

Bilimsel Arařtırmalar

Türkiye İlaç Piyasasında Bulunan Meprobamat Tabletleri Üzerinde Araştırmalar I. Kalite Kontrolleri

Gül AKSOY(*)

H. Süheyla KAŞ(**)

A. Atilla HINCAL(**)

Özet: Trankilizan etkisi nedeniyle kullanılmaya başlanan ilk ilaçlar arasında bulunan meprobamatın Türkiye ilaç piyasasında, değişik firmalarca pazarlanmış, farklı formülasyonlarda tabletleri mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı, tablet şeklindeki bu preparatların, T.F. 1974'e ve farmasötik standartlara uygunluğunun saptanması için kalite kontrollerinin; çap-kalınlık, ağırlık sapması, ufalanma-aşınma, sertlik ve dağılma zamanı kontrollerinin yapılması ve piyasada mevcut en uygun formülasyonların saptanmasıdır.

Çalışılan preparatlardan T1A, T4A ve T4B kodlu olanların sonuçlarının uygun oldukları tesbit edilmiştir. Firmalardan sağlanan formülasyonlar ve granülasyon yöntemlerinin ışığı altında sonuçlarda uygun ve uygun olmayan hususlar değerlendirilmiş ve tartışılmıştır.

(*) G.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
Etiler - ANKARA

(**) H.Ü. Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı,
Hacettepe - ANKARA

**INVESTIGATION ON MEPROBAMATE TABLETS PRESENT IN
TURKISH DRUG MARKET
I. QUALITY CONTROLS**

Summary : Meprobamat, which is a drug used for its tranquilizer effect, has different tablet formulations in Turkish Drug Market, marketed by various pharmaceutical firms.

The purpose of this investigation is to make quality control experiments, diameter-thickness, weight deviation, hardness, friability and disintegration time and to find the best formulations among the ones in drug market.

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

Key Words : Meprobamat tablets, Quality control experiments, Turkish Drug Market.

GİRİŞ

Meprobamat, kapalı formülü $C_9H_{18}N_2O_4$ olan 2. metil-2-n-propil-1,3, propandiol dikarbamat yapısında bir maddedir.

Trankilizan etkiye sahip olan ilaçlar içinde ilk kullanılanlardan birisi olan meprobamatın Türkiye ilaç piyasasında değişik firmalarca pazarlanmış farklı formülasyonlar halinde tabletleri mevcuttur.

Bu çalışmanın amacı piyasada mevcut tablet şeklindeki bu meprobamat preparatlarının T.F. 1974 (1) ve farmasötik standartlara uygunluğunun tesbiti için çap-kalınlık, ağırlık sapması, sertlik, ufalanma-aşınma, dağılma zamanı gibi kalite kontrollerinin yapılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Türkiye ilaç piyasasından toplanan ve araştırmada kullanılan tablet tipi müstahzarlar ve içerdikleri etken madde miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Piyasadan sağlanan meprobamat tabletlerinde etken maddenin ince tabaka kromatografisi ile teşhisi ve miktar tayini ile tabletlerin fiziksel kontrolleri aşağıda anlatıldıkları gibi yapılmıştır.

Meprobamatın İnce Tabaka Kromatografisi İle Teşhisi :

İki ayrı solvan sistemi teşhis amacıyla kullanılmıştır. Birinci çözücü sistemi toluen-aseton (1:1) dir. Toz edilmiş tabletler 95°lik alkolde ekstraksiyona tabi tutulmuş 10 µl ekstrakt Silikajel GF kaplı

Tablo 1. Çalışılan meprobamat tabletlerinin formülasyonu ve granülasyon yöntemleri

Kod no	Preparatın Terkibi	Granülasyon Yöntemi	Etken Madde(mg) miktarı	Seri no
T1A	Meprobamat Metil selüloz USP % 6.75 Magnezyum stearat % 2.70 Nişasta % 7.12	KURU Granülasyon	Meprobamat 400	9L 27241
T2A	Meprobamat Metil selüloz 400 % 6.87 Magnezyum stearat % 2.70 Nişasta % 7.08	YAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	1686
T3A	Meprobamat Sıvı parafin Etanol Mısır nişastası Aerosil Talk % 2.36 Magnezyum stearat % 1.77	YAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	17
T4A	Meprobamat Laktoz % 13.15 Buğday nişastası % 14.03 Stearik asit % 2.63	YAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	4001
T4B			Meprobamat 400	S 5013
T5A	Meprobamat Laktoz % 6.33 Nişasta % 18.10 Talk % 1.81 Jelatin % 0.45	YAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	91 189
T5B	Magnezyum stearat % 0.72 Aerosil % 0.12		Meprobamat 400	138 10
T6A	Meprobamat % 10 PVP % 1.6 Amidon % 12.48 Talk % 5.12	YAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	00502
T6B	Magnezyum stearat % 0.8		Meprobamat 400	1006

