

278988

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**TABLET FORMÜLASYONLARININ İYİLEŞTİRİLMESİNDE  
YÜZEY ETKEN MADDELERİN ROLÜ**

**GALENİK FARMASİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ**

**Ecz. A. Yekta Özer**

**ANKARA - 1981**

T. C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

TABLET FORMÜLASYONLARININ İYİLEŞTİRİLMESİNDE  
YÜZEY ETKEN MADDELERİN ROLÜ

GALENİK FARMASİ PROGRAMI  
DOKTORA TEZİ

Ecz. A. Yekta Özer  
Rehber Öğretim Üyesi : Prof. Dr. Atilla HINCAL

ANKARA - 1981

H.Ü. Eczacılık Fakültesi Galenik Farmasi Bilim Dalı'nda yaptığım bu çalışmayı yöneten ve bana her yönden yardımcı olan hocam, Galenik Farmasi Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Atillâ Hınca1'a teşekkürü borç bilirim.

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

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

Bilgisayar programının uygulanması sırasında gösterdiği yardımlardan dolayı A. Ü.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Kürsüsü'nden Sayın Doç. Dr. İlbeyi Ağabeyoğlu'na teşekkür ederim.

Bulgularımın değerlendirilmesini yapan H. Ü. Bilgi İşlem Merkezi'nden Sayın Zuhâl Yüksel'e , bu çalışmada kullandığım Sülfametoksazol, Avicel pH 101 ve Aerosil R 972 'yi gönderen Roche, Eczacıbaşı ve Degussa İlaç Fabrikalarına, maddenin diferansiyel termal analizini yapan Zürih Üniversitesi'nden Sayın Dr. E. Dubler ve Sayın Dr. A. Lüscher'e ve tezimin hazırlanması sırasında bana yardımcı olan tüm bölüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak, tüm çalışma boyunca normal yaşantısından fedakarlık eden ve tezimin hazırlanmasında bana destek olan eşim Dr. M. Vasfi Özer'e, anne ve babama burada sonsuz şükranlarımı sunmak isterim.

## İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No.

GİRİŞ ve AMAÇ	1
I. Genel Bilgiler	3
I.1. Tabletler	3
I.1.1. Direkt Basımla Tablet Hazırlanması	4
I.1.2. Direkt Basım Açısından Tozlar, Özellikleri ve Kontrolleri	4
I.1.2.1. Tozlarda Kütle, Hacım, Yüze ve Dansite Özellikleri ve İlişkileri	5
I.1.2.2. Akış	6
I.1.2.3. Statik Elektrisellik	7
I.1.2.4. Granülometri	8
I.1.2.5. Polimorfizm	9
I.1.3. Araştırmada Kullanılan Yardımcı Maddeler	10
I.1.3.1. Avicel	11
I.1.3.2. Magnezyum Stearat	12
I.1.3.3. Aerosil	13
I.1.4. Tabletlerde Yapılan Tayinler	14
I.1.4.1. Çap - Kalınlık Tayini	14
I.1.4.2. Ağırlık Sapması Tayini	14
I.1.4.3. Sertlik Tayini	14
I.1.4.4. Ufalanma (Aşınma) Tayini	15
I.1.4.5. Dağılma Tayini	15
I.1.4.6. Çözünme Hızı Tayini	17
I.1.5. Çözünme Hızı	18
I.1.5.1. Çözünme Hızı Kuramları	18
I.1.5.2. Çözünme Hızı Tayininde Kullanılan Ortamlar	25
I.1.5.3. Çözünme Hızı Tayin Yöntemleri	25
I.1.5.4. Çözünme Hızına Etkiyen Faktörler	28
I.1.5.4.1. Karıştırma	28
I.1.5.4.2. Viskozite	29
I.1.5.4.3. Çözünme Ortamının Sıcaklığı	29
I.1.5.4.4. Yüze Etken Maddeler	29
I.1.5.4.5. Partikül Büyüklüğü	30
I.1.5.4.6. Maddenin Çözünürlüğü	30
I.1.5.4.7. Kristal Şekli	31
I.1.5.4.8. Kompleks Oluşumu	31
I.1.6. İn Vivo - İn Vitro Verilerin Korelasyonu	32
I.2. Sülfametoksazol	32
I.2.1. Özellikleri	33
I.2.2. Tayin Yöntemleri	33
I.2.3. Farmakolojik Özellikleri	33
I.3. Yüze Etken Maddeler	34
I.3.1. Genel Bilgiler	34
I.3.2. Yüze Etken Maddelerin İlaç Şekillerindeki Etkileri	36
I.3.2.1. Çözücü Bileşimi	36
I.3.2.2. Diğer Çözünenler	37
I.3.2.3. Hidrojen - İyonu Konsantrasyonu	37
I.3.2.4. Sıcaklık	37
I.3.3. Toksikolojik Özellikleri	38

II. DENEYSEL	41
II.1. Araç ve Gereçler	41
II.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	41
II.1.2. Kullanılan Araçlar	41
II.2. Yöntem ve Deneyler	42
II.2.1. Etken Madde Seçimi ve Standardizasyonu	43
II.2.1.1. Etken Madde Seçimi	43
II.2.1.2. Sülfametoksazolün Standardizasyonu	43
II.2.1.2.1. Fiziksel Özellikleri	43
II.2.1.2.2. Çözünürlüğün Saptanması	43
II.2.1.2.3. Erime Noktası Tayini	44
II.2.1.2.4. Özgül Ağırlık Tayini	44
II.2.1.2.5. Nem Tayini	44
II.2.1.2.6. Tanecik Büyüklüğü Dağılımı Tayini	45
II.2.1.2.7. Küme Dansitesi Tayini	45
II.2.1.2.8. Akış Özelliklerinin İncelemesi	45
II.2.1.2.9. Safılık Tayini	48
II.2.1.2.9.1. İnce Tabaka (TLC) ile Tayin	48
II.2.1.2.9.2. İnfra Red (IR) Analizi ile Tayin	48
II.2.1.2.9.3. Erime Derecesi ile Tayin	48
II.2.1.2.9.4. Diferansiyel Termal Analiz (DTA)	48
II.2.1.2.10. Kristal Tipinin Saptanması	49
II.2.1.3. Sülfametoksazolün Spektroskopik Özellikleri	49
II.2.1.3.1. İnfra Red (IR) Analizi	49
II.2.1.3.2. Ultra Viöle (UV) Analizi	49
II.2.1.3.2.1. Sülfametoksazolün Miktar Tayini	49
II.2.2. Yüzey Etken Maddeler	50
II.2.2.1. Yüzey Etken Maddelerin Seçimi	50
II.2.3. Tablet Formülasyonu	50
II.2.3.1. Sülfametoksazol İçeren Ana Tabletlerin Direkt Basımı	52
II.2.3.1.1. Yardımcı Madde ve Oranlarının Belirlenmesi	52
II.2.3.1.2. Direkt Basım Ana Formülünün Tablet Halinde Basılması	53
II.2.3.2. Yüzey Etken Madde Eklenen Sülfametoksazol Tabletlerinin Direkt Basımı	54
II.2.3.2.1. Yüzey Etken Maddelerin Konsantrasyon Seçimi	54
II.2.3.2.2. Yüzey Etken Madde İçeren Tabletlerin Basımı	55
II.2.4. Tablet Kontrolleri	55
II.2.4.1. Çap ve Kalınlık Tayini	55
II.2.4.2. Ağırlık Sapması Tayini	56
II.2.4.3. Sertlik Tayini	56
II.2.4.4. Ufalanma (Aşınma) Tayini	56
II.2.4.5. Dağılma Tayini	56
II.2.4.6. Çözünme Hızı Tayini	56
II.2.4.6.1. Çözünme Ortamı	56
II.2.4.6.2. Deney Yapılışı	56
II.2.4.6.3. Verilerin Gösterilişi	57
II.2.4.7. Tabletlerde Yüzey Gerilim Tayini	58
II.2.4.8. İstatistiksel Değerlendirme	59
III. BULGULAR	60
III.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları	60
III.1.1. Çözünürlük Tayini	60
III.1.2. Özgülağırlık Tayini	60

III.1.3. Nem Tayini	60
III.1.4. Tanecik Büyüklüğü Dağılımı Tayini	61
III.1.5. Küme Dansitesi Tayini	62
III.1.6. Akış Özellikleri Tayini	62
III.1.7. Saflık Tayini	63
III.1.7.1. İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ile Tayin	63
III.1.7.2. İnfra Red (IR) Analizi	63
III.1.7.3. Erime Derecesi Tayini	63
III.1.7.4. Diferansiyel Termal Analiz (DTA)	63
III.1.8. Kristal Yapısı Tayini	63
III.1.8.1. İnfra Red (IR) Analizi	63
III.1.8.2. Erime Derecesi Tayini	63
III.1.8.3. Diferansiyel Termal Analiz (DTA)	63
III.1.9. İnfra Red (IR) Analizi	63
III.1.10. Ultra Viole (UV) Analizi	66
III.1.10.1. Sülfametoksazolün Miktar Tayini	66
III.2. Yüzey Etken Madde Seçimine İlişkin Bulgular	66
III.3. Ana Tablet Formülasyonu Bulguları	66
III.3.1. Ana Formüldeki Yardımcı Madde Oranlarının Belirlenmesi	66
III.3.2. Ana Formülün Tablet Halinde Basılması	71
III.3.3. Yüzey Etken Madde İçeren Ana Formül Tabletlerinin Basımı	73
III.4. Tablet Kontrollerine İlişkin Bulgular	75
III.4.1. Çap - Kalınlık Tayini	75
III.4.2. Ağırlık Sapması Tayini	76
III.4.3. Sertlik Tayini	78
III.4.4. Ufalanma (Aşınma) Tayini	78
III.4.5. Dağılma Tayini	78
III.4.6. Çözünme Hızı Tayini	78
III.4.6.1. Çözünme Hızları	78
III.4.6.2. Çözünme Hızı Kinetikleri	85
III.4.6.3. İstatistiksel Değerlendirme	85
III.4.6.4. Deneylerin Tekrarlanabilirliği	93
III.4.7. Yüzey Gerilim Ölçümleri	93
IV. TARTIŞMA ve SONUÇ	97
IV.1. Tozlarla İlgili Bulguların Değerlendirilmesi	97
IV.1.1. Polimorf Tipinin Belirlenmesi	97
IV.1.2. Denenen Formüllerin Yığın Açısı Yönünden Değerlendirilmesi	98
IV.1.3. Denenen Formüllerin Akış Zamanı Yönünden Değerlendirilmesi	99
IV.1.4. Denenen Formüllerin Sıkışabilirlik Yönünden Değerlendirilmesi	102
IV.1.5. Denenen Formüllerin Küme Dansitesi Yönünden Değerlendirilmesi	103
IV.2. Tabletlerle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi	103
IV.2.1. Çap - Kalınlık Tayini	103
IV.2.2. Ağırlık Sapması	104
IV.2.3. Sertlik Tayini	105
IV.2.4. Ufalanma Tayini	105
IV.2.5. Dağılma Zamanı Tayini	106
IV.2.6. Tabletlerde Total Yüzey Alanı, Sertlik, Ufalanırlık, Dağılma Zamanı Arası İlişki	107
IV.2.7. Tabletlerde İn Vitro Çözünme Hızı Tayini	109

IV.2.7.1. Çözümme Hızı Tayininde Akış Hızının Seçimi	109
IV.2.7.2. Çözümme Hızına Sertlik , Yüzey Etken Madde Tipi ve Konsantrasyonunun Etkisi	110
IV.2.7.2.1. Farklı Sertlikteki Ana Formüllerin Karşılaş- tırılması	110
IV.2.7.2.2. Yüzey Etken Madde Tipinin Salınma Hızına Etkisi	112
IV.2.7.2.3. Etken Madde Salınma Hızına En Çok , Orta ve En Az Etkili Yüzey Etken Maddelerin Değişik Konsantrasyonlarının Etkilerinin Değerlendirilmesi	117
IV.2.8. Yüzey Gerilim Tayinleri	120
V. Özet	123
SUMMARY	124
KAYNAKLAR	125

## GİRİŞ VE AMAÇ

Asırlardan beri kullanılan tozlar, kaşeler, pilüller ve granüleler gibi diğer katı ilaç şekilleri arasında tabletler hala güncelliğini koruyan farmasötik şekillerdir. Bunun sonucu başlangıçtan bugüne kadar da tablet teknolojisinde büyük gelişme ve ilerlemeler olmuştur.

Diğer oral ilaç şekilleri içinde tabletler, kolay doz ayarlaması, saklama sırasında dayanıklı olması, tadının kolay düzeltilmesi, taşıdıkları ilaçların fizyolojik aktivite ve kimyasal stabilitelerini daha iyi korumaları, saklanmalarının kolay oluşu ve hastaya uygulamadaki kolaylıklar gibi nedenlerle ayrı ve üstün bir yere sahiptirler. Ancak, bir etken maddenin sadece teknolojik özelliklere sahip bir tablet halinde verilmesi yeterli değildir. Çünkü uygun farmasötik şekil, ilacın minimum miktarı kullanılarak ve minimum toksisiteli, istenen zamanda maksimum tedavi edici etkiyi sağlayan, etki bölgelerine gönderilmiş ilaçlar sistemi olarak tarif edilebilir. O halde ilacın uygun şekilde olmasından daha önemlisi, formülden beklenen biyoyararlanımın sağlanabilmesidir.

Literatürde etken maddelerin salıverilmesi üzerinde gerek in vitro , gerekse in vivo olarak yapılan çok sayıda araştırmaya rastlamak mümkündür. İn vitro çalışmaların çoğu tabletlerden etken maddenin salınma hızı üzerinde yapılan araştırmalardır. Bu çalışmalar in vivo emilme ve dolaşımıyla o ilaçtan beklenebilecek biyoyararlılık konusunda



araştırmacılar ışık tutarlar.

Bu araştırmada bir sülfonamid olan sülfametoksazolü içeren tabletlerin salınma hızına değişik yüzey etken maddelerin etkisi incelemiştir. Ayrıca hazırlanan tabletlerin kalite kontrolleri yapılmıştır. Etken madde olarak seçilen sülfametoksazol, trimetoprimle beraber özellikle üriner enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılan bir sülfonamittir. Trimetoprim, sülfametoksazolden daha yüksek konsantrasyonda beyin - omurilik sıvısına ve dokulara girer. Sonuçta, ikisi arasında plazmada iken dengede oldukları 20 µg: 1 µg oranı bozulur(1) . Sülfametoksazolün dokulardaki dağılımının iyi olmaması nedeniyle sistemik enfeksiyonlarda trimetoprimle karışımının farmakokinetiği optimumlaştırılamamıştır. Bu nedenle sülfametoksazolün trimetoprimle değil, yalnız başına yüzey etken maddeler yardımıyla tabletlerinden kısa sürede salınımının araştırılması planlanmıştır. Ayrıca literatür taramalarında sülfametoksazol taşıyan tabletlerle yapılmış in vitro çözünme hızı çalışmalarına da rastlanamamıştır.

Çalışmada, polimorfik şeklinin belirlenmesinden sonra sülfametoksazol kullanarak çeşitli yüzey etken maddelerin salınmaya etkileri araştırılmıştır. Değişik tipteki yüzey etken maddelerden salınmaya en çok, orta ve en az etkili olanlar belirlenmiştir. Bu maddelerin değişik oranları eklenerek zamanla tablettten etken madde salınma hızındaki değişiklikler saptanmıştır. Sonuçta da en uygun formülasyon yapıldıktan sonra tabletlerin biyoyararlanım sorunu göstermemesi için gerekli formülasyon geliştirmesi sağlanmaya çalışılmıştır.

## I - Genel Bilgiler

Bu bölümde önce üzerinde çalışılan ilaç şekli olan tabletler ve tabletlerin hazırlanmasında hareket maddesi olarak kullanılan tozlar ve karışımının teknolojik özellikleri, tayin ve kontrol yöntemleri verilmiştir. Araştırmada etken madde olarak kullanılan sülfametoksazol ve yüzey etken maddelerin genel olarak fiziksel, kimyasal, farmakolojik, toksikolojik özellikleri ve tayin yöntemleri kısaca gözden geçirilmiştir. Çalışmada, gerek yüzey etken madde ekmeden, gerekse yüzey etken maddeli tabletlerinden sülfametoksazolün çözünme, dolayısıyla salınma hızının incelenip değerlendirilmesi ve yüzey etken maddelerin çözünme hızı üzerine etkisinin incelenmesi, araştırmanın ana temasını oluşturmuştur. Bunun için de yüzey etken maddelere ve çözünme hızı kuramlarına detaylı olarak değinilmiştir.

### I.1. Tabletler

Etken ve yardımcı maddeleri taşıyan toz karışımın veya granüllerin, makinayla sıkıştırılarak özgün bir tarzda şekillendirilip, küçük bir hacim içinde verilmesini sağlayan farmasötik yapılara tablet denir. Tozlar ya doğrudan veya yardımcı maddeler eklenerek sıkıştırılıp tablet haline getirilirler (2) .

Tanımında da belirtildiği gibi tabletler, tozlardan ya doğrudan karıştırılıp direkt basımla sıkıştırılarak veya dağıtıcı, seyreltici, yapıştırıcı, ıslatıcı, adsorban, yapışma ve sürtünmeyi önleyici, renklendirici, tat ve lezzet

düzeltilici maddeler ekleyerek yaş veya kuru granülasyonla yapılan granüllerden hareketle hazırlanır.

#### I.1.1. Direkt Basımla Tablet Hazırlanması

Direkt basımla tablet hazırlanması, ekonomik olması, kısa sürede tamamlanması, nem ve ısı gibi stabilite sorunu yaratan koşulların bu yöntemde yer almaması açısından yaş granülasyonla tablet hazırlama yöntemine üstünlük gösterir. Başlıca sakıncası bazı tozların özellikleri nedeniyle sıkıştırılamaması ve mekanik parçalanmaya dayanıklı olmamasıdır.

Etken maddeler doğrudan toz ilaç şekli halinde seyrek kullanılırlar. Çoğunlukla alımlarını kolaylaştırmak, istenmeyen taflarını gizlemek, daha kısa sürede dağılmalarını sağlamak veya uzun etkili kılınmak üzere diğer yardımcı maddelerle karıştırılırlar. Yardımcı maddelerin saflığı ve inertliği son derece önemli olduğundan fiziksel ve fizikokimyasal özellikleri üretimden önce mutlaka etken maddeler gibi incelenmelidir. Çünkü bugün yardımcı maddeler etken maddenin stabilitesini veya biyoyararlanımını değiştiren temel ögeler arasında sayılırlar.

#### I.1.2. Direkt Basım Açısından Tozlar, Özellikleri ve Kontrolleri

Endüstrinin otomasyonu, toz teknolojisinin büyük önem kazanmasına yol açmıştır. Çünkü tozların çalışma sırasında taşınmaları, saklanmaları, sıkıştırılmaları, granüle edilmeleri, kurutulmaları, basılmaları söz konusudur. Bu nedenle tozlar iyi akış özelliklerine sahip olmalıdırlar.

Özellikle direkt basımla tablet hazırlamada akış büyük önem taşır. Akışın düzenli olması doldurmanın düzenli olmasını sağlar. Bunun sonucu ilaç şekillerinin ağırlıklarında sapmalar olmayarak veya olsa bile kabul edilebilir sınırlar içinde kalacaktır. Bu da tedavi edici etkinliğin düzenliliğini devam ettirici bir öğedir.

#### I.1.2.1. Tozlarda Kütle, Hacim, Yüzey ve Dansite Özellikleri ve İlişkileri

Tozlarda volumetrik kütle, küresel olmayan partiküllerin şeklinin ve düzenlenişinin bir fonksiyonudur. Tozların ; hem yapısal hem de partikül özelliklerine bağlı olarak, belirli ağırlıkları farklı hacimlere sahiptirler, ayrıca bunların sıkışma özellikleri de farklıdır. Nitekim, tozların yığın özelliklerinin literatürde çeşitli terimlerle ifade edildiği görülmektedir (3) .

Bunlar ; sıkışma öncesi hacmi ( $\equiv$  Bulk Volume, Vrac Volüme , Before Consolidating Volüme ) tozların ambalaj (= packing) dansitesidir. Sıkışma sonrası hacmi (=After Consolidating Volume) ise partiküller arası boşluklar minimuma indirildikten sonra tozların görünür dansitesidir.

Zahiri Hacim: Önceden boyutları belirlenmiş bir kaba doldurulmuş olan tozlar açık ve kapalı porları ve partiküller arası boşluklarıyla tozun total hacmini oluşturur. "(Consolidating Volumenometer" denilen özel bir aygıtta [standartı (NF-7-51042) (DIN-53194) ] belirli bir hacimdeki tozların 500 düşürme sonucu elde edilen hacmi

"zahiri hacım" olarak kabul edilir ve  $V_{500}$  ile gösterilir(3).

Ambalaj hacmı (Packing Volume): Sıkışmaya uğramaksızın serbest akış sonucu meydana gelen kütleyle ait hacımdır. Ancak bu şekilde çalışmada elde edilen kütlelerin yüzeyi düzgün değildir, doğru okuma yapılamaz. Bu nedenle de 10 düşürme sonucu okunan hacım, ambalaj hacmı olarak ifade edilir ve  $V_{10}$  ile gösterilir. (4) . Ancak düşürme sayısının 10 yerine 2 olarak yapıldığı çalışmalar da vardır. (5). Bu değer de  $V_0$  ile gösterilir. Bu hacımdan yararlanarak tozların küme dansitesini,  $D = m / V_0$  , formülünden bulmak mümkündür.

Partikül Hacmı: Partiküller arası boşluk hacmı çıktık-tan sonraki hacımdır. Bu yüzden katının mutlak hacmı ile partiküller üzerindeki porların hacminin toplamına eşittir.

Mutlak Hacım: Partiküller arası ve porlara ait tüm boşluklar çıktıktan sonra elde edilen hacımdır.

Özgül Yüzey: Toz partiküllerinin yüzey alanıdır. Tozların yüzey alanlarını ölçmede kullanılan çeşitli yöntemlerle (6) farklı sonuçlar alındığı görülmektedir. Ancak kullanılan yöntemin özelliklerine bağlı olarak sonuçlar arasında farklılıklar olması doğaldır (6) .

#### I.1.2.2. Akış

Tabletlerin hazırlanmasında teknolojik yönden akış son derece önemlidir. Tozların sıkışma sonucu kapladıkları hacım, sıkışma öncesi hacımdan farklıdır. Bu nedenle toz karışımının sıkışma öncesi ve sıkışma sonrası hacımları

arasındaki fark sıkışabilirlikte bir gösterge olarak kullanılır ve  $(V_{10} - V_{500})$  ile ifade edilir. Burada  $V_{10}$  belirli hacimdeki bir tozun aşağıda anlatılan aygıtta 10 düşürme ,  $V_{500}$  ise 500 düşürme sonucu verdiği hacimlerin farkıdır ve  $(V_{10} - V_{500})$  değerine "tozların akış yeteneği" denir(3).

100 g ağırlığındaki bir toz karışımına, boyu 200 mm, boyun kısmının çapı 120 mm, dış çapı 98 mm, iç çapı 94 mm, iç eğimi  $30^{\circ}$  , boyun kısmı açısı  $45^{\circ}$  olan standart bir huni ağzından serbestçe akıyor diyebilmek için akış zamanının 10sn'ye eşit veya az ve  $(V_{10} - V_{500})$  değerinin ise 20 cc'den az olması gereklidir. Eğer toz, bu şartlara uygunluk gösteriyorsa basım odacığının düzenli dolması sağlanmış demektir (7) .

#### I.1.2.3. Statik Elektrisellik

Tozlarla çalışırken akış düzensiz ise, akışı kontrol altına alabilmek için kaydırıcı maddeler kullanmak gereklidir. Bir tozun reolojik özelliği bir taraftan partikül ağırlığı diğer taraftan adhezyon ve kohezyon kuvvetlerinin bir fonksiyonudur. Tozlardaki adhezyon kuvveti, kapiller kuvvetler, elektrostatik etkileşmeler ve Vander Waals kuvvetlerinden oluşur ( 3 ) .

Benzer partiküller aynı işaretli yükü taşırlar ve aralarındaki uzaklıklara bağlı olarak birbirleriyle etkileşirler. Bu etkileşme tozun akışını iyi ya da kötü yönde etkiler. Öte yandan partiküllerdeki sürtünme de akışı etkileyen öğelerden biridir. Sürtünme yüzey şartlarını değiştirerek etkisini gösterir ve toz partiküllerinin hareketini engeller. Bütün bunlardan da anlaşılacağı gibi partiküller, birbirleriyle-

le ve aktıkları yüzeyin çeperiyle etkileşip tozların akış özelliklerini değiştirirler. Bunun sonucunda da tablet ve kapsül makinası gibi yüksek hızlı endüstriyel araçlarla istenilen dozda preparat hazırlanamaması gibi bir sorunla karşılaşılır. Bu nedenle kaydırıcılar kullanılır.

Eğer bir toza eklenen kaydırıcı madde:

1) Tozlar yüzeye yapışıyor, sürtünmeyi değiştirir,  
2) Tozlar elektrik yüklüyse, partiküllerin etrafını bir film tabakası halinde çevirerek elektrik yükünü ortadan kaldırır,

3) Partiküllerin çevresinde bir tabaka oluşumu ile engel yaratarak partiküllerin birbirleriyle temasını önler, sonuçta adhezyon ve kohezyon kuvvetlerini ortadan kaldırır.

Bu nedenlerle makinalarda hızlı bir çalışma ve sapsması az tabletler elde edilmesi için farmasötik endüstride kaydırıcı kullanılır. Ancak kaydırıcı maddeler hidrofobik özellikleri nedeni ile dağılmayı ve çözünmeyi geciktirirler(8,9) .

#### I.1.2.4. Granülometri

Tozların granülometrisi teknolojik ve biyoyararlılık yönünden önem taşır.

Teknolojik yönden düşürülürse partikül büyüklüğü ve partikül büyüklüğü dağılımının, karışımın üzerine değişik yönlerden etkileri vardır. Çünkü genellikle tozların inceliği arttıkça akış hızı düşer ve akış zorlaşır. Bu da toza kaydırıcı madde veya maddeler eklemeyi gerektiren bir öge olarak karşımıza çıkar. Bir ilacın partikül büyüklüğünün o

maddenin fizikokimyasal stabilitesine de etkisi vardır. Çünkü tozların inceliğinin artmasıyla yüzey alanı artmaktadır. Dolayısıyla reaksiyona uğrama ve buna bağlı olarak da bozunma olasılığı da artmaktadır. Öte yandan ilacın partikül büyüklüğü organoleptik özelliklere de etki eden bir husustur. Bir tozun partikül büyüklüğünün düşmesi yüzey alanını arttırdığından tat alma cisimcikleriyle teması artacak ve çoğunlukla ilacın tadında istenmeyen gelişmeler ortaya çıkabilecektir (3) .

Biyoyararlanım açısından ise granülometri daha da büyük önem taşır. Tozların kristal veya amorfoluşu , partiküllerin yüzey alanları ve boyutları gibi özellikleri maddenin emilmesini etkiler. Bu etkiler katı - sıvı ara yüzeyinde Noyes ve Whitney (10) tarafından incelenmiştir. Buradan anlaşılmaktadır ki çözünürlüğü az olan maddelerin vücut sıvılarına geçişi bir sorun olarak ortaya çıkabilir. Tozların partikül büyüklüklerinin düşmesi yüzey alanını arttırdığından elde edilen farmakolojik ve toksikolojik bilgiler de değişecektir. Çünkü çok ince veya çok büyük partiküllerin varlığı emilme hızını veya dokuların irritasyona uğramasını etkileyecek öğelerdir. Bu da teknolojik ve biyofarmasötik özellikler arasındaki ilişkiyi bir kez daha göstermektedir.

#### I.1.2.5. Polimorfizm

Bir maddenin birden fazla kristal şekli göstermesi haline polimorfizm denir. Aynı kimyasal yapıyı göstermesine karşın polimorflar arasında farmakolojik etki farkları bulunabilir (11) .



Suda az çözünen katı maddelerde çözünürlük, genellikle, dağılma, agregatlara ayrılma ve emilmeden daha yavaş yürür. Bu nedenledir ki maddelerin çözünürlüğü biyoyararlanımda hız belirleyen basamaktır. Termodinamik açıdan daha az dayanıklı olan maddelerin, yani enerji içeriği büyük olan maddelerin, çözünme hızları da fazladır. Kloramfenikol palmitat (12), sulfatiazol ve metilprednisolon (13) buna örneklerdir. Anhidr ve hidrate olmak üzere iki kristal şekli olan prednisolonun da kristal şekillerinin çözünme hızları farklıdır (14) .

Bu çalışmada kullanılan sülfametoksazol de üç polimorflu olduğu bildirilen bir maddedir (15) . En çok kullanılan ve farmakolojik etkiye sahip olduğu bildirilen polimorfu, polimorf I'dir. Literatürde bu maddenin saf polimorfları üzerinde yapılmış bazı çalışmalar vardır(16).

### I.1.3. Araştırmada Kullanılan Yardımcı Maddeler

Bugün farmasötik endüstride tabletlerin direkt basımla hazırlanması sırasında nişasta (mısır, pirinç, buğday, patates) ve türevleri (Primojel, Celutab, Explotab, STA - Rx 1500) , selüloz (mikrokristal) ve türevleri(metilselüloz , sodyum karboksimetilselüloz, hidroksipropilselüloz, Solkafloc, Elcema, Avicel RC 591, çapraz bağlanmış karboksimetilselüloz) , anhidr laktoz, fosfat dikalsiyum, aljinik asit, kazein, formaldehit, pektinler, katyon deşistiren reçineler (Amberlite IRP 88), çapraz bağlı polivinilprolidon (Polyplasdone XL) gibi maddeler de direkt basım ajanı olarak kullanılırlar. Aşağıda bu araştırmada sülfametoksazol ve yüzey etken maddelerle beraber kullanılan yardımcı maddelere ait genel bilgiler verilmiştir.

### I.1.3.1. Avicel<sup>(x)</sup>

Mikrokristal selüloz (Avicel<sup>®</sup>) , selülozun kimyasal reaksiyonla depolimerizasyonu sonucu ve saflaştırılmasıyla elde edilmiş  $\alpha$ -selüloz olup, amorf kısım asit hidrolizle uzaklaştırılmıştır (17). Direkt basımda bağlayıcı - dağıtıcı olarak kullanılır(17,18) . Beyaz, kokusuz, tatsız, lifsi olmayan bir tozdur. Fox ve ark . (18) serbest akış gösterdiğini bildirirlerken Baichwal ve ark. (19) ile Bolhuis ve ark. (20) çalışmalarında akışının iyi olmadığını belirtmişlerdir. Lerk ve ark. (21) , magnezyum stearat kullanımının bu maddenin akış özelliklerini düzelttiğini göstermişlerdir. Hunide titreşim sonucu önemli bir segregasyona uğramaz (22) . Yüksek seyreltme potansiyeline sahiptir ve bu yüzden birçok etken maddeye mekanik olarak bağlanabilir; bunun sonucu tablet basımında düşük enerji ile çalışan tablet makineleri kullanmak mümkündür (23) . Sıcaklık değişimleri mikrokristal selüloz içeren tabletleri etkilemediği halde nemin artması mikrokristal selüloz içeren tabletleri yumuşatır ve şişmeye neden olur (22) . Bu maddeyi içeren tabletlerde dağılma zamanı, tabletin sert olmasına karşın kısadır. Birçok araştırmacı tarafından gözlenen bu durum hidrojen bağıyla bir arada tutulan çubuksu karakterdeki selülozik yapıya bağlanmıştır (19,20,22,23,24,25) . Böylece suyun emilmesi kolaylaşmakta ve bu maddeyi içeren tabletler çabuk dağılmaktadır. Bir diğer üstünlüğü de, bu madde ile hazırlanan tabletlerde ufalanma yüzdesinin çok düşük olmasıdır (19) .

---

(x) : Avicel pH 101 ; FMC CORPORATION, Marcus Hook Co.(Eczacıbaşı İlaç Fabrikası, Levent - İstanbul tarafından sağlanmıştır) .

### I.1.3.2. Magnezyum Stearat

Bilindiği gibi kaydırıcılar genel adı altında toplanan maddeler : kaydırıcılar, antiadhezif maddeler ve karışımlar olmak üzere üç gruptur (26,27) . Magnezyum stearat ilk gruba girer. Kaydırıcı maddeler tabletin hazırlanacağı karışıma akıcı özellik veren maddeler olduğundan toz veya granüle halindeki maddelerin huniden akışını kolaylaştırırlar. Bu grupta magnezyum ve kalsiyum klorür, talk, nişasta, süt tozu, bolus alba, borik asit, şeker, sodyum klorür, PEG 6000 gibi maddeler sayılabilir (26) .

Antiadhezif maddeler ise ; basılan tabletin mühreden çıkışını kolaylaştırır, tabletin zımba ve basım odacığının yüzeyine yapışmasını önlerler. Bu grup maddeler arasında; hidrojene yağlar, stearik asit, kakao yağı, parafin ve sabun sayılabilir (26) .

Karışımlara gelince ; antiadhezif maddelerle kaydırıcıların karışımları sözkonusudur. Bunlardan (stearin + talk) karışımı, (magnezyum veya kalsiyum stearat + stearik asit) karışımı, (magnezyum stearat + talk) karışımı ve silikon emülsiyonu en çok kullanılanlardır (26) .

Magnezyum stearat % 31 basılabilirlikle akışı zayıf kaydırıcılar arasında yer alır (28) . Hidrofob karakterde olduğundan suyun emilmesini engeller ve dağılmayı geciktirir (25) . Magnezyum stearat kaydırıcı olarak çok yaygın bir şekilde kullanılmasına karşın, laktoz ve amin grubu içeren ilaçlarla geçimsiz olduğu bildirilmiştir (29) .Çoğunlukla % 0.25 - % 2 (% 5'e kadar) konsantrasyonlarda kullanılır (30, 31) . Ancak antistatik etkisi % 1 konsantrasyonda başlar

ve konsantrasyonu arttıkça statik yüklerin birikimi düşer, bu etki özellikle asetaminofen, anhidr sitrik asit ve askorbik asit tozları üzerinde gösterilmiştir (32) . Magnezyum stearatın düşük konsantrasyonda (% 0.25) kalsiyum sülfatın akış hızını da arttırdığı bildirilmiştir (33) .

Magnezyum stearat, hidrofob karakterde olduğundan , tabletlerin çözünmesini geciktirici etkiye sahiptir. Her ne kadar Finholt ve ark. (34) kaydırıcıların fenobarbital tabletlerinde çözünme hızına etkisinin çok az olduğunu bildirmişlerse de, birçok araştırmacı aksini, yani tabletlerden çözünme hızını azalttığını göstermişlerdir. Bunlara örnek olarak: Iranloye - Parrott (9)'un aspirin, salisilik asit ve bunların karışım halinde olduğu tabletlerde % 0.1 - 5 konsantrasyonda magnezyum stearat kullanmanın çözünme hızını yavaşlattığını, Ahmed ve Enever ise (8) magnezyum stearat konsantrasyonu arttıkça tabletlerin dağılma zamanının belirgin şekilde uzadığını ve etken maddenin de çözünme hızının düştüğünü göstermişlerdir.

#### I.1.3.3. Aerosil (x)

Silisyum dioksit yapısında, beyazımsı renkte, ortalama partikül büyüklüğü 12 milimikron olan amorf bir tozdur. Partikülleri çok küçük olduğundan yüzey alanı çok büyüktür. Kimyasal yönden inerttir. Direkt basımla hazırlanan tablet formüllerinde kaydırıcı olarak genellikle % 0.5 oranında kullanılmıştır (35,36) .

---

(x) : Aerosil R 972 ; Degussa - Frankfurt firması tarafından sağlanmıştır .

#### I.1.4. Tabletlerde Yapılan Tayinler

Tabletler basıldıktan sonra üzerinde çeşitli kontroller yapılır. Bunlar kısaca aşağıda anlatılmıştır.

##### I.1.4.1. Çap - Kalınlık Tayini

Bu konuda T.F. 1974 (37) ve USP. XVIII (38)' de bir kayıt yoktur. B.P. 1973 (39)' de değişik tabletler için gerekli çap büyüklükleri bildirilmiştir. Listede kayıtlı tabletlerin çap büyüklükleri için  $\pm$  % 3 sapma kabul edilebileceği kayıtlıdır.

##### I.1.4.2. Ağırlık Sapması Tayini

Türk Farmakopesi 1974 (37), ağırlık tayinini 20 tablet üzerinde yapar. Önce 20 tabletin hepsi birden tartılır. Sonra tabletler tek tek tartılır. İki tablettten fazlasının ağırlığındaki sapma, aşağıdaki tabloda bildirilen en az (A) yüzde oranından veya hiçbir tablette en çok (B) yüzde oranından fazla olmaması gerekir.

Ortalama Ağ.	% Sapma	
	A	B
80 mg veya daha az	$\pm$ 10	$\pm$ 15
80 mg - 250 mg	$\pm$ 7.5	$\pm$ 12.5
250 mg'dan çok	$\pm$ 5	$\pm$ 10

##### I.1.4.3. Sertlik Tayini

Farmakopeler tabletlerin sertlik tayininde bir standart vermezler. Basıncılı, ağırlık tatbikli ve yaylı aletler kullanılır (29) . Bunlardan tabletlerin sertliklerini ölçmede en çok kullanılanlar Monsanto (Stokes), Pfizer, Strong - Cobb, Erweka, Heberlein sertlik tayin aletleridir(40,41) .

Burada sadece çalışmada kullanılanla ilgili kısa bilgi vermekle yetinilecektir.

Monsanto sertlik tayin aleti, bu aletler içinde en çok tekrarlanabilir sonuçlar veren olarak bilinir. Ancak aletin sakıncası ; yayın gerginliğinin aletin eski ve yeni oluşuna göre farklı sonuçlar vermesidir. Çünkü yay zamanla gerginliğini kaybetmekte ve sonuçta da eski aletlerde okumalar daha yüksek olmaktadır (41) .

Ayrıca tabletlerde basımdan sonra zamanla ve bekletme şartlarına bağlı olarak sertlikte değişiklikler oluştuğu da bildirilmiştir (42) .

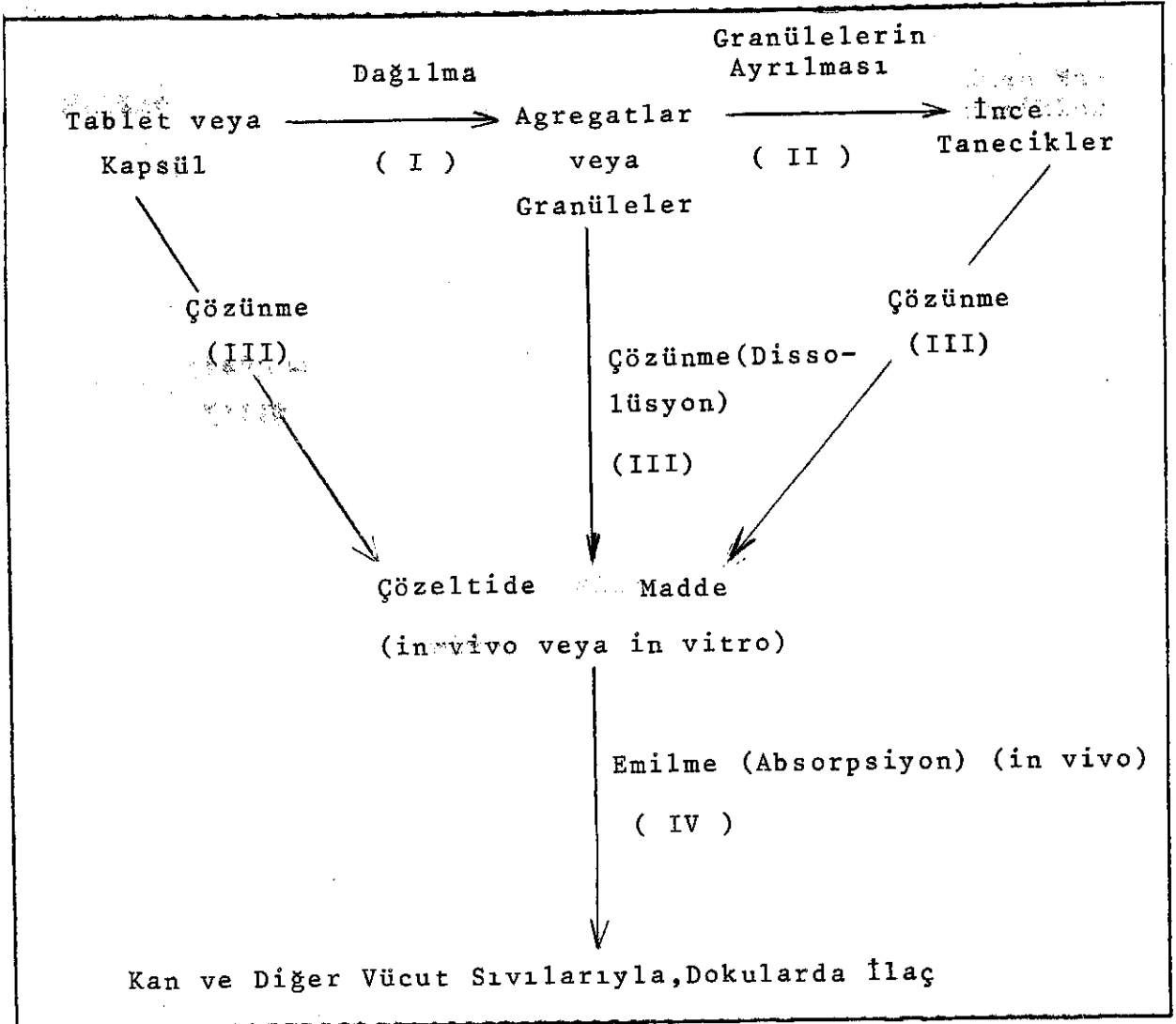
#### I.1.4.4. Ufalanma (Aşınma) Tayini

Farmakopelerde bu konuda bir standart verilmemiştir. Endüstride Roche Friabilitör aletiyle yapılır (43) . Alet dakikada 25 - 27 devir yapmaktadır. Belli miktarda tartılan tabletler 100 devir sonra alet durdurulup tekrar tartılarak ağırlık farkı saptanarak yapılır. Buradan ufalanan miktar yüzde olarak hesaplanır.

#### I.1.4.5. Dağılma Tayini

Bir ilaç şeklinden biyoyararlanımda ilk adım o ilaç şeklinin etki gösterecek daha küçük parçalara ayrılmasıdır. Bu ilaç şekli tablet ise, biyoyararlanım için önce parçalanıp agregatlara ve bunların da primer partiküllere ayrılması gerekir. Ancak bundan sonra etken maddenin çözünmesi mümkün olur (in vitro safha) ve tabletin taşıdığı etken maddenin emilmesi (in vivo safha) ile tedavi edici cevap alınabilir (Tablo: 1) .

Tablo: 1.Oral Preparatların In Vivo Geçiş Yolları(44).



In vitro deneylerde dağılma testi için T.F. 1974(37) , USP dağılma aletini kullanır. 1 lt'lik bir beher ve içinde 28 - 32 kez iniş - çıkış yapan ; iniş - çıkış yüksekliği 5 - 6 cm olan, üzerinde altı adet  $7.75 \pm 0.25$  cm boyunda, üst kısmı açık cam boru taşıyan bir sepetten meydana gelir.

Dağılma testi için, behere sıcaklığı  $37 \pm 2$  °C'ye getirilmiş su konur, termostat yardımıyla sıcaklığı ayarlanır. Her cam borunun içine birer tablet yerleştirilir ve alet onbeş dakika çalıştırılır. Monografisinde başka bir kayıt yoksa bu süre sonunda tabletlerin hepsi dağılmalı ve eleğin

altına geçmelidir. Tabletlerden bir veya ikisi dağılmazsa 12 tabletle test tekrarlanmalı ve 18 tabletten en az 16'sı dağılmalıdır.

