu iki polimorf şeklin erime dereceleri ve çözünürlükleri farklıdır (111,114). Çalışmamızda kullanılan meprobamatın erime derecesi 105.5 °C bulunmuştur. Buna göre form I polimorf şeklidir. Tablo-4 'de meprobamatın iki polimorf şeklinin erime dereceleri ve Tablo-5 'de ise çözünürlükleri gösterilmiştir.

TABLO-4 : MEPROBAMATIN FORM I ve FORM II ŞEKİLLERİNİN
ERİME DERECELERİ (111,114)

Form	Erime Derecesi (°C)
I	103 - 106
II	94 - 96

TABLO-5 : MEPROBAMATIN FORM I ve FORM II ŞEKİLLERİNİN
DİSTİLE SU İÇİNDE ÇÖZÜNÜRLÜKLERİ (111)

Sıcaklık (°C)	Çözünürlük (mg/ml)	
	Form I	Form II
25	3.3	6.2
30	4.3	8.2
35	5.7	10.6
40	7.4	12.8

I.5.2. Tanınması

Meprobamat, asetik asit anhidrid ve sülfürik asit ile eriyinceye kadar karıştırılır ve 30 dakika oda sıcaklığında bekletilir. Karışım, çalkalanarak 50 ml su içine boşaltılır ve kristallenmeye bırakılır. Kristaller süzülür, su ile yıkanır ve 60 °C 'de kurutulur. Bu kristaller 123 °C - 128 °C 'de erir (4,32,91).

Meproamat, 60 °C 'de üç saat kurutulduktan sonra KBr dispersiyonu ile (yaklaşık 1 mg meproamat 200 mg KBr içinde), U.S.P. Meproamat standartı ile aynı maksimum dalga boyuna sahip infrared absorpsiyon spektrumunu verir (32,91). Başlıca absorpsiyon bandlarını 1688, 1069 ve 1408 cm^{-1} dalga boyunda vermektedir (109).

I.5.3. Tayin Yöntemleri

I.5.3.1. Teşhis Yöntemleri

İnce tabaka kromatografisinde (İTK) elde edilen Rf değerlerinden ve çeşitli reaktiflerle verdiği renk reaksiyonlarından meproamat tayininin yapılabileceği bildirilmiştir. B.P. 1973 (22) 'de toluen-aseton çözücü sistemi (1 : 1) oranında kullanılmış, meproamata ait lekeler 40 ml sülfürik asit ve 10 ml alkol (95°) içinde 0.25 g vanilin çözülerek hazırlanmış reaktif püskürtülerek saptanmıştır. Bir çalışmada kloroform-dietilamin (90 : 10), sikloheksan-aseton-dietilamin (70 : 20 : 10) çözücü sistemleri kullanılmış, lekeler 2',7'- diklorfloressein çözeltisi püskürtüldükten sonra ultra viole lambası altında tesbit edilmiştir (115). Kirchner (116), sikloheksan-absolü alkol çözücü sistemini (17 : 3) oranında kullanırken, Fiori ve Marigo (117) aynı çözücü sistemini (85 : 15) oranında kullanmış ve meproamatı yoğun sülfürik asit ile renklendirmiştir. Diğer bir çalışmada eşit hacim kloroform-aseton çözücü sistemi kullanılarak, meproamata ait mor leke furfural ve hidroklorik asit ile saptanmış ve Rf değeri 0.6 olarak bulunmuştur (118,119). Bir diğer çalışmada ise kloroform-aseton çözücü sistemi (9 : 1) oranında kullanılmıştır (120).

Meproamatı diğer karbamat türevlerinden ayıran kağıt kromatografisi yönteminde karbontetraklorür-asetik asit-su (1 : 2 : 1), çözücü

sistemi olarak kullanılmış, nişasta-iyodür çözeltisi ile renklendirilmiş ve Rf değeri 0.35 olarak bulunmuştur (121). Diğer bir kağıt kromatografisi yönteminde ise, butanol-piridin-su (65 : 35 : 65) çözücü sistemi kullanılarak lekeler nişasta-iyodür çözeltisi ile renklendirilmiştir (122).

I.5.3.2. Miktar Tayini Yöntemleri

Preparatlarından titrimetrik (4,22,32), infrared spektrofotometrik (123) ve kolorimetrik yöntemler ile meprobamatın miktarı saptanmıştır. Kolorimetrik yöntemde ; 288 nm , 350 nm ve 650 nm (124,125), 358 nm (24,91,126,127), 605 nm (128) ve 550 nm (129) dalga boylarında farklı reaktifler kullanarak meprobamat miktarı tayin edilmiştir. Diğer bir kolorimetrik yöntemde ise, meprobamat miktarı Nessler çözeltisi kullanılarak saptanmıştır (130).

Ayrıca potansiyometrik (131-133) ve gaz kromatografisi yöntemleri ile de miktar tayini yapılmıştır. İç standart olarak 1,3,5-trifenilbenzen (120), tibamat (134,135), 2-metil-2-etil-1,3-propandiol (136), dibutil fitalat (137,138), 2,2-dipropil-1,3-propandiol dikarbamat (139) ve alev iyonizasyon dedektörü kullanılarak meprobamat miktarı saptanmıştır.

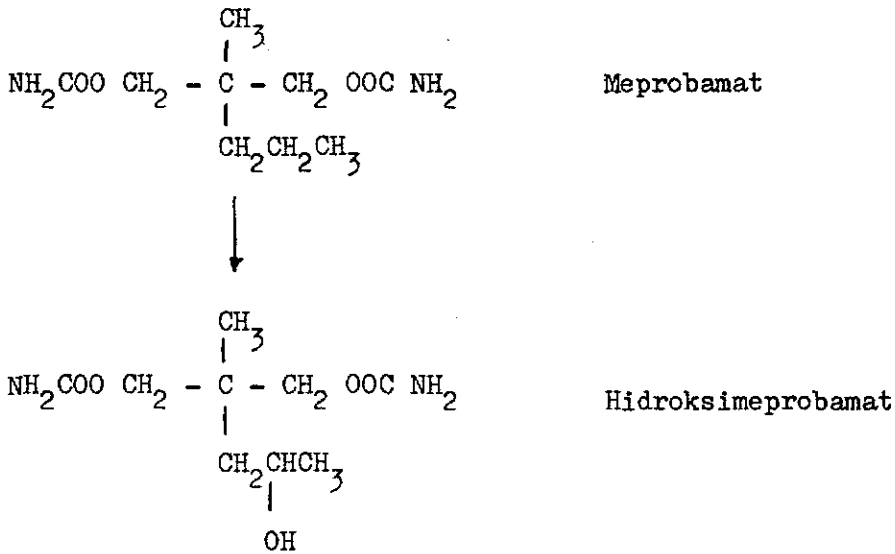
I.5.4. Farmakolojik Özellikleri

Trankilizan ilaçlar anksiyete, fobi, heyecan bozuklukları gibi nisbeten hafif belirtilerle seyreden ve genellikle kişilik ve adaptasyon bozuklukları yapmayan nöroz tipindeki psikiyatrik hastalıkların tedavisinde kullanılırlar. Bir propandiol türevi olan meprobamat, ilk olarak 1955 yılında tedaviye girmiş olan bir trankilizan ilaçtır. Belirgin sedatif ve kas gevşetici etkisi vardır. Petit mal epilepsi

vak'alarında antiepileptik etki gösterir, fakat bu etkisi çok zayıftır. Uzun süre kullanılışı halinde tolerans oluştuğu, psişik ve fiziksel bağımlılık meydana getirdiği gösterilmiştir (140 - 142).

Meprobamat ağız yolundan alındığında mide-barsak kanalından kolayca emilir (107,141). Meprobamat plesantaya geçer ve anne sütünde görür (107).

Meprobamat, karaciğerde metabolize olduktan sonra, yaklaşık % 90 veya daha fazlası idrardan hidroksi metaboliti (hidroksimeprobamat) ve glukuronid bileşiği olarak atılır. Yaklaşık % 10 - 12 kadarı da serbest meprobamat halinde idrardan atılır (107,140,141,143,144).



Oniki sağlıklı insan üzerinde yapılan çalışmada meprobamatın atılma yarı ömrünün 6.4 - 16.6 saat arasında olduğu (ortalama 11.3 saat) bildirilmiştir (140,145,146).

Meprobamat ağız yoluyla günde üç defa 400 mg dozda kullanılır. Yetişkinler için bir defalık ve bir günlük maksimal dozu 0.8 - 2.4 g dır (4).

Meprobamatın toksik dozu ile sedatif dozu arasındaki oran büyük

olmakla beraber, yüksek dozları ile bilinç kaybı, koma ve belirgin hipotansiyon meydana gelebilir. Mutad dozlarda ve uzun süre kullanılışı halinde sersemlik oluşturabilir. Allerjik cilt döküntüleri, bronko-spazm ve ateş yükselmesi oluşturduğu görülmüştür (141,147,148).

II. DENEYSEL

II.1. Araç ve Gereçler

II.1.1. Kullanılan Maddeler

Meproamat	Carlo Erba
Silikajel GF	Merck
Aseton	Merck
Toluen	Merck
Etil asetat	Merck
Alkol	T.C. Tekel İdaresi
Vanilin	Boehringer - Mannheim
Sülfürik asit	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Sodyum hidroksit	Merck
Borik asit	Merck
Potasyum klorür	Merck
Potasyum iyodür	Mallinckrodt - Canada
Fenol	Merck
Sodyum hipoklorit	Birka
Potasyum hidroksit	Merck
Potasyum biftalat	Merck
Potasyum bromür	Merck
Sodyum tiyosülfat $.5H_2O$	Merck
Asetik asit	Merck
Nişasta	Çapamarka
Sodyum karbonat	Merck

Potasyum dikromat	Merck
Sodyum bikarbonat	Merck
Kalsiyum oksit	Riedel
II.1.2. Kullanılan Aletler	
Spektrofotometre (IR)	Perkin-Elmer, Model 457
Spektrofotometre (UV)	Bausch and Lomb, Spectronik 700 Perkin-Elmer Spectrophotometer, Hitachi 200
Kaydedici	Omni Scribe Houston Instrument
Spektrometre küveti	Hellma 110 - QS 10 mm K
Elektrikli hassas terazi	Mettler H 20
Kromatografi tankı	Camag
Plak çekme aleti	Camag
pH metre	Beckman Zeromatic SS - 3
Manyetik karıştırıcı	Heidolph Kottermann
Erime derecesi tayin aleti	Thomas Hoover - Capillary Melting Point Apparatus
Kumpas	NKS, Nippon Sokutei
Sertlik tayin aleti	Monsanto
Roche Friabilatör	Dener Fizik Aletleri İstanbul
U.S.P. Dağılma aleti	Dener Fizik Aletleri İstanbul
Mekanik karıştırıcı	Heidolph
Termometre	Labortherm - N
Filtre	Shcleicher and Schüll Schwarzband

Filtre tutucusu	Millipore Swinnex - 13
Hamilton enjektör	Unimetrics - Corporation 10 μ l
Etüvler	Kotterman
	Elektromag
Elektrikli su banyosu	Kotterman
Termostatlı su banyosu	Grant Instruments Ltd.
	Type SBT 15

II.1.3. Araştırma Konusu Meprobamat İçeren Tablet Tipi Müstahzarlar

TABLO-6 : ÇALIŞILAN TABLET TİPİ MSTAHAZARLAR VE İÇERDİKLERİ ETKEN MADDE

Kod No	Etken Madde (mg/Tablet)	Firma Seri No
T1A	Meprobamat 400	9L 27241
T2A	Meprobamat 400	1686
T3A	Meprobamat 400	17
T4A	Meprobamat 400	4001
T4B	Meprobamat 400	S 5013
T5A	Meprobamat 400	9İ 189
T5B	Meprobamat 400	138 İ0
T6A	Meprobamat 400	00502
T6B	Meprobamat 400	1006

II.2. Yöntem ve Deneyler

Araştırma  bölüm altında yürütülmüŐtür. Birinci bölüm meprobamatın standardizasyonu için saflık, spektroskopik analiz ve miktar tayini çalıŐmalarını ; ikinci bölüm piyasadan sağlanan tabletlerde etken maddenin ince tabaka kromatografisi (İTK) ile tesbitini ; üçüncü bölüm ise tabletlerde yapılan fiziksel kontrolleri ve tayinleri ieremektedir.

II.2.1. Meprobamatın Standardizasyonu

II.2.1.1. Erime Noktası Tayini

Bir miktar meprobamat kılcal bir tüp içine yerleştirilmiş ve erime derecesi tayin aygıtı ile erime noktası tayin edilmiştir.

II.2.1.2 Saflık Tayini

Araştırmamızda kullanılan meprobamatın saflığı aşağıdaki yöntemlerle incelenmiştir.

II.2.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK)

30 gram Silikajel GF, 60 ml su ile suspansiyon haline getirildikten sonra, plak çekme aleti ile cam plaklar üzerine 300 μ m kalınlığında yayılmış ve 110 °C 'de iki saat aktive edilmiştir. Meprobamatın alkol (95°) içindeki % 0.04 (a/h) konsantrasyondaki çözeltisi plak üzerine uygulandıktan sonra kurutulmuştur. Toluen - aseton (1 : 1) çözücü sisteminde 35 dakika sürüklendikten sonra, 120 °C 'de 10 dakika tutulmuştur. Bu sürenin sonunda, plaklara 40 ml sülfürik asit ve 10 ml alkol (95°) içinde 0.25 gram vanilin çözülerek hazırlanmış reaktif püskürtülmüş ve 120 °C 'de 30 dakika tutulmuştur. Oluşan lekeler yardımıyla Rf değerleri tesbit edilmiştir. (Kromatogram-1). Meprobamat bu reaktif ile mor-mavi renkte leke vermiştir.

Yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanan plak üzerine meprobamatın alkol (95°) içindeki çözeltisi uygulandıktan sonra kurutulmuş ve içinde etil asetat bulunan tanka konmuş, 55 dakika sürüklendikten sonra, havada kurutulmuştur. Reaktif olarak % 5 vanilin içeren yoğun sülfürik asit püskürtülüp, 115 °C 'de 15 dakika tutulmuştur. Oluşan lekeler yardımıyla

Rf değerleri tesbit edilmiştir. (Kromatogram-2). Meprobamat bu reaktif ile lacivert-mavi renkte leke vermiştir.

II.2.1.2.2. Infra Red (IR) Analizi

Infra red spektrumu Bölüm II.2.1.3.1 'de anlatıldığı Şekilde ekilmiştir.

II.2.1.2.3. Erime Derecesi

Erime derecesi Bölüm II.2.1.1 'de anlatıldığı Şekilde saptanmıştır.

II.2.1.2.4. İyonizasyon Sabitesi (pK_a)

Meprobamatın pK_a tayini potansiyometrik titrasyon ile yapılmıştır (149).

Meprobamatın distile su içinde hazırlanmış 0.01 M konsantrasyondaki çözeltisi, bir manyetik karıştırıcı yardımı ile devamlı karıştırılarak üzerine 0.5 ml 'lik kısımlar halinde 0.01 N potasyum hidroksit çözeltisi ilave edilerek titre edilmiş ve her ilaveden sonra pH değerleri okunmuştur.

Okunan pH değerlerinden aşağıdaki eşitlikler yardımı ile pK_a değerleri hesaplanmıştır.

Meprobamatın sudaki doymuş çözeltileri nötral veya zayıf asit özelliktedir (107,108). Zayıf bir asidin iyonizasyonu aşağıdaki reaksiyon denklemi ile verilmiştir.



$$[HA] = \left(\begin{array}{c} \text{Meprobamat} \\ \text{konsantrasyonu} \end{array} \right) - \left(\begin{array}{c} \text{Potasyum hidroksit} \\ \text{konsantrasyonu } [KOH] \end{array} \right)$$

$$[A^-] = [KOH]$$

$$[KOH] = \frac{V_{KOH} \times N_{KOH}}{V_M + V_{KOH}}$$

V_{KOH} = İlave edilen potasyum hidroksit çözeltisinin miktarı

N_{KOH} = Potasyum hidroksit çözeltisinin normalitesi

V_M = Kullanılan meprobamat çözeltisinin hacmi

Elde edilen değerler yardımıyla pK_a , aşağıdaki denklem ile hesaplanmıştır.

$$pK_a = pH + \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

II.2.1.3. Meprobamatın Spektroskopik Özellikleri

Bu bölümde meprobamatın infra red (IR), ultraviole (UV) spektrumu incelenmiş ve kullanılacak miktar tayini yöntemi saptanıp, açıklanmıştır.

II.2.1.3.1. Infra Red (IR) Spektrumu

Meprobamatın IR spektrumu, % 1 (a/a) potasyum bromür dispersiyonu ile hazırlanan tabletlerin 4000 - 400 cm^{-1} arasında taranmasıyla çizilmiştir (Şekil-10).

II.2.1.3.2. Ultra Viole (UV) Spektrumu

Meprobamatin UV spektrumunun alınabilmesi için; farklı çözücüler içinde 500 - 200 nm arasında taranmıştır. Ancak herhangi bir dalga boyunda λ_{\max} vermemiştir. Bölüm II.2.1.3.3. 'de anlatılan yöntemle, 0.2 mg/ml konsantrasyonda distile su içinde hazırlanan meproamat çözeltilisi ile alınan spektrum 358 nm 'de λ_{\max} vermiştir (Şekil-11).

II.2.1.3.3. Miktar Tayini

Preparatlarından meproamat miktar tayini, U.S.P. XX (91) 'de verilen yöntem modifiye edilerek ve herbir preparat için 6 tablet kullanılarak yapılmıştır.

U.S.P. XIX (24) ve U.S.P. XX 'de meproamat tabletlerinde miktar tayini için verilen yöntemde, tablet toz edilip, bu tozdan 50 mg meproamata eşdeğer miktarda toz tartılıp 250 ml 'lik balon jofeye konmuştur. Üzerine 50 ml alkol (95°) ilave edilip karıştırılmış ve hacme distile su ile tamamlanmıştır. Çalışmamızda, alınan toz üzerine alkol (95°) ilave edilmemiş, onun yerine distile su ile hacme tamamlanmıştır. Bu modifikasyonun nedeni; meproamat tabletlerinin çözünme hızı tayininde, Bölüm II.2.2.3.6.3 'de anlatıldığı gibi çözünme ortamı olarak distile su kullanılmış olmasıdır.

U.S.P. XX 'de verilen yöntem aşağıdaki şekilde uygulanmıştır :

Tablet tartılmış, toz edilmiş ve 50 mg meproamata eşdeğer miktarda toz alınarak 250 ml 'lik bir balon jofeye konmuş, distile su ile hacme tamamlanmış ve çalkalandıktan sonra süzümüştür. Süzümüden 1 ml alınmış, 50 ml 'lik balon jofeye konmuş, üzerine 2 ml klorlanmış çözeltili ilave edilmiş, balon jofenin kapağı kapatılmış hafifce karıştırıl-

dıktan sonra 20 dakika bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda balon jojeye 2 ml asitlendirilmiş fenol çözeltisi ilave edilmiş, çalkalandıktan sonra kapağı kapatılarak 5 dakika daha bekletilmiştir. Sürenin bitiminde % 1 KI çözeltisi ilave edilip, hemen absöü alkol ile 50 ml'ye tamamlanmış, 30 dakika bekletilmiş ve 358 nm 'de köre karşı absorbanları okunmuştur. Köre olarak; 1 ml distile su, üzerine aynı işlemler uygulanarak, kullanılmıştır. Standart eğri yardımı ile tabletlerdeki meprobamam miktarı hesaplanmıştır.

II.2.1.3.3.1. Kullanılan Reaktifler

Miktar tayininde reaktif olarak kullanılan çözeltilerin U.S.P.XX (91) 'ye göre hazırlanışları aşağıda verilmiştir.

a-) Klorlanmış çözeltili : 3 ml sodyum hipoklorit (% 4.96) çözeltisi 100 ml 'lik balon jojeye konmuş, borat tamponu ile hacme tamamlanmış ve çalkalanmıştır. Bu çözelti günlük hazırlanmış ve ışıktan koruyarak kullanılmıştır.

b-) Borat tamponu : 3.1 gram Borik asit ve 3.7 gram KCl yaklaşık 900 ml distile suda çözülmüş ve 2 N NaOH çözeltisi ile pH 'sı 10.5 ± 0.1 'e ayarlanmış, litrelik balon jojeye konarak hacme distile su ile tamamlanmış ve çalkalanmıştır.

c-) Asitlendirilmiş fenol çözeltisi : 5 gram Fenol, litrelik balon jojeye konmuş, 0.1 N HCl ile hacme tamamlanmış ve çalkalanmıştır.

d-) Potasyum iyodür çözeltisi : 1 gram KI , 100 ml 'lik balon jojeye konmuş, distile su ile hacme tamamlanarak çalkalanmıştır. Bu çözelti günlük hazırlanmış ve ışıktan korunarak kullanılmıştır.

e-) Absöü alkol : Alkol, kalsiyum oksit ile su banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında 6 saat kaynatılmıştır. Bu sürenin sonunda

distile edilmiş, elde edilen absolü alkol renkli ve ağzı sıkı kapatılmış cam şişelerde muhafaza edilerek kullanılmıştır (150).

II.2.1.3.4. Standart Eğri

Meprobamatın distile su içinde 0.4 mg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle 0.25 , 0.20 , 0.15 , 0.10 , 0.08 , 0.06 , 0.04 ve 0.02 mg/ml konsantrasyonda çözeltiler hazırlanmıştır. Bu çözeltilerden 1 ml alınarak, 50 ml 'lik balon jodelere konmuş, kör olarak 1 ml distile su kullanılmıştır. Bölüm II.2.1.3.3 'de anlatılan işlemler tekrarlanarak 358 nm 'de köre karşı absorbanları okunmuştur.

Bulunan değerlerin Lambert-Beer kanununa uygunluğu gösterilmiştir. Doğrunun denklemi, doğrusallıktan ayrılış önem kontrolü, interseptin ve eğimin standart hataları, güvenilirlik sınırları hesaplanmıştır.

Distile su içinde meprobamatın standart eğrisi Şekil-12 'de verilmiştir. Şekilde kayıtlı her değer 10 ölçümün ortalamasıdır.

II.2.2. Türkiye İlaç Piyasasında Mevcut Meprobamat Tabletleri

Üzerinde Çalışmalar

Bu bölümde; piyasadan sağlanan meprobamat tabletlerinde, etken maddenin ince tabaka kromatografisi ile teşhisi, meprobamat miktar tayini ve fiziksel kontroller anlatılmıştır.

II.2.2.1. Piyasa Tabletlerinde Meprobamatın İnce Tabaka Kromatografisi ile Teşhisi

Bölüm II.2.1.2.1 'de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan cam plaklar 110 °C 'de 2 saat aktive edilmiştir. Tabletler toz edilmiş, elde edilen tozların alkol (95°) ile ekstraksiyonundan sonra 10 µl

ekstrak cam plaklara uygulanıp, kurutulmuş ve Carlo Erba firmasından sağlanan meprobamat standartına karşı toluen-aseton (1 : 1) çözücü sisteminde 20 °C sıcaklıkta sürüklenmiştir. Sürükleme süreleri 35 dakika olarak sabit tutulmuştur. Reaktif püskürtülerek, renk reaksiyonundan etken madde tesbit edilmiştir.

İkinci bir çözücü sistemi olarak etil asetat kullanılmıştır. Tabletler toz edilmiş, elde edilen tozların alkol (95°) ile ekstraksiyonundan sonra 10 µl ekstrakt cam plaklara uygulanıp, kurutulmuş ve standarta karşı, etil asetat içeren tank içinde 20 °C sıcaklıkta sürüklenmiştir. Sürükleme süreleri 55 dakika olarak sabit tutulmuştur. Reaktif püskürtülerek renk reaksiyonundan etken madde saptanmıştır.

II.2.2.2. Miktar Tayini

Bölüm II.2.1.3.3 'de anlatıldığı şekilde yapılmıştır.