plaklara uygulandıktan sonra meprobamat standardına (Carlo-Erba) karşı toluen-aseton (1:1) çözücü sisteminde 20°C sıcaklıkta sürüklenmiştir. Sonra reaktif püskürtülerek renk reaksiyonundan meprobamat tesbit edilmiştir. Kullanılan ikinci çözücü sistemi ise etil asetat'tır.

Meprobamatın Miktar Tayini :

Preparatlarında meprobamat miktar tayini, U.S.P XX(2) de verilen yöntem modifiye edilerek ve her bir preparat için 6 tablet kullanılarak yapılmıştır.

Tartılan tablet toz edilmiş ve 50 mg meprobamata eşdeğer miktarda toz 250 ml'lik bir balon jöjeye aktarılarak distile su ile tamamlanmış ve çalkalandıktan sonra süzülümüştür. Süzüntünün 1 ml'si 50 ml'lik balon jöjeye aktarılarak üzerine 2 ml klorlanmış çözeltili ilave edilmiş, hafifçe karıştırıldıktan sonra 20 dakika bekletilmiştir. Bu sürenin sonunda balon jöjeye 2 ml asitlendirilmiş fenol çözeltisi ilave edilerek karıştırılmış ve 5 dakika daha bekletilmiştir. Sürenin sonunda % 1 potasyum iyodür çözeltisi ilave

edilerek absolu alkol ile 50 ml'ye tamamlanmış, 30 dakika bekletilmiş ve 358 nm'de köre karşı absorbansları okunmuştur. Tablet yerine doğrudan 1 ml distile su alınarak aynı işlemler uygulanmış ve ele geçen çözelti kör olarak kullanılmıştır. Standart eğri yardımı ile (Şekil 1) tabletlerdeki meprobamat miktarı hesaplanmıştır.

Meprobamat Tabletlerinde Yapılan Fiziksel Kontroller:

Bütün kontroller her müstahzardan 10 tablet alınarak yapılmıştır.

a) Çap-kalınlık kontrolü: B.P. 1973 de verilen yonteme göre yapılmıştır(3).

b) Ufalanma - Aşınma Kontrolü: 10 adet tablet tam olarak tartılmış, Roche friabilatör'e konmuştur. 4 dakika (100 devir) çalıştırdıktan sonra alet durdurulmuş ve tabletler tartılarak aradaki ağırlık farkı bulunmuştur.

c) Ağırlık Sapması Kontrolü: T.F. 1974'de verilen yonteme göre yapılmıştır.

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

e) Dağılma Kontrolü: T.F. 1974'de kayıtlı yonteme göre yapılmıştır.

BULGULAR

Teshisi : Meprobamat içeren tabletlerin İTK ile incelenmesi sonucu standart meprobamat'ın sahip olduğu R_f değerini gösterdikleri görülmüş ve herhangi bir parçalanma ürünü tesbit edilememiştir.

Miktar Tayini: Tabletlerde tayin edilen meprobamat miktarları Tablo 2'de verilmiştir.

Çap Kalınlık Kontrolü : Her müstahzara ait çap-kalınlık kontrolü sonuçları Tablo 3'de verilmiştir. Yapılan tüm ölçümlerde çap ve kalınlığa ait sapma değerleri sıfır bulunduğundan gösterilmemiştir.

Ufalanma - Aşınma Kontrolü : Ufalanma - aşınma kontrolü sonuçları Tablo 3'de verilmiştir.

Ağırlık Sapması Kontrolü : Her müstahzara ait sertlik kontrolü Tablo 4'de verilmiştir.

