

278995

T.C.

ACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
İLİK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**TÜRK İLAÇ PIYASASINDA MEVCUT
KATI İLAÇ ŞEKİLLERİNDEN ASETAMİNOFENİN
ÇÖZÜNME HIZI ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR**

GALENİK FARMASİ PROGRAMI

UZMANLIK TEZİ

Ecz. Nurdan Günebak

ANKARA - 1982

H.Ü. Eczacılık Fakültesi Galenik Farmasi Bölümünde bana çalışma olanağı sağlayan, bu araştırmayı yöneten ve her yönden yardımcı olan, bilgi ve fikirlerinden yararlandığım hocam, Galenik Farmasi Bölüm Başkanı Sayın Prof.Dr. A.Atillâ HINCAL'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında gösterdikleri yakın ilgi ve yardımlarından dolayı Sayın Doç.Dr. Serpil KİŞLALIOĞLU, Sayın Doç.Dr. Süheyla KAŞ, Sayın Dr. Murat ŞUMNU, ve Sayın Dr. Sema ÖNAY 'a şükran borçluyum.

Bilgisayar programının uygulanması ve değerlendirilmesinde gösterdikleri yardımlarından dolayı A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Kürsüsü'nden Sayın Doç.Dr. İlbeyi AĞABEYOĞLU'na teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında hoşgörüsünü esirgemeyen A.İ.T.İ.A. Eczacılık Fakültesi Galenik Farmasi Bölümü'nden Sayın Dr. Gönül Hakyemez'e, A.İ.T.İ.A.Eczacılık Fakültesi ve H.Ü. Eczacılık Fakültesi Galenik Farmasi Bölüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, tüm çalışma boyunca normal yaşantısından fedakarlık eden ve tezimin hazırlanmasında bana destek olan eşim İbrahim Günebak'a , anne ve babama burada sonsuz şükranlarımı sunmak isterim.

İ Ç İ N D E K İ L E R

GİRİŞ ve AMAÇ	1
I. TABLETLER	3
I.1. Tabletlerin Tanımı ve Genel Bilgiler ..	3
I.1.1. Tabletlerin Sınıflandırılması ..	4
I.1.1.1. Ağız Yolu ile Kullanılan Tabletler	4
I.1.1.1.1. Yutulacak Tabletler	4
I.1.1.1.2. Dilaltı ve Yanak Arasında Tutulacak Tabletler	4
I.1.1.1.3. Çiğnenecek - Emilecek Tabletler	5
I.1.1.2. İmplantasyon İçin Kullanılan Tabletler	5
I.1.1.3. Vajinal ve Rektal Yol İçin Kullanılan Tabletler	6
I.1.1.4. Çözelti Hazırlamak İçin Kullanılan Tabletler	6
I.1.2. Tablet Hazırlama Yöntemleri ...	6
I.1.2.1. Sıkıştırılmış Tabletlerin Hazırlanması	6
I.1.2.1.1. Yaş Granülasyon ile Tablet Hazırlama	6
I.1.2.1.2. Kuru Granülasyon ile Tablet Hazırlama	7
I.1.2.1.3. Direkt Basınçla Tablet Hazırlama	7

I.1.2.2. Kalıba Dökülerek Hazırlama	7
I.2. Mide - Barsak Kanalı	8
I.2.1. Anatomik ve Fizyolojik Yapısı ...	8
I.2.1.2. İnce Barsak	9
I.2.1.3. Kalın Barsak	10
I.2.2. Mide - Barsak Kanalından Emilme.:	10
I.2.2.1. Pasif Difüzyon	10
I.2.2.2. Konvektif Transport	11
I.2.2.3. Aktif Transport	11
I.2.2.4. Kolaylaştırılmış Transport ...:	12
I.2.2.5. İyon Çifti Transport	12
I.2.2.6. Pinositozis	12
I.2.3. Tabletlerin Emilmesi	12
I.3. Tabletlerde Yapılan Kontroller	14
I.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü	15
I.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	16
I.3.3. Sertlik Kontrolü	17
I.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü	19
I.3.5. Dağılma Kontrolü	20
I.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü	20
I.4. Çözünme Hızı	21
I.4.1. Çözünme Hızı Kuramları	21
I.4.2. Deneysel Test Şartları	31
I.4.2.1. Çözünme Hızı Tayininde Kulla- nılan Ortamlar	31
I.4.2.2. Karıştırıcı	32

I.4.3. Çözünme Hızı Tayin Yöntemleri ...:	32
I.4.4. Çözünürlüğe Etki Eden Faktörler :	34
I.4.4.1. Partikül Büyüklüğü	35
I.4.4.2. Difüzyon Tabakasındaki Çözünürlük	35
I.4.4.3. Kristal Şekli - Polimorfizm :	38
I.4.4.4. Kompleks Teşkili	39
I.4.4.5. Yüzey Etken Maddeler	39
I.4.4.6. Viskozite	40
I.4.4.7. Çözünme Ortamının Sıcaklığı ...:	41
I.4.4.8. Karıştırma	41
I.5.Asetaminofen Hakkında Genel Bilgiler ...:	42
I.5.1. Fiziksel Özellikleri	43
I.5.2. Dayanıklılığı.....	44
I.5.3. Tanınması	44
I.5.4. Farmakolojik Özellikleri	45
II - DENEYSEL	48
II.1. Araç ve Gereçler	48
II.1.1. Kullanılan Maddeler	48
II.1.2. Kullanılan Aletler	49
II.1.3. Asetaminofen İçeren Tablet Tipi Preparatlar	52
II.2. Yöntem ve Deneyler	52
II.2.1. Asetaminofenin Standardizasyonu	53

II.2.1.1. Erime Noktası Tayini	53
II.2.1.2. Saflık Tayini	53
II.2.1.2.1. İnce Tabaka Kromatog- rafisi (ITK)	53
II.2.1.2.1.1. ITK'de Asetaminofenin Teşhisi	53
II.2.1.2.1.2. Parçalanma Ürününün (p-aminofenol) Teşhisi:	54
II.2.1.2.2. Infra Red (IR) Analizi :	54
II.2.1.2.3. Erime Derecesi	54
II.2.1.2.4. İyonizasyon Sabitesi (pK_a)	55
II.2.1.3. Asetaminofenin Spektros- kopik Özellikleri	56
II.2.1.3.1. Infra Red (IR) Spektrumu	56
II.2.1.3.2. Ultra Viole (IR) Spektrumu	56
III.2.1.3.3. Miktar Tayini	57
II.2.1.3.4. Standart Eğri	57
II.2.2. Piyasa Tabletlerinde Aseta- minofenin Yanında Mevcut Etken Maddelerin İnce Tabaka Kromatografisi ile Teşhisi ..	58
II.2.2.1. Etken Maddelerin Teşhisi ..	58
II.2.2.2. Asetaminofen Tabletlerinde p-aminofenol Kontrolü.....	59

II.2.3. Piyasa Tabletleri Üzerinde	
Çalışmalar	59
II.2.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü ..	60
II.2.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü ..	60
II.2.3.3. Sertlik Kontrolü	60
II.2.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü:	60
II.2.3.5. Dağılma Kontrolü	60
II.2.3.6. Çözünme Hızı Tayini	60
II.2.3.6.1. Çözünme Ortamı	61
II.2.3.6.2. Kullanılan Yöntem	61
II.2.3.6.3. Deneyin Yapılışı	64
II.2.3.6.4. Verilerin Gösterilişi ...	66
II.2.3.6.5. Genel İstatistik	
Bilgiler	68
II.2.3.6.5.1. Doğrusallıktan Ayrılış	
Önem Kontrolü	68
II.2.3.6.5.2. Regresyon Analizi	69
II.2.3.6.5.3. Mann-Whitney U Testi ..	72
II.2.3.6.5.4. Kruskal-Wallis Varyans	
Analizi	72
III - BULGULAR	73
III.1. Asetaminofen Üzerinde Çalışmalar :	73
III.1.1. Saflık Tayini	73
III.1.1.1. İnce Tabaka Kromatog-	
rafisi ile Tayin.....	73

III.1.1.2. Erime Derecesi Tayini :	76
III.1.1.3. İyonizasyon Sabiti (pK _a) Tayini	76
III.1.2. Spektrofotometrik Özellikleri	76
III.1.2.1. Infra Red (IR) Analizi:	76
III.1.2.2. Ultra Viole (UV) Analizi	76
III.1.2.2.1. Standart Eğri	80
III.2. Piyasadan Toplanan Asetaminofen Tabletlerinde Yapılan İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları	80
III.2.1. Tabletlerde Bulunan Etken Madde Miktarının Saptanması	80
III.2.2. Asetaminofen Tabletlerinde p-aminofenol Aranması.....	91
III.2.3. Tablet Kontrolleri	94
III.2.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü	94
III.2.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü	95
III.2.3.3. Sertlik Kontrolü	96
III.2.3.4. Ufalanma-Aşınma Kontrolü	96
III.2.3.5. Dağılma Zamanı Kontrolü:	96
III.2.3.6. Miktar Tayini	96
III.2.3.7. Çözünme Hızı Tayini	99
III.2.3.7.1. Çözünme Hızı	99
III.2.3.7.2. Çözünme Hızı Kinetiği.:	106
III.2.3.7.3. İstatistiksel Değer- lendirme	107

IV. TARTIŞMA	120
IV.1. Piyasadan Toplanan Tabletlerde Aseta- minofenin Dayanıklılığının Değerlen- dirilmesi	121
IV.2. Piyasadan Toplanan Tabletlerde Fiziksel Tayin Sonuçlarının Değerlendirilmesi....	121
IV.2.1. Kalınlık Tayini	121
IV.2.2. Sertlik Tayini	122
IV.2.3. Ufalanma-Aşınma Tayini	123
IV.2.4. Dağılma Zamanı Tayini	124
IV.2.5. Ağırlık Sapması Tayini	125
IV.2.6. İn Vitro Çözünme Hızı Tayini	125
V. ÖZET	128
SUMMARY	130
KAYNAKLAR	132

GİRİŞ ve AMAÇ

Tabletlerin ilaç şekli olarak kullanılması bin yılı aşkın bir zamandır süregelen bir durumdur (1,2). Ancak, tabletlerin resmi olarak ilk defa U.S.P. IX'a (3) girmiş olduğu görülmektedir.

U.S.P. XVIII (4) tabletleri şöyle tarif eder:

" Tabletler, tedavi edici maddeleri içeren katı ilaç şekilleri olup, uygun dolgu maddeleri olsun veya olmasın, sıkıştırma ile veya kalıba dökülerek hazırlanırlar. Basınçla hazırlanan tabletler genellikle endüstriyel seviyede hazırlanırlar, kalıba dökülen tabletler ise, genellikle küçük işlemlerle elde edilirler.

1943'de William - Brockedon kalıplarda basınçla kalem kurşunu, pastiller, haplar biçimlendirerek bunların patent hakkına sahip olmuştur. Brockedon öncelikle kurşun kalemlerde kullanmak için grafiti sıkıştırmıştır. Bu, aslında tablet makinalarının ve basılmış tabletlerin hazırlanma ve geliştirilmesinde temel teşkil etmiştir.

Daha sonraki gelişmeler basınçla hazırlanan tabletlerin taşıdığı ilaçların tedavi edici özelliklerinin değişmediğini kabul ettirmiştir (5).

Tabletlerin büyük çoğunluğu oral yolla sistemik etki elde etmek amacı ile uygulandığı gibi lokal etki elde etmek amacı ile de kullanılırlar. Her iki halde de hem

normal hem de patolojik durumlarda mide - barsak kanalının anatomi ve fizyolojisinin bilinmesi büyük önem taşır.

Bu çalışmanın amacı, aspirine hassas kişiler tarafından aynı farmakolojik etkiyi sağlamak üzere rahatlıkla kullanılan Asetaminofenin (Parasetamol); Türk ilaç piyasasında mevcut değişik ilaç firmalarınınca pazarlanmış Asetaminofen içeren farklı formülasyonlarındaki tabletlerinden,

- 1 - Bu etken maddenin tabletteki diğer etken maddelerden ayrılması,
- 2 - Kalitatif ve kantitatif tayin yöntemlerinin şartlarımıza uygun hale getirilmesi,
- 3 - İlaç ve ilaç şekli olarak seçilen tabletlerinin kalite kontrollerinin yapılması,
- 4 - Tabletlerden asetaminofenin salıverilmesinin in vitro olarak incelenmesi,
- 5 - Değişik formüllerin karşılaştırılması ile daha sonra yapılması düşünülen in vivo deneylere temel olabilecek bilgilerin elde edilmesidir.

I. TABLETLER

I.1. Tabletlerin Tanımı ve Genel Bilgiler

Tabletler, tedavi edici özelliği olan maddelerin kalıplarda sıkıştırılması veya kalıba dökülmesi ile hazırlanan ilaç şekilleridir. Biçimleri değişik olmakla beraber, en alışılmış olanı disk şeklinde, yassı ve yuvarlak olanlardır. Genellikle ağırlıkları farklıdır, fakat ağızdan kullanılanlar 0.06 gram ile 0.6 gram arasındadırlar (6).

İmalatları için kullanılan yöntem ayırdedilmeksizin elde edilen tabletlerde aranılan bazı özellikler vardır. Bu özellikleri aşağıdaki gibi sıralanabilir (7).

- 1 - Tabletler, imalat, paketlenme, nakletme ve kullanma boyunca el ile dokunmaya, aşınmaya karşı yeter derecede dayanıklı ve sağlam olmalıdır. Bu özellik, sertlik ve ufalanma - aşınma ile ölçülür.
- 2 - Tablet içindeki ilaçtan yararlanılabilirdir. Bu özellik, dağılıma ve çözünme testleri ile gözlenir.
- 3 - Her bir tabletin içerdiği ilaç ve tablet ağırlıkları tekdüze olmalıdır. Bunlar ise ağırlık sapması ve miktar tayini ile ölçülür.

Bugün kullanılan ilaç şekillerinin yaklaşık olarak % 40'ını tabletler oluşturur. Tabletlerin gerek doktor ve gerek hastalar tarafından bu kadar tutulmasının nedenleri; etken maddenin daha hassas ve kolay bir şekilde hastaya

verilebilmesi, sıkıştırılmış olduklarından az yer kaplamaları, belirli bir sertlikleri olduğundan diğer ilaç şekillerine göre daha dayanıklı olmaları, etken maddelerin bu ilaç şekillerinde daha dayanıklı olmaları ve suda çözünsün veya çözünmesin herhangi bir etken maddenin bu ilaç şekli halinde verilebilmesidir (8).

I.1.1. Tabletlerin Sınıflandırılması

Tabletler, kullanma amaçlarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilirler (9).

I.1.1.1. Ağız Yolu ile Kullanılan Tabletler

Bu tabletler; yutulacak tabletler, dilaltı ve yanak arasında tutulacak tabletler, çiğnenecek ve emilecek tabletler olmak üzere üç grupta toplanabilir.

I.1.1.1.1. Yutulacak Tabletler

Tozlar, kristaller veya granülelerin yalnız veya bağlayıcılar, dağıtıcılar, kaydırıcılar, dolgu maddeleri ve birçok durumda renklendiricilerle kombinasyonundan yapılırlar (10). Sıkıştırılmış kaplı tabletler, tabakalı tabletler, effervesan tabletler bu gruba girerler.

I.1.1.1.2. Dilaltı ve Yanak Arasında Tutulacak Tabletler

Yutulacak tabletler, alındıklarından sonra aktif maddeleri mide-barsak kanalından emilir. Bazı aktif maddeler

ise mide-barsak kanalından kolaylıkla emilemez veya etkisiz hale geldikleri halde ağız mukozasından doğrudan doğruya emilebilirler. Bu tabletler dilaltına (sublingual) veya yanak kenarına (buccal) veya dudak ile dişeti arasına yerleştirilerek kullanılırlar. Nitrogliserin ve mannitol heksanitrat tabletleri birer örnektirler (7,10,11).

I.1.1.1.3. Çiğnenecek - Emilecek Tabletler

Çiğnenecek tabletler, tabletleri bütün olarak yutmakta güçlük çeken kişiler için veya tabletleri su ile yutmayı henüz öğrenememiş kişiler (çocuklar) için tercih edilir (11).

Ağızda çiğnenmeden, uzun süre emilerek kullanılan ilaç şekillerine ise pastil denir. Vitamin, antibiyotik, antiseptik, antihistaminik, analjezik, lokal anestezi ilaçları içerirler. En çok yassı, yuvarlak, sekiz kenarlı ve bikonveks (iki tarafı tümsekli) şekildedirler. Kısa çubuk veya silindir şeklinde olanlara Basilli denir. Şeker ve zamlı sıvağlarla, jelatin ve gliserin sıvağı ile hazırlanırlar (7,9).

I.1.1.2. İmplantasyon İçin Kullanılanlar

Küçük, ince ve çoğunlukla oval, nadiren çubuk şeklinde ve bazen steril olarak hazırlanmış tabletlerdir. Deri altına konarak kullanılanları vardır. Deri altına konacak olanlar çoğu kez hormonlar için hazırlanırlar. Bu şe-

kilde yavaş yavaş kana geçmeleri sağlanmış olur (9,11).

Örnek olarak testesteron pelletleri verilebilir.

I.1.1.3. Vaginal ve Rektal Yol İçin Kullanılanlar

Çoğunlukla oval şekilde olup antibiyotik, antiparaziter ve antiseptik ilaçları içerirler. Rektum ve vajen bol sıvılı bir ortam olmadığı için nemli bir ortamda bile dağılabilecek özellikte olmaları istenir.

I.1.1.4. Çözelti Hazırlamak İçin Kullanılan Tabletler

Bu tabletler aseptik hazırlanmalı ve steril olmalıdır. Küçük, ince ve çoğunlukla oval şekildedirler. Hiperdermik çözeltiler için kullanılan tabletlerdir. Kalıplara dökülerek hazırlanırlar (9,10).

I.1.2. Tablet Hazırlama Yöntemleri

I.1.2.1. Sıkıştırılmış Tabletlerin Hazırlanması

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

I.1.2.1.1. Yaş Usul ile Granülasyonu Takiben Tablet

Hazırlama

Yaş usul ile granülasyonda ;dolgu, bağlayıcı,dağıtıcı, adsorban ve kaydırıcı maddelerden yararlanılır.

İşlem basamakları, tartılan maddelerin karıştırılması, bağlayıcı maddeler yardımı ile granüle haline getirilmesi, nemli kütlenin elekten geçirilmesi, genellikle 55°C'yi aşmayan ısıda kurutulması, kuru kütlenin elekten geçirilmesi, kaydırıcı ilavesi ve tabletin basılması olarak sıralanabilir(7).

I.1.2.1.2. Kuru Granülasyon ile Tablet Hazırlama

Kuru granülasyon ile tablet basımının esası, bağlayıcı maddeler ve ısı kullanılmadan toz karışımlarının sıkıştırılarak granüle haline getirilmesidir. Eğer ilaç, sulu ortamda ve kurutma sırasında artan ısıya dayanıksız ise ve partiküllerin taşıdığı elektrik yükleri nedeni ile normal basınçlı tablet makinelerinde basılmasında zorluklarla karşılaşılıyor ise kuru granülasyondan yararlanılır.

I.1.2.1.3. Direkt Basınçla Tablet Hazırlama

Aktif ve yardımcı maddelerin (dolgu, bağlayıcı ve kaydırıcı) karıştırılması ile elde edilen tozların direkt olarak basılması ile hazırlanır. Tozun sıkışabilmeye dayanıklı olmasına dikkat edilmelidir.

Bazı inorganik tuzlar (sodyum klorür, sodyum bromür, potasyum klorür); etüvde kurutulduktan sonra, aspirin, timol gibi maddeler, kaydırıcı ilavesinden sonra direkt basınç ile tablet haline getirilir.

I.1.2.2. Kalıba Dökülerek Hazırlama

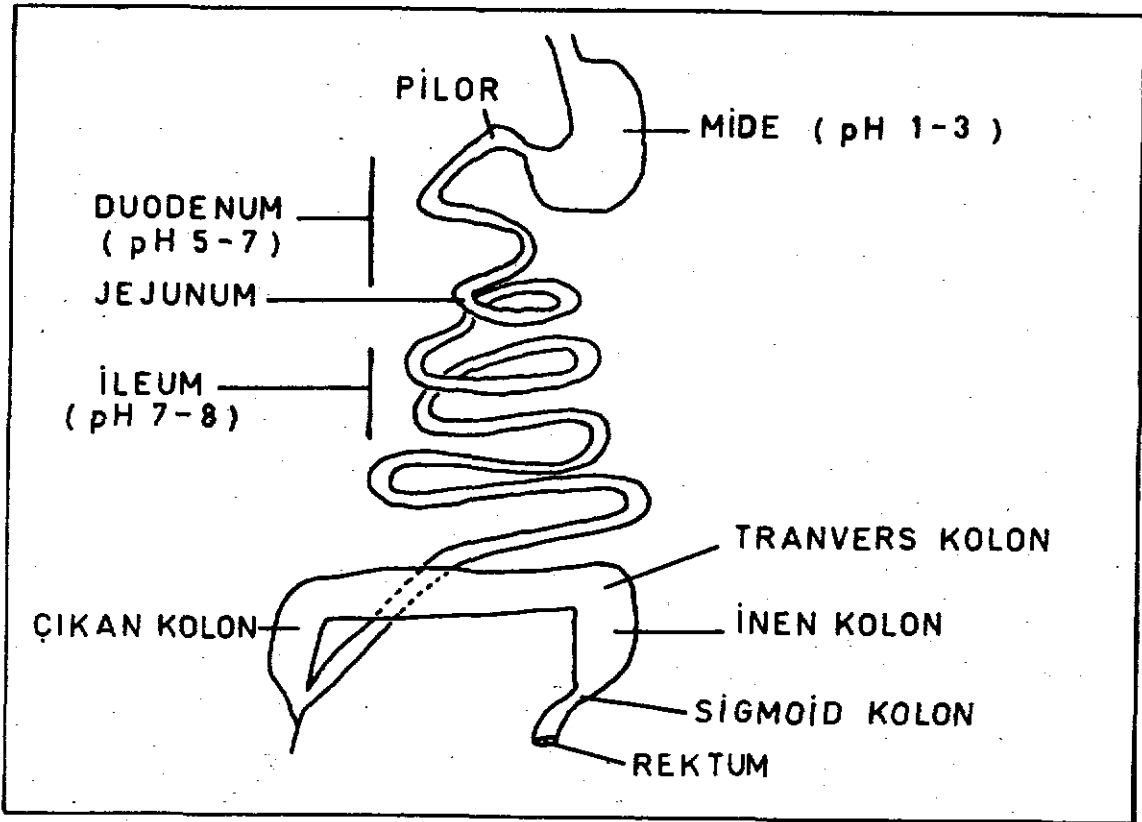
Aktif madde, dolgu maddeleri ile karıştırılıp bağlayıcılarla ıslatılır ve kalıbın üst kısmına konulduktan son-

ra deliklerine bastırılarak doldurulur ve üstleri pürüzsüz bir halde düzeltilir. Bir süre bekletildikten sonra üst kalıp alt kalıbın üzerine düzgün bir şekilde yerleştirilerek bastırılır ve çıkıntılarının deliklere tam girmesi sağlanarak, deliklerdeki tabletler dışarı itilir. Bir süre bekletilir ve sonra tabletler alınıp iyice kurutulur (7,9).

I.2. Mide - Barsak Kanalı

I.2.1. Anatomik ve Fizyolojik Yapısı

Mide-barsak kanalı (Şekil 1) besinleri emen, sindirim özsularını salgılayan uzun, içi boş, adaleli bir tüptür (16).



ŞEKİL : 1- MİDE-BARSAK KANALININ BASİTLEŞTİRİLMİŞ ŞEKLİ (12-15)

Mide, ince barsak , kalın barsak olmak üzere üç anatomik bölge içerir. İnce barsak da kendi arasında duodenum, jejunum ve ileum olmak üzere üç bölgeden oluşur. Bu bölgeler salgıları ve pH yönünden birbirinden farklılık gösterirler.

I.2.1.1. Mide

Mide, epigastrium, umbikal ve sol hipokondrium arasında yer alan asimetrik bir torbadır. Yiyecekler için depo vazifesi görür, hidroklorik asit ve pepsin enzimi salgılayarak sindirimlerine yardım eder (16). Mide pH'sı 1 - 3 arasında değişir.

I.2.1.2. İnce Barsak

Canlı organizmada ince barsak, yaklaşık olarak 22 cm uzunluğunda duodenum, 103 cm uzunluğunda jejunum ve 155 cm uzunluğunda ileumdan oluşan 4 cm çapında içi boş bir tüptür (15).

İnce barsağın göze çarpan en önemli anatomik özelliği, yaklaşık olarak 200 m^2 olan çok büyük yüzey alanının olmasıdır. Bu büyük epitel yüzey alanı villi ve mikrovilli denen, barsak mukozasından çıkan ve kıvrımlar oluşturan parmak şeklindeki çıkıntılardan oluşur (16,17):

İnce barsak pH'sı duodenumda yaklaşık olarak 5-7 arasında, ileumda ise 7-8 arasındadır.

I.2.1.3. Kalın Barsak

Kalın barsak yaklaşık olarak 110 cm uzunluğunda olup çekum, kolon ve rektumdan oluşmuştur (15,16). Normal kolon pH'sı 7.5 - 8 arasındadır.

I.2.2. Mide - Barsak Kanalından Emilme

Oral yolla kullanılan ilaçlar, kan dolaşımına geçmeden önce mide - barsak kanalı engelini aşmak zorundadırlar. Bu engel yarı geçirgen bir zarın özelliklerine sahip olup, lipoprotein yapısındadırlar (16).

İlaçların mide-barsak kanalından kan dolaşımına geçişleri çeşitli mekanizmalarla oluşur.

I.2.2.1. Pasif Difüzyon

İlaçların, daha yüksek konsantrasyonda buldukları bir bölgeden, daha düşük konsantrasyonda oldukları bölgeye doğru difüzyonu ile oluşur.

Difüzyon hızınının, zarın iki tarafı arasındaki ilaç konsantrasyonu farkıyla orantılı olduğunu belirleyen Fick'in birinci kanunu ile açıklanmaktadır (12,17).

$$-\frac{dc}{dt} = k \Delta C = k (C_1 - C_2) \quad \text{Eşitlik 1}$$

Eşitlik 1'de C_1 ve C_2 zarın iki tarafındaki ilaç konsantrasyonunu, k ise bir sabite olup ilacın difüzyon katsayısını, biyolojik zarın kalınlık ve alanını ve zarın

ilaç için geçirgenliğini içerir.

Birçok ilaç zayıf asit veya bazlardan oluşur ve genellikle iyonize olmamış kısım zarın lipid yapısında çözüldüğü için, ilacın pK_a 'sı ve absorpsiyon yöresinin pH 'sı ilacın emilmesini etkileyecektir.

I.2.2.2. Konvektif Transport

Konvektif transportta, ilaç molekülleri mide-barsak kanalı engelini gözeneklerinden geçerek, emilme yöresinde hareket eden sulu ortamda çözünür. Gözenekler, $7 - 10 \text{ \AA}$ çapında olduklarından, ancak küçük çaplı moleküller geçebilirler.

Transport hızı ; mide - barsak kanalı zarının iki tarafında bulunan konsantrasyon farkı, difüzyon yeteneği ve su emme hızı ile orantılıdır (17).

I.2.2.3. Aktif Transport

Mide - barsak kanalı zarında bulunan taşıyıcı aracılığı ile oluşur. Enerji gerektiren bir süreçtir. Olay, konsantrasyon farkının ters yönünde oluşur. Yani, ilaç daha küçük konsantrasyon alanından daha büyük konsantrasyon alanına taşınabilir. Eğer, taşınacak ilaç molekülleri, taşıyıcıdan daha fazla ise aktif transport doyurulabilir. Aynı taşıyıcının taşıdığı ilaçlar arasında yarışma vardır. Küçük konsantrasyonda ilaç birinci derece kinetiğine bağlı olarak taşınır, ilaç miktarı artırılınca doygunluğa erişileceğinden sıfır

derece kinetiğine bağlıdır (12,17).

I.2.2.4. Kolaylaştırılmış Transport

Özellikleri ve oluş mekanizması bakımından aktif transport gibidir. Aradaki fark, konsantrasyon farkına karşı oluşmaz.

I.2.2.5. İyon Çifti Transport

Kuaterner amonyum bileşikleri ve sülfonik asit gibi fizyolojik pH'da fazla iyonize olan bileşikler, mide-barsak kanalında varolan musin gibi maddelerle iyon çifti oluşturur. Bu nötral iyon çifti bileşikleri pasif difüzyon ile emilir (17).

I.2.2.6. Pinositosis

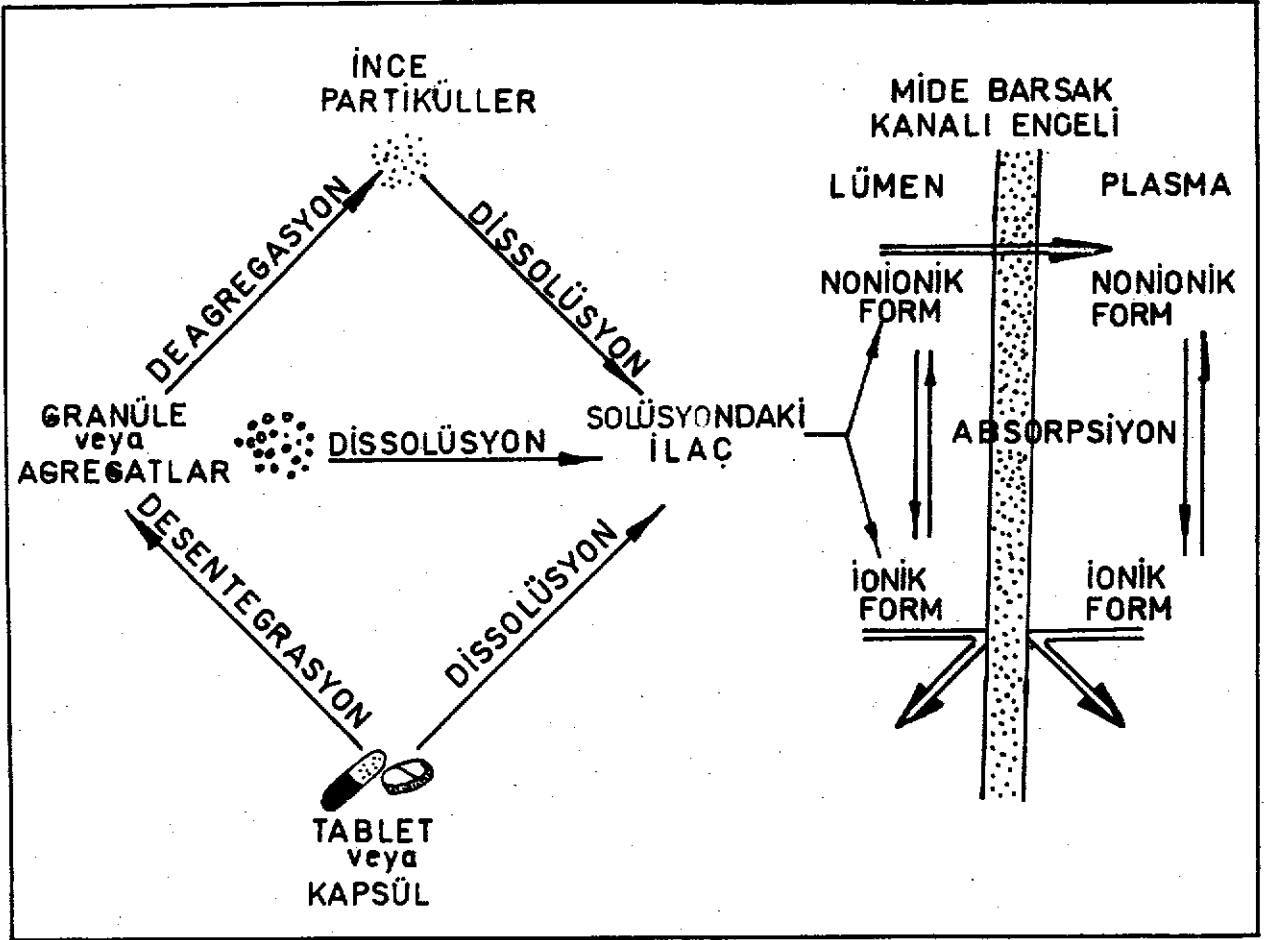
Yağ damlacıklarının veya katı partiküllerin emilmesidir. Mekanizması, bakterilerin alyuvarlar tarafından tutulması ve yok edilmesi ile karşılaştırılabilir (17).

I.2.3. Tabletlerin Emilmesi

Basınçla hazırlanan tabletler en çok kullanılan ilaç şekli olmakla beraber; ilacın yararlanımı konusunda etken ve yardımcı maddelerin özelliklerine ve kullanılan teknolojik yöntemlere bağlı olarak farklı problemler gösterir.

Tablette bulunan ilacın, mide-barsak sıvılarında çözünmesi sırasında karşılaşılan en önemli problem, tablet

imalinde kullanılan işlemler sonucu, etkili ilaç yüzeyindeki büyük azalmadır (12,18).



ŞEKİL : 2 - TABLET VEYA KAPSÜLÜN ORAL YOL İLE ALINMASINI TAKİBEN GEÇİRDİĞİ EVRELER (18).

Şekil 2'de tablet veya kapsül şeklinde bir ilacın oral uygulanmasını takiben geçirdiği evreler şematik olarak gösterilmiştir. Şekilde de görüldüğü gibi dağılma (desintegrasyon), çözünme (dissolüsyon) işlemine ve do-

layısıyla ilacın emilmesine (absorpsiyonuna) etki edebilir. Tabletten parçalanması ile oluşan parçacıkların, sıvılarla teması gelen yüzey alanının artması, çözünme hızını artırır.

Granülelerin yüzey alanı; tabletin yüzey alanından daha büyük olduğu halde, esas ilaç partiküllerinin yüzey alanından daha küçüktür.

Çözünme emilmeden önce olduğu için, çözünme hızını etkileyen herhangi bir faktör emilme hızını da etkileyecektir.

Diğer taraftan iyonizasyon; ilaçların canlıdaki lipid yapılı zarlardan geçişini azaltır, polar mide-barsak sıvılarında çözünme hızını artırır. Böylece çözünen ilacın büyük bir kısmı iyonize olurken, iyonik şekilden iyonize olmamış şekle tersine çevrilebilir değişim, hız sınırlayıcı basamak olmayacak kadar çabuktur.

I.3. Tabletlerde Yapılan Kontroller

Bir ilacın kalite kontrolü ; ilacı kullanacak olanlara güvenilir ve etkili bir ürün sağlamak ve piyasaya sunmak için yapılması gereken işlemlerin bütünüdür.