II.2.2.3. Fiziksel Kontroller

Bu bölümde; piyasadan sağlanan meprobamat tabletlerinde çap-kalınlık, ağırlık sapması, ufalanma-aşınma, dağılma kontrolleri ve çözünme hızı tayin yöntemleri anlatılmıştır.

II.2.2.3.1. Çap - Kalınlık Kontrolü

T.F. 1974 'de bir kayıt olmadığı için B.P. 1973 'de verilen yöntemle göre yapılmıştır.

II.2.2.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

T.F. 1974 'de verilen yöntemle göre yapılmıştır.

II.2.2.3.3. Sertlik Kontrolü

Farmakopelerde sertlik kontrolü ile ilgili herhangi bir kayıt yoktur. Çalışmamızda sertlik kontrolü, Monsanto sertlik tayin aleti kullanılarak yapılmıştır.

II.2.2.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü

10 adet tablet tam olarak tartılmış, Roche Friabilatör 'e konmuş, alet 4 dakika (= 100 devir) çalıştırıldıktan sonra durdurulmuştur. Tabletler tartılarak aradaki ağırlık farkı bulunmuştur.

II.2.2.3.5. Dağılma Kontrolü

T.F. 1974 'de kayıtlı yöntemle göre yapılmıştır.

II.2.2.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü

U.S.P. XX 'de kayıtlı yöntemle göre ve Poole 'un (85,86) karıştırıcı içeren paddle yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

II.2.2.3.6.1. Çözünme Ortamı

Meprobamatın çözünme hızı kontrolünde, U.S.P. XX 'de (91) 'de kayıtlı olan distile su, çözünme ortamı olarak kullanılmıştır.

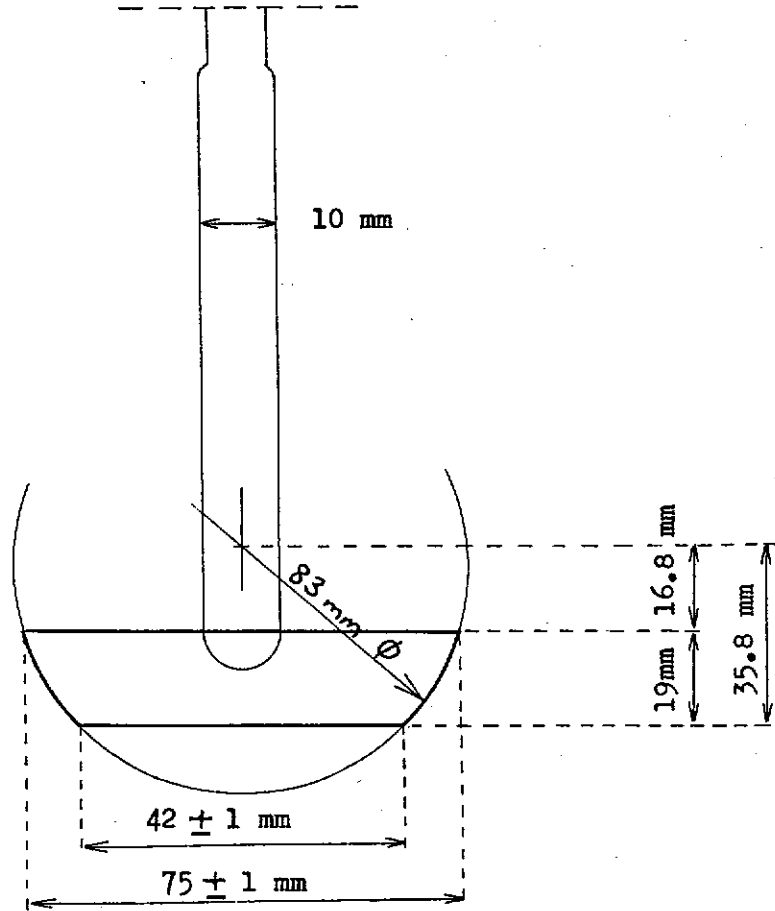
II.2.2.3.6.2. Kullanılan Yöntem

Meprobamatın çözünme hızı tayininde Poole yöntemi kullanılmıştır (85,86).

U.S.P. XX 'de kayıtlı olan yöntemde, sistem paslanmaz çelikten yapılmış bir karıştırıcı ile jena camdan yapılmış üç boyunlu bir litre-

lik balondan oluşmaktadır.

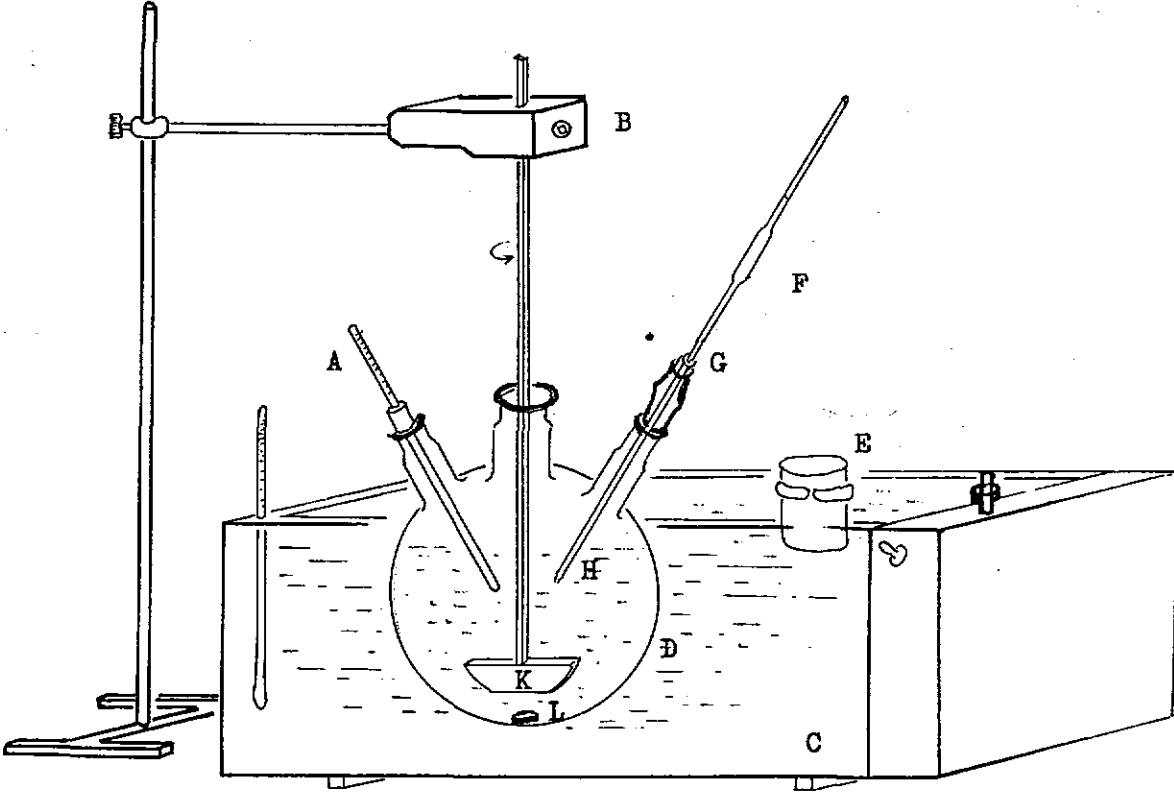
Karıştırıcı şaftı 10 ± 0.5 mm çapındadır. Alt kenarında 4.0 mm kalınlığında olan ve sıkı bir şekilde şafta bağlı bulunan, herhangi bir yan çıkıntısı olmayan yassı bir kanat vardır. Kanadın dış çizgilerini 83 mm çap kesitine sahip bir yarım dairenin birbirine paralel iki kirişi oluşturmaktadır. Bunlardan altta olan çizginin merkeze uzaklığı tam olarak 35.8 mm , üstte olan çizginin merkeze uzaklığı ise tam olarak 16.8 mm 'dir. Buna göre kanadın yüksekliği 19 mm 'dir. Üst kirişin uzunluğu yaklaşık 75 ± 1 mm , alt kirişin uzunluğu ise yaklaşık 42 ± 1 mm olmaktadır (86,91,151). (Şekil-8).



ŞEKİL-8 : ÇÖZÜNME HIZININ SAPTANMASINDA KULLANILAN
KARIŞTIRICININ GEOMETRİSİ

Karıştırıcının alttaki kenarı, test kabı olarak kullanılan üç boyunlu balonun en derin noktasından 2.5 ± 0.2 cm yükseklikte olacak şekilde yerleştirilir. (Şekil-9)

Karıştırıcı, dönme hızı ayarlanabilen bir motora bağlıdır. Sıcaklığı ayarlanabilen bir su banyosu kullanılır. Su banyosu seviyesinin en az çözünme sıvısı seviyesinde olması ve deneye başlamadan önce çözünme sıvısı sıcaklığının istenilen dereceye gelmiş olması sağlanmalıdır.



ŞEKİL-9 : ÇÖZÜNME HIZININ SAPTANMASINDA KULLANILAN
POOLE SİSTEMİ

A = Çözünme ortamının sıcaklığını kontrol etmek için kullanılan termometre

- B = Dönme hızı ayarlanabilen mekanik karıştırıcı
 C = Sıcaklığı ayarlanabilen termostatlı su banyosu
 D = Üç boyunlu balon
 E = Çözünme ortamından alınan örnek kadar, eksilen miktarı tamamlamak için kullanılan yedek çözünme ortamı
 F = Çözünme ortamından örnek almak için kullanılan pipet
 G = Filtre tutucusu
 H = Aynı yerden ve aynı yükseklikten örnek alınabilmesi için kullanılan cam boru
 K = Karıştırıcı
 L = Tablet

II.2.2.3.6.3. Deneyin Yapılışı

Çözünme ortamı olarak U.S.P. XX (91) 'de verilen 900 ml distile su kullanılmıştır. Sistem termostatlı bir ısıtıcı ile 37 ± 0.5 °C 'ye kadar ısıtılmış ve karıştırıcı hızı 100 rpm olarak alınmıştır.

Çözünme hızı tayin edilecek olan tablet, içinde distile su bulunan sisteme konmuş ve 15 dakikaya kadar her 3 dakikada bir; 15 dakikadan sonra her 5 dakikada bir, ucuna Schleicher and Schüll siyah band süzgeç kağıdı takılmış bir pipet yardımıyla 2 ml örnek alınmıştır. Örnekler, distile su ile 25 ml 'ye tamamlanmıştır. Bu çözeltilerden 1 ml alınarak; 50 ml 'lik balon jöjelere konmuş, kör olarak 1 ml distile su kullanılmıştır. Bölüm II.2.1.3.3 'de anlatılan işlemler uygulanarak 358 nm 'de köre karşı absorbanları okunmuştur. Standart eğri yardımı ile zamana karşı çözünen madde miktarları hesaplanmıştır.

Deney sırasında; her örnek alıştan sonra, alınan örneğe eşit

hacimde distile su, çözünme ortamına ilave edilerek çözünme ortamı hacmi sabit tutulmuştur. Sisteme ilave edilen bir cam boru ile örneklerin hep aynı yerden ve aynı yükseklikten (kullanılan üç boyunlu balonun en derin noktasından 3.5 ± 0.2 cm yükseklikten) alınması sağlanmıştır.

II.2.2.3.6.4 Verilerin Gösterilişi

Belirli zamanlarda çözünme ortamından alınan örneklerin spektrofotometrede okunan absorbansları ve standart eğri yardımı ile meprobamat miktarları hesaplanmıştır. Ortalamalar alındıktan sonra, zamana karşı yüzde (%) çözünen meprobamat miktarı grafiğe geçirilmiştir. (Şekil-13). Çözünme kinetiğinin incelenmesi için daha önceden hazırlanan Bilgisayar Programından ^x yararlanılmıştır. Bu program yardımı ile çözünme kinetiğinin, hangi matematiksel modele en uygun olabildiği, güven aralıkları ve doğru denklemleri saptanmıştır.

Programa aşağıdaki deneysel veriler verilmiştir.

- a) Yapılan deneyle ilgili tanıtıcı bilgi (Başlık, v.b.) .
- b) Çözünme hızı tayininde kullanılan sistem ve çözünme ortamının adı.
- c) Tablet alanı, dozu ve deney nokta sayısı.
- d) Süreler
- e) Etken maddenin verilen sürelerde yüzde (%) çözünen miktarları.

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

^x Bu program, Doç. Dr. İlbeyi Ağabeyoğlu 'ndan (A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Bölümü) sağlanmıştır.

III. BULGULAR

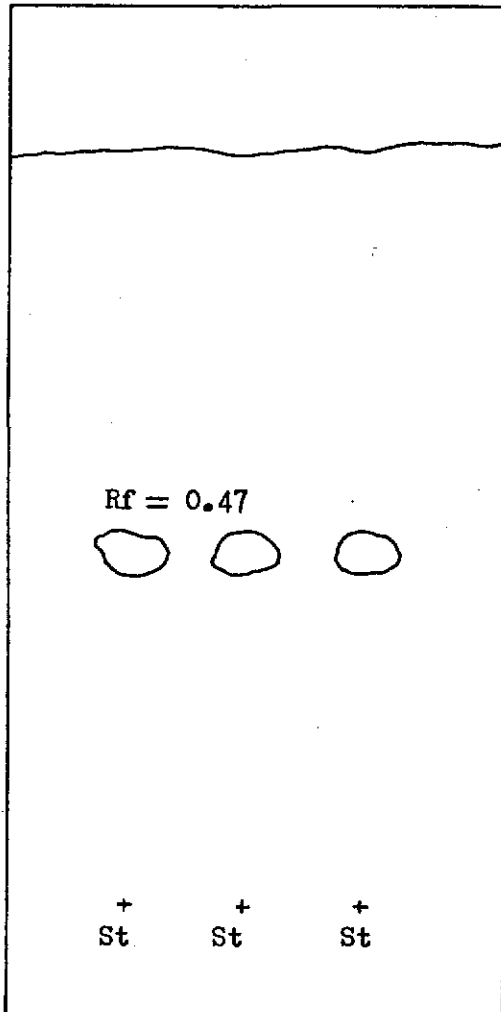
III.1. Meprobat Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Bu bölümde, toz meprobat üzerinde yapılan saflık tayinleri ve spektrofotometrik özellikleri ile ilgili çalışmalara ait bulgular verilmiştir.

III.1.1. Saflık Tayini

III.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile Tayin

İnce tabaka kromatografisi ile meprobatın saflık tayinine ait bulgular aşağıdadır.



KROMATOGRAM-1 : İTK 'de MEPROBATIN

SAFSIZLIK KONTROLÜ

Adsorban : Silikagel GF

Çözücü Sistemi : Toluen - Aseton (1 : 1)

Sürüklenme Süresi : 35 dakika

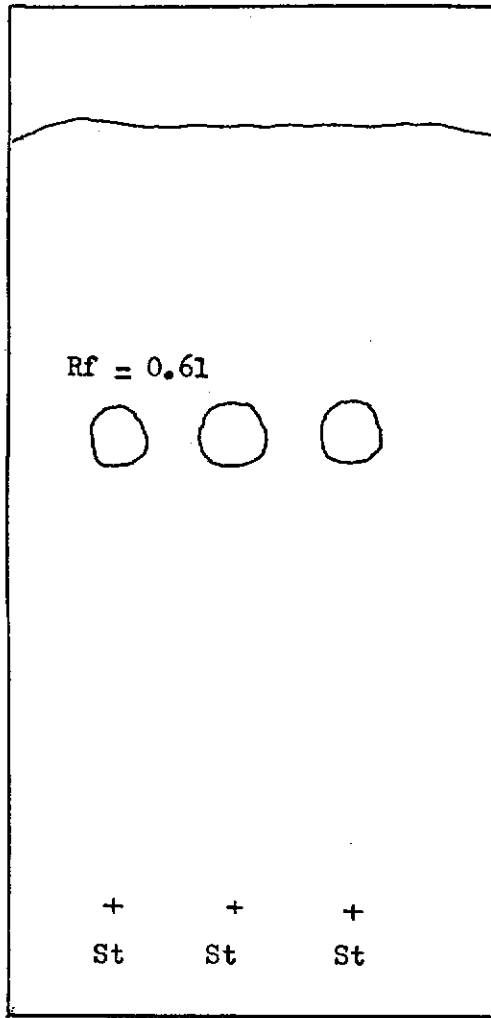
Sıcaklık : 20 °C

Uygulanan Çözelti ve Miktarı : 10 µl

% 0.04 (a/h) konsan-
trasyonda alkol (95°)
içindeki çözeltisi

Reaktif : 10 ml alkol (95°) + 40 ml

H₂SO₄ içinde 0.25 g
vanilin çözünmesi ile
hazırlanmıştır.



KROMATOGRAM-2 : İTK 'de MEPROBAMATIN SAFSIZLIK KONTROLÜ

Adsorban : Silikagel GF

Çözücü : Etil asetat

Sürüklenme Süresi : 55 dakika

Sıcaklık : 20 °C

Uygulanan Çözelti ve Miktarı : 10 μ l, % 0.04 (a/h) konsantrasyonda alkol (95°) içindeki meprobamat çözeltisi

Reaktif : % 5 vanilin / Sülfürik asit (kons.)

III.1.1.2. Erime Derecesi Tayini

Meprobamatın erime derecesi 105 - 106 °C olarak bulunmuştur.

III.1.1.3. İyonizasyon Sabitesi (pK_a) Tayini

Potansiyometrik titrasyon ile meprobamatın iyonizasyon sabitesi (pK_a değeri) 11.02 olarak bulunmuştur. Sonuç iki değer in ortalamasıdır.

III.1.2. Spektrofotometrik Özellikleri

III.1.2.1. Infra Red (IR) Analizi

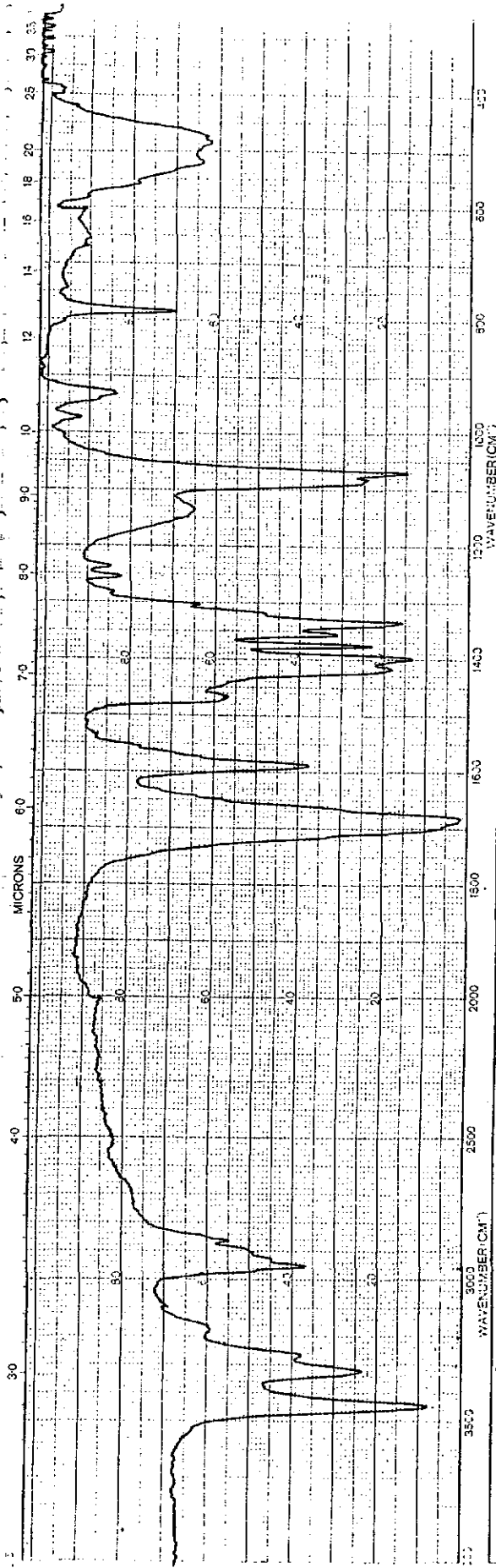
Çalışmamızda kullanılan meprobamatın IR spektrumu Şekil-10 'da verilmiştir. Spektrumda elde edilen; 1688 cm^{-1} 'de R-CONH₂ grubuna ait çok kuvvetli C = O gerilim bandı, 1069 cm^{-1} 'de C - N gerilim bandı, 1408 cm^{-1} 'de N - H gerilim bandı, 2960 cm^{-1} 'de alifatik C - H gerilim bandı, 3450 cm^{-1} ve 3220 cm^{-1} 'de N - H gerilim bantları, literatürde verilen meprobamat IR spektrumu (152) ile uyum göstermektedir.

III.1.2.2. Ultra Viole (UV) Analizi

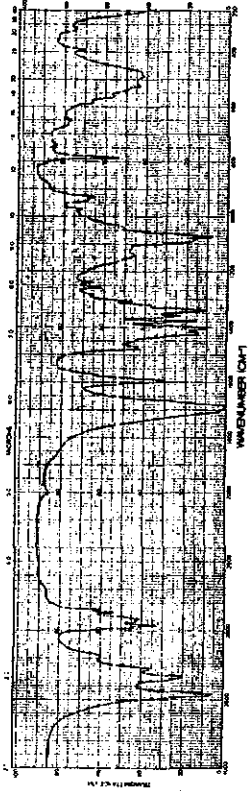
Meprobamatın UV spektrumu, Bölüm II.2.1.3.3 'de anlatılan yöntem ile alındığında, distile su içinde 0.2 mg/ml konsantrasyonda $\lambda_{max} = 358$ nm bulunmuştur. Bulunan maksimum dalga boyu literatür ile uyum içindedir. (Şekil-11).

III.1.2.2.1. Standart Eğri

Meprobamatın çözünme hızı çalışmaları distile su ile yapıldığı için, distile su kullanılarak $\lambda_{max} = 358$ nm 'de çizilen standart eğri ve ilgili değerler Şekil-12 'de verilmiştir.

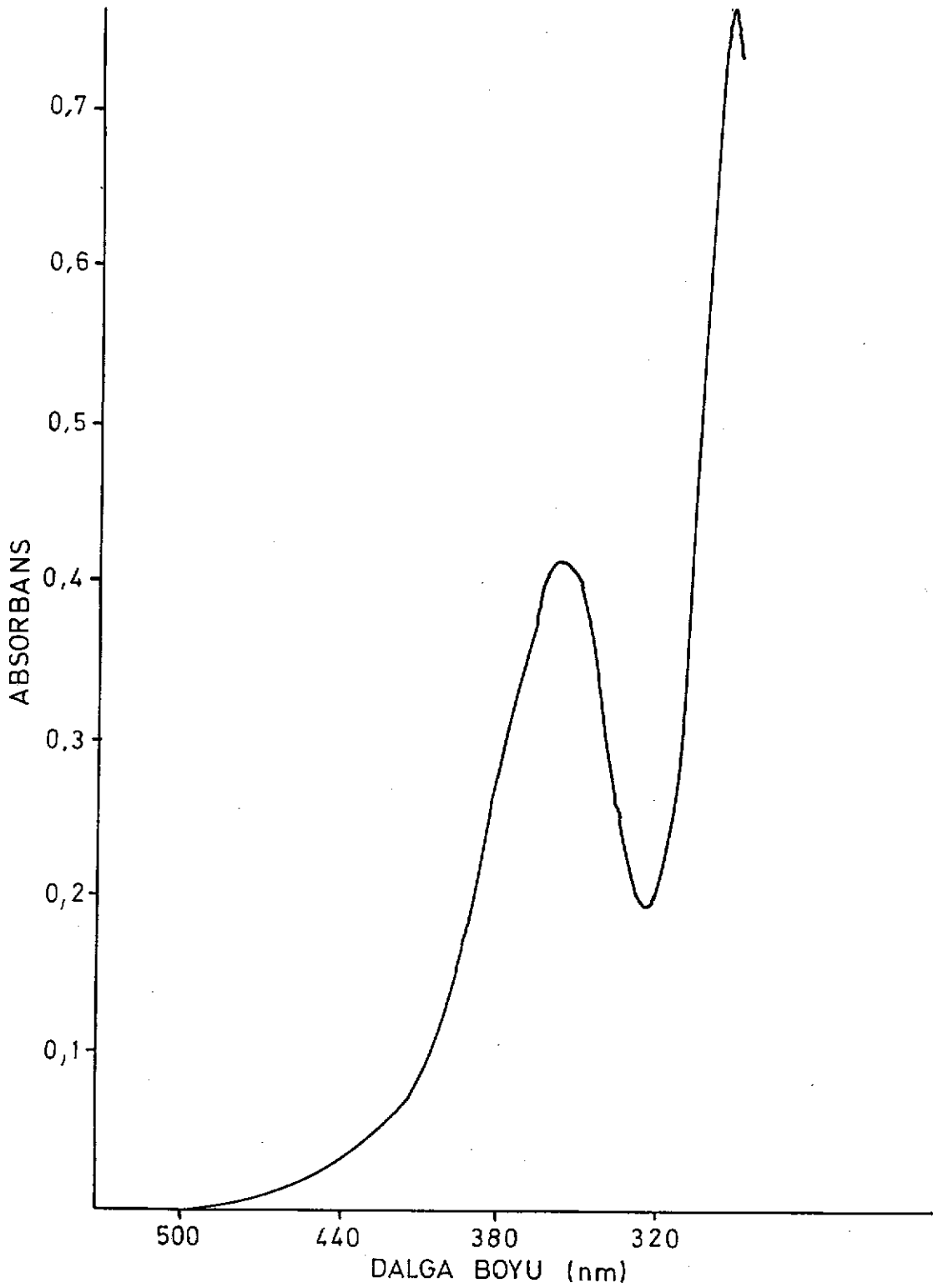


SAMPLE MEPROMAMAT (CARLO ERBA)
 SOLVENT KBr
 CONCENTRATION % a.l.
 CELL PATH
 REFERENCE HAVA
 DATE 1/3/81 TIME CONSTANT
 SCANNING FAST
 S.D. 7
 PERKIN ELMER
 CHART NO. 1011
 REF. V.