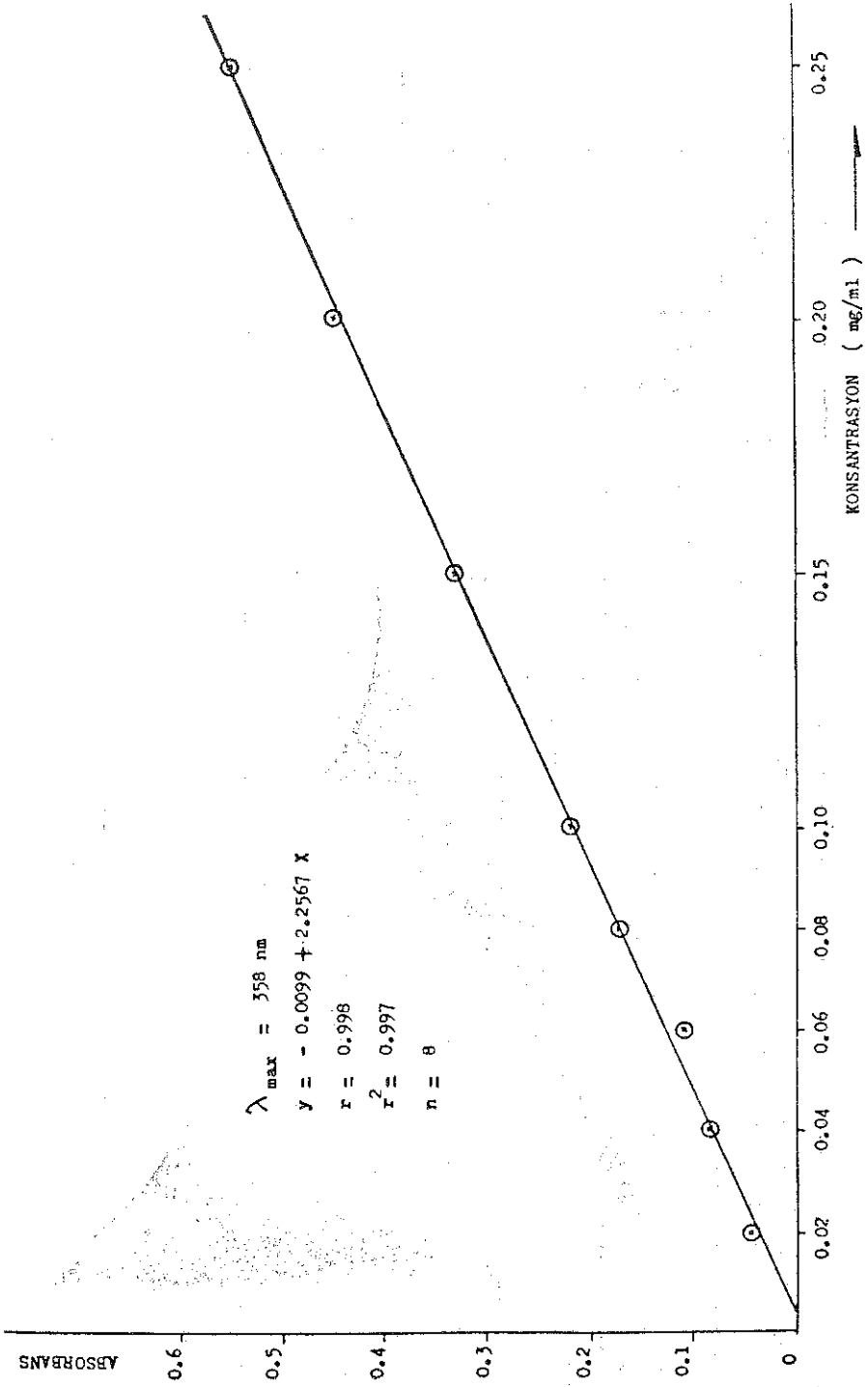
Sertlik Kontrolü : Her müstahzara ait sertlik kontrolü sonuçları Tablo 4'de verilmiştir.

Dağılma Zamanı Kontrolü : Dağılma zamanı kontrolü sonuçları Tablo 4'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Katı veya yarı katı bir ilaç şeklinin taşıdığı etken maddeyi farmakopelerdeki kayıtlı sürede vermesi, beklenen etkinin en iyi bir şekilde sağlanması için gerekli faktörlerin başında gelir.

Meprobamat tabletlerinde etken madde miktarının, etiketteki



Şekil 1. Meprobamat standart eğrisi

Tablo 2. Tabletlerde meprobamat miktar tayini bulguları

Kod no	Ambalaj üzerinde kayıtlı miktar (mg)	Tayin sonucu bulunan ortalama miktar (mg)	S (+)	S_x^- (\pm)	V_K	Tayin sonucu bulunan % meprobamat
T1A	400	395.47	38.809	15.84	9.81	98.86
T2A	400	397.27	27.968	11.41	7.04	99.31
T3A	400	403.89	23.168	9.45	5,73	100.97
T4A	400	383.80	35,77	14.60	9.32	95.95
T4B	400	401.45	19.26	7.86	4.79	100.45
T5A	400	408.17	19.53	7.97	4.78	102.04
T5B	400	401.67	12.07	4.92	3.00	100.41
T6A	400	399.61	11.25	4.59	2.81	99.90
T6B	400	399.54	7.21	2.94	1.81	99.38