Tabletlerin istenilen özellikleri taşıyıp taşımadığının araştırılması için kalite kontrolleri ;

a - İmalat safhalarında

b - İmal edilmiş preparatta olmak üzere iki safhada yapılırlar (9).

İmalat safhasında yapılan kontrollerin amacı; alet ve makinelerin olduğu kadar, kullanılan toz ve granülelerin, istenilen fiziksel şartları, (karıştırma, elekten geçirme, granüle yapma gibi) imalatın her safhasında devam ettirip ettirmediğinin araştırılmasıdır.

İmal edilmiş tablette ise, farmakope standartlarına uygun tablet elde edilip edilmediğini araştırmak için kalite kontrolleri yapılır.

Bu çalışmada, asetaminofenin piyasa tabletleri incelendiğinden, doğal olarak ikinci tip (b) kalite kontrolleri uygulanmıştır. Aşağıda bu kontroller hakkında genel bilgi verilmiştir.

I.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

Tabletlerde çap ve kalınlık kontrolü kumpas veya mikrometre ile yapılır.

Tablet imali sırasında kalınlığın değişmesi; granülenin depodan akışının düzenli olmamasından veya granülelerin farklı büyüklükte olmalarından ileri gelir. Literatürde, tablet kalınlığı için $\% \pm 5$ sapmaya izin verildiği (10) ve çap/kalınlık oranının 4'e eşit olmasının araştırılması gerektiği belirtilmiştir (19).

B.P. 1973 (20), çapları 12.5 mm'yi aşan tabletler için $\% \pm 3$ sapmaya izin vermiştir.

I.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

T.F. 1974 ' de (21) ağırlık sapması kontrolü 20 tablet üzerinden, 20 tablet sağlanamazsa 10 tablet üzerinden yapılır. Kontrol edilecek tabletin önce 20 tanesinin (veya 10 tanesi) hepsi birden, daha sonra da teker teker tartılır. En fazla iki tabletin ağırlıklarında Tablo 1'de verilen A değerinden az sapma olmalı ve tabletlerin hiçbirisi B değerinden fazla sapma göstermemelidir.

TABLO 1. T.F. 1974'e GÖRE TABLETLERDE
AĞIRLIK SAPMA SINIRLARI

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

U.S.P. XIX (22) ve N.F. XIII (23) , T.F. 1974'e benzer şekilde ağırlık sapmasını 20 tablet üzerinden yapar. Tabletlerin hepsi birden tartılır, ortalama ağırlık hesaplanır, sonra tabletler teker teker tartılır. İki den fazla tablet Tablo 2 'de gösterilen yüzdeden fazla sapma göstermemeli , hiçbirisi bu yüzde değerinin 2 katından fazla sapma göstermemelidir.

TABLO 2. U.S.P. XIX ve N.F. XIII'e GÖRE

TABLETTERDE AĞIRLIK SAPMASI

Ortalama Ağırlık	Yüzde Sapma
130 mg veya daha az	10
130 mg - 324 mg	7.5
324 mg veya fazla	5

I.3.3. Sertlik Kontrolü

Sertlik, katı ilaç şekillerinin ambalajlama ile saklanmaları sırasında ve kullanılmadan önce dış etkenlerle ufalanma, aşınma ve kırılmaya karşı direncini gösteren fiziksel bir özelliktir (24). Tablete çap boyunca uygulandığında tam olarak kırılmasına neden olan sıkıştırma kuvveti olarak tanımlanabilir (13).

Tabletlerde sertlik kontrolü; basınç, yay ve ağırlık tatbiki prensiplerine dayanarak çalışan aletlerle yapılır (9). Bunlardan en çok kullanılanları Monsanto, Pfizer, Strong-Cobb, Erweka ve Heberlein sertlik tayini aletleridir (9,25).

Kullanılan ilk sertlik tayin aleti Monsanto (1936) tarafından yapılmıştır. Monsanto sertlik aletinde, tabletin kırılması için uygulanan kuvvet, bir yayın basıncı ile sağlanır (24,26). Ayarlanan yay; el ile uygulanan kuvvet sonucu dar uzun bir silindir içinde hareket eder, tabletin kırıldığı anda sarfedilen kuvvet kg cinsinden olup, okunan

en düşük hassasiyet 0.5 kg civarındadır.

Strong-Cobb sertlik aleti ise, Monsanto'nun kullanımından 15 yıl sonra geliştirilmiştir. Tabletın kırılması için uygulanan kuvvet bir hava pompası ile sağlanır. Kırılma kuvveti, aletin göstergesinden her inch karede kg hava basıncı olarak okunur. Bu yüzden, tabletlerde sertlik kontrolü için kullanılan diğer aletlerin göstergelerinden alınan değerler ile karşılaştırma olanağı yoktur. Hava silindirleri, kolaylıkla kirlenerek basınç silindirinin hareketine engel olduğundan sık sık kontrol edilip ayarlanmalıdır (27).

Pfizer sertlik testi aleti ise, daha hızlı, kolay ve güvenilir sonuçlar elde etmek için geliştirilmiştir (24). Aletin göstergesi, tabletin kırılması için gerekli kuvveti hem pound hem de kg cinsinden verir. Aletin emniyetli test kapasitesi 35 pounddur.

Erweka ve Heberlein sertlik tayin aletleri ise tabletin kırılmasını, asimetric bir denge koluyla sağlanan sıkıştırma ile tayin ederler (26).

Erweka sertlik tayin aletinde tabletin kırılmasını sağlayacak sıkıştırma kuvveti, otomatik olarak kendiliğinden duran bir elektrik motoru yardımı ile denge kolu boyunca hareket eden ağırlık yardımı ile sağlanır (25).

Heberlein, tablet için yatay dayanak yüzeyine sahiptir. Aletin sağ ve sol tarafı birer şaft ve işlem süresince tabletle temas eden dikdörtgen şeklinde örs içerir. Şaft, alet çerçevesi içinde ağırlık sarkacına bir dişli takımı

yardımı ile bağlanır. Uygulama sırasında tablet kırılana kadar, sarkacın yerini değiştirme derecesi aletin ön tarafında bulunan ve kilograma ayarlanmış göstergeden okunur. Aletin ayarlanması, sarkaca bağlı sol taraftaki şaft vidasına bağlanan makaradaki ağırlık yardımı ile yapılır (27).

I.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü

Sürtünme ve çarpma, tabletlerin aşınma veya kırılmasına neden olan kuvvetlerdir.

Smith (28) tarafından önerilen aşınma testinde, 20 tablet tartılır, kapalı bir cam kavanoza yerleştirilir, mekanik sallayıcı ile 15 dakika sallandıktan sonra tabletler tekrar tartılır. Ağırlık kaybı dayanıklılığın ölçütüdür.

1956'da Shafer ve ark. (28) tarafından önerilen Roche Friabilatörü ise tabletlerin ufalanma-aşınma kontrolleri için bugün endüstride en çok kullanılan alettir. İçinde palet gibi çıkıntılar bulunan davula benzer. Belli miktarda tartılan tabletler alete konur ve alet çalıştırılır. İşlem süresi 4 dakika veya 100 devirdir. Aletin kendi eksenini etrafında döndürülmesi sırasında tabletler her dönüşte 6 inch (15.24 cm) yükseklikten düşerek alttaki palete çarparlar. Bu durum tabletlerin aşınmasına neden olur. İşlem sonunda tabletler tekrar tartılır ve ilk ağırlıkları ile karşılaştırılır. Aşınma veya kırılmadan dolayı oluşan ağırlık kaybı tablet ufalanmasının ölçütüdür. Değer yüzde ile ifade edilir. Genellikle % 0.8 - 1 'den az kayıplar kabul

edilebilen bir aşınma ve ufalanmayı gösterir (11,28).

I.3.5. Dağılma Kontrolü

1936'da Berry (29), dağılmanın tabletteki ilaçların yararlanımında önemli bir faktör olabileceğini öne sürmüştür.

Bölüm I.2.3. Şekil 2'de açıklandığı gibi genellikle, tablettten aktif maddenin salıverilmesi, tabletin dağılması ve takiben de aktif maddenin çözünmesi olmak üzere iki ayrı aşamada olur.

Tablet sulu bir ortamla karşılaştığında; her iki süreç başladığı halde, genellikle aktif maddenin tamamı dağılma meydana gelinceye kadar çözünemez (21,32-34).

Farmakopeler tablet dağılmasını tanımlamış ve dağılma için 5-30 dakikalık süreler vermişlerdir (11).

T.F. 1974 (21), in vitro deneylerde dağılma testi için U.S.P. XVIII (4) 'de kayıtlı yöntemi kullanır. Teste tabi tutulan tabletlerin dağılma zamanı için T.F. 1974 (21) de özel başka bir kayıt yoksa tabletler 15 dakika içinde dağılmalıdır. Tabletlerden bir veya ikisi bu süre içinde dağılmazsa, test 12 tablet ile tekrarlanır, 18 tablettten en az 16 tanesi, 15 dakika içinde dağılmalıdır.

I.3.6. Çözünme Hızı Kontrolü

Bir ilaç oral yolla tablet veya kapsül gibi katı bir ilaç şekli halinde verildiğinde, emilme hızı ilacın absorp-

siyon yöresindeki sıvılarda çözünme hızı ile kontrol edilir (14).

Çözünme hızı; bütün emilme sürecinde hız sınırlayan basamak olduğundan, çözünme hızına etki eden faktörler emilmeye de etki edecektir (12,14,18,30). Çözünme hızının, emilmede hız sınırlayıcı basamak olup olmadığı aynı ilacı tablet ve çözelti halinde vererek saptanır. İlacın çözelti halinde emilme hızı katı şekle göre daha fazla ise çözünme hızının hız sınırlayıcı basamak olduğu anlaşılır (12,14,18,30). Bu yüzden ilacın çözünme hızının tayini önem kazanmış ve ilk defa resmi olarak U.S.P. XVIII (4)'de ve N.F.XIII (23)'de yer almıştır.

I.4. Çözünme Hızı

Bu başlık altında çözünme hızı kuramları, çözünme hızı tayin yöntemleri ve çözünme hızına etki eden faktörler incelenecektir.

I.4.1. Çözünme Hızı Kuramları

Bir maddenin bir sıvıda birim zaman içinde çözünebi- len miktarına c maddenin " Çözünme Hızı " , bir katının bi- rim yüzeyinden birim zamanda çözünerek sıvıya geçen miktarı- na c maddenin "İntrinsik Çözünme Hızı " denir (31). İntrin- sik çözünme hızı; ilacın yüzey alanı, esas itibarı ile, sa- bit kaldığında ve çözeltideki ilaç konsantrasyonu, doymuş çözeltisinin konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında çok

düşük olduğu zaman (ideal olarak doymuşluk konsantrasyonunun % 5-10'undan az) rahatlıkla tayin edilebilir (32).

Eşitlik 2'de verilen ve çözünen bir maddenin çözeltildeki difüzyon hızı ile ilgili olan kanun Fick tarafından 1855 'de bildirilmiş olup; birim yüzey alandan birim zamanda geçen madde miktarı olarak tanımlanır (33,34). Fick kanununda moleküler hareket hariç, sistemin sakin, sabit sıcaklıkta ve difüzyonun doğrusal olduğu varsayılmıştır.

$$\frac{ds}{dt} = - DA \frac{dc}{dt} \quad \text{Eşitlik 2}$$

Noyes-Whitney (35) kanunu ise katıların sıvılar içinde çözünme hızları ile ilgilidir. Araştırmacılar; benzoik asit ve kurşun klorürün su içindeki çözünme hızlarını dönen silindirlerde kantitatif olarak incelemiş, çözeltili belirli aralıklarla analiz etmişler ve aşağıdaki eşitliği ortaya koymuşlardır.

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

C_s = Maddenin çözünürlüğü veya doymuş çözeltilinin konsantrasyonu

C = t zamanı sonunda konsantrasyon

K = Sabite

Burada, doymuş çözeltilinin ara yüzeyde ince bir tabaka oluşturduğu ve gözlenen hızın, moleküllerin bu tabakadan esas çözeltiliye difüze oldukları hız olduğu varsayılmıştır.

Söz konusu tabakanın kalınlığı karıştırmanın şiddetine bağlıdır.

Daha sonraki çalışmalarda yüzey alanı da göz önünde tutularak Eşitlik 3, Eşitlik 4 şeklini almıştır.

$$\frac{dc}{dt} = k_1 S (C_s - C) \quad \text{Eşitlik 4}$$

S = Maddenin yüzey alanı

k_1 = Sabite ($k_1 = \frac{k}{s}$)

1904 yılında Nerst ve Brunner(36) eşitlik 4'deki sabite ile çözünen maddenin difüzyon katsayısı arasında bir ilişki kurmak amacı ile Fick'in difüzyon kanununu kullandılar.

$$k_1 = \frac{DA}{vh}$$

D = Difüzyon katsayısı

A = Çözünen yüzeyin alanı veya difüzyon tabakasının alanı

v = Çözelti hacmi

h = Difüzyon tabakasının kalınlığı

$$\frac{dc}{dt} = \frac{D \cdot s}{v \cdot h} (C_s - C) \quad \text{Eşitlik 5}$$

Hixson ve Crowell (33) Küp-kök kanununda çözünme hızının konsantrasyon ve yüzey alanına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre, bir katının çözünme

hızının tayininde en önemli faktörler ; konsantrasyon, yüzey alanı ve karıştırmadır. Karıştırma sabit tutulduğu takdirde, zamanın fonksiyonu olarak değişen yüzey alanı olacaktır.

Küp-kök kanunu genel olarak, ifade edildiği gibi, üç özel hal için basitleştirilmiştir.

a) Genel Durum

W_0 = Başlangıçtaki ($t = 0$ anında) kristalin ağırlığı

W = t anında kristalin ağırlığı

W_s = Sıcaklık, hacim gibi verilen şartlar altında sıvının doyması için gerekli katı maddenin ağırlığı

S = t zamanında kristalin yüzey alanı

v = Çözeltinin hacmi

d = Kristalin yoğunluğu olarak kabul edilmiştir.

Bu durumda, $\frac{dw}{dt}$ = çözünme hızı veya kristalin ağırlığını değiştirme hızı olacaktır. Bu şartlar altında eşitlik 6 yazılabilir.

$$\frac{dw}{dt} = -k_2 S (C_s - C) \quad \text{Eşitlik 6}$$

Eşitlikte ;

k_2 = Pozitif sabite

C = Çözeltinin t anındaki konsantrasyonu

C_s = Doygunluk konsantrasyonu

S = Uzun süre sabit değildir

Ayrıca, $W_0 - W = t$ zamanına kadar çözünen kristalin ağırlığı olduğundan;

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

$t = 0$ anında $C = 0$ 'dir, benzer şekilde ;

$$W_s / v = C_s \text{ 'dir.}$$

Bu değerler, eşitlik 6 'da yerine konulduğunda ;

$$v (dw/dt) = -k_2 S (W_s - W_0 + W) \text{ Eşitlik 7}$$

bulunur.

Kristal çözüldükçe; şeklinde hiçbir değişiklik olmaması sağlanırsa, katıların benzer geometrik özellikleri nedeniyle yüzey alanları, hacimlerinin $2/3$ kuvveti olarak değişir.

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

veya ;

$$W / d = v \text{ olduğundan ;}$$

$S = k_s W^{2/3}$ olur ki, burada k_s ; kristalin yoğunluk ve şekil sabitelerini içerir.

S ; eşitlik 7'de yerine konulduğunda ve kolaylık olsun diye $W_s - W_0 = g$ kabul edildiğinde ;

$$v (dw/dt) = -k_1 W^{2/3} (g + W) \text{ Eşitlik 8}$$

elde edilir.

Eşitlik 8'in yeniden düzenlenmesi ve integrasyonu aşağıdaki eşitliği verir.

$$v \int \frac{dw}{g W^{2/3} + W^{5/3}} = -k_1 \sqrt{dt} + C' \text{ Eşitlik 9}$$

Burada , C' integrasyon sabitidir.

$t = 0$, $W = W_0$, $C = 0$ olduğunda ; ve $g^{1/3} = a$,
 $W_0^{1/3} = b$, $W^{1/3} = x$ olarak yerine konulursa genel durum için söz konusu olan eşitlik elde edilir. Burada ilk ağırlık, doymuşluk için gerek duyulan miktardan büyük veya küçük alınmış, fakat eşit alınmamıştır. Yani $W_0 = W_s$ alınmamıştır.

$$k_1 t = \frac{v}{a^2} \left[\sqrt{3} \tan^{-1} \frac{2\sqrt{3} a (b-x)}{3 a^2 + (2 b-a)(2 x-a)} + 1.1513 \log \frac{(a+b)^2 (a^2 - ax + x^2)}{(a+x)^2 (a^2 - ab + b^2)} \right]$$

Eşitlik 10

Eşitlik 10'da ağırlığın küp-kökü ile t zamanı arasında bağıntı görülebilir. Diğerleri sabittir.

Daha sonra Parrott ve ark. (37), çözünen parçacıkların şeklini de göz önünde tutarak bu eşitliği biraz daha genişletmişlerdir.

$$k_a t = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad \text{Eşitlik 11}$$

k = Çözünme hızı sabiti

W_0 = Başlangıçtaki madde miktarı

W = t anındaki madde miktarı

t = Zaman

a = Çözünen parçacığın şekil faktörü

Çözünme hızı ile ilgili diğer bir teoriye göre Danckwerts (38) , katı sıvı ara yüzeyinde varolduğu düşünülen makroskopik çözücü paketlerinin difüzyon kanununa göre katıyı absorbe ettiklerini ve sürekli olarak çözücünün paketleri ile yer değiştirdiklerini öne sürmüştür. Bu modelle göre çözünme ;

$$G = \sqrt{S \cdot D} (C_s - C) \quad \text{Eşitlik 12}$$

olarak açıklanmıştır. Eşitlikte; G: birim yüzey alanda çözünme hızını, S: taze yüzey oluşma hızını ve D: katı moleküllerinin difüzyon katsayısını göstermektedir. C_s ve C ise çözünme ortamında katının, doymuş çözeltinin konsantrasyonu ve t zamanındaki konsantrasyonudur.

Langenbucher (39), önerdiği kolon yöntemi ile dağılmayan granülelerin çözünmesini incelemiş ve çözünmeyen madde miktarı ile t zamanı arasında;

$$\left(\frac{m_t}{m_0} \right)^{1/3} = 1 - \frac{t}{T} \quad \text{Eşitlik 13}$$

ilişkinini bulmuştur.

m_0 = Kolona konan ilaç miktarı

m_t = t anında çözünmeden kalmış ilaç miktarı

T = Çözünmenin tamamlanacağı süre

Eşitlik 13 , çözünmemiş ilaç yüzdesinin küp-kökü, zamana karşı grafiğe geçirildiğinde bir doğru elde edileceğini göstermektedir. t = 0 anında, $(m_t/m_0)^{1/3} = 1$ ile başlayan bu doğrunun eğimi $(- \frac{1}{T})$ olup, t = T anında zaman eksenini keser.

Langenbucher (39) , t zamanında kolondan çıkan elu-
atın konsantrasyonunu (C_t) ,

$$C_t = \left(\frac{3 m_0}{TQ} \right) \left(1 - \frac{t}{T} \right)^2 \quad \text{Eşitlik 14}$$

şeklinde göstermiştir. Burada ; Q , sıvının akış debisidir.
Diğer terimler, önceden açıklandığı gibidir.

En yüksek konsantrasyon ise, t = 0 anındaki C_0 olup,
aşağıda gösterildiği gibidir.

$$C_0 = \frac{3 m_0}{TQ} \quad \text{Eşitlik 15}$$

Ağabeyoğlu (40) tarafından yapılan diğer bir çalış-
mada, araştırmacı, çözünmeden kalan ilaç yüzdesinin küp-kö-
künü zamana karşı grafiğe geçirdiğinde, değerlerin parabo-
lik bir eğri verdiğini görmüş ve eşiklik 13'de gösterilen
t'nin üssünün 1'den farklı olması halinde, grafiğe geçiri-
len değerlerin bir doğru verebileceğini ileri sürerek Lan-
genbucher'in verdiği eşitlik 13 ;

$$\left(m/m_0 \right)^{1/3} = 1 - bt \quad \text{Eşitlik 16}$$

şeklinde ifade etmiş ve t'nin üssünün 1'den farklı olduğu
durumlarda, eşitlik 16 'yı ;

$$\left(m/m_0 \right)^{1/3} = 1 - (bt)^a \quad \text{Eşitlik 17}$$

olarak göstermiştir. Terimlerin yerleri değiştirilip her
iki tarafın doğal logaritması alınınca ;

$$\ln \left[1 - \left(\frac{m}{m_0} \right)^{1/3} \right] = a \ln t + a \ln b \quad \text{Eşitlik 18}$$

elde edileceğini ;

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

olarak alındığında eşitliğin ;

$$y = ax + a \ln b$$

Eşitlik 19

şeklini alacağını göstermiştir ki, bu da bir doğrudur. Eşitlikteki a değeri, doğrunun eğimini verirken, ordinatı kestiği noktadan b 'nin hesaplanacağı belirtilmiştir.

İlaç katı bir matris içinde dağıtıldığında ilacın salınma mekanizması Higuchi (41) tarafından incelenmiştir. Bu araştırmacıya göre iki geometrik sistem düşünülebilir ;

- a) Düz yüzeyden tek yönlü süzülme
- b) Küresel pelletten üç boyutlu süzülme

Bu sistemlerden salınma ,

- a) İlacın, homojen matristen basit difüzyonel işlemle süzülmesi
- b) İlacın, matris fazın gözeneklerinden, çatlaklarından ve granüleler arası alandan girebilen sıvıya süzülmesi olmak üzere iki mekanizma ile açıklanabilir.

Homojen matrisli düz yüzeyden salınan ilaç miktarı,

$$Q = \sqrt{Dt (2A - C_s) C_s} \quad \text{Eşitlik 20}$$

olarak gösterilebilir.

Q = Birim yüzeyden t zaman sonra salıverilen ilaç miktarı

D = Homojen matris ortamında ilacın difüzyon yeteneği

A = Matriste birim hacimde bulunan ilaç miktarı

C_s = İlacın matris maddesinde çözünürlüğü

Eğer, matris heterojense ve difüzyon, granüllerler arası gözeneklerden oluşuyorsa, salınma mekanizmasının aşağıdaki eşitliğe göre olduğu düşünülmüştür.

$$Q = \sqrt{\frac{D \epsilon}{\tau} (2A - \epsilon C_s) C_s t} \quad \text{Eşitlik 21}$$

Q = Birim yüzeyden t zaman sonra salıverilen ilaç miktarı

D = İlacın, nüfuz eden sıvıda difüzyon katsayısı

ϵ = Matrisin gözenekliliği

τ = Matris içindeki kılcal sistemin eğri büğrülük (=tortuosity) faktörü (Yaklaşık değeri 3 olarak verilmiştir).

A = Matriste birim hacimde bulunan ilaç miktarı

C_s = İlacın, nüfuz eden sıvıda çözünürlüğü

Higuchi (41), küresel pellete sahip homojen matristen salınmayı ise eşitlik 22 ile gösterilmiştir.

$$1 - 3 \left(\frac{a'}{a_0} \right)^2 + 2 \left(\frac{a'}{a_0} \right)^3 = \frac{6 DC_s}{A a_0^2} = Bt$$

Eşitlik 22

a_0 = Pelletin yarıçapı

a = Herhangi bir t anında henüz pelletten dışarı çıkmamış olan etken maddenin bulunduğu alanın yarıçapı

Diğer değerler eşitlik 21'deki gibidir.

Yukarıda anlatılan kuramlardan başka tabletlerin çözünme hızı üzerine yapılan çalışmalarda sıfır ve birinci derece kinetiğinin uygulanması da yapılmıştır (42).

I.4.2. Deneysel Test Şartları

Deneysel test şartları seçilirken tekrarlanabilir olması ve in vivo şartlarla uyumsuzluk göstermemesi göz önüne alınmalıdır.

In vivo verilerle korelasyon, uygulanan çözünme testi için mutlaka istenir. Bu korelasyon, apaneyin kendisinden çok test ortamının ve çalkalama düzeninin en iyi şekilde seçilmesi ile sağlanır (43).

I.4.2.1. Çözünme Hızı Tayininde Kullanılan Ortamlar

Çözünme hızı tayininde kullanılan ortamlar fizyolojik şartlarla benzerlik göstermelidir. Enterik kaplı preparatlar hariç, dağılma ve çözünme midede oluşur (34). Bu yüzden çözünme ortamı olarak, çoğunlukla 0.1 N HCl veya yapay mide sıvısı kullanılır. Ancak, ilaçların büyük bir kısmı zayıf asit veya zayıf baz oldukları için çözünürlükleri göz önüne alınarak değişik pH'lardaki fosfat tamponla-

rının çözünme hızı tayininde kullanıldığı literatürlerde kayıtlıdır (43-45). Ayrıca, çözünme ortamına yüzey aktif madde ilavesi de çözünürlüğü arttırabilir (34,43). Teorik nedenlerden dolayı çözünme ortamı hacmi, sink şartları sağlayacak şekilde seçilir (43,46,47).

I.4.2.2. Karıştırıcı

Karıştırıcının şekil çapı ve büyüklüğü önemlidir. U.S.P. XVIII (4)'de tanımlanan dönen sepet, bugün birçok laboratuvarında kullanılır; 10 mesh veya 40 mesh delik büyüklüğünde paslanmaz çelik sepetten oluşur.

U.S.P. XX (48) 'de ise dönen sepet yanında paddle tipi bir karıştırıcı kayıtlıdır. Çalışmamızda da kullanılan bu karıştırıcının özelliklerinden Bölüm II.2.3.6.2 'de ayrıntılı olarak söz edilmiştir.

Karıştırma hızının seçimi çok önemlidir (34). Test süresini kısaltmak için testin hızlandırılması ve örneğin aşırı çalkalanmasından genel olarak kaçınılması bildirilmiştir (49). Levy (50), X-ışınları filmi ile insan midesinin normal kasılmaları boyunca mide muhtevasının karışmasının hafif (ılımlı) olduğunu göstermiştir. Bu nedenle, genellikle düşük karıştırma hızları tercih edilir.

I.4.3. Çözünme Hızı Tayin Yöntemleri

Tabletler ve kapsüller için çözünme testleri, fizyolojik şartlar altında farmasötik şekilden ürünün çözünme-

sinin ve salıverilme davranışının ne olabileceğine dair sınıflandırılmış bir ön bilgi verir. In vivo ilaç emiliminin, kinetik olarak çözünme/salıverilme işlemi ile kontrol edildiği durumlarda, bu testin ürünün kullanımı için uygunluğunu belirtmesi beklenir.

Çözünme hızını tayin etmek için kullanılan apaneylerde aranılan hususlar; apaneyin geometrik şekli, elde edilen sonuçların tekrarlanabilirliği, in vivo verilerle korelasyon kurulabilme imkanı vermesi, çözünme deneyi boyunca çözücünün berrak kalması ve gözle deneyin takibine olanak vermesi olmalıdır (44,51).

Çözünme işleminde karıştırma sistemleri, sıvının hareket tipine göre; doğal konveksiyon, zorlanmış konveksiyon, doğrusal akış ve dönen (türbülent) akış olmak üzere 4 grupta incelenebilir (52).

Çözünme hızı tayin yöntemlerinin sınıflandırılmasında karıştırma şekli ve şiddeti esas alınabildiği gibi, bu sınıflandırma sink veya non-sink koşullara göre de yapılabilir (53).

Çözünme hızı tayin yöntemlerini karıştırma ve sink koşullara göre sınıflayan Hersey (53), doğal konveksiyon yöntemlerinden solvometre (53), asılı pellet (54) ve statik disk (50) yöntemlerini non-sink şartlar; zorlanmış konveksiyon yöntemlerinden Wruble (53,55), beher (37,56,57), osilasyonlu tüp (50,58,59), dönen disk (60), çalkalayıcı (53), dönen şişe (Souder-Ellenbogen) (53,55), partikül büyüklüğü (61) yöntemlerini non-sink şartlar; adsorpsiyon (62), par-

tisyon (46) ve dializ (63) yöntemlerini ise sink şartlar altında gruplamıştır.

N.F. XIII (23) ve U.S.P. XVIII (4)'de yer alan, Searl ve Pernarowski (64) tarafından geliştirilen döner sepet (57,65-68) yöntemi ve sabit sepet, döner filtre (47,51,68) yöntemi çözünme hızını zorlanmış konveksiyon yöntemlerine göre tayin eder.

Sürekli akış (kolon) (39,69-71) ve esaslı beher yöntemine dayanan Poole'un paddle yöntemi (44,70,72,73), bugün çözünme hızını tayin etmek için çok kullanılan yöntemler arasında yer almaktadır.

U.S.P. XX (48) çözünme hızı tayini için 3 metod önermiştir. Bunlardan birincisi, U.S.P. XVIII (4)'de yer alan döner sepet metodudur. İkincisi çözünme kabı döner sepete benzeyen, ancak Poole'un (44,70,72,73) karıştırıcı içeren paddle metodudur. Üçüncüsü ise bazı farklılıkları olmakla beraber tablet dağılma testinde kullanılan apareyi içeren metodudur.

I.4.4. Çözünme Hızına Etki Eden Faktörler

Çözünme hızına etki eden faktörler; ilacın partikül büyüklüğü, difüzyon tabakasındaki çözünürlüğü, polimorf şekli, kompleks teşkili, yüzey etken maddeler, viskozite, çözünme ortamının sıcaklığı, karıştırma, farmasötik formülasyon faktörleri olarak gruplandırılabilir.

Eşitlik 5 incelendiğinde, bu faktörlerin ilacın yüzey alanını, doymuşluk konsantrasyonunu, difüzyon katsayısını, difüzyon tabakasının kalınlığını değiştirerek çözünme hızına etki ettikleri görülür (29,44).

I.4.4.1. Partikül Büyüklüğü

Partikül büyüklüğünün azalması, mide-barsak sıvılarıyla temas eden ilacın yüzey alanında artışa neden olacak, dolayısıyla çözünme hızında da bir artış oluşturacaktır. (14,18,29). Emilme işlemi, çözünme hızı ile sınırlı olduğu sürece, artan yüzey alanı biyoyararlanımda artışa neden olmaktadır. Griseofulvin buna klasik ve iyi bir örnektir (74). Ancak, mide pH'sında dayanıklı olmayan ilaçlar için partikül büyüklüğünü küçültmek sakıncalıdır. Zira, partikül büyüklüklerinin azaltılması çözünürlük hızı yanında parçalanma hızını da artırır (32).

I.4.4.2. Difüzyon Tabakasındaki Çözünürlük

İlaçların büyük çoğunluğu zayıf asid ve baz olduklarından, çevrelerinin pH'sını ayarlayarak total çözünürlükleri artırılabilir. Zayıf bir elektrolitin total çözünürlüğü (C_s), iyonize ve iyonize olmamış şekillerinin çözünürlükleri toplamına eşit olduğu için pH'daki herhangi bir değişiklik, mide-barsak sıvılarında çözünürlüğü geniş ölçüde artıracaktır.

ZZayıf bir asidin total çözünürlüğü (C_s),

$$C_s = [HA] + [A^-] \quad \text{Eşitlik 23}$$

şeklinde verilebilir.

$[HA]$ = İyonize olmamış asidin intrinsik çözünürlüğü

$[A^-]$ = Asit anyonunun konsantrasyonu

İyonize olmamış asidin intrinsik çözünürlüğü C_o ile, anyonun konsantrasyonu ise disosiyasyon sabiti ve C_o ile ifade edilebilir. Böylece zayıf bir asidin çözünürlüğü;

$$C_s = C_o + \frac{K_a C_o}{[H^+]} \quad \text{Eşitlik 24}$$

ile ve benzer şekilde zayıf bir bazın çözünürlüğü ;

$$C_s = C_o + \frac{C_o [H^+]}{K_a} \quad \text{Eşitlik 25}$$

şeklinde yazılabilir. Eşitlik 25 ve 26, Noyes-Whitney eşitliğinde yerine konursa;

Zayıf asitler için,

$$\frac{dc}{dt} = K' \left(C_o + \frac{K_a C_o}{[H^+]} \right)$$

veya ;

$$\frac{dc}{dt} = K' C_o \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{Eşitlik 26}$$

Zayıf bazlar için ;

$$\frac{dc}{dt} = K' C_0 \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad \text{Eşitlik 27}$$

bulunur.

Eşitlik 26 ve 27'de ifade edilen $K' = \frac{DS}{h}$ 'dir (11-13).

pH artması ile (H^+ azalması) zayıf bazların çözünme hızlarının azalacağı, zayıf asitlerin çözünme hızlarının artacağı eşitlik 26 ve 27'den çıkarılabilir. Diğer bir deyimle, zayıf bazların çözünme hızı mide sıvılarında optimum, zayıf asitlerin çözünme hızı ise minimumdur. Delayısıyla zayıf bir asidin çözünme hızı, çözünmemiş ilaç partikülleri mide-barsak kanalının daha alkali bölgelerine taşındıkça artacaktır (11,12,14,18,29).

Mide veya in vitro şartlarda kullanılan ortamın pH'sını artırarak; formülasyona tamponlayıcı maddeler ilave edilerek ve tuz şekilleri kullanılmak suretiyle zayıf asitlerin çözünürlükleri artırılabilir. Bunlardan en çok tercih edileni zayıf asidin tuz şeklini kullanmaktır (11,12-14,18). Tuzun kendisinin tampon gibi etkidiği ve bu yüzden difüzyon tabakasının pH'sını değiştirdiğine inanılmaktadır. Bunun için zayıf asidin potasyum, kalsiyum ve sodyum tuzları kullanılır. Aynı durum, zayıf bazların hidroklorik asit ve diğer kuvvetli asitlerle yaptıkları tuzlar için de geçerlidir.

I.4.4.3. Kristal Şekli - Polimorfizm

Bir çok ilaç, farklı kristal yapılarda, yani iki veya daha fazla kristal şeklinde bulunabilir. Bu özellik Polimorfizm olarak bilinir. Değişik polimorfik şekiller farklı X-ışını kırılması, infrared spektrum, yoğunluk, erime derecesi ve çözünürlük gösterirler. Çözünürlükleri farklı olduğundan intrinsik çözünme hızlarında da farklılıklar gösterirler. Bu sebepten, aynı ilacın bir polimorfu, diğer polimorfik şekillerine göre tedavide daha etkilidir. Genellikle herhangi bir sıcaklık ve basınçta bir polimorfik şekil dayanıklıdır. Diğer şekiller zamanla dayanıklı olan şekle dönebilirler. Bu dönüşüm, hızlı veya yavaş olur. Dayanıklı şekle dönüşen polimorf termodinamik olarak dayanıksızdır ve metastabl olarak bilinir. Dayanıklı polimorf, genellikle yüksek erime derecesi ve az çözünürlüğe sahiptir. Metastabl şekiller ise büyük çözünürlükleri ve çözünme hızları ile farmasötik preparatlarda tercih edilirler (11,14,18,75). Biyoyararlanımı artırmak için polimorfik şekillerin kullanılmasına örnek olarak kloramfenikol palmitat verilebilir (76).

