

Bilimsel Arařtırmalar

Türkiye İlaç Piyasasında Bulunan Kaplanmış Fenilbutazon Tabletlerinin Çözünme Hızları

Gönül HAKYEMEZ(*)
Perçem ATABERK(*)
A. Atilla HINCAL(**)

DISSOLUTION RATES OF PHENYL BUTAZONE COATED TABLETS AVAILABLE ON THE TURKISH MARKET

Summary : The dissolution rates of 6 brands of phenylbutazone coated tablets available on the Turkish market were compared by the rotating basket and the paddle methods. The effect of aging on the dissolution rates of phenylbutazone coated tablets was also investigated with two of these brands which gave the best results in this study. No significant differences were found between new and aged tablets. The results of all the tablets have shown that when the rotating basket method was used, the dissolution rates were relatively slower than the results with the paddle method. It was also found that four of commercial phenylbutazone coated tablets had very poor dissolution characteristics. In order to explain the pattern of release from tablets, bi-exponential first-order kinetic model was used.

Key words : Phenylbutazone coated tablets -Dissolution rate- Dissolution testing -Effect of aging on dissolution properties- Bi-exponential first-order dissolution rate equation.

(*) Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi, Etiler - Ankara.

(**) Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, 06100 Hacettepe - Ankara.

TÜRKİYE İLAÇ PİYASASINDA BULUNAN KAPLANMIŞ FENİL BUTAZON TABLETLERİNİN ÇÖZÜNME HIZLARI

Özet : Bu çalışmada, Türkiye'de farklı firmalarca üretilen, biri film kaplı ve diğerleri şeker kaplı 6 ayrı fenilbutazon tabletinin döner sepet ve palet yöntemleri ile çözünme hızı profilleri incelenmiştir. Tabletlerin çözünme hızı kontrolleri sonunda en iyi sonucu veren iki müstahzarın, imalat tarihleri arasında 5 yıllık fark bulunan başka birer serisi de, yaşlanmanın etkisini gözlemek amacıyla aynı incelemeye tabi tutulmuştur. Bahsi edilen eski ve yeni müstahzarların çözünme hızı profilleri arasında anlamlı bir fark görülememiştir. Aynı ortam koşullarında döner sepet yöntemi ile elde edilen sonuçlar, palet yöntemine göre bütün tabletler için nispeten daha düşük olarak bulunmuştur. Bu arada, incelenen müstahzarlardan dördünün çok yetersiz çözünme özelliklerine sahip olduğu da gözlenmiştir.

GİRİŞ :

Ani olmayan iyonizasyon kinetiğine ve çözünme hızı ile sınırlı absorpsiyona sahip olduğu bilinen fenilbutazonun tabletlerinin biyoyararlanım çalışmalarında önemli farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (1-5).

Tipik bir karbon asidi olan fenilbutazonun çözünme hızı üzerine karbon asitlerinin ani olmayan iyonizasyonunun etkileri birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır (6-8). Fenilbutazonun iyonizasyon hız sabiti karboksilik, fenolik ve diğer asitlerin difüzyonla sınırlı hız sabitlerinden daha düşüktür. Karbon asitleri bu asitlerle karşılaştırıldığında sıklıkla anormallikler gösterirler ve difüzyon tabakasının da yer alan ani olmayan kimyasal reaksiyondan dolayı engellenmiş bir çözünme hızına sahip olabilir-

ler. Bu nedenle bu maddenin çözünmesi, özellikle bu maddenin pK_a değerinin üzerindeki pH'larda (pH 4.5) Noyes Whitney eşitliği ile tanımlanamayabilir (6). Nitekim Tuladhar ve arkadaşlarının fenilbutazon polimorflarının çözünme hızı özelliklerini inceleyen çalışmaları da bunu ifade etmektedir (9). Ancak, Mooney ve arkadaşları (8) oldukça kuvvetli bir karbon asidi olan fenilbutazonun ($pK_a=4.5$) difüzyon tabakası içinde yer alan iyonizasyon reaksiyonunun süresini, fenilbutazona ait reaktanların difüzyon tabakasında kalma süresinden daha kısa bulmuşlardır. Araştırmacılar bu bulgularına dayanarak fenilbutazonun iyonizasyonunun diğer asitler gibi ani olarak gerçekleştiğini kabul etmişler ve bu maddenin bir karbon asidi olmasının, çözünme hızı üzerine herhangi bir

etkisinin olamayacağını ileri sürmüşlerdir.