#### I.1.4.6. Çözünme Hızı Tayini

Tabletlerin taşıdığı maddelerin çözünme hızlarının saptanmasında dağılma testi resmi bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntem çok yaygın bir şekilde kullanılmasına karşın sınırlı bir amaca yöneliktir. Çünkü bazen tablet çabuk dağılmasına karşın etken maddeyi sınırlı olarak ortama veren küçük parçacıklara ayrılır. Emilmenin hızlı olması istenen hallerde tabletin hemen dağılıp, etken maddeyi derhal ortama vermesi gerekir. Ancak tabletin dağılmasının etken maddenin hızla çözünmesi için yeterli olmadığı da bildirilmektedir. Bu nedenle maddelerin emilmesi için çözünmenin önemi ortaya çıkmaktadır.

İn vitro çözünme hızı tayin yöntemi ilk defa resmi olarak USP XVIII (38) 'de yer almıştır. Alet 4 bölümden: uygun su banyosu, cam veya inert farklı bir materyalden yapılmış 1000 ml'lik bir hazne, 25 - 150 rpm arasında hızı  $\pm$  % 5 hatayla ayarlanabilen motor ve silindirik paslanmaz çelik sepetten oluşur.

Çözünme hızı ilacın emilme hızını da etkilediğinden büyük önem taşır. Çözünme, emilmeden öncedir ve çözünmeye etkileyen ögeler aynı zamanda ilacın emilmesine de etkir, buna bağlı olarak ilaçtan beklenen biyolojik cevapların şiddet ve sürekliliği de değişir.

Çözünme hızı testleri, resmi olarak ilk kez USP XVIII (38)'de 6 monografta ve NF XIII (45)'de 6 monografta zorunlu



tutulmuş ve kontrol yöntemleri verilmiştir. USP. XIX(46)'da ise bu sayı 11'e yükseltilmiştir. Daha sonra NF.XIV (47)'e ek olarak 7 monograf için daha çözünme hızı saptanması kaydı getirmiştir. Bu araştırmaya konu olan sülfametoksazol'de N.F. XIV (47) listesine dahil bir ilaçtır.

#### I.1.5. Çözünme Hızı

Çözünme hızının ilaçların biyoyararlanımında ne denli önemli olduğunu belirttikten sonra çözünme hızı kuramı, in vitro çözünme hızı tayin yöntemleri ve son olarak da bu hıza etkileyen ögeleri gözden geçirmek yararlı olacaktır.

##### I.1.5.1. Çözünme Hızı Kuramları

Bir maddenin bir sıvıda birim zamanda çözünebilen miktarına o maddenin "çözünme hızı" , bir katının birim yüzeyinden birim zamanda çözünerek sıvıya geçen miktarına o maddenin "intrinsik çözünme hızı" denir (48) . Bu ifadeden de anlaşılacağı gibi çözünme hızı, kinetik bir durumu ifade etmektedir. Bu durum bir çok araştırmacı tarafından matematiksel yaklaşımlarla açıklanmaya çalışılmıştır.

Çözünen bir katının çözeltiliye geçme hızını ifade eden Fick Kanunu (1855), Fourier'nin (1822) ortaya koyduğu genel linear difüzyon kanununun özel bir şeklidir. Fick Kanunu şu şekilde ifade edilebilir ;

$$-\frac{ds}{dt} = D \cdot A \cdot \frac{dc}{dx} \quad (\text{Eşitlik 1})$$

ds: Katı ilaç miktarı

dt: Belirli zaman

D: Difüzyon sabiti

A: Difüze olduğu alan

dc: Konsantrasyonun değişim miktarı

dx: A yüzeyine dikey olarak geçiş mesafesi

Bu denklemde sistemde sadece moleküler hareketin varlığı, sistemin sıcaklığının sabitliği, difüzyonun tek yönde olduğu varsayılmış ve doymuş bir sıvı çemberinden difüzyon yeteneğinin çözünme hızını yönettiği kabul edilmiştir.

Noyes ve Whitney (10) ise çözünme hızında difüzyonun rolünü kabul etmekle beraber katı maddeyi çevreleyen sıvı çemberinin çok ince olduğunu ve karıştırmakla sıvının her tarafında tektür hale geleceğini kabul etmişlerdir. Bu düşünceden hareketle çözünme hızının, doymuş çözeltili konsantrasyonuyla o andaki çözeltili konsantrasyonuna bağlı olduğunu saptamışlardır;

$$- \frac{dC}{dt} = k.S. (C_s - C) \quad (\text{Eşitlik 2})$$

$\frac{dC}{dt}$  : Çözünme hızı

k : Reaksiyon hız sabiti

S : Yüzeysel alan

$C_s$  : Çözünen maddenin doymunluk konsantrasyonu

C : t anındaki konsantrasyon

Bu araştırmacılar (10) , katı maddenin hemen yanında doymun, çok ince bir sıvı tabakası oluştuğunu ve çözünme hızının, bu tabakadan maddenin ortama geçiş hızına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Daha sonra Nernst ve Brunner (49), çözünen maddenin difüzyon katsayısıyla bulunan sabiteler arasındaki ilişkiyi sayısal olarak saptamaya çalışmışlar ve heterojen reaksiyonların hızının, difüzyon oluşum hızına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak böyle bir difüzyon çemberinde kristalin yüzeyiyle bir denge oluşumu ve buradan esas çözeltiliye geçişle böyle bir çemberin

varlığı deneylerle gösterilememiş olmasına rağmen varsayılmış ve Fick denklemi şu şekilde ifade edilmiştir;

$$- \frac{ds}{dt} = D \cdot A \cdot (C-S)/h \quad (\text{Eşitlik 3})$$

$\frac{ds}{dt}$  : Birim zamanda çözünme hızı

D : Difüzyon katsayısı

A : Difüze olduğu alan

C : Doymuş çözelti konsantrasyonu

S : Çözeltinin o andaki konsantrasyonu

h : Difüzyon tabakasının kalınlığı

Burada  $k = D/h$  olup intrinsik çözünme hızı sabitidir.

Hixson ve Crowell (50) çözünme hızını konsantrasyon ve yüzey alanına bağlamışlar ve küp kök kanununu ortaya atmışlardır. Bir katının çözünme hızındaki en önemli faktörlerin konsantrasyon, yüzey alanı ve karıştırma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Karıştırma sabit tutulursa, giderek değişen (küçülen) en önemli öge yüzey alanı olmaktadır. Bu araştırmacıların ortaya attıkları denklem uzun ve karmaşıktır. Ancak denklemin bir takım kısaltmalardan sonra büyük ölçüde basitleştirilmiş şekilleri kullanılmaktadır;

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = K_4 \cdot t \quad (\text{Eşitlik 4})$$

$K_4$  : Çözünme hızı sabiti

$W_0$  : Başlangıçtaki madde miktarı

W : t anında kalan madde miktarı

Parrott ve ark. (51) ise, bu denklemi genişleterek, çözünen parçacığın şeklini de denkleme katmışlardır.

$$\text{Kat} = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad (\text{Eşitlik 5})$$

K : Çözünme hızı sabiti

$W_0$  : Başlangıçtaki madde miktarı

t : Zaman

a : Çözünen parçacığın şekil faktörü

Dankwerts (52), Johnson ve Huang (53)'ün ileri sürdükleri teoriye göre ise çözünme sırasında submikroskopik çözücü paketçikleri katı - sıvı ara yüzeyinde rastgele dizilirler, bu paketçikler difüzyonla katıyı aldıktan sonra yeni çözücü paketçikleri ile yer değiştirirler. Dankwerts modelinde çözünme şu denklemlerle açıklanmıştır;

$$G = \sqrt{p \cdot D} (C_s - C) \quad (\text{Eşitlik 6})$$

G : Birim yüzeyden çözünme

p : Taze yüzey oluşma hızı

$C_s$  : Çözünen maddenin doyum konsantrasyonu

C : t anında çözünen madde konsantrasyonu

D : Difüzyon katsayısı

Langenbacher (54) tarafından ortaya konulan kolon yöntemi, çözünme hızı tayininde uygun bir model olarak görülmektedir. Burada çözünme hızı, sıvının akış hızına, Q, kolonun kesit alanına, A, kolondaki ilaç miktarına,  $m_0$ , bağlıdır. İlaç miktarı tabletlerle çalışma halinde, bir tablettten diğerine kuramsal olarak aynı olacağından sabittir ve değişken bir parametre değildir. Böylece çözünme hızını saptayacak parametreler sadece sıvının akış hızı,  $Q_A$  ve hücre yükü  $m_{A,0}$ , olacaktır. Buna göre sıvının akış hızı ( $Q_A$ ),

$$Q_A = \frac{Q}{A} \quad \text{ve} \quad (\text{Eşitlik 7})$$

hücre yükü ( $m_{A,0}$ ),

$$m_{A,0} = \frac{m_o}{A} \text{ olacaktır.} \quad (\text{Eşitlik 8})$$

Langenbucher (54), dağılmayan granüllerin çözünmesini incelediğinde,

$$\left( \frac{m_t}{m_o} \right)^{1/3} = 1 - \frac{t}{T} \quad (\text{Eşitlik 9})$$

ilişkinine varmıştır. Burada ;

$m_t$  : t Zamanında çözünmeden kalan ilaç miktarı

$m_o$  : Kolona konmuş olan ilaç miktarı

t : Zaman

T : Çözünmenin tamamlanması gerekli süre

Buradan da anlaşılmaktadır ki çözünmeden kalan ilaç yüzdesinin küp kökü zamana karşı grafiğe geçirilirse eğimi  $\left( - \frac{1}{T} \right)$  olan bir doğru elde edilecektir. Buna bağlı olarak da çözünürlüğü tek bir parametreyle tanımlamak mümkün olacaktır.

Langenbucher (54)'in çalışmasında kullanılan kolon şeklindeki çözünme hücresinden t zamanında çıkan çözeltinin ( eluatın) konsantrasyonu;

$$C_t = C_o \left( 1 - \frac{t}{T} \right)^2 \quad (\text{Eşitlik 10})$$

denklemleri ile ifade edilmiş ve en yüksek konsantrasyonun ( $C_o$ ) ise deneyin başında alındığı ve bunun;

$$C_o = \frac{3m_o}{TQ} \quad (\text{Eşitlik 11})$$

ile gösterilebileceği bildirilmiştir. 0 zaman denklemi

$$C_t = \frac{3m_o}{TQ} \left( 1 - \frac{t}{T} \right)^2 \quad (\text{Eşitlik 12})$$

şeklinde ifade edilebilecektir.

Araştırmacılar, denklemlerde çözünmenin tamamlanması

için gerekli sürenin, T, ilaç partikül büyüklüğü ve çözücü akış hızıyla ilişkili bulunduğunu da bildirmişlerdir.

Tingstad ve ark. (55,56,57,58), Langenbucher'in kolon yöntemini kullanarak yaptıkları çözünme hızı çalışmalarına dayanarak in vitro yöntemler içinde , in vivo sonuçlara paralel en iyi sonuçların bu yöntemle alınabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Yapılan bir diğer çalışmada ise Ağabeyoğlu (59) , Langenbucher'in 9 eşitliğine göre değerlerin grafiğe geçirilmesi sonucu elde edilen parabolik eğride t'nin üssünün 1'den farklı olması halinde doğru haline getirilebileceğini ileri sürmüş ve eşitlik aşağıdaki gibi ifade edilmiştir;

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

Eğer t'nin üssü 1'den farklıysa denklem ;

$$\left(\frac{m}{m_0}\right)^{1/3} = 1 - (bt)^a \quad (\text{Eşitlik 14})$$

olacaktır. Araştırmacı, terimlerin yerini değiştirip her iki tarafın doğal logaritması alındığında ;

$$\ln \left[ 1 - \left(\frac{m}{m_0}\right)^{1/3} \right] = a \cdot \ln t + a \cdot \ln b \quad (\text{Eşitlik 15})$$

elde edileceğini, buradan ;

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

denirse denklemin

$$y = ax + a \cdot \ln b \quad (\text{Eşitlik 16})$$

şeklini alacağını ifade etmiştir. 16 eşitliği bir doğru denklemdir. Bu doğrunun eğimi a'yı verirken, ordinatı kestiği noktadan da b'nin hesaplanabileceği belirtilmiştir.

Matris tabletlerden etken maddenin çıkışını ilk ele

alan ve kendi adıyla anılan denklemleri geliştiren T. Higuchi (60)'dir. T. Higuchi'ye göre, tekdüze olmayan veya granüler sistemlerden etken maddenin çıkışı düz bir yüzeyden tek yönlü çıkış şeklindedir ve şu denklemle ifade edilmiştir;

$$Q = \frac{D \epsilon}{\tau} (2A - \epsilon \cdot C_s) C_s t \quad (\text{Eşitlik 17})$$

Q : Birim yüzeyden t zamanında difüze olan madde miktarı

D : İlacın ıslatıcı sıvadaki difüzyon katsayısı

$\epsilon$  : Matrisin porozitesi

$\tau$  : Matrisin içindeki ve ilacın takibettiği kılcal yolların "igri-bügrülük (tortuosity)" katsayısı (yaklaşık değeri: 3)

A : Matrisin birim hacmindeki ilaç miktarı

$C_s$  : İlacın ıslatıcı sıvadaki çözünürlüğü

t : Zaman

Aynı sistemlerde ilacın pellet tipi pereparattan üç boyutlu çıkışı aynı araştırmacı (60) tarafından incelenmiş ve Eşitlik 18 ile ifade edilmiştir;

$$1 - 3\left(\frac{a'}{a_0}\right)^2 + 2\left(\frac{a'}{a_0}\right)^3 = \frac{6DKC_s}{\tau a_0^2} t \quad (\text{Eşitlik 18})$$

$a_0$  : Pelletin çapı. Difüzyonun başladığı anda etken maddenin bulunduğu ilaç şeklinin yarıçapı

$a'$  : t anında, henüz pelletten dışarı çıkmış olan etken maddenin bulunduğu alanın yarıçapı

K : İlacın yoğunluğunun tersidir (1/d)

Diğer açıklamalar Eşitlik 17'deki gibidir.

Yukarıda verilen kuramlar yanında elde edilen tabletlerden etken madde salınması sonuçlarınının sıfır ve birinci derece kinetiklerine uyup uymadığı da araştırılmıştır(61) .

#### I.1.5.2. Çözünme Hızı Tayininde Kullanılan Ortamlar

Çözünme hızı tayinlerinde kullanılacak çözünme ortamları bazı farmakopelerin monograflarında ayrı ayrı belirtilmiştir. Çoğunlukla distile su, 0,1N HCl, değişik pH'lardaki fosfat tamponu, yapay mide ve barsak ortamları bu amaçla kullanılırlar (62,63,64) . Çözünme hızı tayininde kullanılan ortamlar tek veya karışım halinde ve bazen de belirli oranda yüzey etken madde eklenerek kullanılırlar (63) . Ortamın seçimi, çözünme hızı tayininde önemli bir ögedir (8) . Mide özsuyu ve Polysorbate 80 eklenmiş 0, 1N HCl ortam olarak kullanıldığında çözünürlük hızının arttığı saptanmıştır (57,65) . Ayrıca değişik çalışmalarda çözünme ortamına sodyum lauril sülfat, PEG 400, Polysorbate 80 gibi yüzey etken maddelerin eklenmesinin gerek toz gerekse tablet şeklindeki ilaçların çözünme hızını arttırdığı bildirilmektedir (66,67,68) .

#### I.1.5.3. Çözünme Hızı Tayin Yöntemleri

Biyoyararlılığın değerlendirilmesinde dağılma testlerinin yetersizliğinin giderek daha iyi anlaşılmasından sonra, ilaç şekillerinden salıverilmeyi ölçmede, in vitro çözünme hızı testleri büyük önem kazanmıştır. In vitro çözünme hızı ile, in vivo emilme hızı arasında kesin bir korelasyon kurulamazsa da, sözkonusu in vitro testler ilaç şeklinin etkinliği ve relatif güvenilirliği hakkında bir fikir verir.



İn vitro test modellerinin kullanılması ve geliştirilmesi in vivo yönden şu amaçlara hizmet eder; 1) İyi planlanmış ve yürütülmüş, başarılı bir in vitro model , in vivo şartları daha iyi anlamaya yardım eder. 2) İn vitro model sistemler sayesinde etken maddeleri içeren benzer formülasyonların çözünme ve emilme yönünden birbirlerinden farklılıkları saptanır ve iyi sonuç alınamayan bileşimler elenebilirler. Eğer elde edilen bulgulara bağlı olarak bir in vivo - in vitro korelasyon kurulabilirse , formülasyon değişiklikleri veya yapısal modifikasyonların kantitatif incelenmesi daha anlamlı olarak yapılabilir. 3) İn vitro model sistemleri, özellikle, bir ilacın ve formülasyonunun son halini almasında bir kalite kontrol aracı olarak kullanmak mümkündür (69) .

Bugün kullanılan çeşitli çözünme hızı modellerinin sınıflandırılması, bu yöntemlerin hidrodinamiklerinin incelenmesiyle yapılabilir, ancak çözünme modellerini çözünme olayının olduğu koşullara göre sınıflandıran araştırmacılar da vardır (70) .

Çözünme hızı tayin yöntemleri, doğal konveksiyon ve zorlanan konveksiyon yöntemleri olmak üzere başlıca iki grupta incelenebilir (70) .

Doğal konveksiyon yöntemleri : asılı pellet (71), statik disk (72) , cam süzücü (69) ve solvometre (70) yöntemi sayılabilir.

Zorlanan konveksiyon yöntemleri: Wruble (69) yöntemi bu yöntemlerin en eskisidir. Bunlar içinde basitliği ve uygulama kolaylığı nedeniyle en çok kullanılanı Levy ve Hayes'in geliştirdiği beher yöntemi olmuştur (73). Bu yön-

temin de değişik modifikasyonları yapılmıştır (57) .

Bu gruptaki yöntemlerden bir diğeri döner disk yöntemidir (74). Yöntem sonraları yapılan çalışmalarla daha da geliştirilmiştir (75,76) .

Souder ve Ellenbogen (77) döner şişe yöntemini geliştirmişler, daha sonra aynı yöntem üzerinde başka araştırmacılar da çalışmışlardır (78) .

Zorlanan konveksiyon yöntemlerinden biri olan ve N.F. XIII (45) ve U.S.P. XVIII (38)' de yer alan yöntem döner sepet yöntemi olup temeli beher yöntemine dayanır. Searl ve Pernarowski (79) tarafından geliştirilmiş ve daha sonra modifikasyonları yapılmıştır (80,81,82) .

Hareketsiz sepet yöntemi ilk kez Cook ve ark.ları (83) tarafından tanımlanmıştır.

Diğer çözünme hızı tayin yöntemleri arasında osilasyonlu (salınımlı) tüp yöntemi (84), diyaliz yöntemi (85,86), intrinsik çözünme hızının bulunduğu direkt partikül büyüklüğü ölçme yöntemi (87) ve devamlı akış hücresi (kolon) yöntemi (54) sayılabilir.

Araştırmamızda sülfametoksazolün değişik formülasyonlarından çözünme hızının tayininde devamlı akış hücresi yöntemi kullanıldığından burada yönteme ait bazı bilgiler kısaca verilecektir.

Devamlı akış hücresi ile çözünme hızı tayin yönteminin ilk şekli I.1.5.1'de anlatıldığı gibi Langenbucher(54) tarafından ortaya atılmıştır. ve üstünlükleri gösterilmiştir (88) . Çözünme hızı saptanacak ilaç bir hücreye veya kolona konup, sistem 37°C'de su banyosuna yerleştirildikten sonra hücreden geçen sıvıya belli bir akış hızı sağlayan bir

pompa ile sistem tamamlanmıştır. Bu sistem daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından değiştirilip geliştirilmiştir (89,90,91) . Posti ve ark. (92) asetaminofen tozları, Grönnig ise (93) nitrofurantoin tablet ve kapsülleri üstünde Dibbern hücreleri olarak adlandırılan bir çeşit devamlı akış hücreleri kullanarak yaptıkları çalışmalarda in vitro - in vivo korelasyonun gayet iyi sağlanabildiğini göstermişlerdir.

#### I.1.5.4. Çözünme Hızına Etkiyen Faktörler

Oral kullanılan katı ilaç şekillerinin çözünme hızına etkiyen ögeler karıştırma, viskozite, sıcaklık, yüzey etken maddeler, partikül büyüklüğü, etken maddenin çözünürlüğü, kristal şekli, kompleks teşkili olarak sıralanabilir(69).

##### I.1.5.4.1. Karıştırma

Çözünme hızına etkiyen en önemli faktörlerden biri karıştırma hızı ve karıştırmanın şeklidir. Çalkalama şekli, difüzyonun kontrol edildiği çözümleri öncelikle etkileyecektir. Çünkü difüzyon tabakasının kalınlığı karıştırma veya çalkalama hızıyla ters orantılıdır. Wurster ve Taylor (94) karıştırmada şu ampirik formülü kullanmışlardır;

$$K = a (N)^b \quad (\text{Eşitlik 19})$$

K : Çözünme hızı

N : Karıştırma veya çalkalama hızı

a,b: Sabite

Difüzyonun kontrol edildiği çözümlerde  $b = 1$ 'dir. Çözünme yüzeysel reaksiyonla tamamen kontrol edilebiliyorsa karıştırma, çözünme hızını etkilemez ve  $b = 0$ 'dir.

Karıştırma şartlarını ve hızını bir ilaç şeklinden

diğerine, bir ilaçtan başka bir ilaca ve bir yöntemden diğer yönteme göre standart hale getirmek mümkün değildir. Önemli olan, tayin için çözünme ortamında çözülmüş ilacın tekdüze dağılımını sağlayacak ve karıştırma hızı şeklinin bulunup kullanılmasıdır.

#### I.1.5.4.2. Viskozite

Viskoziteyle çözünme ve difüzyon hızı arasında ters bir orantı vardır ve bu ilacın emilmesini etkiler. Çünkü viskozitenin artışı, ilaç moleküllerinin difüzyon hızını azaltır. Böylece ilaç taşıyan doymuş tabaka ortamda zor dağılacığından çözünme hızı da yavaşlar (95) .

#### I.1.5.4.3. Çözünme Ortamının Sıcaklığı

Çözünme sırasında madde ısı emiyorsa (endotermik) sıcaklık arttıkça çözünme hızı fazlalaşacak, ısı soğuruyorsa (ekzotermik) sıcaklık arttıkça çözünme hızı yavaşlayacaktır.

#### I.1.5.4.4. Yüzey Etken Maddeler

Yüzey etken maddeler, taşıdıkları hidrofilik ve lipofilik gruplar nedeniyle hidrofob ilaçların çözünemedikleri ortamda çözünmenin artmasını sağlarlar. Çünkü yüzey etken maddeler, içinde buldukları sıvının yüzey gerilimini düşürebilirler ve böylece katı ilaç şekli ile temas olanağı artar. Bu da etkili yüzey alanının artması, sonuçta da çözünme ve dolayısıyla emilme hızının artması demektir . Islatma etkisi, CMC'nin altındaki çok dilüe çözeltilerde bile gözlenir. CMC üstündeki konsantrasyonlarda ise yüzey etken maddeler oluşan misel yumakçıklarının arasına ilaç olarak çözünme hızını arttırırlar (63) . Ancak misel oluşumunun

emilmeyi engelleyici etkisinin olduğu da gösterilmiştir(96).

#### I.1.5.4.5. Partikül Büyüklüğü

Noyes - Whitney (10) denklemine göre, ilacın çözünme hızı direkt olarak ortamla temas eden spesifik yüzey alanı yani ilacın partikül büyüklüğüyle orantılıdır. Bu nedenle bir ilacın partikül büyüklüğü, ilacın çözünme hızı ve emilmesini etkiler. Partikül büyüklüğü, çözünürlüğü az olan ilaçlarda daha da önem kazanır,(97). Buna örnekler griseofulvin (98), spiranolakton, kloramfenikol ve değişik sülfonamidlerdir (97) .

Partikül büyüklüğünü azaltmanın çözünme hızı açısından diğer bir önemi de, özgül yüzey alanının (yani çözünme ortamıyla temasa gelen kısmın) büyümesine yolaşmasıdır. Yalnız hidrofobik ilaçlarda durum biraz farklıdır. Çünkü etkili yüzey alanı, özgül yüzey alanına göre küçüktür. Bunun sonucu ıslanma az ve çözünme hızı düşüktür. Yüzey etken maddeler etkili yüzey alanını arttırarak çözünme hızını ve emilmeyi olumlu yönde etkiler (65,99) .

#### I.1.5.4.6. Maddenin Çözünürlüğü

Zayıf bir elektrolitin çözünürlüğü genelde pH'ya bağılı olarak değişir. Mide - barsak kanalı boyunca pH değiştiğinden, zayıf asit veya bazların çözünme hızları farklılıklar gösterir. Zayıf asitlerin çözünme hızı, pH'nın artmasıyla artarken, zayıf bazların çözünme hızı pH'nın artması ile azalır. Bunun sonucunda da zayıf bazların mide sıvısında çözünme hızı optimum olurken, zayıf asitlerin minimum olur. Zayıf asidin çözünme hızı, mide - barsak kanalının pH'sının arttığı alt bölgelerde artacaktır.

Tuzların çözünme hızı, ana bileşikten farklılık gösterir. Zayıf asitlerin  $\text{Na}^+$  veya  $\text{K}^+$  tuzları, çözünme ortamının pH'sına bağlı olmaksızın serbest asitten daha çok çözünürler. Aynı durum, zayıf bazların hidroklorik asit veya diğer kuvvetli asitlerle yaptıkları tuzlar için de geçerlidir (100,101).

#### I.1.5.4.7. Kristal Şekli

İlaçların bazıları birden çok kristal şekline sahip olabilirler, buna polimorfizm denir. Polimorf ilaçların kimyasal yapıları aynı olmasına rağmen, erime noktası, çözünürlük, çözünme hızı ve dansite gibi özellikleri birbirinden farklıdır. Genellikle kristal şekillerinden biri, belli bir sıcaklık ve basınçta dayanıklıdır ve bu şartlarda diğer polimorflar dayanıklı şekle dönerler (102) .

Bir bileşiğin hem polimorfları hem de amorf şekli olabilir. Genellikle bileşiğin amorf şekli daima kristal şeklinden daha çok çözünür ve tedavi edici özellikleri de değişiktir. Nitekim oral tatbik edilen novobiosinin kristal şekli biyolojik yönden etkisiz iken, amorf şeklinin yüksek bir kan konsantrasyonu verdiği bildirilmiştir (103) .

#### I.1.5.4.8. Kompleks Oluşumu

Moleküler kompleksler, bileşenlerin zayıf hidrojen bağlarıyla birarada tutulmasıyla oluşurlar. Bunların çözünürlük, difüzyon, moleküler büyüklük ve yağ-su dağılım katsayıları serbest şekillerinden belirgin derecede farklıdır. İlaçlarda kompleks oluşumu sıklıkla rastlanan bir durumdur, ilacın stabilitesi ve çözünürlüğünü arttırmada kullanılırlar. Kompleks oluşumu çoğunlukla çeşitli ilaçlarla zamklar,

selüloz türevleri, yüksek molekül ağırlıklı polioller ve noniyonik yüzey etken maddeler gibi makromoleküller arasında gözlenir. Bazen de oluşan kompleksler emilmeyi olumsuz yönde etkiler ve yararlanımı azaltırlar. Amfetaminin, karboksimetilselüloz sodyum ile etkileşerek çözünürlüğü az olan bir kompleks oluşturması ve bu kompleksin ilacın biyoyararlılığını büyük ölçüde düşürmesi buna tipik bir örnektir (104) .

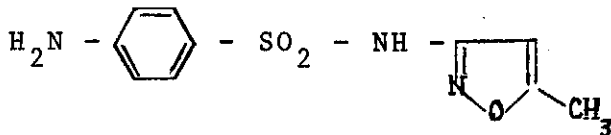
#### I.1.6. İn Vivo - İn Vitro Verilerin Korelasyonu

İn vitro deneylerin amacı, in vivo emilmenin temeli olan çözünme hakkında fikir edinmektir. İn vitro sonuçlar ne kadar güvenilir sonuçlar verirse, in vivo deneyler hakkında o kadar sağlıklı tahminde bulunmak mümkündür. İn vitro dağılma zamanıyla , in vivo yararlılık arasında korelasyon olduğunu gözleyen çalışmalar (105) yanında, tersini bildiren çalışmalar da vardır (106) . Dağılma ve çözünme zamanları arasında tutarlı sonuçlar olmayabilir. Suda az çözünen ilaçlarda çözünme hız belirleyen adımdır. Dağılma zamanının in vivo yararlılıkla bağıntılı olduğu durumlarda aynı ilaç şekli için çözünme hızı tayinleri in vivo yararlılıkla ilişkili olabilirler. Bu durum Levy (105) tarafından gösterilmiştir.

#### I.2. Sülfametoksazol

Sülfametoksazol , 3 - sülfanilamido - 5 - metil isoksazol kimyasal yapısında bir maddedir. Kapalı formülü ;

$C_{10}H_{11}N_3O_3S$ , açık formülü ise ;



### I.2.1. Özellikleri

Molekül ağırlığı 253.3, beyaz veya sarımsı beyaz, kristal, kokusuz, hafif acımsı lezzette, dayanıklı bir maddedir. Erime derecesi  $168 - 173^{\circ}\text{C}$  (39, 45) 'dir. 1 g'ını 3400 ml suda, 1000 ml eter ve 1000 ml kloroformda çözünür. % 95 alkolde 1g/50 ml, asetonda 1g/4 ml çözünür. Hidroklorik asitte ve sodyum hidroksitte tuz teşkili ile çözünür. Sudaki % 10 (a/h) çözeltisinin pH'sı 4.0 - 6.0'dır. 3 polimorfu vardır (15,107) .  $\text{pK}_a$  değerleri: 1.76 ve 5.80'dir(108) .

### I.2.2. Tayin Yöntemleri

Sülfametoksazolü preparatlarından çeşitli yöntemlerle tayin etmek mümkündür. Bunlardan en çok kullanılanlar;

- a) Potansiyometrik tayin (39,45)
- b) Nitritometrik tayin (38)
- c) Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile tayin(109)
- d) NMR ile tayin (110) yöntemleridir.

### I.2.3. Farmakolojik Özellikleri

Sülfametoksazol Gram pozitif ve Gram negatif koklara Gram negatif basillere etkili bir sülfanamittir. Üriner enfeksiyonlarda yaygın olarak kullanılır. Yapı bakımından sülfisoksazole çok benzer. Ona göre mide - barsak kanalından daha az emilir ve atılması daha yavaştır. Etki süresi bu gruptaki diğer ilaçlardan uzun fakat depo sülfonamitlerinden daha kısadır. Asidik pH'da idrarda sülfisoksazolden daha az, fakat sülfadiazin ve diğer sülfapirimidinlerden daha fazla çözünür. Kandaki etkin konsantrasyonu antibiyotiklere göre daha yüksektir. Ağız yolundan alındıktan sonra 2-4 saat içinde kanda doruk konsantrasyona erişir(111,17). Biyo-



lojik yarılanma süresinin ise,  $t_{1/2}$ , 9 - 12 saat arasında olduğu bildirilmiştir (112,113) . Karaciğerde N-asetilasyon yoluyla inaktive edilir.

### I.3. Yüzey Etken Maddeler

Bu kısımda yüzey etken maddeler hakkında genel bilgiler, ilaç şekillerinde etkileri ve toksikolojik özellikleri konusundaki bilgiler aktarılmaya çalışılmıştır.

#### I.3.1. Genel Bilgiler

Günümüzde yüzey etken maddeler ilaç şekillerinde en çok kullanılan yardımcı maddelerden birini oluşturmaktadırlar.

İlaç şekillerinde yüzey etken madde varlığının ilacın, bu ilaç şeklinden çözünme ve emilmesinin hız ve miktarını etkilediği görülmüştür. Gibaldi (114, 115) , ilacın emilmesi üzerine yüzey etken maddelerin etki mekanizmasını özel olarak şöyle vermiştir:

- Yüzey etken maddeler biyolojik membranlar ile etkileşebilir ve geçirgenliğini değiştirebilirler.

- Yüzey etken maddeler diğer ilaçlarla veya organizmayla etkileşebilir ve emilme hızında bir artışa veya düşüşe sebep olabilirler.

- Ayrıca yüzey etken maddenin konsantrasyonu veya diğer özellikleri yukarıdaki parametrelere de etkili olabilir.

Yüzey etken maddeler girdikleri sistemlerde maddelerin ara yüzeylerindeki enerji seviyesinde değişimler yaparak yüzeylerin birbirleriyle daha rahat temas gelmelerini sağlarlar. Bunun sonucu yüzey etken maddelerin girdikleri ortamlarda genellikle daha rahat ve hızlı bir çözünme sağlanır. Çünkü ara yüzeylerde toplanan amfifil kolloid moleküller, uçları ayrı ayrı

sevdikleri faza doğru yönelerek dizilirler. Böylece aradaki sınırsal yüzey amfifil maddeyle karışır ve yeni bir ara yüzey haline geçer, sonuçta yüzey geriliminde bir değişiklik ve düşme olur.

Kritik Misel Konsantrasyonunun altında amfifil moleküller hava-sıvı arası yüzeyde monomerler halinde toplanırlar. Bu toplanma ara yüzeyin amfifil ile doymasına kadar devam eder. Bu zamana kadar ara yüzey gerilimi düşer. Doymuşluğun başladığı anda miseller oluşur ve artık yüzey gerilimi daha fazla düşmez. İşte ara yüzeyde toplanarak yüzey gerilimini düşüren bu maddelere yüzey etken maddeler denir. Amfifil kolloidlerin ara yüzeylerde toplanıp yüzey gerilimini düşürmeleri her ara yüzey için aynı güçte değildir. Her amfifil madde bir cins ara yüzeyin gerilimini en yüksek derecede düşürür.

Bu araştırma yönünden üzerinde daha fazla durulması gereken yüzey etken maddeler çözünmeyi kolaylaştırıcı olanlardır. Eğer bir amfifil madde sıvıyla katı arasındaki sınırsal yüzeylerde toplanıp yüzey gerilimini düşürüyorsa böyle maddelere ıslatıcı, temizleyici veya çözünmeyi kolaylaştırıcı maddeler denir.

Yüzey etken maddelerin molekülleri bulunduğu ortamın yüzeyinde toplanarak etkinlik gösterirler. Bunun nedeni bu moleküllerin aynı anda hidrofilyik ve lipofilyik kısımları taşımasıdır. Eğer çözündüğü ortam lipofilyik yapıdaysa hidrofilyik kısmı, ortam hidrofilyikse lipofilyik kısımları ortam tarafından itilir. Bir yüzey etken madde suda çözününce su molekülleriyle yüzey etken molekülleri arasında enerji değişimi olur. Sonuçta molekül bu enerjiyi azaltmak ister. Bu birkaç şekilde olur:

İlk olarak molekül lipofilik yağ zincirini korumak için yüzeyde toplanır ve hidrokarbon zincirini havaya verir. Böylece serbest yüzey enerjisini bir dereceye kadar azaltır. Genellikle bu şekilde davranış daha azdır. Çünkü moleküller yüzeyde monomoleküler bir tabaka halinde dizilirler.

Yüzey enerjisini azaltmanın diğer bir yolu da dimerizasyon veya topaklanmadır. Birkaç molekül bir araya gelir ve hidrokarbon zincirini sudan ayırır. Bu ayrılma küresel, silindirik veya tabakalı olabilir. Bu şekilde sistemde moleküllerin daha büyük yumaklar oluşturmalarına "Miseller Çözünürlük", yumaklara da "Misel" denir. Misel oluşmaya başlayan en düşük konsantrasyona "Kritik Misel Konsantrasyonu" (CMC) denir. McBain (116) misel modeline göre yüzey etken maddeler suya veya sulu bir ortama konduklarında çekirdeği nonpolar küresel miseller oluşur. Noniyonik yüzey etken maddelerde ise moleküldeki etilen oksit zincirleri suya doğru yönelirler (117) .

### 1.3.2. Yüzey Etken Maddelerin İlaç Şekillerindeki Etkileri

Oral yolla uygulanan ilaç şekillerinden ilaçların emilmesini yüzey etken maddeler: a) Tablet dağılmasını, b) Etken maddenin çözünürlük veya çözünme hızını, c) Midenin boşalma hızını veya barsak geçişini değiştirerek etkilerler (117). Çözünme veya emilmesi zor olan bazı ilaçlara yüzey etken maddeler katıldığında davranışlarını değiştirecekler ve yüzey etken maddelerin davranışlarına göre özellikleri farklılaşacaktır(117).

Bir ilaç şeklinde bulunan yüzey etken maddelerin davranışını etkileyen önemli faktörleri şöyle sıralayabiliriz:

#### 1.3.2.1. Çözücü Bileşimi

Farklı dielektrik sabiteye sahip çözücülerin karışımları çoğunlukla etken maddenin stabilitesini ve çözünürlüğünü

düzeltilmede kullanılır. Eğer ortamda yüzey etken madde de varsa, çözücü karışımındaki değişme, yüzey etken maddenin CMC'nun değişmesine neden olacaktır.

Eğer bir yüzey etken madde, örneğin su-alkol karışımına eklenerek hidroalkolik bir sistem elde edilmişse ; yeni solvan sistemi belki de yüzey etken maddeyi su kadar iyi çözemeyecektir. Bu durumda miseller oluşacak ve diğer aktif bileşenler irreversibl olarak misellere bağlanabilecek ve sonuçta etken maddenin yararlılığını azaltabilecektir (117) .

#### I.3.2.2. Diğer Çözünenler

Çözücü değişiminde gözlenen değişikliğe benzer durum burada da oluşacaktır. Etken madde içeren yüzey etken madde çözeltisine, örneğin, bir enjeksiyonluk preparatı veya burun damlasını, izotonik hale getirmek için eklenen sodyum klorür miselizasyona neden olabilir. CMC çoğunlukla, aynı çözücü moleküllerine ilgi duyan diğer çözünenlerin yarıştığı düşük konsantrasyon aralıklarında elde edilebilir.

Sodyum lauril sülfat gibi yüzey etken maddelerin sudaki çözeltileri, yüksüz kalsiyum - yüzey etken madde kompleksinin oluşması sonucu büyük ölçüde biyoabsorbsiyona uğrar(117) .

#### I.3.2.3. Hidrojen - İyonu Konsantrasyonu

Kullanımı yaygın olan yüzey etken maddeler, pH'nın normal aralıklarda değişmesine dayanıklıdır. Ancak metal yağ asidi sabunlarının uygun olmayan asidik pH'larda derhal çökmesi ayrıcalık oluşturur (117) .

#### I.3.2.4. Sıcaklık

Yüzey etken madde moleküllerinde de diğer molekül-

lerde olduğu gibi ısıyla stabilite sorunu vardır. Sıcaklık, noniyonik yüzey etken maddelerin kullanımında etilen oksit grupları nedeniyle büyük sorun oluşturur.

Eğer bir yüzey etken maddenin sudaki çözeltisi ısıtılırsa, belli bir ısıda bulutlanır. Eğer sistem soğutulursa tekrar berraklaşır. Reversibl değişimin olduğu sıcaklığa bulutlanma noktası denir. Yüzey etken maddede etilen oksit sayısı ne kadar küçükse bulutlanma noktası o kadar düşüktür (117) .

Literatürde yüzey etken maddeler ilaç şekillerine katılarak tabletlerin dağılma zamanı (118,119,120) , sertlikleri (118) , etken maddelerin tabletten salınma hızı (121, 122) gibi özelliklerinin olumlu yönde değiştirilmesine ait çalışmalar kayıtlıdır. Ayrıca ilaç şekillerinde bulunan yüzey etken maddelerin, etken maddenin vücuttan emilmesini arttırdığı bildirilmiştir (123,124) .

### 13.3. Toksikolojik Özellikleri

Son yıllarda yüzey etken maddeler, endüstrinin her dalında kullanılabilirlikleri yönünden popüler maddeler haline gelmişlerdir. Her alanda karşımıza çıkmakta olan bu maddeler, kozmetik ve farmasötiklerin yapımında da geniş bir şekilde kullanılmaktadır. Çözünürlüğü arttırmak amacıyla yeni bir farmasötik formülasyonunun geliştirilmesi sırasında yüzey etken madde kullanılması düşünüldüğünde, çok sayıda ticari yüzey etken madde ile karşı karşıya kalınmaktadır.

Burada formülasyon etkinliği ve dolayısıyla sağlık yönünden birinci derecede önem taşıyan husus, işlevini en iyi yerine getiren yüzey etken maddeyi seçebilmektir. Çünkü bir ilaç şeklini kullananlar, çok sayıda olup da aynı

amaca hizmet eden ilaç şekilleri arasında emniyet aralığı en geniş ve en etkin olanını kullanmak isterler.

Yüzey etken maddelerin kozmetik ve farmasötik preparatlarda kullanılmalari halinde gösterebilecekleri toksik etkiler incelenmiş (125), genel olarak parenteral preparatlarda ve göze uygulanan preparatlarda kullanılması halinde yan etkilere sahip olduğu ve sorunlar ortaya çıkardığı bildirilmiştir (126, 127) .

Oral yolla alınan ilaç şekillerinin formülasyonu sırasında yüzey etken maddelerin kullanımı ve özelliklerini araştıran bir,iki çalışma dışında sistematik çalışma azdır. Ancak, değişik yüzey etken maddelerden bazıları ile yapılmış çalışmalar vardır. Bunlardan sodyum lauril sülfatla yapılan akut ve subakut toksisite çalışmalarında bu maddenin % 1 (akut) ve % 4 (subakut) konsantrasyonlarda toksik etkilerine rastlanmadığı bildirilmiş ve en az toksisiteli yüzey etken maddelerden birisi olduğu kaydedilmiştir (126,128) .

Myrj 45'in ekmek yapımı sırasında kullanılması üzerinde yapılan bir araştırmaya göre % 5 konsantrasyonda kullanımda köpeklerde bir yan etkiye rastlanmamıştır (129) .

Graham ve ark. (130,131) aynı maddenin % 5 konsantrasyonun altında gelişme, ölüm, organ ağırlıkları ve dokuların histopatolojisi yönünden toksik zararlı bir etkisi olmadığını bildirmiştir . Erkek sıçanlarla ve hamsterlerle çalışan diğer bir grup araştırmacı da aynı görüşü paylaşmaktadır (132,133) .

Ancak deney hayvanlarında farklı konsantrasyonlarda toksik etkinin görüldüğü de dikkati çekmektedir (134,135) . Nitekim Eagle ve ark.larının (134) hamsterlerde ve sıçanlar-

da % 5 - 10 - 15 konsantrasyonlarda ciddi histopatolojik bulguları kayda değerdir (135) . Aynı sonuca Myrj 52 ile de varılmıştır (129).

Yağ asitlerinin polioksietilen esterleri (Tween'ler) hem oral hem de topikal olarak farmasötik preparatlarda kullanılırlar (136). Deney hayvanlarında Tween 20 yüksek konsantrasyonda (% 25) kullanıldığında gros ve histopatolojik bozuklukların ortaya çıktığı bildirilmiştir (134,135) . Aynı tablo Tween 60'la % 25 konsantrasyonda görülmüş, % 10 konsantrasyonlarda azalma olduğu, Tween 80'nin düşük konsantrasyonları ile ise gastrointestinal kanama görülmediği bildirilmiştir (126, 137) . Ayrıca Tween 80'nin insanlarda vücutta birikme yapmadığı da gözlenmiştir (137) .

## II. DENEYSEL

### II.1. Araç ve Gereçler

#### II.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Sülfametoksazol	Roche, Basel ve İstanbul
Avicel pH 101 (Mikro- kristal selüloz)	FMC Corp. Marcus Hook, Philadelphia
Magnezyum stearat	E. Merck, AG., Darmstadt
Aerosil R 972	Degussa, Frankfurt
Hidroklorik asit (U.S.P. XVIII)	E. Merck, A.G., Darmstadt
Aseton	E. Merck, A.G., Darmstadt
Metanol	E. Merck, A.G., Darmstadt
Etil asetat	E. Merck, A.G., Darmstadt
p-dimetilaminobenzal- dehit	E. Merck, A.G., Darmstadt
Bakır sülfat.5H <sub>2</sub> O	E. Merck, A.G., Darmstadt
Yüzey etken maddeler	Bölüm II.2.2.1-Tablo:2'de gösterilmiştir.