Amorf Katılar - İlaçların kristal olmayan (amorf) şekilleri de mevcuttur. Amorf haldeki bir katı, genellikle kristal halden daha çok çözünebilir. Bu durum, muhtemelen kristal şekline nazaran moleküller arasında kuvvetli birleştirici bağların noksanlığındandır. Böyle bir etkinin

varlığı Mullins ve Macek (77) tarafından novobiosin üzerinde gösterilmiştir.

Solvatlar - Birçok ilaç çözücüsü ile birleşerek solvat olarak adlandırılan kristalleri oluşturur. Çözücü su ise, solvat şekli hidrat olarak adlandırılır (11,12,50). Bir solvatin çözünürlük ve çözünme hızı, ilacın solvat teşkil etmemiş şeklinden önemli farklılıklar gösterir.

I.4.4.4. Kompleks Teşkili

Kompleks teşkili; ilaçlarla, formülasyona ilave edilen maddeler arasında oluşabildiği gibi, ilaçlarla mide-barsak sıvılarında bulunan musin veya safra tuzları gibi bazı maddeler arasında da oluşabilir. Kompleks teşkili, iki madde arasında zayıf hidrojen bağlarının oluşması ile ortaya çıkabilir. İlaç komplekslerinin çözünürlük, molekül büyüklüğü, difüzyon yeteneği, yağ-su partisyon katsayısı; serbest şeklinden farklı olabilir. Bu özellikler birçok ilaç kompleksinin biyolojik engellerden geçememesine ve bu nedenle biyolojik aktivite göstermemesine neden olabilirler (11,14).

I.4.4.5. Yüzey Etken Maddeler

Yüzey etken maddeler, farmasötik preparatlarda kullanılan en önemli yardımcı maddelerdir. Bunun nedeni, molekülün hem hidrofobik (hidrokarbon zinciri) hem de hidrofilik (iyonize olabilen grup) kısımlar taşımasıdır. Bu kısımlar,

ilgi duydukları fazlara doğru ayrı ayrı dizilerek ilaç ile ortam arasındaki yüzey gerilimini düşürür ve ıslanmalarını sağlarlar. Böylece ilacın yüzey alanının ve dolayısıyla çözünme hızının artmasına neden olurlar.

I.4.4.6. Viskozite

Eşitlik 4 incelenirse, difüzyon katsayısının çözünme hızı üzerine etki eden faktörlerden olduğu görülebilir.

Çözünen molekül için difüzyon katsayısı eşitlik 28 ile ifade edilmiştir (34).

$$D = U.K.T.$$

Eşitlik 28

U = Akışkanlık (bir dyn'lik bir kuvvetle karşılaşıldığında kazanılan hız)

K = Boltzman sabiti

T = Mutlak sıcaklık

Molekülün küresel olduğu durumlarda, U Stokes kuvveti ile ($6\pi\eta r$) ifade edilmiştir.

$$U = \frac{1}{6\pi\eta r}$$

Eşitlik 29

U'nun değeri eşitlik 28'de yerine konursa;

$$D = \frac{KT}{6\pi\eta r}$$

Eşitlik 30

η = Çözünme ortamının viskozitesi

r = Molekülün çapı

Diğer değerler yukarıda ifade edildiği gibidir.

Eşitlik 4 ve 30 incelendiğinde, viskozitenin artması ile çözünme hızının azalacağı anlaşılmaktadır.

I.4.4.7. Çözünme Ortamının Sıcaklığı

Eşitlik 30'de ifade edildiği gibi çözünme ortamının sıcaklığının artması, difüzyon katsayısının artmasına neden olacak ve eşitlik 4'den görüleceği gibi çözünme hızında artma ile sonuçlanacaktır.

I.4.4.8. Karıştırma

Sıvıların karıştırılması hem dağılma hem de çözünmeleri üzerine etki eder. Bu yüzden karıştırma, çözünme hızı çalışmalarında önemli parametrelerden biridir.

Karıştırmaya ait durumlar, in vivo'ya benzer ise, in vitro çözünme testinden anlamlı sonuçlar çıkarılabilir(78).

Bazı araştırmacılar tarafından, reaksiyon hızı ile çözünme hızı arasında matematiksel bir bağıntı kurulmaya çalışılmıştır. Bunlardan birisi ;

$$V \propto (n)^x$$

Eşitlik 31

şeklinde ifade edilmiştir (33).

$$V = \text{Hız}$$

$$n = \text{rpm (dakikada dönüş sayısı)}$$

Diğer bir formül, Wurster ve Taylor (79) tarafından önerilmiştir.

$$K = a (N)^b$$

Eşitlik 32

K = Reaksiyon hızı

N = Karıştırma hızı

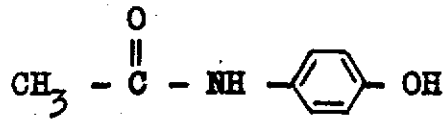
a ve b ise sabitedir.

Difüzyonun kontrol edilebildiği reaksiyonlarda b'nin değeri 1'dir. Ara yüzey reaksiyon hızı ile kontrol edilen reaksiyonlar için b'nin değeri sıfırdır.

Karıştırma şiddeti, kullanılan kabın geometrisine ve çözünme ortamının hacmine göre değişir.

I.5. Asetaminofen Hakkında Genel Bilgiler

Asetaminofen (U.S.P. XX) veya parasetamol (B.P.1973) N-asetil-p-aminofenol yapısında bir madde olup, kapalı formülü $C_8H_9NO_2$ 'dir. Açık formülü ise ;



Molekül ağırlığı 151, 16 (48,80,81) ve 151, 2 (20, 82,83) olarak bildirilmiştir. Kokusuz, beyaz ve acı lezzetli kristal bir tozdur.

Analjezik ve antipiretik etkisinden dolayı özellikle asetil salisilik aside duyarlı kimseler tarafından kullanılabilme avantajı olduğu ve ilacın yüksek dozunun fatal hepa-

totoksisite yaptığı bildirilmiştir (85).

I.5.1. Fiziksel Özellikleri

Asetaminofenin erime derecesinin 168 - 172 °C (20,23,48,83), sudaki doymuş çözeltisinin pH'sının 5.3-6.5 (22,23,81), pK_a değerinin ise aromatik hidroksil grubu nedeniyle 9.0-9.5 arasında olduğu tesbit edilmiştir (81,86).

Distile sudaki çözünürlüğü sıcaklığa bağlı olarak değişir. Tablo 3, değişik sıcaklıktaki distile su içinde asetaminofenin çözünürlüğünü vermektedir. Ayrıca, alkolde (% 95) 1/7 ; asetonda 1/13 ; kloroformda 1/50 ; metanolde 1/10 ; gliserolde 1/40 (a/a) oranında çözünür. (20,88). 37°C 'de pH 6 tampon çözeltisinde çözünürlüğü 23.8 mg.ml⁻¹ olarak bildirilmiştir (87).

Asetaminofenin metanoldeki çözeltisinin U.V.'de λ_{max} = 248 nm (88) , 249 nm (83); etanoldeki çözeltisinin λ_{max} = 250 nm (89) ; metanol - KOH çözeltisinin λ_{max} = 262 nm (88) ; metanol - HCl çözeltisindeki λ_{max} = 248 nm (88) ; sulu çözeltisinin λ_{max} = 242.5 nm (90) pH 5.8 fosfat tamponunda λ_{max} = 249 nm (91) olarak bildirilmiştir.

TABLO 3. ASETAMİNOFENİN DEĞİŞİK SICAKLIKTAKİ
DİSTİLE SUDA ÇÖZÜNÜRLÜĞÜ

Sıcaklık (°C)	Sudaki Çözünürlük (mg.ml ⁻¹)
20	11.1 (80)
	11.3 (81)
25	13.85 (81)
	14.3 (20,83)
37	20 (81)
100	50 (83,80)
	~ 52 (81)

I.5.2. Dayanıklılığı

Katı, saf asetaminofen 45°C'ye kadar ısıya çok dayanıklıdır. Nemli şartlarda para aminofenol verir. Bunun sonucunda rengi önce pembeden kahverengine, sonra da siyaha doğru değişebilir (81,92). Sulu çözeltileri ışığa dayanıklı (82) olduğu halde, asitler ve bazlar sulu çözeltilerinde hidrolizini katalize ederler (93). Maksimum dayanıklılığının pH 5 - 6 'da olduğu bildirilmiştir (93).

I.5.3. Tanınması

Ferriklorür çözeltisi ile karakteristik menekşe-mavi (20,23,48,83) ; dikromik asit çözeltisi ile çok yavaş olu-

şan viole renk verir ve böylece fenasetinden ayırdedilebilir. Çünkü, fenasetin aynı şartlarda kırmızı renk verir (20,48,83).

İnce tabaka kromatografisinde (ITK) Rf değerlerinden ve çeşitli reaktiflerle verdiği renk reaksiyonlarından faydalanılarak asetaminofenin ve parçalanma ürünü olan paraaminofenolün teşhisinin mümkün olduğu bildirilmiştir (94-98).

Asetaminofen , erime derecesi ve infrared spektrumundan da (83,99-102) tanınabilir.

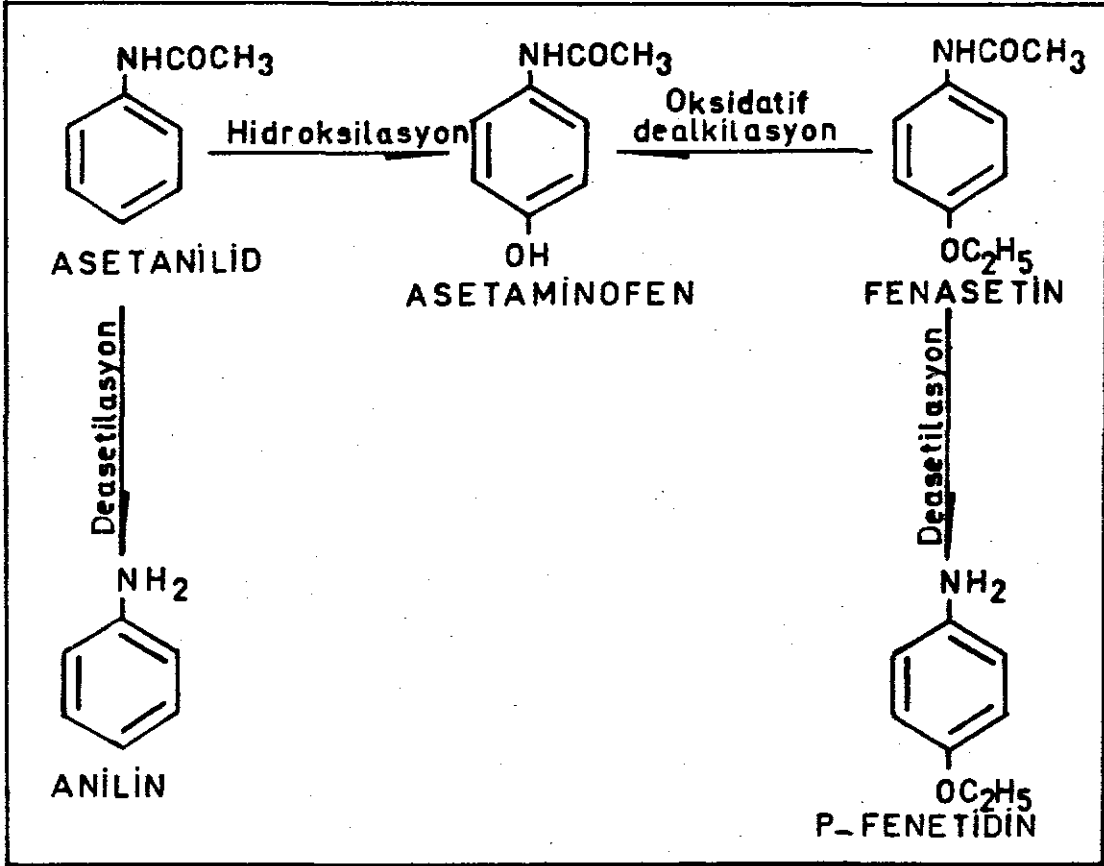
Preparatlarından, spektrofotometrik (20,23,48), potansiyometrik titrasyon (103) ve kolorimetrik (104-107) yöntemlerle miktar tayini yapılabildiği bildirilmiştir.

Asetaminofenin pK_a tayini spektrofotometrik veya potansiyometrik titrasyon ile yapılabilir.

I.5.4. Farmakolojik Özellikleri

Bir anilin türevi olan asetaminofenin antipiretik etkisi, aminobenzen yapısından ileri gelmektedir. Asetaminofen , antipiretik etkili asetanilid ve fenasetinin ana metaboliti olup (108,109), onların toksik metabolitleri olan anilin ve p-fenetidinden kurtulmuştur (109). Şekil 3'de p-aminofenolün başlıca türevleri gösterilmiştir (108).

Mide-barsak kanamasına neden olmadığından aspirin yerine tercih edilerek kullanıldığı bildirilmiştir (109).



ŞEKİL : 3 - BAŞLICA P - AMİNOFENOL TÜREVLERİ (108).

Bununla beraber yüksek dozlardaki asetaminofen aspirinden daha az tolere edilebildiğinden tehlikeli olabilir (85). Bazı araştırmacılar (110,111) asetaminofenin hem mideden hem de ince barsaktan emilebildiğini, bazıları ise (112) mideden çok az emildiğini bildirmişlerdir.

Asetaminofenin, karaciğerde metabolize edildiği, metabolik ürünlerinin böbreklerle atıldığı, atılma yarı ömrü sağlıklı insanlarda 2-4 saat olmakla beraber yüksek dozlar-

da alındığında veya karaciğer hastalarında yarı ömrünün uzadığı (85), % 55 - 75 'inin asetaminofen glukuronid, % 20-40'ının asetaminofen sülfat ve % 2-5'inin serbest asetaminofen olarak idrarla atıldığı bildirilmiştir (81).

II - DENEYSEL

II.1. Araç ve Gereçler

II.1.1. Kullanılan Maddeler

Asetaminofen (Parasetamol)	Merck
Silika jel G	Merck
Butil asetat	Riedel - de Haen
Kloroform	Merck
Formik asit	Riedel - de Haen
Fluoressein	Fluka
Etanol	T.C. Tekel İdaresi
Metanol	Merck
Morin	Fluka
Rodamin B	Merck
Potasyum ferrisiyanür	Riedel - de Haen
Ferri klorür	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Potasyum hidroksit	Merck
Oksalik asit dihidrat	Merck
Potasyum bromür	Merck
MN - Kieseljel G/UV ₂₅₄	Macherey Nagel
Aseton	Merck
Potasyum permanganat	Merck

Mersuronitrat	Merck
Iyot	Balmumcu
Karbontetraklorür	Merck
Fenolftalein	Merck
Silikajel HF	Merck
Metil etil keton	Riedel - de Haen
Asetik asit	Merck
p-dimetil aminobenzaldehit	R.S.M.H.E. (Standart)
Klorzoksazon	R.S.M.H.E. (Standart)
Fenobarbital	R.S.M.H.E. (Standart)
Kafein	Merck
Metilmelubrin	R.S.M.H.E. (Standart)
Mefenoksalon	R.S.M.H.E. (Standart)
Difenil karbazon	Merck
Kloramin-T	Merck
Butanol	Merck
Merküri klorür	Riedel - de Haen
Sodyum nitrit	Riedel - de Haen
Naftol-I	Merck
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck
Sodyum asetat	Merck
II.1.2. Kullanılan Aletler	
Spektrofotometre (IR)	Perkin Elmer, Model 457
Spektrofotometre (UV)	Bousch and Lomb, Spectronic 700 Beckman DB-GT

Kaydedici	Beckman 10" recorder
Spektrofotometre küveti	FISHER Brand 14-385 902 C, 282 QS 10 mm
Etüvler	Elektromag, Kofterman
Elektrikli hassas terazi	Mettler H 20
Termostat	Verstellbare Kontakt Thermometry
Erime derecesi tayin aygıtı	Thomas Hoover-Capillary melting points appara- tus
Kromatografi tankı	Camag
Flak çekme aleti	Unoplan,Shandon
pH metre	Corning Model 12 Corning Model 7 Beckman Zeromatic SS-3 NUVE MK 20 MAS Laborteknik
Manyetik karıştırıcı	Heidolph
Kumpas	NKS,Nippon Sokutei
Sertlik tayin aygıtı	Monsanto
Roche Friabilatör	Dener Fizik Aletleri İstanbul
U.S.P. Dağılma aygıtı	Dener Fizik Aletleri İstanbul
Mekanik Karıştırıcı	Heidolph

Termometre

JENAer GLASWERK

SCHOTT and GEN.Malnz.

Einbaulänge

150 mm 2427057

Zar filtre

Millipore^R-Type AA

0.80 μ m

Zar filtre tutucusu

Millipore-Swinnex 25

Hamilton enjektör

Unimetrics-Corporation

10 μ l

Santrifüj

HEFTICH ERA III

ITK için U.V. lambası

Universal U.V.

Lampe-CAMAG

Muttens-Schweiz

Çalkalayıcı

Gerhardt

II.1.3. Araştırma Konusu Asetaminofen İçeren Piyasa
Tabletleri

TABLO 4. ÇALIŞILAN PİYASA TABLETLERİ VE
İÇERDİKLERİ ETKEN MADDELER

Kod No	Etken Maddeler (mg/Tablet)	Seri No
A ₁	Asetaminofen 500	2 - 980
B ₁	Asetaminofen 500	80 C 13
C ₁	Asetaminofen 500	80 40 34
D ₁	Klorzoksazon 250 Asetaminofen 300	9 K 704/4
E ₁	Mefenoksalon 200 Asetaminofen 450	78 - 1
F ₁	Metilmelubrin 220 Asetaminofen 160 Kafein 30 Fenobarbital 15	11 912

II.2. Yöntem ve Deneyler

Araştırma 3 bölüm altında yürütülmüştür. Birinci bölüm asetaminofenin standardizasyonu için saflık, spektroskopik analiz ve miktar tayini çalışmalarını ; ikinci bölüm piyasadan toplanan tabletlerde etken maddelerin İTK ile ay-

rılma ve tesbitlerini ; üçüncü bölüm ise tabletlerde yapılan nitel kontrol ve tayinleri içermektedir.

II.2.1. Asetaminofenin Standardizasyonu

II.2.1.1. Erime Noktası Tayini

Ufak bir miktar asetaminofen, kapiller bir tüpe 2 - 4 mm yüksekliğinde sıkı bir sütun teşkil edecek şekilde yerleştirilmiş ve erime derecesi tayin aygıtı ile erime noktası tayin edilmiştir.

II.2.1.2. Saflık Tayini

Araştırmada kullanılan asetaminofenin saflığı aşağıdaki yöntemlerle incelenmiştir.

II.2.1.2.1. İnce Tabaka Kromatografisi (ITK)

II.2.1.2.1.1. ITK 'da Asetaminofenin Teşhisi

30 gram Silikajel G, 60 ml su ile karıştırıldıktan sonra 500 µm kalınlığında olacak şekilde 10 X 20 cm, 11 adet cam plağa yayılmış ve 120°C 'de 2 saat aktive edilmiştir. Su içinde % 0.1 asetaminofen çözeltisi plak üzerine tatbik edildikten sonra kurutulmuştur. Butil asetat-kloroform-% 85 formik asit (6:4:2) çözücü sisteminde 45 dakika sürükledikten sonra çözücünün uçması beklenmiş ve U.V. lambası altında 254 nm'de incelenerek Rf değerleri tesbit edilmiştir (Kromatogram 1). Fluoresseinin etanoldeki % 0.2 'lik çözel-

tisi, % 1 potasyum ferrisiyanür (suda) + % 2 ferriklorür (suda) çözeltisi ve etanolde % 0.1 morin çözeltisi ; asetaminofeni sürüklendiği yerde renklendirmek üzere kullanılmıştır. Kullanılan bu üç reaktiften ferrisiyanür + ferriklorür, asetaminofen ile mavi leke vermiş, diğerleri ile teşhis yapılamamıştır.

II.2.1.2.1.2. Parçalanma Ürününün (Paraaminofenol) Teşhisi

8 mg sodyum asetat 50 ml suda çözülmüş, üzerine 20 g silikajel HF ilave edilip, iyice çalkalandıktan sonra kromatografi plaklarına 500 µm kalınlığında yayılmıştır. Asetaminofenin alkoldeki çözeltisinden (200 mg.ml⁻¹) 50 µl ve p-aminofenolün alkoldeki çözeltisinden (50 mg.ml⁻¹) 50 µl tatbik edilmiştir. Yeni hazırlanmış metil etil keton - asetik asit (9:1) çözücü sisteminde sürüklenmiştir. % 1 hidroklorik asitli alkol içinde p-dimetil aminobenzaldehidin % 0.1'lik çözeltisinden püskürtülmüş ve 2 dakika sonra meydana gelen lekeler tesbit edilmiştir (Kromatogram 2).

II.2.1.2.2. Infra Red (IR) Analizi

Infra Red Spektrumu Bölüm II.2.1.3.1.'de anlatıldığı gibi çekilmiştir.

II.2.1.2.3. Erime Derecesi

Erime derecesi Bölüm II.2.1.1 'de anlatıldığı gibi tayin edilmiştir.

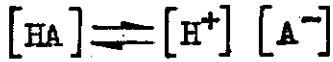
II.2.1.2.4. İyonizasyon Sabitesi (pK_a)

Bu çalışmada asetaminofenin pK_a tayini potansiyometrik titrasyon ile yapılmıştır (113).

0.05 M asetaminofen çözeltisi bir manyetik karıştırıcı ile devamlı karıştırılarak üzerine ilk uygulamada 0.5 ml, ikinci ve üçüncü uygulamalarda ise 0.1 ml'lik kısımlar halinde 0.1 N potasyum hidroksit ilavesiyle devamlı pH değerleri okunarak titre edilmiştir.

Okunan pH değerlerinden aşağıdaki eşitlikler yardımı ile pK_a değeri hesaplanmıştır.

Zayıf bir asidin iyonizasyonu ;



şeklinde verilmiştir.

Titrasyon sırasında ;

$$[HA] = \text{Asetaminofen konsantrasyonu} \quad \text{Potasyum hidroksit konsantrasyonu } [KOH]$$

$$[KOH] = \frac{V_B \times N_B}{V_A + V_B}$$

V_B = İlave edilen potasyum hidroksit çözeltisi

N_B = Potasyum hidroksit çözeltisinin normalitesi

V_A = Asetaminofen çözeltisinin hacmi

$$[A^-] = [KOH] \text{ 'dır.}$$

Verilen bilgilerden, pK_a 'ya geçmek için ;

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

şeklinde hesap yapılmıştır.

II.2.1.3. Asetaminofenin Spektroskopik Özellikleri

Bu bölümde asetaminofenin infra red (IR), ultraviole (UV) spektrumu incelenmiş ve kullanılacak miktar tayini yöntemi tesbit edilip, verilmiştir.

II.2.1.3.1. Infra Red (IR) Spektrumu

Asetaminofenin IR spektrumu, % 1 (a/a) potasyum bromür dispersiyonu ile hazırlanan tabletlerinin 4000-400 cm^{-1} arasında taranmasıyla çizilmiştir (Şekil 6.).

II.2.1.3.2. Ultra Virole (UV) Spektrumu

Asetaminofenin UV spektrumları ; su içinde % 0.1 (a/h), % 1 0.1 N hidroklorik asit içeren metanol içinde % 0.1 (a/h), % 1 0.1 N hidroklorik asit içeren su içinde % 0.1 (a/h) ve pH 5.8 fosfat tamponunda % 0.1 (a/h) konsantrasyonunda hazırlanan çözeltileri içinde 700 - 200 nm arasında alınmıştır. Değişik çözücüler içinde alınan spektrumlar genellikle 240-250 nm arasında λ_{max} 'lar vermiştir (Şekil 7,8).

II.2.1.3.3. Miktar Tayini

Preparatlarında asetaminofen miktar tayini, B.P.1973 (20)'de verilen yöntem modifiye edilerek ve her bir preparat için 6 tablet kullanılarak yapılmıştır.

B.P. 1973'de asetaminofen tabletlerinde miktar tayini için verilen yöntemdeki 0.1 N NaOH çözeltisi yerine çalışmalarımızda pH 5.8 fosfat tamponu (U.S.P. XVIII) kullanılmıştır. Modifikasyonun nedeni ; Bölüm II.2.3.6.3 'de de anlatıldığı gibi araştırma konusu asetaminofen tabletlerinin çözünme hızı tayininde, çözünme ortamı olarak pH 5.8 fosfat tamponu kullanılmış olmasıdır.

B.P. 1973'de verilen yöntem aşağıdaki şekilde uygulanmıştır.

Tablet tartılmış, toz edilmiş ve 0.075 gram asetaminofene eşdeğer miktarda toz alınarak üzerine 25 ml pH 5.8 fosfat tamponu ilave edilmiştir. Su ile 50 ml'ye seyreltilmiş, 15' çalkalanarak su ile 100 ml'ye tamamlanıp, tekrar çalkalandıktan sonra süzülmüştür. Süzüntüden 5 ml alınmış üzerine 5 ml pH 5.8 fosfat tamponu ilave edilip 50 ml'ye su ile seyreltilmiştir. 249 nm'de köre karşı absorbanları okunmuş, standart eğri yardımı ile tabletlerdeki asetaminofen miktarı hesaplanmıştır.

II.2.1.3.4. Standart Eğri

5 mg.ml⁻¹ konsantrasyondaki stok çözeltiden hareket-

le, 50 ml pH 5.8 fosfat tamponu içinde 1,2,4,6,8,10,12,14 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ konsantrasyonda çözeltiler hazırlanmıştır. Kör olarak pH 5.8 fosfat tamponu kullanılmış ve 249 nm'de absorbanları okunmuştur.

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

pH 5.8 fosfat tamponu içinde asetaminofenin standart eğrisi Şekil 9'de verilmiştir. Şekilde kayıtlı her değer 6 ölçümün ortalamasıdır.

II.2.2. Piyasa Tabletlerinde Asetaminofen Yanında Mevcut Etken Maddelerin İnce Tabaka Kromatografisi ile Teşhisi

II.2.2.1. Etken Maddelerin Tesbiti

Adı geçen tabletlerden A_1 , B_1 , C_1 kodlular terkiplerinde etken madde olarak sadece asetaminofen içerirken; D_1 , klorzoksazon ve asetaminofen; E_1 , Mefenoksalon ve asetaminofen; F_1 ise metilmelubrin, asetaminofen, kafein ve fenobarbital içermektedirler (Tablo 4).

Terkiplerdeki etken maddelerin İTK'de birbirinden ayrılması ve tesbiti için farklı 2 çözücü sistemi kullanılmıştır. Bunlar ;

1 - Butil asetat - Kloroform - % 85 Formik asit
(6:4:2)

2 - Aseton - Kloroform (1:9)

Adsorban olarak MN-Kieseljel G/UV₂₅₄ kullanılmıştır.

Bölüm II.2.1.3.1.1 'de bildirildiği şekilde çalışılarak 500 µm kalınlığında hazırlanan cam plaklar 120°C 'de 2 saat aktive edilmiştir. Tabletler toz edilmiş, elde edilen tozlar su ile ekstraksiyona tabi tutulmuş, ekstraktlar cam plaklara tatbik edilip, kurutulduktan sonra standartlara karşı sürüklenmiştir. Sürüklenme süreleri 45 dakika olarak sabit tutulmuştur. Maddeler önce U.V. lambasında 254 nm'de, sonra da uygun reaktifler püskürtülerek renk reaksiyonlarından tesbit edilmiştir.

Aynı işlem, tablet tozlarını etanol ile ekstraksiyona tabi tutulduktan sonra tekrarlanmıştır.

II.2.2.2. Tabletlerde Asetaminofenin Parçalanma Ürünü (p-aminofenol) Teşhisi

Bölüm II.2.1.2.1.2 ve 2.2.1'de anlatılan yöntemler kullanılarak paraaminofenol meydana gelip gelmediği araştırılmıştır.

II.2.3. Piyasa Tabletleri Üzerinde Çalışmalar

Bu kısımda; piyasadan temin edilen asetaminofen tabletlerinde çap-kalınlık, ağırlık sapması, ufalanma-aşınma, dağılma kontrolleri ve çözünme hızı tayin yöntemleri veril-

miştir.

II.2.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

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

II.2.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

T.F. 1974'e göre yapılmıştır.

II.2.3.3. Sertlik Kontrolü

T.F. 1974 ve diğer farmakopelerde sertlik kontrolü ile ilgili bir kayıt yoktur. Monsanto sertlik tayin aygıtı kullanılarak yapılmıştır.

II.2.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü

Belirli ağırlıkta tablet, Roche friabilatör'e konmuş, alet 4 dakika (= 100 devir) çalıştırıldıktan sonra durdurulmuştur. Tabletler tartılarak aradaki ağırlık farkının % 0.8 - 1 (a/a)'den fazla olup olmadığı araştırılmıştır.

II.2.3.5. Dağılma Kontrolü

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

II.2.3.6. Çözünme Hızı Tayini

Bir ilaç, oral yoldan tablet, kapsül veya süspansiyon şeklinde verildiğinde emilme hızı genellikle emilme böl-

gesindeki sıvılarda çözünme hızı tarafından kontrol edilmektedir. Bu yüzden çözünme hızı tayinleri önem kazanır.

II.2.3.6.1. Çözünme Ortamı

Asetaminofenin çözünme hızı tayininde U.S.P. XX Supp.2 'de (91) verilen pH 5.8 fosfat tamponu çözünme ortamı olarak kullanılmıştır.

II.2.3.6.2. Kullanılan Yöntem

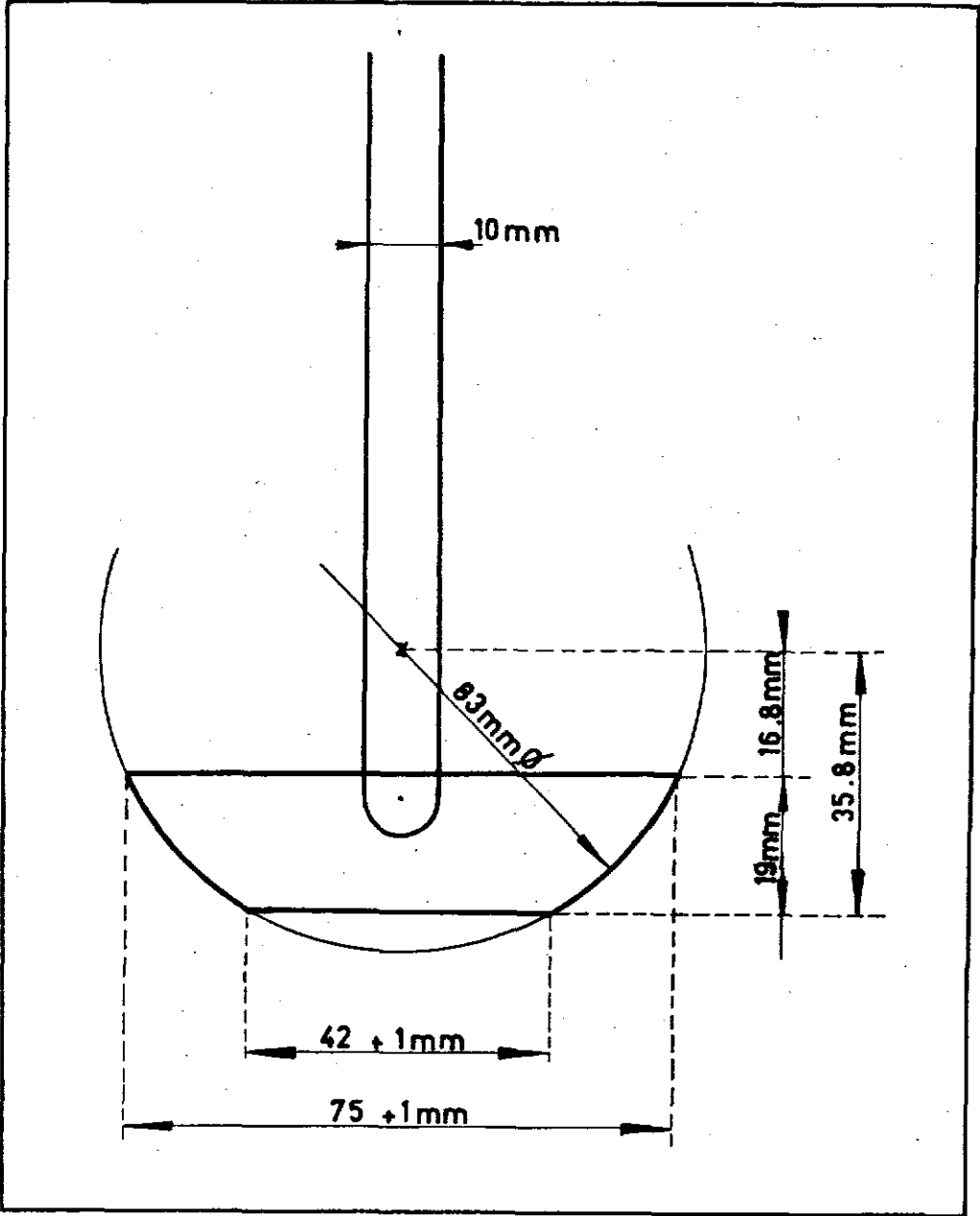
Asetaminofenin çözünme hızı tayini için FOOLE yöntemi kullanılmıştır (44,70,72,73).

Sistem paslanmaz çelik bir karıştırıcı ile jena camdan yapılmış üç boyunlu bir litrelik balondan oluşmaktadır.

