

# Türkiye İlaç Piyasasında Bulunan Meprobamat Tabletleri Üzerinde Araştırmalar II - Çözünme Hızı Verilerinin Matematik Modellere Uygunluğu

Gül AKSOY(\*)  
H. Süheyla KAŞ(\*\*)  
A. Atilla HINCAL(\*\*)

**Özet :** 1955 yılında ilk olarak trankilizan etkisi nedeniyle kullanılmaya başlanan meprobamatın Türkiye İlaç Piyasasında farklı formülasyonları halinde tabletleri bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, piyasada mevcut değişik tablet formülasyonlarından meprobamatın çözünme hızlarının araştırılması, karşılaştırılması ve saliverilmesinin hangi matematiksel modele (birinci derece, sıfır derece, Hixson-Crowell, Langenbucher) uyduğunun tesbitidir.

İn vitro çözünme hızı kontrollerinde tabletlerinden meprobamatın % 60'ının çözünmesi için gerekli süreler incelenmiş ve tüm tabletlerde elde edilen sonuçların farmakopelere uyduğu saptanmıştır. Diğer taraftan tabletlerinden meprobamatın % 60 ve % 98'inin saliverilmesi sırasında çözünme hızı sabiteleri tayin edilmiş, en yüksek determinasyon katsayısının en iyi uyumu gösteren modifiye Langenbucher eşitliği ile elde edildiği tesbit edilmiştir.

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

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

**INVESTIGATION ON MEPROBAMAT TABLETS PRESENT  
IN TURKISH DRUG MARKET. II - APPLICATION OF  
DISSOLUTION RESULTS TO MATHEMATICAL MODELS**

**Summary :** Meprobamate, which is used since 1955 as a tranquilizer, has different tablet formulations in Turkish Drug Market.

The purpose of this study is to compare the dissolution rate constants and to determine to which mathematical model, (first order, zero order, Hixson-Crowell, Langenbucher and modified Langenbucher) the dissolution rates apply.

The time necessary for 60 % to be released was determined by in vitro dissolution rate studies. All the results were in accordance with the Pharmacopeias. The highest determination coefficient is obtained by the modified Langenbucher equation.

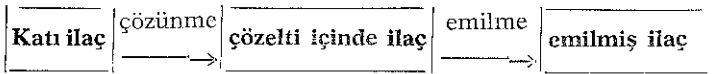
**Key Words :** Meprobamat tablets, Dissolution tests, Mathematical models, Turkish Drug Market.

## GİRİŞ

İlaçların biyoyararlanımını belirlemede çözünme kinetiğinin önemi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bir maddenin çözünme ortamında birim zamanda çözünebilen miktarına o maddenin «çözünme hızı»; birim yüzeyden birim zamanda çözünerek çözünme ortamına geçen miktarına ise «intrinsik çözünme hızı» denir.

Bir ilaç ağız yolu ile tablet veya kapsül şeklinde verildiğinde,

emilme hızı genellikle emilme bölgesindeki sıvılarda çözünme hızı tarafından kontrol edilmektedir. Çözünme emilmeden önce geldiği için, çözünme hızını etkileyen faktörlerden herhangi biri -çözünme ortamının sıcaklığı, viskozite, karıştırma hızı ve şekli, etken maddenin partikül büyüklüğü, difüzyon tabakasındaki çözünürlüğü, kristal şekli, kompleks oluşumu ve yüzey etken maddeler- emilme hızına da etki edecektir (1-3). Bu şematik olarak şöyle gösterilebilir :



Çözünme hızının emilmede hız sınırlayıcı basamak olup olmadığı aynı ilacı çözelti ve tablet şeklinde vererek saptanabilir. Çözelti halinde ilaç, katı ilaç şekline göre çok daha fazla veya tamamen emiliyor

ise, çözünme hızı emilmede hız sınırlayıcı basamaktır (2,3).

Çözünme hızı ilacın emilme hızını ve buna bağlı olarak ilaçtan beklenen biyoyararlanımı büyük ölçüde etkiler. Bu nedenle ilacın in

vitro çözünme hızı tayini büyük önemi kazanmış ve ilk kez resmi olarak U.S.P. XVIII ve N.F XIII'de ve 1974 Türk Farmakopesinde yer almıştır(4-6).

Çözünme hızı kinetik bir durumun ifadesidir. Çözünme kinetiğini inceleyen değişik modeller ortaya atılmış ve bu modellere uygun matematiksel çözünme kinetiği kuramları geliştirilmiştir.

Çözünme hızı parametrelerinin tek bir matematiksel ifadeye uymadığı, tek bir modelin etken maddenin salverilmesinin her aşamasını yeterli ve uygun biçimde gösteremeyeceği bilindiğinden, çözünme hızı bulgularının en iyi uyduğu modeli tesbit edebilmek için farklı eşitlikler denenmektedir (7-9).

Bu araştırmanın amacı, Türk İlaç Piyasasında mevcut değişik firmalarca pazarlanmış farklı for-

mülasyonları halindeki tabletlerden meprobamatın salverilmesinin in vitro olarak incelenerek hem hangi matematiksel modele uyduğunun araştırılması, hem de piyasada mevcut değişik formüllerinin çözünme hızlarının karşılaştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamızda kullanılan, meprobamat içeren tablet tipi müstahzarlar, formülasyonları, granülasyon yöntemleri ve içerdikleri etken madde miktarları Tablo 1'de gösterilmiştir. Bu tabletlerde çözünme hız tayinleri, U.S.P. XX'de (10) kayıtlı yöntem ve Poole'un (11,12) Paddle yöntemi kullanılarak yapılmıştır.