Tabletlerde fenilbutazonun tayini için spektrofotometrik (1, 2) GLC (10, 11), HPLC (12) ve NMR (13) yöntemleri geliştirilmiştir. Farmakopeler fenilbutazon miktar tayini için, titrimetrik veya bazı ekstraksiyon işlemlerinden sonra spektrofotometrik tayin yöntemleri vermekte ise de, bu yöntemlerin tamamı çözünme hızı tayinleri için uygun değildir (14-16). Nitekim, çözünme hızı tayinlerinde daima 264 nm'de direkt spektrofotometrik tayin kullanılmıştır (1-5, 17-27). Yapılmış olan stabilite çalışmaları, fenilbutazon tabletlerindeki bozunmanın önemli olmadığını göstermiştir (4, 28-30). Bu nedenle çözünme hızı tayinlerinde fenilbutazon için sink koşulunun sağlanmış olduğu çözünme ortamında, bozunma ürünlerinin bu maddenin direkt spektrofotometrik tayinini engellemesi söz konusu değildir. Diğer taraftan, fenilbutazonun hızlandırılmış stabilite çalışmaları sırasında 264 nm'deki absorpsiyonunun azaldığı ve maksimum dalga boyunun 234 nm'ye kaydığı gözlemlenmiştir (29). Khalil ve arkadaşları (5), bu iki dalga boyuna ait absorpsiyon oranlarını stabilitenin ölçümü olarak kullanmışlar ve çözünme hızı tayinlerinde herhangi bir stabilite problemi olmadığını göstermişlerdir.

Amerikan Farmakopesi, fenilbutazon tabletlerinin çözünme hızı kontrolü için birinci yöntemi, yani döner sepet yöntemini önermek-

te ve suni barsak ortamında etken maddenin 30 dakika sonunda % 60'ının çözünmesi şartını koymaktadır (16). Ancak, çeşitli firmalara ait fenilbutazon tabletlerinin çözünme hızı ile ilgili bugüne kadar yapılmış çalışmalar, markalar arasında ve hatta aynı markanın farklı serileri arasında çözünme hızı özellikleri açısından önemli farklılıklar olduğunu göstermiştir (1-5). Bu çalışmalarda çeşitli çözünme hızı tayin yöntemleri kullanılmıştır. Her ne kadar, döner sepet yöntemi zayıf tekrarlanabilirliği ve in vivo verilerle korelasyon eksikliği gibi nedenlerden dolayı fazla eleştiri alıyorsa da, yaygın kullanımı halen devam etmektedir (25, 31).

GEREÇ VE YÖNTEM:

Üzerinde çalışılan 6 ayrı fenilbutazon müstahzarına ait numuneler eczanelerden temin edilmiştir. Fenilbutazon ise Ciba Geigy (İstanbul) İlaç Firması'ndan sağlanmıştır. Madde IR, UV ve İTK yöntemleri ile saflık kontrolünden sonra çalışmalarda kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan diğer reaktifler ise analitik kalitededir.

Çözünme hızı tayinleri: Her bir müstahzar için Amerikan Farmakopesi'nin (USP XX) hem birinci yöntemi (döner sepet) hem de ikinci yöntemi (palet) ile çalışılmıştır. Her iki yöntemde de aynı ortam koşulları sağlanmış ve ortam olarak 900 ml pH 7.5 enzimsiz suni barsak çözeltisi ($37^{\circ} \pm 0.5$) kullanılmıştır. Karıştırma hızı olarak 100

rpm alınmıştır. Aynı farmakope, fenilbutazon tabletleri için numune alma süresini 30 dakika olarak vermekte ise de, çalışmamızda 120 dakika süre ile tabletlerin çözünme hızı takip edilmiştir. 10., 20., 30., 40., 50., 60., 75., 90., 105., ve 120. dakikalarda ortamdan alınan 3 ml'lik numunelerde uygun seyreltmelerden sonra fenilbutazon miktar tayini yapılmıştır.