ŞEKİL-10 : MEPROMAMATIN IR SPEKTRUMU

(Küçük şekilde, meprobamatin literatürde verilen IR spektrumu görülmektedir.)



ŞEKİL - 11 : MEPROBAMATIN 0,2 mg/ml KONSANTRASYONDA DİSTİLE SU İÇİNDEKİ U.V SPEKTRUMU.

ABSORBANS

0.6

0.5

0.4

0.3

0.2

0.1

0

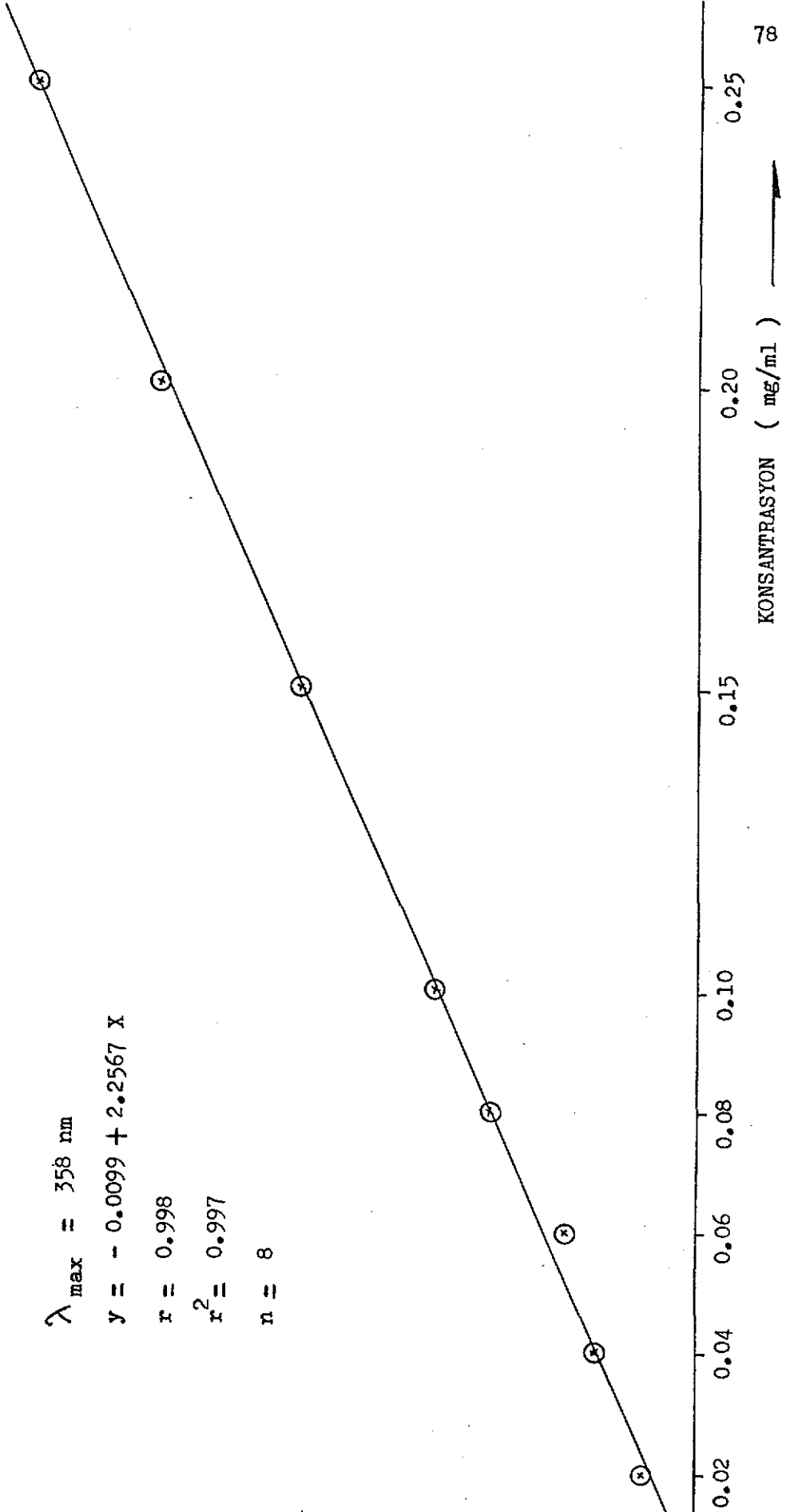
$$\lambda_{\max} = 358 \text{ nm}$$

$$y = - 0.0099 + 2.2567 x$$

$$r = 0.998$$

$$r^2 = 0.997$$

$$n = 8$$

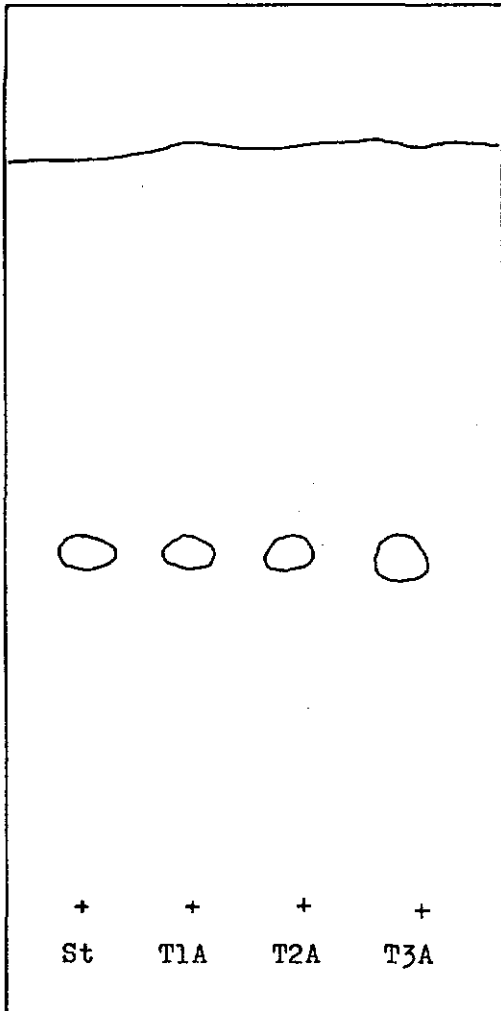


ŞEKİL-12 : MEPROBAMATIN DISTİLE SU İÇİNDE STANDART EĞRİSİ

III.2. Piyasadan Sağlanan Meprobamat Tabletlerinde Yapılan Çalışmalar

III.2.1. Etken Maddenin İnce Tabaka Kromatografisi ile Tayini

Çalışılan piyasa tabletleri ve içerdikleri etken maddeler Tablo-6 da verilmiştir. Bölüm II.2.2.1 'de uygulanan yöntem sonucu elde edilen kromatogramlar aşağıdadır.



Adsorban : Silikagel GF

Çözücü Sistemi : Toluen - Aseton (1 : 1)

Sürüklenme Süresi : 35 dakika

Sıcaklık : 20 °C

Uygulama Noktaları : St = Meprobamatın

alkol (95°) içindeki çözeltisi.

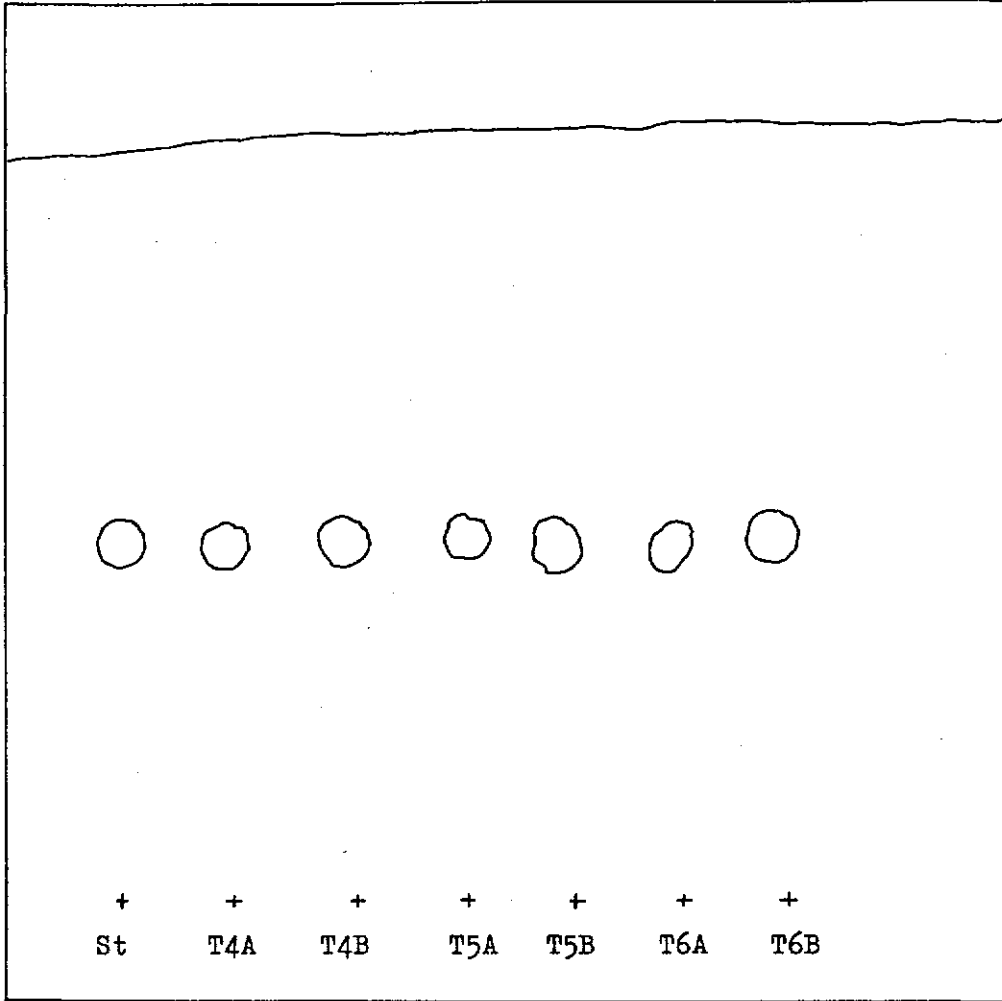
Diğer noktalar tabletlerin

alkol (95°) içindeki

ekstraktıdır.

KROMATOGRAM-3 : T1A, T2A, T3A KOD 'LU TABLETLERDE MEPROBAMAT

KONTROLÜ



KROMATOGRAM-4 : T4A, T4B, T5A, T5B, T6A, T6B KOD 'LU

TABLETLERDE MEPROBAMAT KONTROLÜ

Adsorban : Silikagel GF

Çözücü Sistemi : Toluen - Aseton (1 : 1)

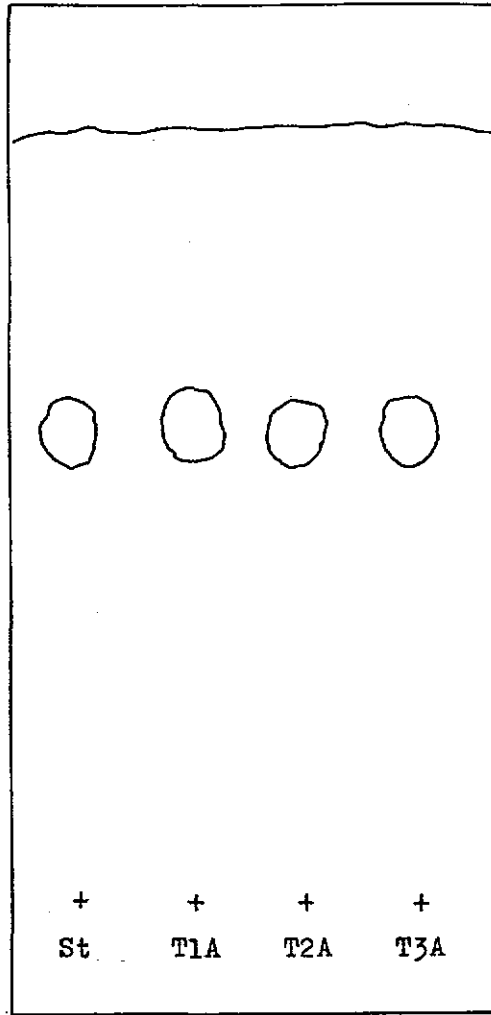
Sürükleme Süresi : 35 Dakika

Sıcaklık : 20 °C

Uygulama Noktaları : St = Meprobamatın alkoldeki (95°) çözeltisi.

Diğer noktalar tabletlerin alkoldeki (95°)

ekstraktıdır.



KROMATOGRAM-5 : T1A, T2A, T3A KOD 'LU TABLETLERDE MEPROBAMAT

KONTROLÜ

Adsorban : Silikagel GF

Çözücü : Etil asetat

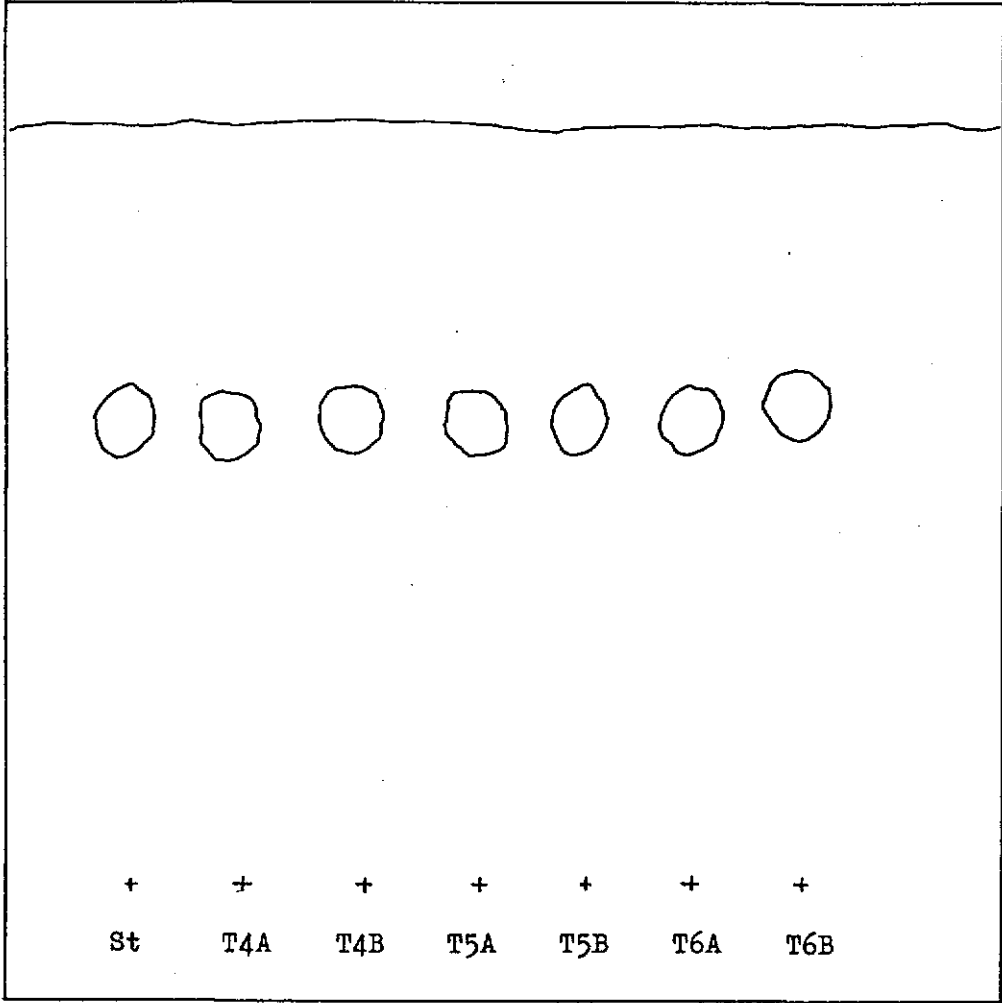
Sürüklenme Süresi : 55 dakika

Sıcaklık : 20 °C

Uygulama Noktaları : St = Meprobamatın alkoldeki (95°) çözeltisi.

Diğer noktalar tabletlerin alkoldeki (95°)

ekstraktıdır.



KROMATOGRAM-6 : T4A, T4B, T5A, T5B, T6A, T6B KOD 'LU

TABLETLERDE MEPROBAMAT KONTROLÜ

Adsorban : Silikagel GF

Çözücü : Etil asetat

Sürüklenme Süresi : 55 dakika

Sıcaklık : 20 °C

Uygulama Noktaları : St = Meprobamatın alkoldeki (95°) çözeltisi.

Diğer noktalar tabletlerin alkoldeki (95°)

ekstraktıdır.

Bulunan Rf değerleri Tablo-7 'de verilmiştir.

TABLO-7 : MEPROBAMAT İÇEREN TABLETLERİN İTK 'nde İNCELENMESİ
SONUCU HESAPLANAN Rf DEĞERLERİ

Kod No / Çözücü Sistemi	Rf DEĞERİ	
	Toluen - Aseton (1:1)	Etil asetat
St	0.47	0.61
T1A	0.47	0.61
T2A	0.46	0.60
T3A	0.46	0.61
T4A	0.46	0.61
T4B	0.46	0.61
T5A	0.47	0.60
T5B	0.46	0.61
T6A	0.46	0.61
T6B	0.47	0.61

III.2.2. Miktar Tayini

Tabletlerde meprobamat miktar tayini sonuçları Tablo-8 'de verilmiştir. Sonuçlar 6 değerın ortalamasıdır.

TABLO-8 : TABLETLEERDE MEPROBAMAT MIKTAR TAYINI BULGULARI

Kod No	Tablette kayıtlı miktar (mg)	Tayin sonucu bulunan ortalama miktar (mg)	S (\pm)	S \bar{x} (\pm)	V _K	Tayin sonucu bulunan % meprobamat
T1A	400	395.47	38.809	15.84	9.81	98.86
T2A	400	397.24	27.968	11.41	7.04	99.31
T3A	400	403.89	23.168	9.45	5.73	100.97
T4A	400	383.80	35.77	14.60	9.32	95.95
T4B	400	401.45	19.26	7.86	4.79	100.45
T5A	400	408.17	19.53	7.97	4.78	102.04
T5B	400	401.67	12.07	4.92	3.00	100.41
T6A	400	399.61	11.25	4.59	2.81	99.90
T6B	400	397.54	7.21	2.94	1.81	99.38

S = Standart Sapma

S \bar{x} = Standart Hata

V_K = Varyasyon Katsayısı = $\frac{\text{Standart Sapma}}{\text{Ortalama}} \times 100$

III.2.3. Fiziksel Kontroller

Bu bölümde, piyasadan sağlanan meproamat tabletleri üzerinde yapılan fiziksel kontrollere ait bulgular yer almıştır.

III.2.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

Her müstahzardan alınan 10 'ar tablet üzerinde kumpas ile yapılan çap - kalınlık kontrolü sonuçları Tablo-9 'da verilmiştir.

TABLO-9 : ÇAP - KALINLIK ve YÜZEY ALANINA AİT BULGULAR

Kod No	Çap (cm)	Kalınlık (cm)	Çap/Kalınlık	Yüzey Alan (cm ²)
T1A	1.115	0.440	2.5340	3.4941
T2A	1.030	0.570	1.8070	3.5108
T3A	1.200	0.440	2.7272	3.9207
T4A	1.320	0.370	3.5675	4.2713
T4B	1.320	0.370	3.5675	4.2713
T5A	1.280	0.400	3.2000	4.1820
T5B	1.280	0.380	3.3684	4.1016
T6A	1.280	0.350	3.6571	3.9810
T6B	1.285	0.360	3.5694	4.0470

Yapılan tüm ölçümlerde çap ve kalınlığa ait sapma değerleri sıfır olduğundan ayrı bir sütun halinde gösterilmemiştir.

III.2.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

Her müstahzar için 10 tablet üzerinde yapılan ağırlık sapması kontrolü sonuçları Tablo-10 'da verilmiştir.

TABLO-10 : TABLETLERDE AĞIRLIK SAPMASINA AİT BULGULAR

Kod No	Ortalama Ağırlık (g)	S (\pm)	$S_{\bar{x}}$ (\pm)	V_K
T1A	0.4778	7.8634×10^{-3}	2.4866×10^{-3}	1.6456
T2A	0.4737	4.9911×10^{-3}	1.5783×10^{-3}	1.0536
T3A	0.5665	7.2594×10^{-3}	2.2956×10^{-3}	1.2813
T4A	0.5690	11.0322×10^{-3}	3.4886×10^{-3}	1.9387
T4B	0.5585	9.5609×10^{-3}	3.0232×10^{-3}	1.7115
T5A	0.5497	20.8067×10^{-3}	6.5796×10^{-3}	3.7847
T5B	0.5504	20.6473×10^{-3}	6.5291×10^{-3}	3.7507
T6A	0.5212	21.8771×10^{-3}	6.9181×10^{-3}	4.1934
T6B	0.5192	15.6836×10^{-3}	4.9587×10^{-3}	3.0198

III.2.3.3. Sertlik Kontrolü

Her müstahzardan alınan 10 'ar tablet üzerinde Monsanto sertlik ölçme aleti ile yapılan sertlik kontrolü sonuçları Tablo-11 'de verilmiştir.

TABLO-11 : TABLETLERDE SERTLİK KONTROLÜNE AİT BULGULAR

Kod No	Ortalama Sertlik (kg)	S (\pm)	$S_{\bar{x}}$ (\pm)	V_K
T1A	5.4	0.9165	0.4098	16.9725
T2A	5.48	0.6340	0.2835	11.5699
T3A	3.2	0.0750	0.0335	3.2608
T4A	6.4	0.4847	0.2167	7.5744
T4B	5.91	0.7359	0.3004	12.4392
T5A	5.54	0.2302	0.1029	4.1555
T5B	5.25	0.8215	0.3353	15.6492
T6A	6.9	0.4795	0.2144	6.9504
T6B	3.83	0.2581	0.1053	6.7414

III.2.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü

Roche Friabilatörü ile yapılan ufalanma - aşınma kontrolü sonuçları Tablo-12 'de verilmiştir.