U.S.P. XX'de kayıtlı olan yöntem göre çözünme ortamı olarak distile su kullanılarak çözünürlük çalışmaları yapılmıştır. Miktar ta-

Tablo 1. Çalışılan meprobamat tabletlerinin formülasyonu, granülasyon yöntemi, içerdikleri etken madde miktarları ve fiziksel özellikleri

Kod No	Formülasyon	Granülasyon Yöntemi	Etken Madde (mg/tablet)	Firma Sırası No	Orçılık (kg)	Doğulma Zamanı (sn)	Ufalama-aparına (%)
71A	Meprobamat Metil selüloz USP X 6,75 Magnezyum stearat X 2,70 Niçasta X 7,12	KURU Granülasyon	Meprobamat 400	9L 27241	5,4	176,66	0,554
72A	Meprobamat Metil selüloz 400 X 6,87 Magnezyum stearat X 2,70 Niçasta X 7,08	TAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	1866	5,48	60,66	1,396
73A	Meprobamat Sıvı parafin Etanol Mısır niçastesi Aerocel Talk X 2,36 Magnezyum stearat X 1,77	TAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	17	3,2	30	1,212
74A	Meprobamat Laktos X 11,35 Doğulma niçastesi X 14,33 Stearik asit X 2,65	KURU Granülasyon	Meprobamat 400	4001	6,4	120	0,296
74B	Meprobamat Laktos X 11,35 Doğulma niçastesi X 14,33 Stearik asit X 2,65	KURU Granülasyon	Meprobamat 400	8 5013	5,21	60,33	0,308
75A	Meprobamat Laktos X 6,33 Niçasta X 18,20 Talk X 1,81 Jalelin X 0,45	TAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	9L 189	5,54	60,16	1,255
75B	Meprobamat Laktos X 6,33 Niçasta X 18,20 Talk X 1,81 Jalelin X 0,45	TAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	130 10	5,25	179,5	1,440
76A	Meprobamat X 10 PVP X 1,6 Amidon X 12,48 Talk X 5,18	TAŞ Granülasyon	Meprobamat 400	00952	6,9	242	0,417
76B	Meprobamat Laktos X 11,35 Doğulma niçastesi X 14,33 Stearik asit X 2,65	KURU Granülasyon	Meprobamat 400	1006	3,83	190,33	0,828

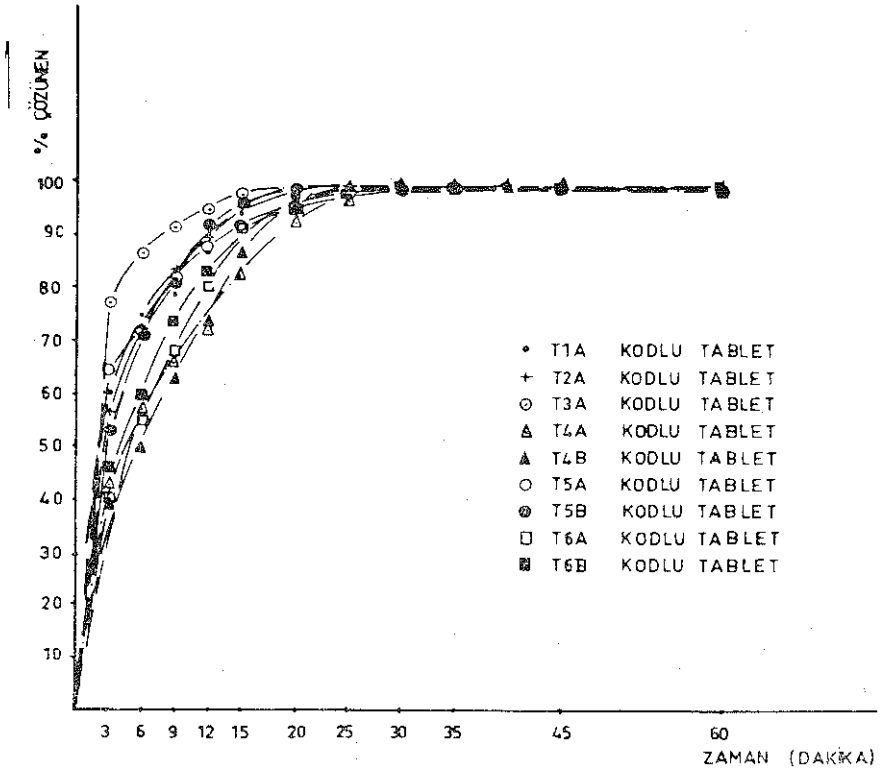
yini için daha önceki çalışmada bildirilen ve tarafımızdan modifiye edilen U.S.P. yöntemi kullanılarak 358 nm'de köre karşı çözeltilerin absorbsansları okunmuştur. Kalibrasyon eğrisi yardımı ile zamana karşı çözünen madde miktarları hesaplanmıştır (13).

Deney sırasında, her örnek alıştır sonra, alınan örneğe eşit hacimde distile su, çözünme ortamına ilave edilerek çözünme ortamının hacmi sabit tutulmuştur. Örnekler hep aynı yerden ve dipten  $2.5 \pm 0.2$  cm yükseklikten alınmıştır. Sahverilen meprobumat miktarı ka-

librasyon eğrisi ( $\lambda_{\max}=358$  nm,  $y=0.0099+2.2567x$ ,  $r^2=0.997$ ) yardımı ile hesaplanmıştır(13).

Kalibrasyon eğrisi yardımı ile hesaplanan meprobumat miktarlarının ortalamaları alınmış, sonra zamana karşı yüzde çözünen meprobumat miktarı grafiğe geçirilmiştir, (Şekil 1).

Çözünme kinetiğinin incelenmesi için daha önceden hazırlanan bilgisayar programından yararlanılmıştır. Program yardımı ile çözünme kinetiğinin hangi matematiksel modele uygun olabileceği,



Şekil 1. Meprobumat içeren tabletlerin çözünme hızı grafikleri

güven aralıkları ve doğru denklemleri saptanmıştır.