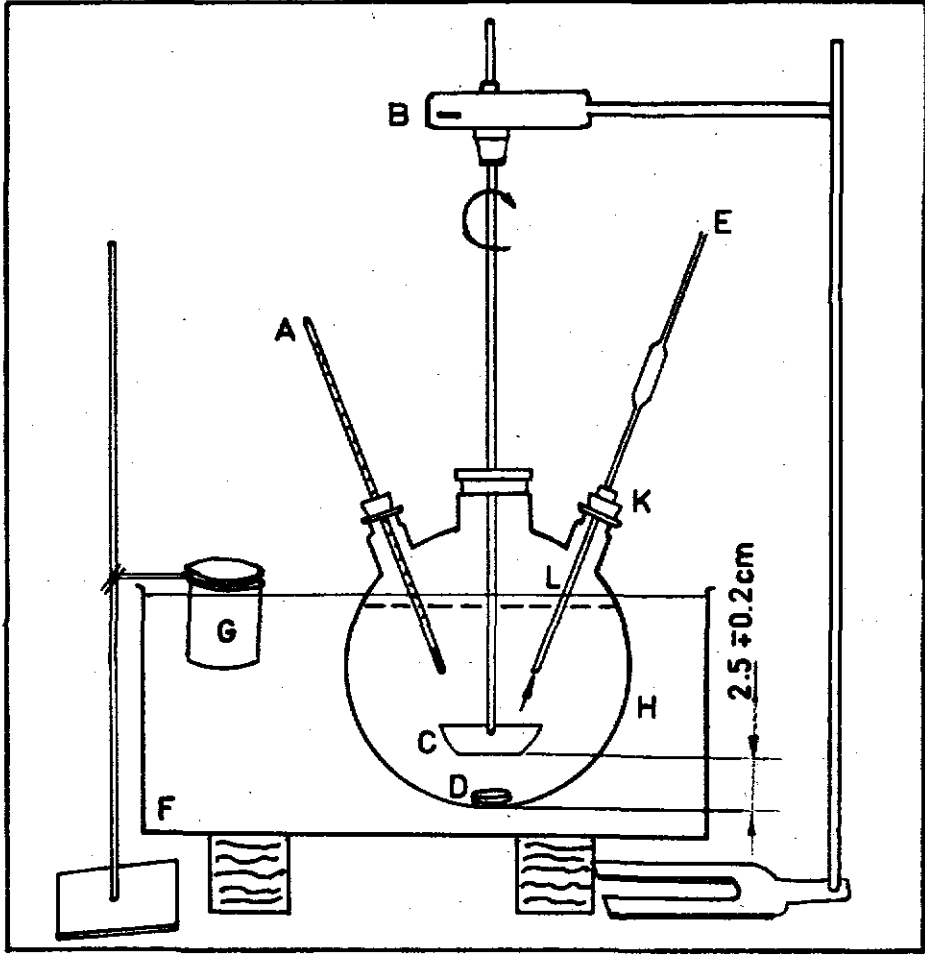
Karıştırıcı shaftı 10 ± 0.5 mm çapındadır ve alt kenarında 4.0 mm kalınlığında olan ve sıkı bir şekilde shafta bağlı ve herhangi bir yan çıkıntısı olmayan yassı bir kanat bulunur. Kanadın dış çizgilerini 83 mm çap kesitine sahip bir yarım dairenin birbirine paralel iki kirişi oluşturmaktadır. Bu çizgilerden altta olanın merkezden uzaklığı tam olarak 35.8 mm, üstte olanın ise 16.8 mm'dir. Buna göre kanadın yüksekliği tam 19 mm'dir. Üst giriş uzunluğu yaklaşık 75 ± 1 mm, alt giriş uzunluğu ise yaklaşık 42 ± 1 mm olmaktadır (43, 72,91). (Şekil 4).

Karıştırıcının alttaki 42 ± 1 mm uzunluğundaki kenarı, test kabının en derin noktasından 2.5 ± 0.2 cm yükseklikte olacak şekilde yerleştirilir. (Şekil.5).

Karıştırıcı, rotasyon hızı ayarlanabilen bir motora bağlıdır. Sıcaklığı ayarlanabilen bir su banyosu kullanılması, su seviyesinin en az çözünme sıvısı seviyesinde olması ve denge başlamadan önce çözünme sıvısı sıcaklığının istenen dereceye gelmesi sağlanmalıdır.



ŞEKİL : 4 - ÇÖZÜNME HIZININ SAPTANMASINDA KULLANILAN KARIŞTIRICININ GEOMETRİSİ



ŞEKİL : 5 - ÇÖZÜNME HIZININ SAPTANMASINDA KULLANILAN
FOOLE SİSTEMİ

- A = Çözünme ortamının sıcaklığını kontrol için kullanılan termometre
- B = Rotasyon hızı ayarlayabilen mekanik karıştırıcı
- C = Karıştırıcı ; D = Tablet ; E = Çözünme ortamından örnek almak için kullanılan bullu pipet
- F = Sıcaklığı ayarlanabilen termostatlı su banyosu
- G = Çözünme ortamından alınan örnek kadar, eksilen hacmi ilave etmek için yedek çözünme ortamı
- H = Üç boyunlu balon
- K = Milipor adaptörü
- L = Aynı yerden ve yükseklikten örnek almak için kullanılan cam boru

II.2.3.6.3. Deneyin Yapılışı

Çözünme ortamı hacmi olarak U.S.P. XX Supp. 2 (91)'de verilen 900 ml sıvı kullanılmıştır. Sistem termostatlı bir ısıtıcı ile $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye kadar ısıtılmıştır. Karıştırıcı hızı olarak 50 ± 2 rpm alınmıştır.

Çözünme hızı tayin edilecek tablet tartılarak ağırlığı tesbit edildikten sonra içinde pH 5.8 fosfat tamponu bulunan sisteme konmuş ve 30 dakikaya kadar her 3 dakikada bir, 30 dakikadan sonra her 5 dakikada bir, ucuna gözenek büyüklüğü $0.8 \mu\text{m}$ olan milipor filtre takılmış 1 mililitrelik bululu pipet ile örnek alınmıştır.

Örnekler pH 5.8 fosfat tamponu ile 100 mililitreye seyreltilerek 249 nm dalga boyunda absorbanları okunmuştur. Kör olarak pH 5.8 fosfat tamponu kullanılmıştır. Standart eğri yardımı ile zamana karşı çözünen madde miktarları hesaplanmıştır.

Her örnek alıştan sonra, alınan örneğe eşit hacimde pH 5.8 fosfat tamponu, çözünme ortamına ilave edilerek çözünme ortamı hacmi sabit tutulmuştur.

Sisteme ilave edilen bir ince cam boru ile örneklerin hep aynı yerden ve yükseklikten alınması sağlanmıştır.

Spektrofotometrede okunan absorban değerleri arka arkaya 5 kez aynı değeri verene kadar örnek alınmasına devam edilmiştir.

Asetaminofen içeren tabletlerden F_1 kodlu tablet, Bölüm II.1.3 'de de belirtildiği gibi asetaminofen yanında

metilmelubrin, kafein ve fenobarbital içermektedir. Bu tabletlerden asetaminofenin çözünürlük tayininde, formüldeki etken maddelerin bir kısmının aynı alanlar içinde absorbanans göstermeleri nedeni ile direkt tayinle hatalı sonuç alınabileceği düşünülmüş ve şu ön denemenin yapılması planlanmıştır:

- 1) Tabletten terribinde bulunan 4 etken maddenin pH 5.8 fosfat tamponu içinde % 0.001(a/h) konsantrasyonunda hazırlanan çözeltilerinin ayrı ayrı spektrumları alınmıştır (Şekil 10).
- 2) F₁ kodlu tablet terribindeki kadar metilmelubrin, asetaminofen ve metilmelubrin + asetaminofen örnekleri tartılmış ve çözünme hızı tayininden elde edilen, örneğin seyreltildiği oranda seyreltilerek her üçünün spektrumları üstüste alınmıştır. Ayrıca aynı spektrumların üzerine çözünme hızı tayininden elde edilen örneğin spektrumu alınmıştır (Şekil 11).
- 3) Tablet terribindeki miktar kadar kafein, asetaminofen ve kafein + asetaminofen ayrı ayrı tartılmış pH 5.8 fosfat tamponu ile gerekli seyreltmeler yapılarak her üçünün spektrumları üstüste alınmıştır (Şekil 12).
- 4) a - Tablet terribindeki miktarlar kadar asetaminofen, metilmelubrin, kafein ve fenobarbital tartılmış, ayrı ayrı balon jöjelere alınmış ve pH 5.8 fosfat tamponu ile 100 mililitreye tamamlanmıştır.

- b- F₁ kodlu tablet havanda iyice toz edilmiş, pH 5.8 fosfat tamponu ile 100 mililitreye tamamlanmıştır.
- c- Elimizde mevcut standartlardan, tabletin terkinin- de yazılı olan miktarlar kadar asetaminofen + metilmelubrin + kafein + fenobarbital tartılarak hepsi birden aynı balon jofede 100 mililitreye tamamlanarak spektrumları alınmıştır (Şekil 13).

Yukarıda sözü edilen bütün spektrumların alınmasında kör olarak pH 5.8 fosfat tamponu kullanılmıştır. F₁ kodlu tablette asetaminofen miktar tayininde şu yöntem kullanılmıştır.

Tablet toz edilmiş, metanolle karıştırılmış, Bölüm II.2.2.1'de anlatılan çözücü sistemi ve adsorban kullanılarak etken maddelerin birbirinden ayrılması sağlanmıştır. Tablette asetaminofene ait leke kazınmış, pH 5.8 fosfat tamponu ile ekstraksiyona tabi tutulmuş ve santrifüje edilmiştir. Üstteki berrak kısım alındıktan sonra pH 5.8 fosfat tamponuna karşı absorbansı okunmuş ve tabletteki asetaminofen miktarı hesaplanmıştır. Çözünürlük tayinleri için alınan örnekten uygulanan miktarın çok az oluşu nedeni ile İTK'nde asetaminofen teşhisi ve kazınan adsorbandan miktar tayini yapılamamıştır.

II.2.3.6.4. Verilerin Gösterilişi

Belirli zamanlarda çözünme ortamından alınan örneklerin spektrofotometrede absorbansları okunarak standart eğri yardımı ile çözünmüş olan asetaminofen miktarları hesaplanmıştır. Ortalamalar alındıktan sonra zamana karşı yüzde (%) çözünen asetaminofen miktarı grafiğe geçirilmiş ve çözünme

kinetiğinin incelenmesi için daha önceden hazırlanan Bilgisayar Programından[⌘] yararlanılmıştır. Bu program yardımı ile çözünme kinetiğinin, hangi matematiksel modele en uygun olduğunu, 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 - Deney nokta sayısı ve tabletin alanı, dozu
- d - Süreler
- e - Etken maddenin yukarıda verilen sürelerde yüzde (%) çözünen miktarları

Programın uygulanmasında kullanılan giriş formatı örnek olarak Tablo 5 'de verilmiştir. Modifiye Langenbucher eşitliğine ait ortalama hız sabitelerinin karşılaştırılmasında parametrik olmayan önemlilik testlerinden Mann-Whitney U testi uygulanmıştır.

⌘

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

TABLO 5. BİLGİSAYARA GİRİŞ FORMATI

Kart No	Değişken	Format	Kolon No	Açıklama
1	ADI	19A4,A2	1 - 78	Başlık yazısı
1	NAT	I2	79 , 80	Başlık kartı sayısı(Başlık için gerekirse birden fazla kart olabilir).
2	TABAL	F10.0	1 - 10	Tablet alanı
2	AK	F10.0	11 - 20	Nokta sayısı
2	DOZ	F10.10	21 - 30	Doz
3	T(J)	8F10.0	1 - 80	Süreler (Gerekirse birden fazla kart olabilir)
4	V(J)	8F10.0	1 - 80	Yüzdeler (gerekirse birden fazla kart olabilir).
5	NAT	I2	79.80	Sinyal kartı değeri = - 1

II.2.3.6.5. Genel İstatistik Bilgiler

II.2.3.6.5.1. Doğrusallıktan Ayrılış Önem Kontrolü

Eğer doğrusallıktan ayrılış önemli ise iki değişken arasındaki ilişki doğrusal değildir, regresyon doğrusu çizilemez. Bu nedenle regresyon doğrusu çizilmeden önce doğru-

sallıktan ayrılış önem kontrolü yapılması gerekli görülmüştür.

II.2.3.6.5.2. Regresyon Analizi (114,115)

İki değişken arasında belirgin bir ilişki olduğu zaman; bu ilişki, dağılım grafiğindeki noktalar arasından geçen uygun bir doğru ile tanımlanabilir. Bu doğruya regresyon doğrusu denir ve matematiksel olarak bir denklem ile gösterilebilir. Bu denkleme regresyon denklemi denir. Regresyon denklemi yardımı ile bir değişkene verilen herhangi bir değere karşı diğer değişkenin alacağı değer hesaplanabilir. Bu değişkenlerden x , serbest değişkeni ; y de bağıli değişkeni göstermektedir.

Çalışmada standart eğri çizilirken x , $\mu\text{g/ml}$ cinsinden konsantrasyonu ; y ise bu konsantrasyonlara karşılık spektrofotometrede okunan absorbans değerlerini göstermektedir.

Dağılımı en iyi temsil eden doğru en küçük kareler yöntemi (EKKY) ile çizilir.

Regresyon denklemi ;

$$y = a + bx \text{ 'dir.}$$

Burada ;

y = Bağımlı değişken

a = Doğrunun y eksenini kestiği nokta (intersept)

b = Doğrunun eğimi

x = Bağımsız değişkeni ifade etmektedir.

Regresyon denkleminde b ve a aşağıdaki eşitliklerden hesaplanmıştır.

$$b = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}$$

$$a = \bar{Y} - b\bar{x}$$

Eşitliklerdeki n gözlem sayısını, \bar{x} ve \bar{Y} ise ortalama değerleri ifade etmektedir.

Daha sonra korelasyon ve determinasyon katsayıları hesaplanarak bulunan denklemin verileri ne ölçüde tanımlandığı araştırılır.

Korelasyon katsayısı (r), iki değişken arasındaki ilişkinin derecesini gösteren ölçü olup -1 ile +1 arasında herhangi bir değer alabilir. İki değişken arasında pozitif tam bir ilişki varsa korelasyon katsayısı +1, negatif tam bir ilişki varsa korelasyon katsayısı -1, ilişki yoksa korelasyon katsayısı sıfır olur ve değeri aşağıdaki eşitlik yardımı ile hesaplanır.

$$r = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sqrt{\left(\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}\right) \left(\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}\right)}}$$

Daha sonra korelasyon katsayısının önem kontrolü yapılır.

Determinasyon katsayısı (r^2) ise korelasyon katsayısının karesidir ve değeri 0 ile + 1 arasında değişir. Bulunan noktaların bir doğru üzerinde olmasının yüzde (%) olasılığını gösterir.

Elde edilen doğru denkleminin ordinatı kesme değeri ve eğiminin standart hataları ile güvenilirlik sınırları aşağıdaki şekilde bulunmuştur.

$$\text{Varyans} = S^2 = \frac{1}{n - 2} \sum (y - \hat{y})^2$$

\hat{y} = Her bir x 'e göre hesapla bulunan y değeri (tahmin edilen y değeri)

TABLO 6. İNTERSEPT VE DOĞRUNUN EĞİMİNİN STANDART HATA VE GÜVENİRLİK SINIRLARININ FORMÜLLERİ

İstatistik	Serbestlik Derecesi	Standart Hata	Güvenirlik Sınırları
a (intersept)	n - 2	$S_a = \sqrt{\frac{x^2}{n \sum (x - \bar{x})^2}} S$	$a \pm t_{\alpha/2; (n-2)} S_a$
b (doğrunun eğimi)	n - 2	$S_b = \sqrt{\frac{1}{\sum (x - \bar{x})^2}} S$	$b \pm t_{\alpha/2; (n-2)} S_b$

Eğer; ($p < 0.05$) a'nın (doğrunun ordinatı kesme değeri = intersept) güvenilirlik sınırları sıfırı içine alır ise,

doğru orijinden geçirilebilir, o zaman doğrunun eğimi (b) aşağıdaki gibi hesaplanır.

$$b = \frac{\sum xy}{\sum x^2}$$

Bu araştırmada uygulanan Bilgisayar Programı yardımı ile tabletlerden etken maddenin çözünme hızının tesbiti regresyon analizi ile yapılmıştır. Burada x, zamanı; y ise, kümülatif çözünen etken maddeyi ifade etmektedir.

II.2.3.6.5.3. Mann - Whitney U Testi

Piyasadan temin edilebilen asetaminofen içeren tabletlerden etken maddenin salıverilme hız sabitesi bilgilerini değerlendirmek için parametrik olmayan önemlilik testlerinden Mann - Whitney U testi uygulanmıştır (114). Bu testin seçilmesinin nedeni ; piyasadan temin edilebilen tablet çeşidinin 6 adet olması ve her bir çeşiti üzerinde in vitro çözünme hızı deneylerinin 6 kez tekrarlanması yani, örnek sayısının (n) < 10 olmasıdır.

II.2.3.6.5.4. Kruskal - Wallis Varyans Analizi

Varyans analizi, ikiden çok gruplarda gruplar arası farklılığı test etmek için kullanılır. Piyasadan temin edilen tabletlerden asetaminofenin % 80'inin çözünmesi için deneylerin tekranabilirliğinin araştırılmasında parametrik olmayan önemlilik testlerinden Kruskal-Wallis varyans analizi testi uygulanmıştır (114).

III - BULGULAR

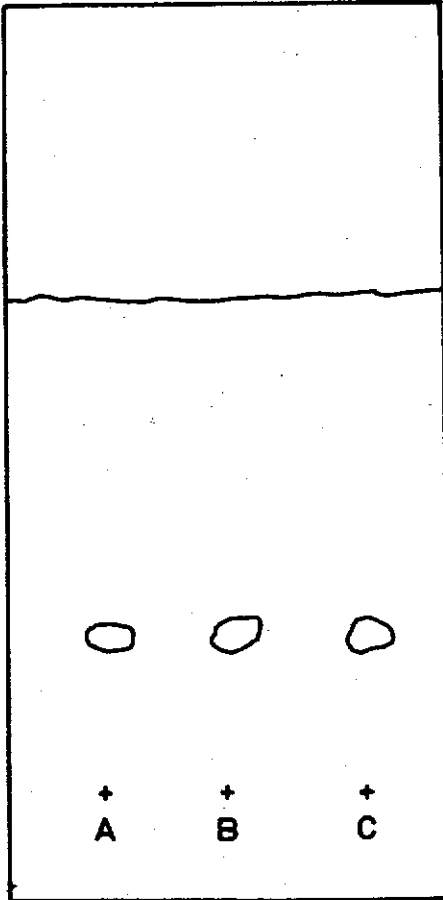
III.1. Asetaminofen Üzerinde Yapılan Çalışmalar

Bu kısımda, toz asetaminofen üzerinde yapılan saflık tayinleri ve spektrofotometrik özellikleri ile ilgili çalışmalara ait bulgular yer almıştır.

III.1.1. Saflık Tayini

III.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi ile Tayin

İnce tabaka kromatografisi ile asetaminofenin saflık tayinine ait bulgular aşağıdadır :



KROMATOGRAM 1 : İTK'de ASETA-
MINOFENİN SAFLIK KONTROLÜ

Adsorban : Silikagel G

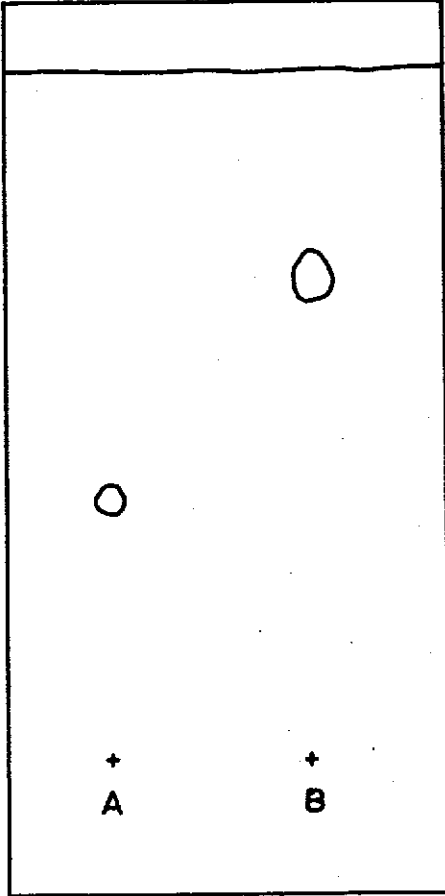
Çözücü Sistemi : Butil asetat-
Kloroform -
% 85 Formik
Asit(6:4:2)

Sürüklenme Süresi : 45 dakika

Sıcaklık : 23°C

Uygulama Noktaları: A,B,C=Aset-
aminofen(Stan-
dart)sudaki
ekstraktı
(% 0.1 a/h)

Uygulama Miktarı: Ortalama 10 µl



**KROMATOGRAM 2 : ASETAMİNOFENİN
PARÇALANMA ÜRÜN-
LERİNİN KONTROLÜ**

Adsorban : Sodyum Asetat 8 mg
Distile Su 50 ml
Silikagel HF 20 g

Çözücü Sistemi: Metil etil keton-
Asetik asit (9:1)

Sürüklenme Süresi: 45 dakika

Sıcaklık : 19°C

Uygulama Noktaları: A=Paraaminofe-

nol (standart) alkol-
deki ekstraktı

(% 5 a/h)

B=Asetaminofen(Stan-
dard) alkoldeki ekst-
raktı (% 20 a/h)

Uygulama Miktarı: A= 50 µl ,

B= 50 µl

Bulgular Tablo 7 ' de verilmiştir.

**TABLO 7. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİNDE ASEPTAMİNOFENİN SAFLIK VE PARÇALANMA ÜRÜNLERİ
VARLIĞININ KONTROLÜ İÇİN UYGULANAN REAKTİFLER VE Rf DEĞERLERİ**

UYGULAMA NOKTALARI									
A					B				
Uygulanan Reaktif	Leke Oluşumu	Rf	Uygulanan Reaktif	Leke Oluşumu	Rf	Uygulanan Reaktif	Leke Oluşumu	Rf	0
KROMATOGRAM 1	Fluoressein Reaktif	-	0.34*	Ferri klorür+Potasyum Ferrisiyanür Reaktif	+ (Mavi)	0.34	Morin Reaktif	-	0.33*
KROMATOGRAM 2	p-dimetil aminoben-zaldehit	+ (Kırmızı-Portakal)	0.36	p-dimetil aminoben-zaldehit	-	0.70*	-	-	-

* Fleklar reaktif püskürtülmeden önce U.V. lambasında 254 nm'de kontrol edilerek lekeler işaretlenmiş, reaktifle renk reaksiyonu vermese bile U.V.'de işaretlenen lekelerden Rf değeri bulunmuştur.

Kromatogram 1-2 ve Tablo 7'de asetaminofenin parçalanma ürünü olan paraamino fenol içermediği ve asetaminofenin saptanması için en uygun reaktifin ferri klorür + potasyum ferri siyanür olduğu görülmektedir.

III.1.1.2. Erime Derecesi Tayini

Asetaminofenin erime derecesi 168 - 169 °C olarak bulunmuştur.

III.1.1.3. İyonizasyon Sabitesi (pK_a) Tayini

Potansiyometrik titrasyon ile asetaminofenin iyonizasyon sabitesi (pK_a değeri) 9.5 olarak bulunmuştur. Bulunan değer literatür değerleri ile uyum içindedir.

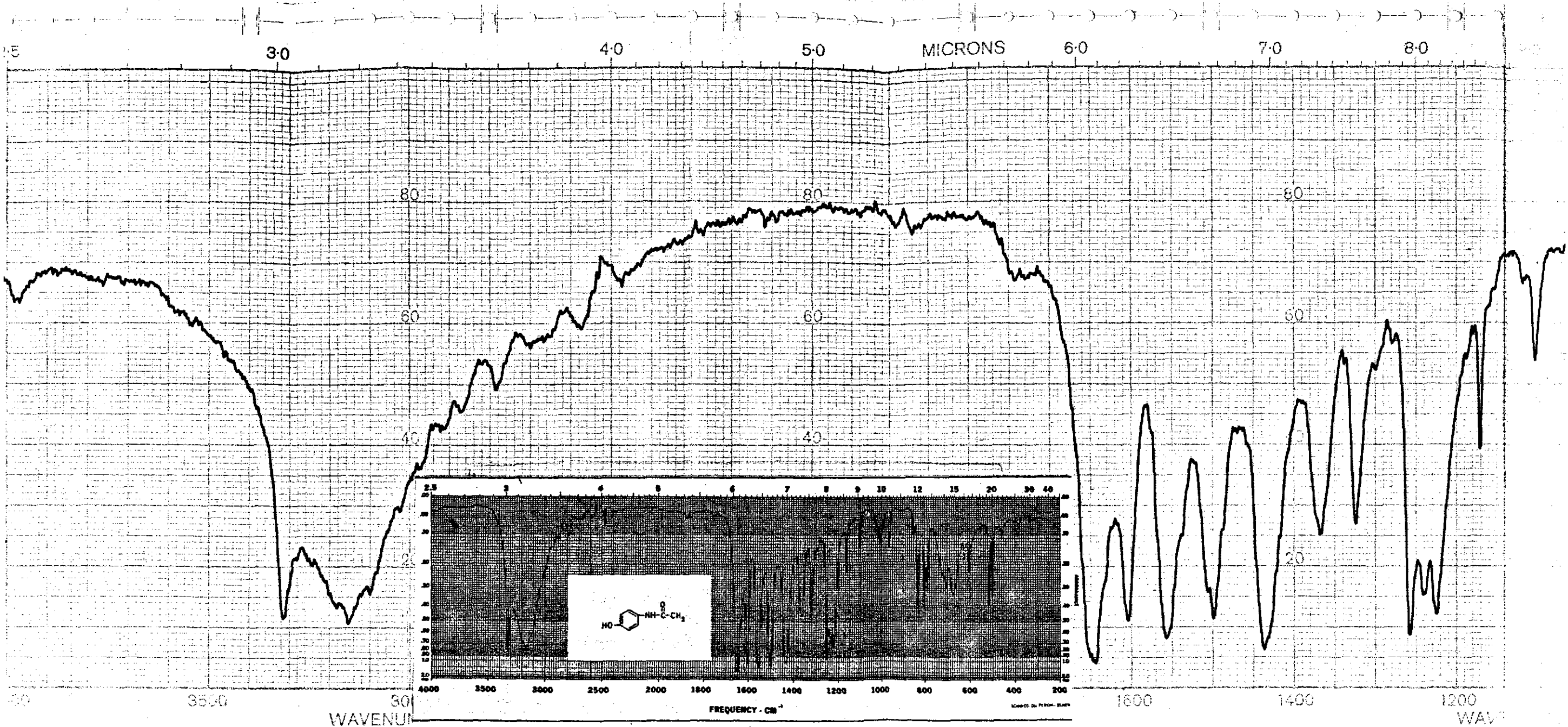
III.1.2. Spektrofotometrik Özellikleri

III.1.2.1. Infra Red (IR) Analizi

Asetaminofenin IR spektrumu Şekil 6 'da verilmiştir. Literatürde, saf asetaminofen için spesifik olarak verilen 1650 cm^{-1} 'de karbonil gerilim bandı, 3326 cm^{-1} 'de N-H gerilim bandı, 3162 cm^{-1} 'de geniş O-H gerilim bantları, araştırmada kullanılan asetaminofen ile aynen alınmıştır.

III.1.2.2. Ultra Viole (UV) Analizi

Asetaminofenin U.V. spektrumları alındığında su ile $\lambda_{max} = 242.5$ nm; % 1,0.1 N Hidroklorik asit içeren alkol ile $\lambda_{max} = 248$ nm; % 1,0.1 N hidroklorik asit içeren su ile $\lambda_{max} = 243$ nm ve pH 5.8 fosfat tamponu ile $\lambda_{max} = 249$ nm bulunmuştur. Bulunan maksimum dalga boyları literatür ile uyum içindedir. (Şekil 7,8).



Source: Sumner Chemical Co., Inc., Zeeland, Mich.

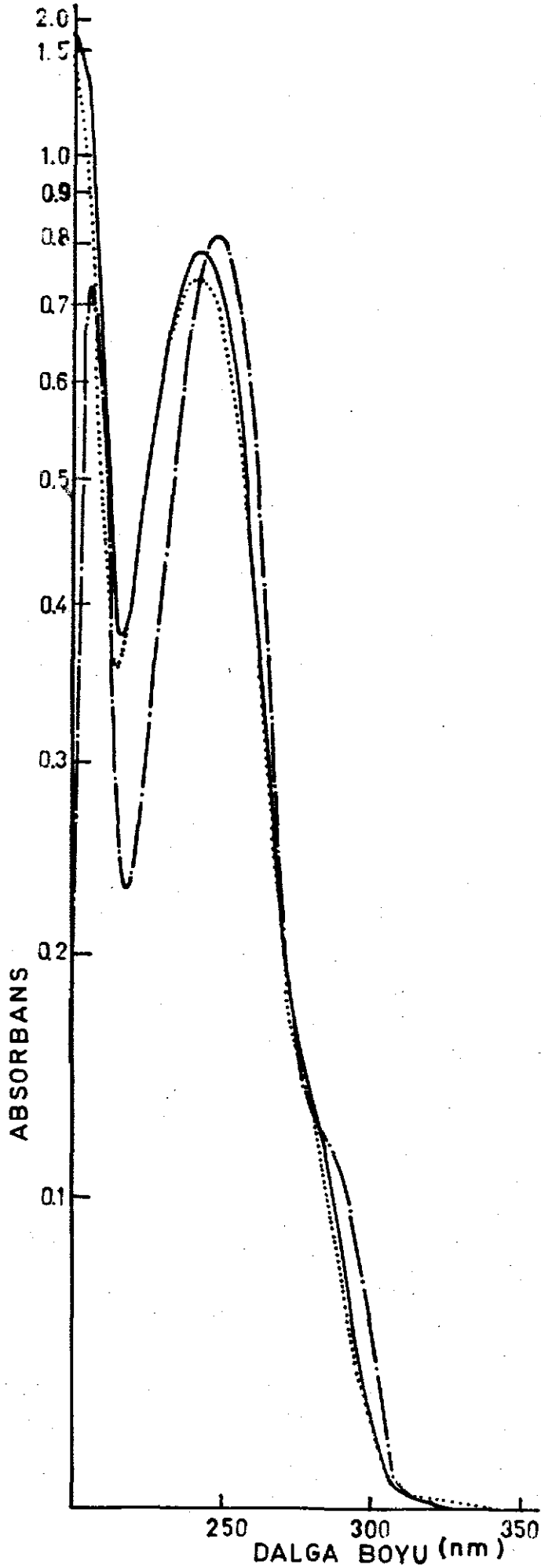
SOLVENT **KBr**
 CONCENTRATION **%1**
 CELL PATH **0.5 mm**
 REFERENCE **Hava**

REMARKS

ŞEKİL : 6 - ASETAMİNOFENİN I.R. SPEKTRUMU (Küçük şekilde, asetaminofenin literatürde verilen I.R. spektrumu görülmektedir. Kaynak:102)



T 30 ORDINATE EXP	PERKIN ELMER CHART No. 5100 4867
981	REF No.



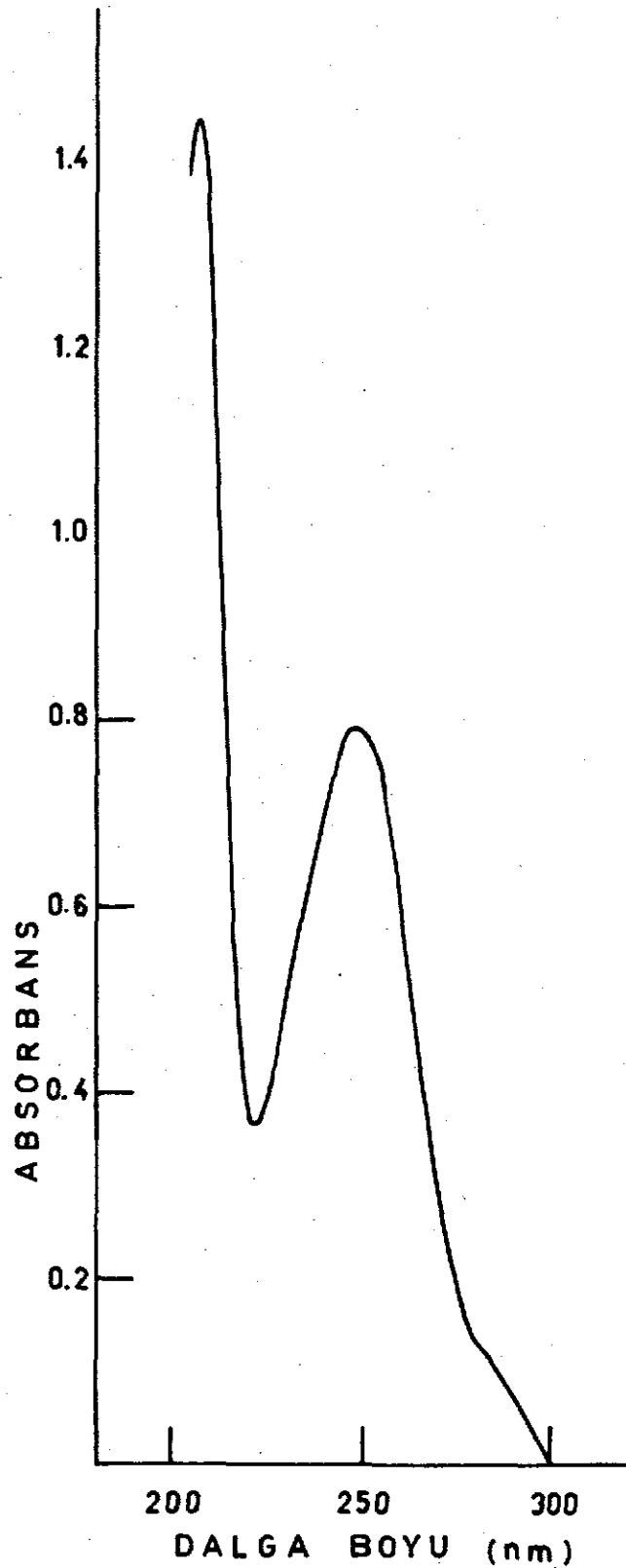
ŞEKİL : 7 -

ASETAMİNOFENİN % 0.001 (a/h)
KONSANTRASYONUNDA SUDAKİ ;
% 1 0.1 N HİDROKLORİK ASİT
İÇEREN METANOLDEKİ ; % 1 0.1 N
HİDROKLORİK ASİT İÇEREN SUDAKİ
ULTRAVİOLE SPEKTRUMLARI.

(—) : SU

(- · - · -) : METANOL + 0.1 N HİD-
ROKLORİK ASİT

(.....) : SU + 0.1 N HİDROKLORİK
ASİT



ŞEKİL : 8 - ASETAMİNOFENİN % 0.001 (a/h) KONSANTRAS-
YONUNDA pH 5.8 FOSFAT TAMFONUNDAKİ SPEKT-
RUMU.