#### II.1.2. Kullanılan Araçlar

Çalkalayıcı	Erweka AR 400, type VT/VS
Ekzantrik tablet basma makinası	Erweka AR 400, type Korsch
Toz karıştırıcısı	Gryphon, Brook Motors Ltd.
Dibbern sürekli akış hücresi	Desega
Spektrofotometre küveti	Bausch and Lomb., QS 10 mm
Etüvler	Elektromag, Kotterman
Elektrikli hassas terazi	Mettler H10, H20
Analiz elekleri	Endecott BS 410
Termostat	Verstellbare Kontakt-Thermometry DBP, Braun



Mikrometre	NKS, Nippon Sokutei
Erime derecesi tayin aygıtı	Thomas Hoover-capillary melting apparatus
Kılcal tüpler	Kimax-5 (USA), Art.No: 34502, Size: 0.8 - 1.10X100 mm
Diferansiyel Termal Analizör	B Mettler TA2000
Spektrofotometre (IR)	Perkin Elmer 457-Grating IR
Spektrofotometre (UV)	Bauch and Lomb Model Spectronic 700 Spectrophotometer, Beckman DB-GT Spectralphotometer
Yazıcı	Beckman 10" recorder
Peristaltik pompa	Manostat, Casette Pump Drive Unit-Standart Model
U.S.P. dağılma aygıtı	Dener Fizik Aletleri, İstanbul
Elek çalkalayıcısı	Tibel, Ankara
Roche friabilatör	Dener Fizik Aletleri, İstanbul
Sertlik tayin aygıtı	Monsanto
Nem tayin terazisi	Ohaus Moisture Balance
Yüzey gerilim aygıtı	Fisher Surface Tensiometer Model 20
Kromatografi tankı	Camag
Kromatografi kağıdı	Schleier Schüll 2043
Plak çekme aleti	Shandon
Mekanik karıştırıcı	Heidolph, type RZR-1

## II.2. Yöntem ve Deneyler

Araştırmadaki deneyler 4 bölüm altında incelenmiştir. Birinci bölümü, sülfametoksazolün standardizasyonu için yapılan kimyasal ve fiziko kimyasal deneyler oluşturmuştur.

İkinci bölümde kullanılan yüzey etken maddelerin özellikleri yer almıştır.

Üçüncü ve dördüncü bölümler sırasıyla tablet formülasyonu ve tabletlerde yapılan kontrolleri içermektedir.

#### II.2.1. Etken Madde Seçimi ve Standardizasyonu

Bu kısımda etken maddenin seçimi ve standardizasyonunun ne şekilde yapıldığı anlatılmıştır.

##### II.2.1.1. Etken Madde Seçimi

Bu çalışmada etken madde olarak bir sülfonamid türeviden olan sülfametoksazol seçilmiştir. Çünkü yüzey etken maddelerin katı bir ilaç şekline girdiğinde etkilerini araştırmada aşağıdaki nedenlerle en uygun ve model olarak kullanılacak hidrofobik özellikteki sülfonamidlerden birisi olduğu saptanmıştır: suda pratikçe çözünmez, eter ve kloroformda çözünmez, alkolde az çözünür, asetonda ve dilüe sodyum hidroksit çözeltilerinde serbestçe çözünür. Dolayısıyla bu etken maddenin gireceği ilaç şekline yüzey etken maddeler ekleyerek çözünürlüğü ve biyoyararlanımı daha iyi olan formülasyonların elde edilebilmesinin sağlanabileceği düşünülmüştür. Sülfametoksazol stabilitesinin iyi oluşu, diğer ilaçlarla geçimsizlik göstermemesi ve böyle bir çalışmada için uygun bir model madde olabileceği sonucuna varılmıştır.

##### II.2.1.2. Sülfametoksazolün Standardizasyonu

###### II.2.1.2.1. Fiziksel Özellikleri

Sülfametoksazol beyaz veya beyazımsı renkte, kokusuz, kristal yapıda tozdur. Molekül ağırlığı 253.3'dür.

###### II.2.1.2.2. Çözünürlüğün Saptanması

Çalışmamızda çözünme ortamı olarak 0.1N HCl kullanılmıştır. 100 ml 0.1N HCl 250 ml'lik bir erlene konmuş ve  $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  sıcaklıktaki su banyosunda çözeltinin sıcaklığı sabit kalana dek, yaklaşık 2 saat bekletilmiştir. Aynı bir beherde bulunan tam tartılı 100 mg sülfametoksazol

üzerine bir pipet yardımıyla 37°C'deki 0.1N HCl çözeltisinden porsiyonlar halinde eklenmiştir. Bir mekanik karıştırıcıyla (yatay pozisyonda) 120 devir/dk'da devamlı karıştırılmış ve 5.dk'dan başlayarak örnek çekilip Schleier Schüll 2043 kromatografi kâğıdından süzülmüştür. Uygun seyreltme yapıp spektrofotometrede 266 nm'de okunmuştur. Birinci saat sonunda elde edilen değerlerle, onuncu saat sonunda elde edilen değerler aynı olduğundan sistemin 1 saatte dengeye ulaştığı anlaşılmıştır. Deney 10 saat sürdürülmüş, bölüm II.2.1.3.2.1'de bildirildiği şekilde hazırlanan standart eğriden yararlanarak konsantrasyonlar hesaplanmış ve altı deneyin ortalaması alınmıştır.

#### II.2.1.2.3. Erime Noktası Tayini

Sülfametoksazolün erime noktası tayini, erime derecesi tayin aygıtıyla 105°C'de 4 saat kurutulmuş madde üzerinden yapılmıştır.

#### II.2.1.2.4. Özgül Ağırlık Tayini

10 ml'lik piknometreler kullanılarak 25°C'de özgül ağırlık Eşitlik 20'ye göre hesaplanmıştır.

$$D = \frac{S(W_2 - W_1)}{V - (W_3 - W_2)} \quad (\text{Eşitlik 20})$$

$W_1$  : Kuru piknometre ağırlığı

$W_2$  : Piknometre + toz ağırlığı

$W_3$  : Piknometre + süspansiyon ağırlığı

$V_s$  : Piknometre hacmi

$S$  : Dispersiyon ortamının spesifik ağırlığı

#### II.2.1.2.5. Nem Tayini

10 g tam tartılı sülfametoksazol alınmış, 2.5 cm yükseklikte kurutucu olarak infra red lambası bulunan nem tayin terazisine konmuştur. Nem tayininde kullanılacak sıcaklığı saptamak için

lamba 1,2,2.5,3 ve 4 watt'lık güçlerde 1,2.5, 5,10,15 ve 20 dakika süreli olarak kullanılmış, esas kullanılabilen kurutma sıcaklığı ve süresi saptanmıştır. Sonuçlar, zaman x ekseninde ve % nem kaybı y ekseninde olmak üzere nem grafiklerinde gösterilmiştir. Sonuçlar 6 deneyin ortalamasıdır.

#### II.2.1.2.6. Tanecik Büyüklüğü Dağılımı Tayini

Partikül büyüklüğü ve bunun bir yığındaki dağılımı maddenin çözünme hızını etkileyen bir parametredir. Bu çalışmada sülfametoksazolün belli büyüklükteki tek bir fraksiyonu kullanılmamıştır. Çünkü ilaç endüstrisinde ilaç şekillerinin imali sırasında genellikle belli partikül büyüklüğüne sahip etken maddeler kullanılmaz. Bununla beraber yapılan çalışmada kullanılan sülfametoksazolün partikül büyüklüğü dağılımı saptanmıştır.

Analiz için 50 g toz örneği alınmıştır. Çalkalayıcıya elekler büyükten küçüğe doğru; 710, 500 , 355, 250, 180, 125, 90, 63 µm ve toplama kabı olmak üzere dizilmiştir. Çalkalama hızı; 60 darbe/dk da sabit tutulmuş, çalkalama süresi; 20,30,60 ve 90 dakika olarak tekrarlanmıştır. Her zaman aralığı sonunda elekler üzerinde toplanan tozlar alınmış, her fraksiyonun ağırlığı saptanarak en uygun çalkalama zamanı seçilmiş ve ortalama partikül büyüklüğü hesaplanmıştır.

#### II.2.1.2.7. Küme Dansitesi Tayini

50 g toz örneğinin, 250 ml'lik bir mezür kullanılarak , küme dansitesi saptanmıştır. Tozlar mezüre konduktan sonra 2 kez 2.5 cm yüksekten düşürülerek elde edilen hacimler ( $V_0$ ) okunmuştur. Ağırlık, elde edilen hacime bölünerek, g/cc olarak, küme dansiteleri hesaplanmıştır.

#### II.2.1.2.8. Akış Özelliklerinin İncelenmesi

Maddenin akış özelliklerini saptayabilmek için üç paramet-

renin analizinin yapılması düşünülmüştür. Bunlar; akış zamanı,  $t$ , sıkışabilirlik (konsolidasyon değeri),  $V_{10} - V_{500}$ , ve yığın açısı  $\alpha$ ,dır.

**Akış Zamanı Tayini :**

Sülfametoksazolün akış zamanını,  $t$ , inceleyebilmek için 50 g toz tartılmış, Şekil 1'de gösterilen sistemde yer alan ve Şekil 2'de verilen boyutlara sahip tarafımızdan modifiye edilmiş olan huni ile çalışılmıştır. Toz doldurulurken huninin akış ucu, yüzeyi cilalı temiz bir kağıtla kapatılmıştır. Deneye başlarken kağıt çekilmiş, aynı anda kronometreye basılmış ve Erweka aleti ile 195 devir/dk olarak titreşim uygulanmıştır. Akış bittiği an hem kronometre hem titreşim durdurulmuştur. Deney süresince titreşim sabit tutulmuştur.

**Sıkışabilirlik Tayini :** Sıkışabilirlik tayininde,  $V_{10} - V_{500}$

önce akış zamanı saptanan 50 g toz örneği 250 ml'lik bir mezüre konup kapladığı hacim okunmuştur ( $V_0$ ). İçinde aynı miktardaki maddenin bulunduğu mezür 2.5 cm yükseklikten 10 kez düşürülerek hacim tekrar okunmuştur ( $V_{10}$ ). Son olarak da 500 kez düşürülerek ( $V_{500}$ ) değeri bulunmuş, ( $V_{10} - V_{500}$ ) değeri hesaplanmıştır.

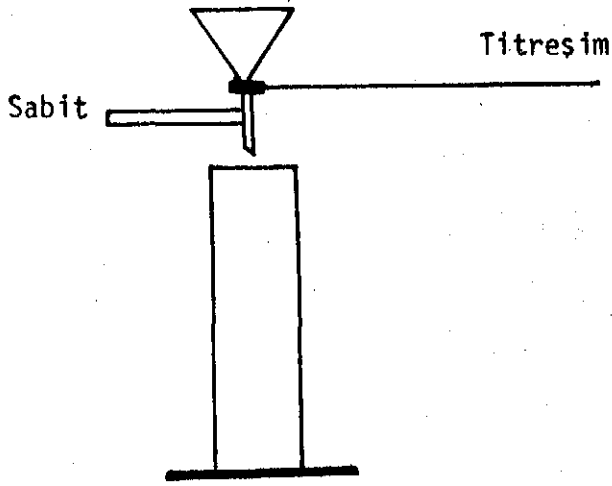
**Yığın Açısı Tayini :** Yığın açısı,  $\alpha$ , tayini için aynı miktar toz örneği bu defa yerden 3 cm yüksekte bulunan huniden akıtılarak milimetrik kağıt üzerinde bir koni oluşturması sağlanmıştır. Oluşan koninin tabanı işaretlenmiş ve ardından yüksekliği ölçülmüştür. Grafik kağıdında işaretlenen koni tabanının çapı için, birbirine dik iki çap, ölçülüp ortalaması alınmıştır. Yığın açısı Eşitlik 21'den yararlanılarak hesaplanmıştır.

$$\text{tg } \alpha = \frac{h}{r} \quad (\text{Eşitlik 21})$$

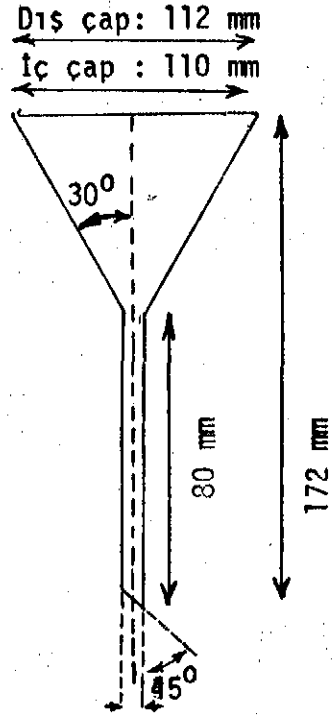
$h$  : Koni yüksekliği

$r$  : Yarıçap

$\alpha$  : Yığın açısı

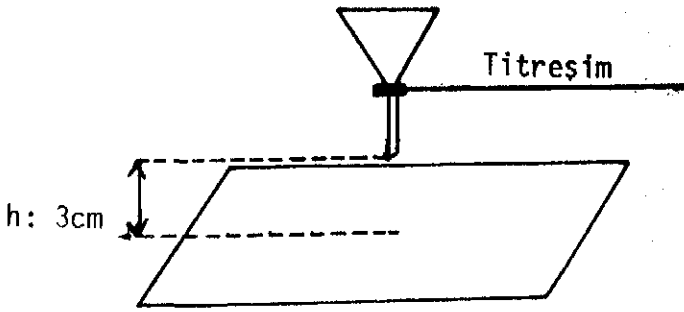


Şekil: 1. Akış Zamanını Tayin Etmede Kullanılan Sistem.

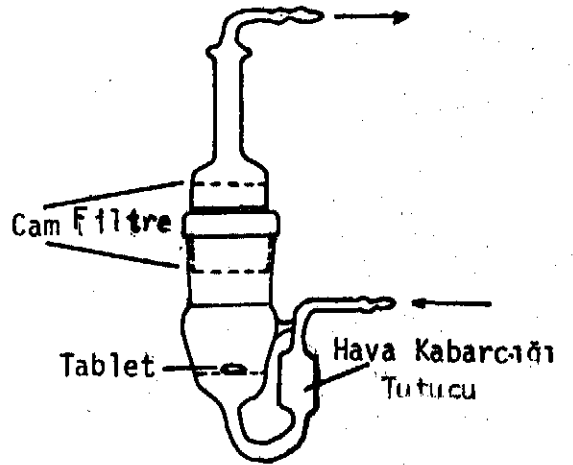
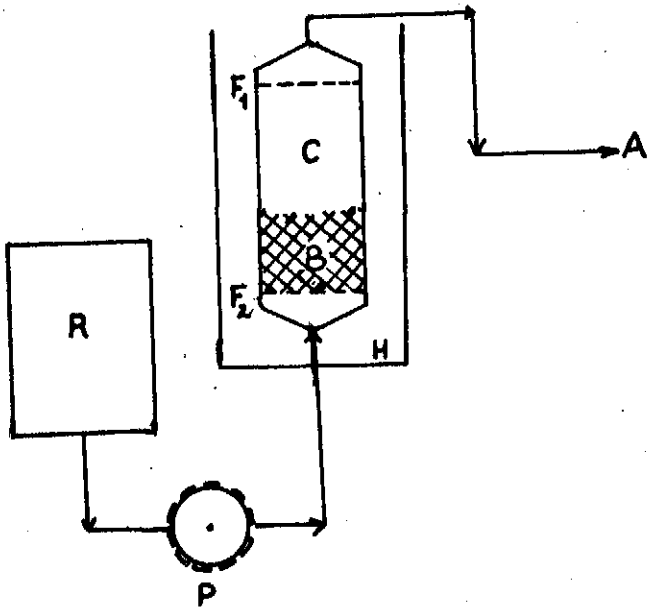


Dış çap : 112 mm  
İç çap : 110 mm

Şekil: 2. Yiğün Açısı Tayininde Kullanılan Huni.



Şekil: 2a . Yiğün Açısı Ölçmede Kullanılan Sistem.



Şekil: 3a. Sürekli Akış Hücresi.

Şekil: 3. Çözünme Hızı Saptanmasında Kullanılan Sürekli Akış Hücresi Sistemi.  
R: Sıvı rezervuarı, P: Peristaltik pompa, C: Akış hücresi,  $F_1$ - $F_2$ : Süzgeçler, H: Su banyosu, A : Örnek, B: Tablet.

Sülfametoksazolün, akış zamanı, sıkışma ve yığın açısı deneyleri sonucunda akışının iyi olmadığı ve titreşim uygulanmasına rağmen akış yönünden standartlara uymadığı saptanmıştır. Bu maddenin akışını iyileştirmek ve direkt basım formülünü belirlemek için çalışmalar yapılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar Bölüm II.2.3.'te anlatılacaktır.

#### II.2.1.2.9. Saflık Tayini

Bu kısımda sülfametoksazolün saf madde olup olmadığı değişik yöntemlerle araştırılmıştır.

##### II.2.1.2.9.1. İnce Tabaka (TLC) ile Tayin

Sülfametoksazolün ince tabaka kromatografisi (TLC) ile safsızlığı ve parçalanma ürünleri verip vermediği araştırılmıştır(138). Bunun için 250 µm kalınlıktaki silikagel G ile kaplanmış ve 110°C'de 1 saat aktive edilmiş 20 cm x 20 cm boyutundaki cam plaklar kullanılmıştır. Plaklara sülfametoksazolün 0.1 M NaOH içinde % 1'lik çözeltisi uygulanmıştır. Plaklar oda sıcaklığında doyurulmuş etilasetat-metanol (9:1) solvan sisteminde 30 dk tutulduktan sonra çıkarılıp kurutulmuş, üzerine % 5 (a/h) bakır sülfat ( $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ) çözeltisi püskürtülüp tekrar kurutulmuştur. p-dimetilaminobenzaldehit reaktifi (139) de püskürtüldükten sonra oluşan sarı-yeşil lekeler işaretlenmiştir.

##### II.2.1.2.9.2. İnfra Red (IR) Analizi ile Tayin

Bölüm II.2.1.3.1'de anlatılmıştır.

##### II.2.1.2.9.3. Erime Derecesi İle Tayin

Bölüm II.2.1.2.3.'de anlatılmıştır.

##### II.2.1.2.9.4. Diferansiyel Termal Analiz (DTA) (x)

7.5 mg madde kullanarak, Mettler B2000 aletinde, azot atmosferinde

---

(x) : Bu tayinler University of Zurich, Anorganische - Chemisches Institut'da Dr. E. Dubler ve Dr.A. Lüscher tarafından yapılmıştır.

ferinde sülfametoksazolün termogramı alınmıştır.

#### II.2.1.2.10. Kristal Tipinin Saptanması

Çalışmamızda kullanılan sülfametoksazolün kristal şekli, erime derecesi, IR analizi ve DTA ile saptanmıştır. Bölüm II.2.1.2.3'de anlatılan erime derecesi tayini maddenin sadece saflığı konusunda bilgi verip kristal şekli konusunda yetersiz olduğundan diğer iki yöntemle; IR analizi (Bölüm II.2.1.3.1) ve DTA (Bölüm II.2.1.2.9.4.) ile bulguların doğruluğu irdelenmiştir.

#### II.2.1.3. Sülfametoksazolün Spektroskopik Özellikleri

Bu kısımda sülfametoksazolün infrared(IR) ve ultra viole (UV) spektrumu ve miktar tayini incelenmiştir.

##### II.2.1.3.1. İnfra Red (IR) Analizi

IR spektrumu % 1 (a/a) KBr dispersiyonu ile hazırlanan tabletlerin  $4000-400 \text{ cm}^{-1}$  dalga sayısı arasında taramasıyla çizilmiştir. Başlıca absorpsiyon bantları:  $3300$  ve  $3150 \text{ cm}^{-1}$ 'de amid ve N - H gerilme bantları ile  $1395$ ,  $1330$  ve  $1150 \text{ cm}^{-1}$ 'de asimetrik ve simetrik S-O gerilme bantlarıdır.

##### II.2.1.3.2. Ultra Viole (UV) Analizi

Sülfametoksazolün  $0.1N$  HCl içindeki  $100 \text{ mg/ml}$  (a/h) konsantrasyonundaki stok çözeltisinden seyreltilerek hazırlanan  $1,2$  ve  $3 \text{ mg/ml}$  (a/h) konsantrasyonundaki çözeltiler  $700-200 \text{ nm}$  arasında taramış ve  $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$  olarak bulunmuştur. Standart eğri  $266 \text{ nm}$ 'de hazırlanmış ve miktar tayini bu dalga boyunda yapılmıştır. Dalga boyu literatüre uygun bulunmuştur (47) .

##### II.2.1.3.2.1. Sülfametoksazolün Miktar Tayini

Sülfametoksazolün en uygun dalga boyu saptanmış  $0.1N$  HCl içindeki molar çözeltileri hazırlandıktan sonra çalışılan konsantrasyonlardan  $1 \times 10^{-5}$  M -  $1 \times 10^{-4}$  M arası konsantrasyonlar ile bunların absorbansları arasında Lambert-Beer kanununa uyan linear bir ilişki olduğu saptanmıştır (Şekil 5) . Bu ilişkinin korelasyon, determinasyon kat-



sayıları, doğru denklemi ve molar absorptivite değerleri hesaplanmıştır. Çalışma 6 örnek üzerinde yapılmış ve ortalaması alınmıştır.

Saf sülfametoksazole ait bu standart eğri, hazırlanan tabletlerden etken maddenin miktar tayininde kullanılmıştır. Çözünme hızı sonuçlarının saptanmasında zamana karşı çözünen madde miktarını hesaplamak için seyreltilmiş örneğin 266 nm'de okunan absorbansı (A), absorptivite ( $\epsilon$ ) değerine - ki bu bir sabittir- bölünerek konsantrasyon (C) bulunmuştur. Bu değer seyreltme faktörüyle çarpılarak belirli zaman aralıklarıyla toplanan çözeltinin konsantrasyonu elde edilmiştir. Zaman aralığında bulunan konsantrasyonlar toplanarak % kümülatif konsantrasyon bulunmuş, sonuçlar 6 deney ortalaması olarak verilmiştir.

#### II.2.2. Yüzey Etken Maddeler

Bu bölümde çalışmalarda kullanılan yüzey etken maddelerden sözedilmiştir.

##### II.2.2.1. Yüzey Etken Maddelerin Seçimi

Bu çalışmada oral kullanımda akut veya kronik toksisite göstermeyen yüzey etken maddelerin seçimine çalışılmış ve kullanılanlar Tablo:2'de sıralanmıştır.

#### II.2.3. Tablet Formülasyonu

Etken madde sülfametoksazolün yanısıra yardımcı madde olarak direkt basıma elverişli, stabilitesi iyi, inert, çabuk dağılabilen bir maddenin kullanılması gerekmiş ve bu amaçla Avicel pH 101 seçilmiştir. Bu madde yüksek dozlarda kullanılabilir, normal ısı ve nem şartlarında saklanabilir, akışı tekdüzedir. Avicel pH 101 ile elde edilen tabletler sert, kırılabilirliği az olmalarına karşın etken maddenin etkisini geciktirmez ve hızla dağılırlar.

Kaydırıcı olarak seçilen magnezyum stearatın, talk gibi demirden dolayı geçimsizlik verme olasılığı yoktur. Bipolar karakterde olma-

TABLO;2. Kullanılan Yüzey Etken Maddeler

No.	Kimyasal Adı	Firmanın verdiği isim	HLB'si	Ö z e l l i ğ i	Akma Noktası (°C)	60°C'de Viskozitesi (cps)	Firma
1	Dodesilsodyum sülfat=sodyum lauril sülfat	Melanol CL 30	40.0	Anyonik (beyaz veya beyazımsı sıvı)	-	25.0	Seppic
2	Polyoxyethylene 10 oleyl ether	Simulsol 96 (Brij 96)	12.4	Nonionik (sarı renkli süspansiyon)	16	25.0	Seppic
3	Polyoxyethylene 10 stearyl ether	Simulsol 76 (Brij 76)	12.4	Nonionik (beyaz katı- mum)	38	-	Seppic
4	Polyoxyethylene 2 stearyl ether	Simulsol 72 (Brij 72)	4.9	Nonionik (beyaz katı mum)	43	-	Seppic
5	Polyoxyethylene 100 stearate	Simulsol M 59 (Myrj 59)	18.8	Nonionik (beyaz katı mum)	40	266.0	Seppic
6	Polyoxyethylene 40 stearate	Simulsol M 52 (Myrj 52)	16.9	Nonionik (beyazımsı mum)	35	103.0	Seppic
7	Polyoxyethylene 20 stearate	Simulsol M 49 (Myrj 49)	15.0	Nonionik (beyazımsı mum)	30	48.5	Seppic
8	Polyoxyethylene 8 stearate	Simulsol M 45 (Myrj 45)	11.1	Nonionik (krem renkli katı)	28.5	27.0	Seppic
9	Polyoxyethylene 20 sorbitan triolate	Tween 85 (Polysorbate 85)	11.0	Nonionik (amber renkli sıvı)	21.5	61.0	Atlas
10	Polyoxyethylene 20 sorbitan monooleate	Tween 80 (Polysorbate 80)	15.0	Nonionik (sarı renkli sıvı)	14.5	78.0	Atlas
11	Polyoxyethylene 20 sorbitan tristearate	Tween 65 (Polysorbate 65)	10.5	Nonionik (esmer renkte katı)	30.5	58.0	Atlas
12	Polyoxyethylene 20 sorbitan monostearate	Tween 60 (Polysorbate 60)	14.9	Nonionik (sarı renkli sıvı)	25.0	84.5	Atlas
13	Polyoxyethylene 20 sorbitan monopalmitate	Tween 40 (Polysorbate 40)	15.6	Nonionik (sarı renkte sıvı)	18.0	80.0	Atlas
14	Polyoxyethylene 20 sorbitan monolaurate)	Tween 20 (Polysorbate 20)	16.7	Nonionik (sarı renkte sıvı)	11.0	68.5	Atlas

sına karşın birçok araştırmacı tarafından en iyi kaydırıcı olarak sınıflandırılmıştır. Çünkü partiküllerin yüzeyine yönelerek antistatik bir film oluşturur.

### II.2.3.1. Sülfametoksazol İçeren Ana Tabletlerin Direkt Basımı

Bu bölümde etken maddeyi içeren ana formülün belirlenmesi, tablet haline getirilmesi ve ana formüle yüzey etken maddelerin katılıp araştırma konusu olacak tabletlerin hazırlanması verilmiştir.

#### II.2.3.1.1. Yardımcı Madde ve Oranlarının Belirlenmesi

Sülfametoksazolün direkt basımla tablet haline getirilmesinde dolgu maddesi olarak Avicel pH 101, kaydırıcı olarak magnezyum stearat kullanılmıştır. Bu maddelerin uygun konsantrasyonları deneysel olarak bulunmuştur. Uygun oranın belirlenmesi için, Avicel pH 101 ile sülfametoksazolün 1:1, 1:2, 1:3, ve 1:4 oranlarının akış özellikleri incelenmiştir. Ayrıca en iyi akış veren karışıma magnezyum stearat eklenerek deneyler yinelenmiş; % 0.2, % 1 ve % 2 konsantrasyonlarda kullanılarak magnezyum stearatın en uygun konsantrasyonu araştırılmıştır.

Akış özellikleri incelenen karışımlar Tablo:3'de verilmiştir.

Tablo:3. Akış Özellikleri İncelenen Toz Karışımlarının Bileşimleri

Formül	Sülfametoksazol (g)	Avicel pH 101 (g)	Magnezyum stearat (g)
A	25	25	-
B	16.7	33.3	-
C	12.5	37.5	-
D	10	40	-
E	10	40	0.1
F	10	40	0.5
G	10	40	1.0

Bu toz karışımlarından 50' şer g hazırlanmış ve 195 devir/dk (Erweka AR 400' ün 2 numaralı düğmesi) titreşim hızında akış deneyleri yapılmıştır. Akış deneylerinde daha önce de belirtildiği gibi (akış zamanı, sıkışma hacmi ve yığın açısı) üç parametre dikkate alınmıştır. Ayrıca iki düşürme sonrası okunan ( $V_0$ ) değerlerinin ağırlığa bölünmesiyle elde edilen küme dansiteleri de değerlendirilmiştir.

Akış deneylerinin ardından tabletlerin basımına geçilmiş, ancak mührenin homojen dolmadığı görüldüğünden hidrofob karakterdeki Aerosil R 972'nin % 0.1 ve % 0.5 oranlarında kullanılmasına karar verilmiştir. Bu madde en iyi sonuç alınan sülfametoksazol-Avicel pH 101 karışımına tek başına ve magnezyum stearatla karışımı halinde ilave edilmiş en iyi sonucun alındığı karışım araştırılmıştır. Çalışılan formüller Tablo:4'de gösterilmiştir.

Tablo: 4. Akış Özellikleri İncelenen Toz Karışımlarının Bileşimleri

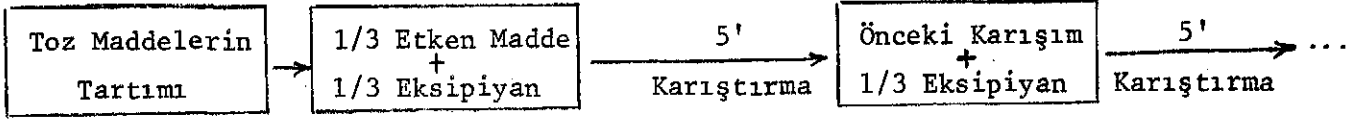
Formül	Sülfametoksazol (g)	Avicel pH 101 (g)	Magnezyum stearat (g)	Aerosil R972 (g)
A'	10	40	-	0.05
B'	10	40	-	0.25
C'	25	25	1	0.25
D'	16.7	33.3	1	0.25
E'	12.5	37.5	1	0.25
F'	10	40	1	0.25
G'	10	40	0.1	0.25
H'	10	40	0.5	0.25

Bu formüllerin akış sonuçları üzerinde yapılan istatistiksel değerlendirmede yüzey etken madde içermeyen, en uygun direkt basım ana formülü ön çalışmalar sonucunda bir tablet için aşağıdaki şekilde belirlenmiştir:

Sülfametoksazol . . . . . 0.100 g  
Avicel pH 101 . . . . . 0.400 g  
Magnezyum stearat . . . . . 0.010 g  
Aerosil R972 . . . . . 0.002.g

#### II.2.3.1.2. Direkt Basım Ana Formülünün Tablet Halinde Basılması

II.2.3.1.1.'de belirlenen formüle giren maddelerin tablet haline getirilmesi için aşağıdaki yol izlenmiştir;



Önce sülfametoksazol ve Avicel pH 101 karıştırılmış, üzerine magnezyum stearat, en son olarak da Aerosil R972 eklenmiştir. Aerosil R972 çok akışkan bir toz olduğundan bu maddenin katımı sırasında karıştırma kabına önce Aerosil konmuş, sonra daha önce karışmış tozlar üzerine eklenmiş ve karıştırma yapılmıştır. Karıştırma sırasında kap, karıştırılan toz miktarı karıştırma kabının üçte birini kaplayacak şekilde seçilmiştir. Elde edilen tozların tekdüze karışıp karışmadığını anlamak için kütlelerin değişik yerlerinden alınan örneklerde etken madde, Bölüm II.2.1.3.2.1.'de bildirildiği gibi, spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir.

Araştırmada tabletler 100 g'lık toz kütlelerinden hareketle basılmıştır. Daha sonra ana formül tabletlerinin ağırlık ve sertlik ayarı yapılmış, tek zımbalı Erweka Korsch tablet makinasında 17 tablet/dk hızda basılmıştır. 4,5 ve 6 kg sertlikte basılan sülfametoksazol tabletlerinden etken maddenin çözünme hızına sertliğin etkisi incelenmiştir. Buradan elde edilen çözünme hızı sonuçlarına göre 6 kg sertlikte basılan tabletlerle çalışılması kararlaştırılmıştır.

Ayrıca sertlik yanında, ana formülde belirlenen 0.51 g'lık tablet ağırlığının tüm formüllerde sabit tutulması ve böylece ağırlık ve sertliğin sonuçlar üzerinde etken parametreler olmaktan çıkarılması düşünülmüştür.

#### II.2.3.2. Yüzeysel Etken Madde Eklenen Sülfametoksazol Tabletlerinin Direkt Basımı

Bu kısımda daha önce Bölüm II.2.3.1.1.'deki ön çalışmalar sonucu belirlenen ana formüle, yüzeysel etken maddelerin hangi konsantrasyonda ve ne şekilde karıştırıldıkları ve tablet halinde basıldıkları konusunda bilgi verilmiştir.

##### II.2.3.2.1. Yüzeysel Etken Maddelerin Konsantrasyon Seçimi

Ana tablet formülüne eklenecek yüzeysel etken maddenin oral toksisite göstermeyecek, misel oluşmasını ve aynı zamanda etken maddede çözünürlük

artışını sağlayacak bir konsantrasyonda olması gibi hususlar üzerinde durularak rastgele bir seçimle % 1 konsantrasyon kullanılmıştır. Değişik düzey etken maddeleri bu konsantrasyonda taşıyan tabletler hazırlanmış, çözünme hız tayinleri yapılmış, grafikleri çizilmiştir. En çok ve en düşük sonuçları veren yüzey etken maddeler yanında optimum etkili yüzey etken maddeler de saptanmıştır. % 1 yüzey etken madde konsantrasyonu ile yapılan bu tayinlerden sonra yüzey etken maddelerin gerçekte bu tabletlerdeki etken madde salınmasını hızlandıran konsantrasyonun % 1'den farklı olup olmadığı da % 0.01-% 0.5-% 2-% 3 yüzey etken madde konsantrasyonları ile hazırlanan tabletlerle de araştırılmıştır.

#### II.2.3.2.2. Yüzey Etken Madde İçeren Tabletlerin Basımı

Ana toz karışımı kaydırıcı ve akışkanlaştırıcı eklenmeden II.2.3.1'de anlatıldığı gibi hazırlanmıştır. Bu toz karışımı cam bir levha üzerine ince bir tabaka halinde yayılarak üzerine yüzey etken maddelerin asetondaki % 1 (a/h) çözeltileri bir pülverizatörle tekdüze bir şekilde püskürtülmüştür (119) . Açık havada kurutulduktan sonra, oluşan topakları toz etmek için 500 µm'lik elekten elenmiş, magnezyum stearat ve en son olarak da Aerosil R 972 eklenip karıştırılmıştır.

Basım sırasında yüzey etken madde içeren tabletlerin tümünde ağırlık ve sertlik ana formülde olduğu gibi, 0.51 g ve 6 kg olarak sabit tutulmuştur. Elde edilen tabletlerde etken maddenin tekdüze dağılıp dağılmadığı kantitatif olarak araştırılmıştır.

#### II.2.4. Tablet Kontrolleri

Bu kısımda direkt basımla hazırlanan tabletler üzerinde yapılan çap-kalınlık, ağırlık sapması, sertlik, ufalanma, dağılıma ve çözünme hızı kontrolleri ve kullanılan yöntemler verilmiştir.

##### II.2.4.1. Çap ve Kalınlık Tayini

Bu konuda T.F. 1974'te bir kayıt yoktur. B.P. 1973'de verilen

yönteme göre yapılmıştır. Tüm tabletler aynı çaptaki zımba ile basılmışlardır.

#### II.2.4.2. Ağırlık Sapması Tayini

T.F. 1974'e göre yapılmıştır.

#### II.2.4.3. Sertlik Tayini

Farmakopeler sertlik tayinine ait kayıt vermemişlerdir. Bu araştırmada Monsanto sertlik tayin aleti kullanılmıştır. Sertlik tayinleri tablet basılmasından sonraki ilk 1 saat içinde yapılmıştır. Ayrıca ilk ölçümlerden 16 hafta sonra sertliklerde değişme olup olmadığı tekrar incelenmiştir.

#### II.2.4.4. Ufalanma (Aşınma) Tayini

Belli miktarda tartılan tabletler Roche friabilitörüne konmuş ve 100 devir sonra alet durdurulmuştur. Tabletler tekrar tartılıp aradaki ağırlık farkı bulunarak yüzde ufalanma(aşınma) miktarı hesaplanmıştır.

#### II.2.4.5. Dağılma Tayini

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

#### II.2.4.6. Çözünme Hızı Tayini

Çözünme hızı tayini ilaçların içinde buldukları ilaç şekillerinden salınmaları mide-barsak kanalından emilmesi konusunda fikir vermek üzere yapılır.

##### II.2.4.6.1. Çözünme Ortamı

Çözünme ortamı olarak mide sıvısıyla aynı pH'daki 0.1N HCl (pH:1.2) seçilmiştir.

##### II.2.4.6.2. Deneyin Yapılışı

Çözünme hızı tayini için Şekil:3'de görülen peristaltik pompadan yararlanılmıştır.  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılmış su banyosundaki Dibern hücrelerinin içine tabletler yerleştirilmiştir. Sıvının akış hızı 2 ml/dk

olarak seçilmiş ve 5,10,15,30,45,60,90,120,150, ...'inci dakikalarda ve etken madde kalmayana kadar belirli ml 'lerde örnek yine belirli ml'lere 0.1N HCl ile seyreltilmiş ve elde edilen çözeltilerin absorpsiyonları ölçülmüştür. Hücreden etken madde bitiş spektofotometrede absorpsiyon alınamamasından, çözeltinin p-dimetilaminobenzaldehit reaktifleriyle sarı renk vermemesinden ve TLC'de Bölüm II.2.1.2.9.1'de anlatılan lekelerin tesbit edilemeyişinden saptanmıştır. Deneyler 6 kez yinelenmiştir.

#### II.2.4.6.3. Verilerin Gösterilişi

Belirli zamanlarda toplanan çözeltilerin absorpsiyonlarından konsantrasyonları hesaplandıktan sonra, tabletlerden etken maddenin salınma kinetiği araştırılmıştır. Bulgular kısmında tüm etken madde salınma hızı grafikleri, semilogaritmik kağıtta x ekseninde zaman ve y ekseninde kümülatif konsantrasyon gösterilmiştir. Salınımın hangi matematik modele uyduğu Bölüm 1.1.5.1.'de bildirilen denklemler üzerinde denenmiştir. Ayrıca etken madde salınmasının kaçınıcı dereceden olduğu araştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında salınan madde miktarları, korelasyon ve determinasyon katsayıları, güven aralıkları ve doğru denklemleri saptanmıştır. Bu hesaplar uzun ve karmaşık olduğundan bilgisayar programından yararlanılması düşünülmüş ve bu konuda geliştirilip FORTRAN IV dilinde yazılmış paket program kullanılmıştır (x) .

Bu programda giriş olarak şu deneysel veriler verilmiştir;

- a- Formül ve tanıtıcı bilgi,
- b- Etken maddenin belirli zamanlardaki çözünmüş miktarları
- c- Tablet dozu ve alanı
- d- Süreler

---

(x): Bu program Sayın Doç. Dr. İlbeyi Ağabeyoğlu (A.Ü.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Kürsüsü)nden sağlanmıştır.



Çalışmalar sonucunda etken maddenin salınmasının modifiye Langenbucher denklemi ile en çok uyduğu saptanmış ve bulgular bu denkleme göre tablolandırılıp yorumlanmıştır.

#### II.2.4.7. Tabletlerde Yüzey Gerilim Tayini

Yüzey etken madde içeren tablet formüllerinde, yüzey etken maddenin ıslatıcılık nedeniyle yüzey gerilimi azaltması özelliğinden yararlanılarak çözünme hızına etkisinin hazırlanan karışımlarda araştırılması düşünülmüştür.

Yüzey gerilim ölçümlerinde halka koparma yöntemi izlenmiş ve DuNouy Tensiometresi kullanılmıştır. Önce alet  $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de distile suyla yüzey gerilimi ölçülerek standardize edilmiştir. Hazırlanan çözeltiler dengeye ulaşması için, bir gece bekletilmiştir (140) . 2 saat süreyle  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  su banyosunda tutulmuş ve sonra içinden aynı sıcaklıkta su geçen çift cidarlı cam kaba alınarak sistemdeki titreşimlerin bitmesinden sonra ölçümler yapılmıştır. Her ölçüm öncesi platin tel yakılmış, ölçümler arasında yüzeyin kendini toplayıp misellerin yeniden oriyantasyonu için 15 dk. beklenmiştir. Deneyle- de önce 0.1N HCl içinde % 0.001, %0.01, % 0.1, % 0.5, % 1, % 2, % 3(a/h) yüzey etken madde içeren çözeltilerin, sonra aynı çözeltilere 0.100 g sülfametoksazol eklenerek elde edilen çözeltilerin ve son olarak da ilk çözeltilere 0.51 g toz edilmiş ana formülden eklenerek elde edilen çözeltilerin yüzey gerilimleri saptanmıştır. İşlemler en yüksek, orta ve düşük çözünme hızı sağlayan üç ayrı yüzey etken madde için de tekrarlanmıştır. Ayrıca tablet formülündeki yardımcı maddelerin yüzey gerilimine etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Bunun için yüzey etken madde içermeyen 0.1N HCl çözeltisine 0.51 g ana formül eklenerek yüzey gerilimi ölçülmüştür.

Elde edilen sonuçlar, yüzey etken maddenin konsantrasyonunun eksi logaritmasına karşı yüzey gerilimi ( $\gamma$ ) şeklinde grafiklenmiştir.

#### II.2.4.8. İstatistiksel Değerlendirme

Ana formüle ait yardımcı madde oranlarını belirlemede kullanılan tozlara ait yığın açısı, sıkışabilirlik ve akış zamanı bilgilerini değerlendirmede Student'in t testi uygulanarak ortalamalar arası farkın önem kontrolü yapılmıştır. Değişik tipte ve oranda yüzey etken madde içeren tabletlerden etken madde salınma hız sabitesi bilgilerini değerlendirmede aynı testten yararlanılmıştır.

Yüzey etken madde taşıyan tabletlerde ayrıca etken madde salınmasının hangi kinetik modele uyduğunu anlamak üzere yapılan araştırmada ise regresyon analizi kullanılmıştır.

### III - BULGULAR

#### III.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları

Bu kısımda sülfametoksazol toz maddesi üzerinde yapılan kimyasal ve fizikokimyasal çalışmalara ilişkin bulgular verilmiştir.

##### III.1.1. Çözünürlük Tayini

0.1N HCl içinde sülfametoksazolün çözünürlüğü 0.166 mg/100 ml olarak bulunmuştur.

##### III.1.2. Özgülağırlık Tayini

Yapılan tayin sonucunda özgülağırlık  $(1.3598 \pm 0.2089)$  g/cc olarak bulunmuştur.

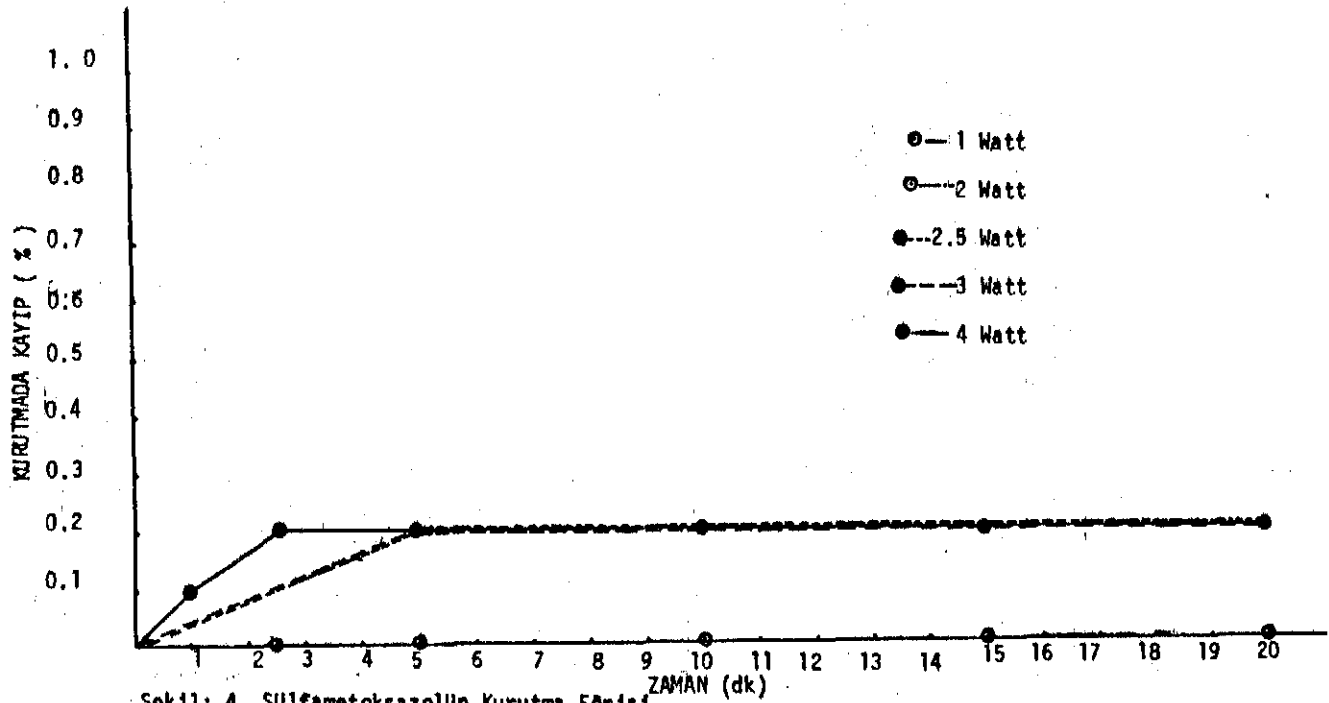
##### III.1.3. Nem Tayini

Nem tayin terazisiyle yapılan teneylere ait sonuçlar Tablo:5 ve Şekil: 4'dedir.