III.2.3.5. Dağılma Zamanı Kontrolü

T.F. 1974 'e göre yapılan dağılma zamanı kontrolü sonuçları Tablo-12 'de verilmiştir.

TABLO-12 : TABLETLERDE DAĞILMA ZAMANI ve UFALANMA-AŞINMA KONTROLLERİNE AİT BULGULAR

Kod No	DAĞILMA ZAMANI (sn)				UFALANMA - AŞINMA (%)
	\bar{x}	S (\pm)	$S_{\bar{x}}$ (\pm)	V_K	
T1A	176.66	4.0826	1.6667	2.3109	0.554
T2A	60.66	0.5165	0.2108	0.8514	1.396
T3A	30	0.6324	0.2581	2.1081	1.212
T4A	120	1.7888	0.7302	1.4907	0.296
T4B	60.33	2.0656	0.8432	3.4236	0.508
T5A	60.16	0.4084	0.1667	0.6788	1.255
T5B	179.5	5.3572	2.1870	2.9845	1.440
T6A	241	1.0954	0.4471	0.4545	0.417
T6B	190.33	0.5176	0.2113	0.2719	0.828

\bar{x} = Ortalama dağılma zamanı

TABLO-13 : ÇALIŞILAN MEPROBAMAT TABLETLERİNİN FORMÜLASYONU, GRANÜLASYON YÖNTEMİ ve FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Kod No	Formülasyon	Granülasyon Yöntemi	Sertlik (kg)	Dağılıma Zamanı (sn)	Ufalanma-Aşınma (%)
T1A	Meprobamat Metil selüloz USP % 6.75 Mağnezyum stearat % 2.70 Nişasta % 7.12	KURU Granülasyon	5.4	176.66	0.554
T2A	Meprobamat Metil selüloz 400 % 6.87 Mağnezyum stearat % 2.70 Nişasta % 7.08	YAŞ Granülasyon	5.48	60.66	1.396
T3A	Meprobamat Sıvı parafin Etanol Mısır nişastası Aerosil Talk Mağnezyum stearat % 2.36 % 1.77	YAŞ Granülasyon	3.2	30	1.212
T4A	Meprobamat Laktoz % 13.15 Buğday nişastası % 14.03 Stearik asit % 2.63	KURU Granülasyon	6.4	120	0.296
T4B			5.91	60.33	0.508
T5A	Meprobamat Laktoz % 6.33 Nişasta % 18.10 Talk % 1.81 Jelatin % 0.45 Mağnezyum stearat % 0.72 Aerosil % 0.12	YAŞ Granülasyon	5.54	60.16	1.255
T5B			5.25	179.5	1.440
T6A	Meprobamat % 10 PVP % 1.6 Amidon % 12.48 Talk % 5.12 Mağnezyum stearat % 0.8	YAŞ Granülasyon	6.9	241	0.417
T6B			3.83	190.33	0.828

III.2.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü

Bu bölümde meprobamat içeren tabletlerde yapılan çözünme hızı kontrolleri ve bulguların istatistiksel değerlendirmeleri yer almaktadır.

III.2.3.6.1. Çözünme Hızı

Meprobamat içeren tabletlerde yapılan çözünme hızı kontrollerinde meprobamatın % 50 , % 60 ve % 98 'inin çözündüğü süreler Tablo-14 de verilmiştir.

TABLO-14 : PİYASA PREPARATLARINDAN MEPROBAMATIN % 50 , % 60 ,
% 98 'inin ÇÖZÜNDÜĞÜ SÜRELER ve MODİFİYE
LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE GÖRE ÇÖZÜNME HIZLARI

Kod No	% 50		% 60		% 98	
	t (dak)	b (dak ⁻¹)	t (dak)	b (dak ⁻¹)	t (dak)	b (dak ⁻¹)
T1A	2	-	3	1.149×10^{-2}	20	2.382×10^{-2}
T2A	2.5	-	4	2.718×10^{-2}	17.5	2.827×10^{-2}
T3A	2	-	2.5	1.869×10^{-2}	15	2.321×10^{-2}
T4A	4.5	-	7	8.423×10^{-3}	26	2.255×10^{-2}
T4B	6	-	8	9.745×10^{-3}	22	2.996×10^{-2}
T5A	2.5	-	2.5	9.500×10^{-3}	25	1.693×10^{-2}
T5B	2.5	-	4	2.607×10^{-2}	20	2.782×10^{-2}
T6A	5	-	7	1.747×10^{-2}	25	2.479×10^{-2}
T6B	4.5	-	6	1.917×10^{-2}	28	2.173×10^{-2}

Etken maddenin % 60 'ının çözüldüğü süreler incelenerek preparatlarından meprobamat çözünmesi, zaman açısından sıralandığında ;

$$T3A = T5A > T1A > T2A = T5B > T6B > T6A = T4A > T4B$$

olarak bulunmuştur.

% 98 'inin çözüldüğü süreler incelendiğinde ise, bu sıra aşağıdaki şekilde bulunmuştur.

$$T3A > T2A > T1A = T5B > T4B > T5A = T6A > T4A > T6B$$

Buradan görülmektedir ki ; preparatlarından meprobamatın % 60 'ını en kısa sürede vereni 2.5 dakika ile T3A kodlu tablet, en uzun sürede vereni ise ; 8 dakika ile T4B kodlu tablettir.

Tabletlerden meprobamatın % 60 ve % 98 'inin salıverilmesine ait çözünme hızı bulgularınının hangi matematik modele uyduğu üzerinde yapılan çalışma sonuçları Tablo-15 'de verilmiştir.

III.2.3.6.2. Çözünme Hızı Kinetiği

Meprobamat içeren tabletler üzerinde yapılan çözünme hızı çalışmaları sonuçlarınının hangi kinetiğe uyduğunu saptamak için Bölüm II.2.2. 3.6.4. 'de anlatılan bilgisayar programından yararlanılmıştır.

Çözünme hızı kinetiği Langenbucher (44), modifiye Langenbucher (45), birinci derece (59), sıfır derece (59), Hixson-Crowell (35), Higuchi ve semilogaritmik Higuchi (46) eşitliklerine ait determinasyon katsayıları tablo halinde verilmiştir. (Tablo-16).

U.S.P. XX (91) 'de meprobamat tabletlerinden meprobamatın % 60 ının 30 dakikada çözünmesi gereği bildirildiği için bu miktar maddenin çözünme hızı kinetiğinin en uygun olduğu matematik model araştırılmış ve bulgular ayrı bir tablo halinde verilmiştir. (Tablo-17).

Tablo-16 ve 17 'den de görüldüğü gibi, çalışılan tüm tabletlerde modifiye Langenbucher (45) eşitliği ; $\left[1 - \left(\frac{m}{m_0} \right)^{1/3} \right] = (bt)^a$ en yüksek determinasyon katsayısını vermekte ve en iyi uyumu göstermektedir. Tabletlerin bu eşitliğe ait determinasyon katsayıları, a ve b değerleri Tablo-16 ve 17 'de verilmiştir. a değerleri doğrunun eğimini verirken, b değerleri de çözünme hız sabiti k 'yı vermektedir.

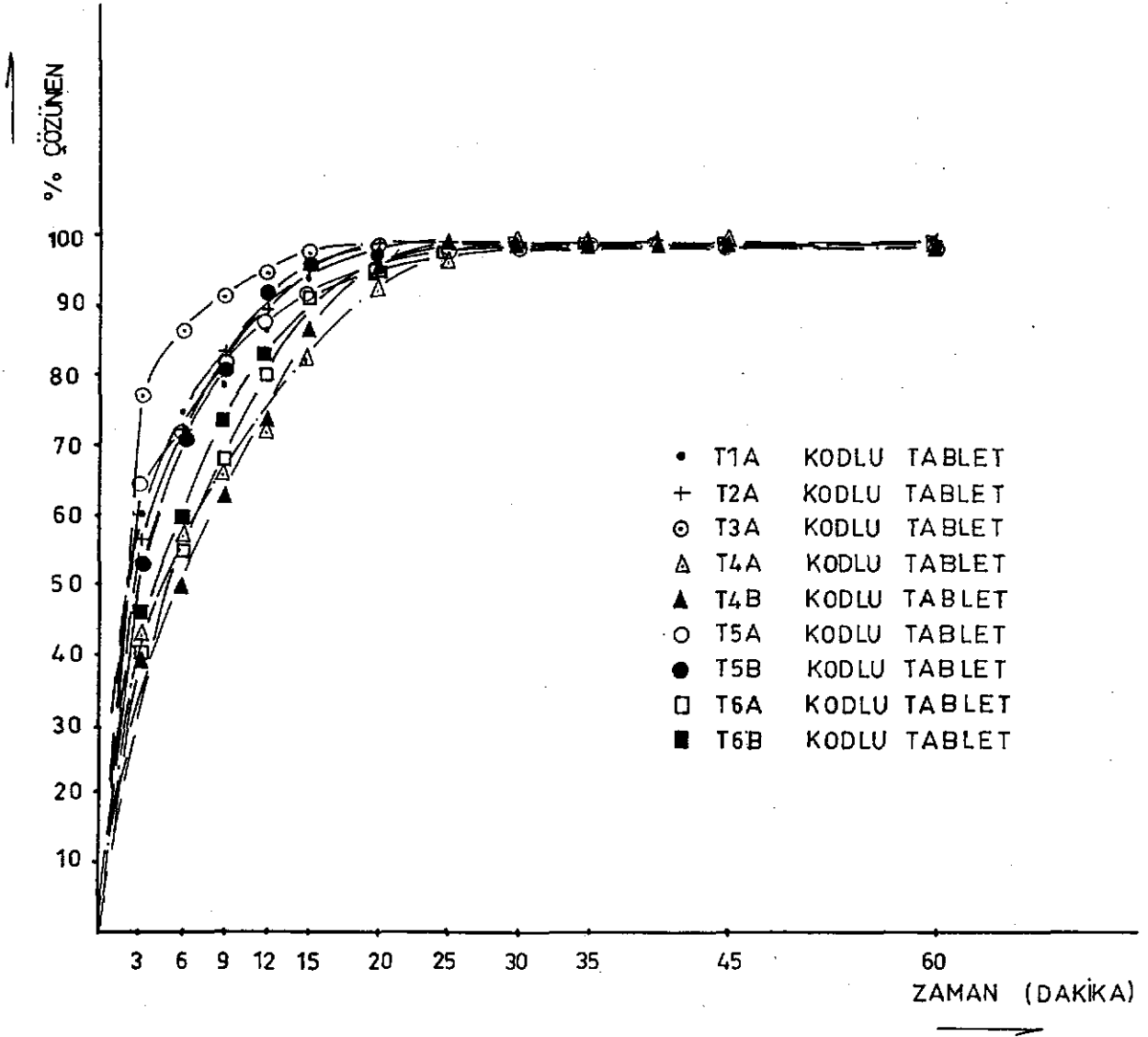
Çalışılan tabletlerde, meprobamatın % 60 ve % 98 'inin salıverilmesi halinde modifiye Langenbucher (45) eşitliği, zamana karşı $\ln \left[1 - \left(\frac{m}{m_0} \right)^{1/3} \right]$ değerleri grafiğe geçirilmiştir. (Şekil-14,15).

Modifiye Langenbucher (45) eşitliğinden sonra tabletlerinden meprobamatın salıverilmesinde en iyi uyumun, determinasyon katsayıları dikkate alınırca birinci derece (59) kinetiğine göre olduğu görülmüştür. (Şekil-16,17).

III.2.3.6.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışılan tabletlerin içerdiği meprobamatın % 60 ve % 98 'inin çözünmesi için modifiye Langenbucher (45) denklemine göre hız sabitelerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve sonuçlar Tablo-18 ve 19 'da verilmiştir.

Birinci derece (59) kinetiğine göre çözünme hız sabitelerinin Mann-Whitney U testi ile yapılan karşılaştırma sonuçları da Tablo-20 'de verilmiştir.



ŞEKİL 13: MEPROBAMAT İÇEREN TABLETLERİN ÇÖZÜNME HIZI GRAFİKLERİ.

PIYASADAN TOLANMA MPRCBAMAT ICEFEN TABLETLEFE

GULANSOY TARAFINDAN YAPILAN COZUMME HIZI CALISMALARIYIN DEGERLENCIYIRLWESI
 TABLET BOZULEL APAREYI (U.S.P.)YX COZUMME HIZI APAREYI NO 20 MODIFIYVE SEKLI)
 DEYIM CIBIYLF SL
 KARSIYAMA HIZI ICO RFM
 TIA KOCU TABLET

NO	T	S.YUZ	K.YUZ	MILAN	KURKPO	KPK2/3	Y	X	LAK(YZ)	HIXSON	CIAB	P	LAKP)	KOK T
1	2.75	4.352	39.412	151.486	7.73189	0.537532	-1.321127	1.0996	-0.9312	1.958635	69.5796	0.175604	-1.739522	1.7321
2	4.22	75.311	24.969	3.53868	0.396734	-0.993896	1.7912	1.0996	-1.3827	2.716826	84.9122	0.309574	-1.172544	2.4495
3	4.22	73.824	24.176	91.745	0.556649	0.355272	-0.906455	2.1972	-1.5522	2.965071	89.2180	0.357702	-1.028061	3.0000

NO	T	S	F	LNT	Y	HIXSON	PG/CM2	T**1/2	PH	C/CS	DEBT
1	3.88E+00	4.62E+00	1.24E+01	1.73E+01	3.23E+01	2.28E+00	1.732	1.2	0.610	0.000	
2	1.52E+01	1.75E+01	1.099	-1.121	1.95863	1.95863	2.449	1.2	0.755	0.000	
3	2.02E+01	3.02E+01	1.752	-0.994	2.71683	2.71683	3.000	1.2	0.792	0.000	

1**A DOGRUSU :

DEKLEMIN SARIYELERİ :

A = 0.369 (-) 1.244
 DOGRULAN EGİME = 3.9754E-01 (-4.5892E-01 - 9.9050E+02) T = 0.01 EAK.
 ORJINATI KESTİGİ YER = -1.7312E+00 (-3.2349E+00 - 2.2754E-01)
 KOFELASYON KATSAYISI = 0.9852 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9706
 SAPMA KARŞILIĞININ TOPLAMI :
 AGIRLIKSIZ = 1.402E+02 1/Y AGIRLIKLI = -2.431E-03 1/Y**2 AGIRLIKLI = 2.879E-03

BİRİNCİ DERECE KINCIYK HESABI :

K = 7.102E+00 (-0.2511 - 1.4581)
 DOGRULAN EGİME = -1.025E-01 (-4.5811E-01 - 2.5306E-01)
 ORJINATI KESTİGİ YER = -5.6891E-01 (-1.4799E+02 - 1.6291E+00)
 KOFELASYON KATSAYISI = 0.9855 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9323
 SAPMA KARŞILIĞININ TOPLAMI :
 AGIRLIKSIZ = 1.402E+02 1/Y AGIRLIKLI = -1.075E-02 1/Y**2 AGIRLIKLI = 8.524E-03

SIFIR DERECE KINCIYK HESABI :

K = 12.00 MG/DAN. (-39.2 - 61.3)
 DOGRULAN EGİME = -1.3018E+01 (-6.3310E+01 - 3.8273E+01)
 ORJINATI KESTİGİ YER = 1.3422E+02 (-1.4799E+02 - 1.7335E+02)
 KOFELASYON KATSAYISI = 0.9420 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.8986
 SAPMA KARŞILIĞININ TOPLAMI :
 AGIRLIKSIZ = 2.935E+02 1/Y AGIRLIKLI = 2.676E+00 1/Y**2 AGIRLIKLI = 2.901E-02

HIXSON-GOWELL E GÖFE HESAPLANA :

DOGRULAN EGİME = 1.9774E-01 (4.5577E-01 - 7.9126E-01)
 ORJINATI KESTİGİ YER = 1.5444E+00 (-2.5025E+00 - 5.5812E+00)
 KOFELASYON KATSAYISI = 0.9598 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9212
 SAPMA KARŞILIĞININ TOPLAMI :
 AGIRLIKSIZ = 4.355E+02 1/Y AGIRLIKLI = 1.676E-02 1/Y**2 AGIRLIKLI = 6.620E-03

S - KOCU Y DOGRUSU A GÖFE HESAPLANA :

DOGRULAN EGİME = 1.6527E+01 (3.5941E+01 - 7.0034E+01)
 ORJINATI KESTİGİ YER = 4.1170E+01 (-6.9725E+01 - 1.7206E+02)
 KOFELASYON KATSAYISI = 0.9694 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9397
 SAPMA KARŞILIĞININ TOPLAMI :
 AGIRLIKSIZ = 1.430E+01 1/Y AGIRLIKLI = 1.717E-01 1/Y**2 AGIRLIKLI = 2.076E-03

HIXSONI DEKLEMIN E GÖFE HESAPLANA :

DOGRULAN EGİME = 3.0349E-02 (7.4617E-02 - 1.3532E-01)
 ORJINATI KESTİGİ YER = 9.8265E-02 (-5.8148E-01 - 7.9132E-01)
 KOFELASYON KATSAYISI = 0.9649 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9310
 SAPMA KARŞILIĞININ TOPLAMI :
 AGIRLIKSIZ = 1.289E-01 1/Y AGIRLIKLI = 4.264E-03 1/Y**2 AGIRLIKLI = 1.678E-02

HIXSONI DEKLEMIN E GÖFE SEMİLOGARİTİMİK HESAPLANA :

DOGRULAN EGİME = 1.0162E+01 (3.9798E+01 - 6.3514E+01)
 ORJINATI KESTİGİ YER = 2.0249E+00 (-5.725E+00 - 1.3228E+00)
 KOFELASYON KATSAYISI = 0.9759 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.8948
 SAPMA KARŞILIĞININ TOPLAMI :
 AGIRLIKSIZ = 2.975E+02 1/Y AGIRLIKLI = -2.455E-02 1/Y**2 AGIRLIKLI = 2.076E-02

TABLO-16 : PREPARATLARINDAN MEPROBAMATIN % 98 'inin ÇÖZÜNME HIZ KİNERİKLERİNİN MATEMATİK

MODELELERE UYGULANMASININ ARAŞTIRILMASI ve BÜLGÜLERİ

KINETİK	Kod No		T1A	T2A	T3A	T4A	T4B	T5A	T5B	T6A	T6B
	(bt) ^a										
Modifiye	a	0.516	0.574	0.346	0.686	0.853	0.424	0.589	0.718	0.615	
	b	2.38×10^{-2}	2.82×10^{-2}	2.32×10^{-2}	2.25×10^{-2}	2.99×10^{-2}	1.69×10^{-2}	2.78×10^{-2}	2.47×10^{-2}	2.17×10^{-2}	
Langenbucher	r ²	0.967	0.982	0.983	0.972	0.961	0.984	0.976	0.981	0.982	
	k'	0.159	0.185	0.155	0.178	0.310	0.112	0.165	0.153	0.120	
Derece	r ²	0.939	0.967	0.947	0.962	0.965	0.972	0.958	0.980	0.978	
	k ⁰	5.3	5.6	3.5	6.6	9.4	4.0	6.0	6.9	5.9	
Derece	r ²	0.807	0.742	0.764	0.881	0.884	0.790	0.713	0.770	0.753	
	k	1.54×10^{-1}	1.68×10^{-1}	1.35×10^{-1}	1.68×10^{-1}	2.38×10^{-1}	1.13×10^{-1}	1.62×10^{-1}	1.59×10^{-1}	1.37×10^{-1}	
Crowell	r ²	0.922	0.915	0.908	0.982	0.974	0.935	0.898	0.938	0.929	
	Eğim	11.860	12.739	6.494	12.579	16.789	7.980	11.668	14.497	12.326	
q → √t	r ²	0.905	0.862	0.876	0.955	0.951	0.899	0.838	0.881	0.870	
	Eğim	2.88×10^{-2}	3.04×10^{-2}	2.48×10^{-2}	3.03×10^{-2}	3.94×10^{-2}	2.14×10^{-2}	2.97×10^{-2}	2.87×10^{-2}	2.55×10^{-2}	
Higuchi	r ²	0.912	0.902	0.886	0.973	0.967	0.925	0.882	0.928	0.925	
	Eğim	5.78×10^{-2}	6.21×10^{-2}	4.01×10^{-2}	7.38×10^{-2}	1.03×10^{-1}	4.18×10^{-2}	6.43×10^{-2}	7.45×10^{-2}	6.31×10^{-2}	
Semilogarit- mik Higuchi	r ²	0.842	0.790	0.823	0.902	0.906	0.834	0.753	0.789	0.777	
	Eğim	-0.0253	-0.0278	-0.0232	-0.0231	-0.0322	-0.0178	-0.0268	-0.0217	-0.0214	
Langenbucher	r ²	0.922	0.967	0.939	0.952	0.957	0.971	0.949	0.937	0.955	
	Eğim										

TABLO-17 : PREPARATLARINDAN MEPROBAMATIN % 60 'ının ÇÖZÜNME HIZ KİNETİKLERİNİN MATEMATİK

MODELLERE UYGULANMASININ ARAŞTIRILMASI ve BULGULARI

KİNETİK	Kod No	T1A	T2A	T3A	T4A	T4B	T5A	T5B	T6A	T6B
		a	0.388	0.568	0.319	0.466	0.533	0.347	0.585	0.628
Modifiye	b	1.14×10^{-2}	2.71×10^{-2}	1.86×10^{-2}	8.42×10^{-3}	9.74×10^{-3}	9.50×10^{-3}	2.60×10^{-2}	1.74×10^{-2}	1.91×10^{-2}
Langenbucher	r^2	0.970	0.996	0.999	1.000	0.953	0.946	0.999	0.987	0.976
Birinci	k'	0.104	0.165	0.165	0.079	0.083	0.114	0.149	0.107	0.123
Derece	r^2	0.932	0.998	0.999	0.997	0.970	0.972	0.996	0.991	0.982
Sıfır	k^0	12.0	18.1	9.1	13.4	15.9	11.7	18.5	18.8	18.6
Derece	r^2	0.899	0.992	0.977	0.985	0.988	0.994	0.966	1.000	0.999
Hixson -	k	1.67×10^{-1}	2.61×10^{-1}	2.08×10^{-1}	1.46×10^{-1}	1.60×10^{-1}	1.77×10^{-1}	2.46×10^{-1}	1.99×10^{-1}	2.18×10^{-1}
Crowell	r^2	0.921	1.000	0.996	0.994	0.977	0.981	0.989	0.996	0.990
Q $\rightarrow \sqrt{t}$	Eğim	16.597	24.416	11.088	14.871	17.352	13.132	21.553	22.184	21.619
	r^2	0.940	0.999	0.994	0.998	0.967	0.977	0.988	0.994	0.988
Higuchi	Eğim	3.03×10^{-2}	4.76×10^{-2}	4.18×10^{-2}	2.18×10^{-2}	2.22×10^{-2}	3.31×10^{-2}	4.32×10^{-2}	2.93×10^{-2}	3.51×10^{-2}
Eşitliği	r^2	0.931	0.998	0.996	0.999	0.958	0.974	0.996	0.983	0.975
Semilogarit-	Eğim	1.18×10^{-1}	1.79×10^{-1}	0.89×10^{-1}	1.54×10^{-1}	1.84×10^{-1}	1.10×10^{-1}	1.84×10^{-1}	2.12×10^{-1}	1.98×10^{-1}
mik Higuchi	r^2	0.895	0.989	0.982	0.976	0.996	0.995	0.959	0.998	0.999
Eşitliği										

TABLO-16 : ÇALIŞILAN TABLETLERDE MEPROBAMATİN % 60 'ının
MODİFİYE LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE GÖRE ÇÖZÜNME
HIZ SABİTELERİNİN MANN-WHITNEY U TESTİNE GÖRE
KARŞILAŞTIRILMASINA AİT BULGULAR