III. 1.2.2.1. Standart Eğri

Asetaminofenin çözünme hızı çalışmaları pH 5.8 fosfat tamponunda yapıldığı için ; pH 5.8 fosfat tamponu kullanılarak $\lambda_{\max} = 249 \text{ nm}$ 'de çizilen standart eğri ve ilgili değerler Şekil 9 'de verilmiştir.

III.2. Piyasadan Toplanan Asetaminofen Tabletlerinde

Yapılan İnce Tabaka Kromatografisi Çalışmaları

III.2.1. Tabletlerde Bulunan Etken Madde Miktarının Saptanması

Çalışılan piyasa tabletleri ve içerdikleri etken maddeler Tablo 4'de verilmiştir. Bölüm II.2.2.1 'de uygulanan yöntem sonucu, iki ayrı çözücü sistemi kullanılarak elde edilen kromatogramlar aşağıdadır.

ABSORBANS

0.9

0.8

0.7

0.6

0.5

0.4

0.3

0.2

0.1

$\lambda = 249 \text{ nm}$

$y = 0.0221 + 0.0590 \cdot x$

$r = 0.999$

$r = 0.999$

$n = 6$

KONSANTRASYON (mcg / ml)

1

2

4

6

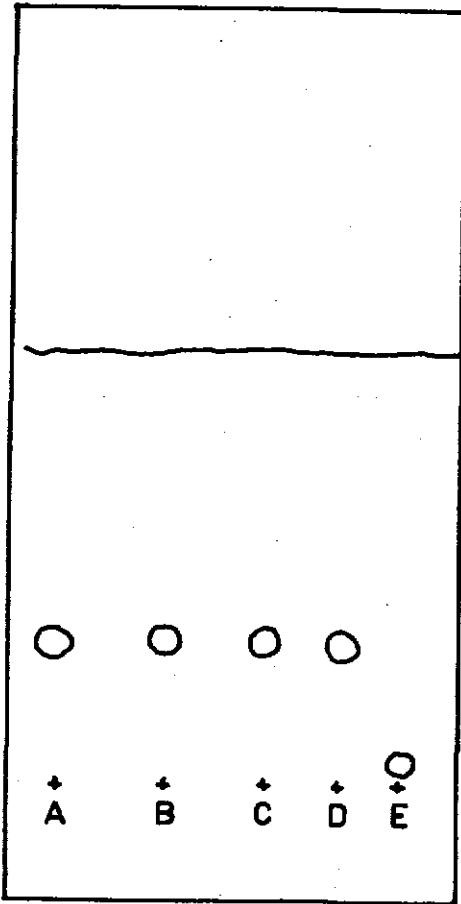
8

10

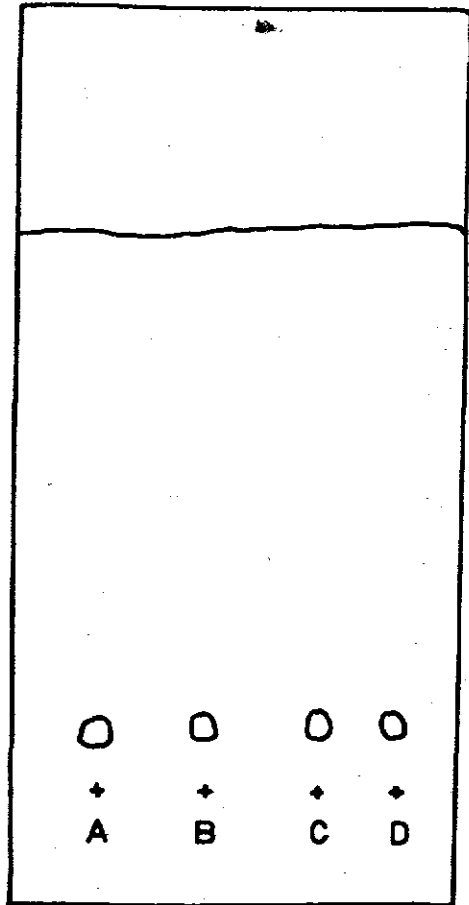
12

14

ŞEKİL : 9 - ASETAMİNOFENİN STANDART EĞRİSİ (DALGA BOYU : 249 nm)



KROMATOGRAM : 3



KROMATOGRAM : 4

A₁, B₁, C₁ KOD'LU TABLETTERDE ASETAMİNOFEN KONTROLÜ

Çözücü Sistemi:

Butil asetat-Kloroform-
% 85 Formik Asit(6:4:2)

Çözücü Sistemi :

Aseton-Kloroform(1:9)

Adsorban : MN - Kieselgel G/ UV₂₅₄

Sürüklenme Süresi : 45 dakika

Sıcaklık : 19°C

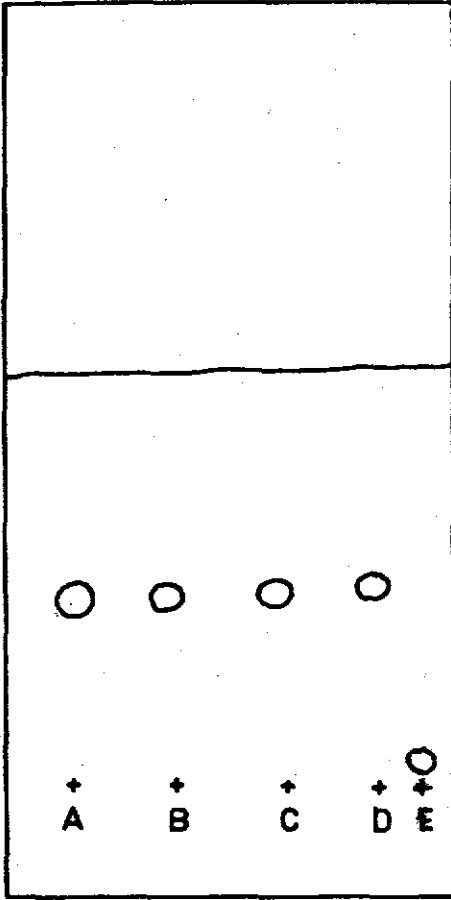
Uygulama Noktaları: A= Asetaminofen (standart)sudaki ekstraktı

B= A₁ kod'lu tabletin sudaki ekstraktı

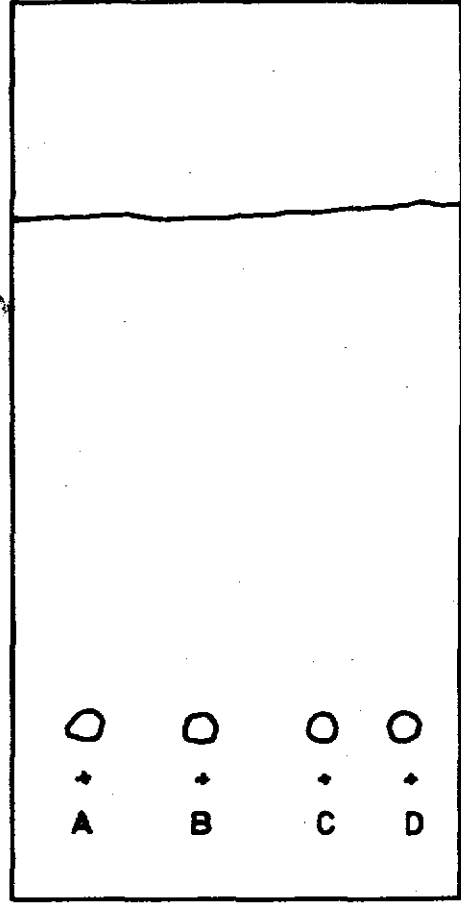
C= B₁ kod'lu tabletin sudaki ekstraktı

D= C₁ kod'lu tabletin sudaki ekstraktı

E = p-aminofenol (standart) sudaki ekstraktı



KROMATOGRAM : 5



KROMATOGRAM : 6

A_1, B_1, C_1 KOD'LU TABLETLERDE MEVCUT ASETAMİNOFENİN
DİĞER MADDELERDEN İTK İLE AYRILMASI.

Çözücü Sistemi:
Butil asetat-Kloroform-
% 85 Formik Asit (6:4:2)

Çözücü Sistemi:
Aseton-Kloroform (1:9)

Adsorban : MN - Kieselgel G/UV₂₅₄

Sürüklenme Süresi : 45 dakika

Sıcaklık : 19°C

Uygulama Noktaları: A= Asetaminofen (standart)

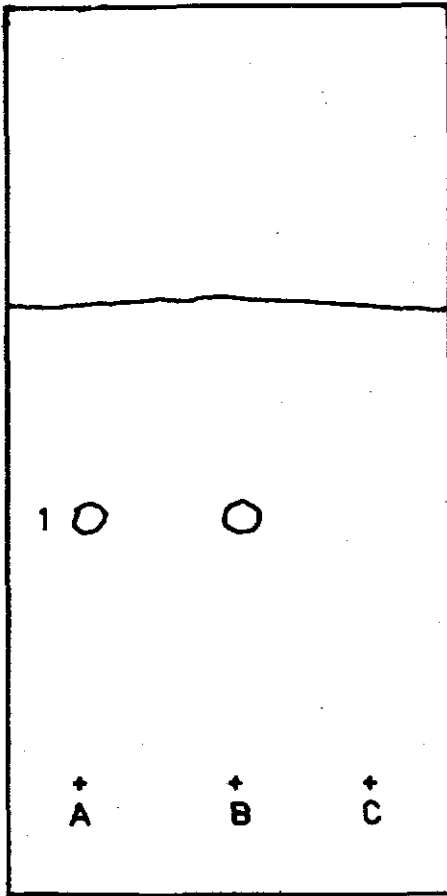
etanoldeki ekstraktı

B= A_1 kod'lu tabletin etanoldeki
ekstraktı

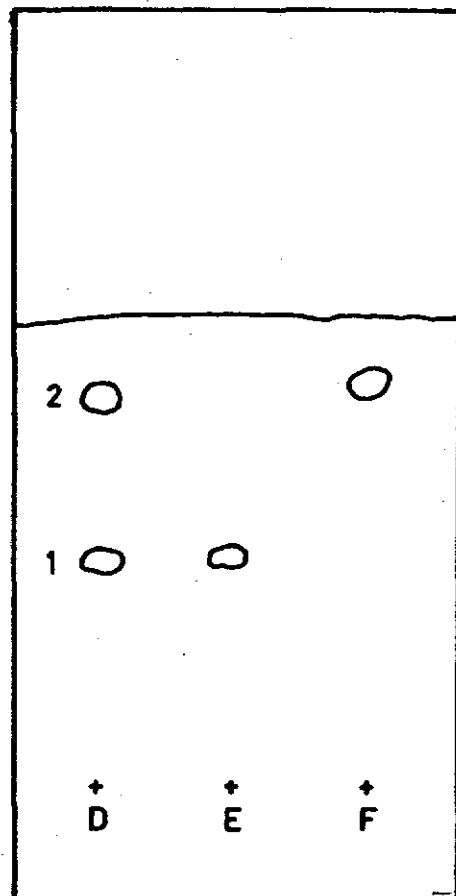
C= B_1 kod'lu tabletin etanoldeki
ekstraktı

D= C_1 kod'lu tabletin etanoldeki
ekstraktı

E= p-aminofenol (standart) eta-
noldeki ekstraktı.



KROMATOGRAM : 7



KROMATOGRAM : 8

D₁ KOD'LU TABLETTE MEVCUT ASETAMİNOFENİN DİĞER MADDELERDEN İTK İLE AYRILMASI.

Adsorban : MN - Kieselgel G/UV₂₅₄
 Çözücü Sistemi : Butil asetat -Kloroform -% 85
 Formik asit (6:4:2)

Sürüklenme süresi: 45 dakika

Sıcaklık : 30°C

Uygulama Noktaları: A= D₁ Kod'lu tabletin sudaki ekstraktı

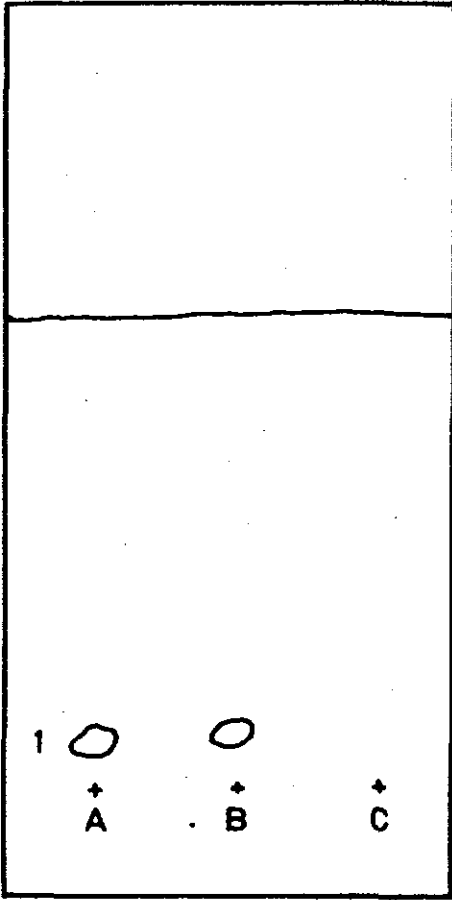
B= Asetaminofen (standart) sudaki ekstraktı

C= Klorzoksazon (standart) sudaki ekstraktı

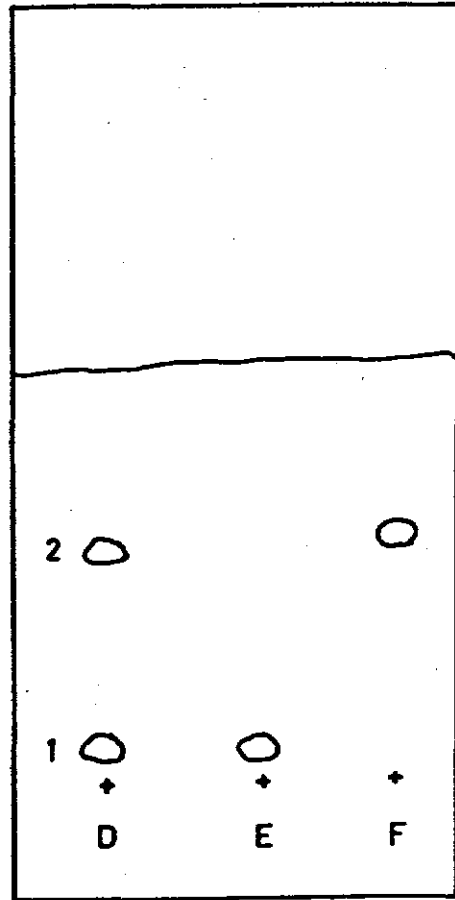
D= D₁ kod'lu tabletin etanoldeki ekstraktı

E= Asetaminofen (standart) etanoldeki ekstraktı

F= Klorzoksazon (standart) etanoldeki ekstraktı



KROMATOGRAM : 9



KROMATOGRAM : 10

D₁ KOD'LU TABLETTE MEVCUT ASETAMİNOFENİN DİĞER
MADDELERDEN İTK İLE AYRILMASI.

Adsorban : MN - Kieselgel G/UV₂₅₄

Çözücü Sistemi : Aseton - Kloroform (1 : 9)

Sürüklenme Süresi: 45 dakika

Sıcaklık : 30°C

Uygulama Noktaları: A= D₁ kod'lu tabletin sudaki ekstraktı

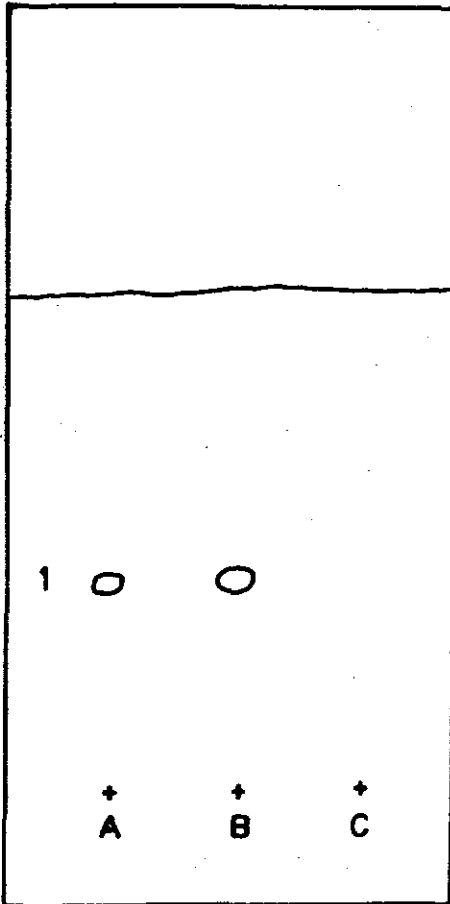
B= Asetaminofen (standart)
sudaki ekstraktı

C= Klorzoksazon (standart)
sudaki ekstraktı

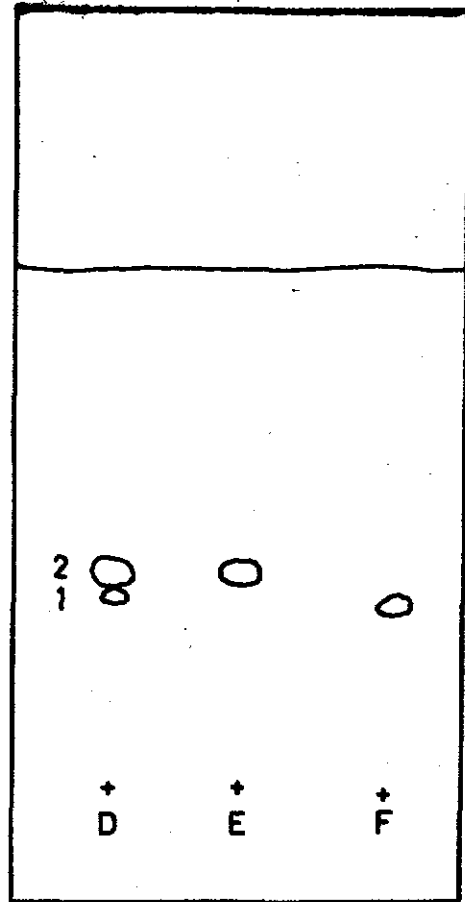
D= D₁ kodlu tabletin etanoldeki ekstraktı

E= Asetaminofen (standart)
etanoldeki ekstraktı

F= Klorzoksazon (standart)
etanoldeki ekstraktı



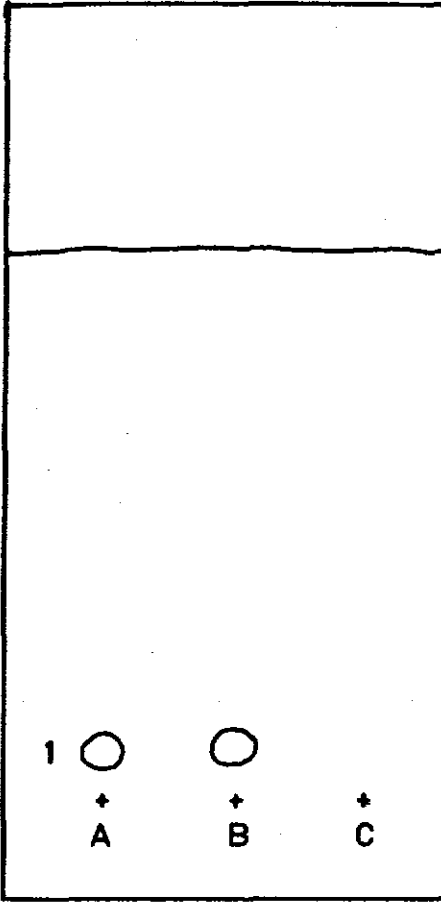
KROMATOGRAM : 11



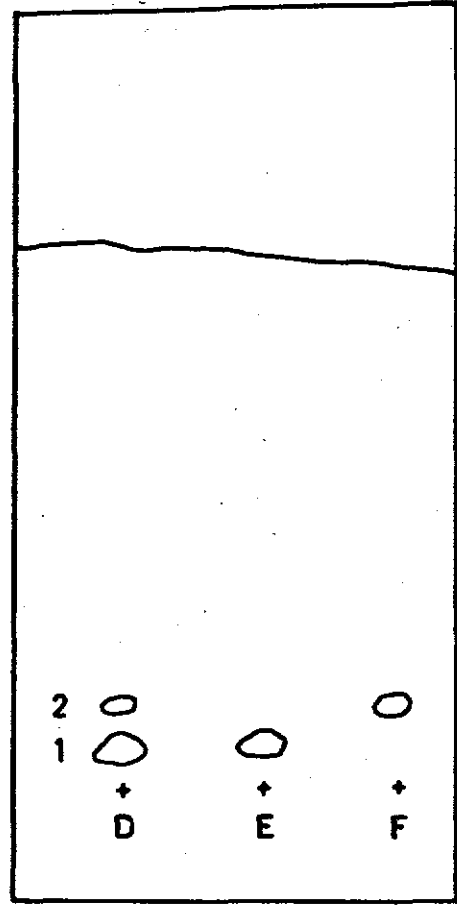
KROMATOGRAM : 12

E₁ KOD'LU TABLETE MEVCUT ASETAMİNOFENİN DİĞER MADDELERDEN İTK İLE AYRILMASI.

- Adsorban : MN - Kieselgel G/UV₂₅₄
- Çözücü Sistemi : Buñil asetat - Kloroform -
% 85 Formik Asit (6:4:2)
- Sürüklenme Süresi : 45 dakika
- Sıcaklık : 28°C
- Uygulama Noktaları: A= E₁ kod'lu tablet
sudaki ekstraktı
- B= Asetaminofen (standart)
sudaki ekstraktı
- C= Mephenoksalon (standart)
sudaki ekstraktı
- D= E₁ kod'lu tabletin etanoldeki
ekstraktı
- E= Asetaminofen (standart)
etanoldeki ekstraktı
- F= Mephenoksalon (standart)
etanoldeki ekstraktı



KROMATOGRAM : 13



KROMATOGRAM : 14

**E₁ KOD'LU TABLETTE MEVCUT ASETAMİNOFENİN DİĞER
MADDELERDEN İTK İLE AYRILMASI.**

Adsorban : MN - Kieselgel G/UV₂₅₄
 Çözücü Sistemi : Aseton - Kloroform (1 : 9)
 Sürüklenme Süresi: 45 dakika
 Sıcaklık : 28°C

Uygulama Noktaları: A= E₁ kod'lu tabletin sudaki ekstraktı

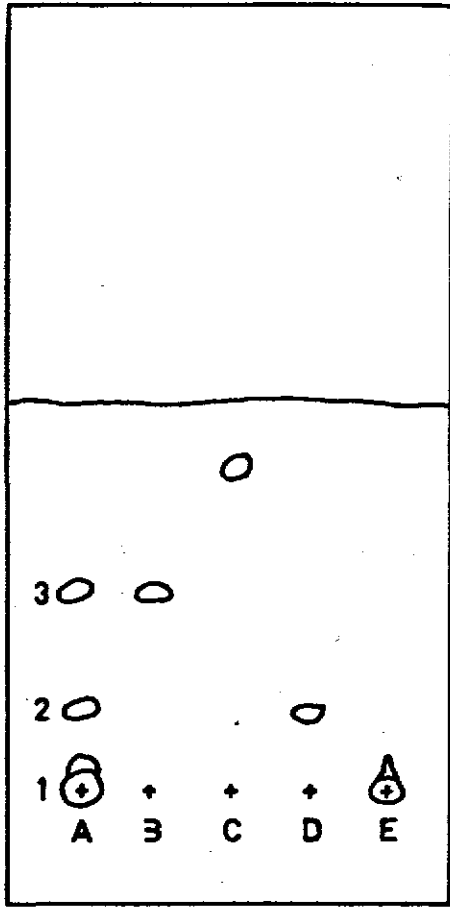
B= Asetaminofen (standart)
 sudaki ekstraktı

C= Mephenoksalon (standart)
 sudaki ekstraktı

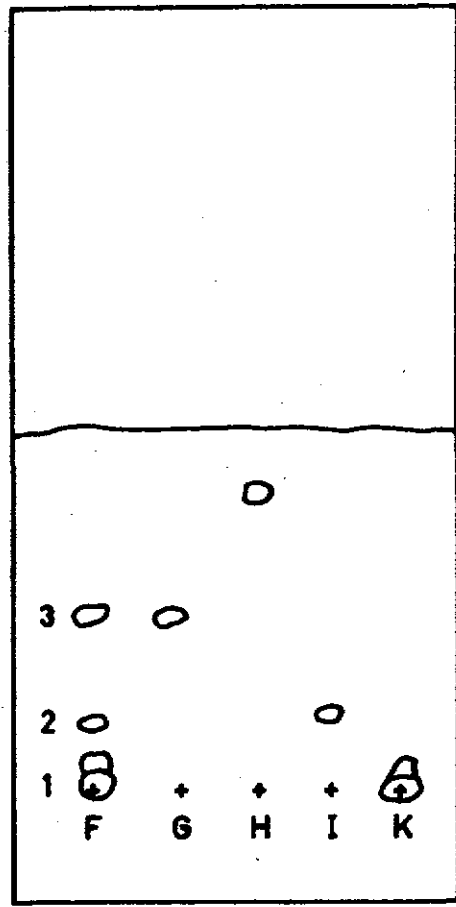
D= E₁ kod'lu tabletin etanoldeki ekstraktı

E= Asetaminofen (standart)
 etanoldeki ekstraktı

F= Mephenoksalon (standart)
 etanoldeki ekstraktı



KROMATOGRAM : 15



KROMATOGRAM : 16

F₁ KOD'LU TABLETTE MEVCUT ASETAMİNOFENİN DİĞER MADDELERDEN İTK İLE AYRILMASI.

Adsorban : MN - Kieselgel G/UV₂₅₄
 Çözücü Sistemi : Bu₁l asetat - Kloroform -
 % 85 Formik Asit (6:4:2)

Sürüklenme Süresi: 45 dakika

Sıcaklık : 28°C

Uygulama Noktaları: A= F₁ kodlu tabletin sudaki ekstraktı

B= Asetaminofen (standart) sudaki ekstraktı

C= Fenobarbital (standart) sudaki ekstraktı

D= Kafein (standart) sudaki ekstraktı

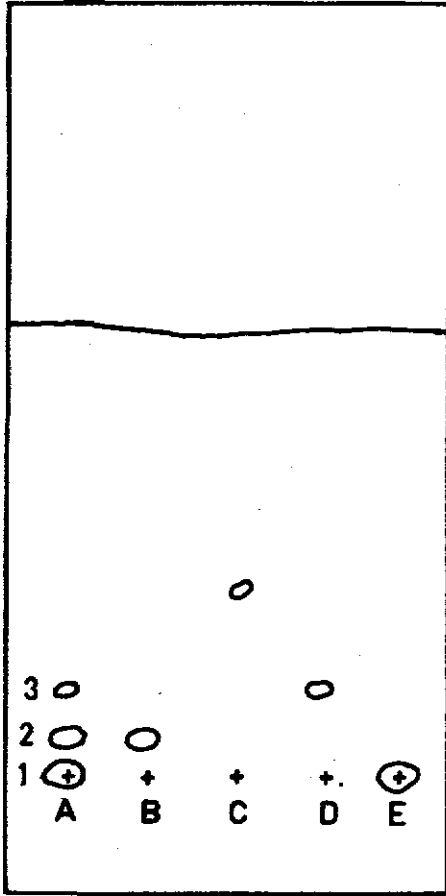
E= Metilmelubrin (standart) sudaki ekstraktı

F= F₁ kodlu tabletin etanoldeki ekstraktı

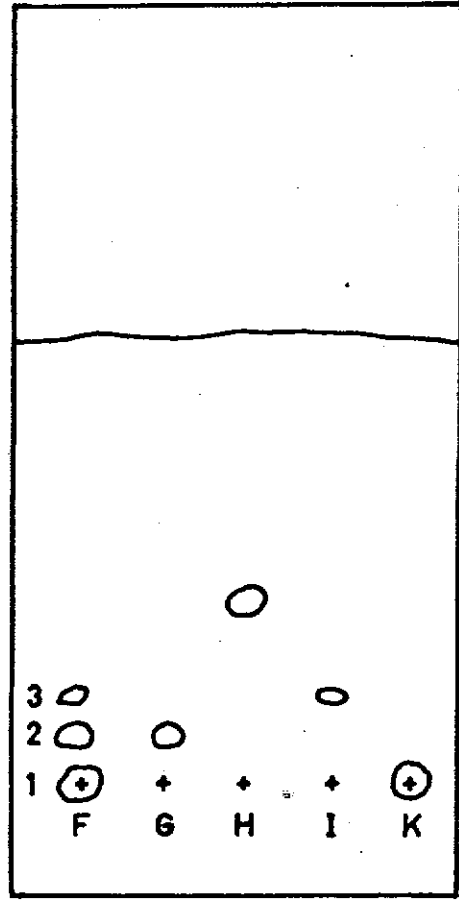
G= Asetaminofen (standart) etanoldeki ekstraktı

I= Kafein (Standart) etanoldeki ekstraktı

K= Metilmelubrin (standart) etanoldeki ekstraktı



KROMATOGRAM : 17



KROMATOGRAM: 18

**F₁ KOD'LU TABLETTE MEVCUT ASETAMİNOFENİN DİĞER
MADDELERDEN İTK İLE AYRILMASI**

Adsorban : MN - Kieselgel G/UV²⁵⁴
 Çözücü Sistemi : Aseton - Kloroform (1 : 9)
 Sürüklenme Süresi: 45 dakika
 Sıcaklık : 28°C

Uygulama Noktaları: A= F₁ Kod'lu tabletin sudaki ekstraktı
 B= Asetaminofenin (standart) sudaki ekstraktı
 C= Fenobarbital (standart) sudaki ekstraktı
 D= Kafein (standart) sudaki ekstraktı
 E= Metilmelubrin (standart) sudaki ekstraktı
 F= F₁ kod'lu tabletin etanoldeki ekstraktı
 G= Asetaminofen (standart) etanoldeki ekstraktı
 H= Fenobarbital (standart) etanoldeki ekstraktı
 I= Kafein (standart) etanoldeki ekstraktı
 K= Metilmelubrin (standart) etanoldeki ekstraktı

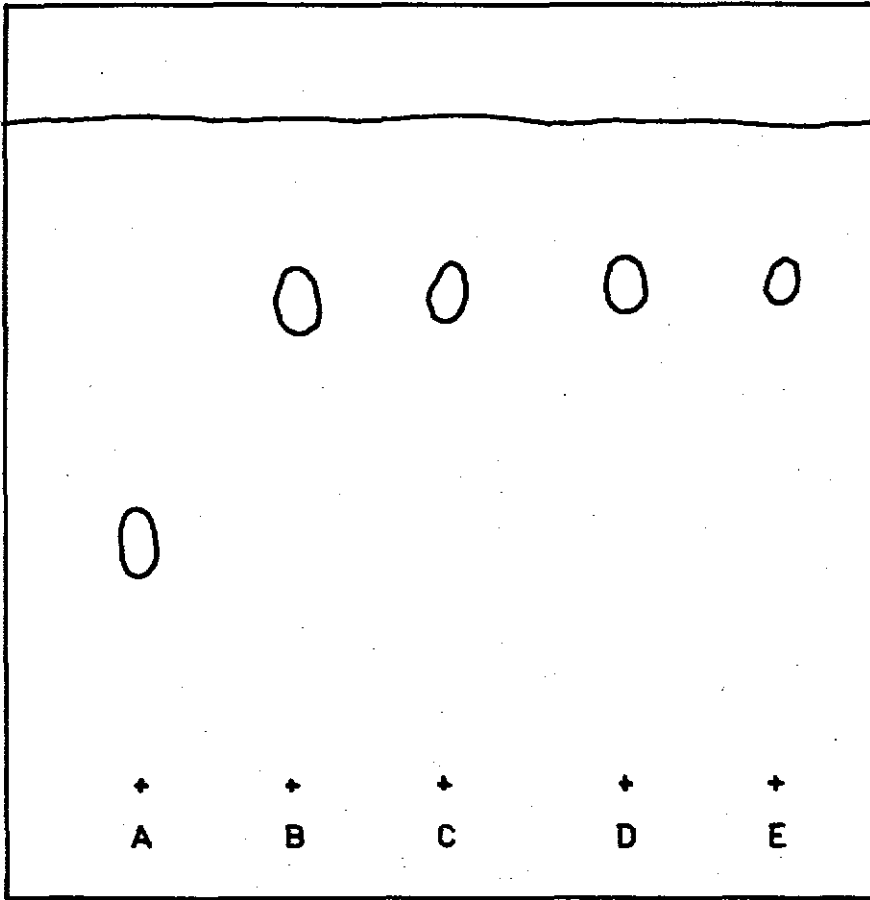
Çalışılan asetaminofen tabletlerinde, asetaminofen yanında bulunan diğer etken maddelerin İTK'nde ayrılmaları sağlandıktan sonra, teşhislerinde en uygun reaktiflerin hangileri olduğu araştırılmıştır. Aşağıda, çalışmalarda en uygun sonuç alınan reaktifler listelenmiştir :

Asetaminofen	: Ferri Siyanür + Ferri Klorür	- Mavi Renk -
Fenobarbital	: Merkürü-II-Klorür-Difenil Karbazon	- Pembe Renk -
Kafein	: Kloramin - T	- Kırmızı - Portakal Renk
Metilmelubrin	: Kloramin -T , veya p-dimetil Amino benzaldehit	- Sarı Renk -

III.2.2. Asetaminofen Tabletlerinde p-aminofenol

Aranması

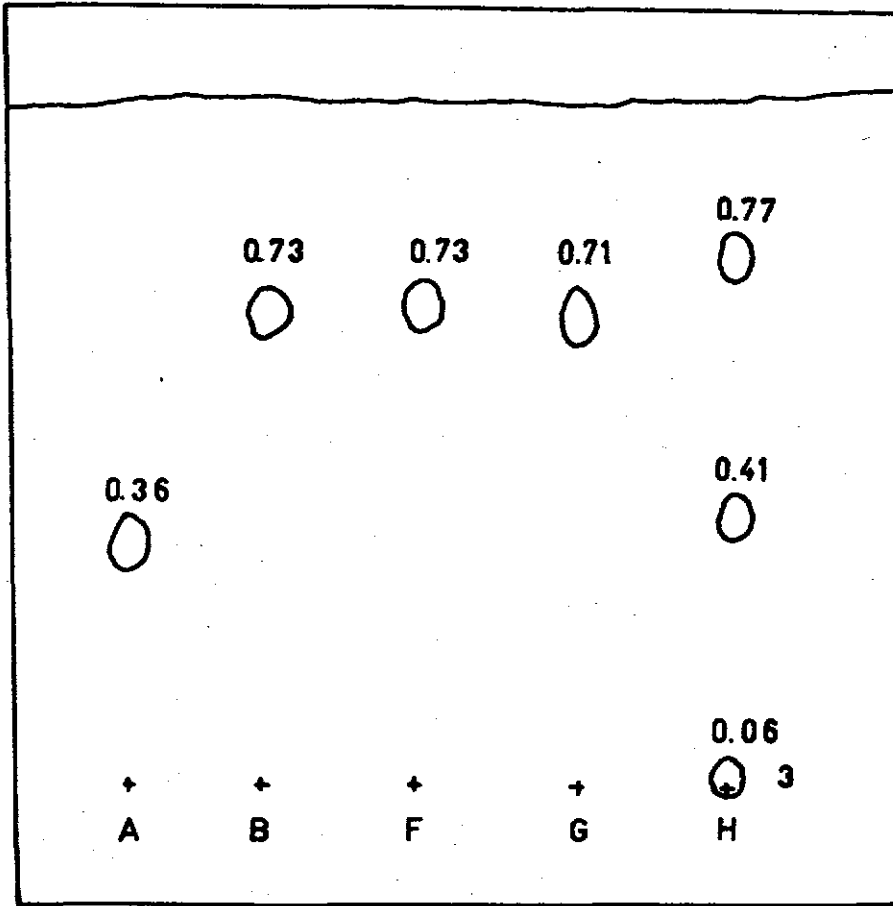
Çalışılan tabletlerde p-aminofenol aranması Bölüm II.2.2.2. 'de bildirilen yöntem uygulandığında aşağıdaki kromatogramlar elde edilmiştir.