Tablo: 5. Sülfametoksazolün Nem Tayini

Zaman (dk)	Kurutmada Kayıp (%)				
	1 Watt	2 Watt	2.5 Watt	3 Watt	4 Watt
2.5	Kurutma yok	Kurutma yok	0.1	0.1	0.1
5	"	"	0.2	0.1	0.2
10	"	"	0.2	0.2 <sup>x</sup>	0.2 <sup>x</sup>
15	"	"	0.2	0.2 <sup>x</sup>	0.2 <sup>x</sup>
20	"	"	0.2	0.2 <sup>x</sup>	0.2 <sup>x</sup>

(x): Maddede erime var.



### III.1.4 Tanecik Büyüklüğü Dağılımı Tayini

Tanecik büyüklüğü dağılım sonuçları Tablo: 6'da gösterilmiştir. En uygun çalkalama zamanı da 60 dk olarak seçilmiştir.

Tablo: 6. Sülfametoksazolün Tanecik Büyüklüğü Dağılımı. r: Eleğin Delik Büyüklüğü (Geçtiği - Kaldığı) ; a: Delik Büyüklüğünün Aritmetik Ortalaması ; w: Daha Küçük Delikli Elek Üzerinde Kalan Tozun Ağırlığı ; b: Daha Küçük Delikli Elek Üzerinde Kalan Tozun Yüzdesi

r (µm)	a (µm)	w (g)	b (%)	a . b
710	710	11.3640	24.5761	17449.031
710-500	605	20.2655	43.8267	26515.153
500-355	427.5	10.7190	23.1812	9909.963
355-250	302.5	2.0120	4.3512	1316.238
250-180	215	1.5445	3.3401	718.121
180-125	152.5	0.2225	0.4811	73.367
125-90	107.5	0.0940	0.2032	21.844
90-63	76.5	0.0185	0.0400	3.060

$$\bar{d} \text{ (Ortalama Partikül Büyüklüğü)} = \frac{56006.77}{98.98} = 565.27 \text{ µm}$$

### III.1.5. Küme Dansitesi Tayini

Küme dansitesi sonuçları Tablo: 7'de gösterilmiştir.

Tablo: 7. Küme Dansitesine İlişkin Bulgular.

Formül (x)	Küme D. (g/cc)	Formül (x)	Küme D. (g/cc)
A	0.264	A'	0.300
B	0.284	B'	0.357
C	0.294	C'	0.283
D	0.310	D'	0.320
E	0.310	E'	0.338
F	0.327	F'	0.431
G	0.312	G'	0.397
		H'	0.392

(x): Kısaltmalara ait açıklamalar Bölüm II.2.3.1.1.'de verilmiştir.

### III.1.6. Akış Özellikleri Tayini

Çalışmamızda akışı iyi olan laktoz granülesi ile kullanılan huni standardize edildiğinde, 50g laktoz granülesi için (titreşim uygulanmaksızın) akış zamanı: 5 sn ve  $(V_{10}-V_{500})$  : 5.83 ml bulunmuştur. Karşılaştırma değeri olarak bu değerler alınmış ve huninin standardizasyonundan sonra sülfametoksazolün akışı incelenmiştir. Sonuçlar Tablo: 8'de verilmiştir.

Tablo: 8. Sülfametoksazolün Akışına İlişkin Bulgular.

İncelenen Özellik	Ortalama ( $\bar{x}$ )	Standart Sapma (S)	Standart Hata ( $S_{\bar{x}}$ )
t ( sn )	315.66	17.96	16.39
$V_0$ ( ml )	139.33	1.63	0.66
$V_{10}$ ( ml )	128.00	4.89	2.00
$V_{500}$ (ml)	108.66	11.43	4.68
$V_{10}-V_{500}$ (ml)	19.33	8.06	3.30
$\alpha$ ( ° )	33.75	2.77	1.13

### III.1.7. Safılık Tayini

#### III.1.7.1. İnce Tabaka Kromatografisi (TLC) ile Tayin

İnce tabaka kromatografisi ile 17°C'de bulunan  $R_f$ : 0.89'dur.

Herhangi bir safsızlık veya parçalanma ürününe ait leke veya lekelerle karşılaşılmemiştir.

#### III.1.7.2. İnfra Red (IR) Analizi

Bölüm III.1.8.1'de anlatılmıştır.

#### III.1.7.3. Erime Derecesi Tayini

Bölüm III.1.8.2.'de anlatılmıştır.

#### III.1.7.4. Diferansiyel Termal Analiz (DTA)

Bölüm III. 1.8.3'te anlatılmıştır.

### III.1.8. Kristal Yapısı Tayini

Araştırmada kullanılan sülfametoksazolün hangi polimorf olduğunu aydınlatmak için kullanılan yöntemlerle (erime derecesi, IR analizi ve DTA tayini) ele geçen bulgular aşağıda verilmiştir.

#### III.1.8.1. İnfra Red (IR) Analizi

Kullanılan maddenin IR spektrofotometresinde alınan spekturumu Şekil : 5'tedir. Küçük grafik ise literatürdeki çalışmada belirlenen polimorflara ait spekturumu göstermektedir. Bu iki spekturum karşılaştırıldığında elimizdeki örneğin saf Polimorf I olduğu anlaşılmaktadır.

#### III.1.8.2. Erime Derecesi Tayini

Sülfametoksazolün erime derecesi 169°C olarak bulunmuştur.

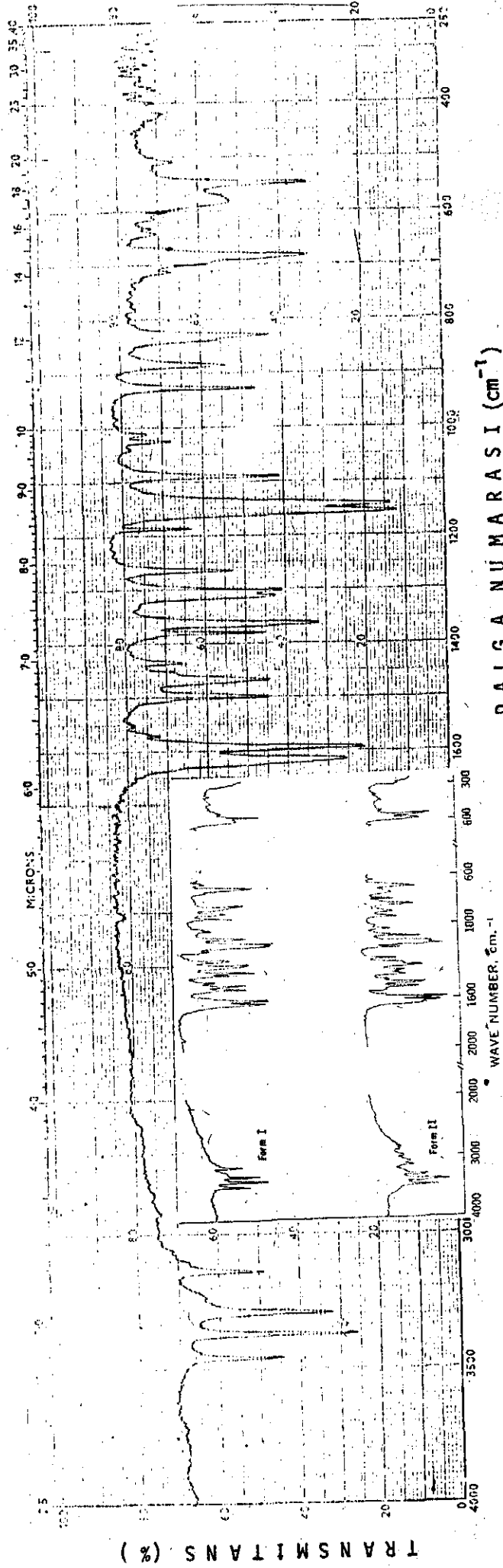
#### III.1.8.3. Diferansiyel Termal Analiz (DTA)

Elde edilen termogram Şekil: 6'dadır. Literatürle karşılaştırılırsa, Polimorf I'in termogramına uyduğu anlaşılmaktadır.

Bu üç bulguya göre elimizdeki toz örneğinin literatürde bildirilen en kararlı şekil olan Polimorf I olduğu sonucuna varılmıştır.

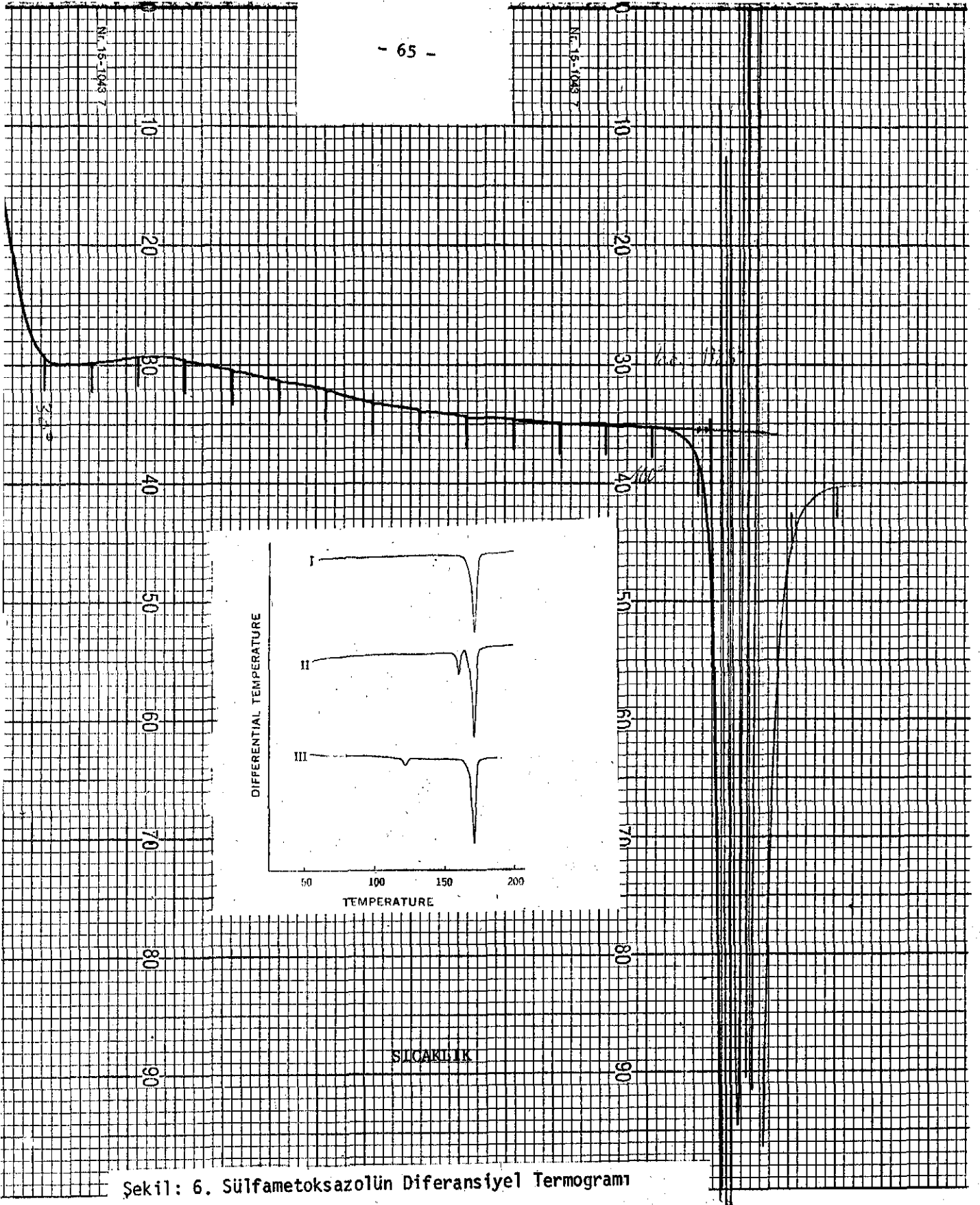
#### III.1.9. İnfra Red (IR) Analizi

Bölüm III.1.8.1'de anlatılmıştır.



Şekil: 5. Sülfametoksazolün IR Spekturumu

(Küçük Şekil'de sülfametoksazolün literatürde verilen IR Spekturumları (polimorflarına ait) görülmektedir, Kaynak: 15).



Şekil: 6. Sülfametoksazolün Diferansiyel Termogramı

Şekil'de sülfametoksazolün literatürde verilen IR Spektrogramları (polimorflarına ait) bulunmaktadır, Kaynak: 15).



### III.1.10. Ultra Virole (UV) Analizi

UV spektrofotometresinde alınan spekturum Şekil: 7'de görülmektedir.

#### III.1.10.1. Sülfametoksazolün Miktar Tayini

Sülfametoksazolün miktar tayini için hazırlanan standart eğri ve ilgili değerler Şekil: 8'de gösterilmiştir.

### III.2. Yüzey Etken Madde Seçimine İlişkin Bulgular

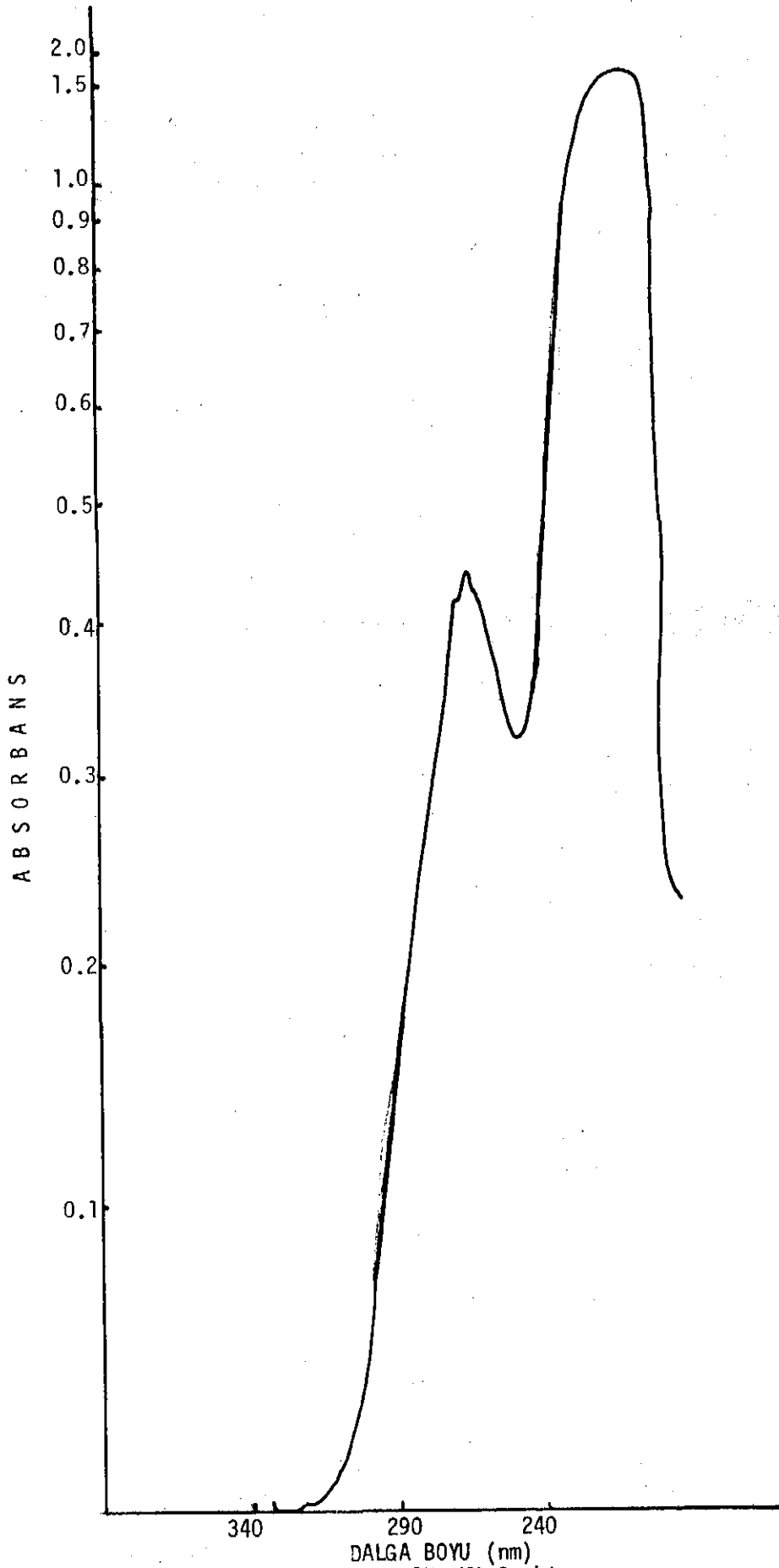
Oral kullanımda akut veya kronik toksisite göstermeyen yüzey etken maddelerin seçimine çalışılmış; sonra bu maddeler arasında sülfametoksazolün salıverilme hızını en çok, orta ve en düşük olarak arttıranlar belirlenmiş; en son olarak da bunların değişik oranları denenmiştir.

### III.3. Ana Tablet Formülasyonu Bulguları

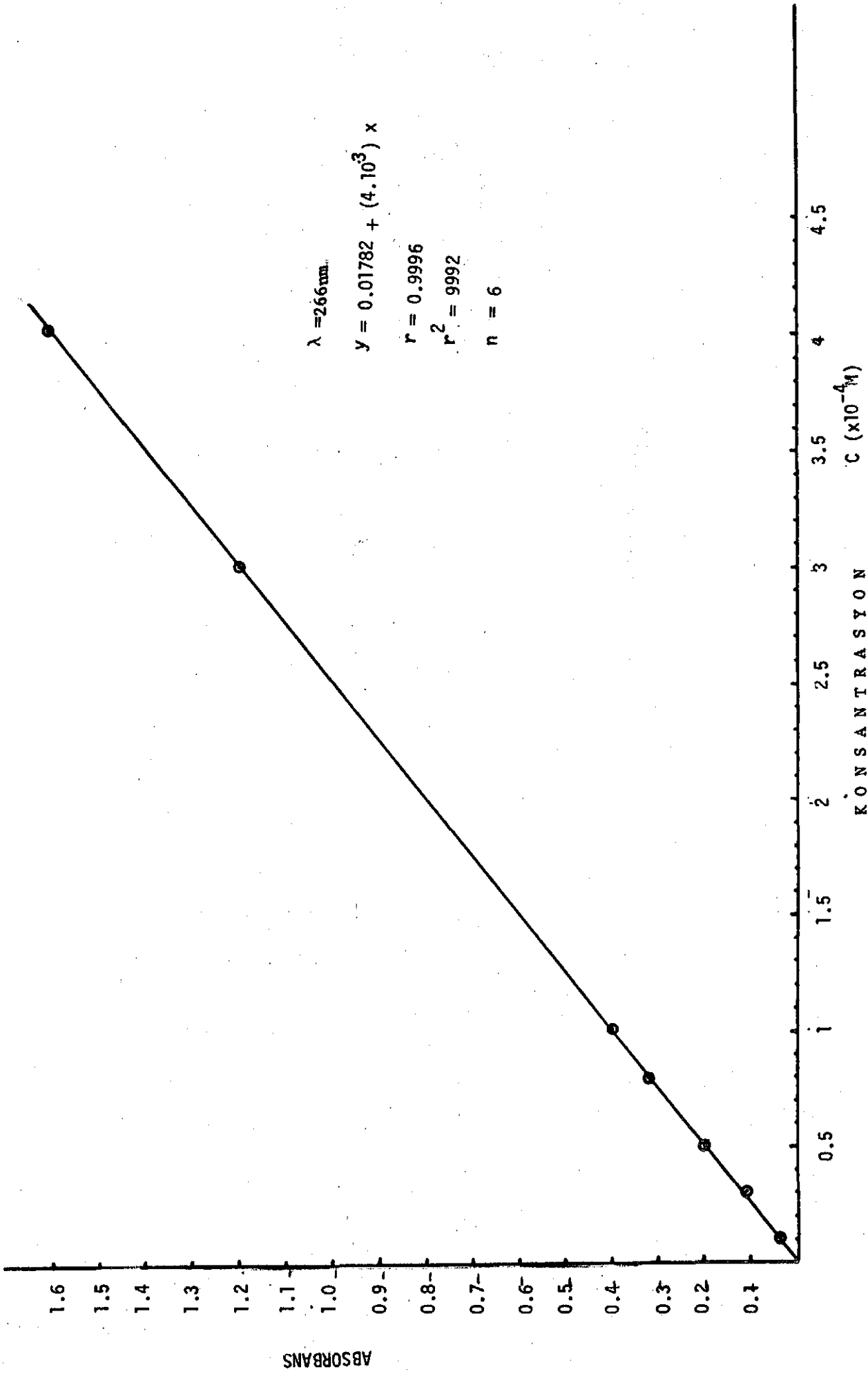
Ana tablet formülünü belirleyebilmek için yapılan akış deneylerine ait bulgular aşağıda verilmiştir.

#### III.3.1. Ana Tablet Formülündeki Yardımcı Madde Oranlarının Belirlenmesi

Yardımcı madde oranlarını saptayabilmek için incelenen akış zamanı, sıkışma ve yığın açısı deneylerine ait bulgular Tablo:9 ve 10'da, bunlara ait P değerleri ise Tablo: 11 ve 12'de verilmiştir.



Şekil: 7. Sülfametoksazolün UV Spekturumu



Şekil: 8-Sulfametoksazolün 0.1N HCl'deki Standart Eğrisi.

Tablo:9. Yardımcı Madde Oranlarını Belirlemede Denenen Toz Karışımlarının Akışına İlişkin Bulgular.  
 $\bar{X}$ : Ortalama; S: Standart Sapma; S $\bar{X}$ : Standart Hata

İncelenen Özellik	FORMÜL (*)																				
	A			B			C			D			E			F			G		
	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$
t (sn)	180	18,97	7,77	180	7,37	3,02	106,66	9,58	3,92	101,5	42,02	17,22	58	12,24	5,01	90,83	35,36	14,49	74	13,56	5,55
V <sub>0</sub> (ml)	189,16	5,84	2,39	175,83	2,04	0,83	170	4,47	1,83	160,83	2,04	0,83	160,83	2,04	0,83	152,5	2,73	1,12	160	3,16	1,29
V <sub>10</sub> (ml)	170,83	5,84	2,39	163,33	6,83	2,79	154,16	5,84	2,39	147,92	2,45	1,00	14,75	2,73	1,12	139,16	2,04	0,83	140,83	2,04	0,83
V <sub>500</sub> (ml)	121,66	2,58	1,05	120	0	0	115	0	0	110	0	0	110	0	0	100,83	2,04	0,83	101,66	2,58	1,05
V <sub>10-V<sub>500</sub></sub> (ml)	49,16	7,35	3,01	43,33	6,83	2,79	39,16	5,84	2,29	37,91	2,45	1,00	37,5	2,73	1,12	36,33	2,58	1,05	39,16	2,04	0,83
$\alpha$ (°)	46,25	2,25	0,92	47	1,67	0,68	46,16	1,75	0,71	44,83	1,47	0,60	48,16	2,16	0,88	44	1,78	0,73	45,16	0,25	0,10

(\*) Formüllerin bileşimleri Bölüm II.2.3.1.1.'de verilmiştir.

Tablo:10: Yardımcı Madde Oranlarını Belirlemede Denenen Toz Karışımlarının Akışına İlişkin Bulgular.

(S, S, S $\bar{X}$  Tablo:8'de verilmiştir.)

İncelenen Özellik	FORMÜL (*)																							
	A'			B'			C'			D'			E'			F'			G'			H'		
	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$	$\bar{X}$	S	S $\bar{X}$
t (sn)	119,66	37,75	15,47	66,5	7,06	2,89	91,33	12,35	5,06	120	23,16	9,49	97,83	15,36	6,29	64,66	10,21	4,18	66,16	19,66	8,05	63,33	10,15	4,16
V <sub>0</sub> (ml)	166,66	5,16	2,11	140,00	4,47	1,83	176,66	2,58	1,05	155,83	2,04	0,83	147,5	2,73	1,12	115,83	2,04	0,83	125,83	2,04	0,83	127,5	2,73	1,12
V <sub>10</sub> (ml)	149,16	2,04	0,83	123,33	2,58	1,05	165	0	0	146,66	2,58	1,05	135,83	2,04	0,83	104,16	2,04	0,83	115	0	0	115,33	0,81	0,33
V <sub>500</sub> (ml)	116,66	2,58	1,05	99,16	2,04	0,83	120	0	0	105	0	0	107,5	2,73	1,12	87,5	2,73	1,12	90	0	0	95	0	0
(V <sub>10-V<sub>500</sub></sub> )(ml)	33,33	4,08	1,67	24,16	3,76	1,54	45	0	0	41,66	2,58	1,05	28,33	4,08	1,67	16,66	4,08	1,67	25	0	0	20,33	0,81	0,33
$\alpha$ (°)	-	-	-	-	-	-	45,25	2,58	1,05	43,66	1,96	0,80	44	2,44	1,00	39,66	2,71	1,11	45,16	0,25	0,10	44,33	2,27	0,93

(\*) Formüllerin bileşimleri Bölüm II.2.3.1.1.'de verilmiştir.

Tablo: 11 - Tablo:9 ve 10'a Alt Karışımların P Değerleri.

Formül	Aktış Zamanı (t) (Sn)	Formül	Aktış Zamanı (t)(Sn)	P Değeri	Formül	Sıkışabilirlik ( $V_{10}-V_{500}$ )(cc)	Formül	Sıkışabilirlik ( $V_{10}-V_{500}$ )(cc)	P Değeri
A'	119.66	B'	66.50	P<0.010 Önemli	A'	33.33	B'	24.16	P<0.010 Önemli
A	180.00	B	160.00	P<0.050 Önemli	A	49.16	B	43.33	P>0.100 Önemsiz
A	180.00	C	106.66	P<0.001 Önemli	A	49.16	C	39.16	P<0.050 Önemli
A	180.00	D	101.50	P<0.010 Önemli	A	49.16	D	37.91	P<0.010 Önemli
B	160.00	C	106.66	P<0.001 Önemli	B	43.33	C	39.16	P>0.200 Önemsiz
B	160.00	D	101.50	P<0.010 Önemli	B	43.33	D	37.91	P>0.050 Önemsiz
C	106.66	D	101.50	P>0.500 Önemsiz	C	39.16	D	37.91	P>0.500 Önemsiz
A	180.00	C'	91.33	P<0.001 Önemli	A	49.16	C'	45.00	P>0.100 Önemsiz
B	160.00	D'	120.00	P<0.010 Önemli	B	43.33	D'	41.66	P>0.500 Önemsiz
C	106.66	E'	97.83	P>0.200 Önemli	C	39.16	E'	28.33	P<0.010 Önemli
D	101.50	F'	64.66	P>0.050 Önemli	D	37.91	F'	16.66	P<0.001 Önemli
D	101.50	A'	119.66	P>0.200 Önemli	D	37.91	A'	33.33	P<0.050 Önemli
D	101.50	B'	66.50	P>0.050 Önemli	D	37.91	B'	24.16	P<0.001 Önemli
D	101.50	E	55.00	P<0.050 Önemli	D	37.91	E	37.50	P>0.500 Önemli
D	101.50	F	90.83	P>0.500 Önemli	D	37.91	F	38.33	P>0.500 Önemli
D	101.50	G	74.00	P>0.100 Önemli	D	37.91	G	39.16	P>0.200 Önemli
D	101.50	F'	64.66	P>0.050 Önemli	D	37.91	F'	16.66	P<0.001 Önemli
D	101.50	G'	66.16	P>0.050 Önemli	D	37.91	G'	25.00	P<0.001 Önemli
D	101.50	H'	63.33	P>0.050 Önemli	D	37.91	H'	20.33	P<0.001 Önemli
E	55.00	F'	64.66	P>0.100 Önemli	E	37.50	F'	16.66	P<0.001 Önemli
F	90.83	G'	66.16	P>0.100 Önemli	F	38.33	G'	25.00	P<0.001 Önemli
G	74.00	H'	63.33	P>0.100 Önemli	G	39.16	H'	20.33	P<0.001 Önemli
A'	119.66	E'	55.00	P<0.010 Önemli	A'	33.33	E'	37.50	P>0.050 Önemli
A'	119.66	F	90.83	P>0.200 Önemli	A'	33.33	F	38.33	P<0.050 Önemli
A'	119.66	G	74.00	P<0.020 Önemli	A'	33.33	G	39.16	P<0.020 Önemli
B'	66.50	E	55.00	P>0.050 Önemli	B'	24.16	E	37.50	P<0.001 Önemli
B'	66.50	F	90.83	P>0.100 Önemli	B'	24.16	F	38.33	P<0.001 Önemli
B'	66.50	G	74.00	P>0.200 Önemli	B'	24.16	G	39.16	P<0.001 Önemli
A'	119.66	F'	64.66	P<0.010 Önemli	A'	33.33	F'	16.66	P<0.001 Önemli
A'	119.66	G'	66.16	P<0.020 Önemli	A'	33.33	G'	25.00	P<0.001 Önemli
A'	119.66	H'	63.33	P<0.010 Önemli	A'	33.33	H'	20.33	P<0.001 Önemli
B'	66.50	F'	64.66	P>0.500 Önemli	B'	24.16	F'	16.66	P<0.010 Önemli
B'	66.50	G'	66.16	P>0.800 Önemli	B'	24.16	G'	25.00	P>0.500 Önemli
B'	66.50	H'	63.33	P>0.500 Önemli	B'	24.16	H'	20.33	P<0.050 Önemli

Formül bileşimleri Bölüm II.2.3.1.1., Tablo:3 ve 4'te gösterilmiştir.

Tablo:12. Tablo:9 ve 10'a Ait Karışımların P Değerleri

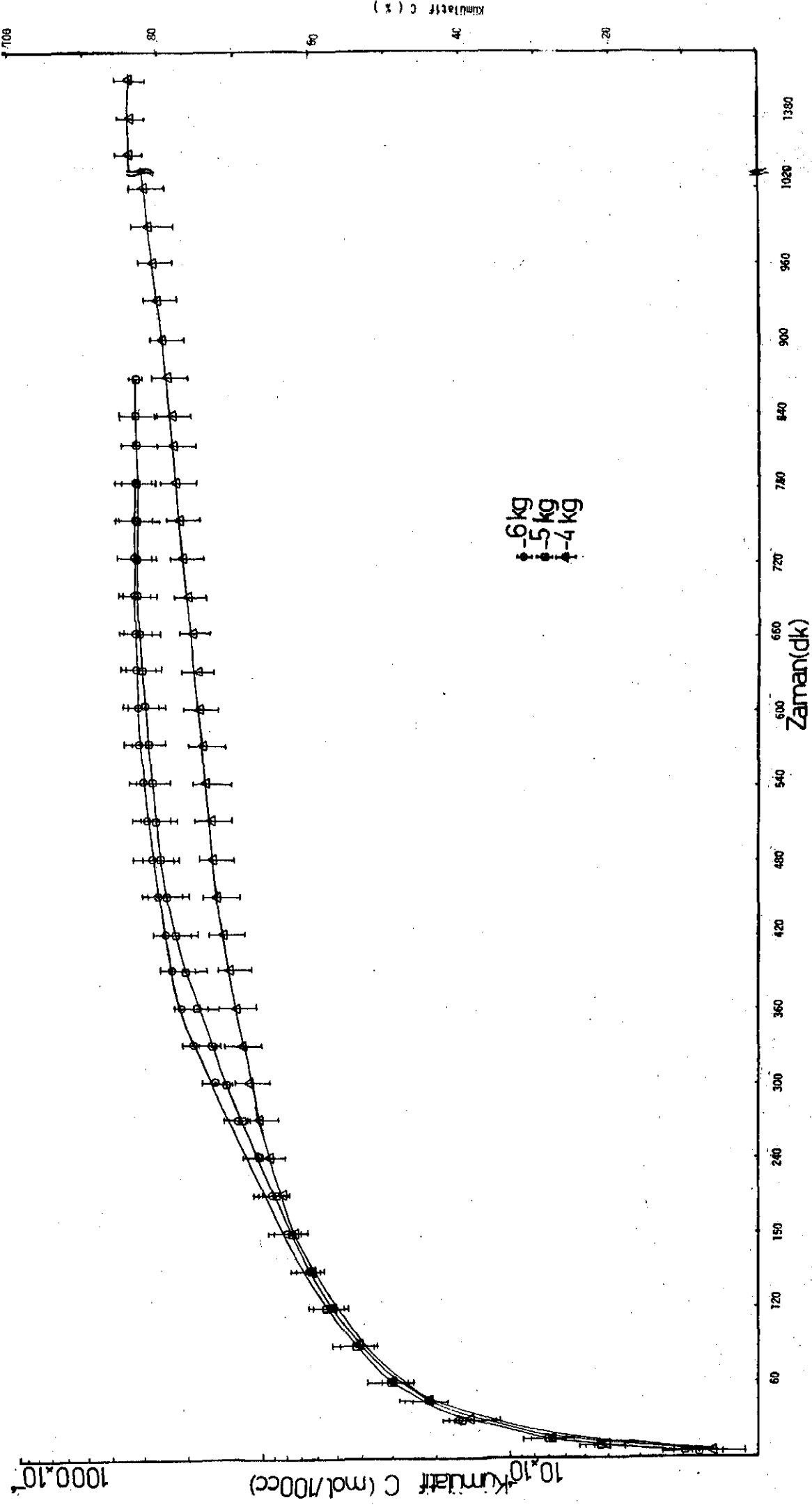
Formül	Yığın Açısı (°)	Formül	Yığın Açısı (°)	P Değeri
A	46,25	B	47,00	P > 0.500 Önemsiz
A	46,25	C	46,16	P > 0.800 Önemsiz
A	46,25	D	44,83	P > 0.200 Önemsiz
B	47,00	C	46,16	P > 0.200 Önemsiz
B	47,00	D	44,83	P < 0.050 Önemli
C	46,16	D	44,83	P > 0.100 Önemsiz
A	46,25	C'	45,25	P > 0.200 Önemsiz
B	47,00	D'	43,66	P < 0.010 Önemli
C	46,16	E'	44,00	P > 0.100 Önemsiz
D	44,83	F'	39,66	P < 0.010 Önemli
D	44,83	G'	45,16	P < 0.500 Önemli
D	44,83	H'	44,33	P > 0.500 Önemsiz
E	48,16	F'	39,66	P < 0.001 Önemli
F	44,00	G'	45,16	P > 0.100 Önemsiz
G	45,16	H'	44,33	P > 0.200 Önemsiz
D	44,83	E	48,16	P < 0.020 Önemli
D	44,83	F	44,00	P > 0.200 Önemsiz
D	44,83	G	45,16	P > 0.500 Önemsiz

Formül Bileşimleri Bölüm II.2.3.1.1., Tablo:3 ve 4'te gösterilmiştir.

Bu bulgulara göre akış özellikleri yönünden en iyi sonucu (F') formülü vermiştir.

### III.3.2. Ana Formülün Tablet Halinde Basılması

Ana formül belirlendikten sonra üç ayrı sertlikte (4-5 ve 6 kg) basılan tabletlerden salınan sülfametoksazol konsantrasyonu, zamana karşı grafiğe geçirilmiş ve çözünme hız sabitesi (k) hesaplanmıştır(Şekil:9) .



Şekil: 9. Üç Ayrı Sertifikat Başlıan Ana Formülde Sülfamoksazolün Salıverilmesi.

Burada beklendiği şekilde en yumuşak tablet olan 4 kg'lık tablettan etken madde salınımı en fazla bulunmuş, 5 ve 6 kg'lık tabletler bunu izlemiştir. Biz çalışmalarımızda, yüzey etken maddelerin sülfametoksazolün çözünme hızında meydana getirmesi olası değişikliği daha iyi görebilmek için, 6 kg sertliği tercih ettik.

### III.3.3. Yüzey Etken Madde İçeren Ana Formül Tabletlerinin

#### Basımı

Bu kısımda denenen yüzey etken maddelerin % 1 oranında girdiği tablet formülleriyle; etken maddenin salıverilme hızını en yüksek, orta ve en düşük etkileyen yüzey etken maddelerin değişik oranlarının (% 0.01, % 0.5, % 2 ve % 3 ) girdiği tablet formülleri tablo halinde gösterilmiştir (Tablo: 13 ve 14) . Sadece % 3 Tween 40 içeren formül (K<sub>2</sub>) fazla yumuşak olduğundan tablet halinde basılamamıştır.



Tablo: 13. Z 1 Oranında Yüzey Etken-Madde İçeren Tabletlerin Bileşimi

Formül	Sülfame- toksazol (g)	Avicel pH 101 (g)	Y ü z e y . E t k e n M a d d e l e r (g) (*)														Magnezyum Stearat (g)	Aerösil R972 (g)	
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14			
A <sub>1</sub>	0.100	0.395	0.051															0.010	0.002
B <sub>1</sub>	"	"		0.051														"	"
C <sub>1</sub>	"	"			0.051													"	"
D <sub>1</sub>	"	"				0.051												"	"
E <sub>1</sub>	"	"					0.051											"	"
F <sub>1</sub>	"	"						0.051										"	"
G <sub>1</sub>	"	"							0.051									"	"
H <sub>1</sub>	"	"								0.051								"	"
K <sub>1</sub>	"	"									0.051							"	"
L <sub>1</sub>	"	"										0.051						"	"
M <sub>1</sub>	"	"											0.051					"	"
N <sub>1</sub>	"	"												0.051				"	"
O <sub>1</sub>	"	"													0.051			"	"
P <sub>1</sub>	"	"														0.051		"	"

(\* : Numaraların hangi yüzey etken maddeye ait olduğu B81üm II.2.2.1, Tablo: 2'de verilmiştir.)

Tablo: 14. Salıverilme Hızını En Çok,Orta ve En Az Etkileyen Yüzey Etken Maddeyi Değişik Oranlarda İçeren Tabletlerin Bileşimi

Formül	Sülfame- toksazol (g)	Avicel pH 101 (g)	Y ü z e y E t k e n M a d d e l e r (g) (*)												Magnezyum Stearat (g)	Aerösil R972 (g)			
			1	1	1	1	12	12	12	12	13	13	13	13					
A <sub>2</sub>	0.100	0.384	0.015															0.010	0.002
B <sub>2</sub>	"	0.389		0.010														"	"
C <sub>2</sub>	"	0.397			0.0025													"	"
D <sub>2</sub>	"	0.399				0.00005												"	"
E <sub>2</sub>	"	0.384					0.015											"	"
F <sub>2</sub>	"	0.389						0.010										"	"
G <sub>2</sub>	"	0.397							0.0025									"	"
H <sub>2</sub>	"	0.399								0.00005								"	"
K <sub>2</sub>	"	0.384										0.015						"	"
L <sub>2</sub>	"	0.389											0.010					"	"
M <sub>2</sub>	"	0.397												0.0025				"	"
N <sub>2</sub>	"	0.399														0.00005		"	"

(\* : Numaraların hangi yüzey etken maddeye ait olduğu B81üm II.2.2.1, Tablo:2'de verilmiştir)

### III.4. Tablet Kontrollerine İlişkin Bulgular

Bu kısımda basılan tabletler üzerinde yapılan kontrollere ait bulgulardan sözedilmiştir.

#### III.4.1. Çap-Kalınlık Tayini

Mikrometreyle 10 tablet üzerinde yapılan deney sonuçları Tablo:15'te gösterilmiştir.

Tablo: 15. Çap-Kalınlık, Yüzey Alanı (S)'na İlişkin Bulgular

Kod	Tablet İçeriği	Çap (cm)	Kalınlık (cm)	Çap/Kalınlık	S (cm <sup>2</sup> )
A <sub>0</sub>	4 kg-Ana Formül	1,100	0,430	2,55	3,387
B <sub>0</sub>	5 kg- " "	1,100	0,420	2,62	3,352
C <sub>0</sub>	6 kg- " "	1,100	0,405	2,71	3,300
A <sub>1</sub>	Z1 Melanol CL30	1,100	0,380	2,89	3,210
B <sub>1</sub>	Z1 Simulsol 96	1,100	0,360	3,05	3,145
C <sub>1</sub>	Z1 Simulsol76	1,100	0,360	3,05	3,145
D <sub>1</sub>	Z1 Simulsol 72	1,100	0,360	3,05	3,145
E <sub>1</sub>	Z1 Simulsol M59	1,100	0,380	2,89	3,214
F <sub>1</sub>	Z1 Simulsol M52	1,100	0,370	2,97	3,179
G <sub>1</sub>	Z1 Simulsol M49	1,100	0,370	2,97	3,179
H <sub>1</sub>	Z1 Simulsol M45	1,100	0,370	2,97	3,179
K <sub>1</sub>	Z1 Tween 85	1,100	0,370	2,97	3,179
L <sub>1</sub>	Z1 Tween 80	1,100	0,370	2,97	3,179
M <sub>1</sub>	Z1 Tween 65	1,100	0,370	2,97	3,179
N <sub>1</sub>	Z1 Tween 60	1,100	0,360	3,05	3,145
O <sub>1</sub>	Z1 Tween 40	1,100	0,360	3,05	3,145
P <sub>1</sub>	Z1 Tween 20	1,100	0,380	2,89	3,214
A <sub>2</sub>	Z3 Melanol CL30	1,100	0,380	2,89	3,214
B <sub>2</sub>	Z2 Melanol CL30	1,100	0,380	2,89	3,214
C <sub>2</sub>	Z0,5 Melanol CL30	1,100	0,390	2,82	3,248
D <sub>2</sub>	Z0,01 Melanol CL30	1,100	0,385	2,85	3,231
E <sub>2</sub>	Z3 Tween 60	1,100	0,360	3,05	3,145
F <sub>2</sub>	Z2 Tween 60	1,100	0,360	3,05	3,145
G <sub>2</sub>	Z0,5 Tween 60	1,100	0,385	2,85	3,231
H <sub>2</sub>	Z0,01 Tween 60	1,100	0,390	2,82	3,248
L <sub>2</sub>	Z2 Tween 40	1,100	0,360	3,05	3,145
M <sub>2</sub>	Z0,5 Tween 40	1,100	0,370	2,97	3,179
N <sub>2</sub>	Z0,01 Tween 40	1,100	0,390	2,82	3,248

Yapılan tüm ölçümlerde çap ve kalınlığa ait sapma değerleri 0 bulunduğu için ayrı bir sütun halinde gösterilmemiştir.

III.4.2. Ağırlık Sapması Tayini

20 tabletle yapılan ağırlık sapması deney sonuçları Tablo: 16'da verilmiştir.