## BULGULAR

### Çözünme Hızı Kontrolü :

Meprobatat içeren tabletlerde yapılan çözünme hızı kontrollerinde meprobatatın % 60 ve % 98'inin çözündüğü süreler hesaplanmış ve Tablo 2 de verilmiştir.

Meprobatat içeren tabletler üzerinde yapılan çözünme hızı çalışmaları sonuçlarının hangi kineti-

ğe uyduğunu saptamak için bulgular, birinci derece (14), sıfır derece (14), Hixson-Crowell (15), Langenbucher (7) ve modifiye Langenbucher (16) eşitliklerine uygulanmış ve bu eşitliklere ait determinasyon katsayıları ile çözünme hız sabiteleri Tablo 3 ve 4'de verilmiştir.

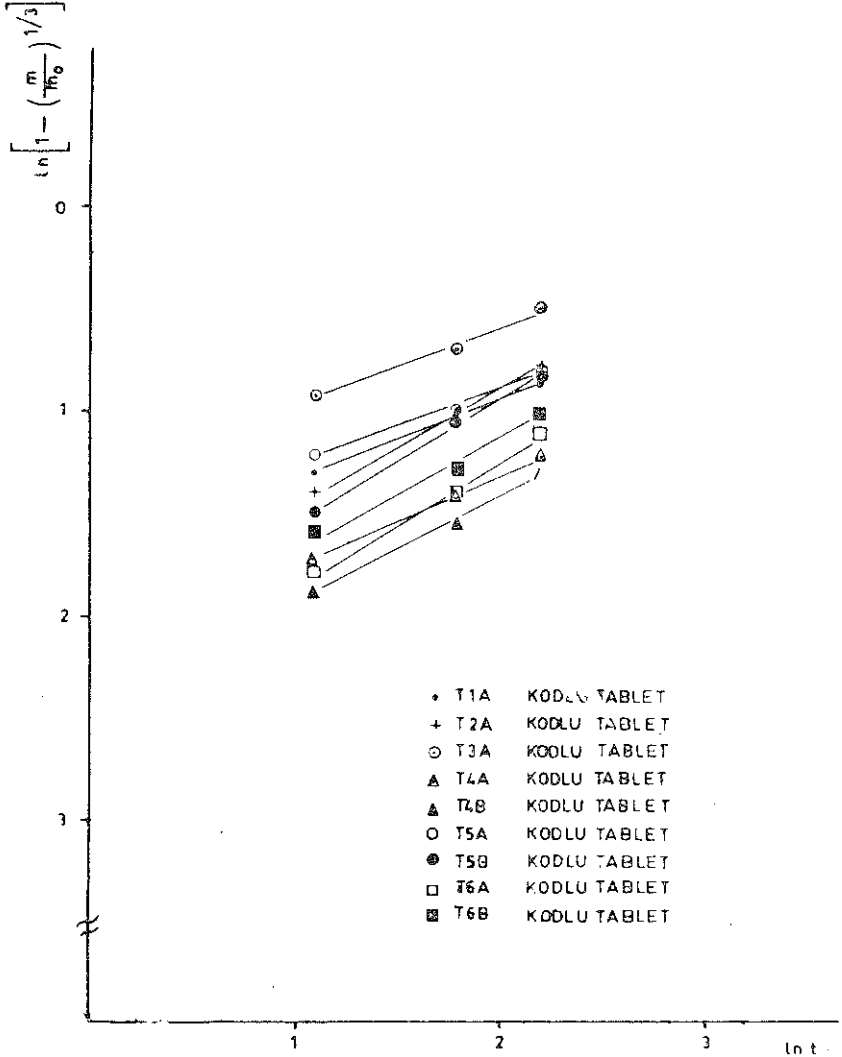
Tablo 3 ve 4'de görüldüğü üzere çalışılan tüm tabletlerde modifiye Langenbucher eşitliği en yüksek determinasyon katsayısını vermekte ve en iyi uyumu göstermektedir. Meprobatatın % 60 ve

Kod No	60 %	98 %
	t (dak)	t (dak)
T1A	3	20
T2A	4	17.5
T3A	2.5	15
T4A	7	26
T4B	8	22
T5A	2.5	25
T5B	4	20
T6A	7	25
T6B	6	28

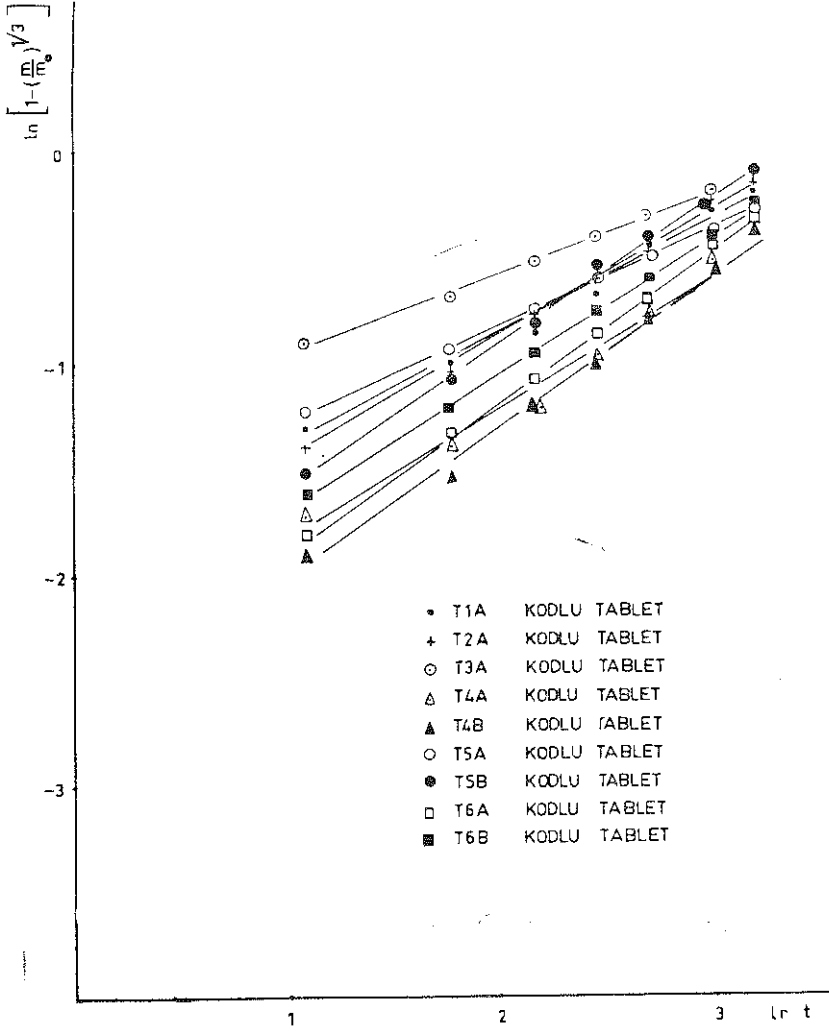
Tablo 2. Meprobatatın % 60 ve % 98'inin çözündüğü süreler