KROMATOGRAM : 19

A₁, B₁, C₁ KOD'LU TABLETLERDE ASETAMİNOFENİN
PARÇALANMA ÜRÜNÜ ARANMASI.

Adsorban	: Silikajel HF + Sodyum Asetat
Çözücü Sistemi	: Metil etil keton - Asetik Asit (9 : 1)
Sıcaklık	: 19°C
Sürüklenme Süresi	: 45 dakika
Uygulama Noktaları	: A= p-aminofenol (standart) alkoldeki ekstraktı B= Asetaminofen (standart) alkoldeki ekstraktı C= A ₁ kod'lu tabletin alkol- deki ekstraktı D= B ₁ kod'lu tabletin alkol- deki ekstraktı E= C ₁ kod'lu tabletin alkol- deki ekstraktı



KROMATOGRAM : 20

D₁, E₁, F₁ KOD'LU TABLETLERDE ASETAMİNOFEN PARÇALANMA
ÜRÜNÜ p-AMİNOFENOL KONTROLÜ VE LEKELERİN R_f 'LERİ.

Adsorban : Silikajel HF + Sodyum Asetat
 Çözücü Sistemi : Metil etil keton - Asetik Asit (9 : 1)
 Sürüklenme Süresi : 45 dakika
 Sıcaklık : 19°C
 Uygulama Noktaları : A = p-aminofenol (standart) alkoldeki ekstraktı
 B = Asetaminofen (standart) alkoldeki ekstraktı
 F = D₁ kod'lu tabletin alkoldeki ekstraktı
 G = E₁ kod'lu tabletin alkoldeki ekstraktı
 H = F₁ kod'lu tabletin alkoldeki ekstraktı

Adsorban kaplı plaklara uygulanan ekstraktlar metil etil keton-asetik asit (9:1) çözücü sisteminde belirli süre sürüklenmeye bırakılmıştır. Sürüklenmeyi takiben önce U.V. lambasında 254 nm 'de , sonra da p-dimetil aminobenzaldehit reaktif püskürtülerek maddelerin bulunduğu yerler septanmıştır. p-dimetil aminobenzaldehit reaktif ile p-aminofenol kırmızı-portakal renk, metilmelubrin ise açık sarı renk vermiştir. Diğer maddeler bu reaktif ile renk reaksiyonu vermemiştir.

III.2.3. Tablet Kontrolleri

Bu kısımda, piyasadan toplanan asetaminofen tabletler üzerinde kontrollere ait bulgular yer almıştır.

III.2.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

Her preparattan 10 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		KALINLIK		Çap/ Kalınlık	Alan (cm ²)
	(cm)	% Sapma	(cm)	% Sapma		
A ₁	1.3085	0.00	0.4845	0.00	2.700	4.6811
B ₁	1.275	0.00	0.5285	0.00	2.412	4.6704
C ₁	1.2755	0.00	0.4140	0.00	3.080	4.2144
D ₁	1.310	0.00	0.3775	0.00	3.470	4.2492
E ₁	1.4725	0.00	0.5095	0.00	2.890	5.7628
F ₁	1.3175	0.00	0.3815	0.00	3.453	4.3056

Tabletlerin içerdikleri etken maddeler Bölüm II.1.3. 'de
tablo şeklinde verilmiştir.

III.2.3.2. Ağırlık Sapması Kontrolü

Her preparat için 10 tablet üzerinden yapılan ağırlık
sapması kontrolü sonuçları Tablo 10 'da verilmiştir.

TABLO 10 . TABLETLERDE AĞIRLIK SAPMASINA AİT BÜLGULAR

Kod No	Ortalama Ağırlık (g)	Standart Sapma (\pm)	Standart Hata (\pm)	% Sapma
A ₁	0.738258	0.00616	0.001948	0.834396
B ₁	0.59221	0.0055207	0.001745	0.932101
C ₁	0.564437	0.008616	0.002724	1.526476
D ₁	0.613125	0.006209	0.001963	1.01268
E ₁	0.89595	0.00943	0.002982	1.052514
F ₁	0.636206	0.016966	0.005365	2.666746

III.2.3.3. Sertlik Kontrolü

Monsanto sertlik ölçeriyle 6 tablet üzerinden yapılan sertlik kontrolü sonuçları Tablo 11 'de verilmiştir. Elde yeterli örnek olmaması nedeniyle örnek sayısı 6 ile kısıtlanmıştır.

III.2.3.4. Ufalanma - Aşınma Kontrolü

Roche Friabilatörü ile yapılan ufalanma - aşınma kontrolü bulguları Tablo 11 'de verilmiştir.

III.2.3.5. Dağılma Zamanı Kontrolü

T.F. 1974'e göre yapılan dağılma zamanı kontrolü bulguları Tablo 11'de verilmiştir.

III.2.3.6. Miktar Tayini

Tabletlerde asetaminofen miktar tayini ile ilgili bulgular Tablo 12 'de verilmiştir. Sonuçlar 6 değer in ortalamasıdır.

TABLO 11 . TABLETlerde SERTLİK, DAĞILMA ZAMANI VE UFALANMA AŞINMA KONTROLLERİ İLE İLGİLİ BULGULAR

Kod No	SERTLİK (kg)				DAĞILMA ZAMANI (sn)				UFALANMA AŞINMA %
	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	% Sapma	Ortalama	Standart Sapma	Standart Hata	% Sapma	
A ₁	3.125	0.136	0.055	4.213	590	53.461	21.826	9.02	2.2594
B ₁	2.416	0.204	0.083	8.44	20	0	0	0	1.137
C ₁	2.583	0.376	0.153	14.569	16.6	2.581	1.054	0.155	0.6732
D ₁	3.0	0.316	0.129	10.540	80.83	6.645	2.713	0.082	0.3550
E ₁	3.25	0.651	0.266	20.059	771	227.431	53.606	0.294	0.7015
F ₁	5.083	1.068	0.436	21.020	260	24.576	10.033	0.094	0.1411

X

Ufalanma - Aşınma kontrolü, toplam ağırlık 1.5 gramdan biraz fazla olacak şekilde iki veya üç tablet üzerinde bir kez yapıldığı için standart sapma, standart hata, % sapma değerleri hesaplanamamıştır.

TABLO 12 . TABLETTERDE ASETAMINOFEN MİKTAR TAYİNİ BULGULARI

Kod No	Tablette kayıtlı miktar (mg)	Tayin sonucu bulunan miktar(mg)	Standart Sapma	Standart Hata	Varyasyon Katsayısı %	Tayin sonucu bulunan % Asetaminofen
A ₁	500	474.27	16.22	6.62	0.034	94.9
B ₁	500	486.30	7.65	3.125	0.015	97.3
C ₁	500	481.97	4.481	1.83	0.009	96.4
D ₁	300	288.39	9.811	4.00	0.034	94.9
E ₁	450	437.67	14.52	5.93	0.033	97.3
F ₁	160	151.37	4.74	2.73	0.031	94.6

III.2.3.7. Çözünme Hızı Tayini

Bu kısımda asetaminofen içeren tabletler üzerinde yapılan çözünme hızı tayinleri ve bulguların istatistiksel değerlendirmeleri yer almaktadır.

III.2.3.7.1. Çözünme Hızı

Çözünme hızı tayinlerinde, üzerinde çalışılan preparatların formüllerinin iki grup altında toplanabileceği görülmüştür.

a) Basit Formüller (Birinci Grup) : Etken madde olarak sadece asetaminofen (500'er mg) taşıyan A_1 , B_1 , C_1 kodlu preparatlar.

b) Kombine Formüller (İkinci Grup) : Etken madde olarak diğer maddeleri de taşıyan D_1 , E_1 , F_1 kodlu asetaminofen preparatlarıdır. Bunlarda asetaminofen miktarları 160-450 mg arasındadır.

A_1 , B_1 , C_1 preparatlarına ait asetaminofen çözünme hızları Şekil 15 'de, D_1 , E_1 , F_1 'e ait çözünme hızları Şekil 16 'da, hepsini birlikte veren grafik ise Şekil 17'de görülmektedir (Modifiye Langenbucher Denklemine göre).

A_1 , B_1 ve C_1 preparatlarının formüllerindeki asetaminofen miktarları 500'er mg'dır. Bu gruptaki A_1 , B_1 , C_1 kodlu preparatlar sırasıyla 565 mg, 740 mg. gibi değişik ağırlıklarda bulunmuştur. Yüzey alanları arasında da büyük farklılıklar olmadığı hesaplanmıştır (Tablo 9,10).

D_1 , E_1 , F_1 preparatlarının ağırlıkları 615 mg'dan, 895 mg'a kadar değişmektedir. Total yüzey alanları ise $D_1 = 4.24 \text{ cm}^2$, $E_1 = 5.76 \text{ cm}^2$, $F_1 = 4.30 \text{ cm}^2$ olarak bulunmuştur. E_1 'in yüzey alanının diğerlerinden anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür.

Birinci gruptaki tabletlerle yapılan çözünürlük tayinlerinde asetaminofenin % 50 'sinin çözündüğü süreler kontrol edildiğinde asetaminofenin çözünme hızı ;

$$C_1 = B_1 (2.5 \text{ dak.}) > A_1 (16.5 \text{ dak.})$$

% 80'inin çözündüğü zaman incelendiğinde çözünme hızı;

$$C_1 (6 \text{ dak.}) > B_1 (7.5 \text{ dak.}) > A_1 (41 \text{ dak.})$$

olarak bulunmuştur.

İkinci gruptaki tabletler üzerinde yapılan tayinlerde asetaminofenin % 50'sinin çözündüğü süreler kontrol edildiğinde çözünme hızının ;

$$D_1 (4.5 \text{ dak.}) > F_1 (11 \text{ dak.}) > E_1 (15.5 \text{ dak.})$$

% 80'inin çözündüğü zaman incelendiğinde çözünme hızının;

$$D_1 (9.25 \text{ dak.}) > F_1 (23.5 \text{ dak.}) > E_1 (28.5 \text{ dak.})$$

olduğu tesbit edilmiştir.

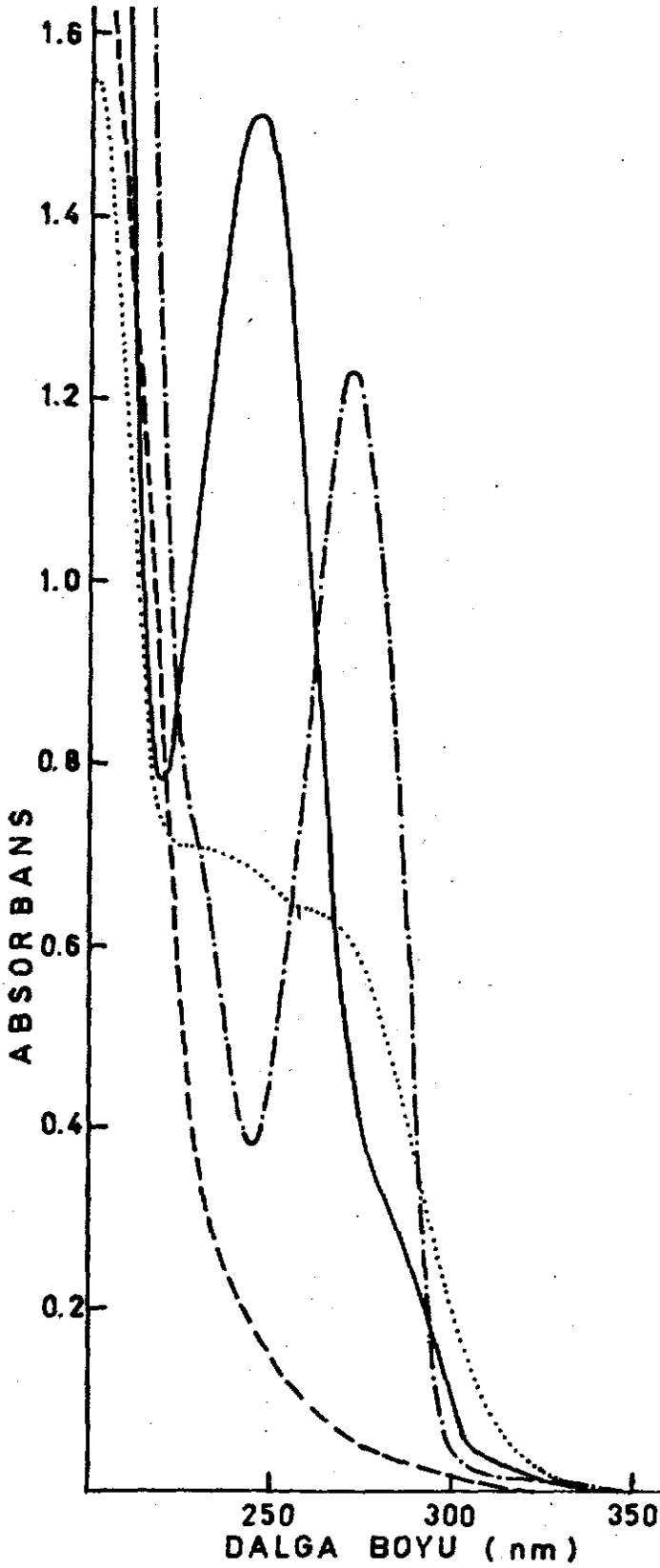
Birinci ve ikinci gruptaki preparatlarından asetaminofen; çözünme zaman yönünden sıralandığında ;

$$C_1 > B_1 > D_1 > F_1 > E_1 > A_1$$

olarak bulunmuştur. Buradan da anlaşılmaktadır ki; preparatlarından,asetaminofenin % 80'inin en kısa sürede vereni 6 dakika ile C_1 kod'lu tablettir. En uzun sürede vereni ise A_1 kod'lu preparattır ve çözünmenin 41 dakika olduğu saptanmıştır.

Preparatlarda mevcut asetaminofenin % 50, % 80 ve % 95'inin çözündüğü süreler ve çözünme hız sabiteleri Tablo 13'de görülmektedir. Tabletlerden asetaminofenin % 80'inin çözünürlüğüne ait çözünme hızı bulgularının hangi matematik modele uyduğu, üzerinde yapılan çalışma sonuçları Tablo 14'de verilmiştir.

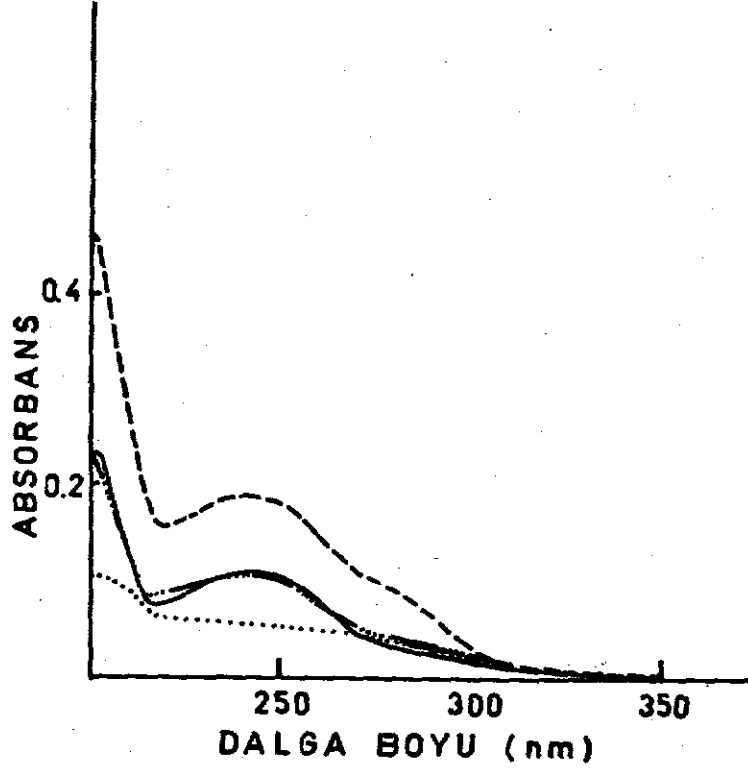
Çözünme hızı tayinlerinde F_1 kod'lu tablette, tabletin terkiibinde yazılı olandan daha fazla asetaminofen çözünmüş şekilde bir sonuca varılmıştır. Bu nedenle de Şekil 10 , 13 'deki spektrumlar alınarak problem gözle de izlenmiştir. Bu işlemde II.2.3.6.3'de sözedilmiştir. Bilindiği gibi Lambert-Beer Kanunua göre, bir karışımın absorbensı,karışım- da bulunan her bir maddenin absorbensları toplamına eşittir. Bu nedenle, piyasa tabletinden veya hazırladığımız tablet formülasyonundan elde edilen ekstraktaların alınan U.V. spektrumlarının verdiği maksimum pik, metilmelubrin,kafein,fenobarbital ve asetaminofenin absorbensları toplamına eşittir. Bu nedendir ki, F_1 kodlu tabletin içinden asetaminofen diğer etken maddelerden uygun çözücü sistemleri kullanılarak İTK ile ayrılmış,total tayinde elde edilen sonuçlarla İTK sonuçlarından yararlanılarak gerçeğe yakın sonuçlar kıyaslama amacıyla tablolarında ve şekillerde gösterilmiştir.



ŞEKİL : 10 -

F₁ KOD'LU TABLET ETKEN
MADDELERİNİN % 0.001
(a/h) KONSANTRASYONUNDA
pH 5.8 FOSFAT TAMFONUN-
DAKI ULTRA VİOLE SPEKT-
RURLARI.

- (---) : FENOBARBITAL
- (.....) : METİLMELUBRİN
- (-.-) : KAFEİN
- (—) : ASETAMİNOFEN



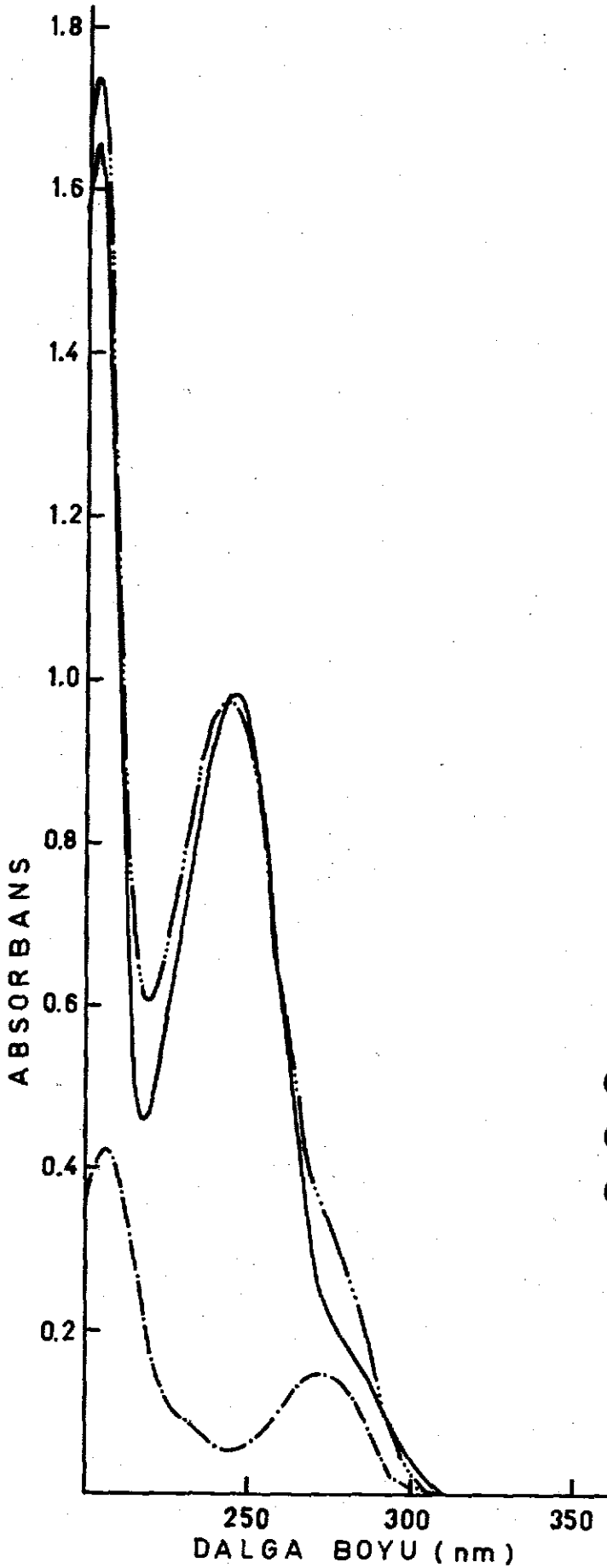
ŞEKİL : 11 - F₁ KOD'LU TABLETİN ÇÖZÜNME HIZI TAYİNİNDE ALINAN ÖRNEĞİN VE TABLET TERKİBİNDEKİ MİKTARLARDA ; ASETAMİNOFEN, METİLMELUBRİN + ASETAMİNOFENİN pH 5.8 FOSFAT TAMFONUNDAKİ ULTRA VİOLE SPEKTRUMLARI.

(.....) : METİLMELUBRİN

(- - - -) : METİLMELUBRİN + ASETAMİNOFEN

(—) : ASETAMİNOFEN

(- · - ·) : ÇÖZÜNME HIZI TAYİNİNDE ALINAN ÖRNEK.



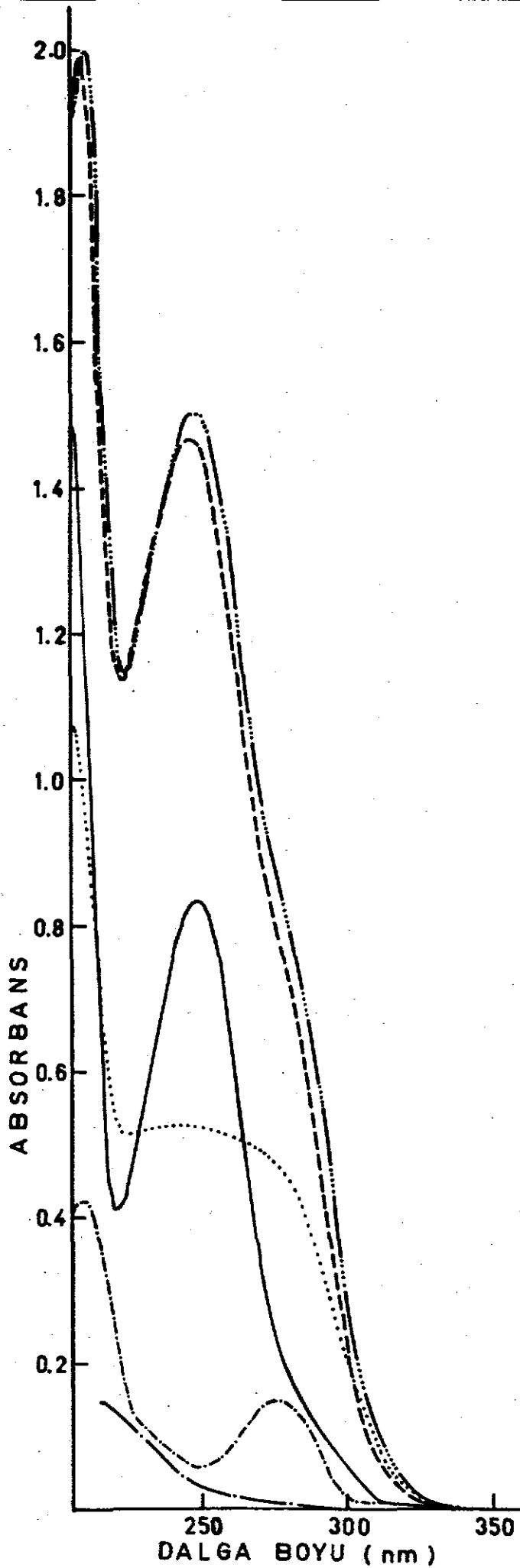
ŞEKİL:12-

F₁ KOD'LU TABLETİN
TERKİBİNDE Kİ MİKTARLARDA
ASETAMİNOFEN, KAFEİN,
ASETAMİNOFEN + KAFEİNİN
pH 5.8 FOSFAT TAMFONUN-
DAKİ ULTRA VIOLE
SPEKTRUMLARI.

(— — — —) : KAFEİN

(— — — —) : ASETAMİNOFEN

(· · · · ·) : ASETAMİNOFEN+KAFEİN



ŞEKİL : 13 -

F₁ KOD'LU TABLETİN TERKİBİNE UYGUN OLARAK STANDARTLARDAN HAZIRLANAN BİLEŞİMİN, PİYASA TABLETİNİN VE TABLETİN TERKİBİNDEKİ FENOBARBITAL, KAFEİN, METİLMELUBRİN, ASETAMİNOFENİN pH 5.8 FOSFAT TAMFONUNDAKİ ULTRA VİOLE SPEKTRUMLARI.

- (—) : FENOBARBITAL
- (---) : KAFEİN
- (.....) : METİLMELUBRİN
- (——) : ASETAMİNOFEN
- (- - -) : PİYASA TABLETİ
- (- · - ·) : STANDARTLARDAN HAZIRLANAN BİLEŞİM.

**TABLO 13: PIYASA PREPARATLARINDAN ASETAMİNOFENİN
% 50, % 80, % 95'inin ÇÖZÜNDÜĞÜ SÜRELER
VE MODİFİYE LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE GÖRE
ÇÖZÜNME HIZLARI.**

Tablet Kodu	% 50		% 80		% 95	
	t (dk)	b(dk ⁻¹)	t(dk)	b (dk ⁻¹)	t (dk)	b (dk ⁻¹)
A ₁	16.5	-	41	1.079x10 ⁻²	100	6.075x10 ⁻³
B ₁	2.5	-	7.5	3.727x10 ⁻²	21	7.150x10 ⁻³
C ₁	2.5	-	6	3.636x10 ⁻²	30	5.675x10 ⁻³
D ₁	4.5	-	9.25	4.993x10 ⁻²	18	1.658x10 ⁻²
E ₁	15.5	-	28.5	1.624x10 ⁻²	60	1.076x10 ⁻²
F ₁	11	-	23.5	1.950x10 ⁻²	38	1.473x10 ⁻²

III.2.3.7.2. Çözünme Hızı Kinetiği

Asetaminofen içeren piyasa tabletleri üzerinde çözünme hızı çalışmaları sonuçlarının hangi kinetiğe uyduğunu saptamak için Bölüm II.2.3.6.4.'de anlatılan Bilgisayar programından yararlanılmıştır.

Çözünme hızı kinetiği modifiye Langenbucher, birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell, Higuchi, Semilogaritmik Higuchi eşitliklerine ait determinasyon katsayısı tablo halinde verilmiştir (Tablo 15).

U.S.P. XX'de asetaminofen tabletlerinden asetaminofenin % 80'inin 30 dakikada çözünmesi öngörüldüğünden bu kadar maddenin çözünme hız kinetiğinin en uygun olduğu matema-

tik model araştırılmış ve bulgular ayrı bir tablo şeklinde verilmiştir (Tablo 16).

En yüksek determinasyon katsayısı veren model saptanmıştır. Determinasyon katsayıları Tablo 15-16'da verilmiştir.

Tablo 15-16'dan da görüldüğü gibi üzerinde çalışılan bütün tabletlerde modifiye Langenbucher $\left[1 - \left(\frac{m}{m_0}\right)^{1/3}\right] = (kt)^a$ eşitliği en yüksek uyumu göstermektedir. Preparatlardan bu eşitliğe ait determinasyon katsayıları, a ve b değerleri Tablo 15,16'da verilmiştir. a değerleri eğimi verirken, b değerleri de hız sabiti olan k'yı vermektedir.

Çalışılan tabletlerde asetaminofenin % 80'inin salınması durumunda modifiye Langenbucher eşitliği, zamana karşı $\ln \left[1 - \left(\frac{m}{m_0}\right)^{1/3}\right]$ değerleri grafiğe geçirilmiştir (Şekil 15-17).

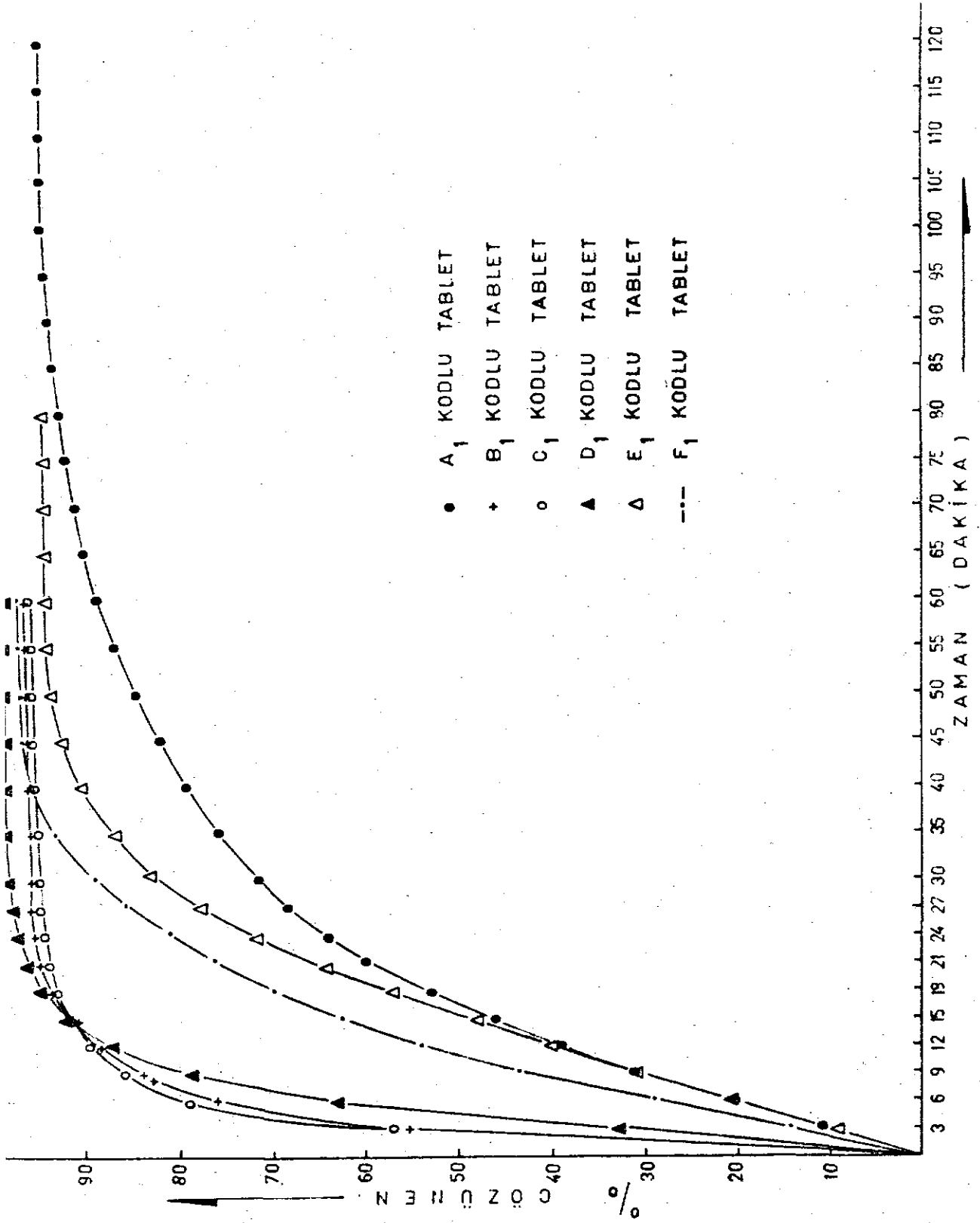
Modifiye Langenbucher denkleminde sonra en iyi salıverilmenin determinasyon katsayıları dikkate alındığında birinci derece kinetiğine göre olduğu bulunmuştur (Şekil 18).

III.2.3.7.3. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışılan tabletlerin içerdiği asetaminofenin % 80'inin çözünmesi için modifiye Langenbucher denklemine göre hız sabitelerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve sonuçlar Tablo 17'de verilmiştir.

Birinci derece kinetiğine göre salınma hız sabitelerinin Mann-Whitney U testi ile karşılaştırılması ise Tablo 18'de verilmiştir.

Deneylerin tekrarlanabilirliği ise Kruskal-Wallis Varyans analizi ile test edilmiş ve hesapla bulunan kw değeri, tablo kıkare değerlerinden kükük olduğu için gruplar arasında fark olmadığı , yani deneylerin tekrarlanabilirliğine karar verilmiştir.