Kullanılan Tablet				U Değerleri			SONUÇ
Kod No	Hız sabiti (dak ⁻¹)	Kod No	Hız sabiti (dak ⁻¹)	U ₁	U ₂	Tablo U	% 95 Olasılıkla
T1A	1.149 x 10 ⁻²	T2A	2.718 x 10 ⁻²	30	6	29	Fark var
		T3A	1.869 x 10 ⁻²	26	10	29	Fark yok
		T4A	0.842 x 10 ⁻²	20	16	29	Fark yok
		T4B	0.974 x 10 ⁻²	26	10	29	Fark yok
		T5A	0.950 x 10 ⁻²	24	12	29	Fark yok
		T5B	2.607 x 10 ⁻²	25	5	25	Fark var
		T6A	1.747 x 10 ⁻²	28	8	29	Fark yok
		T6B	1.917 x 10 ⁻²	30	6	29	Fark var
T2A	2.718 x 10 ⁻²	T3A	1.869 x 10 ⁻²	11	25	29	Fark yok
		T4A	0.842 x 10 ⁻²	2	34	29	Fark var
		T4B	0.974 x 10 ⁻²	3	33	29	Fark var
		T5A	0.950 x 10 ⁻²	2	34	29	Fark var
		T5B	2.607 x 10 ⁻²	20	10	25	Fark yok
		T6A	1.747 x 10 ⁻²	7	29	29	Fark var
		T6B	1.917 x 10 ⁻²	9	27	29	Fark yok
T3A	1.869 x 10 ⁻²	T4A	0.842 x 10 ⁻²	10	26	29	Fark yok
		T4B	0.974 x 10 ⁻²	11	25	29	Fark yok
		T5A	0.950 x 10 ⁻²	10	26	29	Fark yok
		T5B	2.607 x 10 ⁻²	14	16	25	Fark yok
		T6A	1.747 x 10 ⁻²	16	20	29	Fark yok
		T6B	1.917 x 10 ⁻²	18	18	29	Fark yok
T4A	0.842 x 10 ⁻²	T4B	0.974 x 10 ⁻²	21	15	29	Fark yok
		T5A	0.950 x 10 ⁻²	21	15	29	Fark yok
		T5B	2.607 x 10 ⁻²	30	0	25	Fark var
		T6A	1.747 x 10 ⁻²	31	5	29	Fark var
		T6B	1.917 x 10 ⁻²	33	3	29	Fark var
T4B	0.974 x 10 ⁻²	T5A	0.950 x 10 ⁻²	17	19	29	Fark yok
		T5B	2.607 x 10 ⁻²	29	1	25	Fark var
		T6A	1.747 x 10 ⁻²	30	6	29	Fark var
		T6B	1.917 x 10 ⁻²	30	6	29	Fark var
T5A	0.950 x 10 ⁻²	T5B	2.607 x 10 ⁻²	30	0	25	Fark var
		T6A	1.747 x 10 ⁻²	30	6	29	Fark var
		T6B	1.917 x 10 ⁻²	33	3	29	Fark var
T5B	2.607 x 10 ⁻²	T6A	1.747 x 10 ⁻²	28	2	25	Fark var
		T6B	1.917 x 10 ⁻²	27	3	25	Fark var
T6A	1.747 x 10 ⁻²	T6B	1.917 x 10 ⁻²	21	15	29	Fark yok

MODİFİYE LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE GÖRE ÇÖZÜNME

HIZ SABİTELERİNİN MANN-WHITNEY U TESTİNE GÖRE

KARŞILAŞTIRILMASINA AİT BULGULAR

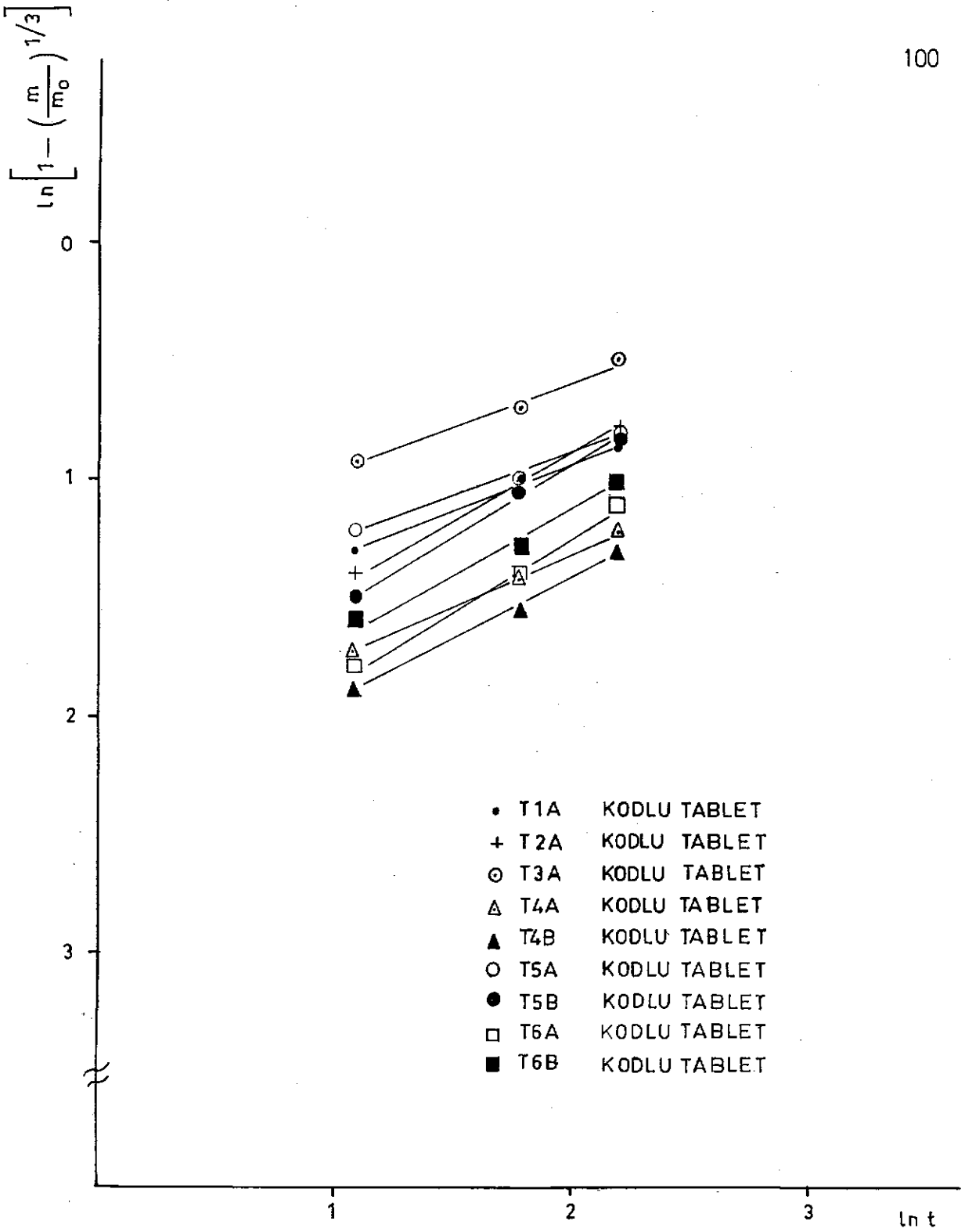
Kullanılan Tablet				U Değerleri			SONUÇ % 95 Olasılıkla
Kod No	Hız sabiti (dak ⁻¹)	Kod No	Hız sabiti (dak ⁻¹)	U ₁	U ₂	Tablo. U	
T1A	2.382 x 10 ⁻²	T2A	2.827 x 10 ⁻²	25	11	29	Fark yok
		T3A	2.321 x 10 ⁻²	17	19	29	Fark yok
		T4A	2.255 x 10 ⁻²	28	8	29	Fark yok
		T4B	2.996 x 10 ⁻²	22	14	29	Fark yok
		T5A	1.693 x 10 ⁻²	4	32	29	Fark var
		T5B	2.782 x 10 ⁻²	23	13	29	Fark yok
		T6A	2.479 x 10 ⁻²	27	9	29	Fark yok
		T6B	2.173 x 10 ⁻²	11	25	29	Fark yok
T2A	2.827 x 10 ⁻²	T3A	2.321 x 10 ⁻²	11	25	29	Fark yok
		T4A	2.255 x 10 ⁻²	8	28	29	Fark yok
		T4B	2.999 x 10 ⁻²	12	24	29	Fark yok
		T5A	1.693 x 10 ⁻²	0	36	29	Fark var
		T5B	2.782 x 10 ⁻²	24	12	29	Fark yok
		T6A	2.479 x 10 ⁻²	19	17	29	Fark yok
		T6B	2.173 x 10 ⁻²	3	33	29	Fark var
T3A	2.321 x 10 ⁻²	T4A	2.255 x 10 ⁻²	14	22	29	Fark yok
		T4B	2.999 x 10 ⁻²	21	15	29	Fark yok
		T5A	1.693 x 10 ⁻²	3	33	29	Fark var
		T5B	2.782 x 10 ⁻²	24	12	29	Fark yok
		T6A	2.479 x 10 ⁻²	26	10	29	Fark yok
		T6B	2.173 x 10 ⁻²	10	26	29	Fark yok
T4A	2.255 x 10 ⁻²	T4B	2.999 x 10 ⁻²	26	10	29	Fark yok
		T5A	1.693 x 10 ⁻²	9	27	29	Fark yok
		T5B	2.782 x 10 ⁻²	23	13	29	Fark yok
		T6A	2.479 x 10 ⁻²	27	9	29	Fark yok
		T6B	2.173 x 10 ⁻²	24	12	29	Fark yok
T4B	2.999 x 10 ⁻²	T5A	1.693 x 10 ⁻²	0	36	29	Fark var
		T5B	2.782 x 10 ⁻²	31	5	29	Fark var
		T6A	2.479 x 10 ⁻²	23	13	29	Fark yok
		T6B	2.173 x 10 ⁻²	6	30	29	Fark var
T5A	1.693 x 10 ⁻²	T5B	2.782 x 10 ⁻²	36	0	29	Fark var
		T6A	2.479 x 10 ⁻²	36	0	29	Fark var
		T6B	2.173 x 10 ⁻²	33	3	29	Fark var
T5B	2.782 x 10 ⁻²	T6A	2.479 x 10 ⁻²	3	33	29	Fark var
		T6B	2.173 x 10 ⁻²	0	36	29	Fark var
T6A	2.479 x 10 ⁻²	T6B	2.173 x 10 ⁻²	2	34	29	Fark var

BİRİNCİ DERECE KINETİĞİNE GÖRE ÇÖZÜNME HIZ

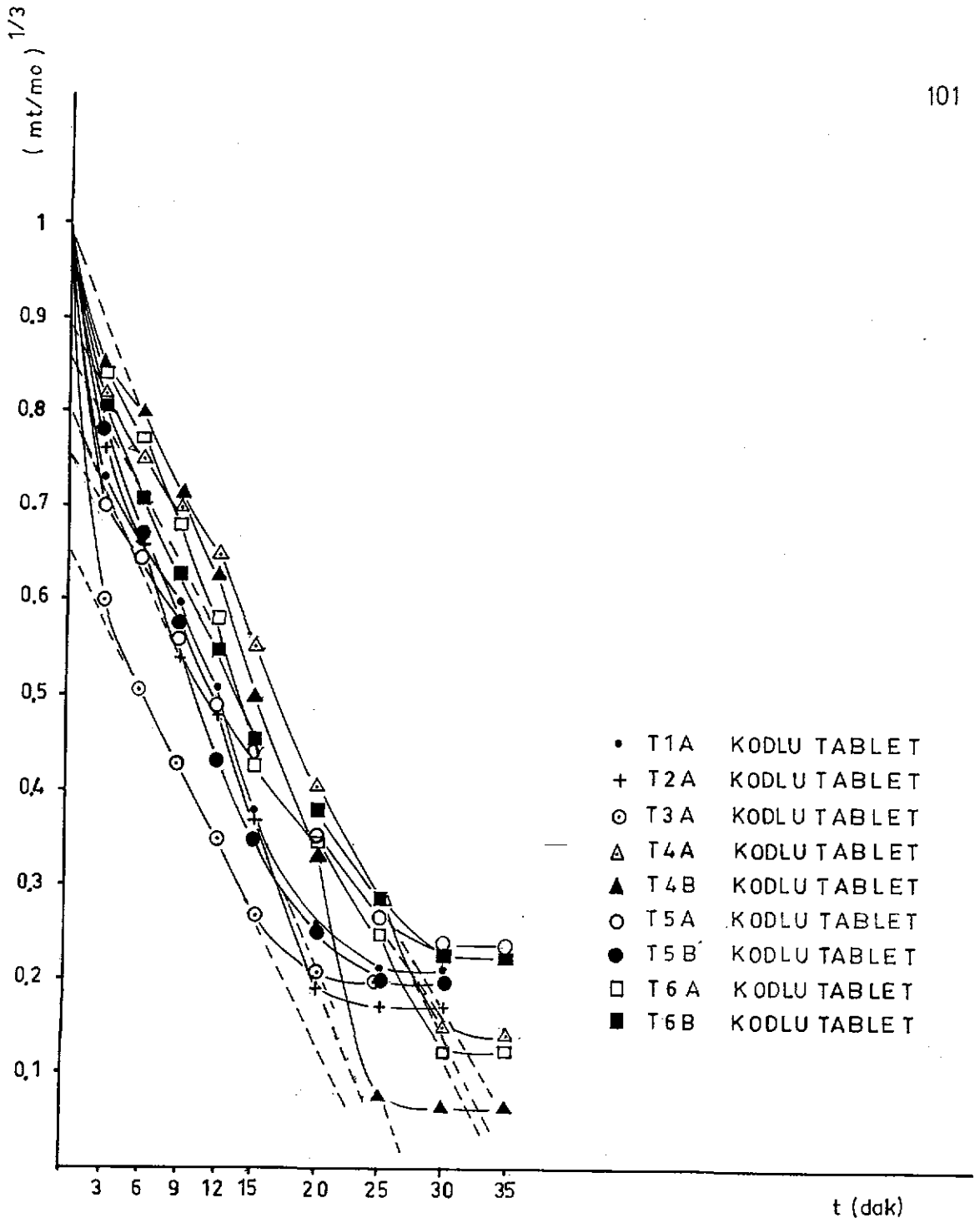
SABİTELERİNİN MANN-WHİTNEY U TESTİNE GÖRE

KARŞILAŞTIRILMASINA AİT BULGULAR

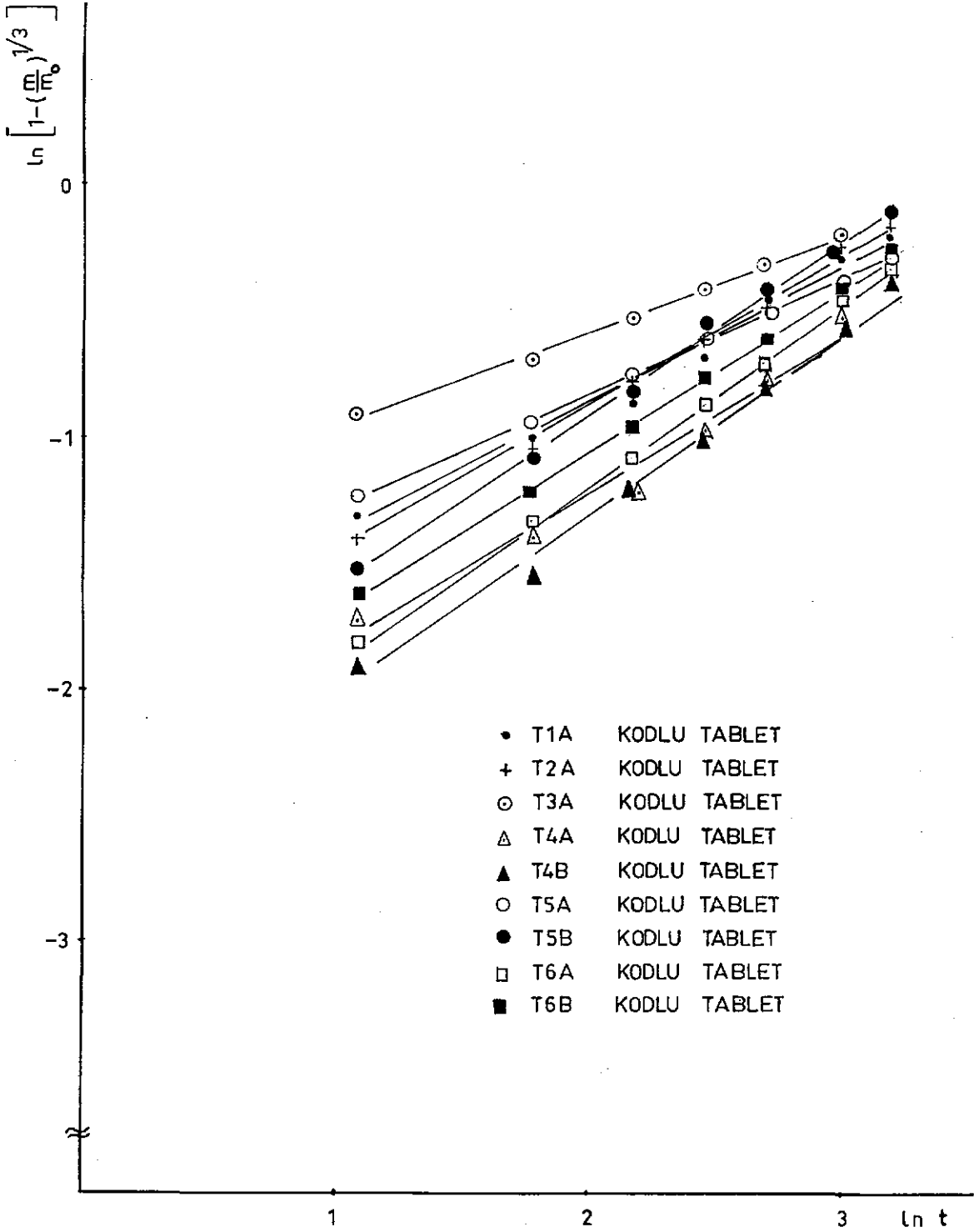
Kullanılan Tablet				U Değerleri			SONUÇ % 95 Olasılıkla
Kod No	Hız sabiti (dak^{-1})	Kod No	Hız sabiti (dak^{-1})	U_1	U_2	Tablo U	
T1A	0.159	T2A	0.185	19	17	29	Fark yok
		T3A	0.155	15	21	29	Fark yok
		T4A	0.178	15	21	29	Fark yok
		T4B	0.310	4	32	29	Fark var
		T5A	0.112	2	34	29	Fark var
		T5B	0.165	21	15	29	Fark yok
		T6A	0.153	18	18	29	Fark yok
		T6B	0.120	4	32	29	Fark var
T2A	0.185	T3A	0.155	17	19	29	Fark yok
		T4A	0.178	10	26	29	Fark yok
		T4B	0.310	17	19	29	Fark yok
		T5A	0.112	4	32	29	Fark var
		T5B	0.165	22	14	29	Fark yok
		T6A	0.153	18	18	29	Fark yok
		T6B	0.120	5	31	29	Fark var
T3A	0.155	T4A	0.178	10	26	29	Fark yok
		T4B	0.310	6	30	29	Fark var
		T5A	0.112	4	32	29	Fark var
		T5B	0.165	28	8	29	Fark yok
		T6A	0.153	24	12	29	Fark yok
		T6B	0.120	0	36	29	Fark var
T4A	0.178	T4B	0.310	33	3	29	Fark var
		T5A	0.112	6	30	29	Fark var
		T5B	0.165	26	10	29	Fark yok
		T6A	0.153	14	22	29	Fark yok
		T6B	0.120	29	7	29	Fark var
T4B	0.310	T5A	0.112	0	36	29	Fark var
		T5B	0.165	4	32	29	Fark var
		T6A	0.153	3	33	29	Fark var
		T6B	0.120	0	36	29	Fark var
T5A	0.112	T5B	0.165	36	0	29	Fark var
		T6A	0.153	34	2	29	Fark var
		T6B	0.120	22	14	29	Fark yok
T5B	0.165	T6A	0.153	14	22	29	Fark yok
		T6B	0.120	0	36	29	Fark var
T6A	0.153	T6B	0.120	5	31	29	Fark var



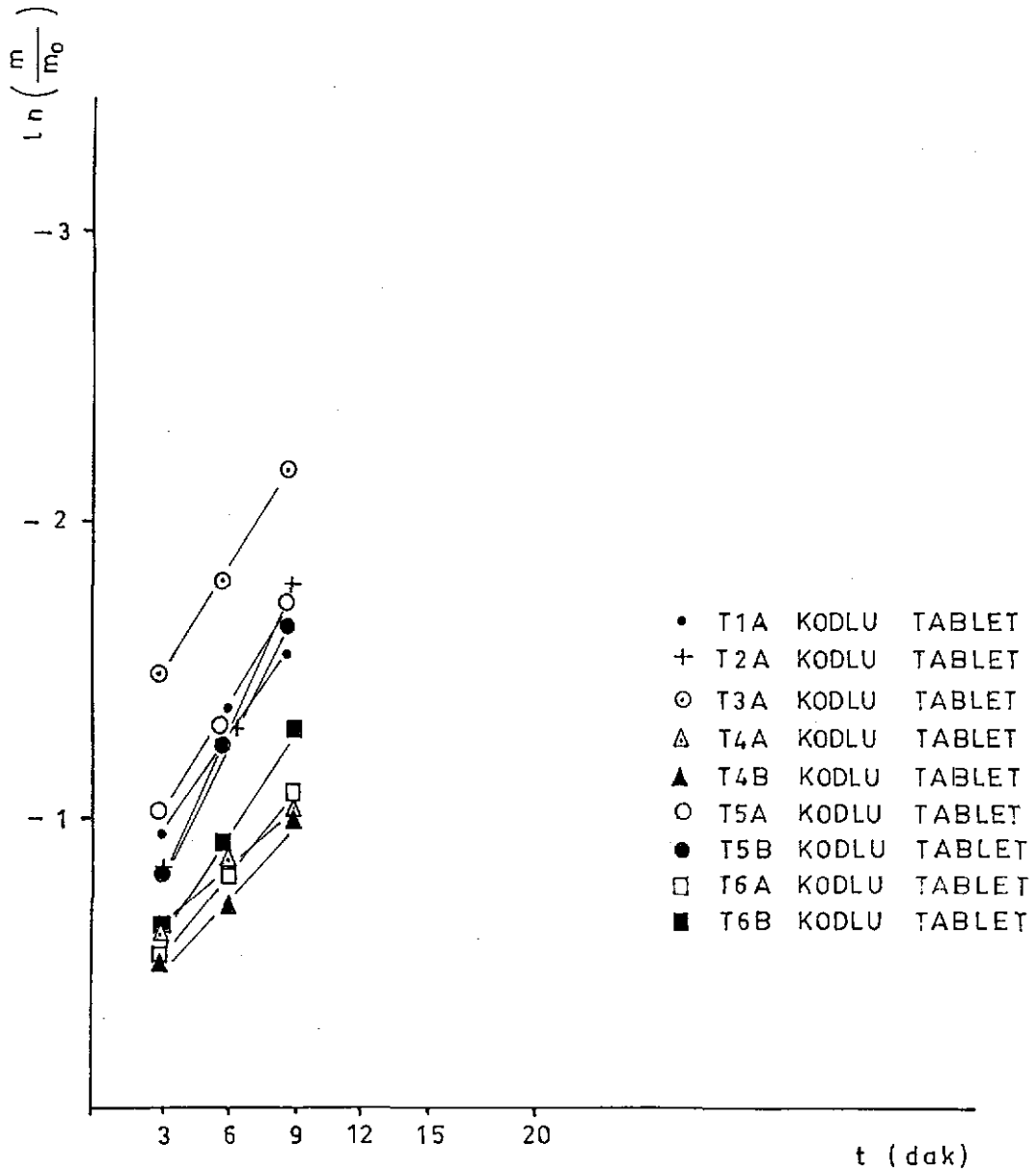
ŞEKİL- 14: MODİFİYE LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE GÖRE TABLETLERİN İÇERDİĞİ MEPROBAMATIN % 60' ININ ÇÖZÜNME HIZI GRAFİKLERİ .