Tablo: 16. Tabletlerde Ağırlık Sapmasına İlişkin Bulgular

Kod	Ortalama Ağırlık (g)	Standart Sapma ±	Standart Hata ±	Relatif Sapma (%)
A <sub>0</sub>	0.5113	27,8350x10 <sup>-4</sup>	6,2241x10 <sup>-4</sup>	0.5443
B <sub>0</sub>	0.5112	26.3018x10 <sup>-4</sup>	5,8813x10 <sup>-4</sup>	0.5145
C <sub>0</sub>	0.5119	20,9158x10 <sup>-4</sup>	4,6769x10 <sup>-4</sup>	0.4085
A <sub>1</sub>	0.5108	24.5772x10 <sup>-4</sup>	5,4956x10 <sup>-4</sup>	0.4811
B <sub>1</sub>	0.5110	39,8781x10 <sup>-4</sup>	8,9170x10 <sup>-4</sup>	0,7839
C <sub>1</sub>	0.5106	20,6486x10 <sup>-4</sup>	4,6172x10 <sup>-4</sup>	0.4044
D <sub>1</sub>	0.511	19,3795x10 <sup>-4</sup>	4,3334x10 <sup>-4</sup>	0.3991
E <sub>1</sub>	0.5103	23,8658x10 <sup>-4</sup>	5,3365x10 <sup>-4</sup>	0.4676
F <sub>1</sub>	0.5101	22,9839x10 <sup>-4</sup>	5.1393x10 <sup>-4</sup>	0.4505
G <sub>1</sub>	0.5081	29,7356x10 <sup>-4</sup>	6,6491x10 <sup>-4</sup>	0.5852
H <sub>1</sub>	0.5105	22,1181x10 <sup>-4</sup>	4,9457x10 <sup>-4</sup>	0.4332
K <sub>1</sub>	0.5173	30,2420x10 <sup>-4</sup>	6,7623x10 <sup>-4</sup>	0.5846
L <sub>1</sub>	0.5082	39,5740x10 <sup>-4</sup>	8.8490x10 <sup>-4</sup>	0.1741
M <sub>1</sub>	0.5126	23,0902x10 <sup>-4</sup>	5,1631x10 <sup>-4</sup>	0.4504
N <sub>1</sub>	0.5103	23,1107x10 <sup>-4</sup>	5,1677x10 <sup>-4</sup>	0.4528
O <sub>1</sub>	0.5107	23,9659x10 <sup>-4</sup>	5,3590x10 <sup>-4</sup>	0.4692
P <sub>1</sub>	0.5161	63,6673x10 <sup>-4</sup>	14,2365x10 <sup>-4</sup>	1.2336
A <sub>2</sub>	0.5103	19,4259x10 <sup>-4</sup>	4,3437x10 <sup>-4</sup>	0.3806
B <sub>2</sub>	0.5115	19,8957x10 <sup>-4</sup>	4.4488x10 <sup>-4</sup>	0.3889
C <sub>2</sub>	0.5123	20,6435x10 <sup>-4</sup>	4,6160x10 <sup>-4</sup>	0.4029
D <sub>2</sub>	0.5092	9,8542x10 <sup>-4</sup>	2,2034x10 <sup>-4</sup>	0.1935
E <sub>2</sub>	0.5128	17,7660x10 <sup>-4</sup>	3,9726x10 <sup>-4</sup>	0.3464
F <sub>2</sub>	0.5100	17,2306x10 <sup>-4</sup>	3,8529x10 <sup>-4</sup>	0.3378
G <sub>2</sub>	0.5094	12,6298x10 <sup>-4</sup>	2,8241x10 <sup>-4</sup>	0,2479
H <sub>2</sub>	0.5095	32,1558x10 <sup>-4</sup>	7,1903x10 <sup>-4</sup>	0,6311
L <sub>2</sub>	0.5098	17,5124x10 <sup>-4</sup>	3,9159x10 <sup>-4</sup>	0,3435
M <sub>2</sub>	0.5091	21,0648x10 <sup>-4</sup>	4,7091x10 <sup>-4</sup>	0,4136
N <sub>2</sub>	0.5130	12,0500x10 <sup>-4</sup>	2,6944x10 <sup>-4</sup>	0,2348

Kod harflerinin açıklaması Tablo:15'te verilmiştir.

### III.4.3. Sertlik Tayini

Tabletler basıldıktan sonraki 1 saat içinde sertlik ölçümleri Monsanto ile yapılmış ve basımdan 16 hafta sonra ölçümler yinelenmiştir. Sonuçlar Tablo:17'de verilmiştir.

Tablo: 17. Tabletlerde Sertlik, Ufalanırlık, Dağılma Zamanı Bulguları.

Kod	1 st. Ortalama Sertlik (kg)	16 hafta Ortalama Sertlik (kg)	Ufalanma Miktarı ( % )	Dağılma Zamanı ( sn )
A <sub>0</sub>	3.98	4	0.254	43.33
B <sub>0</sub>	5	5	0.137	39.50
C <sub>0</sub>	5.95	6	0.130	51.50
A <sub>1</sub>	5.9	6	0.115	44
B <sub>1</sub>	6.1	7.1	0.069	48.66
C <sub>1</sub>	6.2	7	0.084	41
D <sub>1</sub>	5.9	7.2	0.153	56
E <sub>1</sub>	5.9	7	0.140	31.66
F <sub>1</sub>	6	7	0.100	51.33
G <sub>1</sub>	5.9	7.1	0.099	61.66
H <sub>1</sub>	5.9	7	0.113	74.50
K <sub>1</sub>	5.9	6.9	0.104	75.50
L <sub>1</sub>	5.9	7	0.103	48
M <sub>1</sub>	5.8	7	0.154	68
N <sub>1</sub>	5.9	7.1	0.138	45.66
O <sub>1</sub>	5.9	7	0.141	50
T <sub>1</sub>	6	7	0.115	53.66
A <sub>2</sub>	5.95	7.1	0.082	53
B <sub>2</sub>	6	7	0.099	49
C <sub>2</sub>	6.1	6.9	1.121	29
D <sub>2</sub>	6.05	6.1	0.088	48
E <sub>2</sub>	6	7	0.140	344
F <sub>2</sub>	6	7.2	0.134	136
G <sub>2</sub>	6.05	7	0.128	36
H <sub>2</sub>	6	6	0.984	44.33
L <sub>2</sub>	6	7.1	0.064	32.83
M <sub>2</sub>	5.95	7	0.054	33.16
N <sub>2</sub>	6.05	6	0.045	66

Kod harflerinin açıklaması Tablo: 15'te verilmiştir.

#### III.4.4. Ufalanma (Aşınma) Tayini

Roche friabilitörle tablet basılmasından 3 hafta sonra ufalanma ölçümleri, 20 tablet kullanarak yapılmıştır. Deneyler boyunca aletin 100 devri tamamladığı zaman (184 sn) sabit tutulmuştur. Bulgular Tablo: 17'de verilmiştir.

#### III.4.5. Dağılma Tayini

TMF. 1974'e göre 6 tabletle yapılan dağılma tayini sonuçları Tablo: 17'de verilmiştir.

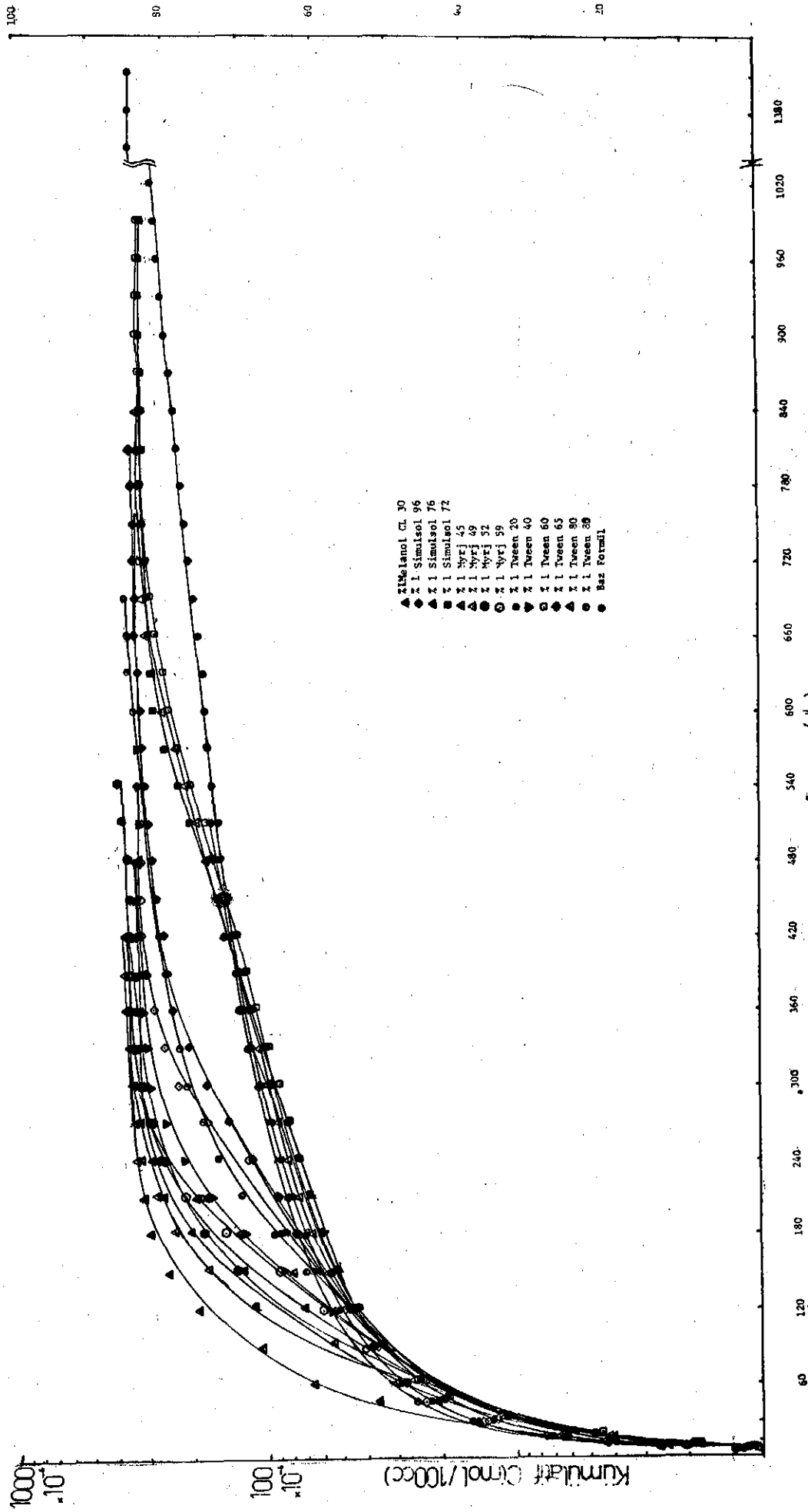
#### III.4.6. Çözünme Hızı Tayini

Bu kısımda çözünme hızları, istatistiksel değerlendirme ve deneylerin tekrarlanabilirliğine ilişkin bulgular verilmiştir.

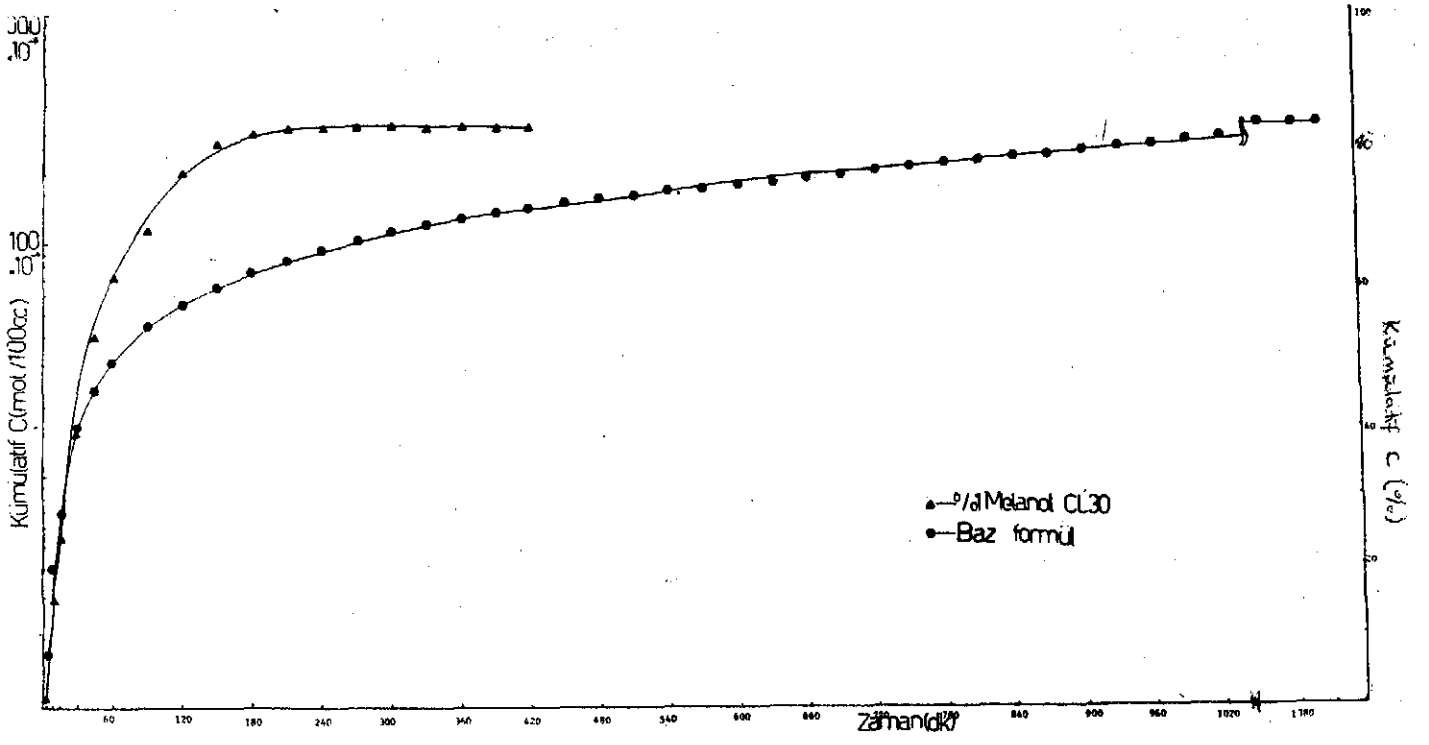
##### III.4.6.1. Çözünme Hızları

Sürekli akış hücresi kullanarak yapılan çözünme hızı deneylerinden elde edilen bilgilere göre önce sabit konsantrasyonda ve değişik türde yüzey etken madde içeren tabletlerin çözünme hızı profilleri çizilerek buradan en çok , orta ve en düşük salınma grafiği veren yüzey etken maddelerin hangisi olduğu saptanmıştır (Şekil: 10). Seçim sırasında  $t_{50}$  değerlerinden yararlanılmıştır (Tablo: 20). Grafiklerde yüzey etken maddeler (her türden değişik tipte olmak üzere) , kendi aralarında karşılaştırılıp en yüksek ve en düşük salınma sonucu verenler seçilmiş ve bu ikisi tekrar ayrı bir grafikte, ana formülün çözünme hızı eğrisinde karşılaştırma amacıyla belirtilmiştir. Bu anlatılanlar her tür yüzey etken madde grubu için tekrarlanmıştır. İlgili grafikler, Şekil: 11-18'de gösterilmiştir.

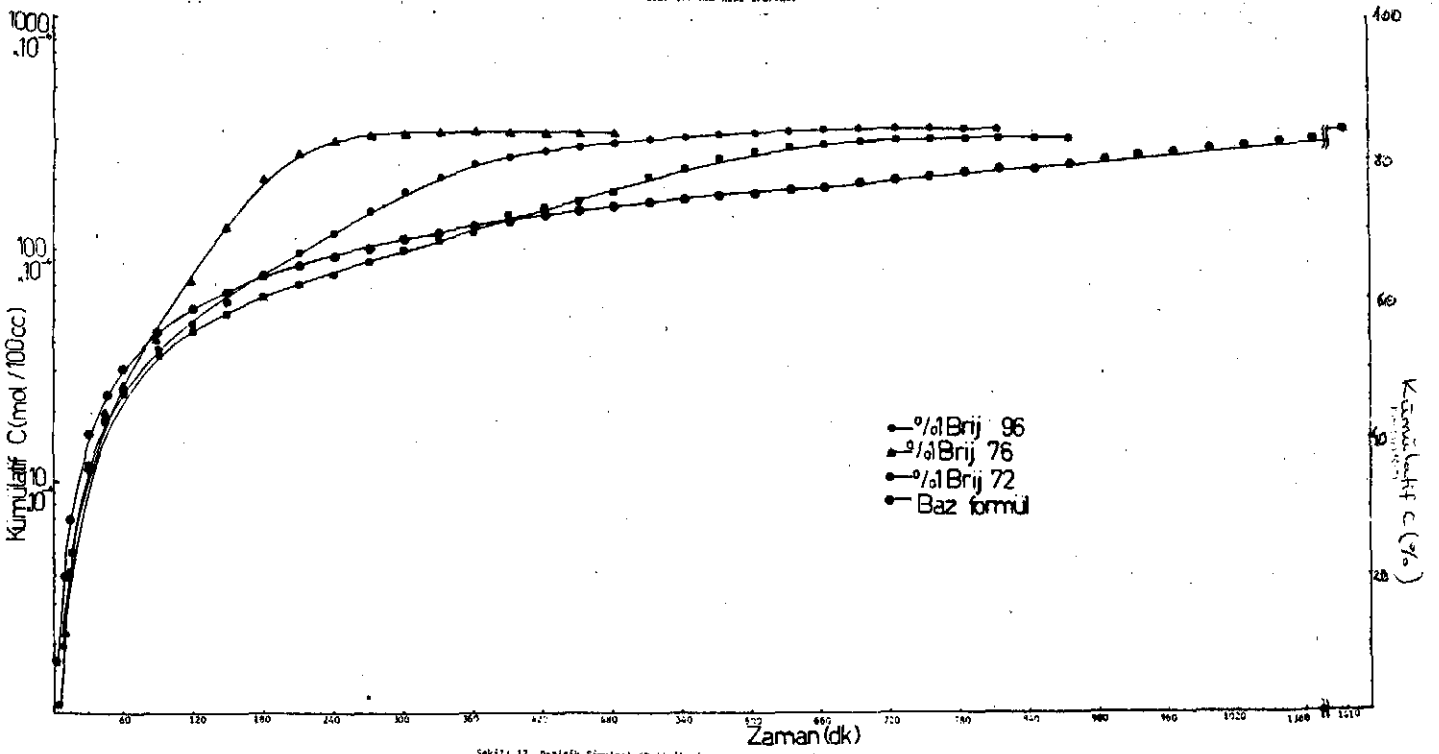
Kümülatif C (2)



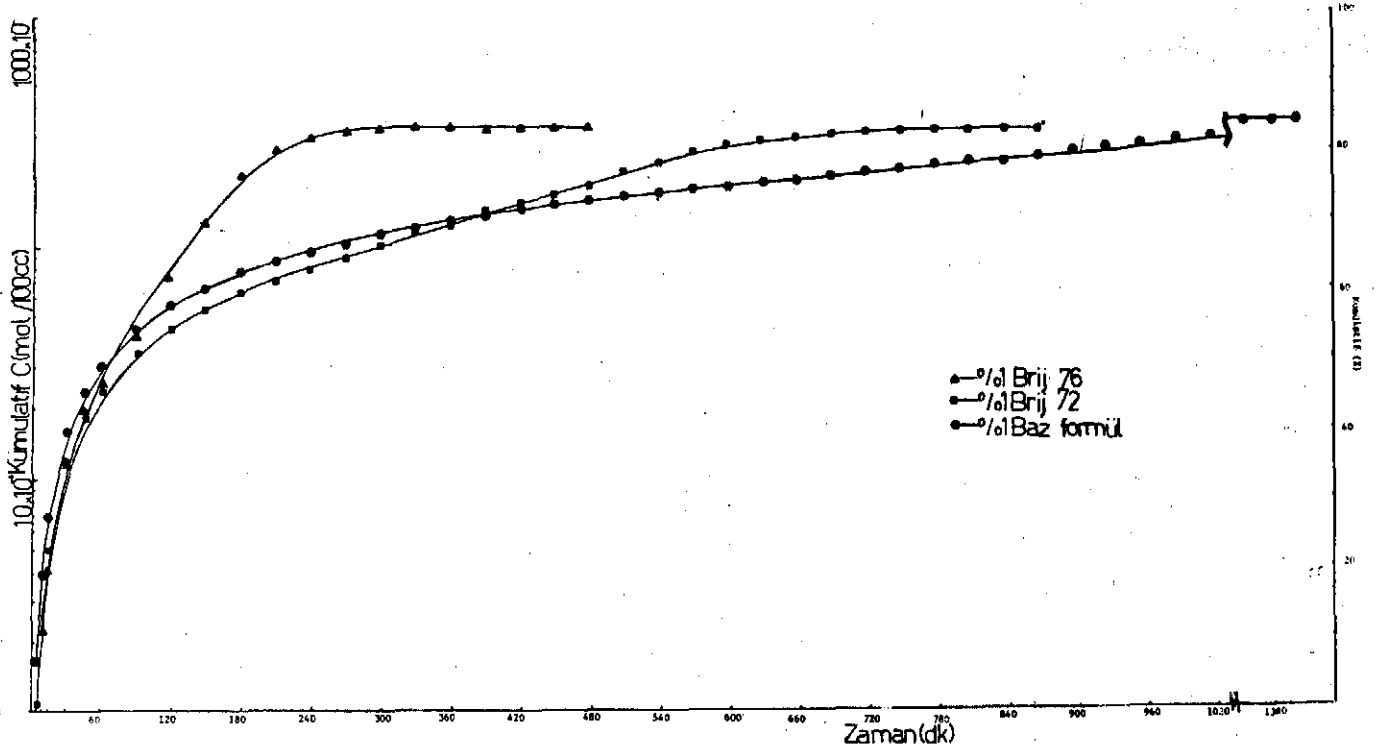
Şekil: 10. Z 1 Yüzev Etken Madde İçeren Tabletlerin Çözüm Hızı Grafikleri.  
Zaman(dk)



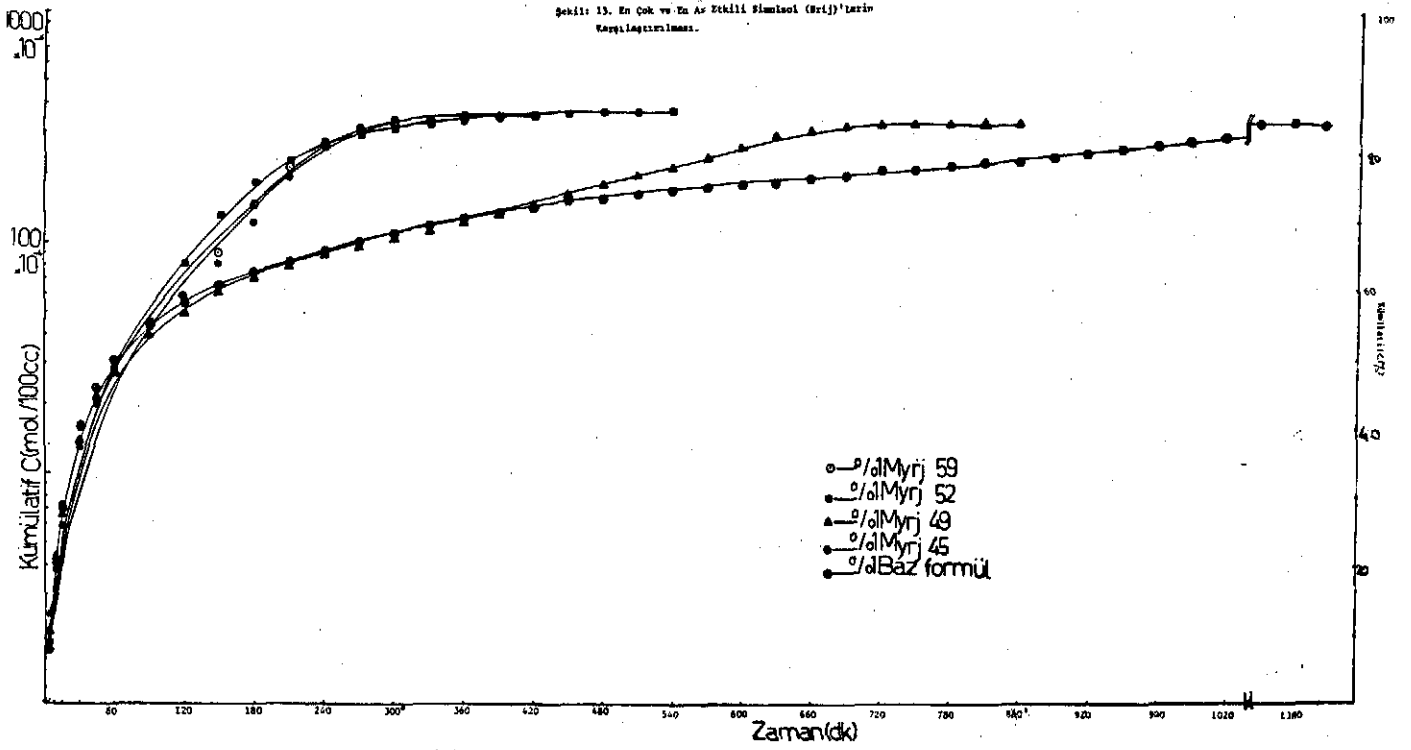
Şekil 11. Melanol CL 30'un Ana Formülle Karşılaştırılmasını Yeteren Ölçüde Hızı Grafiği.



Şekil 12. Farklı Simiyol (Brij)'lerin Ana Formülle ve Bileşenleriyle Karşılaştırılmasını Yeteren Grafiği.

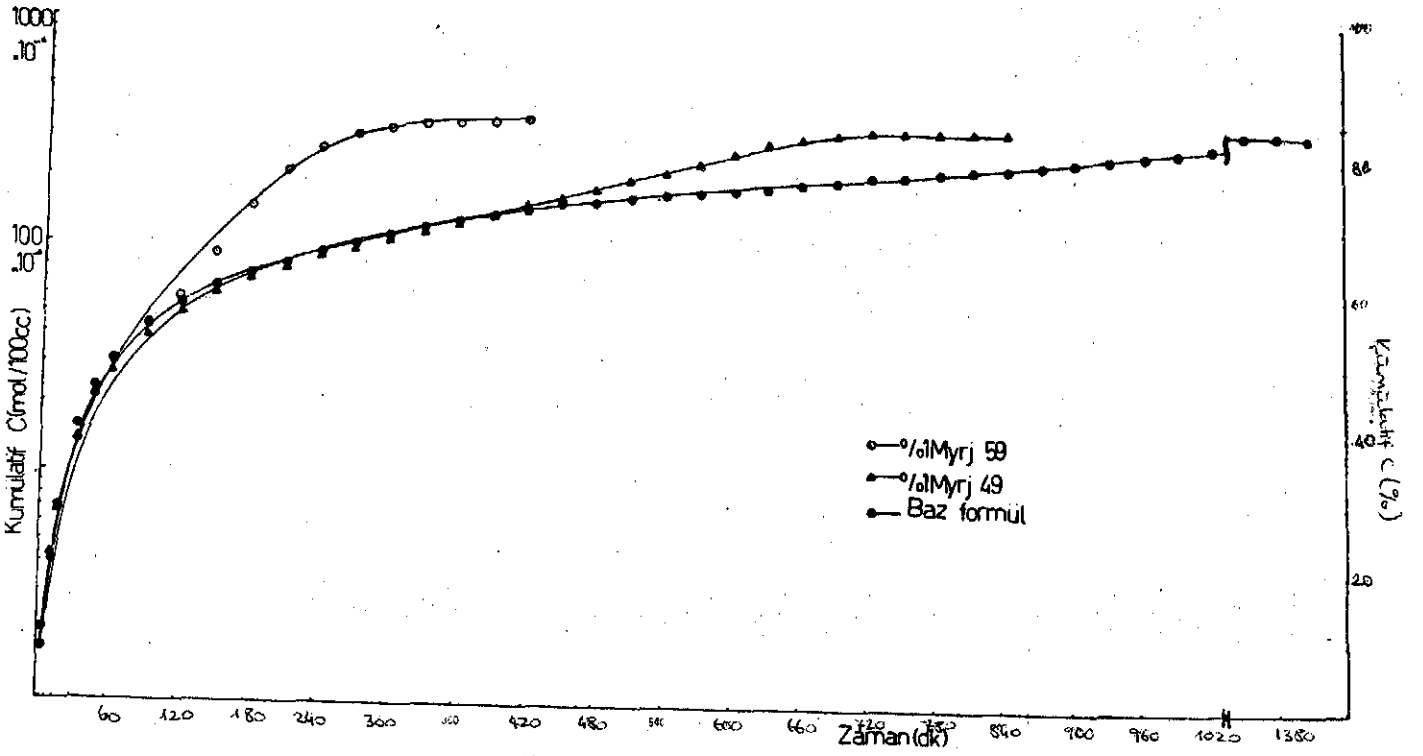


Şekil 13. En Çok ve En Az Etkili Sümüksol (Brij)'lerin Karşılaştırılması.

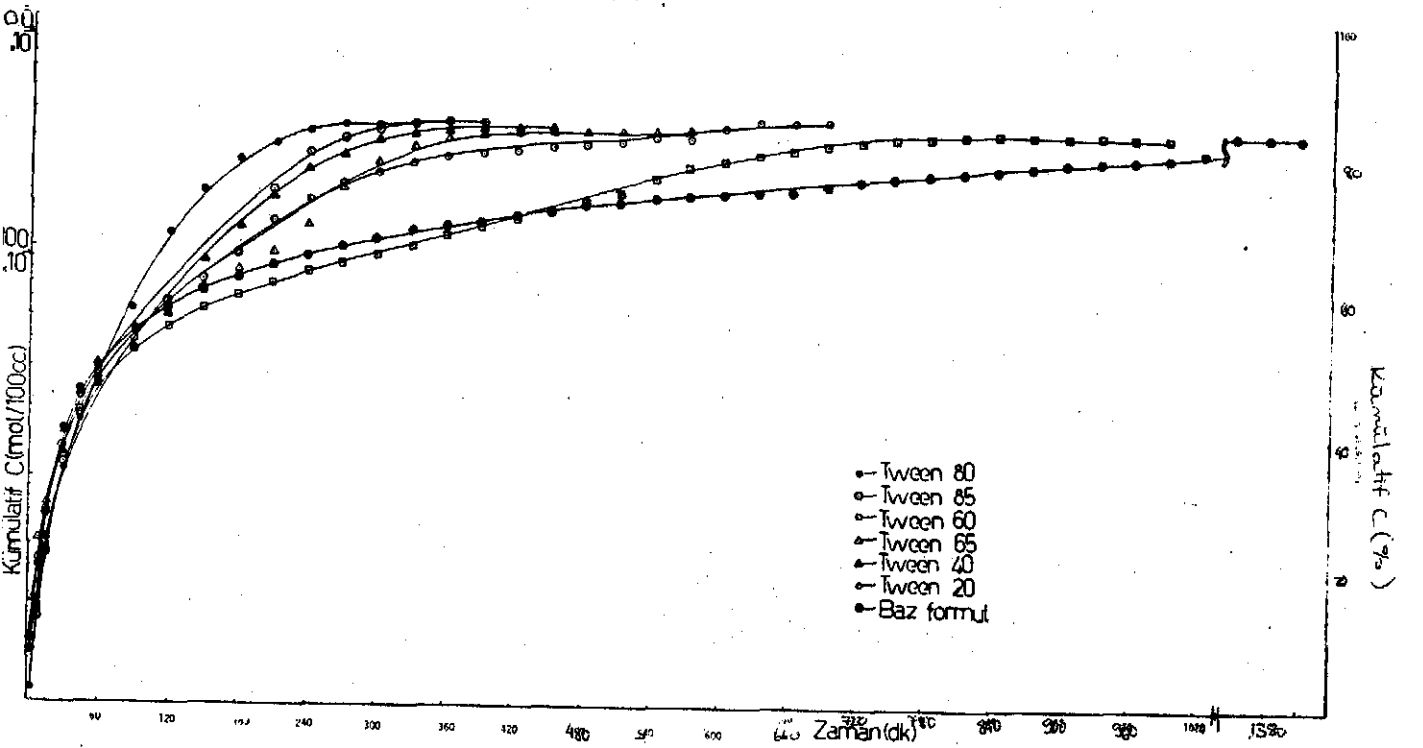


Şekil 14. Değişik Sümüksol N (Myrj) 'lerin Ana Formülle ve Birbirleriyle Karşılaştırılmasının Yeten Grafik.

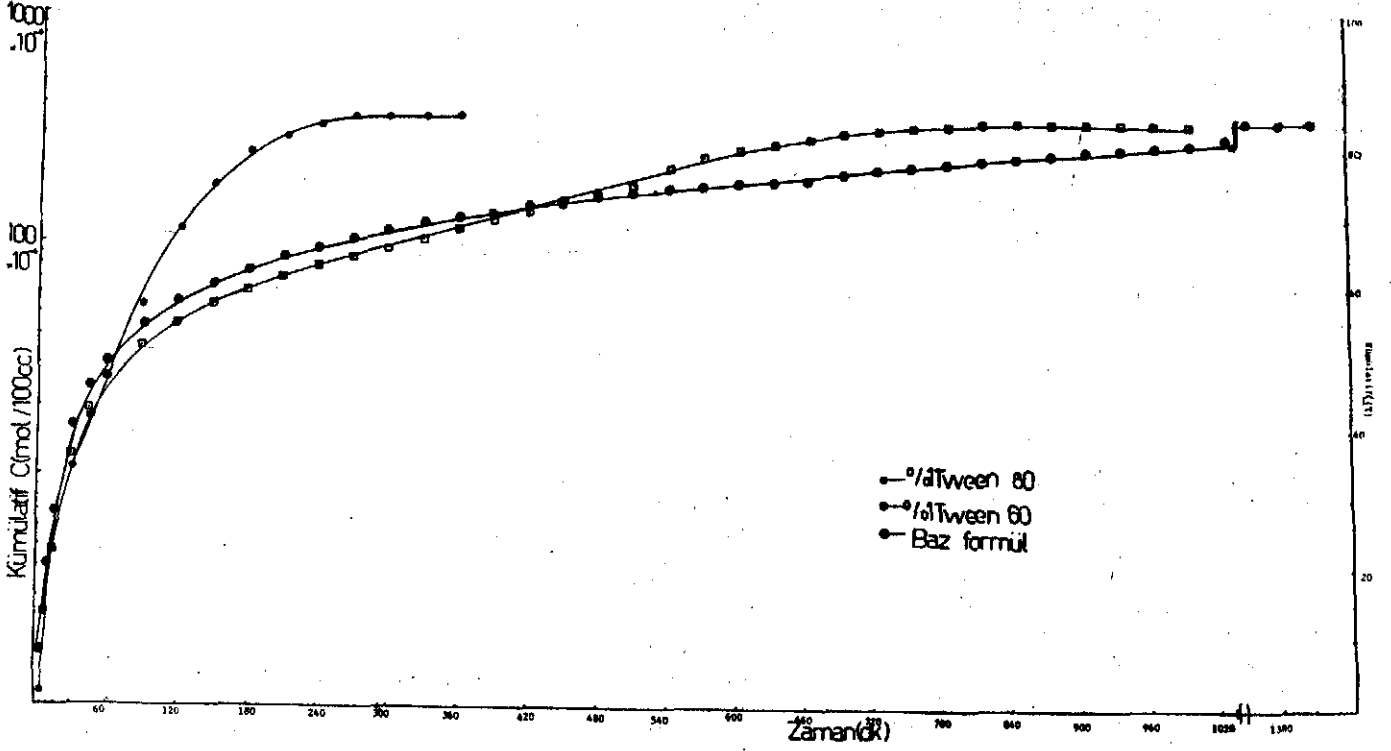




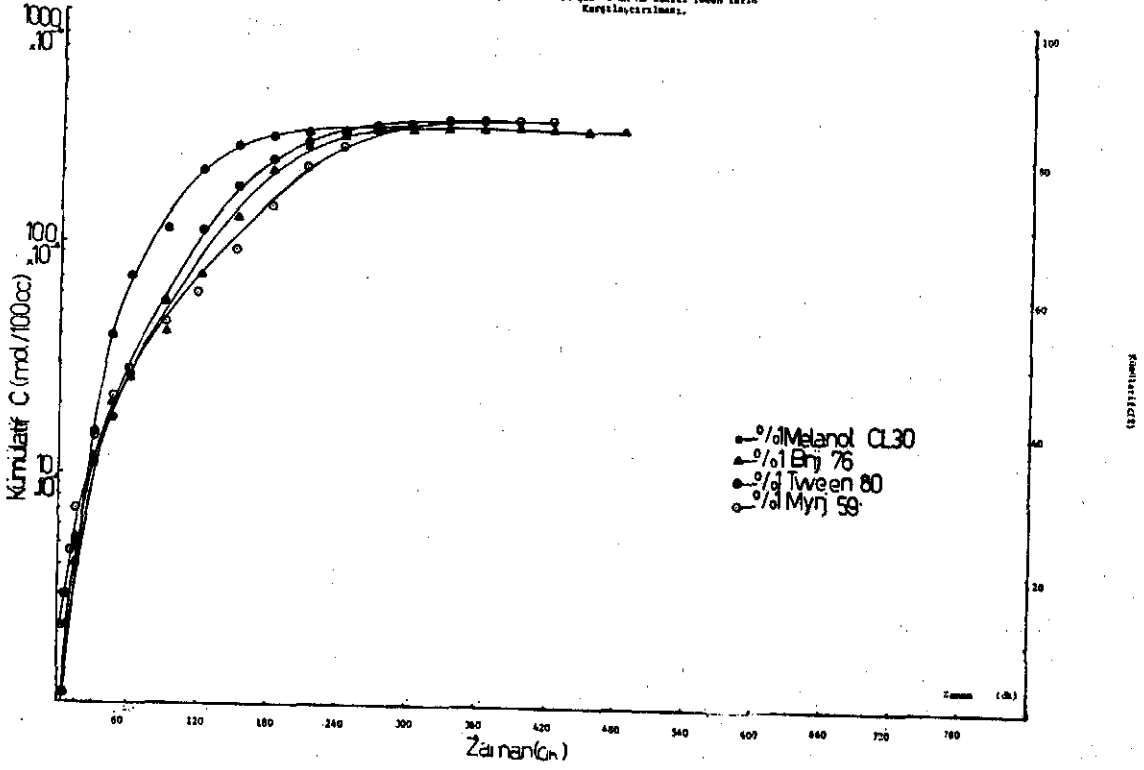
Şekil: 15. En Faz ve En Az Etkili Sınırlama H (örjij) için Karşılaştırılması.



Şekil: 16. Farklı Tween'lerin Ana Formüle ve Bazileerle Karşılaştırılması için Grafik.

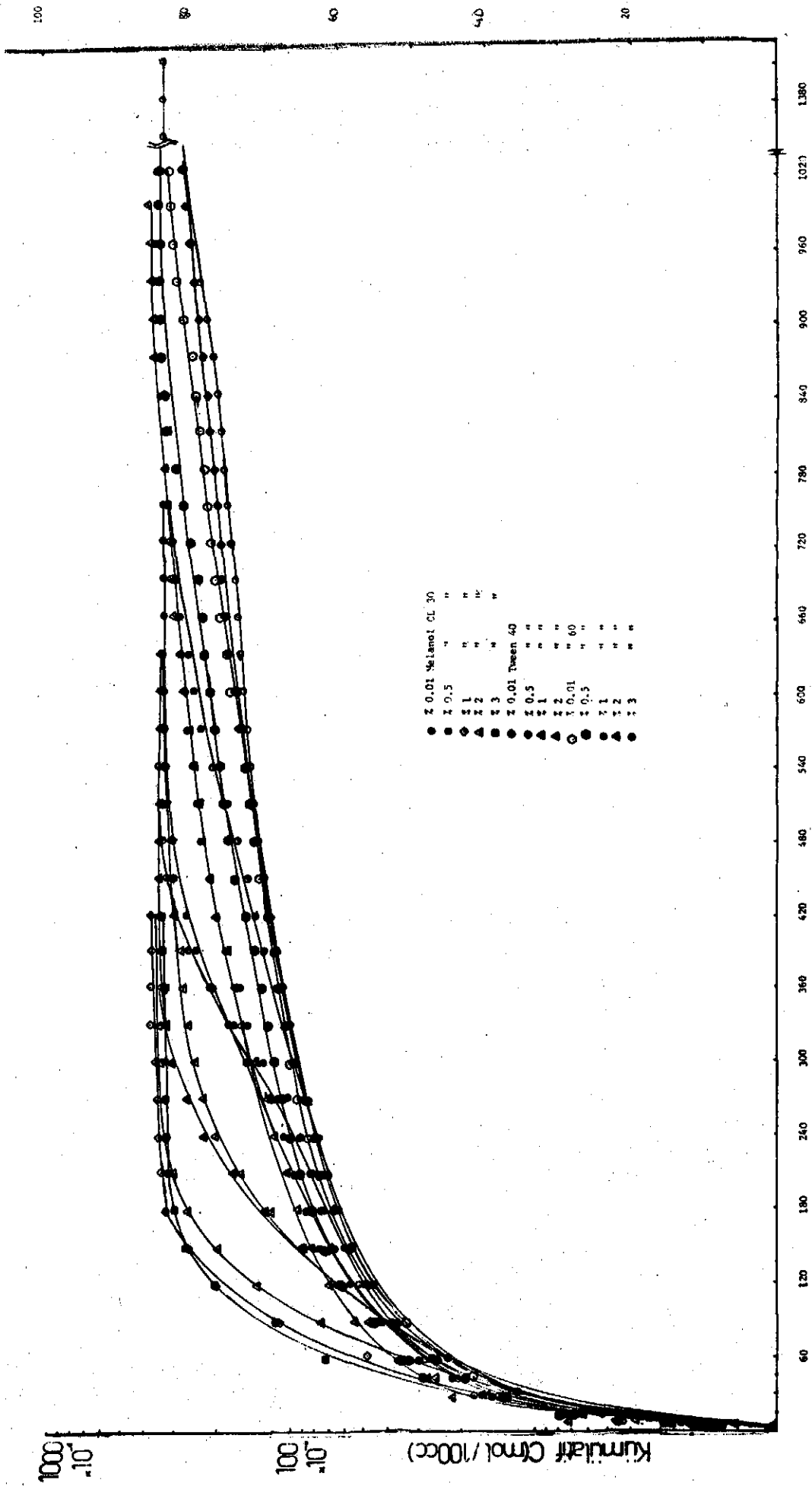


Şekil 17. En Çok ve En Az Etkili Tween'lerin Karşılaştırılması.



Şekil 18. Değişik Tiplerde, Çözümlenme En Yavaş Olan Yavaş Salınan Maddelerin Birbirleriyle Karşılaştırılması.

Kümülatif C (%)



Zaman (dk)

Şekil: 19. En Çok, Orta ve En Az Etkili Yüksek Etken Maddelerin Değişik Oranlarda Bulunduğu Tabletlerin Çözünme Hız Grafikleri.

Şekil: 10 - 18'deki çözünme hızı grafikleri ve Tablo: 20'deki  $t_{\%50}$  değerlerine göre sülfametoksazolün tablettten salınma hızını en çok arttıran yüzey etken madde Melanol CL 30 , en az arttıran Tween 60 ve orta derecede arttıran Tween 40 olarak saptanmıştır.

Bu üç çeşit yüzey etken maddenin en uygun konsantrasyonunu bulmak için sözkonusu maddeler değişik oranlarda eklenerek çözünme hızları incelenmiştir. Bulgular Şekil: 19'dadır.

Buna göre geliştirdiğimiz formül için sülfametoksazolün tablettten salınma hızını en çok etkileyen yüzey etken madde olan Melanol CL 30'un % 1 konsantrasyonu en uygun oran olarak belirlemektedir. Oranın % 2 veya % 3'e çıkması hızı belirgin şekilde etkilememektedir.

#### III.4.6.2. Çözünme Hızı Kinetikleri

Çözünme hızlarının kaçınıcı dereceden olduğu ve Bölüm I.1.5.1'de belirtilen modellerden hangisine uyduğunu anlamak üzere uygulanan bilgisayar programından elde edilen çıktılarda: her formüle uygulanan 7 ayrı kinetik hesap sonuçları, doğru denklemleri, güven aralıkları, korelasyon ve determinasyon katsayıları belirtilmiştir. Bu çıktılardan bir örnek Tablo: 18'de verilmiştir.

Kinetik modellerin uygunluğunu saptamada faydalanılan determinasyon katsayıları Tablo: 19'dadır.