ŞEKİL : 14 - ASETAMİNOFEN İÇEREN TABLETLERİN ÇÖZÜNME HIZ GRAFİKLERİ

TABLO 14 : BİLGİSAYAR ÇIKIŞI

PIYASADAN TOPLANAN PARASETAMOL İHTİVA EDEN TABLETLERDE
 NURDAN GUNEBAK TARAFINDAN YAPILAN ÇÖZÜNME HIZI ÇALIŞMALARININ
 DEĞERLENDİRİLMESİ
 APAREY POOLE APAREYİ (U.S.P. XX ÇÖZÜNME HIZI APAREYİ NO 2 MODİFİYE SEKLİ)
 OPTAN P 4 5-B FOSFAT TAMPONU
 KARISILIRMA HIZI 50 RPM
 A1 KOÇLU TABLET

002= 674.262 MG TABLETİN ALANI = 4.681 CM2 0070*1/3 = 7.79641

NO	F	S-FUZ	K-YUZ	KUPAKPO	KPK2/3	Y	X	LN(YUZ)	HIXSON	CTAB	P	LN(P)	KUK T
1	3.00	12.918	89.082	0.962195	0.925820	-3.275327	1.0996	-0.1156	0.294814	11.0617	0.004179	-5.477568	1.7321
2	6.00	22.444	79.556	0.926597	0.858562	-2.511793	1.7918	-0.2287	0.572424	20.7131	0.015273	-4.175147	2.4495
3	9.00	31.445	68.585	0.881880	0.777713	-2.136038	2.1972	-0.3771	0.921143	31.8280	0.038561	-3.255524	3.0000
4	12.00	39.271	60.729	0.846435	0.717129	-1.876238	2.6869	-0.4927	1.194463	46.7580	0.061192	-2.761572	3.4741
5	15.00	46.351	53.643	0.812537	0.663249	-1.674281	2.7081	-0.6227	1.461755	66.9012	0.092233	-2.383437	3.8730
6	18.00	52.787	47.213	0.778671	0.608194	-1.508194	2.8934	-0.7505	1.726015	93.8486	0.125276	-2.077240	4.2428
7	21.00	58.358	39.942	0.749428	0.542359	-1.333512	3.0465	-0.9177	2.055270	130.8486	0.171764	-1.761633	4.5890
8	24.00	63.250	35.750	0.720928	0.503714	-1.172921	3.1781	-1.0286	2.361758	185.0553	0.203858	-1.590332	4.8990
9	27.00	68.016	31.154	0.677909	0.459560	-1.032921	3.2958	-1.1662	2.611758	269.7323	0.246399	-1.408953	5.1962
10	30.00	71.820	26.480	0.657930	0.426672	-0.917292	3.4012	-1.2620	2.864284	385.4815	0.270983	-1.305701	5.4772
11	33.00	75.862	24.138	0.622635	0.387672	-0.976543	3.5533	-1.4214	3.094284	534.9606	0.319736	-1.140260	5.9161
12	40.00	80.246	19.954	0.586355	0.341471	-0.877923	3.6889	-1.6117	3.241370	810.9997	0.374668	-0.981714	6.3246

DAKİKA	T**A	LN T	Y	HIXSON- CROMELL	G MG/CM2	T**1/2
3.00	9.38E+00	-9.85E+00	-4.25E+01	-4.38E+01	11.062	1.732
6.00	5.377	1.999	-3.275	0.29801	30.713	2.449
9.00	7.856	1.792	-2.612	0.92782	31.629	3.000
12.00	10.290	2.485	-2.136	1.19446	39.788	3.464
15.00	12.685	2.708	-1.674	1.46175	46.961	3.873
18.00	15.053	2.890	-1.508	1.72601	53.482	4.243

ÜNİVERSİTESİ

SLEM	NO	MERK	471395
24.00	19.717		
27.00	22.020		
30.00	24.308		
35.00	28.090		
40.00	31.839		

T**A DOGRUSU :

DEMİKLEMIN SABİTELERİ :

A = 0.938 (0.892 - 0.985)
 DOGRUNUN EĞİMİ = 9.3814E-01 (8.916E-01 - 9.8465E-01)
 ORDİNAVY KESİTİMİ YER = -4.2466E+00 (-4.1923E+00 - -4.1149E+00)
 KORDİNAVYON KAISAYISI = 0.9975
 SİGMA KARELERİNİN TOPLAMI =
 AĞIRLIKSIZ = 2.857E-02
 AĞIRLIKLIL = 2.226E-02
 1/Y AĞIRLIKLIL = 44.917
 1/Y**2 AĞIRLIKLIL = 2.008E-02
 Y = 0.31 DAK.

TABLO 14 : BILGISAYAR ÇIKIŞI (devamı)

BİRİNCİ DERECE KİNEMATİK HESABI :

$K = 0.041270AK \cdot (0.0395 - 0.0429)$
 DOĞRUNUN EGİMLİ = $-4.1292E-02$ ($-4.2933E-02 - -3.9471E-02$)
 ORDINATI KESTİĞİ YER = $-8.8795E-03$ ($-4.8508E-02 - 3.0749E-02$)
 KORELASYON KATSAYISI = -0.9582 DETERMİNASYON KATSAYISI = 0.9965
 SAPMA KARELERİNİN TOPLAMI =
 AĞIRLIKSIZ = $8.993E-03$ 1/Y AĞIRLIKLI = $-1.254E-02$ 1/Y**2 AĞIRLIKLI = $4.175E-02$

SIFIR DERECE KİNEMATİK HESABI :

$C = 8.9 \pi / DAK \cdot (7.3 - 1) \cdot 4$
 DOĞRUNUN EGİMLİ = $-0.8618E+00$ ($-1.0446E+01 - -7.2778E+00$)
 ORDINATI KESTİĞİ YER = $4.0576E+02$ ($3.9950E+02 - 4.4203E+02$)
 KORELASYON KATSAYISI = -0.9693 DETERMİNASYON KATSAYISI = 0.9395
 SAPMA KARELERİNİN TOPLAMI =
 AĞIRLIKSIZ = $7.532E+03$ 1/Y AĞIRLIKLI = $4.368E+01$ 1/Y**2 AĞIRLIKLI = $3.306E-01$

HIXSON-DROWELL E GÖRE HESAPLAMA :

DOĞRUNUN EGİMLİ = $8.1117E-02$ ($7.4160E-02 - 8.8073E-02$)
 ORDINATI KESTİĞİ YER = $1.9876E-01$ ($3.9496E-02 - 3.5803E-01$)
 KORELASYON KATSAYISI = 0.9927 DETERMİNASYON KATSAYISI = 0.9854
 SAPMA KARELERİNİN TOPLAMI =
 AĞIRLIKSIZ = $1.453E-01$ 1/Y AĞIRLIKLI = $1.402E-01$ 1/Y**2 AĞIRLIKLI = $3.073E-01$

0 - KDK Y DOĞRUSUNA GÖRE HESAPLAMA :

DOĞRUNUN EGİMLİ = $1.6024E+01$ ($1.4892E+01 - 1.7156E+01$)
 ORDINATI KESTİĞİ YER = $-1.5817E+01$ ($-2.0879E+01 - -1.0755E+01$)
 KORELASYON KATSAYISI = 0.9950 DETERMİNASYON KATSAYISI = 0.9900
 SAPMA KARELERİNİN TOPLAMI =
 AĞIRLIKSIZ = $5.637E+01$ 1/Y AĞIRLIKLI = $1.117E+00$ 1/Y**2 AĞIRLIKLI = $3.364E-02$

HIGUCHI DENKLEMINE GÖRE HESAPLAMA :

DOĞRUNUN EGİMLİ = $1.0584E-02$ ($9.9215E-03 - 1.1246E-02$)
 ORDINATI KESTİĞİ YER = $-5.1320E-02$ ($-6.6475E-02 - -3.6164E-02$)
 KORELASYON KATSAYISI = 0.9961 DETERMİNASYON KATSAYISI = 0.9922
 SAPMA KARELERİNİN TOPLAMI =
 AĞIRLIKSIZ = $1.315E-03$ 1/Y AĞIRLIKLI = $1.434E-01$ 1/Y**2 AĞIRLIKLI = $3.243E+01$

HIGUCHI DENKLEMINE GÖRE SEMİLOGARİTİMİK HESAPLAMA :

DOĞRUNUN EGİMLİ = $1.2358E-01$ ($1.7076E-02 - 1.4103E-01$)
 ORDINATI KESTİĞİ YER = $-4.4776E+00$ ($-5.2822E+00 - -3.6730E+00$)
 KORELASYON KATSAYISI = 0.9046 DETERMİNASYON KATSAYISI = 0.8184
 SAPMA KARELERİNİN TOPLAMI =
 AĞIRLIKSIZ = $3.707E+00$ 1/Y AĞIRLIKLI = $-1.583E+00$ 1/Y**2 AĞIRLIKLI = $1.018E+00$

TABLO 15 : DEĞİŞİK KODLU PREPARATLARDAN ASETAMİNOFENİN % 95'İNİN ÇÖZÜNME

HIZ KİNETİKLERİNİN MATEMATİK MODELLERE UYGULANMASI VE BULGULAR

PREPARAT KODU	A ₁	B ₁	C ₁	D ₁	E ₁	F ₁
KİNETİK						
(bt) ^a	0.726	0.304	0.274	0.536	0.909	0.898
Modifiye	6.075×10^{-3}	7.150×10^{-3}	5.675×10^{-3}	1.658×10^{-2}	1.076×10^{-2}	1.473×10^{-2}
Langenbucher	0.960	0.822	0.822	0.850	0.955	0.975
Birinci	0.0257	0.0339	0.0311	0.0674	0.0427	0.0683
Derece	0.948	0.634	0.666	0.788	0.904	0.965
Sıfır	2.7	1.9	1.7	1.9	4.3	2.0
Derece	0.729	0.410	0.410	0.428	0.738	0.763
Hixson-	3.839×10^{-2}	4.121×10^{-2}	3.773×10^{-2}	5.997×10^{-2}	6.251×10^{-2}	6.438×10^{-2}
Crowell	0.890	0.561	0.580	0.667	0.862	0.924
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	8.575	4.788	4.755	5.150	9.184	4.887
Higuchi	0.870	0.571	0.567	0.592	0.872	0.893
Eşitliği	6.441×10^{-3}	7.448×10^{-3}	6.877×10^{-3}	1.200×10^{-2}	1.057×10^{-2}	1.577×10^{-2}
Semilogarit-	0.927	0.565	0.585	0.660	0.884	0.939
mik Higuchi	2.725×10^{-2}	1.646×10^{-2}	1.490×10^{-2}	2.957×10^{-2}	4.914×10^{-2}	6.229×10^{-2}
Eşitliği	0.618	0.432	0.435	0.441	0.632	0.678

TABLO 16: DEĞİŞİK KOD'LU PREPARATLARDAN ASETAMİNOFENİN % 80'İNİN ÇÖZÜNME HIZ

KİNETİKLERİNİN MATEMATİK MODELLERE UYGULANMASI VE BULGULARI.

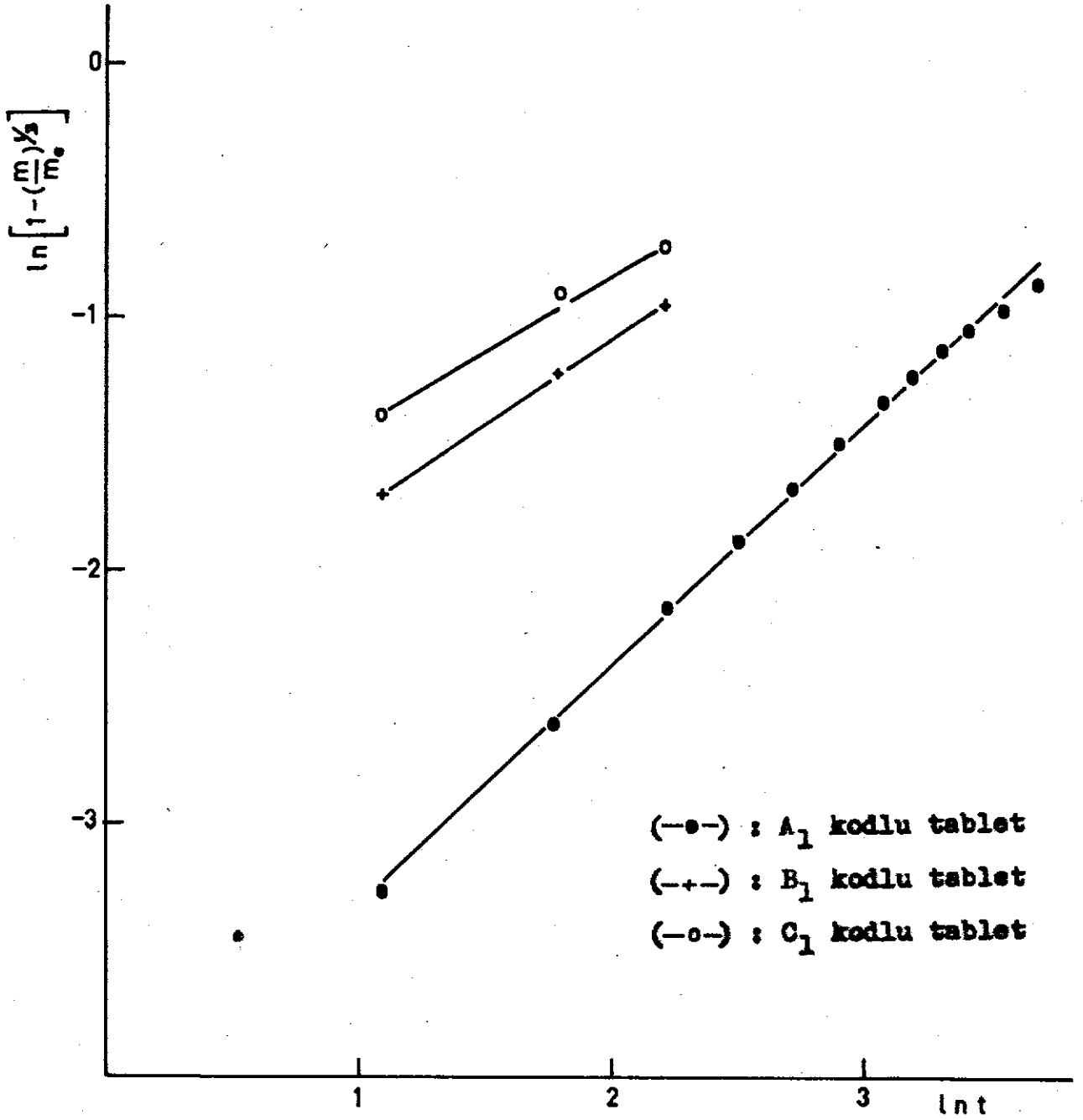
KİNETİK	TABLET KODU		A ₁	B ₁	C ₁	D ₁	E ₁	F ₁
	a	b						
(bt) ^a Modifiye Langenbucher	a		0.938	0.662	0.623	1.080	1.128	1.047
	b		1.079x10 ⁻²	3.727x10 ⁻²	3.636x10 ⁻²	4.993x10 ⁻²	1.624x10 ⁻²	1.950x10 ⁻²
	r ²		0.995	0.998	0.981	0.995	0.999	0.997
Birinci Derece	k'		0.041	0.194	0.187	0.196	0.0617	0.0734
	r ²		0.997	0.998	0.971	0.999	0.982	0.999
Sıfır Derece	k ⁰		8.9	25.2	23.2	22.1	11.9	4.8
	r ²		0.940	0.960	0.913	0.970	0.998	0.964
Hixson- Cro	k		8.112x10 ⁻²	3.237x10 ⁻¹	3.074x10 ⁻¹	3.114x10 ⁻¹	1.167x10 ⁻¹	9.721x10 ⁻²
	r ²		0.985	0.990	0.954	0.995	0.997	0.997
Q→√t	Eğim		16.024	25.748	26.488	24.840	15.395	7.696
	r ²		0.990	0.985	0.950	0.990	0.997	0.995
Higuchi Denklemleri	Eğim		1.0584x10 ⁻²	5.5407x10 ⁻²	5.3388x10 ⁻²	5.3571x10 ⁻²	1.574x10 ⁻²	1.9090x10 ⁻²
	r ²		0.992	0.997	0.965	0.999	0.947	0.986
Semi-logaritmik Higuchi denk- lemi	Eğim		1.0588x10 ⁻¹	2.0471x10 ⁻¹	1.8868x10 ⁻¹	3.531x10 ⁻¹	1.6084x10 ⁻¹	1.7483x10 ⁻¹
	r ²		0.818	0.955	0.910	0.945	0.886	0.874

TABLO 17 : DEĞİŞİK KODLU PREPARATLARDAN ASETAMİNOFENİN
% 80'inin MODİFİYE LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE
GÖRE ÇÖZÜNME HIZ SABİTELERİNİN MANN-WHİTNEY
U TESTİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASINA AİT
BULGULAR .

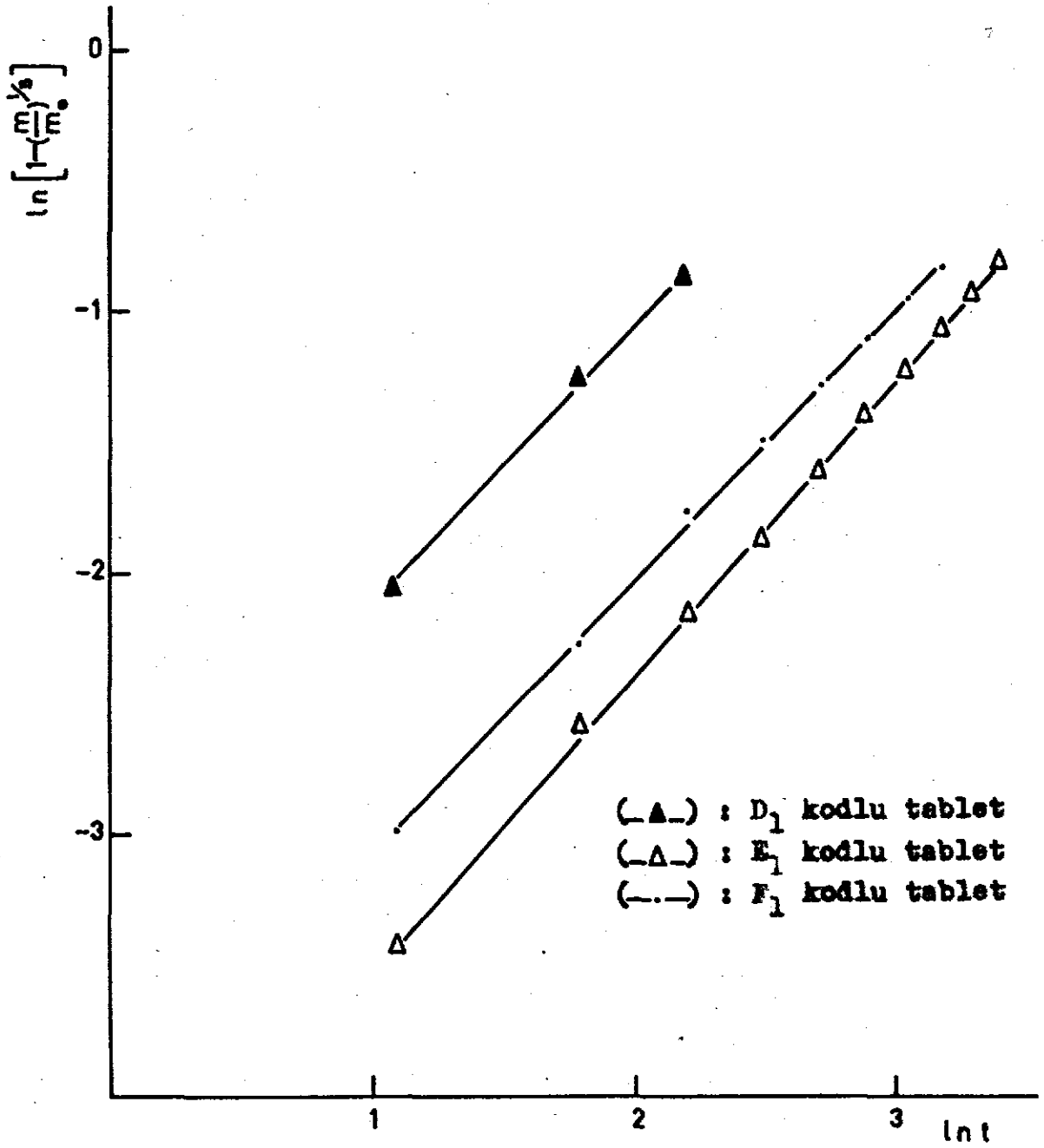
Kullanılan Tablet				U de- ğerleri			Sonuç % 95 Olasılıkla
Kod No	Hız sabiti (dk ⁻¹)	Kod No	Hız sabiti (dk ⁻¹)	U ₁	U ₂	Table U	
A ₁	1.079 x 10 ⁻²	B ₁	3.727 x 10 ⁻²	30	0	25	Fark Var
		C ₁	3.636 x 10 ⁻²	30	0	25	Fark Var
		D ₁	4.993 x 10 ⁻²	30	0	25	Fark Var
		E ₁	1.624 x 10 ⁻²	29	1	25	Fark Var
		F ₁	1.950 x 10 ⁻²	30	0	25	Fark Var
B ₁	3.727 x 10 ⁻²	C ₁	3.636 x 10 ⁻²	16	10	29	Fark Yok
		D ₁	4.993 x 10 ⁻²	31	5	29	Fark Var
		E ₁	1.624 x 10 ⁻²	0	30	29	Fark Var
		F ₁	1.950 x 10 ⁻²	2	34	29	Fark Var
C ₁	3.636 x 10 ⁻²	D ₁	4.993 x 10 ⁻²	33	3	29	Fark Var
		E ₁	1.624 x 10 ⁻²	0	36	29	Fark Var
		F ₁	1.950 x 10 ⁻²	15	21	29	Fark Yok
D ₁	4.993 x 10 ⁻²	E ₁	1.624 x 10 ⁻²	0	36	29	Fark Var
		F ₁	1.950 x 10 ⁻²	1	35	29	Fark Var
E ₁	1.624 x 10 ⁻²	F ₁	1.950 x 10 ⁻²	25	11	29	Fark Yok

**TABLO 13 : DEĞİŞİK KODLU PREPARATLARDAN ASETAMİNOFENİN
% 80'inin BİRİNCİ DERECE KİNETİĞİNE GÖRE
ÇÖZÜNME HIZ SABİTELERİNİN MANN-WHİTNEY
U TESTİNE GÖRE KARŞILAŞTIRILMASINA AİT BULGULAR.**

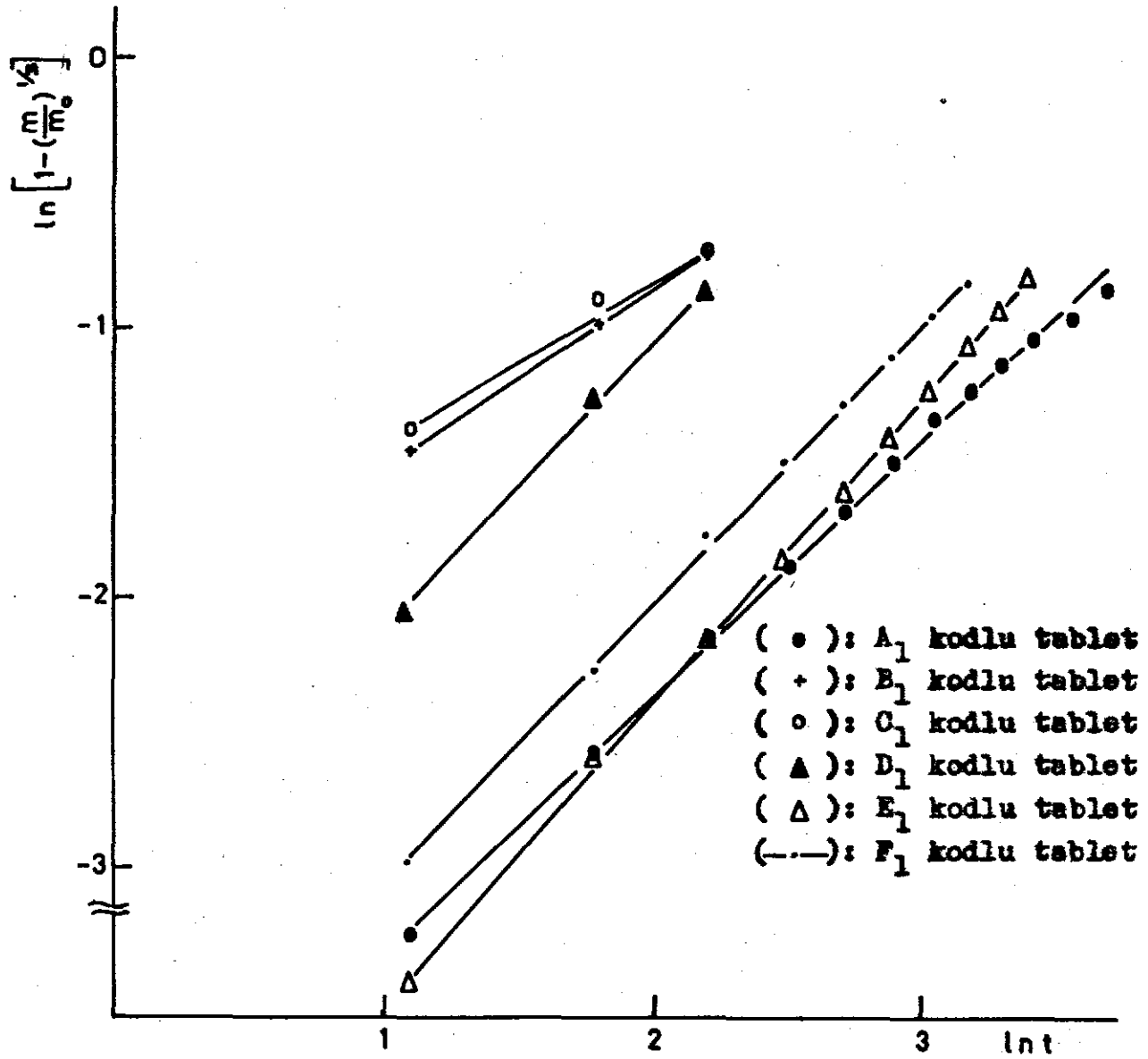
Kullanılan Tablet				U de- ğerleri			Sonuç
Kod No	Hız sabiti (dk ⁻¹)	Kod No	Hız sabiti (dk ⁻¹)	U ₁	U ₂	Tablo U	% 95 Olasılıkla
A ₁	0.041	B ₁	0.194	30	0	25	Fark Var
		C ₁	0.187	30	0	25	Fark Var
		D ₁	0.196	25	5	25	Fark Var
		E ₁	0.0617	28	2	25	Fark Var
		F ₁	0.0734	30	0	25	Fark Var
B ₁	0.194	C ₁	0.187	16	20	29	Fark Yok
		D ₁	0.196	20	16	29	Fark Yok
		E ₁	0.0617	0	36	29	Fark Var
		F ₁	0.0734	0	36	29	Fark Var
C ₁	0.187	D ₁	0.197	20	16	29	Fark Yok
		E ₁	0.0617	0	36	29	Fark Var
		F ₁	0.0734	0	36	29	Fark Var
D ₁	0.196	E ₁	0.0617	6	30	29	Fark Var
		F ₁	0.0734	6	30	29	Fark Var
E ₁	0.0617	F ₁	0.0734	26.5	9.5	29	Fark Yok



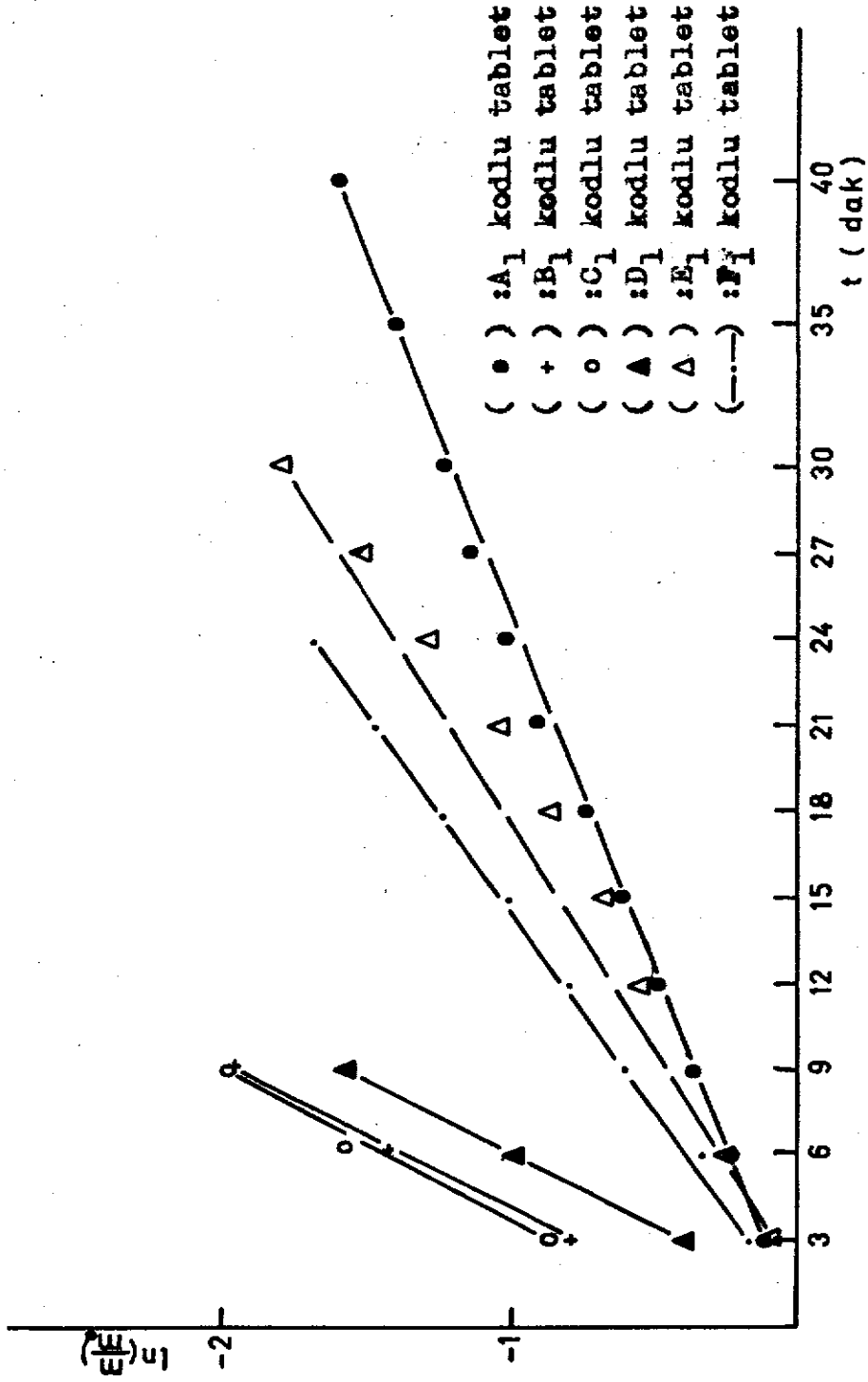
ŞEKİL : 15 - MODİFİYE LANGENBUCHER EŞİTLİĞİNE GÖRE
A₁, B₁, C₁ KODLU TABLETLERİN İÇERDİĞİ
ASETAMİNOFENİN % 80'inin ÇÖZÜNME
HIZI GRAFİKLERİ.



ŞEKİL : 16 - MODİFİYE LANGENBUCHER DENKLEMİNE GÖRE D_1 , E_1 , F_1 KOD'LU TABLETLERİN İÇERDİKLERİ ASETAMİNOFENİN % 80'inin ÇÖZÜNME HIZI GRAFİKLERİ.



ŞEKİL : 17 - MODİFİYE LANGENBUCHER DENKLEMİNE GÖRE
A₁, B₁, C₁, D₁, E₁, F₁ KODLU TABLETLERİN
İÇERDİKLERİ ASETAMİNOFENİN % 80'İNİN
ÇÖZÜNME HIZI GRAFİKLERİ.



ŞEKLİ : 18 - BİRİNCİ DERECE KİNETİĞİNE GÖRE A₁, B₁, C₁, D₁, E₁, F₁
KODLU TABLETLERİN İÇERDİKLERİ ASETAMİNOFENİN

% 80'inin ÇÖZÜNME HIZI GRAFİKLERİ.

IV - TARTIŞMA

Müstahzarların taşıdığı etken maddeleri farmakopele-
rin öngördüğü süreler içinde vermeleri, o müstahzardan bek-
lenen etkinliğin sağlanmasında en önemli faktörlerden biri-
sidir. Çünkü, maddenin in vivo absorpsiyonu genellikle, o
maddenin in vitro çözünürlüğünün bir fonksiyonudur.

Gerek ilaçla ilgili literatürde, gerekse farmakope-
lerde katı ilaç şekillerinin in vitro kontrollerine iliş-
kin bilgiler verilmiştir. Ancak bu kontroller, bir ilacın
in vivo şartlarda da ilaç şeklinden in vitro şartlarda sa-
landığı gibi salınacağına dair kesin bir bilgi vermezler.
Sadece, o ilaç şeklinden ilacın bırakılmasına ilişkin, for-
mülasyona yardımcı bilgiler verirler. Böylece daha iyi bir
formülasyon yapabilmek için üzerinde çalışılacak formülle-
rin karşılaştırılması olanağını sağlarlar.

Bu çalışmada, Türk ilaç piyasasında mevcut farklı
firmalarca hazırlanmış ve en çok kullanılan ilaç şeklini
oluşturan Asetaminofen tabletleri konu olarak seçilmiştir.
Amaç; Türk ilaç sanayinin hazırladığı tabletlerden asetami-
nofenin çözünürlük hızları üzerinde bir araştırma yapmak,
bunları karşılaştırmak ve en iyi formülasyonu ortaya çıkar-
abilmektir. Bu düşünce ile bulguların tartışılması aşağıda
verilmiştir.

IV. 1. Piyasadan Toplanan Tabletlerde Asetaminofenin Dayanıklılığının Değerlendirilmesi

Araştırmada kullanılan tabletlerin piyasadan toplanmış olması nedeniyle ne kadar süreden beri piyasada beklediği bilinmemektedir. Bilindiği gibi, asetaminofenin hidroliz ürünü p-aminofenoldür (81). Üzerinde çalışılan tabletlerin bir kısmının granülasyonunun yaş usulle yapılabileceği gözönüne alınarak tabletlerde gerek nem ve gerekse ısı nedeniyle p-aminofenol oluşup oluşmadığı İTK ile kontrol edilmiştir. A₁, B₁, C₁, D₁, E₁, F₁ kod'lu tabletlerde parçalanma ürününe rastlanamamıştır. Asetaminofen yanında diğer etken maddeleri de taşıyan müstahzarların maddelerinin birbirlerinden ayrılmaları İTK ile yapılmıştır. Maddelerin U.V. lambası ile ve özgül renk reaktifleri ile Rf'leri ve verdikleri karakteristik renklerden teşhisleri yapılmıştır. Piyasada mevcut tabletlerin asetaminofene ait bir parçalanma ürünü taşımadıkları tespit edilmiştir.