% 98'inin salıverilmesi modifiye Langenbucher eşitliğine göre zamana karşı  $\ln [1 - (m/m_0)^{1/3}]$  değeri grafiğe geçirilerek gösterilmiştir (Şekil 2,3).

Modifiye Langenbucher eşitliğinden sonra tabletlerden meprobamatın salıverilmesinde en iyi uyumu, birinci derece kinetiğinin verdiği görülmüştür (Şekil 4,5).



Şekil 2. Modifiye Langenbucher eşitliğine göre tabletlerin içerdiği meprobamatın % 60'ının çözünme hızı grafikleri



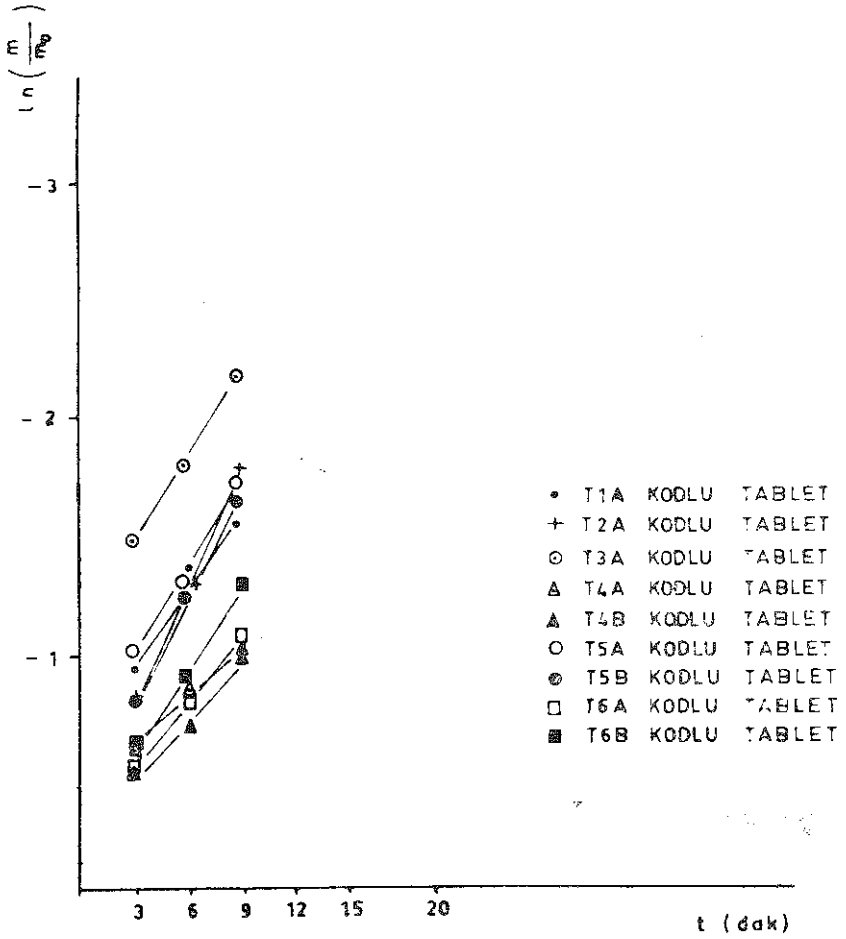
Şekil 3. Modifiye Langenbucher eşitliğine göre tabletlerin içerdiği meprobamatın % 98'inin çözünme hızı grafikleri

### TARTIŞMA

Bir ilaçtan beklenen etkinin sağlanması, o ilacın emilme bölgesindeki sıvılarda çözünmüş etken madde konsantrasyonuna bağlıdır. Bu da çözünme hızı tarafından

kontrol edilmektedir.

Çözünme hızı parametrelerinin tek bir matematik ifadeye uymadığı, tek bir modelin etken maddelerin tabletten salıverilmesinin her aşamasını en iyi bir biçimde açık-