S = Standart sapma

 S_x^- = Standart Hata
$$V_K = \text{Varyasyon Katsayısı} = \frac{\text{Standart Sapma}}{\text{Ortalama}} \times 100$$

Tablo 3. Tabletlerde ap-kalınlık, yüzey alanı ve ufalanma-aşımmaya ait bulgular

Kod no	çap (cm)	Kalınlık (cm)	ap/Kalınlık	Yüzey Alan (cm ²)	(%)
T1A	1,115	0,440	2,5340	3,4941	0,554
T2A	1,030	0,570	1,8070	3,5108	1,396
T3A	1,200	0,440	2,7272	3,9207	1,212
T4A	1,320	0,370	3,5675	4,2713	0,296
T4B	1,320	0,370	3,5675	4,2713	0,508
T5A	1,280	0,400	3,2000	4,1820	1,255
T5B	1,280	0,380	3,3684	4,1016	1,440
T6A	1,280	0,350	3,6571	3,9810	0,417
T6B	1,285	0,360	3,5694	4,0470	0,828

Tablo 4. Tabletlerde ağırlık sapması, sertlik kontrolü ve dağılma zamanına ait bulgular

Kod no	Ortalama Ağırlık (g)	V_K	Ortalama Sertlik (kg)	V_K	DAĞILMA ZAMANI (sn)	V_K
T1A	0,4778	1,6456	5.4	16,9725	176.66	2.3109
T2A	0,4737	1,0536	5.48	11,5699	60.66	0.8514
T3A	0,5665	1.2813	3.2	3.2608	30	2.1081
T4A	0.5690	1.9387	6.4	7.5744	120	1.4907
T4B	0.5585	1,7115	5,91	12.4392	60,33	3.4236
T5A	0.5497	3.7847	5,54	4. 1555	60,16	0.6788
T5B	0.5504	3.7505	5,25	15,6492	179,5	2.9845
T6A	0.5212	4.1934	6.9	6.9504	241	0.4545
T6B	0.5192	3.0198	3.83	6.7414	190,33	0.2719

miktarın % 95'inden az, % 105'inden fazla olmaması gerektiği T.F. 1974 (1) ve U.S.P. XX (2) de bildirilmiştir. Üzerinde çalışılan tüm meprobamat tabletlerinin % 95.95 - % 102.04 sınırları içinde meprobamat ihtiva ettikleri tesbit edilmiştir. Bu değerlerin hem T.F. 1974 hem de U.S.P. XX'de belirtilen sınırlar içinde olduğu anlaşılmaktadır.

Farmakopelerde meprobamat tabletinin çap-kalınlık oranı ile ilgili olarak bir kayıt yoktur. Ancak B.P. 1973 (3)'de ne gerekçeyle olduğu bildirilmemiş olmakla birlikte 400 mg meprobamat içeren tabletlerin çapı 11 mm olarak verildiğinden sadece T1A kodlu tabletin 11.15 mm çapı ile bu farmakopeye uygunluk gösterdiği tesbit edilmiştir. Çalışılan diğer tabletlerin çaplarının ise 10.30 mm-13.20 mm arasında değişmekte olduğu bulunmuştur.

Farmakopelerde, tabletlerin kalınlıklarına ait bir kayıt verilmiştir. Ancak King (4), tablet büyüklüğüne bağlı olarak kalınlıkta $\% \pm 5$ 'lik bir sapmanın kabul edilebileceğini bildirmiştir. Piyasadan toplanan meprobamat tabletlerinin kalınlıklarında ise hiç sapma görülmemiştir.

Tabletlerde, çap/kalınlık oranının 4 olması gerektiği Güven (5) tarafından bildirilmiş ise de incelenen meprobamat tabletlerinde bu oranın 1.8-3.6 arasında değişmekte olduğu tesbit edilmiştir. Çap - kalınlık oranının Güven (5)'in bildirdiği sınırların dışında olması halinde sakıncaların ne olduğu konusunda bilimsel bir açıklık yoktur.

Tablet ağırlığının çeşitliği, her zaman her tabletteki etken madde miktarının da eşit olması gerektiğini göstermez. Basım sırasında doldurma hunisinden mühreye eşit olmayan granüle dolması nedeniyle ve granülelerin özelliklerine bağlı olarak tablet ağırlıkları sapabilir. Ancak bu sapma farmakope sınırları içinde kalmalıdır. Yapılan çalışmalar piyasadan sağlanan müstahzarların ağırlıklarının 473 mg-569 mg arasında değiştiğini ve bu tabletlerde tesbit edilen ağırlık sapmalarının farmakope sınırları içinde olduğunu göstermiştir.