IV.2. Piyasadan Toplanan Tabletlerde Fiziksel Tayin Sonuçlarının Değerlendirilmesi

IV.2.1. Kalınlık Tayini

Farmakopelerde, tabletlerin kalınlıklarına ilişkin bir kayıt verilmemiştir. Ancak King (10), tabletin özelliklerine göre kalınlıklarında \pm % 5'e varan bir kalınlık farkının kabul edilebileceğini bildirmiştir. Bu araştırmanın konu-

su olan tabletlerde istatistiksel değerlendirmeler sonucu Türk ilaç piyasasında mevcut asetaminofen tabletlerinde \pm % 5'den fazla kalınlık farkına rastlanamamış ve literatüre uygunluğu görülmüştür.

IV.2.2. Sertlik Tayini

Farmakopelerde, tabletlerin sertliklerine ilişkin bir limit verilmemiştir. Literatürlerde (2, 116) 4 - 7 kg'lık bir sertliğin uygun bir sertlik olduğu bildirilmektedir. King (10) de tabletlerde sertliğin 4 kg olmaması gerektiğini vurgulamaktadır. Çalışılan tabletlerde elde edilen sonuçlara bu ön bilgilerin işığında yaklaşıldığında Türk ilaç piyasasında mevcut asetaminofen preparatlarından biri dışında diğerlerinin bildirilen limitlerin dışında ve çok düşük sertliklerde oldukları görülmektedir. Çünkü, asetaminofen içeren 6 değişik firma preparatında yapılan sertlik tayinlerinin ortalamalarının sırasıyla ;

1) 2.42, 2) 2.58, 3) 3.00, 4) 3.13, 5) 3.25, 6) 5.08 kg oldukları saptanmıştır. Bu düşük sertlik, tabletlerin imal yerlerinden kullanılacakları yere taşınmaları sırasında dağılma- larına yol açabilir. Nitekim, düşük sertlik gösteren tabletlerin kapları içinde tozlanmaya uğradıkları bu düşünceyi doç- rulamaktadır. Oysa, sertliği 5.08 kg olan tablette böyle bir durumla karşılaşılmamıştır. Öte yandan sertliğin düşük olması daha düşük dansiteli ve daha yüksek poroziteli tabletin ele geçmesinde, tabletin çözünme ortamında hızla dağılmasında,

dolayısıyla absorpsiyonun daha önce başlamasında ve ilacın etkinliğinde bir avantaj olarak düşünülebilir. Bu çalışmada çözünme hızı tayinlerinde hızlı çözünme gösteren preparatların sonuçlarının değerlendirilmesinde bu hususun gözönünde bulundurulması şarttır.

IV.2.3. Ufalanma - Aşınma Tayini

Gunsel ve Kanig (11) ile Shafer ve ark. (28) tabletlerin ufalanma-aşınma tayini sonucunda % 0.8 'den fazla kayba uğramaması gerektiğini bildirmişlerdir. Nitekim, C₁, D₁, E₁ ve F₁ kod'lu tabletler bu şarta uyarken, A₁ ve B₁'in uymadığı görülmüştür. Burada işaret edilmesi gereken diğer bir husus tabletlerin tesbit edilen sertlikleri ile ufalanma-aşınma deney sonuçları arasında bir ilişki kurulamamış olmasıdır. En düşük sertliğe (2.416 kg) sahip B₁ kod'lu tablet, ufalanma ve aşınma limitinin üzerinde partikül verirken, buna en yakın sertlikteki (2.58 kg) , C₁ kod'lu tablet ufalanma aşınma deneyinde % 0.8 limiti içinde partikül vermiştir. Öte yandan daha yüksek bir sertliğe sahip olduğu tesbit edilen A₁ kod'lu tabletlerin ise % 0.8'den fazla ufalanma-aşınma gösterdiği görülmüştür. Tabletlerin hazırlanmasında uygulanan kuvvet ne kadar çok olursa, ufalanma ve aşınmanın o kadar az olması normaldir.(117). Ancak tablet sertliği ile ufalanma arasında beklenen ilişkinin ortaya çıkabilmesinde tablet hazırlanmasında kullanılan yöntemlerin, terki-

bine giren maddelerin birbirleriyle kenetlenme özelliklerinin, kristal yapılarının ve aletlerin son derece önemi vardır (7). Nitekim, bu bilgiler bulgularımızı desteklemektedir. Çünkü, yaş granülasyonla hazırlanan tabletlerin daha geç ufalanıp tozlandığı, kuru granülasyonla hazırlanan tabletlerin daha hızlı ufalanma ve aşınma verdiği bilinmektedir. (118). Firmaların, üzerinde çalışılan tabletleri hazırlamada kullandıkları granülasyon yöntemi tarafımızdan bilinmiş olsaydı, bu konuda daha sağlıklı bir tartışma yapılabilirdi.

IV.2.4. Dağılma Zamanı Tayini

Tabletler üzerinde yapılması istenilen tayinlerden birisi T.F. 1974'de de bildirilen dağılma zamanı tayinidir. T.F. 1974 tabletlerin 15 dakika içinde dağılmasını ister. Çalışılan tabletlerin hepsinin bu kritere uyduğu bulunmuştur. Ancak, değişik kod'lu tabletlerin sertlikleri ile dağılma zamanları arasında yine bir ilişki kurulamayacağı görülmüştür. Çünkü, A₁ kod'lu tablet ortalama 3.13 kg sertliğe sahip olup, 590 sn'de dağılırken, F₁ kod'lu tablet 5.083 kg sertlik gösterdiği halde 260 sn'de dağılmıştır. Bazı araştırmacılar, tabletin sertliği arttıkça dağılma zamanının uzayacağını bildirmişlerdir (54 , 119) .

Bu bulgu doğrudur. Ancak, aynı formülün değişik basınçlarla hazırlanan tabletleri için doğru olabilir. Formüllerinde değişik etken ve yardımcı maddeler taşıyan tabletlerin sertlikleri ile dağılma zamanları arasında sağlıklı bir ilişki ku-

rabilme çok zordur. Çünkü, maddelerin fiziksel yapılarından, hazırlama yöntem ve araç-gereçlerine kadar değişik faktörler sertlik üzerinde rol oynamaktadır. Nitekim, üzerinde çalışılan A_1 kod'lu tabletin içinde bulunan hidrofobik özellikteki stearik asidin , tabletin dağılma süresinin uzamasında rol oynaması kuvvetle elasıdır. Öte yandan, F_1 kod'lu tablette jelatinin varlığı ve kristal yapılı maddelerin çokluğu daha sert bir tablet verirken bu maddelerin suda çözünürlüklerinin fazla olması veya granülasyon tekniği dağılmayı hızlandıran bir faktör olabilir. Nitekim, Jalal ve ark. (120) granülasyon tekniğine bağlı olarak asetaminofenli tabletlerin dağılma süresinin kısaldığını bildirdiği görülmüştür. Bu da, F_1 kod'lu tablete ait bulgularımızı destekler niteliktedir.

IV.2.5. Ağırlık Sapması Tayini

Piyasadan alınan preparatların ağırlıklarının 565 mg'dan 895 mg'a kadar değiştikleri bulunmuştur. Bu tabletlerde T.F. (1974)'e göre yapılan ağırlık sapması tayinleri sapmaların farmakope sınırları içinde olduğunu göstermiştir.

IV.2.6. İn Vitro Çözünme Hızı Tayini

Çalışılan preparatlardan A_1, E_1, F_1 sertlikleri 3.125 kg'ın üzerinde olan tabletlerdir. Bunlardan 3 dakikada çözünen asetaminofen miktarlarının sırasıyla % 10.91, % 9.23 ve % 14.08 olduğu görülmüştür. Oysa, sertlikleri 3.125 kg'ın altında olan B_1, C_1, D_1 preparatlarına ait tabletlerin sıra-

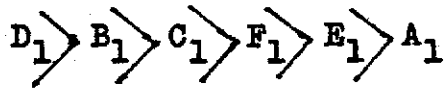
siyla % 54.89, % 57.22, % 33.32 olduğu bulunmuştur. Buradan; çok ufak farklar dikkate alınmazsa ; düşük sertliğin bazı preparatlardan çözünme hızının fazla oluşunda etkin olduğu anlaşılmaktadır. Aynı durumun 6', 15.' 'larda devam ettiği 15.' sonunda B₁, C₁, D₁ kod'lu tabletlerde asetaminofen % 90'ın üzerinde çözünmüşken, A₁, E₁ kod'lu tabletlerde % 50'nin üzerine çıkamadığı , F₁ kod'lu tablette ise 5.08 kg'lık sertliğine rağmen % 62.69 olduğu görülmüştür. Buraya kadar verilenler tablet sertliği ile çözünme hızı arasındaki ilişkiyi göstermeye yeterli bulunmuştur. Bunu daha detaylı olarak Şekil 14 'de görmek mümkündür.

Ancak, dikkati çeken husus en yüksek sertliği gösteren tablet olan F₁'in kendisinden daha düşük sertlikteki A₁, ve E₁ tabletlerinden 3., 6., 15., 30., 60., dakikalarda asetaminofenin % olarak daha fazla salıvermesidir. Bu sonuçlar F₁ kod'lu preparatın formülünde bulunan kafeinin, asetaminofenin çözünebilirlik hızını arttırdığını düşündürmektedir. Literatürde kafeinin bazı maddelerin çözünebilirliğini arttırmasına ilişkin bilgiler bunu desteklemektedir (121). Bu da asetaminofenin tabletlerinden çözünme hızının fazla oluşunda sertliğin bir fonksiyonu olmadığını göstermektedir.

Öte yandan, A₁ kod'lu tabletin sertliğinin bazı formüllerden daha düşük olmasına karşın U.S.P. XX Supp.2 'nin öngördüğü süre içinde asetaminofenin 30 dakikada % 80'inin çözünmemiş olması ilginçtir. Bu A₁'in iyi bir formülasyona sahip olmadığını göstermektedir. Burada ilgi çeken nokta,

bulgularımızın Gwilt ve ark. (122) 'in sorbitolün asetaminofenin absorpsiyonunu artırdığı yönündeki iddialarına ters yönde olmaşdır. Çünkü, A₁ kod'lu preparat terki binde sorbitol mevcuttur. Bulgularımızın Gwilt ve ark. nın (122) bulguları ile uyumlu olmamasına rağmen, Walters (123) Mattok ve ark.(124)'nın bulguları ile uyumlu olduğu ve sorbitolün in vitro çözünme hızı üzerine bir etkisi olmadığını doğrulamaktadır.

Sonuç olarak piyasa tabletlerinden asetaminofenin % 80'inin çözünmesine ait çözünme hız sabiteleri modifiye Langenbucher ve birinci derece kinetiğine göre incelendiğinde;



sırasında oldukları saptanmıştır. Buradan da piyasada bulunan asetaminofen preparatlarının büyük bir kısmı in vitro yönden istenilen normlara uygundur. Ancak sertliklerinin istenilen sınırlara sokulması halinde karşılaşılabacak sonuçların ilginç olacağını düşündürmektedir.

ÖZET

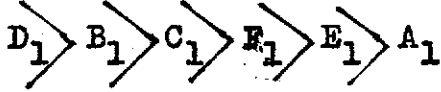
Bu araştırmaya, Türk İlaç Piyasasında bulunan ve içinde asetaminofen taşıyan tabletler konu olarak alınmıştır. Amaç;değişik firmaların imal ettiği bu tabletlerin kalite kontrollerinin yapılması, fiziksel ve kimyasal yönden farmakope normlarına uygunluğunun araştırılması ve in vitro çözünme hızlarının tayin edilmesidir.

Yapılan araştırma sonucunda A₁, B₁, C₁, D₁, E₁, F₁ kodlu tabletlerde ; çap-kalınlık, sertlik, ufalanma-aşınma, dağılma, miktar , çözünme tayinleri yapılmıştır.

Sonuçta ; A₁, B₁, C₁, E₁, F₁ kodlu tabletlerin kalınlıklarının uygun ; F₁ kodlu tabletin sertliğinin uygun ; A₁, B₁, C₁, D₁, E₁ kodlu tabletlerin sertliğinin uygun olmadığı ; C₁, D₁, E₁ ve F₁ kodlu tabletlerin ufalanma-aşınma değerlerinin uygun ; A₁, B₁ kodlu tabletlerin ufalanma-aşınma değerlerinin uygun olmadığı; bütün tabletlerin dağılma zamanlarının T.F. 1974'e uygun olduğu ; bütün tabletlerin içerdikleri asetaminofen miktarının uygun olduğu saptanmıştır.

In Vitro çözünme hız tayinlerinde ise, asetaminofenin preparatlarından % 80'inin çözünmesi için süreler incelenmiş ve A₁ kodlu tablettten 41 dakikada çözündüğu saptanmıştır. D ğerleri 30 dakikalık U.S.P. istemine uyan şekilde asetaminofen serbest bırakılmıştır.

Asetaminofenin % 80'inin verilmesi sırasındaki çözünme hız sabiteleri hesaplandığında şu sırada oldukları bulunmuştur :



Bu araştırmada basit asetaminofen formülleri içinde B_1 kodlu olanın, kombine formüller içinde ise D_1 kodlu preparatın formülünün en uygun formülasyon olduğu sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The tablets containing acetaminophen which is in Turkish Drug Market was the subject of this investigation. The purpose was to control the quality, to investigate, from physical and chemical points of view, the suitability to the pharmacopeia standards and to study the in vitro release rates of the tablets produced by different firms.

In this study, Diameter-thickness, hardness, friability, disintegration, quantity and dissolution tests of the A₁, B₁, C₁, D₁ and F₁ coded tablets were determined.

As a result, the thickness of the A₁, B₁, C₁, D₁, E₁ and F₁; the hardness of the F₁; the friability values of the C₁, D₁, E₁ and F₁ coded tablets; the disintegration time and the amount of acetaminophen in all the tablets studied were found to be in accordance with the T.F. 1974 requirements; whereas, the hardness of the A₁, B₁, C₁ and E₁; and the friability of the A₁ and B₁ coded tablets were found unsuitable.

In the in vitro dissolution test studies, the time required to release 80 % of the acetaminophen was investigated and determined as 41 minutes for A₁ coded tablet. All the others, released acetaminophen in 30 minutes time which is in accordance to U.S.P. system.

The calculated release rates 80 % release of acetaminophen was found to be in the following order :

$D_1 > B_1 > C_1 > F_1 > E_1 > A_1$

In this investigation, it could be concluded that B_1 coded tablet in the simple acetaminophen formulations and the D_1 coded tablet in the combined formulations were most suitable.

KAYNAKLAR

- 1 - Martin,E.: HUSA'S Pharmaceutical Dispensing, 5. Baskı, Mack Publishing Comp., Pennsylvania, Easton (1959).
- 2 - Remington's Pharmaceutical Sciences, 14. Baskı, Mack Publishing Comp., Easton (1975).
- 3 - The United States Pharmacopeia (U.S.P. IX), 9. Baskı Mack Printing Comp., Easton (1916).
- 4 - The United States Pharmacopeia (U.S.P. XVIII), 18. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1970).
- 5 - Bean,H.S., Beckett, A.H., Carless, J.E.: Advances in Pharmaceutical Sciences, Volum 3, Akademik Baskı, London and NewYork (1971).
- 6 - Sprowls,J.B., Beal,H.M.: American Pharmacy An Introduction to Pharmaceutical Technics and Dosage Forms, 6. Baskı, Philadelphia, Toronto (1972).
- 7 - Lieberman,H.A., Lachman,L.: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volum 1, Marcel Dekker Inc., NewYork and Basel, (1980).
- 8 - Yalçındağ,O.: İlaç Şekilleri Bilgisi ve Farmasötik Teknolojiye Başlangıç : I , Gürsoy Basımevi, Ankara (1968).
- 9 - İzgü,E.: Genel ve Endüstriyel Farmasi II, Ayyıldız Matbaası, Ankara (1974).
- 10- Remington's Pharmaceutical Sciences, 15. Baskı, Mack Publishing Comp., Easton (1975).

- 11 - Lachman,L., Lieberman,H.A., Kanig,J.L.: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2.Baskı, Lea and Febiger, Philadelphia (1970).
- 12 - Gibaldi,M.: Introduction to Biopharmaceutics, Lea and Febiger, Philadelphia (1971).
- 13 - Wagner,J.G.: Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, 2. Baskı, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois (1979).
- 14 - Lachman,L., Roemer,C.W.: Pharmaceutical Properties of Drugs and Dosage Forms Affecting Physiological Availability, J.Amer.Pharm.Assoc., 12 , 5 (1972).
- 15 - Ganong,W.F., Tıbbi Fizyoloji Çev.: Andaç,S.O., Erinç,E., Kandemir,N., Özen,B., Tan,Ü.: Hacettepe Üniversitesi Yayınları, A-21 (1977).
- 16 - Blanchard,J.: Gastrointestinal Absorption I, Amer.J. Pharm., 147, 135 (1975).
- 17 - Ritschel,W.A.: Handbook of Basic Pharmacokinetics, 1. Baskı, Drug Intelligence Publications, Hamilton (1976).
- 18 - Blanchard,J.: Gastrointestinal Absorption II, Amer.J. Pharm., 150 , 132 (1978).
- 19 - Güven,K.G., Sel,İ.: İlaç Endüstrisi Teknolojisi, Volüm II, Hüsünütabiat Matbaası, İstanbul (1979).
- 20 - British Pharmacopeia 1973 (B.P. 1973), University of Printing House, Cambridge (1973).
- 21 - Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974).

- 22 - The United States Pharmacopeia (U.S.P. XIX), 19. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1975).
- 23 - The National Formulary (N.F. XIII), 13. Baskı, Mack Printing Comp., Easton (1970).
- 24 - Fairchild, H.J., Michel, F.: Pfizer Tablet Hardness Tester, J.Pharm.Sci., 50, 966 (1961).
- 25 - Brook, D.B., Marshall, K.: Crushing Strength of Compressed Tablets I. Comparison of Testers, J.Pharm.Sci., 57, 481 (1968).
- 26 - Ridgway, K.: Testing Tablets by Diametral Crushing, Pharm.J., 205, 709 (1970).
- 27 - Goodhart, F.W., Draper, J.R., Dancz, D., Ninger, F.C.: Evaluation of Tablet Breaking Strength Tester, J.Pharm.Sci., 62, 297 (1973).
- 28 - Shafer, E.G.E., Wollish, E.G., Engel, C.E.: The Roche Friabilator, J.Am.Pharm.Ass., 45, 114 (1956).
- 29 - Davis, S.S.: Scientific Principles in Design of Drug Dosage Formulations, Brit.Med.J., 1, 102 (1972).
- 30 - Notari, R.E.: Biopharmaceutics and Pharmacokinetics Marcel Dekker, Inc., New York (1971).
- 31 - İzgü, E.: Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji: I Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 52 (1981).
- 32 - Levy, G.: Effect of Particle Size on Dissolution and Gastrointestinal Absorption Rates of Pharmaceuticals., Amer.Jour.Pharm., 135, 78 (1963).

- 33 - Hixson, A.W., Crowell, J.H.: Dependence of Reaction Velocity Upon Surface and Agitation, *Ind. Eng. Chem.*, 23, 923 (1931).
- 34 - Leeson, L.J., Carstensen, J.T.: *Dissolution Technology*, Whitloc Press, (1974).
- 35 - Noyes, A.A., Whitney, W.R.; The Rate of Solution of Solid Substances in Their Own Solutions, *J. Am. Chem. Soc.*, 19, 930 (1897).
- 36 - Nernst, W., Brünner, E.: Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in Heterogenen Systemen, *Zeit. Phys. Chem.*, 42, 52 (1904).
- 37 - Parrott, E.L., Wurster, D.E., Higuchi, T.: Investigation of Drug Release from Solids. I. Some Factors Influencing the Dissolution Rate, *J. of Am. Pharm. Ass.*, 44, 269 (1955).
- 38 - Donckwerts, P.V.: Significance of Liquid-film Coefficients in Gas Absorption, *Ind. Eng. Chem.*, 43, 1460 (1951).
- 39 - Langenbucher, F.: In Vitro Assesment of Dissolution Kinetics: Description and Evaluation of a Column-Type Method, *J. Pharm. Sci.*, 58, 1265 (1969).
- 40 - Ağabeyoğlu, İ.: Sürekli Etkili Sülfametizol Preparatının Biyofarmasötik Açidan Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi, (Doçentlik Tezi), A.Ü. Ecz. Fak. (1978).

- 41 - 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).
- 42 - Kitazawa, S., Johno, I., Minouchi, T., Okada, J.: Interpretation of Dissolution Rate Data From In Vitro Testing of Compressed Tablets, *J. Pharm. Pharmacol.*, 29, 453 (1977).
- 43 - Möller, H.: Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products, *Pharm. Ind.*, 43, 334 (1981).
- 44 - Wagner, J.G.: Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, 1. Baski, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois (1971).
- 45 - Mattok, G.L., McGilveray, I.J., Mainville, C.A.: Acetaminophen III : Dissolution Studies of Commercial Tablets of Acetaminophen and Comparison With In Vivo Absorption Parameters., *J. Pharm. Sci.*, 60, 561 (1971).
- 46 - Gibaldi, M., Feldman, S.: Establishment of Sink Conditions in Dissolution Rate Determinations ; Theoretical Considerations and Application to Nondisintegrating Dosage Forms., *J. Pharm. Sci.*, 56, 1238 (1967).
- 47 - Shah, A.C., Ochs, J.F.: Design and Evaluation of Rotating Filter Stationary Basket In Vitro Dissolution Test Apparatus II : Continuous Fluid Flow System., *J. Pharm. Sci.*, 63, 110 (1974).
- 48 - The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX), The National Formulary (N.F. XV), Mack Printing Comp., Easton (1980).

- 49 - Langenbucher, F., Moeller, H.: Possible Improvements of the U.S.P. XX Dissolution Test Standards, Pharm. Ind., 43, 136 (1981).
- 50 - Levy, G.: Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient. I. Importance of Using Appropriate Agitation Intensities for In Vivo Dissolution Rate Measurements to Reflect In Vivo Conditions, J. Pharm. Sci., 52, 1039 (1963).
- 51 - Shah, A.C., Peot, C.B., Ochs, J.F.: Design and Evaluation of Rotating Filter-Stationary Basket. In Vitro Dissolution Test Apparatus I : Fixed Fluid Volume System, J. Pharm. Sci., 62, 671 (1973).
- 52 - Ceschel, G.C., Duncan, S., Dall'olio, G., Lup, C, Giani, C.: Valutazione " In Vitro " Della Biodisponibilita Nelle Formulazioni Solide Peros, Boll. Chim. Farm., 112, 645 (1973).
- 53 - Hersey, J.A.: Methods Available for the Determination of In Vitro Dissolution Rate, Mfg Chem. Aerosol News., 40, 32 (1969).
- 54 - Nelson, E.: Comparative Dissolution Rates of Weak Acids and Their Sodium Salts, J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed., 47, 297 (1958).
- 55 - Swarbrick, J.: Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences : Biopharmaceutics, Lea and Febiger, Philadelphia, (1970).

- 56 - Levy, G., Hayes, B.A.: Physicochemical Basis of the Buffered Acetylsalicylic Acid Controversy, *N. Engl. J. Med.*, 262, 1053 (1960).
- 57 - Bolhuis, G.K., Lerk, C.F., Zuurman, K.: Comparison of the Accuracy of Different Types of Dissolution Rate Methods, *Pharmaceutisch Weekblad*, 108, 49 (1973).
- 58 - Levy, G., Guntow, R.H.: Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of The Active Ingredient III : Tablet Lubricants, *J. Pharm. Sci.*, 52, 1139 (1963).
- 59 - Jacob, J.T., Flein, E.M.: Factors Affecting the Dissolution Rate of Medicaments from Tablets I. In Vitro Dissolution Rate of Commercial Phenobarbital Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 57, 798 (1968).
- 60 - Levy, G., Sahli, B.A.: Comparison of the Gastrointestinal Absorption of Aluminum Acetylsalicylate and Acetylsalicylic Acid in Man, *J. Pharm. Sci.*, 51, 58 (1962).
- 61 - Edmundson, I.C., Lees, K.A.: A Method for Determining the Solution Rate of Fine Particles, *J. Pharm. Pharmac.*, 17, 193 (1965).
- 62 - Wurster, D.E., 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).

- 63 - Marloure, E., Shangraw, R.F.: Dissolution of Sodium Salicylate from Tablet Matrices Prepared by Wet Granulation and Direct Compression, *J. Pharm. Sci.*, 56, 498 (1967).
- 64 - Searl, R.O., Fernarowski, M.: The Biopharmaceutical Properties of Solid Dosage Forms: I. An Evaluation of 23 Brands of Phenylbutazone Tablets, *Canad. Med. Ass. J.*, 96, 1513 (1967).
- 65 - Mattok, G.L., McGilverey, I.J., Hossie, R.D.: Technical Problems of the U.S.P./N.F. Dissolution Test, *J. Pharm. Sci.*, 61, 460 (1972).
- 66 - Beyer, W.F., Smith, D.L.: Unexpected Variable in the U.S.P. - N.F. Rotating Basket Dissolution Test, *J. Pharm. Sci.*, 60, 496 (1971).
- 67 - Rosolia, A.M., O'Connell, J.R., Bavitz, J.F., Rostaine, F.A., Schwartz, J.B.: Variation in Dissolution Data Using an Apparatus Meeting U.S.P.-N.F. Requirements, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1638 (1972).
- 68 - Hardwidge, E.A., Sarapu, A.C., Laughlin, W.C.: Comparison of Operational Characteristics of Different Dissolution Testing Systems, *J. Pharm. Sci.*, 67, 1732 (1978).
- 69 - Tingstad, J.E., Riegelman, S.: Dissolution Rate Studies I: Design and Evaluation of a Continuous Flow Apparatus, *J. Pharm. Sci.*, 59, 692 (1970).
- 70 - Brossard, D., Massoum, R., Poelman, M.C., Chaumeil, J.C.: Dissolution a Partir de Formes Solides Destinees a la Voie Orale: Etude Critique de Deux Appareils, 1st International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris (1977).

- 71 - Groves, M.J., Alkan, M.H.: Column Methods the Best Way of Evaluating Drug Dissolution, Mfg. Chem and Aerosol News, 46, 37 (1975).
- 72 - Rothe, W., Schellhorn, J.: Commentary on the Draft Monograph "Dissolution Rate of Active Ingredients", Drugs made in Germany, 21, 56 (1978).
- 73 - 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).
- 74 - Atkinson, R.M., Bedford, C., Child, K.J., Tomich, E.G.: Effect of Particle Size on Blood Greseofulvin Level's in Man, Nature, 193, 588 (1962).
- 75 - Münzel, K.: The Influence of Formulation on Drug Action, Pharm.Acta.Helv., 46, 513 (1971).
- 76 - Aguiar, A.J., Krc, J.Jr., Kinkel, A.W., Samyn, J.C.; Effect of Polymorphizm on the Absorption of Chloramphenicol from Chloramphenicol Palmitat, J.Pharm.Sci., 56, 847 (1967).
- 77 - Mullins, J.D., Macek, J.J.: Some Pharmaceutical Properties of Novobiocin, J.Am.Pharm.Assoc.Sci.Ed., 49, 245 (1960).
- 78 - Langenbucher, F.: Material and Method Parameters in dissolution Rate Studies, Pharm.Acta.Helv., 49, 187 (1974).
- 79 - Wurster, D.E., Taylor, P.W.: Dissolution Rates, J.Pharm.Sci., 54, 169 (1965).

- 80 - Smith, G., Mitchell, J.I.: A Note on Paracetamol, Pharm. Journ, 188, 137 (1962).
- 81 - The Bioavailability of Drug Products, American Pharmaceutical Association, Washington (1978).
- 82 - Martindale, "The Extra Pharmacopeia", 27. Baskı, The Pharmaceutical Press, London (1977).
- 83 - Clark, E.G.C.: Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London and Beccles (1969).
- 84 - Lovejoy, F.H.: Aspirin and Acetaminophen : A Comparative View of Their Antipiretic and Analgezie activity, Pediatrics, 62, Supp. 904 (1978).
- 85 - Ameer, B., Greenblatt, D.J.: Acetaminophen, Ann.Int.Med., 87, 202 (1977).
- 86 - Peterson, R.G., Rumack, B.H.: Pharmacokinetics of Acetaminophen in Children, Pediatrics, 62, Supp., 877 (1978).
- 87 - Shangraw, R.F., Walkling, W.D.: Effect of Vehicle Dielectric Properties on Rectal Absorption of Acetaminophen, J.Pharm.Sci., 60, 600 (1971).
- 88 - Sadtler Standart Spectra, Philadelphia, Sadtler Research Laboratories (1963).
- 89 - The Merck Index, 9. Baskı, Merck and Co., Rahway (1976).
- 90 - Talukdar, P.B., Banerjee, S., Sengupta, S.K.: Intramolecular Hydrogen Bonding in 2-(Substituted Aminomethyl)-4-Acetamido Phenol, J. Indian Chem.Soc., 47, (3), 267-72, (1970).

- 91 - The United States Pharmacopoeia (U.S.P.XX), 20. Baskı, The National Formulary (N.F. XV), 15. Baskı, Supp.2, By Authority of the United States Pharmacopoeial Convention, Inc., Prepared by the Committee of Revision and Published by the Board of Trustees.
- 92 - Kalatzis, E.: Reaction of Acetaminophen in Pharmaceutical Dosage Forms: Its Proposed Acetylation by Acetylsalicylic Acid., J. Pharm. Sci., 59, 193 (1970).
- 93 - Koshy, T., Lach, J.L.: Stability of Aqueous Solutions of N-Acetyl-p-aminophenol, J. Pharm. Sci., 50, 113 (1961).
- 94 - Clark, E.G.C.: Isolation and Identification of Drugs (In Pharmaceuticals Bodyfluids and Post-Mortem Material) 2, 2. Baskı, The Pharmaceutical Press., London (1975).
- 95 - Stahl, E., Thin-Layer Chromatography, 2. Baskı New York (1969).
- 96 - Macek, K.: Pharmaceutical Applications of Thin-Layer and Paper Chromatography, Elsevier Publishing Company, Amsterdam (1972).
- 97 - Goenechea, S.: Dünnschichtchromatographischer Nachweis Von Acetanilid und Einigen Chemisch Verwandten Analgetika., J. Chromatog., 38, 145 (1968).
- 98 - Klutch, A., Bordun, M.: Chromatographic Methods for Analysis of the Metabolites of Acetophanetidın (Phenacetin), J. Pharm. Sci., 57, 524 (1968).

- 99 - Dearden, J.C.: Nature of Acetaminophen-Antipyrine Complex., *J.Pharm.Sci.*, 61, 1661 (1972).
- 100- Namigochar, F., Nassiri-Moghadam, Z., Ahdoute, K.: Dosage Spectrophotometrique I.R. De l'acetaminophéne et de la Phénacétine en Mélange, *Travaux de la société de Pharmacie de Montpellier*, 38, 283 (1978).
- 101- Burtis, C.A., Butts, W.C., Rainey, W.T.: Separation of the Metabolites of Phenacetin, in Urine by High-Resolution Anion Exchange Chromatography, *Amer.J.Clin.Pathol.*, 53, 769 (1970).
- 102- Sadtler Standart Spectra, Philadelphia, Sadtler Research Laboratories (1966).
- 103- Hunt, J., Rhodes, H.J., Blake, M.I.: The Determination of Acetaminophen in Several Dosage Forms by Ion Exchange and Nonaqueous Titration, *Can.J.Pharm.Sci.*, 6, 21 (1971).
- 104- Feigl, F.: Organic Spot Test Analysis, *Anal.Chem.*, 27, 1315 (1955).
- 105- Vaughan, J.B.: Colorimetric Determination of Acetaminophen, *J.Pharm.Sci.*, 58, 469 (1969).
- 106- Belal, S., Elsayed, M.A., El-Waliely, A., Abdine, H.: Colorimetric Acetaminophen Determination in Pharmaceutical Formulations, *J.Pharm.Sci.*, 68, 750 (1979).
- 107- Daly, R.E., Moran, C., Chafetz, L.: Acetaminophen Colorimetry as 2-Nitro-4-Acetaminophenol, *J.Pharm.Sci.*, 61, 927 (1972).

- 108- Goodman, L.S., Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4. Baskı, The MacMillan Company, London and Toronto (1970).
- 109- Gouston, K., Skyring, A.: Effect of Paracetamol (N-Acetyl-p-aminophenol) on gastrointestinal Bleeding, Gut, 5, 463 (1964).
- 110- Jaffe, J.M., Colaizzi, J.L., Barry, H.: Effect of Dietary Components on GI Absorption of Acetaminophen Tablets in Man, J.Pharm.Sci., 60, 1646 (1971).
- 111- Bagnall, W.E., Kelleher, J., Walker, B.E., Lesowsky, M.S.: The Gastrointestinal Absorption of Paracetamol in the Rat, J.Pharm.Pharmacol., 31, 157 (1979).
- 112- Prescott, L.F., Nimmo, J.: Drug Therapy Physiological Considerations, J.Mond.Pharm., 14, 253 (1971).
- 113- Albert, A., Serjeant, E.P.: Ionization Constants of Acids and Bases, Buttler and Tanner Ltd., London (1962).
- 114- Sümbüloğlu, K.: Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik, Matis Yayınları-3, Çağ Matbaası, Ankara (1978).
- 115- Draper, N., Smith, H.: Applied Regression Analysis, John Wiley and Sons Inc., New York (1966).
- 116- Sprowls, J.B.: Prescription Pharmacy, 2. Baskı, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, Toronto (1970).

- 117- Duchene, M.D., Djiane, A., Puisieux, 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).
- 118- Folderman, J.: *Formulation and Preparation of Dosage Form*, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam-New-York-Oxford (1977).
- 119- Lowenthal, W.: Disintegration of Tablets, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1695 (1972).
- 120- Jalal, I.M., Malinowski, H.J., Smith, W.E.: Tablet Granulations Composed of Spherical-Shaped Particles, *J. Pharm. Sci.*, 61, 1467 (1972).
- 121- Lachman, L., Ravin, L.J., Higuchi, T.: Inhibition of Hydrolysis of Esters in Solution by Formation of Complexes, *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 45, 291 (1956).
- 122- Gwilt, J.R., Robertson, A., Goldman, L., Blanchard, A.W.: The Absorption Characteristics of Paracetamol Tablets in Man, *J. Pharm. Pharmacol.*, 15, 445 (1963).
- 123- Walters, V.: The Dissolution of Paracetamol Tablets and the In Vitro Transfer of Paracetamol with and without Sorbitol, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 228 (1968).
- 124- Mattok, G.L., McGilveray, I.J., Mainville, C.A.: Acetaminophen III : Dissolution Studies of Commercial Tablets of Acetaminophen and Comparison with In Vivo Acetaminophen Parameters, *J. Pharm. Sci.*, 60 (4), 561 (1971).