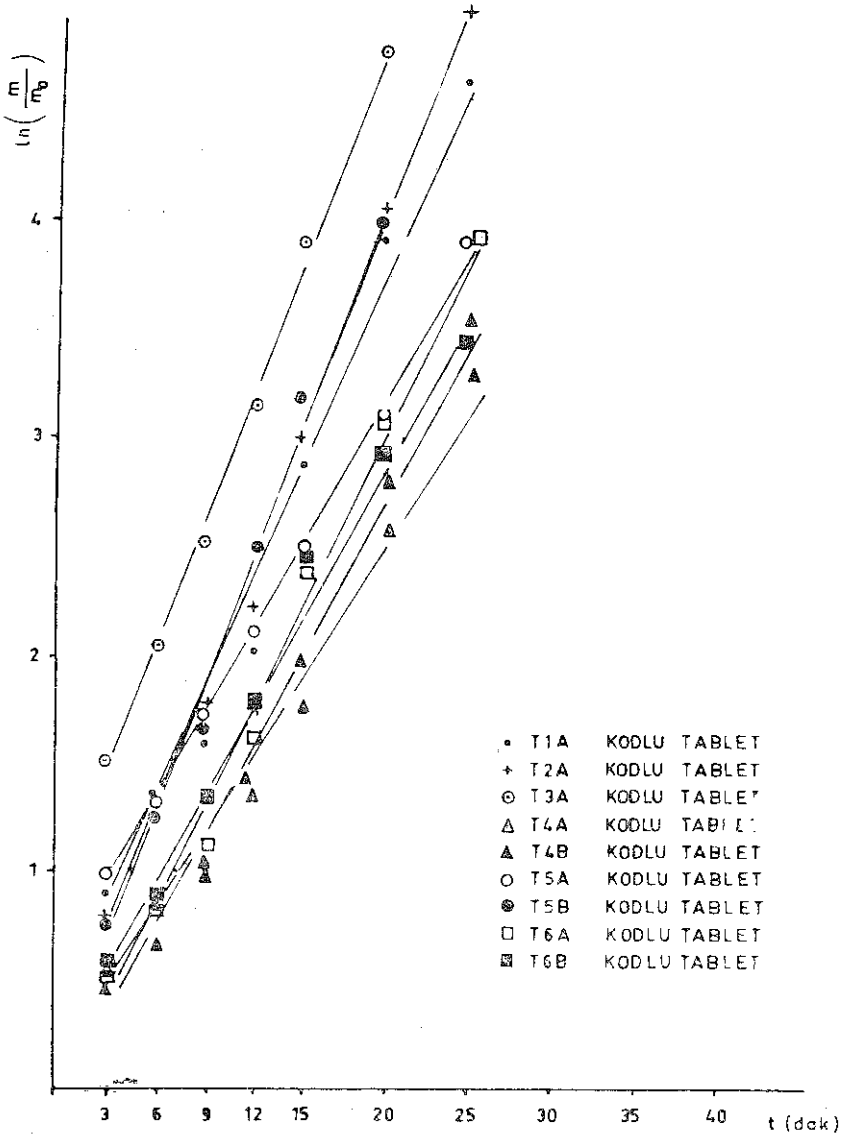
Şekil 4. Birinci derece kinetiğine göre tabletlerin içerdikleri meprobamatın % 60'ının çözünme hızı grafikleri

lamada yeterli olmayacağı bildirilmektedir (7, 8). Bu nedenle çalışmamızda tabletlerinden meprobamatın çözünme hızı bulgularının en iyi uyduğu modeli tesbit edebilmek için; Langenbucher (7), modifiye Langenbucher (16), birinci derece (14), sıfır derece (14), Hixson-Crowell (15) eşitlikleri kullanılmıştır.

Çözünme hızı kinetiği açısın-

dan incelemede veriler Hixson-Crowell eşitliğine de uygulanmıştır. Hixson-Crowell (15) bir çok partikül bir arada iken de az hata ile uygulanabildiği halde, daha çok, tek bir kristali dikkate alarak geliştirilmiş bir eşitlik olduğundan, çok partiküllü tabletlerin çözünme hızı verilerini değerlendirmede düşük determinasyon katsayısı ver-





Şekil 5. Birinci derece kinetiğine göre tabletlerin içerdikleri meprobamatın % 98'inin çözünme hızı grafikleri

diği tesbit edilmiştir. (Tablo 3,4).

Reaksiyon hızı, reaksiyona giren maddelerin konsantrasyonuna bağımlı değilse sıfır derece reaksi-

yonu geçerlidir (14). Araştırmamızda sıfır derece reaksiyon kinetiği uygulandığında düşük determinasyon katsayısı elde edilmesi reaksi-

Tablo 3. Preparatlarından meprobamatın % 60'ının çözünme hızı kinetiklerinin matematik modellere uygulanmasının araştırılması ve bulguları

KINETİK Kod No		T1A	T2A	T3A	T4A	T4B	T5A	T5B	T6A	T6B
(bt) <sup>a</sup>	a	0,398	0,563	0,319	0,466	0,533	0,347	0,585	0,628	0,595
Modifiye	b	1,14x10 <sup>-2</sup>	2,71x10 <sup>-2</sup>	1,96x10 <sup>-2</sup>	9,42x10 <sup>-3</sup>	9,74x10 <sup>-3</sup>	0,50x10 <sup>-3</sup>	2,60x10 <sup>-2</sup>	1,74x10 <sup>-2</sup>	1,91x10 <sup>-2</sup>
Langenbucher	r <sup>2</sup>	0,970	0,996	0,999	1,000	0,953	0,946	0,999	0,987	0,976
Birinci	k'	0,104	0,165	0,165	0,079	0,083	0,214	0,149	0,107	0,123
Derece	r <sup>2</sup>	0,932	0,998	0,999	0,997	0,970	0,972	0,996	0,991	0,982
Sıfır	k <sup>0</sup>	12,0	18,1	9,1	13,4	13,9	11,7	13,5	18,8	18,6
Derece	r <sup>2</sup>	0,893	0,992	0,977	0,985	0,988	0,994	0,966	1,000	0,999
Hixson -	k	1,67x10 <sup>-1</sup>	2,61x10 <sup>-1</sup>	2,08x10 <sup>-1</sup>	1,46x10 <sup>-1</sup>	1,60x10 <sup>-1</sup>	1,77x10 <sup>-1</sup>	2,46x10 <sup>-1</sup>	1,99x10 <sup>-1</sup>	2,18x10 <sup>-1</sup>
Crowell	r <sup>2</sup>	0,921	1,000	0,996	0,994	0,977	0,981	0,989	0,996	0,990