Tablet sertliği, tabletin diğer özellikleri ile ilişkili olduğu için önemlidir. Farmakopelerde tablet sertliklerine ait bir kayıt verilmiştir; ancak King(4) klasik tablet sertliğinin en az 4 kg en fazla 7 kg olması gerektiğini bildirmiştir. Tablet sertliğinin az olması tabletlerin taşınması sırasında çabuk ufalanmasına ve aşınmasına neden olmakta, ancak dağılma süresini de kısaltmaktadır. Kabul edilen sınırın üzerinde bir sertliğe sahip tablet, ufalanma-aşınma ve buna bağlı olarak çözünme hızının azalmasına neden olmaktadır (6,7). Çalışmamızda sertlik kontrollerinde; ortalama sertlik, 3.2 kg-6.9 kg arasında değişen değerlerde bulunmuştur. Düşük sertliğe sahip olduğu tesbit edilen T3A, T6B kodlu tabletlerin kapları içinde tozlanmaya uğradıkları görülmüştür.

T4, T5, T6 kodları verilen tabletlerin her birinde iki ayrı T4A; letlerin her birinde iki ayrı T4A;

rinde çalışmıştır. Sertlik dereceleri incelendiğinde; T4A, T4B, T5A, T5B ve T6A kodlu tabletler normal sınırlar içinde sertlik gösterdiği halde, T6B kodlu tabletin istenen sınırın altında bir sertliğe sahip olduğu bulunmuştur. Aynı firmanın farklı serileri arasındaki bu farkın, üretim sırasında uygulanan farklı basınçtan, mühreye tam akma olmaması sonucu mührenin granüle ile tamamen dolmamasından veya ilave edilen kaydırıcının kitleye çok iyi karışmamasından ileri gelmiş olabileceği düşünülmektedir.

Shafer ve arkadaşları (8), tabletlerde ufalanma - aşınma tayini sonucunda % 0.8'den az ağırlık kaybı gösteren tabletlerin «çok iyi» olarak değerlendirileceğini bildirmişlerdir. Genellikle, tabletlerin hazırlanmasında uygulanan kuvvet ne kadar çok olursa, ufalanma - aşınma sonucu kaybın az olması beklenen bir sonuçtur (9). Ancak tablet sertliği ile ufalanma-aşınma arasındaki ilişkiye tablet hazırlanmasında kullanılan granülasyon tekniğinin ve bileşime giren maddelerin farklı fiziksel yapıların da etkisi vardır (10). Yaş granülasyonla hazırlanan tabletlerin daha geç ve zor ufalanıp tozlandığı, kuru granülasyonla hazırlananların ise daha hızlı ufalanma-aşınma gösterdiği bilinmektedir (11).

Çalışmamızda kullanılan T2A, T3A, T5A, T5B, T6B kodlu tabletler kabul edilen sınırın üzerinde bir ufalanma-aşınma verirken, diğer tabletlerin ufalanma-aşınma

miktarlarının % 0.8'den az olduğu bulunmuştur. T3A ve T6B kodlu tabletler en düşük sertliğe sahip olan tabletlerdir ve beklendiği gibi kabul edilen sınırın üzerinde ufalanma-aşınma göstermişlerdir. Buna karşın T2A, T5A ve T5B kodlu tabletler istenen sınırlar içinde sertlik derecelerine sahip oldukları halde beklenenin aksine, ufalanma-aşınmaları % 1'in üzerindedir. T2A kodlu tabletin üretiminde yaş granülasyon yönteminin kullanıldığı preparatın üreticisi olan firma tarafından bildirilmiştir. Yaş granülasyon yöntemiyle üretildiği halde % 1'den fazla ufalanma-aşınma göstermesi, genel teorik bilgilerle çelişir bir durumdur. Ancak tablet sertliği ile ufalanma-aşınma arasındaki ilişkiye, formülasyona giren maddelerin fiziksel yapılarının da etkisinin olduğu gözden uzak tutulmalıdır. T5A ve T5B kodlu tabletlerin sertliği ile ufalanma-aşınma miktarları arasında da bir ilişki kurulamamıştır. % 1'den fazla ufalanma-aşınma vermesinin nedeninin üretiminde kullanılan granülasyon yönteminin olabileceği düşünülebilir. Bu formüllerde ufalanma ve aşınmayı azaltmak için tabletlerin daha yüksek basınçla basılmaları tavsiye edilir.