Miktar tayini: Çözünme hızı tayinleri için etken madde miktar tayini direkt spektrofotometrik yöntem ile yapılmıştır (λ_{max} 264 nm) (Perkin Elmer Spectrophotometer, Hitachi 200). Tabletlerde ise, 100 mg etken maddeye eşdeğer miktarda toz edilmiş tablet kütlesi metanolde tüketildikten sonra süzülüş ve pH 7.5 tampon çözeltisiyle seyreltilerek 264 nm'de absorbanları okunmuştur. Her iki tayin için iki ayrı kalibrasyon eğrisi kullanılmıştır.

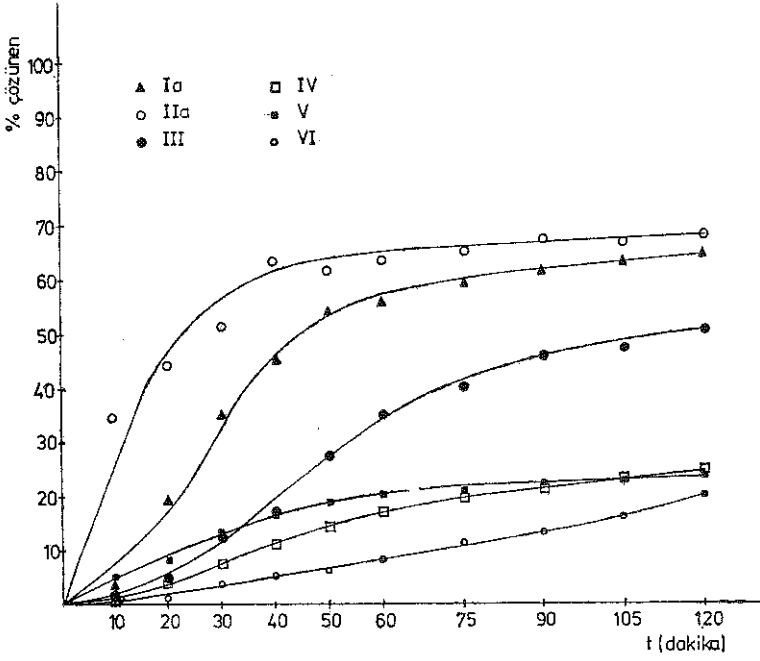
Dağılım kontrolü: Her bir numune için dağılım süresi tayini enzimsiz suni barsak ortamında ($37^\circ \pm 0.5$), standart bir dağılım test aleti (Aymes, İstanbul) kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR VE TARTIŞMA:

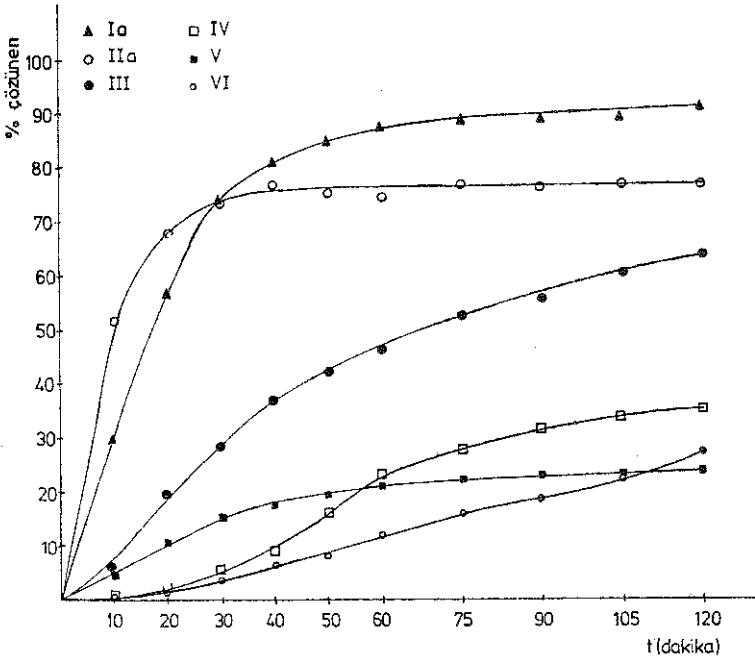
Şekil 1 ve 2'de müstahzarların döner sepet ve palet yöntemleri ile elde edilen çözünme hızı profilleri verilmiştir. Çözünme hızı tayinlerinde elde edilen, zamana bağlı olarak yığılmış çözünen madde miktarlarının istatistiksel değerlendirilmesi bilgisayarla (Altos, ACS