Tablo 4. Preparatlarından meprobamatın % 98'inin çözünme hızı kinetiklerinin matematik modellere uygulanmasının araştırılması ve bulguları

KINETİK Kod No		T1A	T2A	T3A	T4A	T4B	T5A	T5B	T6A	T6B
(bt) <sup>a</sup>	a	0,516	0,574	0,346	0,686	0,853	0,424	0,589	0,718	0,615
Modifiye	b	2,35x10 <sup>-2</sup>	2,82x10 <sup>-2</sup>	2,32x10 <sup>-2</sup>	2,25x10 <sup>-2</sup>	2,99x10 <sup>-2</sup>	1,69x10 <sup>-2</sup>	2,78x10 <sup>-2</sup>	2,47x10 <sup>-2</sup>	2,17x10 <sup>-2</sup>
Langenbucher	r <sup>2</sup>	0,967	0,982	0,983	0,972	0,961	0,984	0,976	0,991	0,982
Birinci	k'	0,159	0,195	0,155	0,178	0,310	0,112	0,165	0,153	0,120
Derece	r <sup>2</sup>	0,939	0,967	0,947	0,962	0,965	0,972	0,958	0,980	0,978
Sıfır	k <sup>0</sup>	5,3	5,6	3,5	6,6	9,4	4,0	6,0	6,9	5,9
Derece	r <sup>2</sup>	0,807	0,742	0,764	0,861	0,884	0,790	0,713	0,770	0,753
Hixson -	k	1,54x10 <sup>-1</sup>	1,68x10 <sup>-1</sup>	1,35x10 <sup>-1</sup>	1,68x10 <sup>-1</sup>	2,38x10 <sup>-1</sup>	1,13x10 <sup>-1</sup>	1,62x10 <sup>-1</sup>	1,59x10 <sup>-1</sup>	1,37x10 <sup>-1</sup>
Crowell	r <sup>2</sup>	0,922	0,915	0,908	0,982	0,974	0,935	0,898	0,938	0,929
Langenbucher	ERin	-0,0253	-0,0278	-0,0232	-0,0231	-0,0422	-0,0178	-0,0268	-0,0217	-0,0214
Eşitliği	r <sup>2</sup>	0,922	0,967	0,939	0,952	0,957	0,971	0,949	0,957	0,955

yon hızının reaksiyona giren maddenin konsantrasyonuna bağımlı olduğunu göstermektedir (Tablo 3,4). Diğer taraftan birinci derece kinetiğinde (14) ise; reaksiyon hızı reaksiyona giren maddenin konsantrasyonu ile doğrudan doğruya orantılıdır. Bulgularımız da (Tablo 3,4 ve Şekil 4,5) yüksek determinasyon katsayısı ile, reaksiyon hi-

zının konsantrasyonla doğrudan doğruya orantılı olduğunu göstermektedir. Sıfır derece kinetiğinin düşük determinasyon katsayısı vermesi de konsantrasyona olan bağımlılığı desteklemektedir.

Langenbucher (7) eşitliğine göre çözünmeden kalan ilaç yüzdesinin küp kökü  $[(m_t/m_\infty)^{1/3}]$  zamanına karşı grafiğe geçirildiğinde de-

ğerlerin parabolik bir eğri vermesi üzerine, Ağabeyoğlu'nun (16) bildirdiği modifiye Langenbucher eşitliği uygulanmış ve parabolik değerler yerine doğrusal ilişki elde edilmiştir (Tablo 3,4 ve Şekil 2,3).

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

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

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

sırası elde edilmektedir. Bu sıralama incelendiğinde; 6.9 kg ile en fazla sertlik ve en uzun dağılma süresi (241 sn) gösteren T6A kodlu tabletin ilk 3 dakikada ortama en az etken madde salıverdiği görülmüştür. Buna paralel olarak 3.2 kg ile en az sertlik gösteren ve en kısa sürede (30 sn) dağılan T3A kodlu tablet, ilk 3 dakikada ortama en fazla etken madde veren olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar klasik bilgilerimize ve farklı araştırmacıların bulgularına (17-19) uyum göstermektedir. Zira sertlik derecesi arttıkça dağılma süresi uzamakta ve buna bağlı olarak çözünme hızı azalmak-

tadır ve ancak bunun tersinin de geçerli olabildiği durumlar mevcuttur.

T4B kodlu tabletin 5.91 kg ile kabul edilen sınırlar içinde sertlik gösterdiği ve kısa sürede (60.33 sn) dağıldığı halde, ilk 3 dakikada ortama en az etken madde salıveren iki tablettten birisi durumunda olduğu görülmektedir. Bunu diğerlerine göre sertliğinin fazla olmasına, hazırlanmasında kuru granülasyon yöntemi kullanılması sonucu kompakt ve porozitesi çok az bir kütlemin elde edilmesine bağlayabiliriz. Yine T5A tableti normal sertliğe sahip olduğu ve sertliği az olan T3A tabletine en yakın sürede dağıldığı halde; ilk 3 dakikada salıverdiği etken madde miktarının, en fazla miktarda etken madde salıveren T3A tabletine en yakın değerde olduğu görülmüştür. Bu bulgularımızdan; çözünme hızının, tablet sertliği ve dağılma zamanı ile ilişkili olduğu halde, daha başka faktörlerden de etkilendiği anlaşılmaktadır. Bu etkenlerden en önemlisi kullanılan hazırlama yöntemidir. Kuru granülasyon yöntemiyle hazırlanan tabletlerde, uygulanan aşırı basınç nedeniyle kompakt tabletler elde edileceği ve çözünme hızında gecikme olabileceği bildirilmektedir (20,21). Buna dayanarak T4B kodlu tabletin ilk 3 dakikada ortama en az etken madde vermesinin nedenlerinden birisi olarak üretiminde kuru granülasyon yönteminin kullanılması gösterilebilir. Nitekim granülasyon tekniğinin ve öğütme zamanının çözünme hızına etkili

olduğu Krycer ve Hersey (22) tarafından yapılan çalışmada gösterilmiştir. Değişik firmalara ait çalıştığımız tabletlerin hazırlanmasında kullanılan maddelerin öğütülme zamanı ve granülerin ufaltılması ile ilgili bilgimiz olmadığından bu konuda tartışma yapılamaz.