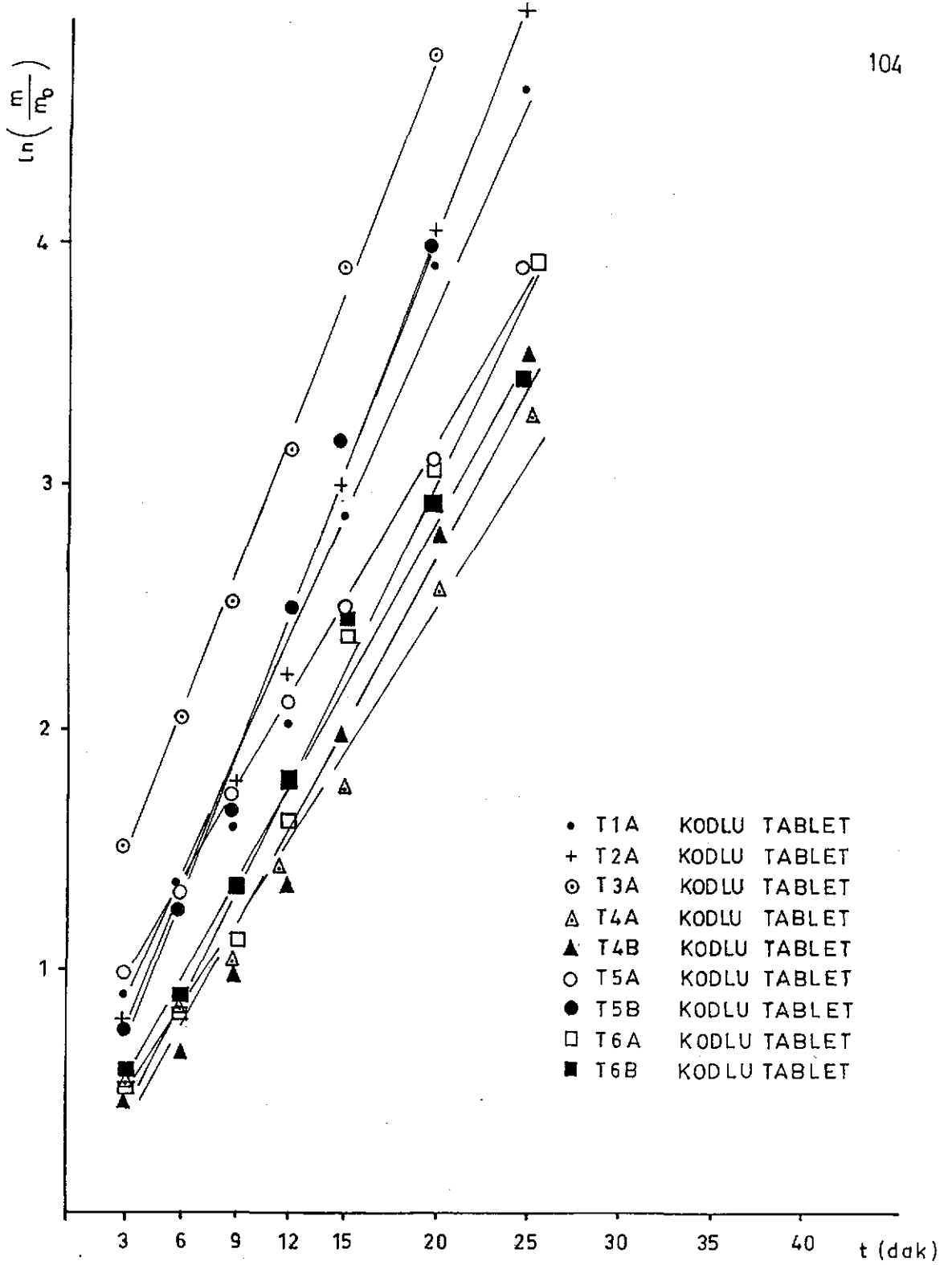
ŞEKİL-15a: LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE GÖRE TABLETLERİN
 İÇERDİĞİ MEPROBAMATIN % 98'İNİN ÇÖZÜNME
 HIZI GRAFİKLERİ.



ŞEKİL-15 : MODİFİYE LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE GÖRE TABLETLERİN İÇERDİĞİ MEPROBAMATIN % 98'inin ÇÖZÜNME HIZI GRAFİKLERİ .



ŞEKİL-16 : BİRİNCİ DERECE KİNETİĞİNE GÖRE TABLET -
 LERİN İÇERDİKLERİ MEPROBAMATIN % 60'ının
 ÇÖZÜNME HIZI GRAFİKLERİ .



ŞEKİL- 17 : BİRİNCİ DERECE KİNETİĞİNE GÖRE TABLETLERİN İÇERDİKLERİ MEPROBAMATIN % 98'İNİN ÇÖZÜNME HIZI GRAFİKLERİ.

IV- TARTIŞMA

Bir ilaçtan beklenen etkinin sağlanması, o ilacın emilme bölgesindeki sıvılarda çözülmüş etken madde konsantrasyonuna bağlıdır. Bu da çözünme hızı tarafından kontrol edilmektedir. Çözünme, emilmeden önce gelen bir aşama olduğu için, çözünme hızını etkileyen herhangi bir etmenin emilme hızını da etkileyebileceği düşünülür. Sonuç olarak çözünme hızı klinik cevabın başlama zamanı, şiddeti ve süresini etkileyebilir (13).

Bir ilaç şeklinin taşıdığı etken maddeyi farmakopelerdeki kayıtlı sürede vermesi, beklenen etkinin en iyi bir şekilde sağlanması için gerekli etmenlerden biridir. Bu çalışmamızda, trankilizan etkiye sahip ilaçlar içinde ilk kullanılmaya başlananlardan birisi olan meprobamatın Türkiye ilaç piyasasında bulunan ve farklı firmalarca hazırlanmış tabletlerinde fiziksel kontroller yapılmış ve yabancı literatürdeki bazı araştırmalarda işaret edilene benzer şekilde (126, 128,134), ülkemizde de meprobamat preparatları arasında in vitro çözünme hızı farkları olup olmadığı araştırılmıştır.

Bu kısımda elde edilen bulgular amaçta belirtildiği şekilde, kalite kontrolleri ve çözünme hızları açısından karşılaştırılmış, literatür verileri ışığında bulgularımız ve formülasyondaki etmenler dikkate alınarak firmaların preparatlarının formülasyonları tartışılmıştır.

IV.1. Tabletlerde Meprobamatın Dayanıklılığının Değerlendirilmesi

Meprobamatın dayanıklı bir madde olduğu, zayıf asit ve bazlarda, mide ve barsak sıvılarında parçalanmadığı bildirilmiştir (107,108).

Cullen ve arkadaşları (128) tarafından yapılan bir çalışmada; meprobamatın fotokimyasal, hidrolitik ve termal parçalanma ürünleri incelenmiş, sonuçlar kolorimetrik yöntem ve İTK ile saptanmıştır. Bu çalışmada (128); toz meprobamatın, 120 °C 'de 2 ay bekletildiğinde % 78 'inin, 220 °C 'de 6 saat bekletildiğinde % 69 'unun ve kısa dalga UV ışığında 4 ay bekletildiğinde % 85 'inin değişmeden kaldığı gösterilmiştir. Meprobamatın 0.2 N NaOH içindeki çözeltisi 60 °C 'de 1 hafta bekletilince % 49 'unun, 0.2 N HCl içindeki çözeltisi 60 °C 'de 1 hafta bekletildiğinde ise; % 63 'ünün değişmeden kaldığı yine aynı çalışmada bildirilmiştir. Bu araştırmacılar; tablet formülasyonları 220 °C 'de 6 saat bekletilince, meprobamatın % 68 'inin, kısa dalga UV ışığında 4 ay bekletilince % 89 'unun değişmeden kaldığını göstermiştir.

Çalışmamızda kullanılan, üretiminden sonra genellikle oda sıcaklığında bekletilmiş piyasadan toplanmış tabletlerde meprobamatın İTK ile dayanıklılığı üzerinde yapılan kontrollerde herhangi bir parçalanma ürününe rastlanamamıştır. (Bölüm III.2.1). Bulgularımızı Cullen ve arkadaşlarının (128) tabletler üzerinde yaptığı hızlandırılmış stabilite test sonuçları doğrulamaktadır.

IV.2. Tabletlerde Miktar Tayini Sonuçlarının Değerlendirilmesi

T.F. 1974 (4) ve U.S.P. XX (91); meprobamat tabletlerinde etken madde miktarının, etiketlenmiş miktarın % 95 'inden az, % 105 'inden fazla olmaması gerektiğini bildirmiştir. Çalışmamızda kullanılan tüm meprobamat tabletlerinin miktar tayinlerinde % 95.95 - % 102.04 sınırları içinde meprobamat içerdiği saptanmış, hem T.F. 1974 ve hem de U.S.P. XX 'de belirtilen sınırlar içinde olduğu görülmüştür.

IV.3. Tabletlerde Fiziksel Kontrol Sonuçlarının Değerlendirilmesi

IV.3.1. Çap - Kalınlık Kontrolü

Farmakopelerde meprobamat tabletinin çap-kalınlık oranı ile ilgili bir kayıt yoktur. Ancak B.P. 1973 (22) 'de 400 mg meprobamat içeren tabletlerin çapı 11 mm olarak verildiğinden, sadece T1A kodlu tabletin 11.15 mm çapı ile bu farmakopeye uygunluk gösterdiği tesbit edilmiştir. Çalıştığımız diğer tabletlerin çapları 13.20 mm - 10.30 mm arasında değişmektedir.

B.P. 1973 'de ayrıca ; çapı 12.5 mm 'den küçük olan tabletler $\% \pm 5$, büyük olan tabletler ise $\% \pm 3$ sapma gösterebilir denilmektedir. Oysa çalışmamızda örnek olarak toplanılan ve üzerinde çalışılan tabletlerin çaplarında hiç sapma görülmemiştir.

Farmakopelerde, tabletlerin kalınlıklarına ait bir kayıt verilmemiştir. Ancak literatürde (10), tablet büyüklüğüne bağlı olarak kalınlıkta $\% \pm 5$ sapmanın kabul edilebileceği bildirilmiştir. Piyasadan sağlanan meprobamat tabletlerinin kalınlıklarında da hiç sapma görülmemiştir.

Tabletlerde, çap/kalınlık oranınının 4 olması gerektiği Güven (9) tarafından bildirilmekte iken, incelenen meprobamat tabletlerinde bu oran 1.8 - 3.6 arasında değişmektedir. Oranın, Güven (9) 'in bildirdiği sınırların dışında olması halindeki sakıncaların ne olduğu konusuna bilimsel bir açıklık getirilememiştir.

IV.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

Tablet ağırlığının eşitliği, her zaman etken madde miktarının da eşit olduğunu göstermez. Basım sırasında, doldurma hunisinden

mühreye eşit olmayan şekilde granüle doldurulması nedeniyle ve granül-
lelerin özelliklerine bağlı olarak tablet ağırlıkları sapabilir (153).
Ancak bu sapma farmakope sınırları içinde kalmalıdır.

Piyasadan sağlanan tabletlerin ağırlıkları 473 mg - 569 mg
arasında bulunmuş ve bu tabletlerde T.F. 1974 'e göre yapılan ağırlık
sapması tayinleri, sapsmaların farmakope sınırları içinde olduğunu
göstermiştir. (Bölüm I.3.2).

IV.3.3. Sertlik Kontrolü

Tablet sertliği, diğer tablet özellikleri ile ilişkili olduğu
için önemlidir. Farmakopelerde, tablet sertliklerine ait bir kayıt
verilmemiş; ancak King (10) klasik tablet sertliğinin en az 4 kg, en
fazla 7 kg olması gerektiğini bildirmiştir.

Tablet sertliğinin az olması; tabletlerin taşınması ve kullanı-
mı sırasında ufalanma ve aşınmasına neden olmakla beraber, dağılma sü-
resini kısaltmaktadır. Kabul edilen sınırın üzerinde bir sertliğe sa-
hip tablet, ufalanma-aşınma miktarını en aza indirirken, dağılma sü-
resinin uzamasına ve buna bağlı olarak çözünme hızının azalmasına
neden olmaktadır (29,30,154).

Çalışmamızda meprobamat tabletlerinde yapılan sertlik kont-
rollerinde; ortalama sertlik, 3.2 kg - 6.9 kg arasında deği-
şen değerlerde bulunmuştur. Düşük sertliğe sahip olan T3A , T6B
kodlu tabletlerin kapları içinde tozlanmaya uğradıkları görülmüştür.
En düşük sertliklerden birine sahip T6B kodlu tabletin blister amba-
lajından çıkarılırken ikiye kırıldığı; bu tabletle hemen hemen aynı
sertliği gösteren, cam şişe içinde bulunan T3A tabletinin de kabının
içinde tozlanmış ve aşınmış durumda olduğu görülmüştür.

T4 , T5 ve T6 tabletlerinde iki ayrı seri üzerinde çalışılmıştır. Sertlik dereceleri incelendiğinde ; T4A - T4B , T5A - T5B ve T6A kodlu tabletler normal sınırlar içinde sertlik gösterdiği halde, T6B kodlu tabletin istenen sınırın altında bir sertliğe sahip olduğu saptanmıştır. Aynı firmanın farklı serileri arasındaki bu farkın, üretim sırasında uygulanan farklı basınçtan veya mühreye tam akma olmaması sonucu mührerin granüle karışımı ile tamamen dolmamasından olabileceği düşünülebilir.

IV.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü

Shafer ve arkadaşları (28), tabletlerde ufalanma-aşınma tayini sonucunda % 1 'den fazla ağırlık kaybının istenmeyen miktarda ufalanma-aşınma göstereceğini, % 0.8 'den az ağırlık kaybı gösteren tabletlerin çok iyi olarak değerlendirileceğini bildirmişlerdir. Genellikle, tabletlerin hazırlanmasında uygulanan kuvvet ne kadar çok olursa, ufalanma-aşınma yüzdesinin azalması beklenen bir sonuçtur (155). Ancak, tablet sertliği ile ufalanma-aşınma arasındaki ilişkiye, tablet hazırlanmasında kullanılan granülasyon tekniğinin ve bileşime giren maddelerin farklı fiziksel yapılarının da etkisi vardır (8). Yaş granülasyonla hazırlanan tabletlerin daha geç ufalanıp tozlandığı, kuru granülasyonla hazırlananların ise daha hızlı ufalanma-aşınma gösterdiği bilinmektedir (156). Kuru granülasyonla tablet hazırlama sırasında, partiküller arasında veya içinde kalabilen hava, tablet basıldıktan sonra genişerek tabletin kolayca kırılıp, dağılmasına neden olur. Yaş granülasyonda ise; granüleyi oluşturan agregatlarda maddeler birbirleriyle iyice kenetlenir ve basınç altında birbirleri ile daha sıkı bağlanırlar ve bunun sonucu oluşan tabletler, tek tek

partiküllerin oluşturduğu tabletlerden daha sağlam olurlar.

Çalışmamızda kullanılan T2A , T3A , T5A , T5B ve T6B kodlu tabletler kabul edilen sınırın üzerinde ufalanma-aşınma verirken, diğer tabletlerin ufalanma-aşınma miktarlarınının % 0.8 'den az olduğu bulunmuştur. T3A ve T6B kodlu tabletler en düşük sertliğe sahip olan tabletlerdir ve beklendiği gibi kabul edilen sınırın üzerinde ufalanma-aşınma göstermişlerdir. Buna karşın T2A , T5A ve T5B kodlu tabletler istenen sınırlar içinde sertlik derecelerine sahip oldukları halde beklenenin aksine ufalanma-aşınmaları % 1 'in üzerindedir. T2A kodlu tabletin üretiminde yaş granülasyon yönteminin kullanıldığı preparatın üreticisi olan firmadan öğrenilmiştir. Yaş granülasyon yöntemiyle üretildiği halde % 1 'den fazla ufalanma-aşınma göstermesi; genel teorik bilgilerle çelişir bir durumdur. Ancak tablet sertliği ile ufalanma-aşınma arasındaki ilişkiye, formülasyona giren maddelerin fiziksel yapılarınının da etkisi olduğunu düşündürmektedir. T5A ve T5B kodlu tabletlerin sertliği ile ufalanma-aşınma miktarları arasında da bir ilişki kurulamamıştır. % 1 'den fazla ufalanma-aşınma vermesinin nedeninin üretiminde kullanılan granülasyon yönteminin olabileceği düşünülebilir. Nitekim preparatın üreticisi olan firmadan öğrenildiğine göre, bu tabletlerin üretimi sırasında meprobamatın içinde bulunduğu granülenin yarısı yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanmakta ve bu granüle kurutulduktan sonra meprobamatın kalan yarısı hazırlanmış granüle üzerine toz olarak ilave edilip, karıştırılarak kullanılacak granüle hazırlanmaktadır.

IV.3.5. Dağılma Zamanı Kontrolü

Tabletlerin in vivo şartlarda dağılmaları ile in vitro şartlarda

dağılmaları aynı olmamakla beraber, dağılma kontrolü tabletlerin fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesinde bir kriter olarak kullanılmaktadır. T.F. 1974 (4) ve U.S.P. XX (91) 'ye göre meprobatat tabletleri 30 dakika içinde dağılmalıdır. Çalışılan tabletlerin tümünün 5 dakikadan daha az sürelerde dağıldığı bulunmuştur. Meprobatat tabletleri ile Meyer ve arkadaşları (157) tarafından yapılan bir çalışmada da bu tabletlerin 5 dakika içinde dağıldığı belirtilmiştir ki, bu çalışmanın sonuçları bulgularımızla uyum içindedir. (Tablo-12).

Çalışmamızda, 3.2 kg ile en az sertliğe sahip olan T3A kodlu tablet 30 saniyede dağılırken, 6.9 kg ile en yüksek sertliğe sahip T6A kodlu tabletin 241 saniye ile en geç sürede dağıldığı bulunmuştur. Bunlara karşın, T6B kodlu tablet 3.83 kg 'lık düşük bir sertliğe sahip olduğu halde, en fazla sertliğe sahip olan T6A kodlu tablet ile hemen hemen aynı sürede dağılmaktadır.

Dağılma süresinin tablet sertliği ile ilişkili olduğu; tablet sertliği arttıkça dağılma süresinin uzadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (30,47,154). Ancak, dağılma zamanına kaydırıcı, bağlayıcı ve dağıtıcı maddelerin yapısının, dağıtıcıların yüzde nem miktarı ve kuruluklarının, üretimde kullanılan granülasyon yönteminin ve teknolojide kullanılan apareylerin de etkisi vardır (154). Kuru granülasyon ile hazırlanan tabletler, yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan tabletlere göre daha uzun sürede dağılmaktadırlar (154,158). Diğer taraftan Marlowe ve Shangraw (74) tarafından yapılan çalışmada; sodyum salisilat ve püskürtülerek kurutulmuş laktoz ile direkt basınçla hazırlanan tabletler, yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan benzer tabletlerden daha kısa dağılma süresi göstermiştir. Seager ve arkadaşları (159) da, bağlayıcı maddelerin dağılımındaki değişikliklerin,

tabletlerin dağılma sürelerinde önemli farklılıklara neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca mısır ve patates nişastasının, poroziteyi arttırarak sıvının tablet içine penetrasyonunu arttırdığı ve sonuçta dağılma süresinin kısaldığı bildirilmiştir (160 - 164). Nitekim T3A kodlu tablet, formülasyonunda mısır nişastası içermektedir. Çok kısa sürede dağılmasını, düşük sertliğinden başka mısır nişastası içermesine de bağliyabiliriz.

Bu literatür bilgilerine dayanarak, 5.48 kg sertlik gösteren T2A kodlu tabletin 60.66 saniyede dağılmasını; üretiminde yaş granülasyon yönteminin kullanılmasına bağliyabiliriz. İki seri halinde çalışılan tabletlerde; T4A ve T4B tabletlerinin dağılma sürelerinde, tablet sertlikleri ile bir ilişki kurulamamıştır. 6.4 kg sertlik gösteren T4A tableti 120 saniyede, 5.91 kg sertlik gösteren T4B kodlu tablet ise, 60.33 saniyede dağılmaktadır. Aralarındaki az olan bu sertlik farkının, dağılma süresinde bu kadar farklılık yapabileceği düşünülemez. Seriler arasındaki bu farklılığa; kullanılan etken madde ve yardımcı maddelerin fiziksel özelliklerinin aynı olmamasının, farklı apareyler ve farklı basım hızlarının kullanılmış olmasının veya farklı bekletilme şartlarının da neden olabileceği düşünülmektedir. Aynı şekilde T5A ve T5B kodlu tabletlerin dağılma sürelerinde, tablet sertliği ile bir ilişki kurulamamıştır. T6A ve T6B kodlu tabletler çalışılan tüm tabletler içinde en uzun dağılma zamanı gösteren tabletlerdir. T6A kodlu tabletin en yüksek sertliğe sahip olması, en uzun dağılma zamanı vermesine neden olarak gösterilebilir. Fakat T6B kodlu tablet en düşük sertliğe sahip olan tabletlerden birisi olduğu halde en uzun dağılma zamanını vermektedir. Öte yandan bu preparatın üretiminde yaş granülasyon yöntemi kullanılmıştır. T6A ile T6B kodlu tabletler arasındaki farklılık

dağılma zamanını etkileyen etmenin sadece granülasyon yöntemi ve sertlik olmadığını, başka bir etmenin de bu sonuçta rol oynadığını düşündürmektedir. Bu durumda formülasyonda kaydırıcı olarak kullanılan hidrofobik özellikteki magnezyum stearatın dağılma zamanını uzatabileceği düşünülebilir (163 - 166). Ancak, formülasyonunda daha fazla magnezyum stearat içeren tabletlerin daha kısa sürede dağılmaları, dağılmadaki bu etmeni tartışılabilir kılmaktadır. Demek ki, burada kaydırıcı dışında bazı etmenlerin de araştırılması gerekmektedir. Teknolojide kullanılan toz etme ve granüle hazırlama makinalarının, tabletlerin bekletilme şartları ve sürelerinin dağılma zamanına etkisinin olduğu da bildirilmiştir (154,167). Çalışmamızda tarafımızdan piyasa- dan sağlanan tabletlerin basımında ne tip makinaların kullanıldığı ve fabrika-ecza deposu veya eczanede hangi şartlarda ve ne kadar süre bekletildiği bilinemediği için bu konu tartışmaya açık bırakılmıştır. Açıklaması yapılamayan, çelişkili gibi görünen bulguların bazılarına, endüstrinin kullandığı apareyler bilinmiş olsaydı, daha rahat açıklık getirilebilir ve daha rahat tartışılabilirdi. Ancak bu husus sağlanamamıştır.

IV.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü

Çözünme hızı parametrelerinin tek bir matematik ifadeye uymadığı, tek bir modelin etken maddelerin tablettan salıverilmesinin her aşamasını yeterli ve en iyi bir biçimde göstermeyebileceği bilinmektedir (44,57). Bu nedenle tabletlerinden meprobamatın çözünme hızı bulgularının en iyi uyduğu modeli saptayabilmek için; Langenbucher (44), modifiye Langenbucher (45), birinci derece (59), sıfır derece (59), Hixson-Crowell (35), Higuchi ve semilogaritmik Higuchi (46) eşitlikleri kullanılmıştır.

Çözünme hızı kinetiği açısından incelemede veriler Higuchi ve semilogaritmik Higuchi eşitliklerine uygulanmıştır. Higuchi (46) çözünmeyen plastik matris içinde dağılan ilacın salıverilme hızını incelediğinden ve çalışılan meprobamat tabletleri de plastik matris içeren tabletler olmadığından bu denklem uygulandığında elde edilen düşük determinasyon katsayısı beklenebilecek bir durumdur. Nitekim bulgular bunu doğrulamaktadır. (Tablo-16,17). Ayrıca bu denklemde yer alan bir diğer parametre olan porozite, çalışmamızda incelenmediği için düşük determinasyon katsayısı vermesi doğaldır.