Tablo: 19'da da görüldüğü gibi hemen bütün formüllerde modifiye Langenbucher  $[1 - (\frac{m}{m_0})^{1/3}] = (bt)^a$  denklemi en yüksek uyumu göstermiştir. Bu denklemin determinasyon katsayıları, a ve b değerleri Tablo:20'de verilmiştir. a değerleri aynı zamanda reaksiyon hız sabiti olan k'ya eşittir.

Modifiye Langenbucher denklemi, % 1 Simulsol M 45 (Myrj 45) ve % 3 Melanol CL 30 taşıyan tablet formülleri için grafik halinde gösterilmiştir (Şekil: 20 ve 21) .

#### III.4.6.3. İstatistiksel Değerlendirme

Üç ayrı sertlikte, % 1 oranında değişik tipte yüzey etken madde içeren ve salınmaya en çok , orta ve en az etkili olarak belirlenen yüzey etken maddeleri değişik oranda içeren tabletlerin salınma hız sabitlerinin karşılaştırılması Tablo: 21 ve 22'de verilmiştir.

YUZDE BIR NVRJ 59 TABLETI

NO	DOZ	I	300-000 MG	K-YUZ	KALAN	KUPKO	MPK2/3	3-214	CM2	DOZ*1/3 =	6-64159	LNCYUZ	HEXSON	QTAB	P	LMPJ	KOK T
1	5-00	0-5	99-460	0-99891	0-996397	0-996397	6-18165	1-6094	0-0154	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
2	10-00	1-0	98-870	0-99597	0-985017	0-985017	5-15554	2-2081	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
3	15-00	1-5	98-320	0-99180	0-975280	0-975280	4-18224	3-2082	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
4	20-00	2-0	97-790	0-98520	0-958700	0-958700	3-2893	4-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
5	25-00	2-5	97-260	0-97757	0-949993	0-949993	2-3932	5-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
6	30-00	3-0	96-730	0-96847	0-939927	0-939927	1-48316	6-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
7	35-00	3-5	96-200	0-96182	0-931836	0-931836	0-48880	7-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
8	40-00	4-0	95-670	0-95517	0-923850	0-923850	0-49646	8-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
9	45-00	4-5	95-140	0-94852	0-914924	0-914924	0-50412	9-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
10	50-00	5-0	94-610	0-94187	0-905328	0-905328	0-51180	10-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
11	55-00	5-5	94-080	0-93522	0-895332	0-895332	0-51946	11-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
12	60-00	6-0	93-550	0-92857	0-885336	0-885336	0-52712	12-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
13	65-00	6-5	93-020	0-92192	0-875340	0-875340	0-53478	13-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
14	70-00	7-0	92-490	0-91527	0-865344	0-865344	0-54244	14-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
15	75-00	7-5	91-960	0-90862	0-855348	0-855348	0-55010	15-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
16	80-00	8-0	91-430	0-90197	0-845352	0-845352	0-55776	16-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
17	85-00	8-5	90-900	0-89532	0-835356	0-835356	0-56542	17-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
18	90-00	9-0	90-370	0-88867	0-825360	0-825360	0-57308	18-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
19	95-00	9-5	89-840	0-88202	0-812364	0-812364	0-58074	19-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221
20	100-00	10-0	89-310	0-87537	0-802368	0-802368	0-58840	20-2083	0-0179	0-000019	0-000019	0-000019	0-000019	0-1680	0-000019	1-589734	2-15221

**DEKLEMIN SABİTELERİ :**  
**A = 1-306** ( 1-259 - 1-514 )  
**B = 1-535** ( 4-897E-04 - 3-962E-03 )  
**C = 1-259** ( 1-259E+00 - 1-513E+00 )  
**D = 1-514** ( 1-514E+00 - 1-513E+00 )  
**E = 1-513** ( 1-513E+00 - 1-513E+00 )  
**F = 1-513** ( 1-513E+00 - 1-513E+00 )  
**G = 1-513** ( 1-513E+00 - 1-513E+00 )  
**H = 1-513** ( 1-513E+00 - 1-513E+00 )  
**I = 1-513** ( 1-513E+00 - 1-513E+00 )  
**J = 1-513** ( 1-513E+00 - 1-513E+00 )  
**K = 0-006** ( 0-009 - 0-007 )  
**L = 0-009** ( 0-009 - 0-007 )  
**M = 0-007** ( 0-007 - 0-005 )  
**N = 0-005** ( 0-005 - 0-003 )  
**O = 0-003** ( 0-003 - 0-001 )  
**P = 0-001** ( 0-001 - 0-000 )  
**Q = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**R = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**S = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**T = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**U = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**V = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**W = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**X = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**Y = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )  
**Z = 0-000** ( 0-000 - 0-000 )

Tablo: 18. Bilgisayar Çıktısı.

DOGRUNUN EGIMI = -2.6395E-01 (-2.9436E-01 - -2.3355E-01)  
 ORDINATI KESTIGI VER = 1.0519E+02 ( 9.8321E+01 - 1.1204E+02)  
 KORELASYON KATSAYISI = -0.9772 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9549  
 SAPMA KARELERININ TOPLAMI = 1.113E+03 1/Y AGIRLIKLI = 5.683E+01 1/Y\*\*2 AGIRLIKLI = 4.881E+00  
 AGIRLIKSIZ = 1.113E+03

HIXSON-CROWELL E GORE HESAPLAMA :

DOGRUNUN EGIMI = 7.3058E-03 ( 6.4638E-03 - 8.1478E-03)  
 ORDINATI KESTIGI VER = -2.7618E-01 (-4.6610E-01 - -8.6254E-02)  
 KORELASYON KATSAYISI = 0.9772 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9549  
 SAPMA KARELERININ TOPLAMI = 8.532E-01 1/Y AGIRLIKLI = 1.320E+01 1/Y\*\*2 AGIRLIKLI = 1.085E+03  
 AGIRLIKSIZ = 8.532E-01

Q - KOK Y DOGRUSUNA GORE HESAPLAMA :

DOGRUNUN EGIMI = 1.8647E+00 ( 1.5879E+00 - 2.1815E+00)  
 ORDINATI KESTIGI VER = 9.3171E+00 (-1.3558E+01 - 5.0765E+00)  
 KORELASYON KATSAYISI = 0.9523 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9068  
 SAPMA KARELERININ TOPLAMI = 2.225E+02 1/Y AGIRLIKLI = 2.500E+02 1/Y\*\*2 AGIRLIKLI = 1.139E+03  
 AGIRLIKSIZ = 2.225E+02

HIGUCHI DENKLERINE GORE HESAPLAMA :

DOGRUNUN EGIMI = 1.6365E-03 ( 1.3552E-03 - 1.9178E-03)  
 ORDINATI KESTIGI VER = -9.5129E-02 (-1.5058E-01 - -3.1601E-02)  
 KORELASYON KATSAYISI = 0.9512 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.9048  
 SAPMA KARELERININ TOPLAMI = 9.522E-02 1/Y AGIRLIKLI = 9.660E+02 1/Y\*\*2 AGIRLIKLI = 8.305E+07  
 AGIRLIKSIZ = 9.522E-02

HIGUCHI DENKLEMINE GORE SEMILOGARITMIK HESAPLAMA :

DOGRUNUN EGIMI = 2.4077E-02 ( 1.8993E-02 - 2.9161E-02)  
 ORDINATI KESTIGI VER = -8.5390E+00 (-9.6858E+00 - -7.3922E+00)  
 KORELASYON KATSAYISI = 0.9290 DETERMINASYON KATSAYISI = 0.8630  
 SAPMA KARELERININ TOPLAMI = 3.111E+01 1/Y AGIRLIKLI = -1.974E+01 1/Y\*\*2 AGIRLIKLI = 2.945E+01  
 AGIRLIKSIZ = 3.111E+01

Tablo:19. Çözünme Hızlarının Uygulandığı Denklemlere Ait Determinasyon Katsayıları

Kod	$t^a$ Doğrusu	1. Derece	0. Derece	Hixson-Crowell	$Q-\sqrt{T}$	Higuchi	Semilogaritmik Higuchi
A <sub>0</sub>	0,9917	0,9711	0,9641	0,9766	0,9487	0,9358	0,7711
B <sub>0</sub>	0,9936	0,9765	0,9622	0,9792	0,9583	0,9445	0,7546
C <sub>0</sub>	0,9931	0,9566	0,9862	0,9817	0,9753	0,9081	0,7048
A <sub>1</sub>	0,9537	0,8843	0,7876	0,8547	0,9056	0,8885	0,5969
B <sub>1</sub>	0,9936	0,9802	0,9465	0,9796	0,9534	0,9553	0,7138
C <sub>1</sub>	0,9834	0,9111	0,8806	0,9030	0,9148	0,9009	0,7253
D <sub>1</sub>	0,9876	0,9388	0,9762	0,9571	0,9174	0,8761	0,7819
E <sub>1</sub>	0,9709	0,9412	0,9549	0,9549	0,9068	0,9048	0,8630
F <sub>1</sub>	0,9880	0,9769	0,9387	0,9876	0,9563	0,9608	0,7733
G <sub>1</sub>	0,9799	0,8872	0,9760	0,9259	0,8975	0,8103	0,8171
H <sub>1</sub>	0,9644	0,9125	0,9417	0,9280	0,8881	0,8742	0,8705
K <sub>1</sub>	0,9600	0,8900	0,9438	0,9165	0,8585	0,8428	0,8908
L <sub>1</sub>	0,9852	0,9544	0,9482	0,9593	0,9304	0,9231	0,8130
M <sub>1</sub>	0,9689	0,9256	0,9484	0,9372	0,8951	0,8813	0,8554
N <sub>1</sub>	0,9856	0,9361	0,9739	0,9561	0,9204	0,8816	0,7641
O <sub>1</sub>	0,9866	0,9437	0,9181	0,9403	0,9289	0,9213	0,7541
P <sub>1</sub>	0,9955	0,8990	0,9740	0,9678	0,9622	0,8828	0,7444
A <sub>2</sub>	0,9849	0,9751	0,8788	0,9540	0,9418	0,9575	0,7183
B <sub>2</sub>	0,9863	0,9443	0,9008	0,9349	0,9371	0,9292	0,7465
C <sub>2</sub>	0,9730	0,9103	0,9582	0,9325	0,8878	0,8565	0,8470
D <sub>2</sub>	0,9878	0,9360	0,9874	0,9637	0,9473	0,8704	0,7408
E <sub>2</sub>	0,9922	0,9780	0,9825	0,9900	0,9675	0,9359	0,7746
F <sub>2</sub>	0,9921	0,9638	0,9819	0,9865	0,9727	0,9261	0,7810
G <sub>2</sub>	0,9886	0,9139	0,9906	0,9552	0,9482	0,8530	0,7608
H <sub>2</sub>	0,9903	0,9314	0,9929	0,9681	0,9536	0,8766	0,7655
L <sub>2</sub>	0,9916	0,9884	0,9372	0,9823	0,9636	0,9711	0,7416
M <sub>2</sub>	0,9804	0,9397	0,9453	0,9459	0,9151	0,9036	0,7879
N <sub>2</sub>	0,9957	0,9768	0,9934	0,9926	0,9711	0,9192	0,7412

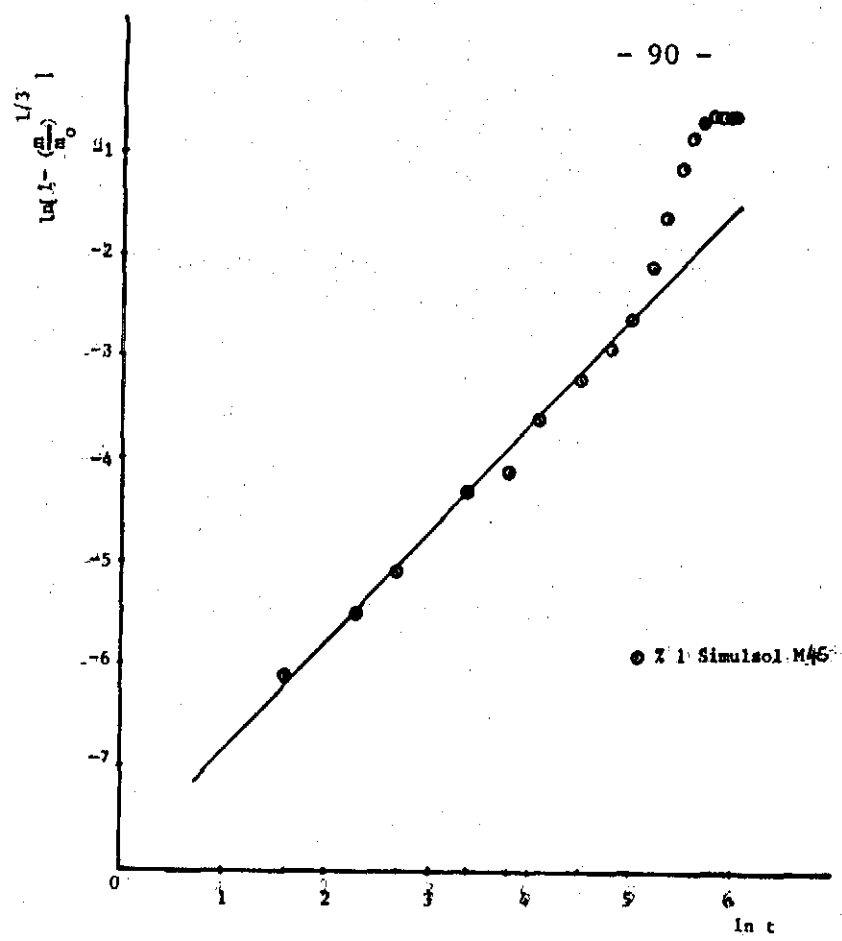
Kod harflerinin açıklaması Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo: 20. Modifiye Langenbucher Denklemine Ait Bulgular ve Değişik Formüllerde Etken Maddenin Miktarının Yarısının Salındığı Süreler ( $t_{\%50}$ )

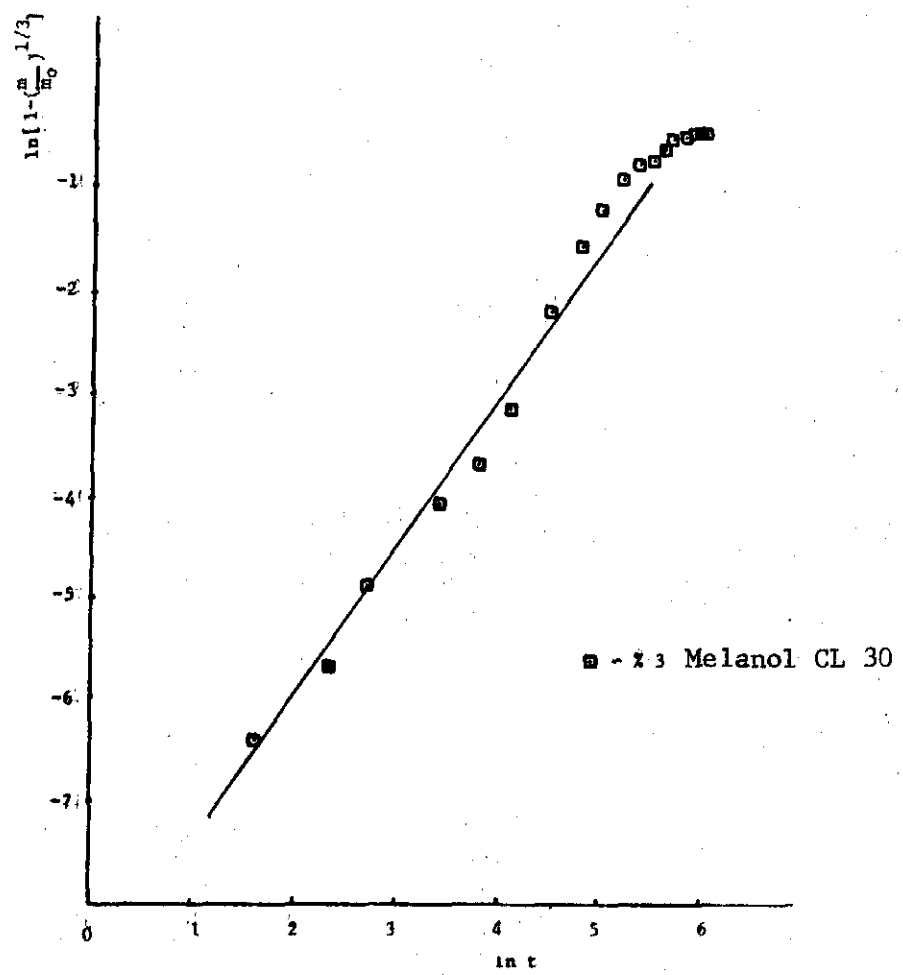
Kod	a(k) (dk <sup>-1</sup> )	b	r <sup>2</sup>	t <sub>% 50</sub> (dk)
A <sub>0</sub>	1,180	7,377 x 10 <sup>-4</sup>	0,9917	343
B <sub>0</sub>	1,118	6,298 x 10 <sup>-4</sup>	0,9936	383
C <sub>0</sub>	0,982	3,402 x 10 <sup>-4</sup>	0,9931	678
A <sub>1</sub>	1,517	2,415 x 10 <sup>-3</sup>	0,9537	120
B <sub>1</sub>	1,356	9,150 x 10 <sup>-4</sup>	0,9936	315
C <sub>1</sub>	1,539	1,643 x 10 <sup>-3</sup>	0,9834	174
D <sub>1</sub>	1,173	5,534 x 10 <sup>-4</sup>	0,9876	495
E <sub>1</sub>	1,386	1,533 x 10 <sup>-3</sup>	0,9709	204
F <sub>1</sub>	1,412	1,555 x 10 <sup>-3</sup>	0,9880	189
G <sub>1</sub>	1,093	5,153 x 10 <sup>-4</sup>	0,9799	504
H <sub>1</sub>	1,356	1,483 x 10 <sup>-3</sup>	0,9644	210
K <sub>1</sub>	1,374	1,420 x 10 <sup>-3</sup>	0,9600	216
L <sub>1</sub>	1,594	2,068 x 10 <sup>-3</sup>	0,9852	159
M <sub>1</sub>	1,206	9,462 x 10 <sup>-4</sup>	0,9689	276
N <sub>1</sub>	1,173	5,329 x 10 <sup>-4</sup>	0,9856	531
O <sub>1</sub>	1,432	1,342 x 10 <sup>-3</sup>	0,9866	225
P <sub>1</sub>	1,374	1,050 x 10 <sup>-3</sup>	0,9955	267
A <sub>2</sub>	1,477	2,332 x 10 <sup>-3</sup>	0,9849	120
B <sub>2</sub>	1,472	1,971 x 10 <sup>-3</sup>	0,9863	150
C <sub>2</sub>	1,240	8,420 x 10 <sup>-4</sup>	0,9730	346,6
D <sub>2</sub>	0,956	2,808 x 10 <sup>-4</sup>	0,9878	810
E <sub>2</sub>	0,997	5,135 x 10 <sup>-4</sup>	0,9922	416
F <sub>2</sub>	0,985	5,200 x 10 <sup>-4</sup>	0,9921	420
G <sub>2</sub>	1,024	4,485 x 10 <sup>-4</sup>	0,9886	540
H <sub>2</sub>	1,013	3,570 x 10 <sup>-4</sup>	0,9903	680
L <sub>2</sub>	1,206	9,638 x 10 <sup>-4</sup>	0,9916	240
M <sub>2</sub>	1,173	7,392 x 10 <sup>-4</sup>	0,9804	350
N <sub>2</sub>	0,947	2,814 x 10 <sup>-4</sup>	0,9957	648

Kod harflerinin açıklaması Tablo 15'te verilmiştir.





Şekil: 20. X 1 Simulsool M 45 İçeren Tabletın Modifiye Langenbucher Denklemine Göre Grafiği.



Şekil: 21. X 3 Melanol CL 30 İçeren Tabletın Modifiye Langenbucher Denklemine Göre Grafiği.

Tablo: 21. Farklı Sertlik ve Farklı Tipte Yüzey Etken Madde (% 1) İçeren Tabletlerin Salınma Hız Sabitelerine (k) Ait P Değerleri.

Formül	Hız Sabiti (k) (dk <sup>-1</sup> )	Formül	Hız Sabiti (k) (dk <sup>-1</sup> )	P Değeri
A <sub>0</sub>	1.180	B <sub>0</sub>	1.118	P > 0,100 Önemli
A <sub>0</sub>	1.180	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
B <sub>0</sub>	1.118	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
N <sub>1</sub>	1.173	O <sub>1</sub>	1.432	P < 0,010 Önemli
N <sub>1</sub>	1.173	L <sub>1</sub>	1.594	P < 0,010 Önemli
N <sub>1</sub>	1.173	M <sub>1</sub>	1.206	P > 0,500 Önemli
L <sub>1</sub>	1.594	O <sub>1</sub>	1.432	P > 0,200 Önemli
L <sub>1</sub>	1.594	K <sub>1</sub>	1.374	P > 0,200 Önemli
G <sub>1</sub>	1.093	H <sub>1</sub>	1.356	P > 0,100 Önemli
G <sub>1</sub>	1.093	F <sub>1</sub>	1.412	P < 0,010 Önemli
G <sub>1</sub>	1.093	E <sub>1</sub>	1.386	P > 0,050 Önemli
F <sub>1</sub>	1.412	E <sub>1</sub>	1.386	P > 0,800 Önemli
H <sub>1</sub>	1.356	E <sub>1</sub>	1.386	P > 0,800 Önemli
H <sub>1</sub>	1.356	F <sub>1</sub>	1.412	P > 0,500 Önemli
D <sub>1</sub>	1.173	B <sub>1</sub>	1.356	P < 0,010 Önemli
D <sub>1</sub>	1.173	C <sub>1</sub>	1.539	P < 0,010 Önemli
B <sub>1</sub>	1.356	C <sub>1</sub>	1.539	P > 0,100 Önemli
A <sub>1</sub>	1.517	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,020 Önemli
L <sub>1</sub>	1.594	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
F <sub>1</sub>	1.412	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
E <sub>1</sub>	1.386	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,010 Önemli
C <sub>1</sub>	1.539	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
A <sub>1</sub>	1.517	L <sub>1</sub>	1.594	P > 0,500 Önemli
A <sub>1</sub>	1.517	F <sub>1</sub>	1.412	P > 0,500 Önemli
A <sub>1</sub>	1.517	C <sub>1</sub>	1.539	P > 0,800 Önemli
L <sub>1</sub>	1.594	F <sub>1</sub>	1.412	P > 0,200 Önemli
L <sub>1</sub>	1.594	C <sub>1</sub>	1.539	P > 0,500 Önemli
F <sub>1</sub>	1.412	C <sub>1</sub>	1.539	P > 0,200 Önemli
B <sub>1</sub>	1.356	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
H <sub>1</sub>	1.356	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,050 Önemli
P <sub>1</sub>	1.374	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
O <sub>1</sub>	1.432	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
M <sub>1</sub>	1.206	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,050 Önemli
K <sub>1</sub>	1.374	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,050 Önemli
N <sub>1</sub>	1.173	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
G <sub>1</sub>	1.093	C <sub>0</sub>	0.982	P > 0,050 Önemli
D <sub>1</sub>	1.173	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
A <sub>1</sub>	1.517	O <sub>1</sub>	1.432	P > 0,500 Önemli
A <sub>T</sub>	1.517	N <sub>1</sub>	1.173	P > 0,050 Önemli
N <sub>1</sub>	1.173	O <sub>1</sub>	1.432	P < 0,010 Önemli
A <sub>1</sub>	1.517	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,020 Önemli
O <sub>1</sub>	1.432	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli
N <sub>1</sub>	1.173	C <sub>0</sub>	0.982	P < 0,001 Önemli

Tablo:22. Etkili, Orta ve En Az Etkili Yüzeyle Etken Maddeleri Değişik Oranda İçeren Tabletlerin Salınma Hız Sabitelerine (k) Ait P Değerleri.

No.	k(a) (dk <sup>-1</sup> )	No.	k(a)(dk <sup>-1</sup> )	P Değeri
D <sub>2</sub>	0,956	A <sub>1</sub>	1,517	P<0.010 Önemli
D <sub>2</sub>	0,956	C <sub>2</sub>	1,240	P<0.010 Önemli
D <sub>2</sub>	0,956	B <sub>2</sub>	1,472	P<0.001 Önemli
D <sub>2</sub>	0,956	A <sub>2</sub>	1,477	P<0.001 Önemli
A <sub>1</sub>	1,517	B <sub>2</sub>	1,472	P>0.800 Önemsiz
A <sub>1</sub>	1,517	A <sub>2</sub>	1,477	P>0.800 Önemsiz
A <sub>1</sub>	1,517	C <sub>2</sub>	1,240	P>0.100 Önemsiz
C <sub>2</sub>	1,240	B <sub>2</sub>	1,472	P>0.050 Önemsiz
C <sub>2</sub>	1,240	A <sub>2</sub>	1,477	P>0.100 Önemsiz
N <sub>2</sub>	0,947	O <sub>1</sub>	1,432	P<0.001 Önemli
N <sub>2</sub>	0,947	L <sub>2</sub>	1,206	P<0.001 Önemli
N <sub>2</sub>	0,947	M <sub>2</sub>	1,173	P<0.010 Önemli
O <sub>1</sub>	1,432	L <sub>2</sub>	1,206	P<0.050 Önemli
O <sub>1</sub>	1,432	M <sub>2</sub>	1,173	P<0.050 Önemli
M <sub>2</sub>	1,173	L <sub>2</sub>	1,206	P>0.500 Önemsiz
H <sub>2</sub>	1,013	N <sub>1</sub>	1,173	P<0.001 Önemli
H <sub>2</sub>	1,013	G <sub>2</sub>	1,024	P<0.001 Önemli
H <sub>2</sub>	1,013	F <sub>2</sub>	0,985	P<0.001 Önemli
H <sub>2</sub>	1,013	E <sub>2</sub>	0,997	P<0.001 Önemli
N <sub>1</sub>	1,173	G <sub>2</sub>	1,024	P<0.001 Önemli
N <sub>1</sub>	1,173	F <sub>2</sub>	0,985	P<0.001 Önemli
N <sub>1</sub>	1,173	E <sub>2</sub>	0,997	P<0.001 Önemli
G <sub>2</sub>	1,024	F <sub>2</sub>	0,985	P<0.001 Önemli
G <sub>2</sub>	1,024	E <sub>2</sub>	0,997	P<0.001 Önemli
F <sub>2</sub>	0,985	E <sub>2</sub>	0,997	P<0.001 Önemli

Kod harflerinin açıklaması Tablo:15'te verilmiştir.

#### III.4.6.4. Deneylelerin Tekrarlanabilirliği

Bölüm III.4.6.1'de görüldüğü gibi, çözünme hızı tayinleri yapılan formüllere ait konsantrasyon bulguları tablolar halinde verilmemiştir. Bunun yerine formüllerden biri (% 1 Simulsol M 59) üzerinde deneylelerin tekrarlanabilirliği gösterilmiştir (Tablo: 23) .

Tablo: 23. % 1 Simulsol M 59 İçeren Tabletlerde Çözünme Hızı Deneylelerinin Tekrarlanabilirliği.  $S_x^-$  : Standart Hata.

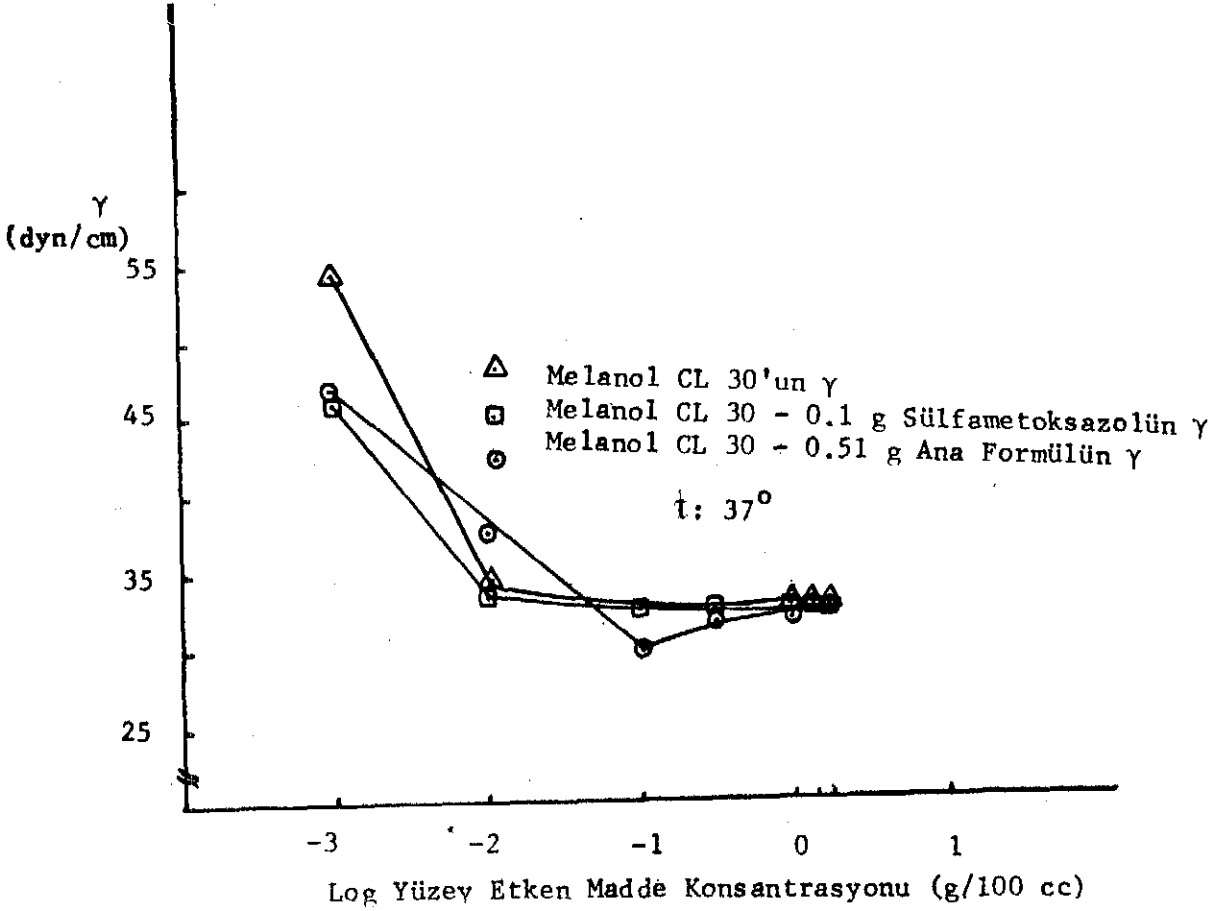
Zaman (dk)	Ortalama Sülfam. Kon. (M)	$S_x^-$ ( + )	Varyasyon Katsayısı
5	$2.14 \times 10^{-6}$	$0.027 \times 10^{-6}$	3.08
10	$4.62 \times 10^{-6}$	$0.063 \times 10^{-6}$	3.35
15	$7.10 \times 10^{-6}$	$0.058 \times 10^{-6}$	2.01
30	$14.54 \times 10^{-6}$	$0.066 \times 10^{-6}$	0.01
45	$21.74 \times 10^{-6}$	$0.040 \times 10^{-6}$	0.45
60	$28.64 \times 10^{-6}$	$0.027 \times 10^{-6}$	0.23
90	$41.72 \times 10^{-6}$	$0.019 \times 10^{-6}$	0.11
120	$59.84 \times 10^{-6}$	$0.038 \times 10^{-6}$	0.15
150	$91.76 \times 10^{-6}$	$0.066 \times 10^{-6}$	0.17
180	$148.64 \times 10^{-6}$	$0.070 \times 10^{-6}$	0.11
210	$220.16 \times 10^{-6}$	$0.101 \times 10^{-6}$	0.11
240	$275.84 \times 10^{-6}$	$0.047 \times 10^{-6}$	0.04
270	$314.96 \times 10^{-6}$	$0.067 \times 10^{-6}$	0.05
300	$333.68 \times 10^{-6}$	$0.069 \times 10^{-6}$	0.05
330	$345.62 \times 10^{-6}$	$0.034 \times 10^{-6}$	0.02
360	$355.46 \times 10^{-6}$	$0.041 \times 10^{-6}$	0.02
390	$361.70 \times 10^{-6}$	$0.030 \times 10^{-6}$	0.02
420	$363.98 \times 10^{-6}$	$0.017 \times 10^{-6}$	0.01

Varyasyon katsayılarının giderek küçülmesi bize deneylelerin tekrarlanabilir olduğunu göstermiştir.

#### III.4.7. Yüzey Gerilim Ölçümleri

Önce alet distile su kullanarak standandize edilmiş ve distile suyun  $25 \pm 0.5$  °C'de yüzey gerilimi  $\bar{\gamma} = 72.2 \pm 0.1$  dyn/cm olarak bulunmuştur.

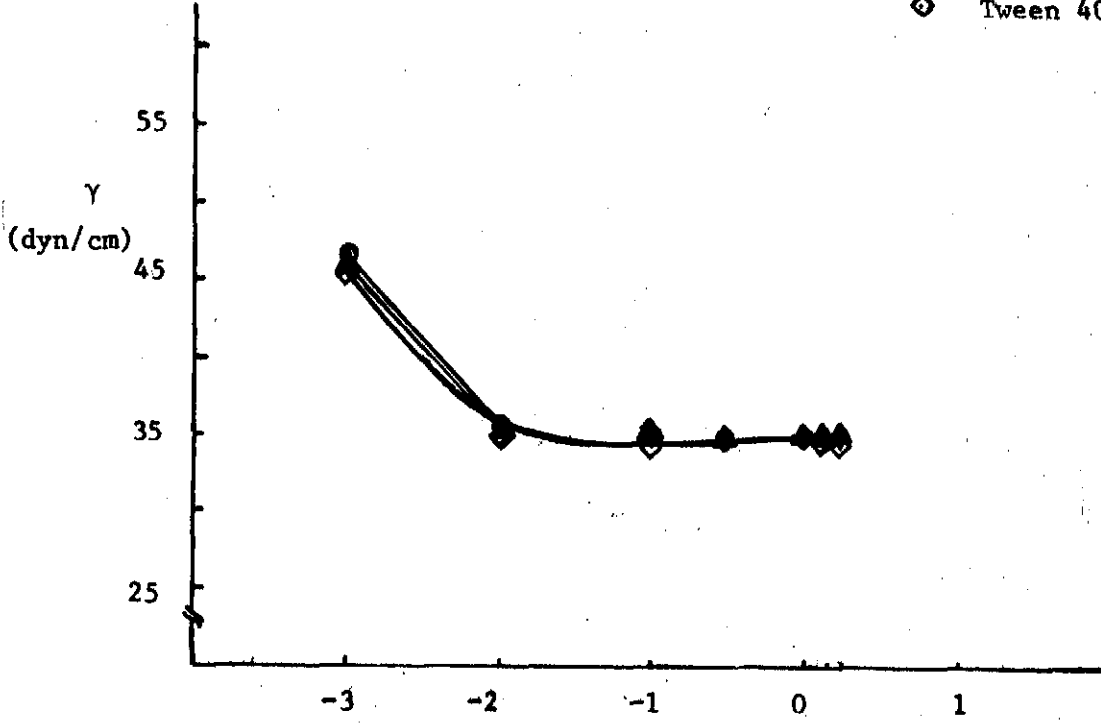
Daha sonra Bölüm II.2.4.7.'de anlatılan çözeltiler hazırlanarak  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de yüzey gerilimleri saptanmıştır. 6 kez yinelenen ölçümler Tablo: 24 ve ilgili grafiklerde (Şekil: 22-24) gösterilmiştir. Ayrıca tek olarak 0.1N HCl'in ve içinde 0.51 g ana formül konmuş 0.1N HCl'in de yüzey gerilimleri ölçülmüş ve sırasıyla  $\bar{\gamma} = 54 \pm 0.93$ ,  $\gamma = 54 \pm 0.81$  dyn/cm olarak bulunmuştur. Böylece yardımcı maddelerin yüzey gerilimini düşürmeye etkisi olup olmadığı anlaşılmıştır.



Şekil: 22. En Etkili Yüzey Etken Maddeye Ait Yüzey Gerilim Eğrileri.

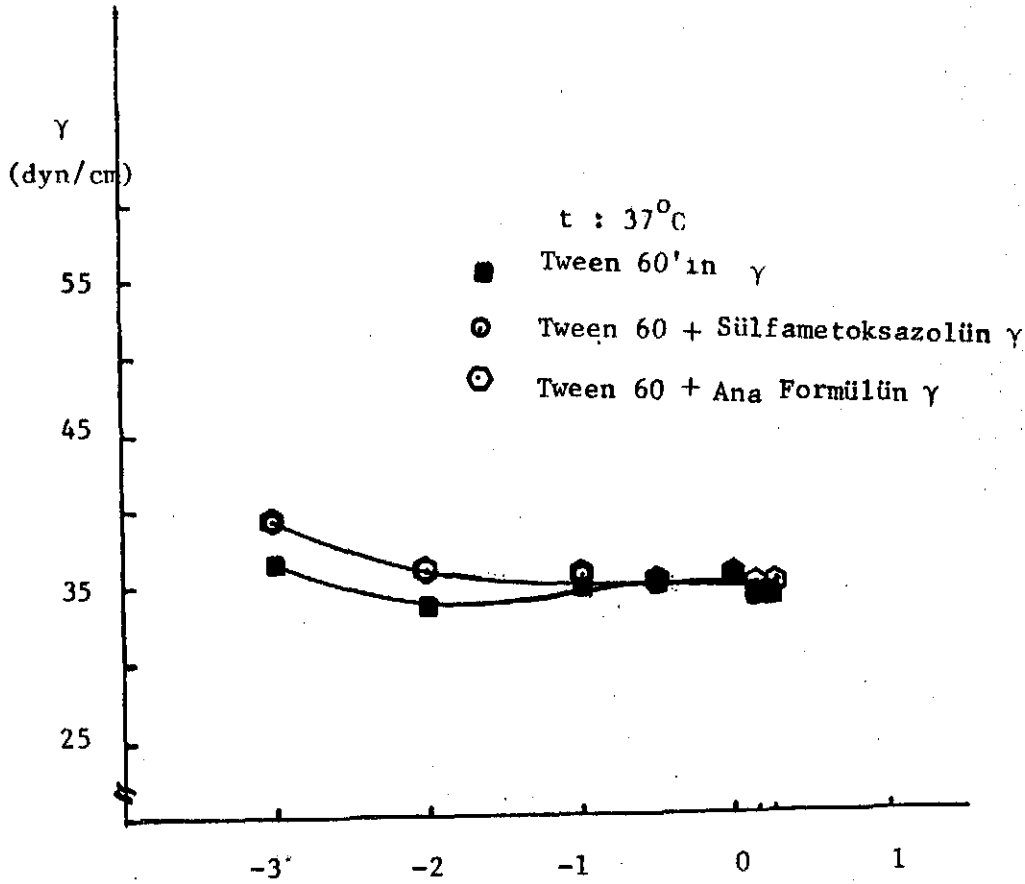
t: 37°C

- ▲ Tween 40'in  $\gamma$
- ⊙ Tween 40 + Sülfametoksaz $\gamma$
- ◇ Tween 40 + Anaformülün  $\gamma$



Log Yüzey Etken Madde Konsantrasyonu (g/100 cc)

Şekil: 23. Orta Etkili Yüzey Etken Maddeye Ait Yüzey Gerilim Eğrileri.



t : 37°C

- Tween 60'in  $\gamma$
- ⊙ Tween 60 + Sülfametoksazolün  $\gamma$
- ◇ Tween 60 + Ana Formülün  $\gamma$

Log Yüzey Etken Madde Konsantrasyonu (g/100 cc)

Şekil: 24. En Az Etkili Yüzey Etken Maddeye Ait Yüzey Gerilim Eğrileri.

Tablo: 24. Yüzey Gerilimi Ölçümlerine İlişkin Bulgular.  $\bar{y}$  : Ortalama Yüzey Gerilimi (dyn/cm); S: Standart Sapma.

Yüzey Etken M. Kon. (%)	Me l a n o l C L 30						T w e e n 40						T w e e n 60					
	Yalınız		+ 0.1g Sülfam.		+ 0.51-Ara Formül		Yalınız		+ 0.1g Sülfam		+ 0.51g Ana Formül		Yalınız		+ 0.1g Sülfam		+ 0.51 Ana Formül	
	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )	$\bar{y}$	S( $\bar{y}$ )
3	32.95	0.59	32.58	0.58	32.41	0.37	34.92	0.73	34.91	0.20	34.10	0.11	34.08	0.37	35.16	0.51	34.58	0.58
2	33.2	0.67	32.75	0.27	32.58	0.37	35.33	0.25	35.00	0.31	34.33	0.40	34.08	0.49	34.91	0.66	34.58	0.49
1	32.98	0.25	32.66	0.40	32.33	0.51	35.08	0.37	35.08	0.20	34.83	0.40	35.66	0.51	35.66	0.87	35.88	0.20
0.5	32.66	0.51	32.58	0.49	32.25	0.42	35.00	0	35.16	0.40	34.75	0.27	34.50	0	35.66	0.41	35.25	0.41
0.1	32.50	0.63	32.58	0.20	30.16	0.40	35.25	0.61	35.16	0.40	34.18	0.18	34.83	0.40	34.78	0.65	35.91	1.02
0.01	34.33	0.81	33.75	0.27	37.66	0.51	35.16	0.60	35.66	0.81	35.00	0.31	33.66	0.60	36.25	1.29	36.08	0.86
0.001	54.33	1.33	45.91	1.39	47.16	0.40	46.16	1.60	46.50	0.54	45.66	0.40	36.66	0.81	39.33	0.51	39.50	0.54

#### IV. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu bölümde sülfametoksazolün tabletinden salınması için en etkili yüzey etken maddeyi taşıyan formülasyonunun bulunması için yapılan çalışmaların bulguları tartışılmıştır. Sülfametoksazol içeren tabletin formülasyonunda kullanılan yardımcıların etkileri gözden geçirilmiş ve bulgular literatürdeki bulgularla karşılaştırılarak bir sonuca varılmaya çalışılmıştır.

##### IV.1. Tozlarla İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Bu kısımda tozlar üzerinde yapılan deneylerin bulguları tartışılacaktır.

##### IV.1.1. Polimorf Tipinin Belirlenmesi

Elimizdeki sülfametoksazol toz örneğinin erime derecesinin  $169^{\circ}\text{C}$  olması, maddenin Polimorf I olabileceğini düşündürmüştür. Çünkü mikrotermal analiz yöntemiyle elde edilen bulgulara göre Polimorf I  $169^{\circ}\text{C}$ 'de, Polimorf II  $167.5^{\circ}\text{C}$ 'de, Polimorf III ise  $166^{\circ}\text{C}$ 'de erimektedir (107) . Ancak, Polimorf II'nin  $166^{\circ}\text{C}$ 'de ve Polimorf III'ün  $123^{\circ}\text{C}$ 'de diğer bir deyimle erime noktasından daha önce dönüşüme (Polimorf I'e) uğradıkları bildirilmiştir (15) . Bu nedenle elimizdeki madde, Polimorf I olabileceği gibi Polimorf II veya III yahut bunların karışımları da olabilirdi. Dolayısıyla bu yöntem sülfametoksazolün kristal şeklinin tayininde yeterli değildir. Ancak maddenin saflığı konusunda yeterli bilgi vermektedir.

Kristal şeklinin tayininde erime derecesi yoluyla elde edilen bilginin daha ileri derecede irdelenmesi için IR analizi ve DTA tayini düşünülmüştür (15) . Böylece (erime derecesi, IR analizi ve DTA bilgilerinin literatüre (15,141) uyması sonucu) elimizdeki toz sülfametoksazol örneğinin Polimorf I olduğu kesinleşmiştir.



#### IV.1.2. Denenen Formüllerin Yığın Açısı Yönünden Değerlendirilmesi

Gerek toz veya toz karışımlarının akışı, gerekse tablet formülasyonunda kullanılacak tozlar karışımının veya granülelerin akışının sürekli, serbest ve tek düze olabilmesi için  $30^{\circ}$  altında bir yığın açısına sahip olması gerektiği bildirilmiştir.  $40^{\circ}$ 'nin üzerinde akış düzensizken,  $60^{\circ}$ 'nin üzerinde tamamen durmaktadır (142). Bu bilgilerin ışığı altında Bölüm II.2.3.1.1.'de bildirilen formüllerin yığın açılarının  $39^{\circ}$  -  $48^{\circ}$  arasında olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, Bölüm II.2.3.1.1.'de bildirilen formüllerle tablet hazırlanacak olursa, istenen sınırlar içinde tabletler elde edilemeyeceğinin bir kanıtıdır.