Çözünme hızına etki eden faktörlerden bir diğeri de; formülasyona giren yardımcı maddelerdir. Bazı araştırmacılara göre (23-25) mağnezium stearat, stearik asit, alüminyum stearat, talk gibi hidrofobik kaydırıcılar etken madde çözücü arasındaki etkili yüzey alanını azaltarak çözünme hızının azalmasına neden olurlar. Levy ve arkadaşları (26) çalışmalarında granüleri değişik süreler beklettikten sonra bu granülerden tablet basarak, çözünme hızı üzerine granülerin bekleme süresinin de etkili olduğunu göstermişlerdir. Diğer taraftan granülerin içerdiği nişasta miktarı arttıkça çözünme hızının arttığı bildirilmektedir (26-28). Nitekim çalışmamızda kullandığımız T5A tableti, formülasyonunda % 18.10 nişasta içermektedir. Diğer bütün tabletlerde nişasta miktarı bundan daha azdır. T5A tabletinin, gösterdiği 5.54 kg'lık sertliğe rağmen ilk 3 dakikada ortama en çok etken madde veren ikinci tablet olmasını formülasyonundaki nişasta miktarına bağlıyabiliriz. Ancak T5A ve T5B tabletleri, aynı formülasyona sahip ve aynı granülasyon yöntemi ile üretildikleri halde ilk 3 dakikada ortama verdikleri et-

ken madde miktarları açısından farklılık göstermektedir. Bu tabletlerin üretiminde; etken maddenin yarısı yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanmakta, granüler kurutulduktan sonra kalan yarısı kuru olarak ilave edilmektedir. Seriler arasındaki farklılığı, üretim sırasında olabilecek değişikliklere bağlamak olasıdır.

Çözünme hızına etki eden bir diğer faktör, etken maddenin ve granülerin partikül büyüklüğüdür. Dağılan tablettan etken maddenin salıverilmesi sırasında tabletin dağılması ile meydana gelen partiküllerin veya agregatların yüzey alanı rol oynamaktadır. Granülerin partikül büyüklüğü azaldıkça yüzey alanı artacağı için çözünme hızı artar (23, 26, 29-31). Üzerinde çalışılan tabletlerde firmaların kullandığı etken maddelerin ve granülerin partikül büyüklüğü dağılımı konusunda bir bilgi sahibi olunmadığı için bu konuda bir değerlendirme yapılamamıştır.

T.F. 1974 (6) ve U.S.P XX (10) meprobamat tabletlerindeki etken maddenin % 60'ının 30 dakika içinde çözünmesi şartını getirmiştir. Buna göre tabletlerinden meprobamatın % 60'ının salıverilme hızları modifiye Langenbucher eşitliğine göre incelendiğinde;

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

dizisi elde edilmektedir. Sıralamadan da görüldüğü gibi, T2A kodlu tablette etken maddenin salıverilmesi en hızlı olmaktadır. Bunun

nedenin; bu tabletin yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanması ve dağılma süresi (60.66 sn) olduğu düşünülebilir. Etken maddenin % 60'ının en geç salıverildiği tablet ise sıralamada T4A kodlu tablettir. Burada etken maddenin geç salıverilmesi, tabletin kuru granülasyon yöntemiyle hazırlanmasında kompakt ve porozitesi çok az bir kütlelen elde edilmesine bağlanabilir.

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

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

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

İki serisi üzerinde çalışılan tabletler; modifiye Langenbucher eşitliğine göre tableten etken maddenin % 60'ının salıverilmesi açısından incelendiğinde; T4A-T4B ve T6A-T6B kodlu tabletler arasında fark olmadığı halde, T5A-T5B tabletleri arasında fark gözlenmiştir. Aynı firma tarafından üretilen bu preparatın iki serisi arasında görülen farklı fiziksel özelliklerin; kullanılan değişik basım hızlarından, etken madde ve yardımcı maddeler-

in farklı partikül büyüklüğü dağılımından gelebileceği düşünülmektedir.

Modifiye Langenbucher eşitliğine ve birinci derece kinetiğine göre sıralamada etken maddenin % 60'ının en yavaş salıverildiği tablet T4A en hızlı salıverildiği tablet ise T2A kodlu tablettir. Aynı şekilde her iki eşitlik için de % 98'inin en hızlı salıverildiği tablet T4B, en yavaş salıverildiği tablet T5A kodlu tablet olarak bulunmuştur. Çözünme hızı grafiklerinden de (Şekil 1) görüldüğü gibi, T2A kodlu tablet etken maddenin % 60'ını 4 dakikada, T4A kodlu tablet 7 dakikada salıvermektedir. Aynı şekilde T2A kodlu tablet etken maddenin % 98'ini 17.5 dakikada ortama salıverirken, T4A kodlu tablet 26 dakikada vererek, salıverilmesinin T2A tabletinde daha hızlı, T4A kodlu tablette ise daha yavaş olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak, çalışılan tabletler arasında T1A, T4A ve T4B kodlu tabletlerin; firmalardan sağlanan formülasyon, granülasyon yöntemi ve araştırmalarımız sonucu elde edilen kalite kontrol (13) ve çözünme hızı verilerinin ışığı altında en uygun formülasyonlara sahip oldukları anlaşılmaktadır.