Benzer durum Hixson-Crowell eşitliğinin uygulanmasında da görülmüştür. Hixson-Crowell eşitliği (35) çok partikül bir arada iken de az hata ile uygulanabildiği halde daha çok tek bir kristali dikkate alarak geliştirilmiş bir eşitlik olduğundan, çok partiküllü tabletlerin çözünme hızı verilerini değerlendirmede düşük determinasyon katsayısı vermiştir. (Tablo-16,17).

Reaksiyon hızı, reaksiyona giren maddelerin konsantrasyonuna bağımlı değilse, sıfır derece reaksiyonu geçerlidir (59). Araştırmamızda sıfır derece reaksiyon kinetiği uygulandığında düşük determinasyon katsayısı elde edilmesi reaksiyon hızının reaksiyona giren maddenin konsantrasyonuna bağımlı olduğunu göstermektedir. (Tablo-16, 17).

Birinci derece kinetiğinde (59) ise; reaksiyon hızı reaksiyona giren maddenin konsantrasyonu ile doğrudan doğruya orantılıdır. Bulgularımızda da (Tablo-16,17 ve Şekil-16,17) yüksek determinasyon katsayısı ile, reaksiyon hızının konsantrasyonla doğrudan doğruya orantılı olduğu gösterilmektedir. Sıfır derece kinetiğinin düşük determinasyon katsayısı vermesi de konsantrasyona olan bağımlılığı desteklemektedir.

Langenbucher (44) eşitliğine göre çözünmeden kalan ilaç yüzdesinin küp kökü $\left[\left(m_t/m_o \right)^{1/3} \right]$ zamana karşı grafiğe geçirildiğinde değerlerin parabolik bir eğri vermesi üzerine (Şekil-15a, Tablo-16), Ağabeyoğlu'nun geliştirdiği modifiye Langenbucher eşitliği (45) uygulanmış ve parabolik değerler yerine doğrusal ilişki elde edilmiştir. (Tablo-16,17 ve Şekil-14,15).

İncelenen tüm meprobamat tabletlerinden meprobamatın çözünme hızı verilerini en uygun biçimde gösteren eşitlik; en yüksek determinasyon katsayısı ile ; modifiye Langenbucher eşitliği olmuştur. Bu denklem, meprobamatın tabletlerden salıverilmesini linearize etmede en iyi yaklaşım olarak görülmüştür.

Çözünme hızı bulgularımızda birinci derece kinetiği, modifiye Langenbucher (45) eşitliğinden sonra en yüksek uyumu göstermiştir. (Tablo-16,17 ve Şekil-16,17).

Çözünme hızı tayininde, ilk örneği aldığımız 3. dakikada en fazla çözünenden başlayarak çözünen etken madde miktarlarına göre çalşılan tabletler sıralandığında ;

$$T3A > T5A > T1A > T2A > T5B > T6B > T4A > T6A \approx T4B$$

sırası elde edilmektedir. Bu sıralama incelendiğinde; 6.9 kg ile en fazla sertlik ve en uzun dağılma süresi (241 sn) gösteren T6A kodlu tabletin ilk 3 dakikada ortama en az etken madde salıverdiği görülmüştür. Buna paralel olarak 3.2 kg ile en az sertlik gösteren ve en kısa sürede (30 sn) dağılan T3A kodlu tablet, ilk 3 dakikada ortama en fazla etken madde veren olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar klasik bilgilerimize ve farklı araştırmacıların bulgularına (30,47,154) uyum

göstermektedir. Zira sertlik derecesi arttıkça dağılma süresi uzamakta ve buna bağlı olarak çözünme hızı azalmaktadır ve bunun tersi de geçerlidir.

T4B kodlu tabletin 5.91 kg ile kabul edilen sınırlar içinde sertlik gösterdiği ve kısa sürede (60.33 sn) dağıldığı halde, ilk 3 dakikada ortama en az etken madde salıveren iki tablettten birisi durumunda olduğu görülmektedir. Bunu ; diğerlerine göre sertliğinin fazla olmasına, hazırlanmasında kuru granülasyon yöntemi kullanılması sonucu kompakt ve porozitesi çok az bir kütlenin elde edilmesine bağlıyabiliriz. Yine T5A tableti normal sertliğe sahip olduğu ve sertliği en az olan T3A tablete en yakın sürede dağıldığı halde; ilk 3 dakikada salıverdiği etken madde miktarının, en fazla miktarda etken madde salıveren T3A tablete en yakın değerde olduğu görülmüştür. Bu bulgularımızdan ; çözünme hızının, tablet sertliği ve dağılma zamanı ile ilişkili olduğu halde, daha başka etmenlerden de etkilendiği anlaşılmaktadır. Bu etmenlerden en önemlisi tablet hazırlama yöntemidir. Kuru granülasyon yöntemiyle hazırlanan tabletlerde, uygulanan aşırı basınç nedeniyle kompakt tabletler elde edileceği ve çözünme hızında gecikme olabileceği bildirilmektedir (10,158). Buna dayanarak T4B kodlu tabletin ilk 3 dakikada ortama en az etken madde vermesinin nedenlerinden birisi olarak üretiminde kuru granülasyon yönteminin kullanılmasını gösterebiliriz. Nitekim granülasyon tekniğinin ve öğütme zamanının çözünme hızına etkili olduğu Krycer ve Hersey (168) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Değişik firmalara ait çalıştığımız tabletlerin hazırlanmasında kullanılan maddelerin öğütülme zamanı ve granülelerin ufaltılması ile ilgili bilgimiz olmadığından bu konuda tartışma yapamıyoruz.

Çözünme hızına etki eden etmenlerden bir diğeri de; formülasyona giren yardımcı maddelerdir. Bazı araştırmacılara göre (65,69,169) hidrofobik kaydırıcılar (mağnezyum stearat, stearik asit. alimünyum stearat, talk) etken madde - çözücü arasındaki etkili yüzey alanını azaltarak çözünme hızının azalmasına neden olurlar. Levy ve arkadaşları (68) çalışmalarında granüleleri değişik süreler beklettikten sonra bu granülelerden tablet basarak, çözünme hızı üzerini granülelerin bekleme süresinin de etkili olduğunu göstermişlerdir. Bazı araştırmacılar ise (60,68,161) granülelerin içerdiği nişasta miktarı arttıkça çözünme hızının arttığını bildirmişlerdir. Nitekim çalışmamızda kullandığımız T5A tableti, formülasyonunda % 18.10 nişasta içermektedir. Diğer bütün tabletlerde nişasta miktarı bundan daha azdır. T5A tabletinin, gösterdiği 5.54 kg 'lık sertliğe rağmen ilk 3 dakikada ortama en çok etken madde veren ikinci tablet olmasını formülasyonundaki nişasta miktarına bağlayabiliriz. Ancak T5A ve T5B tabletleri, aynı formülasyona sahip ve aynı granülasyon yöntemi ile üretildikleri halde ilk 3 dakikada ortama verdikleri etken madde miktarları açısından farklılık göstermektedir. Bu tabletlerin üretiminde; etken maddenin yarısı yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanmakta, granüleler kurutulduktan sonra kalan yarısı kuru olarak ilave edilmektedir. Seriler arasındaki farklılığı, üretim sırasında olabilecek değişikliklere bağlamak olasıdır.

Çözünme hızına etki eden bir diğer etmen, etken maddenin ve granülelerin partikül büyüklüğüdür. Etken maddenin salıverilmesi sırasında dağılan tabletin partiküllerinin yüzey alanı rol oynayacaktır. Granülelerin partikül büyüklüğü azaldıkça yüzey alanı artacağı için

çözünme hızı artar (65,68,99). Bu araştırmada çalışılan tabletlerde firmaların kullandığı etken madde ve granülelerin partikül büyüklüğü dağılımı konusunda bir bilgi alınamamıştır. Ayrıca aynı firmada bir seriden diğer seri imalata, kullanılan etken maddenin partikül büyüklüğü dağılımı arasında farklılıklara dikkat edilmemiş olması veya etken maddelerin kaynakları arasındaki farklılıklar bir seriden diğer seriye farklı çözünme hızı sonuçlarının ortaya çıkmasının mümkün olduğunu düşündürmektedir.

T.F. 1974 (4) ve U.S.P. XX (91) meprobamat tabletlerindeki etken maddenin % 60 'ının 30 dakika içinde çözünmesi şartını getirmiştir. Buna göre tabletlerinden meprobamatın % 60 'ının salıverilme hızları modifiye Langenbucher eşitliğine göre incelendiğinde ;

T2A > T5B > T6B > T3A > T6A > T1A > T4B > T5A > T4A

dizisi elde edilmektedir. Sıralamadan da görüldüğü gibi, T2A kodlu tablette etken maddenin salıverilmesi en hızlı olmaktadır. Bunun nedenleri olarak; bu tabletin yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanması ve dağılma süresinin kısa olması (60.66 sn) düşünülebilir. Etken maddenin % 60 'ının en geç salıverildiği tablet ise sıralamada T4A kodlu tablettir. Burada etken maddenin geç salıverilmesi, tabletin kuru granülasyon yöntemiyle hazırlanmasında kompakt ve porozitesi çok az bir kütlenin elde edilmesine bağlanabilir.

Tabletlerden meprobamatın % 98 'inin salıverilme hızları modifiye Langenbucher eşitliğine göre sıralandığında ise ;

T4B > T2A > T5B > T6A > T1A > T3A > T4A > T6B > T5A

sırası elde edilir. Bu sıralama incelendiğinde, hemen hemen aynı sertliğe sahip ve aynı sürede dağılan T4B ve T5A kodlu tabletlerin çözünme hızlarının çok farklı olduğu görülmektedir. Bu durum, çözünme hızı üzerine sadece dağılma süresi ve tablet sertliğinin etkili olmadığını, formülasyonun da etkisi olduğunu doğrulamaktadır.

İki seri üzerinde çalışılan tabletler, modifiye Langenbucher eşitliğine göre tablettten etken maddenin % 60 'ının salıverilmesi açısından incelendiğinde; T4A - T4B ve T6A - T6B kodlu tabletler arasında fark olmadığı halde, T5A - T5B tabletleri arasında fark gözlenmiştir. (Tablo-18). Aynı firma tarafından üretilen bu preparatın iki serisi arasında görülen farklı fiziksel özelliklerin; kullanılan değişik basım hızlarından, etken madde ve yardımcı maddelerin farklı partikül büyüklüğü dağılımından gelebileceği düşünülmektedir.

Modifiye Langenbucher eşitliğine ve birinci derece kinetiğine göre sıralamada etken maddenin % 60 'ının en yavaş salıverildiği tablet T4A kodlu tablet, en hızlı salıverildiği tablet ise T2A kodlu tablettir. Aynı şekilde her iki eşitlik için de % 98 'inin en hızlı salıverildiği tablet T4B kodlu, en yavaş salıverildiği tablet T5A kodlu tablet olarak bulunmuştur. Çözünme hızı grafiklerinden de (Şekil-13) görüldüğü gibi, T2A kodlu tablet etken maddenin % 60 'ını 4 dakikada, T4A kodlu tablet 7 dakikada salıvermektedir. Aynı şekilde T2A kodlu tablet etken maddenin % 98 'ini 17.5 dakikada ortama salıverirken, T4A kodlu tablet 26 dakikada vererek, salıverilmenin T2A tabletinde daha hızlı, T4A kodlu tablette ise daha yavaş olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak; çalışılan tüm tabletler sertlik, ufalanma-aşınma ve dağılma süreleri açısından karşılaştırıldıklarında ; T3A ve T6B kodlu tabletlerin düşük sertliğe sahip olduğu; T2A , T3A , T5A , T5B

ve T6B kodlu tabletlerin ise ufalanma-aşınma yüzdelerinin % 1 'in üzerinde olduğu ve tüm meprobamat tabletlerinin farmakopelerin (4,91) istediği 30 dakikalık süreden çok daha kısa sürede, 5 dakikadan önce dağıldığı görülmüştür.

Türkiye ilaç piyasasındaki tabletlerinden meprobamatın % 60 ının salıverilme süresine bakıldığında ; tümünde salıverilmenin 30 dakikanın altında olduğu ve farmakopelerin standartlarına uyduğu gözlenmiştir (4,91).

Araştırılan tabletler arasında T3A ve T6B kodlu tabletlerin sertlik ve ufalanma-aşınma özellikleri açısından ; T2A , T5A , T5B kodlu tabletlerin ise ufalanma-aşınma özellikleri açısından istenilen şartlara uygunluk göstermediği saptanmıştır. Buna karşın ; T1A , T4A ve T4B kodlu tabletler fiziksel özellikleri açısından istenilen şartlara uygunluk gösterdiğinden ve çözünme hızı açısından da Mann Whitney U testine göre aralarında fark görülmediğinden (Tablo-18,19) ; piyasadaki meprobamat tabletleri arasında uygun tabletler olarak sıralanabileceği kanısındayız.

Türkiye ilaç piyasasında mevcut meprobamat içeren tabletler üzerinde yapılan çalışmalarla varılan sonuçların daha detayda değerlendirilebilmesi için, tartışma bölümünde sözü geçen nedenlerin yanısıra, firmaların kullandığı etken madde ve yardımcı maddelerin fiziksel özelliklerinin, granülasyon aletlerinin ve tablet makinalarının teknik özelliklerinin, kullanılan basım hızlarının bilinmesi de zorunludur. Ayrıca olanaksızlıklar nedeni ile tarafımızdan yapılamayan porozite tayinleri ile tabletlerin piyasadan toplanıncaya kadar hangi şartlarda muhafaza edildiğinin de tarafımızdan bilinmemesi ;

bulguların eksiksiz değerlendirilmesini ve daha detayda, çok yönlü bir tartışma yapılmasını engelleyen bir faktör olduğu da bir gerçektir.

ÖZET

Bu araştırmada Türkiye ilaç piyasasında bulunan meproamat içeren tabletlerde; çap-kalınlık, sertlik, ufalanma-aşınma, dağılma zamanı kontrolleri, etken madde miktarı, dayanıklılığının tayini ve in vitro çözünme hızı kontrolleri yapılmıştır.

Yapılan alışma sonucunda; T1A, T2A, T4A, T4B, T5A, T5B, T6A kodlu tabletlerin sertliğinin; T1A, T4A, T4B ve T6A kodlu tabletlerin ufalanma-aşınma değerlerinin uygun olduğu saptanmıştır. Buna karşın T3A ve T6B kodlu tabletlerin sertliğinin; T2A, T3A, T5A, T5B ve T6B kodlu tabletlerin ufalanma-aşınma değerlerinin uygun olmadığı bulunmuştur. Tüm tabletlerin T.F. 1974'e uygun dağılma zamanı gösterdiği ve içerdiği meproamat miktarının T.F. 1974'de bildirilen sınırlar içinde olduğu saptanmıştır.

T.F. 1974 (4) ve U.S.P. XX (91) meproamat tabletlerindeki etken maddenin % 60 'ının 30 dakika içinde çözünmesi şartını getirdiğinden, in vitro çözünme hızı kontrollerinde meproamatın tabletlerinden % 60 'ının çözünmesi için gerekli süreler incelenmiş ve tüm tabletler için bu verilerin belirtilen farmakopelere uyduğu saptanmıştır. Meproamatın % 60 'ının salıverilmesi sırasındaki çözünme hızı sabiteleri en yüksek determinasyon katsayısı ile en iyi uyumu gösteren modifiye Langenbucher eşitliğine göre sıralandığında, aşağıdaki sıra elde edilmiştir.

T2A > T5B > T6B > T3A > T6A > T1A > T4B > T5A > T4A

Bu araştırmada; çalışılan tabletler arasında T1A, T4A ve T4B kodlu tabletlerin; firmalardan sağlanan formülasyon, granülasyon yöntemi ve araştırmalar sonucu elde edilen kalite kontrol verilerinin işiği altında uygun formülasyona sahip oldukları kanısındayız.

SUMMARY

In this investigation, diameter-thickness, hardness, friability, disintegration time, stability control and in vitro dissolution rates of the tablets present at Turkish Drug Market which contain meprobamate were determined.

From the results; it is found that the hardness of T1A, T2A, T4A, T4B, T5A, T5B, T6A ; and friability values of T1A, T4A, T4B and T6A coded tablets were in accordance with the pharmacopeia requirements. Whereas, the hardness of T3A and T6B ; the friability results of T2A, T3A, T5A, T5B and T6B coded tablets were not in accordance with the pharmacopeia requirements. The amount of meprobamate contained in all the tablets and their disintegration times were within the requirements of T.F. 1974 .

Since 60 % of the meprobamate tablets must be released in 30 minutes according to T.F. 1974 and U.S.P. XX , the time necessary for this amount to be released was determined by in vitro dissolution rate controls. All the results were in accordance with the stated Pharmacopeias.

When the dissolution rate constants were listed according to the highest determination coefficients, the following list is obtained.

T2A > T5B > T6B > T3A > T6A > T1A > T4B > T5A > T4A

In this investigation, it is thought that from the point of formulation and granulation techniques obtained from the firms and from the results of our own experiments, the tablets coded T1A, T4A and T4B could be the proper formulations among the tablets studied.

KAYNAKLAR

- 1- Schneller,G.H., Hazard of Therapeutic Nonequivalency of Drug Products, J.Amer.Pharm.Assoc., NS 9 , 455 (1969).
- 2- An Annotated List of Drugs With a Potential for Therapeutic Inequivalence Based on Current Evidence of Drug Product Bioavailability Inequivalence, J.Amer.Pharm.Assoc., NS 13 , 278 (1973).
- 3- APhA. Academy of Pharmaceutical Sciences : The Academy Reporter, 10 , 6 (1974).
- 4- Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974).
- 5- Remington's Pharmaceutical Sciences, 14. Baskı, Mack Publishing Comp., Easton (1975).
- 6- İzgü,E., Genel ve Endüstriyel Farmasi, Cilt II, Ayyıldız Matbaası, Ankara (1973).
- 7- Sprowls,J.B., Beal,H.M., American Pharmacy An Introduction to Pharmaceutical Technics and Dosage Forms, 6. Baskı, J.B.Lippincott Company, Philadelphia, Toronto (1966).
- 8- Lieberman,H.A., Lachman,L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel (1980).
- 9- Güven,K.C., Sel,İ., İlaç Endüstrisi Teknolojisi, Volüm II, Hüsnüta-
biat Matbaası, İstanbul (1979).
- 10- King,R.E., Tablets, Capsules and Pills, Remington's Pharmaceutical Sciences, Bölüm 89, Hoover,J.E. (Ed.) 15. Baskı, Mack Publishing Comp., Easton (1975).

- 11- Banker,G.S., Rhodes,C.T., Modern Pharmaceutics, Volume 7, Marcel Dekker, Inc., New York (1979).
- 12- Higuchi,T., Arnold,R.D., Tucker,S.J., Busse,L.W., The Physics of Tablet Compression. I. A Preliminary Report, J.Amer.Pharm.Assoc. Sci.Ed., 41 , 93 (1952).
- 13- Gibaldi,M., Introduction to Biopharmaceutics, Lea and Febiger, Philadelphia (1971).
- 14- Notari,R.E., Biopharmaceutics and Pharmacokinetics, Marcel Dekker, Inc., New York (1971).
- 15- Guyton,M.D., Arthur,C., Fizyoloji, Cilt III, Çev: Kazancıgil,A., Ünal,G., Güven Kitabevi Yayınları, Ankara (1978).
- 16- Lachman,L., Roemer,C.W., Pharmaceutical Properties of Drugs and Dosage Forms Affecting Physiological Availability, J.Amer.Pharm. Assoc., NS 12 , 215 (1972).
- 17- Kayaalp,O., Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt I, Garanti Basımevi, Ankara (1978).
- 18- Blanchard,J., Gastrointestinal Absorption I., Amer.J.Pharm., 147 , 135 (1975).
- 19- Paykoç,Z., Aktan,H., Gastroenterolojiye Giriş, Yargıçoğlu Matbaası, Ankara (1977).
- 20- Ganong,W.F., Tıbbi Fizyoloji, Çev: Andaç,S.O., Erinç,E., Kandemir,N., Özen,B., Tan,Ü., Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A-21 (1977).
- 21- Blanchard,J., Gastrointestinal Absorption II., Amer.J.Pharm., 150 , 132 (1978).
- 22- British Pharmacopeia 1973 (B.P. 1973), University of Printing House, Cambridge (1973).

- 23- The National Formulary (N.F. XIII), 13. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1970).
- 24- The United States Pharmacopeia (U.S.P. XIX), 19. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1975).
- 25- Fairchild, J.H., Michel, F., Pfizer Tablet Hardness Tester, J.Pharm. Sci., 50 , 966 (1961).
- 26- Brook, B.D., Marshall, K., "Crushing-Strength" of Compressed Tablets I. Comparison of Testers, J.Pharm.Sci., 57 , 481 (1968).
- 27- Goodhart, F.W., Draper, J.R., Dancz, D., Ninger, C.F., Evaluation of Tablet Breaking Strength Testers, J.Pharm.Sci., 62 , 297 (1973).
- 28- Shafer, E.G.E., Wollish, E.G., and Engel, C.E., The "Roche Friabilator", J.Amer.Pharm.Assoc., Sci.Ed., 45 , 114 (1956).
- 29- Higuchi, T., Elowe, L.N., Busse, L.W., Physics of Tablet Compression V. Studies on Aspirin, Lactose, Lactose-Aspirin and Sulfadiazine Tablets, J.Amer.Pharm.Assoc., Sci.Ed., 43 , 685 (1954).
- 30- Otto, U., and Suren, G., The Influence of Tablet Hardness and Food Intake on The Absorption of Drugs, Acta Pharm. Suecica, 10 , 469 (1973).
- 31- Morrison, A.B., and Campbell, J.A., Tablet Disintegration and Physiological Availability of Drugs, J.Pharm.Sci., 54 , 1 (1965).
- 32- The United States Pharmacopeia (U.S.P. XVIII), 18. Baskı, Mack Printing Company, Easton (1970).
- 33- İzgü, E., Genel ve Endüstriyel Farmasi, Cilt I, Ayyıldız Matbaası A.Ş., Ankara (1973).
- 34- Levy, G., Effect of Particle Size on Dissolution and Gastrointestinal Absorption Rates of Pharmaceuticals, Amer.J.Pharm., 135 , 78 (1963).

- 35- Hixson,A.W., and Crowell,J.H., Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation, *Ind. and Eng. Chem.*, 23 , 923 (1931).
- 36- Noyes,A.A., and Whitney,W.R., The Rate of Solution of Solid Substances in Their Own Solutions, *J.Am.Chem.Soc.*, 19 , 930 (1897).
- 37- Bruner,L., und Tolloczko,St., Über die Auflösungs-geschwindigkeit fester Körper, *Zeit.Phys.Chem.*, 35 , 283 (1900).
- 38- Nernst,W.,Theorie der Reaktions-geschwindigkeit in heterogenen Systemen, *Zeit.Phys.Chem.*, 47 , 52 (1904).
- 39- Brunner,E., Reaktions-geschwindigkeit in heterogenen Systemen, *Zeit. Phys.Chem.*, 47, 56 (1904).
- 40- Parrott,L.E., Wurster,E.D., and Higuchi,T., Investigation of Drug Release from Solids I. Some Factors Influencing the Dissolution Rate, *J.Amer.Pharm.Assoc.,Sci.Ed.*, 44 , 269 (1955).
- 41- Danckwerts,P.V., Significance of Liquid-Film Coefficients in Gas Absorption, *Ind.Eng.Chem.*, 43 , 1460 (1951).
- 42- 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).
- 43- Gibaldi,M., and Feldman,S., Establishment of Sink Conditions in Dissolution Rate Determinations. Theoretical Considerations and Application to Nondisintegrating Dosage Forms, *J.Pharm.Sci.*, 56 , 1238 (1967).
- 44- Langenbucher,F., In Vitro Assessment of Dissolution Kinetics: Description and Evaluation of a Column-type Method, *J.Pharm.Sci.*, 58 , 1265 (1969).
- 45- Ağabeyoğlu,İ., Sürekli Etkili Sülfametizol Preparatının Biyofarmasötik Açından Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi, (Doçentlik Tezi), A.Ü. Ecz. Fak. (1978).