Aerosil ve magnezyum stearat ilavesi de bu değeri önemli olarak değiştirmemiştir. 1:1, 1:2, 1:3, 1:4 oranlarındaki sülfametoksazol - Avicel karışımlarının yığın açıları arasındaki farklılığın anlamlı olmadığı ve değerlerin yakın olduğu saptanmıştır. Bu oranlardaki karışımların küme dansitesinin giderek az da olsa arttığı görüldüğünden 1:4 oranıyla çalışılmasının uygun olacağı düşünülmüş ve magnezyum stearatın hangi konsantrasyonunun yığın açısı küçülmesinde etkin olduğu araştırılmıştır.

Değişik konsantrasyonlarda magnezyum stearat kullanıldığında durum şöyledir: magnezyum stearatın düşük miktarda ilavesi yığın açısını arttırırken, miktarın artması yığın açısını küçültmektedir. Yani kaydırıcı konsantrasyonunun artışı akışı olumlu yönde etkilemektedir. Bu bulgu, Nelson'un (143) çalışmalarıyla uyum içindedir.

Aynı durum değişik konsantrasyonlarda magnezyum stearat kullanılırken sabit konsantrasyonda Aerosil ilavesi sonucunda da görülmüştür. Yani tüm karışımlara Aerosil'in sabit oranda eklenmesi halinde istatistiksel olarak, magnezyum stearat ile elde edilen sonuçlardan çok anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Sülfametoksazol - Avicel'in gittikçe artan karışımlarında (1:1 → 1:4) , magnezyum stearat % 2 ve Aerosil %0,5 oranında sabit tutulduğunda yığın açıları arasında bazı farklar görülmüştür (P < 0.010, P < 0.010) . 1:4 karışımının yığın açılarıyla, bu karışımın magnezyum stearat % 2 ve Aerosil %0,5 içermeyen karışımının yığın açıları arasındaki fark çok belirgindir (P <0.010) ve teknolojik yönden Aerosil - magnezyum stearatlı karışımın kullanılması uygun bulunmuştur. Çünkü teknolojik yönden incelenirse, magnezyum stearatın %0.2 oranında kullanılması halinde üst zimbaya uygulanan basınç ve tabletin basım odasından çıkması için gerekli kuvvet; % 2 oran için gerekli basınç ve kuvvetlerden daha azdır. Bu da teknolojik kolaylık sağlar (144). Aynı yazarlar, magnezyum stearatın konsantrasyonu %1-2 olduğunda, yeterli kaydırıcı etkinin sağlandığını kaydetmişlerdir.

Yukarıda değerlendirilmesi yapılan yığın açısı tayinleri en kolay ve tekrarlanabilir sonuçlar vermesi nedeniyle yaygın olarak kullanılırsa da tozların akış özelliklerinin belirlenmesinde tek başına yeterli bir yöntem olmadığı bildirilmiştir (33) . Bu nedenle tozların akış özelliklerini belirleyebilmek için akış zamanı ve sıkışabilirlik tayinleri de yapılmıştır.

#### IV.1.3. Denenen Formüllerin Akış Zamanı Yönünden Değerlendirilmesi

Sülfametoksazolün hidrofob özelliği ve taşıdığı yükler nedeniyle yalnız başına iyi bir akış zamanına sahip olmadığı (Bölüm III.1.6, Tablo: 8) bulunmuştur.

Avicel'in de çok iyi bir akış özelliği olmadığı bilinmekle beraber (28,145) , sülfametoksazolle olan değişik oranlardaki karışımların akışlarının Avicel konsantrasyonu arttıkça düzeldiği ve daha kısa bir sürede aktığı ayrıca 1:1 oranına göre 1:2, 1:3 ve 1:4 oranlarının anlamlı bir akış zamanı farkı gösterdiği (P < 0.001) , akış zamanının 1:4 oranında en düşük değeri aldığı saptanmıştır ( P > 0.500). Ancak

1:3 ile 1:4 oranlarındaki karışımların akış zamanları arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $P > 0.500$ ) .

En iyi akışın 1:4 oranında görülmesi nedeniyle 1:4 karışımı üzerinde daha ileri derecede deneyler yapılmıştır. Sülfametoksazol - Avicel'in 1:4 karışımına %0.2, % 1 ve % 2 gibi değişik oranlarda magnezyum stearat ilavesiyle akış zamanının % 1 konsantrasyon dışın- da kısaldığı görülmüştür. Bunun da nedeni, magnezyum stearat konsant- rasyonu % 1'e çıkınca ortamdaki miktar artmış olur ve zaten kendisi- nin akışı çok iyi değildir, bu nedenle akış zamanını uzatmış olabilir. Oran % 2'ye çıkınca, kaydırıcının antistatik etkisi nedeniyle akış hızlanmakta ve akış zamanı küçülmektedir. Kaydırıcılarda antistatik etkinin % 1 konsantrasyonda başladığı bildirilmişse de (33), bizim bulgularımıza göre bu etki sülfametoksazol için % 2'de başlamaktadır. Gold ve ark. larının (33) bu bulgusu, granüllerle çalışmaları nede- niyle doğal bir sonuçtur. Çünkü granüllerde akış sorunu, tozlara gö- re daha azdır, akıcılıkları daha fazladır ve antistatik etkinin de daha düşük konsantrasyonda (% 1) başlaması beklenebilir. Biz ise ça- lışmalarımızda toz kullandığımızdan bu etki daha yüksek konsantras- yonda(% 2) başlamış olabilir. İstatistiksel yönden incelenirse, dü- şük konsantrasyonda magnezyum stearat kullanımında olumlu bir etki ve anlamlı farklılıklar alınırken ( $P < 0.050$ ) yüksek konsantrasyonlar- da magnezyum stearat kullanıldığında akış zamanı farklılıkları önem- sizleşmiştir.

Tablet formülasyonu olarak, ana formülün 0.1 g sülfametoksazol , 0.4 g Avicel pH 101 ve 0.01 g (% 2) magnezyum stearat olmasına karar verilmişken, tablet basımı sırasında ön çalışmalarda karşılaşılmayan bir sorunla karşılaşılmıştır: düzensiz akış sonucu basım odacığının düzenli dolmaması sonucu tekdüze ağırlık ve sertlikte tablet basıla- mamıştır. Aynı durumla % 0.2 ve % 1 magnezyum stearat içeren formül-

lerde de karşılaşılmıştır. Bunun üzerine formüle Aerosil eklenmesi düşünülmüş ve karışımlarının özellikleri , bu defa bu maddeyle beraber incelenmiştir.

Yukarıdaki nedenle 1:4 karışımı üzerine Aerosil 'in : 0.1 ve % 0.5 oranının etkileri önemsiz bulunmuştur ( $P > 0.200$ ,  $P > 0.050$ ) . Oysa % 0.5 konsantrasyonunun akış zamanı, % 0.1'in ki ile karşılaştırıldığında, % 0.5 oranının, zamanı önemli ölçüde düşürdüğü görülmüştür ( $P < 0.010$ ) . Buna karşın % 0.5 Aerosil içeren ve içermeyenler arasındaki farklar da önemsiz bulunmuştur ( $P > 0.050$  ,  $P > 0.200$ ). Akış zamanındaki bu düzensizliğin değişik oranlardaki sülfametoksazol - Avicel karışımlarına % 0.5 Aerosil ve % 2 magnezyum stearat ilavesinden sonra da sürdüğü ve genel olarak, istatistiksel anlamda önemli bir farklılık olmadığı görülmüştür. Bununla beraber, deneysel olarak akış zamanının az da olsa kaydırıcı ( glidan) özelliği nedeniyle düşürdüğü gözlenmiştir.

Sülfametoksazol - Avicel 1:4 karışımına ilâve edilen Aerosil'in konsantrasyonunun arttırılması sonucu akış zamanında önemli bir düşüş olduğu ( $P < 0.010$ ) , % 0.1 konsantrasyondan % 0.5 konsantrasyona çıkışta yaklaşık iki katı kadar hızlı bir akış sağlandığı bulunmuştur. Buradan da Aerosil'in % 0.5 oranında kullanılmasının teknolojik açıdan daha hızlı bir akış sağladığı için uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Oysa aynı karışımı (1:4) , Aerosil yerine artan oranlarda magnezyum stearat ilavesiyle de akış zamanı önemli olarak düşmekle beraber, bu düşüş düzensizdir. 1:4 karışımı üzerine değişik oranlarda Aerosil yanında değişik oranlarda magnezyum stearat ilavesinin etkisi de araştırıldığında aralarında önemli bir farklılık bulunmadığı ancak sürenin biraz daha kısaldığı saptanmıştır.

Akış zamanıyla ilgili çalışmalar sonucunda en iyi akışın (F') formülüyle olacağı sonucuna varılmıştır.

#### IV.1.4. Denenen Formüllerin Sıkışabilirlik Yönünden Değerlendirilmesi

Toz karışımlarının sıkışabilirlikleri üzerinde yapılacak deneyler o karışımların makinada tablet haline getirilmesinde karşılaşılabilecek sorunları saptamada yardımcıdır (3) .

Değişik oranlardaki sülfametoksazol Avicel karışımlarının sıkışabilirliklerinin, Avicel miktarı arttıkça arttığı görülmüştür. Nitekim 1:1 ile 1:4 karışımları arasındaki fark son derece anlamlıdır ve sıkışabilirlik 1:4 karışımında daha fazladır, ( $P < 0.010$ ) .

En iyi sıkışabilir karışım (1:4) üzerine Aerosil'in değişik konsantrasyonlarının etkisi incelendiğinde, artan Aerosil oranıyla sıkışabilirliğin arttığı bulunmuştur ve bu bulgunun anlamlı olduğu görülmüştür ( $P < 0.010$ ) .

En iyi sıkışabilir karışım (1:4) üzerine artan konsantrasyonlarda magnezyum stearatın etkisi incelendiğinde, sıkışabilirlikte anlamlı bir farklılık elde edilememiştir. Ancak bu karışım üzerine en iyi sonucun alındığı Aerosil (% 0.5) ve magnezyum stearatın artan konsantrasyonları ilavesi sonucunda sıkışabilirlikte anlamlı, fakat konsantrasyonlara göre çok az farklı da olsa düzensiz sıkışabilirlik sonuçları alınmıştır.

Bu çalışmalar, genel ölçülerde göstermiştir ki yardımcısız sülfametoksazol - Avicel karışımları az sıkışabilir özelliktedir. Magnezyum stearatın değişik konsantrasyonlarının tümü, Aerosil'in yalnız başına değişik oranlarıyla elde edilen sıkışabilirlikten daha büyük değer vermektedirler. Buna karşılık sülfametoksazol-Avicel'in , magnezum stearat + Aerosil ile verdiği karışımların sıkışabilirliği yüksektir. Formülasyonda teknolojik nedenler de gözönünde tutularak Aerosil (% 0.5)+ magnezyum stearat (% 2) karışımını içeren (F' ) formülünü kullanmanın uygun olacağı sonucuna varılmıştır. İstatistiksel yönden magnezyum stearatın % 1 ile % 2 oranlarında kullanılması halinde, sıkışabilirlik yönünden

anlamlı bir farklılık bulunmamış olmasına karşın, % 2 konsantrasyonda magnezyum stearat kullanmanın basım odacığı ve zimbaya yapışmayı önleyici etkisinin de olması nedeniyle karar verilmiştir.

#### IV.1.5. Denenen Formüllerin Küme Dansitesi Yönünden Değerlendirilmesi

Küme dansitesi, pratik açıdan hacım olarak doldurulan yapımların ağırlığını belirlemeye yarar. Böylece tozun kapladığı hacımdan giderek küme dansitesi değerinden sıkışıp sıkışamayacağı konusunda fikir edinmek mümkündür. Tozların küme dansitesi büyüdükçe daha küçük bir hacım kapladıklarından daha sıkı bir yapı verecekleri anlaşılır. Tablo: 7'ye bakılacak olursa, Avicel-Sülfametoksazol oranı arttıkça küme dansitesi artmaktadır. Magnezyum stearatın artan konsantrasyonda eklenmesi küme dansitesini % 1 dışında önemli olarak değiştirmemektedir. Avicel - sülfametoksazolün 1:4 karışımına sadece Aerosil eklenildiğinde, Aerosil konsantrasyonunun artışı küme dansitesini arttırmaktadır. Öte yandan sülfametoksazol - Avicel'in giderek artan oranlarına sabit miktarda magnezyum stearat ve Aerosil eklenmesi küme dansitesini arttırmaktadır. Ayrıca sülfametoksazol - Avicel'in 1:4 oranına sabit miktarda Aerosil ve artan oranda magnezyum stearat bulunduğu en büyük küme dansitesi değerini vermişlerdir. Yani Avicel-sülfametoksazol karışımlarına, Aerosil + magnezyum stearatın ikili karışımına ekleme en iyi sonuçları vermiştir. Sonuçta da en büyük küme dansitesi gösteren (F') formülünün küme dansitesi açısından en iyi formül olduğu belirlenmiştir.

#### IV.2. Tabletlerle İlgili Bulguların Değerlendirilmesi

Bu kısımda yüzey etken madde içeren ve içermeyecek şekilde basılan tabletler üzerinde yapılan tayinlere ait bulgular tartışılacaktır.

##### IV.2.1. Çap - Kalınlık Tayini

Tabletlerde çap/kalınlık oranınının 4'e eşit olması önerilirse de

her zaman bu oranın tutturulması şart değildir. Bu oran, çalıştığımız formüllerde 2.55 - 3.05 arasında değişiklik göstermiştir.

Ana formüllerde çap - kalınlık oranı, sertliğin artışıyla yükselmektedir. Bu da beklenen bir sonuçtur. Çünkü sertlik arttıkça, tableti sıkıştırmak için uygulanan basınç artmakta, kalınlık azalmakta ve sonuçta oran büyümektedir. Simulsol (Brij)'lerde oran 3.05'tir. Çünkü kalınlık hepsinde sabittir. Simulsol M (Myrj)'lerde de aynı durum söz konusudur ve oran 2.97'dir. Tween'lerde ise çap-kalınlık oranı 2.89 - 3.05 arasında değişmektedir. Yüzey etken madde yapısının dallı veya düz oluşu bu konuda etkili değildir. Melanol CL30'da ise oran 2.89 bulunmuştur.

Çalışmamızda en etkili yüzey etken madde olarak bulunan Melanol CL 30 konsantrasyonu % 1, % 2 ve % 3 olduğunda çap - kalınlık oranı 2.89 iken, % 0.5'te 2.82 ve % 0.01'de 2.85 olmaktadır. Yani yüzey etken madde konsantrasyonunun artışı kalınlığı azaltmaktadır. Bu da kohezif özellikteki sülfametoksazolün etrafını, yüzey etken maddenin bir film halinde sararak akıcılığını arttırmasına ve partiküllerin aralarında daha az boşluk kalacak şekilde yerleşmelerine bağlanabilir. Orta etkili olarak saptanan Tween 40'ın tabletlerdeki konsantrasyonu arttıkça oran artmış ve % 1 ve % 2 için bu değer 3.05 iken, % 0.5'te 2.97 ve % 0.01'de 2.82 bulunmuştur. En az etkili yüzey etken madde olan Tween 60'ta da Tween 40'takine benzer durum gözlenmiştir. % 1, % 2, % 3'te oran 3.05 iken, % 0.5'te 2.85 ve % 0.01'de 2.82 dir.

#### IV.2.2. Ağırlık Sapması

0.51 g olarak hazırladığımız tabletlerin ağırlık açısından farmakopede istenen sınırlarda olup olmadığı araştırılmıştır. T.F. 1974'e (37) göre, iki tablettten fazlasında en az  $\pm$  % 5 ve hiç bir tablette en çok  $\pm$  % 10 'dan fazla sapma olmamalıdır. Bulgularımız hazırlanan tabletlerin ağırlığındaki sapmaların farmakopede belirtilen sınırlar

içinde kaldığını göstermektedir.

#### IV.2.3. Sertlik Tayini

Sertlik tayinleri basımdan sonraki ilk 1 saat içinde yapılmış ve Monsanto sertlik tayin aleti kullanılmıştır.

Literatürde, tabletlerin basımdan sonra zamanla sertleştikleri bildirilmiştir (42) . Bu amaçla, basımdan 16 hafta sonra, oda temperaturünde renkli şişelerde, üzerindeki boşluk pamukla doldurulmuş kapaklı şişelerde saklanan tabletlerin sertliğinde bir değişme olup olmadığı araştırılmıştır. Sonuçlar incelendiğinde (Tablo: 17) görülüyor ki 4 - 5 ve 6 kg sertlikteki ana formüllerde, % 0.01 Melanol CL 30, % 0.01 Tween 60 ve % 0.01 Tween 40 taşıyan tabletlerin sertliklerinde zamanla bir değişme olmamıştır. Bunun dışındaki tabletlerde ise 1 kg'lık sertlik artışı olmuş ve değer 7 kg'a çıkmıştır. Bu durum gösteriyor ki zamanla sülfametoksazol tabletlerinin sertliğinde önemli bir değişme oluşmamaktadır. Ancak bu tabletlerde hiç yüzey etken madde bulunmaması (4 - 5 - 6 kg'lık ana formüller) veya çok az miktarda bulunması (% 0.01 Melanol CL 30, % 0.01 Tween 60 ve % 0.01 Tween 40) zamanla sertliği değiştirmemekte ; miktarın artışı sertliği az da olsa (1 kg) arttırarak 6 kg'dan 7 kg'a çıkarmaktadır.

#### IV.2.4. Ufalanma Tayini

Değişik formüller ufalanan miktar yönünden incelendiğinde Tablo: 17'de görülen sonuçlar elde edilmiştir. Sertlik arttıkça ufalanma yüzdesi azalmaktadır. Bu bulgular literatürle uyum içindedir (146). Brij'ler kendi arasında incelenirse etilen oksit sayısı arttıkça ufalanma yüzdesi azalmaktadır. Bu sonuçlar Duché'nin (147) çalışmasına paraleldir. Myrj'lerde ise etilen oksit sayısı arttıkça, ufalanma yüzdesi de biri dışında (Myrj 45) artmaktadır. Tween'ler de ise etilen oksit sayısı sabit olduğu halde ufalanırlık sabit değildir. Bu bulgular literatürle uyum içindedir (146) .



Dikkat edilecek olursa en az ufalanan (kırılğan) tabletleri Brij'ler vermektedir. Bunu Melanol CL30 ile Myrj ve Tween'ler izlemektedir.

En etkili yüzey etken madde olan Melanol Cl30'un konsantrasyonu arttıkça ufalanma azalmakta, % 0.5'te ise en büyük değeri göstermektedir. Orta etkili yüzey etken madde Tween 40 taşıyan tabletlerde oran arttıkça ufalanma azalmaktadır. En az etkili yüzey etken madde Tween 60'ta ise tersine oran artışıyla ufalanma artmaktadır.

#### IV.2.5. Dağılma Zamanı Tayini

Üç ayrı sertlikteki ana formül tabletlerinde dağılma zamanı sonuçları incelenirse (Tablo: 17), sertlik arttıkça dağılma zamanının uzadığı görülmektedir. Bu bulgu diğer araştırmacıların bulgularıyla uyum içindedir (140, 146) . Brij'lerde ise dağılma zamanı, en etkili (Brij 76) < orta etkili (Brij 96) < en az etkili (Brij 72) sırasına uymaktadır. Bu durum hidrokarbon zincirinin uzunluğu ile açıklanabilir. Çünkü Brij 96 ve 76 aynı sayıda etilen okside (10) sahipken, Brij 72'de bu sayı 2'dir. Buna göre Brij 96 ve 76'nın dağılma zamanlarının aynı olması beklenirken Brij 96 orta sıraya kaymıştır. Hidrokarbon zincirine bakılırsa Brij 96 ( $C_{17}H_{33} - O(C_2H_4O)_{10}H$ ), diğerleri ise Brij 76 ( $C_{17}H_{35} - O(C_2H_4O)_{10}H$ ) ve Brij 72 ( $C_{17}H_{35} - O(C_2H_4O)_2H$ ) yapısındadır. Görülüyor ki hem stearat hem de fazla sayıda etilen oksit taşıyan Brij 76 en kısa dağılma verirken ; onunla aynı sayıda etilen oksit ama hidrokarbon zinciri olarak da oleat taşıyan Brij 96 ise orta sıraya kaymıştır. Stearat taşımaya rağmen Brij 72'de ise etilen oksit sayısı 2 olduğundan en uzun dağılmayı vermiştir. Bu bulgu Duchêne'nin çalışmasıyla uyumludur (147). Myrj'lerde etilen oksit sayısı arttıkça dağılma zamanı artmaktadır. Bu sonucu etilen oksit grubu sayısı ile izah mümkün değildir. Aynı şekilde Myrj taşıyan

tabletlerle yapılan bir çalışmada (146) bunun nedeni akma noktası denilen bir özelliğe bağlanmıştır. Etilen oksit grubu sayısı arttıkça akma noktası da artmaktadır. Tween'lerde dallanmış yapıdaki iki yüzey etken madde (Tween 85 ve 65) dışındaki Tween'leri içeren tabletlerde dağılma zamanı önemli olarak değişmemektedir (48sn, 45.66sn, 50sn, 53.66sn). Ancak Tween içeren tabletlerin Brij içeren tabletlere göre daha uzun sürede dağıldıkları gözlenmiştir.

En etkili yüzey etken madde Melanol Cl 30 ve en az etkili Tween 60 konsantrasyonu arttıkça dağılma zamanı gecikmektedir. Bu sonucun normal olduğu düşünülmektedir. Çünkü yüzey etken madde konsantrasyonu arttıkça Tablo: 15'te görüleceği gibi çap/kalınlık oranı yükselmekte yani tabletin sıkışabilirliği artmaktadır. Bu sonuç yüzey etken madde oranı arttıkça tableti oluşturan partiküllerin daha kolaylıkla sıkışabildiğini ve dolayısıyla tablette porozitenin azaldığını düşündürmektedir. Porozitesi azalan tabletlere çözücü penetrasyonu daha zor olacağından dağılma zamanının da uzaması normaldir. Orta etkili yüzey etken madde Tween 40 konsantrasyonu arttıkça dağılma zamanı azalmaktadır. Bu sonuç, Wan'ın (120) çalışmalarına uygun bulunmuştur.

Dağılma zamanı açısından, değişik orandaki Melanol Cl 30 içeren tabletler en kısa, Tween 60'lar en uzun zamanda dağılırlar ve Tween 40 tabletleri ise iki yüzey etken madde arasında yer almışlardır.

Dağılma zamanlarının hepsi T.F. 1974'e (37) uymaktadır. Burada dağılmanın biyoyararlanım için gerekli ama yeterli olmadığı bir kez daha anlaşılmaktadır.

#### IV.2.6. Tabletlerde Total Yüzey Alanı, Sertlik, Ufalanırlık, Dağılma Zamanı Arası İlişki

Kalınlık arttıkça ufalanırlık artmaktadır. Bu durum üç ayrı sertlikteki ana formül tabletlerinde de gözlenmiştir. Bu bulgular

Seitz ve ark. (148) 'larının bulgularına uymaktadır. Ayrıca sertlik arttıkça ufalanırlık azalmaktadır (146) . Oysa Brij'lerin yapısındaki etilen oksit sayısı arttıkça, kalınlık sabit kaldığı halde ufalanırlık azalmaktadır. Yani ana formüllerdeki durum burada gözlenememiştir. Muhtemelen formüldeki yüzey etken maddenin varlığı, elde edilen tabletin daha yumuşak olmasına yol açmaktadır. Nitekim kalınlığı değişmesine karşın ufalanırlıktaki artış bu görüşü doğrulamaktadır. Myrj'lerde etilen oksit sayısı arttıkça düzensiz de olsa ufalanırlık ve kalınlık artmaktadır. Etilen oksit sayısı sabit olan Tween'lerde ise kalınlık ve ufalanmada bir artış gözlenmişse de düzenli değildir ve kalınlıkla ufalanırlık arasında bir ilişki bulunamamıştır.

En iyi sonucun alındığı yüzey etken madde olan Melanol C1 30'un tabletteki miktarı arttıkça kalınlık azalmakta fakat ufalanırlık düzensizlik göstermektedir. Orta etkili yüzey etken madde olan Tween 40 ve en az etkili Tween 60'ın tabletteki oranı arttıkça kalınlık azalırken ufalanırlık da artmaktadır. Yani yüzey etken maddenin girişi tableti yumuşatarak kırılgenliği kolaylaştırmakta öte taraftan partiküllerin daha aralıksız yerleşmesi sonucu daha sıkı yapıda tabletler vererek kalınlığı azaltmaktadır.

Total yüzey alanı ile dağılma arasında bir bağıntı olup olmadığı incelenmiştir. Total yüzey alanı arttıkça dağılma zamanı azalmaktadır. Bunu düzensiz de olsa farklı sertliklerdeki ana formül tabletlerinde görüyoruz. Sertlik arttıkça kalınlık azalmakta dolayısıyla çözünme ortamıyla temas eden total yüzey alanı küçülmekte ve dağılma zamanı kısalmaktadır. Brij'lerde yüzey alanı sabit olduğu halde dağılma zamanı artan etilen oksit sayısı ile azalmaktadır. Bu da HLB ile aydınlatılabilir. Etilen oksit sayısı arttıkça hidrofilitik artmakta ve ıslanma kolaylaştığından dağılma zamanı kısalmaktadır. Myrj'lerde ise tabletlerin total yüzey alanı, Myrj 59 ile hazırlananlar dışında sabitken,

dağılma zamanı etilen oksit sayısı arttıkça azalmaktadır. Bu sonuçta aynı nedene bağlanabilir. Tween'lerde total yüzey alanı Tween 20 dışında etilen oksit sayısı artışıyla artarken dağılma zamanı mono veya tri esteri oluşu yani düz veya dallanmış yapıya göre farklılık göstermektedir. Düz zincirlerle hazırlanan tabletlerde dağılma zamanı 48 - 53.66sn arasında iken, yapının dallanması (Tween 85 ve 65) dağılmayı geciktirmektedir. Çalışmalarımızda ayrıca düz zincirli yüzey etken maddelerin, dağılma zamanına etkili olduğu bulunmuş ve stearat (Tween 60) < palmitat (Tween 40) < Oleat (Tween 80) < laurat (Tween 20) şeklinde bir sıra gözlenmiştir.

Melanol CL 30 konsantrasyonu arttıkça , kalınlık azaldığından total yüzey alanı azalmakta oysa dağılma zamanı beklenenin tersine artmaktadır. Bu da dağılmada yüzey alanın tek etken olmadığını göstermektedir. Burada güç dağılmanın nedeni, formüldeki maddelerin Melanol CL 30 ile sıkı bir yapı vermesine ve sonuçta tabletin zor dağılmasına yol açmasına bağlanabilir. Tween 40 tabletlerinde yüzey etken madde konsantrasyonu arttıkça kalınlık azaldığından total yüzey alanı azalmakta dağılma zamanı kısalmaktadır. Tween 60 tabletlerinde de Melanol CL 30'a benzer bir sonuç elde edilmiştir. Yani yüzey etken madde oranının artışı, kalınlık azalmasına bağlı olarak total yüzey alanı küçülmekte ve dağılma zamanı beklenenin aksine uzamaktadır. Bu da yapıdaki stearat zincirine bağlanabilir (Çünkü yukarıdaki paragrafta dağılma zamanında sıranın stearat < palmitat < oleat < laurat şeklinde gözlemlendiği belirtilmişti) .

#### IV.2.7. Tabletlerde İn Vitro Çözünme Hızı Tayini

Bu bölümde in vitro çözünme hızı tayinine ait bulgular tartışılmıştır.

##### IV.2.7.1. Çözünme Hızı Tayininde Akış Hızının Seçimi

Bölüm I.1.5.3.'de in vivo sonuçlara en uyumlu sonuçları vermesi

nedeniyle seçildiği belirtilen devamlı akış hücresi kullanarak yapılan deneyler sırasında akış hızı 2 ml/dk olarak seçilmiştir. Tingstad (57,58) , sürekli akış hücresi türünden apareylerde, in vivo koşullara yaklaşabilmek için olanaklar ölçüsünde sıvının hareketini azaltmayı önermiştir. Sıvı hareketinin az olması halinde, formülden olan çözünme zorlanmamış olacaktır. Bu sayede değişik formüller arasındaki ufak farklılıkların görülebilmesi kolaylaşacaktır.

#### IV.2.7.2. Çözünme Hızına Sertlik, Yüzey Etken Madde Tipi ve Konsantrasyonunun Etkisi

##### IV.2.7.2.1. Farklı Sertlikteki Ana Formüllerin Karşılaştırılması

4,5,6 kg sertlikte hazırlanmış olan ana formüllerin kendi arasında karşılaştırılması amacıyla yapılan çözünme hızı tayinlerinden elde edilen bulgular, literatürde değişik maddelerle farklı sertlikler için yapılan çözünme hızı tayinleriyle bir uyum içindedir (64) . 4 kg sertlikte hazırlanan tabletlerden sülfametoksazolün salınma hızının ( çözünme hızı) , 6 kg'lık tabletlere göre daha hızlı olması doğal bir bulgudur. Formülde bulunan sülfametoksazolün % 50'sinin salıverilmesi için geçen zaman ( $t_{\%50}$ ) hazırlanan bileşimlerin ve bulgularının karşılaştırılmasında bir parametredir. Gerçekten, karşılaştırıldığında çözünme hızları arasındaki fark açık olarak görülmektedir. Sertliği 4 kg olan tablet için sülfametoksazolün  $t_{\%50}$ 'si 343 dk, 5kg için 383dk ve 6kg için 678dk bulunmuştur.

Klasik tabletlerde sertlik 4 - 7 kg arasında olmalıdır(17,149) . Çalışmalarımızda 6 kg'lık sertliğe sahip tabletlerle deneylerin devam ettirilmesi kararlaştırılmıştır. Bunun ilk nedeni, ufalanma(aşınma) düşük sertlikteki tabletlerde daha çok olmaktadır. Gerçekten ufalanma tayininde, 4 kg'lık tabletlerin % 0.254, 5kg'lık tabletlerin % 0.137, 6kg'lık tabletlerin % 0.130 kayba uğradığı bulunmuştur. Diğer bir neden aşınma ve ufalanması normal bir tablettten etken madde salıverilmesi

üzerine yüzey etken maddenin etkisinin araştırılmak istenmesidir. Çünkü düşük sertlikte tabletler kullanıldığında etken madde salınmasının hızlı oluşu, dağılmaya bağlı olarak normal karşılanabilir. Oysa, hemen dağılmayan tabletlerden etken maddenin salıverilmesine yüzey etken maddenin etkisi daha rahatlıkla anlaşılabilir.

Literetürde tabletlerden veya ilaç şekillerinden etken maddenin salıverilmesini inceleyen çeşitli matematiksel yaklaşımlar vardır. Bunların herbirinin uygulanabildiği haller sınırlıdır ve her araştırmada özel uygulamalar gerekebilir. Nitekim, bu araştırmada Higuchi(60) tarafından verilen denklemlerle elde edilen determinasyon katsayılarının düşük olması normaldir. Çünkü bu denklemler daha çok uzun etkili preparatlar için geçerlidir. Ayrıca porozite, bu denklemlerde yer alan parametrelerden biridir. Çalışmalarımızda porozite incelenmediğinden düşük determinasyon katsayısı vermesi doğaldır. Langenbacher (54) tarafından geliştirilen matematiksel yaklaşım hem tabletlerden salınmayı araştırmak amacıyla geliştirilmiştir hem de çözünme hızını, araştırmamızda kullandığımız şekilde, kolon yöntemine dayanarak incelemiş olan bir denklemdir. Ancak bulgularımızı Langenbacher denklemi yerine Ağabeyoğlu (59) tarafından geliştirilen Langenbacher'in modifiye denklemine uygulamanın daha uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Bu denklem, sülfametoksazolün denenen tabletlerden salıverilmesini linearize etmede en iyi yaklaşım olarak görülmüştür. Bu modifikasyon farklı etken maddeler için uygulandığında, değişik denklemlere karşı daha genel bir uygulama alanına sahip olup olmadığı da ortaya çıkacaktır. Ancak, şimdilik sülfametoksazolün değişik yüzey etken maddeler yanında salınmasında en iyi matematiksel yaklaşımın modifiye Langenbacher denklemi olduğu Ağabeyoğlu'nun (59) sülfametizol tabletleri için ve Canefe'nin (5) amoksisilin trihidrat tabletleri için salınma bulgularının bu denklemde

çok iyi bir korelasyon göstermesiyle anlaşılmıştır. Bu da yaklaşımın salınmaya uygun bir matematiksel yaklaşım olduğunu desteklemektedir. Sonuçlarımız için Hixson - Crowell (50) denklemi, modifiye Langenbucher (59) eşitliğinden sonra en büyük uyumu göstermiştir. Çünkü bu kanunun geçerli olabilmesi için temel koşul "sink" koşuludur. Yani çözünme ortamındaki konsantrasyon, çözünürlüğe oranla düşük olmalıdır. Kullandığımız sürekli akış hücresinde de bu şart sağlanmıştır: sıvı hareketlidir, fakat sürekli olarak yenilendiğinden konsantrasyon yükselmesi olmamaktadır. *In vivo* koşullarda da emilen ilaç kanla hemen uzaklaştırıldığından "sink" koşullar geçerlidir.

Yukarıdaki paragrafta çalışmalarımızda en iyi uyumu veren denklemin modifiye Langenbucher denklemi olduğunu belirttikten sonra, farklı sertlikteki tabletler bu yönden incelenmiştir (Tablo: 25) , 4 ve 5 kg sertlikteki tabletlerde k salınma hız sabitesi önemli bir farklılık göstermezken (  $P > 0.100$  ) ; 4kg ile 6 kg ve 5kg ile 6kg arasındaki farklılığın önemli olduğu saptanmıştır (  $P < 0.001$  ) ;  $P < 0.001$  ). Buradan da gösterilmiştir ki salınma hızı sertliğin bir fonksiyonudur. Grafikte (Şekil: 9 ) dönüm noktasına kadar hızla yürüyen salıverilme sonradan tabletin dağılması ile doygunluğa iyice yaklaşmakta ve salınma hızı düşmektedir.

Tablo: 25. Farklı Sertlikteki Ana Formüle Ait Değerler.

Ana Formül	$t_{50}$	$k(a)$ ( $dk^{-1}$ )	b
4 kg'lık	343'	1.180	$7.377 \times 10^{-4}$
5 kg'lık	383'	1.118	$6.298 \times 10^{-4}$
6 kg'lık	678'	0.982	$3.402 \times 10^{-4}$

#### IV.2.7.2. 2. Yüzey Etken Madde Tipinin Salınma Hızına Etkisi

Bölüm III 3.3, Tablo 13'te yüzey etken maddeyi % 1 konsantrasyonda içeren formüllerin bileşimleri, Şekil:10-18 'de de grafikleri gösterilmiştir. Konsantrasyon sabit tutularak, etken maddenin salıve-

rilmesini en çok, orta ve en az etkileyen yüzey etken maddelerin seçilmesi mümkün olacaktır. Daha önce açıklanan  $t_{\%50}$  değerleri incelendiğinde sonuçların üç grupta toplanabileceği görülmektedir. Bunlardan ilki, salınma hızını en çok arttıran yüzey etken maddelerin bulunduğu gruptur ve ilgili değerler Tablo: 26'da verilmiştir.

Tablo: 26. Salınma Hızını En Çok Etkileyen Yüzey Etken Maddeler

Yüzey Etken Madde	$t_{\%50}$	k(a) ( $dk^{-1}$ )	b
Melanol CL 30 % 1	120'	1.517	$2.415 \times 10^{-3}$
Tween 80 % 1	159'	1.594	$2.068 \times 10^{-3}$
Brij 76 % 1	174'	1.539	$1.643 \times 10^{-3}$
Myrj 52 % 1	189'	1.412	$1.555 \times 10^{-3}$
Myrj 59 % 1	204'	1.386	$1.533 \times 10^{-3}$

Yukarıda verilen yüzey etken maddelerin herbiri ait oldukları gruplar içinde en çok salınma hızı sağlayan maddelerdir. Bu durum Şekil: 18'de görülmektedir. İncelenecek olursa değişik tipteki Brij'ler içinde salınmaya etki yönünden en iyi sonucu Brij 76 vermiştir(Şekil:12,13). Myrj'lerde ise aynı amacı sağlayan Myrj 52 ve 59 (aralarındaki fark önemsiz) (Şekil: 14,15) ve Tween'lerde ise Tween 80'dir (Şekil;16,17) . Anyonik bir yüzey etken madde olan Melanol CL 30 dışındaki tüm yüzey etken maddeler noniyoniktir. Sülfametoksazolün tabletten salınma hızına en iyi sonucu da anyonik Melanol CL 30'un verdiği görülmüştür. Ayrıca k değerlerine bakılırsa bunların da birbirleriyle yakın değerler gösterdiği görülmektedir. Melanol CL 30'un etken maddenin çözünme hızını en çok arttıran yüzey etken maddelerden olduğunu literatür çalışmaları da doğrulamaktadır(150,151,152). Bu değerler çalışmada kullanılan tüm k değerleri ile karşılaştırıldığında en yüksek değerler olduğu anlaşılmaktadır. Bu sonuçlardan anlaşılmaktadır ki, anyonik yüzey etken madde olan Melanol CL 30, sülfametoksazolün tabletlerinden salınmasında noniyonik yüzey etken maddelere göre daha etkili olmak-



tadır. Bunun etki mekanizması hakkında şunları söyleyebiliriz: Melanol CL 30 sülfametoksazol ile miseller oluşturup maddenin ıslanmasını artırarak daha rahat bir çözünme sağlamaktadır.

Çalışmada kullanılan yüzey etken maddelerin bulunduğu tabletlerden sülfametoksazol salıverilmesinde yüzey etken maddenin HLB'sinin de rolü olduğu görülmektedir. Yukarıda adı geçen yüzey etken maddelerin HLB'leri Melanol CL 30 : 40.0 , Brij 76: 12.4 , Myrj 59: 18.8 ve Myrj 52: 16.9, Tween 80: 15.0' dir. Yüzey etken maddelerin içinde HLB değeri 15'ten büyük olanların çözünürlüğü arttırıcı etkide olduğu bildirilmiştir (2) . Melanol CL 30'un da HLB'si incelenen yüzey etken maddeler içinde en büyüğüdür. Dolayısıyla ıslatıcılığı en fazla yüzey etken maddedir. Bölüm II.2.2.1'de Tablo: 2 incelendiğinde bu yüzey etken maddelerin ait olduğu gruplar içinde en yüksek HLB değerlerine sahip oldukları görülmektedir. Tek ayrıcalığı en yüksek HLB değeri olan Tween 20'nin grubun en iyisi olması beklenirken Tween 80 olması teşkil etmektedir. Bu da yüzey etken maddenin kimyasal yapısına bağlanabilir. Çünkü Tween 80:  $(C_{17}H_{33}-COO(CH_2O)_{20}C_6H_9O_4)$  ; iken Tween 20:  $(C_{11}H_{23}-COO(C_2H_4O)_{20}C_6H_9O_4)$  yapısındadır. Bu da yapıdaki  $-CH_2$  grubu sayısının artmasının çözünmeyi arttırması ile açıklanabilir. Ayrıca hidrotropi yapma özelliği artar. Alkil grubunun azaltılmasının deterjanlık etkisini azaltacağı veya emülgatörlük etkisini arttıracağı bildirilmiştir (116) .

Sülfametoksazolün salınma hızını orta derecede etkileyen yüzey etken maddeler ikinci grubu oluştururlar. Bunlar incelenirse en iyi ve en düşük yüzey etken maddeler arasında yer aldıkları görülmektedir. Salıverilme,  $t_{\%50}$  açısından incelenirse aşağıdaki değerlerle karşılaşılmıştır (Tablo: 27) .

Tablo: 27. Salınmada Orta Etki Sağlayan Yüzey Etken Maddeler .

Yüzey Etken Madde	t <sub>%50</sub>	k (a) (dk <sup>-1</sup> )	b
Brij 96 % 1	315'	1.356	9.150x10 <sup>-4</sup>
Myrj 45 % 1	210'	1.356	1.483x10 <sup>-3</sup>
Tween 20 % 1	267'	1.374	1.050x10 <sup>-3</sup>
Tween 40 % 1	225'	1.432	1.342x10 <sup>-3</sup>
Tween 65 % 1	276'	1.206	9.462x10 <sup>-4</sup>
Tween 85 % 1	216'	1.374	1.420x10 <sup>-3</sup>

Öte taraftan k değerleri de birbirine çok yakındır. k değerlerinin bazılarının önem kontrolleri Tablo: 21'de gösterilmiştir. Toplu olarak orta etkili yüzey etken maddelere ait k değerleri, en iyi etkiyi gösteren gruptan daha düşük, en az etkili gruba ait k değerlerinden ise büyüktür. Bu gözlemler, söz konusu yüzey etken maddelerin orta etkide olduğunu ve Şekil: 10'da bu yüzey etken maddelere ait salınma profillerinin orta bölgede toplandığını göstermiştir. Bu gruptaki maddeler HLB'leri yönünden incelendiğinde Brij 96: 12.4, Myrj 45:11.1, Tween 20: 16,7, Tween 40: 15.6, Tween 65: 10.5 ve Tween 85'in: 11 olduğu görülmektedir. HLB değerlerinin genellikle 10-11 civarında olmasına karşın , bu gruptaki Tween 20 ve Tween 40'ın HLB değerleri, öbürlerinden biraz farklılık göstermektedir. Bu farklılık yüzey etken maddelerin kimyasal yapısına bağlanabilir. Zira Brij 96: (C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>-O(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>10</sub>H) Myrj 45: (C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>-COO(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>8</sub>H), Tween 20: (C<sub>11</sub>H<sub>23</sub>-COO(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>20</sub>C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>), Tween 40: (C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>-COO(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>20</sub>C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>O<sub>4</sub>), Tween 65: [(C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>-COO)<sub>3</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>20</sub>C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>] ve Tween 85: [(C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>-COO)<sub>3</sub>-(C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>O)<sub>20</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>O<sub>5</sub>] yapısındadır. Görüleceği gibi, hepsi (C<sub>17</sub>H<sub>35</sub>:Starat) veya (C<sub>17</sub>H<sub>33</sub>:Olat) mono veya triesteri iken Tween 20: (C<sub>11</sub>H<sub>23</sub><sup>0</sup> laurat) ve Tween 40: (C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>: palmitat) yapısındadır ve bu farklılık kendini HLB değerlerinde göstermektedir. Bütün bu bilgiler ve salınma hızı sonuçları gözönüne alınırsa Tween 40'ın en ortada etki gösteren yüzey etken madde olduğu sonucuna varılmıştır. Aslında t<sub>%50</sub>' ye göre en iyi, orta etkili yüzey etken madde Myrj 45 olarak gözükmektedir. Ancak araştırma

planlanırken mümkün olduğu taktirde en çok ve en az etkili yüzey etken maddelerin aynı gruptan seçilmesinin uygun olacağı düşünülmüştür. Böylece en çok ve en az etkili yüzey etken maddelerin salınma hızına etkisi açısından aralarında kimyasal yapı bakımından bir ilişkinin de araştırılabileceği düşünülmüştür. Gerçekten, en az etkili yüzey etken madde olarak Tween 60'ın belirlenmesi üzerine , Myrj 45 yerine Tween 40'ın seçilmesi tercih edilmiştir. Böylece aynı gruba (anhidrosorbitol esterlerinin polioksietil eterleri) ait iki Tween'den birinin neden en az etkinlikte diğerinin neden orta etkinlikte olduğunun araştırılması ve tartışılması amaçlanmıştır. Daha sonra görüleceği gibi, Tween 60 en az etkinliktedir. Buna göre incelendiğinde, kimyasal yapı hakkında HLB değerleri de bir açıklık getirmektedir. Çünkü Tween 40'ın HLB değeri: 15.6, Tween 60'ın ise 14.9'dur. Yani aynı gruptan olmakla beraber HLB değeri daha büyük olan Tween 40'ın sülfametoksazolün salınması için daha etkin, Tween 60'ın ise daha az etkin olduğu görülmektedir. Buradan da, Duchène'nin (146) bulguları paralelinde, HLB artışı ile daha iyi bir çözünürlük alındığı tarafımızdan sülfametoksazol için gösterilmiş bulunmaktadır. Bu iki yüzey etken maddeyi taşıyan tabletlerden salınmalar arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $P < 0.010$ ) .