(Geliş Tarihi : 25.12.1984)

#### KAYNAKLAR

1. Notari, R.E., *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Marcel Dekker, Inc., New York 1971.

2. Lachman, L., Roemer, C.W., «Pharmaceutical Properties of Drugs and Dosage Forms Affecting Physiological Availability», **J. Amer. Pharm. Assoc.**, NS 12, 215-224, 1972.
3. Blanchard, J., «Gastrointestinal Absorption II.» **Amer. J. Pharm.** 150, 132-151, 1978.
4. **The United States Pharmacopeia (U.S.P. XVIII)**, 18. Baskı, Mack Printing Company, Easton 1970.
5. **The National Formulary (N.F. XVIII)**, 13. Baskı, Mack Printing Comp. Easton 1970.
6. **Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974)**, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul, 1974.
7. Langenbucher, F., «In Vitro Assessment of Dissolution Kinetics: Description and Evaluation of a Column-type Method», **J. Pharm. Sci.**, 58, 1265-1272, 1969.
8. Schwartz, B.J., Simonelli, P.A., and Higuchi, I.W., «Drug Release from Wax Matrices I. Analysis of Data with First-order Kinetics and with the Diffusion - Controlled Model.» **J. Pharm. Sci.**, 57, 274-277, 1968.
9. Brooke, D., and Washkuhn, R.J., «Zero order Drug Delivery System: Theory and Preliminary Testing.» **J. Pharm. Sci.**, 66, 159-162, 1977.
10. **The United States Pharmacopeia (U.S.P. XX) 20. Baskı-The National Formulary (N.F. XV) 15. Baskı**, Easton, Mack Printing Comp., 1980.
11. Rothe, W., Schellhorn, J., «Proposal for a Pharmacopoeial Method for Testing of the Dissolution Rate Active Ingredients», **Drugs made in Germany**, 20, 116-124, 1977.
12. Rothe, W., Schellhorn, J. «Commentary on the Draft Monograph «Dissolution Rate of Active Ingredients», **Drugs made in Germany**, 21, 56-58, 1978.
13. Aksoy, G., Yalabık-Kaş, H.S., Hıncal, A.A., «Türkiye İlaç Piyasasında Bulunan Meprobramat Tabletleri Üzerinde Araştırmalar, I-Kalite Kontrolleri» **FABAD Farm. Bil. Der.** 10, 261-274, 1985.
14. Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L., **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 2. Baskı, Philadelphia, Lea and Febiger, 1976.
15. Hixson, A.W., and Crowell, J. H., «Dependence of Reaction Velocity upon Surface and Agitation», **Ind. and Eng. Chem.**, 23, 923-931, 1931.
16. Ağabeyoğlu, İ., «Sürekli Etkili Sülfametizol Preparatının Biyofarmasötik Açından Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi», (Doçentlik Tezi), A.Ü. Ecz. Fak., 1978.
17. Otto, U., and Suren, G., «The Influence of Tablet Hardness and Food Intake on The Absorption of Drugs», **Acta Pharm. Suecica**, 10, 469-476, 1973.
18. Kitazawa, S., Johno, I., Ito, Y., Teramura, S., and Okada, J.,

- «Effects of Hardness on the Disintegration of Tablets», **J. Pharm. Pharmac.**, 27, 765-770, 1975.
19. Lowenthal, W., «Disintegration of Tablets», **J. Pharm. Sci.**, 61, 1695-1711, 1972.
  20. King, R.E., «Tablets, Capsules and Pills», Hoover, J.E. (Ed.), **Remington's Pharmaceutical Sciences** 15. Baski, Easton, Mack Publishing Comp., 1975.
  21. Kovac, G.M., «Tabletting of Tomorrow Part I», **Drug Cosmetic Ind.**, 91, 171-230, 1962.
  22. Krycer, I., Hersey, J.A., «Dissolution Characteristics of Granules Prepared by a Novel Method of Granulation», **Ind. J. Pharm. Tech. and Prod. Mfr.**, 2 (2), 51-54, 1981
  23. Levy, G., «Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient I. Importance of using Appropriate Agitation Intensities for in Vitro Dissolution Rate Measurements to Reflect in Vivo Conditions», **J. Pharm. Sci.**, 52, 1039-1046, 1963.
  24. Levy, G., and Gumtow, H.R., «Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of Active Ingredient III. Tablet Lubricants», **J. Pharm. Sci.**, 52, 1139-1144, 1963.
  25. Finholt, P., Pedersen, R.H., Solvang, S., Wold, K., «Effect of Different Factors on Dissolution Rate of Drugs from Powders. Granules and Tablets II» **Meddelelser fra Norsk Farmaceutisk Selskap**, 28, 238-252, 1966.
  26. Levy, G., Antkowiak, J.M., Procnal, J.A., and White, D.C., «Effect of Certain Tablet Formulation Factors on Dissolution Rate of the Active Ingredient II. Granule Size, Starch Concentration and Compression Pressure» **J. Pharm. Sci.**, 52, 1047-1051, 1963.
  27. Hersey, A.J., and Barzilay, B. R., «Dissolution Rates of Sparingly Soluble Tablets», **J. Pharm. Pharmac.**, 21, 65-71, 1969.
  28. Nogami, H., Hasegawa, J., and Miyamoto, M., «Studies on Powdered Preparations XX. Disintegration of the Aspirin Tablets Containing Starches as Disintegrating Agent», **Chem. Pharm. Bull.**, 15, 279-289, 1967.
  29. Münzel, K., «The Influence of Formulation on Drug Action», **Pharm. Acta Helv.**, 46, 513-538, 1971.
  30. Levy, G., «Effect of Particle Size on Dissolution and Gastrointestinal Absorption Rates of Pharmaceuticals», **Amer. J. Pharm.**, 135, 78-92, 1963.
  31. Davis, S.S., «Scientific Principles in Design of Drug Dosage Formulations», **British Medical Journal**, 1, 102-106, 1972.