8000-2E) yapılmıştır (32). Bu veriler ve değerlendirme sonuçları Tablo 1 ve 2'de verilmiştir. Bu iki tablonun karşılaştırılmasından da görüleceği gibi, üzerinde çalışılan bütün tabletler için döner sepet yöntemi ile elde edilen çözünme hızları, palet yöntemi ile elde edilenlere göre daha yavaş bulunmuştur. Amerikan Farmakopesi'nin fenilbutazon monografisinde verdiği döner sepet yöntemi ile elde edilmiş sonuçlar (Tablo 1), hiçbir tabletin çözünme hızı yönünden bu farmakopeye uygun olmadığını göstermiştir. Literatürde, fenilbutazon gibi uzun çözünme süreleri gerektiren bazı etken maddelerin tabletlerinin incelenmesinde farmakope testlerinin ve limitlerinin yetersizliği ile ilgili olarak bazı modifikasyon çalışmaları bulunmaktadır (18). Nitekim bu çalışmada da, palet yöntemi ile çalışıldığında, tabletlerden aynı imalatçıya ait olan ikisi (I ve II) bu farmakopenin istediği limitleri karşılayabilmiştir. Bu durumda, söz konusu iki tabletin kendisinden beklenen etkiyi sağlayıp sağlayamayacağı ancak in vivo testler sonunda kesinlik kazanabilecektir.

Diğerleri arasında oldukça iyi sonuç veren bu iki tableten biri (II no'lu tablet) 100 mg alüminyum hidroksit ile birlikte formüle edilmiş ve kolayca çözünebilen ince bir film tabakası ile kaplanmıştır. Bu antiasit-fenilbutazon tabletinin döner sepet yöntemi ile elde edilen çözünme hızı sonuçları, Amerikan Farmakopesi'nin verdiği limitlere



Şekil 1. Çalışılan Fenilbutazon Tabletlerinin Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen Çözünme Hızı Profilleri.



Şekil 2. Çalışılan Fenilbutazon Tabletlerinin Palet Yöntemi ile Elde Edilen Çözünme Hızı Profilleri.

Tablo 1. Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen % Yıgımlı Çözünen Fenilbutazon Miktarları (n=4).

Süre x (Dak.)	I a		II a		III		IV		V		VI							
	% B.S.	% 95	x	% B.S.	% 95	x	% B.S.	% 95	x	% B.S.	% 95	x	% B.S.	% 95				
	G.A.			G.A.			G.A.			G.A.			G.A.					
	±			±			±			±			±					
10	4.26	48.5	3.29	34.4	20.0	10.9	1.45	89.6	2.07	1.21	16.3	0.31	4.44	50.1	3.53	0.957	49.9	0.760
20	19.4	13.7	4.22	44.0	18.1	12.7	5.18	88.2	7.26	4.08	35.8	2.32	8.42	30.2	4.05	1.98	47.2	1.48
30	34.7	6.06	3.35	51.4	17.7	14.4	13.0	77.3	16.0	8.03	38.0	4.86	13.0	21.3	4.40	3.10	47.3	2.33
40	45.5	10.5	7.62	63.8	2.65	2.69	16.7	65.9	17.5	11.0	35.4	6.21	16.3	15.5	4.03	5.10	62.8	5.09
50	53.8	8.50	7.28	61.4	3.13	3.06	27.5	65.4	28.6	5.4	35.7	8.72	18.5	14.1	4.13	6.55	69.5	7.24
60	55.2	6.99	6.14	63.5	5.41	5.47	35.1	64.1	35.7	17.5	30.8	17.5	20.2	13.7	4.38	8.71	70.0	9.70
75	59.1	5.91	5.55	65.0	4.63	4.79	40.4	60.8	39.1	19.8	26.4	8.33	20.8	17.8	5.91	11.2	65.9	11.7
90	61.1	6.02	5.85	67.1	3.42	3.65	46.9	57.9	43.2	21.5	23.1	7.89	22.5	16.2	5.79	14.0	71.2	15.8
105	63.1	6.75	6.78	66.8	3.51	3.74	47.5	54.4	41.1	22.8	21.1	7.66	22.9	18.0	6.56	17.0	68.9	18.6
120	64.5	5.58	6.76	67.2	4.23	4.52	51.0	53.5	43.4	24.8	16.1	6.36	24.3	15.4	5.94	20.8	71.2	23.5

B.S. : Bağlı Sapma

% 95 G.A. : % 95 Olasılıklı Güven Aralığı

Tablo 2. Palet Yöntemi ile Elde Edilen % Yığılmalı Çözünen Fenilbutazon Miktarları (n=4).