Salınma Hızına En Az Etkiyen Yüzey Etken Maddeler , üçüncü grubu oluşturmaktadırlar. Tablo: 28'de ilgili değerler verilmiştir. Tablo: 28. En Az Salınma Sağlayan Yüzey Etken Maddeler.

Yüzey Etken Madde	$t_{50}$	k (a) ( $dk^{-1}$ )	b
Myrj 49 % 1	504'	1.093	$5.153 \times 10^{-4}$
Brij 72 % 1	495'	1.173	$5.534 \times 10^{-4}$
Tween 60 % 1	531'	1.173	$5.329 \times 10^{-4}$

Yukarıdaki tabloda verilen değerlerin hepsi etkin ve orta etkinlikteki yüzey etken maddelerin  $t_{50}$  değerleriyle karşılaştırıldığında onlardan daha büyük ve  $k$  değerlerinin onlardan daha küçük bulunmuştur. Bu bulgular da gösteriyor ki, sözü geçen yüzey etken maddeler ait oldukları gruplarda sülfametoksazol salınması üzerine en az etkin olan yüzey etken maddelerdir. Ayrıca Bölüm III,4.6.2. Tablo: 20'ye bakılırsa aynı yüzey etken maddelerin kendi grupları içinde de en az etkinlikteki yüzey etken maddeler oldukları gözlenecektir.  $t_{50}$  değerleri yönünden karşılaştırıldığında en az etkili olan yüzey etken madde Tween 60'tır. Çünkü bu madde formülasyonda kullanıldığında sülfametoksazolün en uzun in vitro salınma süresine sahip olduğu görülmektedir.  $k$  değerleri içinde ise en büyüğü  $1.72dk^{-1}$  olup, bu değeri hem Briş 72 hem Tween 60 vermişlerdir. Aynı  $k$  değerini veren, bu iki yüzey etken maddenin HLB'lerinin yakın olması beklenirse de, incelemede farklı olduğu görülmektedir; Tween 60'ın HLB: 14.9 , Briş 72'nin 4.9'dur. Farklı HLB değerinde olup da aynı  $k$  değeri vermelerini izahta HLB değeri ve aynı stearat grubunu taşımaları yetersiz kalmıştır. Gerek bu araştırmada gerekse Duchène ve ark. (146) bulgularına dayanarak HLB'si çok daha büyük olan Tween 60'ın daha iyi etki göstermesi beklenirken en az etki gösteren yüzey etken madde haline geçmesi kimyasal yapı yanında muhtemelen ortamdaki diğer yardımcı maddelerin varlığına da bağlanabilir.

Modifiye Langenbucher denkleminde  $t$ 'nin üssünün 1'den farklı olduğu bildirilmiştir (59) ve  $a$  ile  $b$  değerleri sistemi belirlemektedir. Tüm formüllerde üs değeri ( $a$ ) 1'den farklı bulunmuştur ve  $b$  değeri gerçek çözünme hız sabitiyle ( $a$ ) orantılı olan görünür bir sabitedir. Bu bulgu daha önce yapılan bu çalışmayla uyum içindedir.

#### IV.2.7.2.3. Etken Madde Salınma Hızına En Çok, Orta ve En Az Etkili Yüzey Etken Maddelerin Değişik Konsantrasyonlarının Etkilerinin Değerlendirilmesi

Salınma hızını en çok, orta ve en az etkileyen yüzey etken maddelerin

değişik konsantrasyonlarda (Tablo: 14) tablette yer alması halinde elde edilen  $t_{50}$ , k ve b değerleri Tablo: 29,30 ve 31'de gösterilmiştir.

Tablo: 29. En Çok, Orta ve En Az Etkili Yüzey Etken Maddelere Ait  $t_{50}$  Değerleri.

Kons. ( % )	$t_{50}$		
	En Etkili (Melanol CL 30)	Orta Etkili (Tween 40)	En Az Etkili (Tween 60)
0.01	810'	648'	680'
0.5	346.6'	350'	540'
1	120'	225'	531'
2	150'	240'	420'
3	120'	-	416'

Görüldüğü gibi konsantrasyon arttıkça  $t_{50}$  düşmektedir. Yani % 0.5 oranının altında  $t_{50}$  uzundur. Yüzey etken madde oranı arttıkça zaman kısalmaktadır. Çünkü çözünürlük CMC üstünde artar, dolayısıyla salınma hızı da artar. Ancak CMC'nin çok üzerindeki konsantrasyonlar çözünürlüğe çok etkili olmaz, dolayısıyla salınma hızı da artmaz. Zaten  $t_{50}$  değerlerinin % 1'den sonra fazla değişikliğe uğramaması da bunu doğrulamaktadır. Melanol CL 30 için gözlenen bu durum, Tween 40 içinde geçerlidir. Tween 60 içeren tabletlerde ise, yüzey etken madde konsantrasyonu arttıkça etken maddenin salınma zamanı kısalmaktadır.

Melanol CL 30, Tween 40 ve Tween 60'ı değişik oranda içeren tabletlerin salınma hız sabitleri (k) Tablo: 30.'da, ilgili P değerleri ise Tablo: 22.'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi Melanol CL 30 oranı arttıkça salınma hızı artmış, belli orandan sonra azalmıştır. Bunun da nedeni şöyle açıklanabilir: yüzey etken madde oranı CMC'nun altında iken hız artışı

yüzeyin ıslanmasına bağlıdır. Giderek bu ıslanma artmış ve difüzyon nedeniyle CMC'nun üzerinde belli değere kadar (% 1) salınma hızlanmış- tır. Ancak konsantrasyonun % 1'in üzerine çıkması oluşan misellerin difüzyon katsayısının değişmesine bağlı olarak hızı azaltmıştır. Bul- gularımız Parrott ve Sharma (66) 'nın bulgularıyla uyum içindedir.

Tablo: 30. En Çok,Orta ve En Az Etkili Yüzey Etken Maddelere Ait k (a) (değerleri).

Kons. (%)	En Etkili (Melanol CL 30)	Orta Etkili ( Tween 40 )	En Az Etkili ( Tween 60 )
0.01	0.956	0.947	1.013
0.5	1.240	1.173	1.024
1	1.517	1.432	1.173
2	1.472	1.206	0.985
3	1.477	-	0.997

Tween 40 ( orta etkili) içeren tabletlerde de Melanol CL 30'da olduğu gibi salınma hızı % 1'e kadar artmakta, yüzey etken maddenin da- ha fazla artışı ise çözünme hızını yavaşlatmaktadır.

En az etkili yüzey etken madde olan Tween 60'ta ise karşılaştı- rılan k değerleri arasındaki fark önemli bulunmuştur. Burada yüzey et- ken madde oranı arttıkça hız yavaşlamaktadır. Bu da HLB değeri düşük olan Tween 60'ın yüzey gerilimini düşürmemesi sonucu, tabletle çözücü arasın- daki temas açısını fazla küçültmemesine ve dolayısıyla çözünmenin hızlan- mamasına ve sonuçta yüksek oranın hız düşürücü bir faktör olarak ortaya çıkmasına bağlanabilir.

Modifiye Langerbucher (59) denklemi parametrelerinden olan b değere- lerine ait sonuçlar Tablo: 31'dedir.

Tablo: 31. En Çok, Orta ve En Az Etkili Yüzey Etken Maddelere Ait b Değerleri.

Kons. (%)	En İyi Etkili (Melanol CL 30)	Orta Etkili ( Tween 40 )	En Az Etkili ( Tween 60 )
0.01	$2.808 \times 10^{-4}$	$2.814 \times 10^{-4}$	$3.570 \times 10^{-4}$
0.5	$8.420 \times 10^{-4}$	$7.392 \times 10^{-4}$	$4.485 \times 10^{-4}$
1	$2.415 \times 10^{-3}$	$1.342 \times 10^{-3}$	$5.329 \times 10^{-4}$
2	$1.971 \times 10^{-3}$	$9.638 \times 10^{-4}$	$5.200 \times 10^{-4}$
3	$2.332 \times 10^{-3}$	-	$5.135 \times 10^{-4}$

Görülüyor ki b değerleri, Melanol CL 30'un tüm oranlarında en büyük değerlerdir. Bu yüzden Tween 40 ikinci ve Tween 60 ise üçüncü sırayı almaktadır. Ayrıca her 3 tip yüzey etken madde oranı arttıkça, % 1'e kadar değerlerde belirgin bir artış varken, oran % 1'in üstüne çıkınca önemli olarak değişmemektedir. Ayrıca tüm b değerleri 1'den farklı görünmektedir.

#### IV.2.8. Yüzey Gerilim Tayinleri

Çözünme hızı deneylerinden elde edilen sonuçlara göre seçilen ve etken maddenin salınmasına en çok, orta ve en az etkileyen yüzey etken maddelerin yüzey gerilimini ne şekilde etkiledikleri ve yardımcı maddelerin bu konuda etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Böylelikle etken madde salınma hızı artışının yüzey etken maddenin miseller oluşturarak miseller çözünmeyle mi yoksa CMC'nin çok üzerinde mi gerçekleştiğinin anlaşılması amaçlanmıştır.

Melanol CL 30'un, 0.1N HCl içinde 37°C'de yüzey gerilimi % 0.001 konsantrasyonda 54.33 dyn/cm iken, oran % 0.1 iken 32.5 dyn/cm olmakta ve bu değer Melanol CL 30'un daha da artışıyla değişmemektedir. 0.1N HCl'e, tabletteki miktarda sülfametoksazol konulduğunda yüzey gerilimi, % 0.001 Melanol CL 30 varken 45.91 dyn/cm'den % 0.1'de 32.58 dyn/cm'e düşmekte ve oran daha arttıkça önemle bir değişime uğramamaktadır. O halde sülfametoksazolün 0.1N HCl'deki yüzey gerilimi % 0.1 (a/h) Melanol CL 30 oranıyla düşmekte ve konsantrasyon artışıyla yüzey gerilimi, CMC üstünde önemli bir değişikliğe uğramamaktadır. Burada elde edilen sonuç, salınma hızlarıyla elde edilen sonuçla uyum içindedir. Oranın artmasıyla yüzey geriliminin artıp belli değerden (% 1) sonra değişmeye nedeni Bölüm IV.2.7.2.3.'te açıklanmıştır. Tablette diğer yardımcı maddeler de vardır ve bu durumda yüzey gerilimi % 0.001 Melanol CL 30 oranında 47.16 dyn/cm'den % 0.1'de 30.16 dyn/cm'e inip ve % 0.5 oranda 32.5 dyn/cm olmakta ve konsantrasyon artışıyla değişmemektedir. Bu da

gösteriyor ki sülfametoksazolün yanında bulunan Avicel gibi tek başına yüzey gerilimine etkili maddelerin oluşu, etkili bir faktör değildir. Bundan emin olmak için: 0.1N HCl çözeltisine (ortamda yüzey etken madde olmaksızın) ana formül konup yüzey gerilimi ölçüldüğünde elde edilen sonuç, tek başına 0.1N HCl'in yüzey gerilimiyle elde edilen sonucun aynıdır. Yani tablette, sülfametoksazol dışındaki maddelerin yüzey gerilimini düşürücü etkileri yoktur. Oppenheim (117) , Melanol CL 30'un sudaki çözeltisinin CMC'nin % 0.05 (a/h) olduğunu bildirmiştir. Çalışmalarımızda aynı yüzey etken maddenin 0.1N HCl içinde CMC: % 0.1 (a/h) olarak saptadık. McDonald (153)'da değişik çözücü sistemlerinde maddelerin CMC'lerinin farklı olduğunu göstermiştir.

Salınmaya orta etkili yüzey etken madde, Tween 40 , incelendiğinde Melanol CL 30 ile benzer bulgular elde edilmiştir. Yalnız yüzey gerilimini düşürücü etki, Melanol CL 30'daki kadar çok değildir. Bu da Tween 40'ın HLB'sinin MelanolCL30'a göre daha düşük olması gözönüne alınırsa doğal bir sonuçtur.

Salınmaya en az etkili yüzey etken madde, Tween 60'a , bakıldığında da aynı sonuçlarla karşılaşılmaktadır. Ancak bu maddenin yüzey gerilimini düşürücü etkisi Melanol CL30 ve Tween 40'a göre çok azdır. Bu da normaldir. Çünkü HLB'si, Melanol CL 30 ve Tween 40'tan sonra gelmektedir. Zaten sülfametoksazolün salınma hızını en az arttıran yüzey etken madde olarak Tween 60 bulunmuştur. Yüzey gerilim sonuçları da bu bulgumuzu doğrulamaktadır.



Etken madde olarak seçilen sülfametoksazolün kristal şeklinin Polimorf I olduğunun belirlenmesinden sonra Avicel pH 101 , magnezyum stearat ve Aerosil R 972'yi yardımcı madde olarak içeren tablet ana formülü geliştirilmiştir. Ana formülü geliştirirken, yardımcı maddelerin oranlarını belirlemede tozların akış özelliklerinden yararlanılmıştır. Bu amaçla yığın açısından başka akış zamanı (t) ve sıkışabilirlik ( $V_{10} - V_{500}$ ) değerleri saptanmıştır. Ayrıca küme dansiteleri de bulunmuştur. Bu değerlere bakarak bir tablet için ana formül 0.100g sülfametoksazol, 0.400g Avicel pH 101, 0.01 (% 2) magnezyum stearat ve 0.002g (% 0.5) Aerosil R 972 olarak bulunmuş ve bir tablet için saptanan bu ağırlık ve seçilen 6 kg sertlik deneyler boyunca tüm formüllerde sabit tutulmuştur.

Ayrıca değişik tipteki yüzey etken maddeler ana formüle sabit oranda (% 1) konarak direkt basımla hazırlanan tabletlerin in vitro çözünme hızı tayinleri yapılmış, tablettten etken madde salınma hızını en çok, orta ve en az etkileyen yüzey etken maddeler sırasıyla Melanol CL 30, Tween 40 ve Tween 60 olarak saptanmıştır.

Daha sonra etken madde salınmasını en çok, orta ve en az olarak etkileyen yüzey etken maddelerin değişik konsantrasyonları denenmiş ve yüzey gerilimine etkileri araştırılmıştır.

Sonuç olarak sülfametoksazolün direkt basımla hazırlanan formülasyonunda etken maddenin salınmasında en etkili ve en az toksisiteli yüzey etken madde olarak Melanol CL 30'un % 1 oranında kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır.

Ö Z E T

Bu çalışma sülfametoksazol tabletlerinden bu maddenin salınması üzerine yüzey etken maddelerin etkilerini araştırmak ve en iyi formülü saptamak üzere planlanmıştır.

Birinci safhada sülfametoksazolün polimorfik tipi erime derecesi, infra red ve diferansiyel termal analiz yöntemleri ile yapılmıştır. Bunu takiben içinde Avicel pH 101, magnezyum stearat ve Aerosil R 972 yardımcı maddeleri taşıyan karışımın en iyi akış özelliklerini gösteren formülü, onun yığın açısı ( $\alpha$ ), akış zamanı (t) sıkışabilirlik ( $V_{10} - V_{500}$ ) ve küme dansitesi tayinleri yoluyla bulunmuştur. Elde edilen ana formüllerden 4 - 5 - 6 kg sertlikte tabletler hazırlanmış, sonra da çalışılmasına karar verilen tabletlerin ağırlıkları 0.51g'da ve sertlikleri de 6 kg'da sabit tutulmuştur. Bu formül üzerine değişik yüzey etken maddelerin asetondaki % 1'lik çözeltisi halinde püskürtülmüş, karışımların direkt basımla tabletleri hazırlanmıştır. En çok salınma gösteren yüzey etken madde yanında orta ve en az etkili yüzey etken maddelerin salınma hızına ne yönde etkili oldukları araştırılmıştır. Bu 3 tip yüzey etken maddenin değişik konsantrasyonlarının salınma hızı üzerine etkileri ve çözünmeden sonra yüzey gerilimini ne şekilde etkiledikleri de araştırılmıştır.

Çalışmalar sonunda değişik yüzey etken maddeli formüllerden sülfametoksazolün t %50 değerleri, kırılganlıkları, sertlikleri karşılaştırılmıştır. En uygun sülfametoksazol tablet formülasyonunun 6 kg sertlikte, Melanol CL 30'un % 1 oranında kullanılması ile hazırlanabileceği sonucuna varılmıştır.

S U M M A R Y

This investigation was planned to study the influence of surface active agents on the release of sulfamethoxazole from tablets and to prepare the best tablet formulation.

The polymorphic form of sulfamethoxazole was determined by melting point, infra-red spektrophotometry and differential thermal analysis methods. The mixtures containing Avicel pH 101, magnesium stearate and Aerosil R 972 as excipients were prepared. The formula which shows the best flow properties were defined from the repose angle ( $\alpha$ ), time of flow ( $t$ ), volume after consolidation ( $V_{10} - V_{500}$ ) and bulk density experiments. Tablets with 4 - 5 - 6 kg hardness were prepared with the developed formula and in the preceding experiments the weight and hardness were kept constant as 0.51 gram and 6 kg, respectively. Tablets were prepared by direct compression after spraying 1% solution of different surface active agents in acetone.

The influence of the best, optimum and least effective surface active agents on the release rate were investigated. The effect of different concentrations of these three types of surface active agents on dissolution rate and their effect on surface tension after dissolving were also observed.

$t_{50}$  values, friability and hardness of sulfamethoxazole formulations containing different surface active agents were evaluated. It was concluded that the best sulfamethoxazole tablet formulation would be prepared by using 1% Melanol CL 30 and having 6 kg hardness.

KAYNAKLAR

1. Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. Baskı, Mack Publishing Comp., Easton, 1980.
2. İzgü, E., Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji, I, Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları No: 52, Ankara, 1979.
3. Polderman, J.: Formulation and Preparation of Dosage Forms, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam-Newyork-Oxford, 1977.
4. Carstensen, J.T.: Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms, Wiley-Interscience Pub., New York - London - Sydney - Toronto, 1977.
5. Canefe, K.: Amoksisilin Trihidrat Tabletlerinin Formülasyon Parametreleri, Stabilite Kinetiği ve Çözünme Hızı Kinetiği ile İlgili Çalışmalar, (Doçentlik Tezi) A.Ü., Ecz. Fak., Ankara, 1980.
6. Nyqvist, H., Lundgren, P., Nyström, C., Wadsten, T.: Studies on the physical properties of tablets and tablet excipients. I., Acta Pharm. Suecica, 15, 150 (1978).
7. Devise, B., Delacourte-Thibaut, A., Guyot, J.C., Traisnel, M.: Mise au point d'une technique d'étude simplifiée de l'écoulement des poudres destinées à la compression, Pharm. Acta Helv., 50, 432 (1975).
8. Ahmed, M., Enever, R.P.: The influence of magnesium stearate on physical properties and biological availability of sulphadiazine tablet formulations, Pharm. Acta Helv., 53 358 (1978).
9. Iranloye, T.A., Parrott, E.L.: Effects of compression force, particle size and lubricants on dissolution rate, J. Pharm. Sci., 67, 535 (1978).
10. Noyes, A., Whitney, W.: The rate of solution of solid substances in their own solutions, J. Amer. Chem. Soc., 19, 930 (1897).

11. Bouché, R., Brughmans, M.D.: Le Polymorphisme des substances organiques médicamenteuses, J.Pharm. Belg., 32, 23 (1977).
12. Aguiar, J.A., Zelmer, J.E.: Dissolution behaviour of polymorphs of chloramphenical palmitate and mefenemic acid, J.Pharm. Sci., 58, 983 (1969).
13. Higuchi, W.I., Bernardo, P.D., Mehta, S.C.: Polymorphism and drug availability. II. Dissolution rate behaviour of the polymorphic forms of sulfathiazole and methylprednisolone, J.Pharm. Sci., 56, 200 (1967).
14. Wurster, D.E., Taylor, P.W.: Dissolution kinetics of certain crystalline forms of prednisolone, J.Pharm. Sci., 54, 670 (1965).
15. Yang, S.S., Guillory, J.K.: Polymorphism in sulfonamides, J.Parm. Sci., 61, 26 (1972).
16. Gönül, N.: Sülfametoksazolün Değişik Kristal Şekillerinin (Polimorflarının) Çözünme Kinetiğinin İncelenmesi, A.Ü., Ecz. Fak., (Doçentlik Tezi) Ankara, 1977.
17. Remington's Pharmaceutical Sciences, 14. Baskı, Mack Publishing Comp., Easton, 1970.
18. Fox, C.D., Richman, M.D., Reier, G.E., Shangraw, R.: Microcrystalline cellulose in tableting, Drug Cosmetic Ind., 92, 161 (1963).
19. Baichwal, M.R., Gupte, A.J.: Evaluation of microcrystalline cellulose prepared from absorbent cotton as an excipient in tablet formulations, Ind. J.Pharm., 37, 81 (1975).
20. Bolhuis, G.K., Lerk, C.F.: Comparative evaluation of excipients for direct compression, I., Pharm. Weekblad, 108, 469 (1973).
21. Lerk, C.F., Bolhuis, G.K., DeBoer, A.H.: Comparative evaluation of excipients for direct compression. II., Pharm. Weekblad., 109, 945 (1974).

22. Reier, G.E., Shangraw, R.F.: Microcrystalline cellulose in tableting, J.Pharm. Sci., 55, 510 (1966).
23. Lamberson, R.L., Raynor, G.E.: Tableting properties of microcrystalline cellulose, Mfg. Chem. and Aerosol News, 47, 55 (1976).
24. Gissinger, D., Stamm, A.: A comparative evaluation of the properties of some tablet disintegrants, Drug Dev. and Ind. Pharm., 6, 511 (1980).
25. Sixmith, D.: The properties of tablets containing, microcrystalline cellulose, J.Pharm. Pharmac., 29, 82 (1977).
26. Münzel, K., Kagi, W.: Die beurteilung von gleitmetteln zur tabletten fabrikation, Pharm. Acta Helv., 29, 53 (1954).
27. Güven, K.C.: İlaç Teknolojisi, Katı Preparatolar, Cilt II, Hüsnütabiat Matbaası, İstanbul, 1979.
28. Jones, T.M.: The influence of excipients on the design and manufacture of tablets and capsules, Drug and Cosmetic. Ind., 126, 40 (1979).
29. İzgü, E., Genel ve Endüstriyel Farmasi, II, Ayyıldız Matbaası A.Ş., Ankara 1974.
30. Jones, T.M.: The effect of glidant addition on the flowability of bulk particulate solids, J.Soc. Cosmet. Chem., 21, 483 (1970).
31. Lindberg, N.O.: Evaluation of some tablet lubricants, Acta Pharm Suecica, 9, 207 (1972).
32. Gold, G., Palermo, B.T.: Hopper flow electrostatics of tableting material. II. Tablet Lubricants, J.Pharm. Sci., 54, 1517 (1965).
33. Gold, G., Duvall, R.N., Palermo, B.T., Slater, J.G.: Powder flow studies. II. Effect of glidants on flow rate and angle of repose, J.Pharm. Sci., 55, 1291 (1966).

34. Finholt, P., Pedersen, R.H., Solvang, S., Wold, K.: Effect of different factors on dissolution rate of drugs from powders, granules and tablets, II., *Medd. Nor. Farm. Selsk.*, 28, 238 (1966).
35. Khan, K.A., Rhodes, C.T.: Compressional properties of some directly compressed formulations containing dibasic calcium phosphate dihydrate, *Pharm. Acta Helv.*, 52, 222 (1977).
36. Degussa (Aerosil), Technical Bulletin Pigments-Aerosil in Pharmaceuticals and Cosmetics, No: 49, Frankfurt.
37. Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
38. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XVIII), 18. Baskı, Mack Printing Comp., Easton, 1970.
39. British Pharmacopeia 1973 (B.P. 1973), University of Printing House, Cambridge, 1973.
40. Brook, D.B., Marshall, K.: Crushing strength of compressed tablets. I. Comparison of testers, *J.Pharm. Sci.*, 57, 481 (1968).
41. Goodhard, F.W., Draper, J.R., Dancz, D., Ninger, F.C.: Evaluation of tablet breaking strength testers, *J.Pharm. Sci.*, 62, 297 (1973).
42. Rees, J.E., Shotton, E.: Some observations on the ageing of sodium chloride compacts, *J.Pharm. Pharmac.*, 22, 17S (1970).
43. Shafer, E.G.E., Wollish, E.G., Engel, C.E.: The Roche friabilator, *J.Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 45, 114 (1956).
44. Wagner, J.G.: Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics, I. Baskı, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Illinois, 1971.
45. The National Formulary (N.F.XIII), 13. Baskı, Mack Printing Comp., Easton, 1970.

46. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XIX), 19. Baskı, Mack Printing Comp., Easton, 1975.
47. The National Formulary (N.F.XIV), 14. Baskı, Mack Printing Comp., Easton, 1975.
48. İzgü, E., Genel ve Endüstriyel Farmasi, I., Ayyıldız Matbaası A.Ş., Ankara, 1973.
49. Nernst, W., Brünner, E.,: Theorie der Reaktionsgeschwindigkeit in Heterogenen Systemen, Zeit. Phys. Chem., 47, 52 (1904).
50. Hixson, A.W., Crowell, J.H.: Dependence of reaction velocity upon surface and agitation, Ind. and Eng. Chem., 23, 923 (1931).
51. Parrott, E.L., Wurster, D.E., Higuchi, T.: Investigation of drug release from solids. I. Some factors influencing the dissolution rate, J.Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 44, 269 (1955).
52. Dankwerts, P.V.: Significance of liquid-film coefficients in gas absorption, Ind. Eng. Chem., 43, 1460 (1951).
53. Johnson, A.I., Huang, C.J.: Mass transfer studies in an agitated vessel, A.I.Ch.E.J., 2, 412 (1976).
54. Langenbucher, F.: In vitro assessment of dissolution kinetics: description and evaluation of a column-type method, J.Pharm. Sci., 58, 1265 (1969).
55. Tingstad, J.E., Riegelman, S.,: Dissolution rate studies. I: Design and evaluation of a continuous flow apparatus, J.Pharm. Sci., 59, 692 (1970).
56. Tingstad, J., Gropper, E., Lachman L., Shami, E.: Dissolution rate studies II: Modified column apparatus and its use in evaluating isosorbide dinitrate tablets, J.Pharm. Sci., 61, 1985 (1972).



57. Tingstad, J., Gropper, E., Lachman, L., Shami, E.: Dissolution rate studies III: Effect of type and intensity of agitation on dissolution rate, *J.Pharm. Sci.*, 62, 293 (1973).
58. Tingstad, J.E., Dudziński, J., Lachman, L., Shami, E.: Dissolution rate studies IV: Solvent flow patterns in a column-type apparatus, *J.Pharm. Sci.*, 62, 1527 (1973).
59. Ağabeyoğlu, İ.: Sürekli Etkili Sülfametizol Preparatının Biyofarmasötik Açıdan Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi., (Doçentlik Tezi), A.Ü., Ecz. Fak., 1978.
60. 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).
61. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 2. Baskı, Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.
62. Bates, T.R.: Dissolution characteristics of reserpine-polyvinyl pyrrolidone co-precipitates, *J.Pharm. Pharmacol.*, 21, 710 (1969).
63. Gibaldi, M., Feldman, S., Weiner, N.D.: Hydrodynamic and diffusional considerations in assessing the effects of surface active agents on the dissolution rate of drugs, *Chem. Pharm. Bull.*, 18, 715 (1970).
64. Jacob, J.T., Plein, E.M.: Factors affecting dissolution rates of medicaments from tablets. II. Effect of binder concentration, tablet hardness and storage conditions on the dissolution rate of phenobarbital from tablets, *J.Pharm. Sci.*, 57, 802 (1968).
65. Finholt, P., Solvang, S.: Dissolution kinetics of drugs in human gastric juice - The role of surface tension: *J.Pharm. Sci.*, 57, 1322 (1968).

66. Parrott, E.L., Sharma, V.K.: Dissolution kinetics of benzoic acid in high concentrations of surface active agents, *J.Pharm. Sci.*, 56, 1341 (1967).
67. Elworthy, P.H., Lipscomb, F.J.: The effect of some non-ionic surfactants and a polyoxyethylene glycol on the dissolution rate of griseofulvin, *J.Pharm. Pharmac.*, 20, 923 (1968).
68. Florence, A.T.: Simultaneous determination of the effect of a nonionic surfactant on the dissolution rate and biological activity of tablets of chlorpromazine hydrochloride, *J.Pharm. Pharmac.*, 22, 265 (1970).
69. Swarbrick, J.: *Current Concepts in the Pharmaceutical Sciences: Biopharmaceutics*, Lea and Febiger, Philadelphia, 1970.
70. Hersey, J.A.: Methods available for the determination of in vitro dissolution rate, *Mfg. Chem. and Aerosol News*, 40, 32 (1969).
71. Nelson, E.: Comparative dissolution rates of weak acids and their sodium salts; dissolution rate of mixtures of weak acids and tribasic sodium phosphate, *J.Amer.Pharm. Assoc., Sci., Ed.*, 47, 297 (1958).
72. Levy, G.: Effect of certain tablet formulation factors on dissolution rate of the active ingredient. I. Importance of using appropriate agitation intensities for invitro dissolution rate measurements to reflect in vivo conditions. *J.Pharm. Sci.*, 52, 1039 (1963).
73. Levy, G., Hayes, B.A.: Physicochemical basis of the buffered acetylsalicylic acid controversy, *New Eng. J.Med.*, 262, 1053 (1960).
74. Levy, G., Sahli, B.A.: Comparison of the gastrointestinal absorption of aluminium acetyl salicylate and acetylsalicylic acid in man, *J.Pharm. Sci.*, 51, 58 (1962).

75. Levy, G., Tanski, W., Jr.: Precision apparatus for dissolution rate determinations, *J.Pharm. Sci.*, 53, 679 (1964).
76. Wood, J.H., Syarto, J.E., Letterman, H.: Improved holder for intrinsic dissolution rates studies, *J.Pharm. Sci.*, 54, 1068 (1965).
77. Souder, J.C., Ellenbogen, W.C.: Laboratory control of dextro - amphetamine sulfate sustained release capsules, *Drug standarts*, 26, 77 (1958).
78. Gibaldi, M., Weintraub, H.: Quantitative correlation of absorption and invitro dissolution kinetics of aspirin from several dosage forms, *J.Pharm. Sci.*, 59, 725 (1970).
79. Searl, R.O., Pernarowski, M.: The biopharmaceutical properties of solid dosage forms. I. An evaluation of 23 brands of phenylbutazone tablets, *Canad. Med. Ass. J.*, 96, 1513 (1967).
80. Mattok, G.L., McGilveray, I.J., Hossie, R.D.: Technical problems of the USP/NF dissolution test, *J.Pharm. Sci.*, 61, 460 (1972).
81. Khan, K.A., Rhodes, C.T.: A limitation of the fine mesh basket in dissolution apparatus for tablets, *Can.J.Pharm. Sci.*, 8, 29 (1973)
82. Shah, A.C., Peot, C.B., Ochs, J.F.: Design and evaluation of a rotating filter-stationary basket invitro dissolution test appratus. I. Fixed fluid volume system, *J.Pharm. Sci.*, 62, 671 (1973).
83. Cook, D., Chang, H.S., Mainville, C.A.: The dissolution rates of hydrochlorotiazide tablets, *Can.J.Pharm. Sci.*, 1, 69 (1966).
84. Calesnick, B., Katchen, B., Black, J.: Importance of dissolution rates in producing effecting diazoxide blood levels in man, *J.Pharm. Sci.*, 54, 1277 (1965).

85. Hersey, J.A., Barzilay, R.B.: Dissolution rates of sparingly soluble tablets, *J.Pharm. Pharmac.*, 21, 65 (1969).
86. Marlowe, E., Shangraw, R.F.: Dissolution of sodium salicylate from tablet matrices prepared by wet granulation and direct compression, *J.Pharm. Sci.*, 56, 498 (1967).
87. Edmundson, I.C., Lees, K.A.: A method for determining the solution rate of fine particles, *J.Pharm. Pharmac.*, 17, 193 (1965).
88. Groves, M.J., Alkan, M.H.: Column methods-the best way of evaluating drug dissolution, *Mfg. Chem. and Aerosol News*, 46, 37 (1975).
89. Baun, D.C., Walker, G.C.: Apparatus for determining the rate of drug release from solid dosage forms, *J.Pharm. Sci.*, 58, 611 (1969).
90. Marshall, K., Brook, D.B.: A simplified dissolution rate apparatus, *J.Pharm. Pharmac.*, 21, 790 (1969).
91. McClintock, W.J., Swarbrick, J., Christian, J.E., Banker, G.S.: Nuclear in vitro method of continuously measuring dissolution rates, *J.Pharm. Sci.*, 54, 1782 (1965).
92. Posti, J., Speiser, P.P.: Sink conditions in the flow-through cell during dissolution, *Int. J.Pharm.*, 5, 101 (1980).
93. Gröning, R.: Development and evaluation of dissolution tests using clinical data, *Drug Develop. Ind. Pharm.*, 6, 475 (1980).
94. Wurster, D.E., Taylor, P.W.: Dissolution rates, *J.Pharm. Sci.*, 54, 169 (1965).
95. Levy, G., Jusko, W.: Effect of viscosity on drug absorption *J.Pharm. Sci.*, 54, 219 (1965).
96. Riegelman, S., Crowell, W.J.: The kinetics of rectal absorption *J.Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 47, 115,125,127 (1958).

97. Levy, G.: Effect of particle size on dissolution and gastrointestinal absorption rates of pharmaceuticals, *Amer. J. Pharm.*, 135, 78 (1963).
98. Atkinson, R.M., Bedford, C., Child, K.J., Tomich, E.G.: Effect of particle size on blood griseofulvin-level in man, *Nature*, 193, 588 (1962).
99. Weintraub, H., Gibaldi, M.: Physiologic surface active agents and drug absorption IV: Effect of pre-micellar concentrations of surfactant on dissolution rate, *J.Pharm. Sci.*, 58, 1368 (1969).
100. Nelson, E., Knoechel, E.L., Hamlin, W.E., Wagner, J.G.: Influence of the absorption rate of tolbutamide on the rate of decline of blood sugar levels in normal humans, *J.Pharm. Sci.*, 51, 509 (1962).
101. Anderson, K.W.: Oral absorption of quinalbarbitone and its sodium salt, *Arch. Intern Pharmacodyn.*, 147, 171 (1964).
102. Hamlin, W.E., Nelson, E., Ballard, B.E., Wagner, J.G.: Loss of sensitivity in distinguishing real differences in dissolution rates due to increasing intensity of agitation, *J.Pharm. Sci.*, 51, 432 (1962).
103. Mullins, J.D., Macek, T.J.: Some pharmaceutical properties of novobiosin. *J.Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 49, 245 (1960).
104. Wagner, J.G.: Biopharmaceutics: Absorption aspects, *J.Pharm. Sci.*, 50, 359 (1961).
105. Levy, G.: Effect of dosage form properties on therapeutic efficacy of tolbutamide tablets, *Canad. Med. Ass. J.*, 90, 978 (1964).
106. Morrison, A.B., Campbell, J.A.: Tablet disintegration and physiological availability of drugs, *J.Pharm. Sci.*, 54, 1 (1965).
107. Kuhnert - Brandsatter. M., Wunsch, S.: Polymorphie und mischkristallbildung bei sulfonamiden und verwandten verbindungen I, *Microchim Acta (Wien)*, 6, 1297 (1969).

108. Koizumi, T., Arita, T., Kakemi, K.: Absorption and excretion of drugs. XIX. Some pharmacokinetic aspects of absorption and excretion of sulfonamides. (1). Absorption from rat stomach, Chem. Pharm. Bull., 12, 413 (1964).
109. Singletary, R.O, Jr., Sancilio, F.D.: High performance liquid chromatographic analysis of trimethoprim and sulfamethoxazole in dosage forms, J.Pharm. Sci., 69, 144 (1980).
110. Rodriguez, M.R., Pizzorno, M.T., Albonico, S.M.: NMR determination of trimethoprim and sulfamethoxazole in tablets and powders, J. Pharm. Sci., 66, 121 (1977).
111. Exta Pharmacopeia Martindale, 26. Baski, Pharmaceutical Press, London, 1973.
112. Bunger, V.P., Diller, W., Fuhr, J., Thiemer-Kruger, E.: Vergleichende untersuchungen an neueren sulfanilamiden, Arzneimittel. Forsch., 11, 247 (1961).
113. Thiemer-Kruger, E., Bunger, P.: Kumulation und toxizitat bei falscher dosierung von sulfanilamiden, Arzneimittel- Forschung, 11, 867 (1961).
114. Gibaldi, M., Feldman, S.: Mechanisms of surfactant effects on drug absorption, J.Pharm. Sci., 59, 579 (1970).
115. Gibaldi, M.: Introduction to Biopharmaceutics, Lea and Fabiger, Philadelphia, 1971.
116. Shaw, D.J.: Introduction to colloid and surface chemistry, Butterworths, London, 74, 1966.
117. Oppenheim, R.C.: Surfactants and micelles in pharmaceutical formulation, Aust. J.Pharm. Sci., NS5, 11 (1976).

118. Fuchs, P., Schotty, E., Schenck, G.: Über den einfluß von tensiden auf den tablettiervorgang und die eigenschaften von komprimaten, Pharm. Ind., 32, 390 (1970).
119. Cooper, B.F., Brecht, E.A.: Surfactants in tablets to improve disintegration, J.Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 46, 520 (1957).
120. Wan, S.C.L.: Surfactants in phenacetin tablet formulation, Can. J.Pharm. Sci., 12, 34 (1977).
121. Amirov, B.N., Belozerova, O.P.: Effect of dibasic calcium phosphate and Tween 80 on the disintegration and rate of release of an active substance from tablets, Farmatsiya (Moscow), 22, 18 (1973).
122. Fuchs, P., Schotty, E., Schenck, G.: Effect of surface active agents as lubricants for tablets on the release of active substance from compressed pharmaceutical products, Pharm. Ind., 32, 581 (1970).
123. Krause, D.: Facilitation and safeguarding of the intestinal absorption of G-Strophantin by sodiumlaurylsulphate, Arzneimittel Forschung, 5, 428 (1955).
124. Kozlik, V., Mosinger, B.: The influence of detergents (saponates) in the resorption from the digestive tract of warm-blooded animals II., Pharmazie, 11, 22 (1956).
125. Mezei, M., Sager, R.W., Stewart, W.D., Deruyter, A.L.: Dermatitic effect of nonionic surfactants. I. Gross, microscopic and metabolic changes in rabbit skin treated with nonionic surface-active agents, J.Pharm. Sci., 55, 584 (1966).
126. Nissim, J.A.: Action of some surface-active compounds on the gastro-intestinal mucosa, Nature, 187, 305 (1960).

127. Olson, K.J., Dupree, R.W., Plomer, E.T., Rowe, W.K.: Toxicological properties of several commercially available surfactants, *J.Soc. Cosm. Chem.*, 13, 469, (1962).
128. Fitzhugh, O.G., Nelson, A.A.: Chronic oral toxicities of surface-active agents, *J.Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.*, 37, 29 (1948).
129. Fitzhugh, O.G., Bourke, A.R., Nelson, A.A., Frawley, J.P.: Chronic oral toxicities of four stearic acid emulsifiers, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1, 315 (1959).
130. Graham, W.D., Teed, H., Grice, H.C.: Chronic toxicity of bread additives to rats, *J.Pharm. Pharmac.*, 6, 534 (1954).
131. Graham, W.D., Grice, H.C.: Chronic toxicity of bread additives to rats, Part II., *J.Pharm. Pharmac.*, 7, 126 (1955).
132. Harris, R.S., Sherman, H., Jetter, W.W.: Nutritional and pathological effects of sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan monolaurate, polyoxyethylene monolaurate and polyoxyethylene monostearate when fed to rats, *Arch. Biochem. Biophys.*, 34, 249 (1951).
133. Harris, R.S., Sherman, H., Jetter, W.W.: Nutritional and pathological effects of sorbitan monolaurate, polyoxyethylene sorbitan monolaurate and polyoxyethylene monolaurate when fed to hamsters, *Arch. Biochem. Biophys.*, 34, 259 (1951).
134. Eagle, E., Poling, C.E.: The oral toxicity and pathology of polyoxyethylene derivatives in rats and hamsters, *Food Res.*, 21, 348 (1957).
135. Poling, C.E., Eagle, E., Rice, E.E.: Effects of feeding polyoxyethylene preparations to rats and hamsters, *Food Res.*, 21, 337 (1957).



136. Stoklosa, M.J., Ohmart, L.M.: Sorbitans, solve Rx incompatibilities, J.Amer. Pharm. Assoc., Prac. Ed., 12, 23 (1951).
137. Culver, P.J., Wilcox, C.S., Jones, C.M., Rose, R.S., Jr.: Intermediary metabolism of certain polyoxyethylene derivatives in man. I. Recovery of the polyoxyethylene moiety from urine and feces, following ingestion of polyoxyethylene (20) sorbitan monooleate and of polyoxyethylene (40) monostearate, J. Pharmacol., 103, 377 (1951).
138. Clarke, E.G.C., Humpreys, D.J.: A note on the identification of sulphonamides by thin-layer chromatography, J.Pharm. Pharmac., 22, 845 (1970).
139. Clarke, E.G.C.: Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London and Beccles, 1969.
140. Wan, S.C.L., Lee, P.F.S.: CMC of polysorbates, J.Pharm. Sci., 63, 136 (1974).
141. Choteau, J., Davidovics, G., Defretin, J.P.: Etude spectroscopique infrarouge de quelques sulfamidés à longue durée d'action, Ann. Pharm. Fr., 21, 487 (1963).
142. Pilpel, N.: The flow properties of magnesia, J.Pharm. Pharmac., 16, 705 (1964).
143. Nelson, E.: Measurement of the repose angle of a tablet granulation, J.Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 44, 435 (1955).
144. Strickland, W.A., Nelson, E., Busse, L.W., Higuchi, T.: The physics of tablet compression. IX. Fundamental aspects of tablet lubrication, J.Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 45, 51 (1956).
145. Ho, R., Bagster, D.F., Crooks, M.J.: Flow studies on directly compressible tablet vehicles, Drug Dev. Ind. Pharm., 3, 475 (1977).

146. Duchene, M.D., Djiane, A., Puisieux, F.: Etude des comprimés, III. Influence de surfactifs non ioniques à liason ester sur les qualités de grains, et de comprimés de sulfanilamide, Ann. Pharm. Fr., 28, 289 (1970).
147. Duchene, A., Puisieux, F., Hir, A.L.: Etude des comprimés. I. Influence de la granulométrie et de la présence de surfactifs non ioniques à liason éther sur les qualités de grains et de comprimés de sulfanilamide, Ann. Pharm. Fr., 27, 309 (1969).
148. Seitz, J.A., Flessland, G.M.: Evaluation of the physical properties of compressed tablets. I., Tablet hardness and friability, J.Pharm. Sci., 54, 1353 (1965).
149. Sprowls, J.B., Prescription Pharmacy, 2. Baski, J.B.Lippincott Comp., Philedelphia Toronto, 1970.
150. Taylor, P.W., Wurster, W.E.: Dissolution kinetics of certain crystalline forms of prednisolone. II., J.Pharm. Sci., 54, 1654 (1965).
151. Saleh, A.H.K., Zeinab, E.G.: Effect of some surfactants on the solubility and dissolution rate of clioquinol and di-iodohydroxyquinoline, J.Pharm. Pharmac., 29 21P (1977).
152. Shihab, F.A., Ebian, A.R., Mustafa, R.M.: Effect of polyethyleneglycol, sodium lauryl sulfate and polysorbate-80 on the solubility of furosemide, Int. J.Pharm., 4, 13 (1979).
153. McDonald, C.: The effect of change of solvent on the critical micelle concentration of a nonionic surfactant, J.Pharm. Pharmac., 22, 148 (1970).