Tabletlerin in vivo şartlarda dağılımları ile in vitro şartlarda dağılımları aynı olmamakla beraber, dağılıma kontrolü tabletlerin fiziksel özelliklerinin değerlendirilmesinde bir kriter olarak kullanılmaktadır. T.F. 1974 (1) ve U.S.P. XX (2)'ye göre meprobumat tablet-

leri 30 dakika içinde dağılmalıdır. Çalışılan tabletlerin tümünün 5 dakikadan daha az sürelerde dağıldığı bulunmuştur. Mayer ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada da çalışılan meprobam tabletlerin 5 dakika içinde dağıldığı belirtilmiştir ki, bu çalışmanın sonuçları bulgularımızla uyum içindedir (Tablo 4).

Çalışmamızda, 3,2 kg ile en az sertliğe sahip olan T3A kodlu tablet 30 saniyede dağılırken, 6,9 kg ile en yüksek sertliğe sahip T6A kodlu tabletin 241 saniye ile en geç sürede dağıldığı bulunmuştur. Bunlara karşın T6B kodlu tablet 3,83 kg gibi düşük bir sertliğe sahip olduğu halde, en fazla sertliğe sahip olan T6A kodlu tablet ile hemen hemen aynı sürede dağılmaktadır.

Dağılma süresinin tablet sertliği ile ilişkili olduğu; tablet sertliği arttıkça dağılma süresinin uzadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7, 13, 14). Ancak, dağılma zamanına kaydırıcı, bağlayıcı ve dağıtıcı maddelerin yapısının, dağıtıcıların yüzde nem miktarı ve kuruluklarının, üretimde kullanılan granülasyon yönteminin ve teknolojiye kullanılan aparejlerin de etkisi vardır (5,15). Kuru granülasyon ile hazırlanan tabletler, yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan tabletlere göre daha uzun sürede dağılmaktadırlar (7, 16). Diğer taraftan Marlowe ve Shangraw (17) tarafından yapılan çalışmada; sodyum salisilat ve püskürtülerek kurutulmuş laktozdan direkt basınçla hazırlanan tabletler, yaş granülasyon yöntemiyle hazırla-

nan tabletlerden daha kısa dağılma süresi göstermiştir. Seager ve arkadaşları (18) da bağlayıcı maddelerin dağılımındaki değişikliklerin, tabletlerin dağılma sürelerinde önemli farklılıklara neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ayrıca mısır ve patates nişastasının, poroziteyi artırarak sıvının tablet içine penetrasyonunu arttırdığı ve sonuçta dağılma süresinin kısalacağı bildirilmiştir (19-23). Nitekim T3A kodlu tablet, formülasyonunda mısır nişastası içermektedir. Çok kısa sürede dağılmasını, düşük sertliğinden başka mısır nişastası içermesine de bağlayabiliriz.

Bu literatür bilgilerine dayanarak, 5,48 kg sertlik gösteren T2A kodlu tabletin 60,66 saniyede dağılmasını; üretiminde yaş granülasyon yönteminin kullanılmasına bağlamak mümkün gözükmemektedir. İki seri halinde çalışılan tabletlerde; T4A ve T4B tabletlerinin dağılma süreleriyle tablet sertlikleri arasında bir ilişki kurulamamıştır. 6,4 kg sertlik gösteren T4A tableti 120 saniyede, 5,91 kg sertlik gösteren T4B kodlu tablet ise, 60,33 saniyede dağılmaktadır. Aralarındaki bu sertlik farkının, dağılma süresinde bu kadar farklılık yapabileceği düşünülemez. Seriler arasındaki bu farklılığa; kullanılan etken madde ve yardımcı maddelerin fiziksel özelliklerinin aynı olmamasının, veya farklı bekletilme şartlarının da neden olabileceği düşünülmektedir. Aynı şekilde T5A ve T5B kodlu tabletlerin dağılma sürelerinde, tablet sertliği ile bir ilişki kurula-