- 46- 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).
- 47- Kitazawa, S., Johno, I., Ito, Y., Teramura, S., and Okada, J., Effects of Hardness on the Disintegration Time and the Dissolution Rate of Uncoated Caffeine Tablets, *J.Pharm.Pharmac.*, 27 , 765 (1975).
- 48- Kitazawa, S., Johno, I., Minouchi, T., and Okada, J., Interpretation of Dissolution Rate Data from In Vitro Testing of Compressed Tablets, *J.Pharm.Pharmac.*, 29 , 453 (1977).
- 49- Goyan, E.J., Dissolution Rate Studies III. Penetration Model for Describing Dissolution of a Multiparticulate System, *J.Pharm.Sci.*, 54 , 645 (1965).
- 50- Weibull, W., A Statistical Distribution Function of Wide Applicability, *J.Appl.Mechanics.*, 18 , 293 (1951).
- 51- Langenbucher, F., Linearization of Dissolution Rate Curves by the Weibull Distribution, *J.Pharm.Pharmac.*, 24 , 979 (1972).
- 52- Langenbucher, F., Parametric Representation of Dissolution-Rate Curves by the RRSBW Distribution, *Pharm.Ind.*, 38 , 472 (1976).
- 53- Sucker, H., et.al., Ergebnisse der Linearisierung der Lösungsgeschwindigkeitsfunktion, *Pharm.Ind.*, 35 , 210 (1973).
- 54- Goldsmith, J.A., Randall, N., and Ross, S.D., On Methods of Expressing Dissolution Rate Data, *J.Pharm.Pharmac.*, 30 , 347 (1978).
- 55- Eckert, M., and Erni, W., Statistische Auswertung von Auflösungs-geschwindigkeiten mittels Probittransformation, *Acta Pharm.Tech.*, 25 , 21 (1979).
- 56- El-Yazigi, A., Disintegration-Dissolution Analysis of Percent Dissolved-Time Data, *J.Pharm.Sci.*, 70 , 535 (1981).

- 57- Schwartz, B.J., Simonelli, P.A., and Higuchi, I.W., Drug Release from Wax Matrices I. Analysis of Data with First-Order Kinetics and with the Diffusion-Controlled Model, *J.Pharm.Sci.*, 57 , 274 (1968).
- 58- Brooke, D., and Washkuhn, R.J., Zero-Order Drug Delivery System : Theory and Preliminary Testing, *J.Pharm.Sci.*, 66 , 159 (1977).
- 59- Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. Baski, Lea and Febiger , Philadelphia (1976).
- 60- Hersey, A.J., and Barzilay, B.R., Dissolution Rates of Sparingly Soluble Tablets, *J.Pharm.Pharmac.*, 21 , 65 (1969).
- 61- Möller, H., Johnson, A.C., Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products, *Pharm.Ind.*, 43 , 334 (1981).
- 62- Shah, C.A., Peot, B.C., and Ochs, F.J., Design and Evaluating of a Rotating Filter-Stationary Basket In Vitro Dissolution Test Apparatus I: Fixed Volume System, *J.Pharm.Sci.*, 62 , 671 (1973).
- 63- Hersey, A.J., Methods Available for the Determination of In Vitro Dissolution Rate, *Mfg.Chem. and Aerosol News.*, 40 , 32 (1969).
- 64- Nelson, E., Comparative Dissolution Rates of Weak Acids and Their Sodium Salts, *J.Amer.Pharm.Assoc., Sci.Ed.*, 47 , 297 (1958).
- 65- Levy, G., Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient I. Importance of Using Appropriate Agitation Intensities for in Vitro Dissolution Rate Measurements to Reflect in Vivo Conditions, *J.Pharm.Sci.*, 52 , 1039 (1963).
- 66- Levy, G., and Hayes, A.B., Physicochemical Basis of the Buffered Acetylsalicylic Acid Controversy, *The New Engl.J.Med.*, 262 , 1053 (1960).

- 67- Shefter, E., and Higuchi, T., Dissolution Behavior of Crystalline Solvated and Nonsolvated Forms of Some Pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, 52 , 781 (1963).
- 68- Levy, G., Antkowiak, J.M., Procnal, J.A., and White, D.C., Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient II. Granule Size, Starch Concentration and Compression Pressure, *J. Pharm. Sci.*, 52 , 1047 (1963).
- 69- Levy, G., and Guntow, H.R., Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of Active Ingredient III. Tablet Lubricants, *J. Pharm. Sci.*, 52 , 1139 (1963).
- 70- Levy, G., and Tanski, W., Precision Apparatus for Dissolution Rate Determinations, *J. Pharm. Sci.*, 53 , 679 (1964).
- 71- Wood, H.J., Syarto, E.J., and Letterman, H., Improved Holder for Intrinsic Dissolution Rate Studies, *J. Pharm. Sci.*, 54 , 1068 (1965).
- 72- Edmundson, I.C., Lees, K.A., A Method for Determining the Solution Rate of Fine Particles, *J. Pharm. Pharmac.*, 17 , 193 (1965).
- 73- Wurster, D.E., and Polli, G.P., Investigation of Drug Release from Solids V. Simultaneous Influence of Adsorption and Viscosity on the Dissolution Rate, *J. Pharm. Sci.*, 53 , 311 (1964).
- 74- Marlowe, E., and Shangraw, R.F., Dissolution of Sodium Salicylate from Tablet Matrices Prepared by Wet Granulation and Direct Compression, *J. Pharm. Sci.*, 56 , 498 (1967).
- 75- Searl, R.O., Pernarowski, M., The Biopharmaceutical Properties of Solid Dosage Forms: I. An Evaluation of 23 Brands of Phenylbutazone Tablets, *Canad. Med. Ass. J.*, 96 , 1513 (1967).

- 76- Pernarowski, M., Woo, W., and Searl, R.O., Continuous Flow Apparatus for the Determination of the Dissolution Characteristics of Tablets and Capsules, *J.Pharm.Sci.*, 57 , 1419 (1968).
- 77- Mattok, L.G., McGilveray, J.I., and Hossie, D.R., Technical Problems of the USP/NF Dissolution Test, *J.Pharm.Sci.*, 61 , 460 (1972).
- 78- Carstensen, T.J., Wright, L.J., Blessel, K., and Sheridan, J., USP Dissolution III: Semilogarithmic Dissolution Patterns of Tablets in Rotating-Basket Assemblies, *J.Pharm.Sci.*, 67 , 982 (1978).
- 79- Bathe, V.R., Hüfliger, O., Langenbucher, F., and Schönleber, D., In Vitro Comparison of the Beaker, the Rotating-Basket and the Column Dissolution-Rate Methods, *Pharm.Acta.Helv.*, 50 , 3 (1975).
- 80- Shah, A.C., Ochs, F.J., Desing and Evaluation of Rotating Filter-Stationary Basket in Vitro Dissolution Test Apparatus II: Continuous Fluid Flow System, *J.Pharm.Sci.*, 63 , 110 (1974).
- 81- Carstensen, T.J., Lai, Y.T., and Prasad, K.V., USP Dissolution IV: Comparison of Methods, *J.Pharm.Sci.*, 67 , 1303 (1978).
- 82- Tingstad, J.E., and Riegelman, S., Dissolution Rate Studies I: Desing and Evaluation of a Continuous Flow Apparatus, *J.Pharm.Sci.*, 59 , 692 (1970).
- 83- Tingstad, J.E., Gropper, E., Lachman, L., and Shami, E., Dissolution Rate Studies II: Modified Column Apparatus and Its Use in Evaluating Isosorbide Dinitrate Tablets, *J.Pharm.Sci.*, 61 , 1985 (1972).
- 84- Tingstad, J.E., Dudzinski, J., Lachman, L., Shami, E., Dissolution Rate Studies IV: Solvent Flow Patterns in a Column-Type Apparatus, *J.Pharm.Sci.*, 62 , 1527 (1973).

- 85- 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).
- 86- Rothe,W., Schellhorn,J., Commentary on the Draft Monograph "Dissolution Rate of Active Ingredients", Drugs made in Germany, 21 , 56 (1978).
- 87- Baun,D.C., and Walker,G.C., Apparatus for Determining the Rate of Drug Release from Solid Dosage Forms, J.Pharm.Sci., 58 , 611 (1969).
- 88- Niebergall,P.J., and Goyan,E.J., Dissolution Rate Studies I. Continuous Recording Technique for Following Rapid Reactions in Solution, J.Pharm.Sci., 52 , 29 (1963).
- 89- Schroeter,L.C., and Hamlin,W.E., Modified Automated Apparatus for Determination of Dissolution Rates of Capsules and Tablets, J.Pharm.Sci., 52 , 811 (1963).
- 90- Ridgway,K., Difficulties of Dissolution Measurement and its Interpretation, Pharm.J., 22 , 241 (1975).
- 91- The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX) 20. Baskı - The National Formulary (N.F. XV) 15. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1980).
- 92- Davis,S.S., Scientific Principles in Design of Drug Dosage Formulations, British Medical Journal, 1 , 102 (1972).
- 93- Levy,G., Jusko,W., Effect of Viscosity on Drug Absorption, J.Pharm.Sci., 54 , 219 (1965).
- 94- Wurster,D.E., and Taylor,P.W., Dissolution Rates, J.Pharm.Sci., 54 , 169 (1965).
- 95- Tingstad,J., Gropper,E., Lachman,L., and Shami,E., Dissolution Rate Studies III: Effect of Type and Intensity of Agitation on Dissolution Rate, J.Pharm.Sci., 62 , 293 (1973).

- 96- Niebergall, R.J., Milosovich, G., and Goyan, J.E., Dissolution Rate Studies II Dissolution of Particles Under Conditions of Rapid Agitation, *J.Pharm.Sci.*, 52 , 236 (1963).
- 97- Langenbucher, F., Material and Method Parameters in Dissolution Rate Studies, *Pharm.Acta Helv.*, 49 , 187 (1974).
- 98- Fincher, J.H., Particle Size of Drugs and Its Relationship to Absorption and Activity, *J.Pharm.Sci.*, 57 , 1825 (1968).
- 99- Münzel, K., The Influence of Formulation on Drug Action, *Pharm.Acta Helv.*, 46 , 513 (1971).
- 100- Finholt, P., and Solvang, S., Dissolution Kinetics of Drug in Human Gastric Juice - the Role of Surface Tension, *J.Pharm.Sci.*, 57 , 1322 (1968).
- 101- Stephens, V.C., Conine, J.W., and Murphy, H.W., Esters of Erythromycin IV. Alkyl Sulfate Salts, *J.Amer.Pharm.Assoc., Sci.Ed.*, 48 , 620 (1959).
- 102- Levy, G., Guntow, R.H., and Rutowski, J.M., The Effect of Dosage Form Upon the Gastrointestinal Absorption Rate of Salicylates, *Canad. M.A.J.*, 85 , 414 (1961).
- 103- Nelson, E., Knoechel, E.I., Hamlin, W.E., and Wagner, J.G., Influence of the Absorption Rate of Tolbutamide on the Rate of Decline of Blood Sugar Levels in Normal Humans, *J.Pharm.Sci.*, 51 , 509 (1962).
- 104- Ballard, B.E., and Nelson, E., Physicochemical Properties of Drugs that Control Absorption Rate after Subcutaneous Implantation, *J. Pharmacol.exper.Therap.*, 135 , 120 (1962).
- 105- Wagner, J.G., Biopharmaceutics: Absorption Aspects, *J.Pharm.Sci.*, 50 , 359 (1961).

- 106- Singh, P., Guillory, J.K., Sokoloski, T.D., Benet, L.Z., and Bhatia, V.N., Effect of Inert Tablet Ingredients on Drug Absorption I Effect of PEG 4000 on the Intestinal Absorption of Four Barbiturates, *J.Pharm.Sci.*, 55 , 63 (1966).
- 107- Martindale, "The Extra Pharmacopoeia", 27. Baski, The Pharmaceutical Press, London (1977).
- 108- The Merck Index, 9. Baski, Merck and Co., Inc., Rahway (1976).
- 109- Clarck, E.G.C., Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press., London (1969).
- 110- Berger, F.M., The Pharmacological Properties of 2-Methyl-2-n-Propyl-1,3-Propanediol Dicarbamate (Miltown), a New Interneuronal Blocking Agent, *J.Pharm. and Exp.Therap.*, 112 , 413 (1954).
- 111- Clements, J.A., and Popli, S.D., The Preparation and Properties of Crystal Modifications of Meprobamate, *Canad.J.Ph.Sci.*, 8 , 88 (1973).
- 112- Burger, A., Ramberger, R., and Schmidt, W., Effect of Drug Polymorphism on the Properties of Tablets. Part IV. Postcompression Hardening and Disintegration Characteristics of Tablets Made from Metastable Polymorphic Modifications (Meprobamate), *Pharmazie*, 35 (11) , 711 (1980).
- 113- Burger, A., Ramberger, R., and Schmidt, W., Effect of Polymorphism of Active Substance on the Properties of Tablets. Part III. Compressional Behavior of Meprobamate, *Pharmazie*, 36 (1) , 41 (1981).
- 114- Draguet, M., Azibi, M., Bouche, R., Solubilité et Vitesse de Dissolution du Mèprobamate: Des Cas Significatifs, *J.Pharm.Belg.*, 34 , 267 (1979).
- 115- Stahl, E., Thin-Layer Chromatography a Laboratory Handbook, Academic Press Inc. Publishers, New York (1965).

- 116- Kirchner, G.J., Thin-Layer Chromatography, Interscience Publishers, New York (1967).
- 117- Fiori, A., and Marigo, M., Identification of Meprobamate by Adsorption Chromatography on Chromatoplates, *Nature*, 182, 943 (1958).
- 118- Heyndrickx, A., Schauvliege, M., and Blomme, A., Photometry and Thin-Layer Chromatography of Three Tranquillizers N-Non-Substituted Carbamates, *J.Pharm.Belg.*, 20, 117 (1965).
- 119- Queen, C.A., and Frings, C.S., Rapid Semiquantitative Thin Layer Chromatographic Method For Determining Meprobamate in Biological Fluids, *Clin.Chem.*, 18, 706 (1972).
- 120- Ono, M., Shimamine, M., and Takahashi, K., Studies on Psychotropic Drugs Determination of Meprobamate by Means of TLC-FID Analyser, *Eisei Shikenjo Hokoku*, 96, 67 (1978).
- 121- Douglas, J.F., Schlosser, A., A New Solvent System for the Paper Chromatographic Separation of Some Pharmacologically Active Carbamates, *J.Chromatog.*, 6, 540 (1961).
- 122- Rydon, H.N., Smith, P.W.G., A New Method for the Detection of Peptides and Similar Compounds on Paper Chromatograms, *Nature*, 169, 922 (1952).
- 123- Zappala, A.F., and Post, A., Rapid Near IR Spectrophotometric Determination of Meprobamate in Pharmaceutical Preparations, *J.Pharm.Sci.*, 66, 292 (1977).
- 124- Ellis, G.H., and Hetzel, C.H., Determination of Meprobamate in Urine Applicability to Other Compounds Containing an N-H Group, *Anal.Chem.*, 31, 1090 (1959).

- 125- Cerri, O., Determination of Organic Compounds by Means of Sodium Hypochloride II. Spectrophotometric, Colorimetric, and Volumetric Determination of Meprobamate and Mebutamate, *Boll.Chim.Farm.*, 114, 478 (1975).
- 126- Poole, J.W., Irwin, G.M., and Young, S., Colorimetric Assay Procedure for Dissolution Studies of Meprobamate Formulations, *J.Pharm.Sci.*, 60, 1850 (1971).
- 127- Zappala, A.F., and Simpson, C.A., Sensitive Colorimetric Method for the Determination of Panthenol in Multivitamin Preparation, *J.Pharm.Sci.*, 50, 845 (1961).
- 128- Cullen, L.F., Heckman, L.J., and Papariello, G.J., An Automated Colorimetric Method for the Determination of Meprobamate and Other N-Unsubstituted Carbamates in Pharmaceutical Products, *J.Pharm.Sci.*, 58, 1537 (1969).
- 129- Hoffman, A.J., and Ludwig, B.J., An Improved Colorimetric Method for the Determination of Meprobamate in Biological Fluids, *J.Amer.Pharm.Assoc., Sci.Ed.*, 48, 740 (1959).
- 130- Harris, E.S., and Reik, J.J., A Method for the Determination of Urinary Meprobamate, *Clin.Chem.*, 4, 241 (1958).
- 131- Michotte, Y., Massart, D.L., Dryon, L., The Determination of Meprobamate with the NH_3 Probe, *Pharm.Acta Helv.*, 52, 152 (1977).
- 132- Tagami, S., Applications of a Carbon Dioxide Selective Electrode. I. Determination of Meprobamate by Decomposition with Alkali, *Chem.Pharm.Bull.*, 27, 1820 (1979).
- 133- Tagami, S., Application of the Ammonia Selective Electrode: Determination of Meprobamate by Decomposition with Acid, *Chem.Pharm.Bull.*, 28, 2642 (1980).

- 134- Rabinowitz, M.P., Reisberg, P., and Bodin, J.I., GLC Assay of Meprobamate and Related Carbamates, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1974 (1972).
- 135- Simmons, D.L., Legore, A.A., Picotte, P., Lee, K.S., and Jasmin, R., An in Vitro Method for Simulating Plasma Meprobamate Levels in Beagles, *Can. J. Ph. Sci.*, 12, 1 (1977).
- 136- Martis, L., and Levy, R.H., GLC Determination of Meprobamate in Water, Plasma and Urine, *J. Pharm. Sci.*, 63, 834 (1974).
- 137- Douglas, J.F., Kelley, T.F., Smith, N.B., and Stockage, J.A., Gas Chromatographic Determination of Meprobamate, 2-Methyl-2-Propyl-1,3-Propanediol Dicarbamate, in Plasma and Urine, *Anal. Chem.*, 39, 956 (1967).
- 138- Martis, L., Levy, R.H., Determination of Meprobamate in Dissolution Studies: Shortcomings of Direct GLC and Development of a New Assay, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1341 (1972).
- 139- Arbin, A., and Ejderfjäll, M.L., Gas Chromatographic Determination of Meprobamate in Plasma After Column Extraction, *Acta Pharm. Suecica*, 11, 439 (1974).
- 140- Meyer, M.C., et. al., Meprobamate, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, NS 17, 173 (1977).
- 141- Goodman, L.S., and Gilman, A., *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4. Baski, The Macmillan Company, London (1970).
- 142- Meyers, F.H., Jawetz, E., Goldfien, A., *Review of Medical Pharmacology*, Lange Medical Publications, Los Altos, California (1972).
- 143- Agranoff, B.W., Bradley, R.M., and Axelrod, J., Determination and Physiologic Disposition of Meprobamate, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 96, 261 (1957).

- 144- Kowarski, C.R., and Tiano, F., Bioavailability Study of a Meprobamate Coated by Japanese Synthetic Wax, *Pharm. Acta Helv.*, 50, 310 (1975).
- 145- Hollister, L.E., Levy, G., Kinetics of Meprobamate Elimination in Humans, *Chemotherapia*, 9, 20 (1964).
- 146- Bennett, W.M., Singer, I., Coggins, C.H., Guide to Drug Usage in Adult Patients With Impaired Renal Function, *J. Am. Med. Assoc.*, 223, 991 (1973).
- 147- Dreisbach, R., Handbook of Poisoning, 7. Baskı, Lange Medical Publications, Los Altos, California (1971).
- 148- Bedson, H.S., Lond, M.B., Coma Due to Meprobamate Intoxication. Report of a Case Confirmed by Chemical Analysis, *Lancet*, 1, 288 (1959).
- 149- Albert, A., Serjeant, E.P., Ionization Constants of Acids and Bases, Butler and Tanner Ltd., London (1962).
- 150- Amâl, H., *Farmasötik Kimya II. Organik Kısım*, 3. Baskı, Kutulmuş Matbaası, İstanbul (1969).
- 151- Langenbucher, F., and Moeller, H., Possible Improvements of the USP XX Dissolution Test Standarts, *Pharm. Ind.*, 43, 136 (1981).
- 152- Hannah, R.W., Pattacini, S.C., The Identifications of Drugs from Their Infrared Spectra, *Perkin-Elmer Infrared Applications Study No:11*, 1-34 (1972).
- 153- Güven, K.C., *Farmasi ve Teknolojisi*, Hüsniyat Matbaası, İstanbul (1972).
- 154- Lowenthal, W., Disintegration of Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1965 (1972).

- 155- Duchene, M.D., Djiane, A., Puisieax, F., Etude des Comprimés. III- Influence de Surfactifs Non Ioniques à liaison Ester sur les Qualités de grains et de Comprimés de Sulfanilamide, *Ann. Pharm. Fr.*, 28, 289 (1970).
- 156- Polderman, J., Formulation and Preparation of Dosage Form, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam (1977).
- 157- Meyer, M.C., Melikian, A.P., and Straughn, A.B., Relative Bioavailability of Meprobamate Tablets in Humans, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1290 (1978).
- 158- Kovac, G.M., Tableting of Tomorrow Part I, *Drug Cosmetic Ind.*, 91, 171 (1962).
- 159- Seager, H., Rue, P.J., Ryder, J., and Warrack, J.K., The Relationship Between Granule Structure, Process of Manufacture and the Tableting Properties of a Granulated Product. Part III. Tablet Structure and Biopharmaceutical Properties, *Ind. J. Pharm. Tech. and Prod. Mfr.*, 2 (2), 41 (1981).
- 160- Lowenthal, W., and Burruss, R.A., Mechanism of Action of Starch as a Tablet Disintegrant IV: Effect of Medicaments and Disintegrants on Mean Pore Diameter and Porosity, *J. Pharm. Sci.*, 60, 1325 (1971).
- 161- Nogami, H., Hasegawa, J., and Miyamoto, M., Studies on Powdered Preparations. XX. Disintegration of the Aspirin Tablets Containing Starches as Disintegrating Agent, *Chem. Pharm. Bull.*, 15, 279 (1967).
- 162- Commons, K.C., Bergen, A., and Walker, G.C., Influence of Starch Concentration on the Disintegration Time of Tolbutamide Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 57, 1253 (1968).

- 163- Ganderton,D., The Effect of Distribution of Magnesium Stearate on the Penetration of a Tablet by Water, *J.Pharm.Pharmac.*, 21 , Suppl., 9 S (1969).
- 164- Ganderton,D., and Fraser,D.R., Some Observations of the Penetration and Disruption of Tablets by Water, *J.Pharm.Pharmac.*, 22 , Suppl., 95 S (1970).
- 165- Kwan,K.C., Swart,F.O., and Mattocks,M.A., Factors Affecting Tablet Disintegration, *J.Amer.Pharm.Assoc.,Sci.Ed.*, 46 , 236 (1957).
- 166- Strickland,W.A., Nelson,E., Busse,L.W., and Higuchi,T., The Physics of Tablet Compression IX. Fundamental Aspects of Tablet Lubrication, *J.Amer.Pharm.Assoc.,Sci.Ed.*, 45 , 51 (1956).
- 167- Alam,A.S., Parrott,E.L., Effect of Aging on Some Physical Properties of Hydrochlorothiazide Tablets, *J.Pharm.Sci.*, 60 , 263 (1971).
- 168- Krycer,I., Hersey,J.A., Dissolution Characteristics of Granules Prepared by a Novel Method of Granulation, *Ind.J.Pharm.Tech. and Prod.Mfr.*, 2 (2) , 51 (1981).
- 169- Finholt,P., Pedersen,R.H., Solvang,S., Wold,K., Effect of Different Factors on Dissolution Rate of Drugs from Powders, Granules and Tablets II, *Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap*, 28 , 238 (1966).

Burdur'da doğdum. İlk ve orta okulu Balıkesir'de, liseyi Samsun'da bitirdim. 1968 yılında Anadolu Eczacılık Yüksek Okuluna girdim, 1972 yılında mezun oldum. Aynı yıl bu okulda, Galenik Farmasi Bölümünde Asistan olarak göreve başladım. Halen Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Galenik Farmasi Bölümünde Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