Süre (Dak.)	I a		II a			III			IV			V			VI			
	x	% B.S.	x	% B.S.	% 95	x	% B.S.	% 95	x	% B.S.	% 95	x	% B.S.	% 95	x	% B.S.	% 95	
		G.A.		G.A.	±		G.A.	±		G.A.	±		G.A.	±		G.A.	±	
10	30.2	32.6	15.7	52.5	6.85	5.73	6.53	52.5	5.46	0.699	20.1	0.220	5.15	54.3	4.44	0.910	32.8	0.480
20	57.6	11.0	10.1	68.3	1.53	1.67	19.6	54.3	17.0	2.68	94.2	4.02	10.6	13.8	2.32	2.02	18.0	0.580
30	74.0	17.2	20.3	74.7	5.44	6.47	28.9	40.3	18.5	5.64	92.0	8.25	16.1	4.14	1.06	3.52	18.2	1.02
40	81.5	16.8	21.8	77.2	6.38	7.84	37.6	42.1	25.2	8.97	73.9	10.5	18.0	9.80	2.81	5.70	33.3	3.02
50	84.6	14.1	18.9	75.6	7.14	8.59	42.5	41.6	28.1	16.0	67.7	17.3	19.9	14.1	4.45	8.61	42.8	5.86
60	87.1	12.6	17.5	74.7	7.17	8.52	46.8	40.0	29.8	23.2	66.3	24.5	21.1	13.4	4.51	12.5	38.1	7.61
75	88.6	12.0	16.9	77.2	4.34	5.32	52.7	34.9	29.2	27.4	57.6	25.1	22.2	13.3	4.70	15.9	39.5	9.99
90	88.4	13.0	18.3	76.6	7.73	9.42	56.0	29.2	26.0	31.9	53.9	27.3	23.1	16.2	5.94	19.0	31.7	9.57
105	89.6	14.0	19.9	77.6	6.32	7.80	60.9	28.0	27.2	34.1	50.2	27.2	23.7	14.9	5.60	22.8	35.2	12.8
120	92.1	9.50	13.9	77.2	4.24	5.21	63.3	23.7	23.9	35.6	49.2	27.9	24.5	15.1	5.89	27.7	37.0	16.3

B.S. : Bağlı Sapma

% 95 G.A. : % 95 Olasılıklı Güven Aralığı

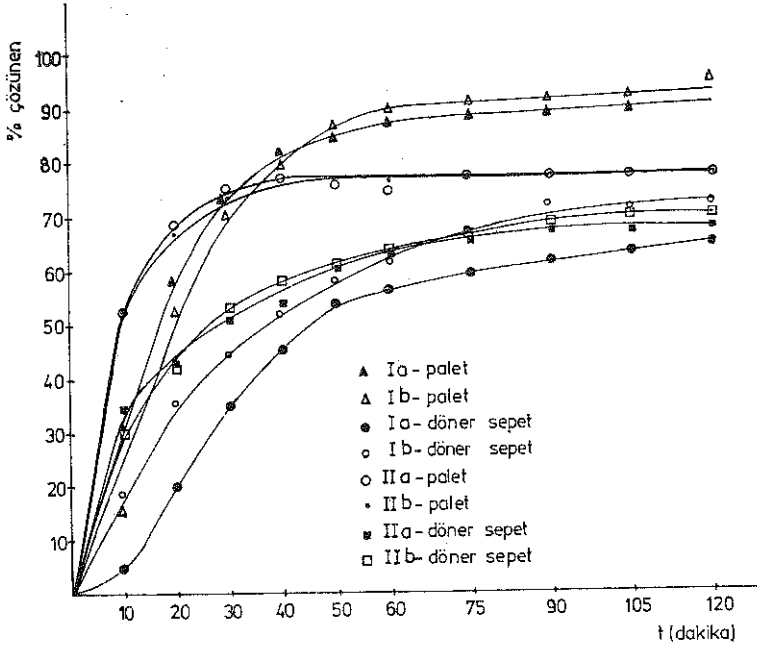
diğer tabletlerden daha fazla yaklaşmaktadır. Keza bu müstahzarın her iki yöntem ile elde edilen çözünme hızı profilleri incelendiğinde, nispeten iyi bir çözünme hızı göstermelerine karşın, içerdikleri etken maddenin tamamını ortama veremedikleri ve aynı imalatçının antiasit içermeyen I no'lu tabletlerine göre de yaklaşık % 20 oranında daha düşük bir plato seviyesi gösterdikleri tespit edilmiştir (Şekil 3). Bulgularımızı destekleyen bir çalışmaya göre, çözünmeyen bir fenilbutazon-antiasit kompleksi oluşumuna bağlı olarak çözünen maddede miktarında % 20'ye varan bir düşme olabileceği bir grup araştırıcı tarafından da tespit ve tayin edilerek daha önce bildirilmiştir (29).