mamıştır. T6A ve T6B kodlu tabletler çalışılan tüm tabletler içinde en uzun dağılma zamanı gösteren tabletlerdir. T6A kodlu tabletin en yüksek sertliğe sahip olması, en uzun dağılma zamanı vermesine neden olarak gösterilebilir. Fakat T6B kodlu tablet en düşük sertliğe sahip olan tabletlerden birisi olduğu halde en uzun dağılma zamanını vermektedir. Öte yandan bu preparatın üretiminde de yaş granülasyon yöntemi kullanılmıştır. T6A ile T6B kodlu tabletler arasındaki farklılık dağılma zamanını etkileyen faktörün sadece granülasyon yöntemi ve sertlik olmadığını, başka bir faktörün de bu sonuçta rol oynadığını düşündürmektedir. Formülasyonda kaydırıcı olarak kullanılan hidrofobik özellikteki magnezyum stearatın miktarına bağlı olarak dağılma zamanının uzamış olabileceği düşünülebilir (22-26). Ancak, formülasyonunda daha fazla magnezyum stearat içeren tabletlerin daha kısa sürede dağılmaları, bu tabletin dağılmasında sadece bu maddenin etkisine bağlamanın uygun olmayacağını göstermektedir. Demek ki, burada kaydırıcı dışında bazı faktörlerin de araştırılması gerekmektedir. Teknolojide kullanılan toz etme ve granüle hazırlama makinalarının, tabletlerin bekletilme şartları ve sürelerinin dağılma zamanına etkisinin olduğu değişik araştırmalarla bildirilmiştir (7, 27, 28). Çalışmamızda piyasadan sağlanan tabletlerin basımında ne tip makinaların kullanıldığı, fabrika, ecza deposu veya eczanede hangi şartlarda ve ne ka-

dar süre beklendiği bilinmediği için bu hususlar tartışılmamıştır. Açıklaması yapılamayan, çelişkili gibi görünen bulguların bazılarına, endüstrinin kullandığı apareyler bilinmiş olsaydı, daha rahat açıklık getirilebilir ve daha rahat tartışılabilirdi.

SONUÇ

Sonuç olarak, çalışılan tüm tabletler; sertlik, ufalanma-aşınma ve dağılma süreleri açısından karşılaştırıldıklarında; T3A ve T6B kodlu tabletlerin düşük sertliğe sahip olduğu; T2A, T3A, T5A, T5B ve T6B kodlu tabletlerin ise ufalanma, aşınma yüzdelerinin % 1'in üzerinde olduğu ve tüm meproamat tabletlerinin farmakopelerin (1, 2) istediği 30 dakikalık süreden çok daha kısa sürede, 5 dakikadan önce dağıldığı görülmüştür.

Çalışılan tabletler arasında T3A ve T6B kodlu tabletlerin sertlik ve ufalanma-aşınma; T2A, T5A, T5B kodlu tabletlerin ise ufalanma-aşınma özellikleri açısından istenilen şartlara uygunluk göstermediği saptanmıştır. Buna karşın; T1A, T4A ve T4B kodlu tabletlerin fiziksel özellikleri açısından istenilen şartlara uygunluk gösterdiği anlaşılmaktadır.

Türkiye ilaç piyasasında mevcut meproamat içeren tabletler üzerinde yapılan bu çalışmadan varılan sonuçların daha detayda değerlendirilebilmesi için, tartışma bölümünde sözü edilen nedenlerin yanısıra, firmaların kullandığı, etken ve yardımcı maddelerin fiziksel özelliklerinin, granülasyon ve tablet makinalarının teknik özel-

liklerinin, kullanılan devir sayılarının ve basım hızlarının bilinmesi de zorunludur. Ayrıca olanaksızlıklar nedeniyle tarafımızdan yapılmayan porozite tayinleri ile tabletlerin piyasadan toplanıncaya kadar hangi şartlarda ve ne kadar süre beklediklerinin de tarafımızdan bilinmemesi; çok yönlü bir tartışmanın yapılmasını engelleyen en önemli faktörler olduğu açıktır.

(Geliş Tarihi : 25.12.1984)