Bu iki müstahzar dışındaki III, IV, V ve VI no'lu diğer şeker kaplı tabletlerin dağılma süresi farmakopelerce istenilen limitler içinde ve taşındıkları etken madde miktarları da etiketlerindeki miktarlarına uygun bulunmuştur. Ancak bunların çözünme hızlarının son derece yetersiz olduğu görülmüştür. Dağılma süresi tayinleri sırasında bu tabletlerin farmakopece verilen süre içinde primer partiküllere ayrıldığı ancak daha sonra bunların sekonder partiküllere dağılmadığı gözlenmiştir. Bunun nedeni çekirdek tabletlerin ve kaplama tabakalarının uygun olmayan formülasyonu olabilir.

Şekil 3'te, en iyi çözünme hızı gösteren Ia ve IIa kod no'lu tabletlerin imal tarihleri arasında 5 yıl

fark bulunan ikinci bir serisinin (Ib, IIb) yine iki ayrı yöntemle elde edilen çözünme hızı profilleri görülmektedir. Tablo 3'te verilen bu sonuçların güven aralıkları incelendiğinde, bu tabletler için yaşlanmanın önemli bir etken olmadığı da anlaşılmıştır. Fenilbutazon tabletlerinin fiziksel özellikleri üzerine yaşlanmanın etkisini araştıran Barret ve Fell (4), yaşlanma ile sadece çözünme hızı bulgularında bir azalma gözleyebilmişlerdir. Ancak, çalışmacılar bu sonucun ihtiyatla karşılanması gerektiğini ve elde edilen bu farklılığın belki de seri içi varyasyonların ve özellikle de şeker kaplama tabakasının bir sonucu olabileceğini vurgulamışlardır. Keza Khalil ve arkadaşları da fenilbutazon tabletleri üzerine yaşlanmanın etkisi konusunda kesin bir yargıya varamamışlardır (5).

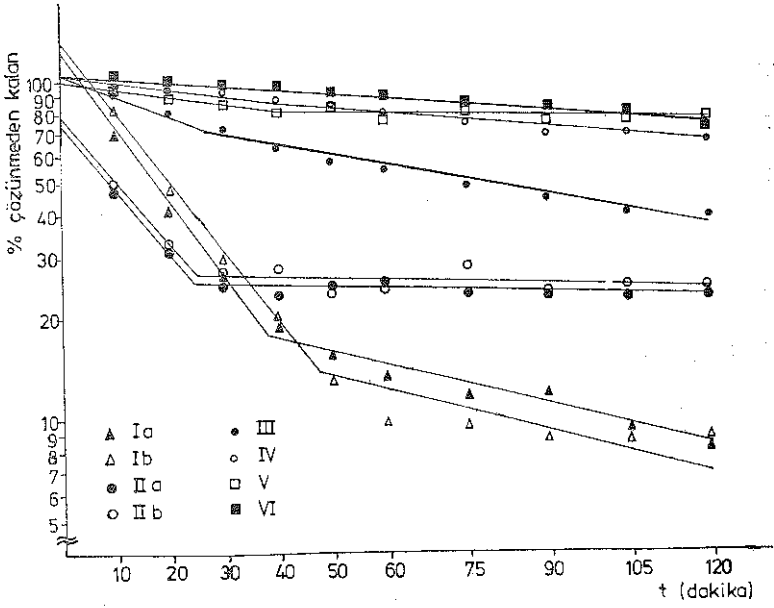
Kinetik model : Daha önce yapılmış olan çalışmalarda, fenilbutazon tabletlerinin çözünme hızına ait bulguların, Wagner (33) tarafından geliştirilmiş olan birinci derece kinetiğine uyum gösterdiği tespit edilmiştir (4,5). Bizim piyasa preparatları üzerinde yaptığımız bu çalışmada da, elde edilen çözünme hızı sonuçlarının birinci derece kinetiğine uyumu incelenmiştir. Ayrıca, bir tablet dışında (VI no'lu tablet) bütün tabletlerden etken maddenin zamana karşı salınma profilleri verilerin iki üslü kinetik model ile daha iyi tanımlanabileceği izlenimini vermiştir (Şekil 1 ve 2). Bu nedenle tabletlerin, zamana karşı «log. çözünmeden ka-