KAYNAKLAR

1. Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974), Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
2. The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX) 20. Baskı-The National Formulary (N.F. XV) 15. Baskı, Mack Printing Comp., Easton, 1980.
3. British Pharmacopeia 1973 (B.P. 1973), University of Printing House, Cambridge, 1973.
4. King, R.E., «Capsules and Pills». Hoover J.F. (Ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences 15. Baskı, Mack Publishing Co., Easton, 1975.
5. Güven, K.C., Sel, İ., İlaç Endüstrisi Teknolojisi, Hüsnütabiat matbaası, Cild II, İstanbul 1979.
6. Higuchi, T., Elowé, L.N., Busse, L.W., «Physics of Tablet Compression V. Studies on Aspirin, Lactose, Lactose-Aspirin and Sulfadiazine Tablets», J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 43, 685-689, 1954.
7. Lowenthal, W., «Disintegration of Tablets», J. Pharm. Sci., 61, 1696-1711, 1972.
8. Shafer, E.G.E., Wollish, E.G., and Engel, C.E., «The Roche Friabilator», J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed., 45, 144-116, 1956.
9. Duchene, M.D., Djiane, A., Puisieux, F., «Et de 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 - 298, 1970.
10. Lieberman, H.A., Lachman, L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Marcel Dekker Inc., Volume 1, New York and Basel, 1980.
11. Polderman, J., Formulation and Preparation of Dosage Form, Elsevier/North - Holland Biomedical Press, Amsterdam, 1977.
12. Mayer, M.C., Melikian, A.P., and Straughn, A.B., «Relative Bioavailability of Meproamate Tablets in Humans», J. Pharm. Sci., 67, 1290-1293, 1978.
13. Morrison, A.B., and Campbell, J.A., «Tablet Disintegration and Physiological Availability of Drugs», J. Pharm. Sci., 54, 1-8, 1965.
14. Kitazawa, S., Johno, I., Ito, Y., Teramura, S., and Okada, J., «Effects of Hardness on the Disintegration Time and the Dissolution Rate of Uncoated Caffeine Tablets», J. Pharm. Pharmac., 27, 765-770, 1975.
15. Erden, F., Ağabeyoğlu, İ., «Tabletlerin Dağılım Mekanizmalarına Bir Bakış», Türk Hijyen ve

- Deneyisel Biyoloji Dergisi, 41 (2), 223-231 (1984).
16. Kovac, G.M., «Tabletting of Tomorrow Part I», **Drug Cosmetic Ind.**, 91, 171-230, 1962.
 17. Marlowe, E., and Shangraw, R.F., «Dissolution of sodium Salicylate from Tablet Matrices Prepared by Wet Granulation and Direct Compression», **J. Pharm. Sci.**, 56, 498-503, 1967.
 18. Seager, H., Rue, P.J., Ryder, J., and Warrack, J.K., «The Relationship Between Granule Structure, Process of Manufacture and the Tabletting Properties of a Granulated Product. Part III. Tablet Structure and Biopharmaceutical Properties», **Ind. J. Pharm. Tech. and Prod. Mfr.**, 2 (2), 41-50, 1981.
 19. Lowenthal, W., and Burruss, R.A., «Mechanism of Action of Starch as a Tablet Disintegrating IV: Effect of Medicaments and Disintegrants on Mean Pore Diameter and Porosity», **J. Pharm. Sci.**, 60, 1325-1332, 1971.
 20. Nogami, H., Hasegawa, J., and Miyamoto, M., «Studies on Powdered Preparations. XX. Disintegration of the Aspirin Tablets Containing Starches as Disintegratin Agent», **Chem. Pharm. Bull.**, 15, 279-289, 1967.
 21. Commons, K.C., Bergen, A., and Walker, G.C., «Influence of Starch Concentration on the Disintegration Time of Tolbutamide Tablets», **J. Pharm. Sci.**, 57, 1253-1254, 1968.
 22. Ganderton, D., «The Effect of Distribution of Magnesium Stearate on the Penetration of a Tablet by Water», **J. Pharm. Pharmac.**, 21, Suppl., 9s-18s, 1969.
 23. Ganderton, D., and Fraser, D.R., «Some Observations of the Penetration and Disruption of Tablets by Water», **J. Pharm. Pharmac.**, 22, Suppl., 95s-103s, 1970.
 24. Kwan, K.C., Swart, F.O., and Mattocks, M.A., «Factors Affecting Tablet Disintegration», **J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.**, 46, 236-239, 1957.
 25. Strickland, W.A., Nelson, E., Busse, L.W. and Higuchi, T., «The Physics of Tablet Compression IX. Fundamental Aspects of Tablet Lubrication», **J. Amer. Pharm. Assoc., Sci. Ed.**, 45, 51-55, 1956.
 26. Bolhins GK, et. al., «Interaction of Tablet Disintegrants and Magnesium Stearate Drug Mixing I. Effect on Tablet Disintegration», **J. Pharm. Sci.**, 70 (12), 1328-30, 1981.
 27. Alam, A.S., Parrott, E.L., «Effect of Aging on Some Physical Properties of Hydrochlorothiazide Tablets», **J. Pharm. Sci.**, 60, 263-266, 1971.
 28. Nakabayashi K, et. al., «Stability of Packaged Solid Dosage Forms. V. Prediction of the Effect of Aging on the Disintegration of Packaged Tablets Influenced by Moisture and Heat», **Chem. Pharm. Bull.**, (Tokyo), 29 (7), 2051-56, 1981.