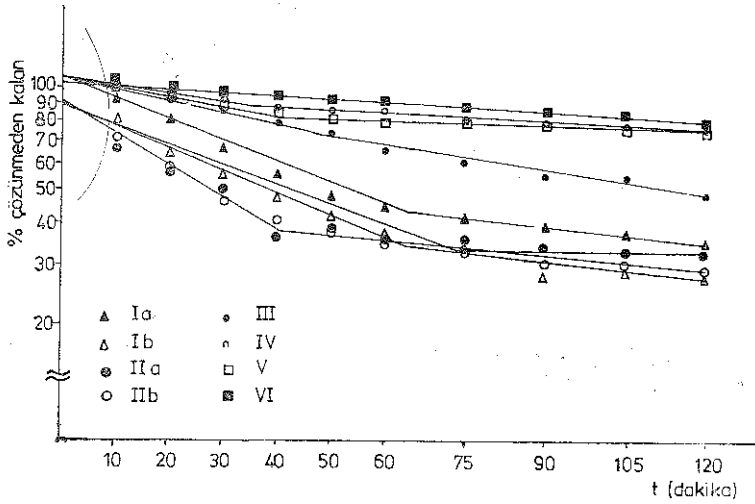
Şekil 3. I ve II no'lu Tabletlerin İki Ayrı (a ve b) Serisine ait Çözünme Hızı Profilleri.

lan etken madde miktarları» Şekil 4 ve 5'te grafiklenmiştir. Keza bilgisayar yardımı ile, zamana karşı çözünmeden kalan madde miktarlarına tek üslü ve iki üslü soyma uygulandığında, VI no'lu tablet dışında bütün tablet verilerinin iyi bir determinasyon katsayısı vererek iki üslü birinci dereceden denklemle tanımlanabileceği görülmüştür (34). Bu da göstermektedir ki, çok kötü formülasyon nedeni ile tam olarak dağılmayan bir tabletin (VI no'lu tablet) çok özel durumu dışında, fenilbutazon tabletlerinden etken maddenin salınması iki aşamalıdır. Tabletlerden ilacın bir kısmı hızlı ve geri kalanı da daha yavaş salın-

maktadır. Her iki hızda da salınma birinci derece kinetiğe uymaktadır. Eğimleri, yavaş salınma hız sabitlerini veren ve salınmalarda ikinci aşamayı gösteren doğruların kesişim değerleri, daha hızlı salınmanın görüldüğü ilk aşama sonundaki çözünmeden kalan ilacın yüzdesidir. Salınmanın bu iki fazından ilki bütün tabletlerde daha yüksek bir hız sabitine sahiptir. Zira tabletlerin ilk dağılması sırasında, çözünme ortamında etken madde miktarı hızla artmaktadır. İkinci aşamaların daha yavaş bir hız sabiti vermelerinin nedeni ise, az çözünen bir ilaç olan fenilbutazonun, dağılma süresi sonunda or-



Şekil 4. Döner Sepet Yöntemi ile Elde Edilen, Zamana Karşı Çözünmeden Kalan Fenilbutazon Miktarlarının Yarı-Logaritmik Grafiği.



Şekil 5. Tabletlerden Palet Yöntemi ile Elde Edilen Çözünmeden Kalan Fenilbutazon Miktarlarının Zamana Karşı Yarı-Logaritmik Grafiği.

Tablo 3. 1 ve II nolu Tabloların İki Ayarlı Serisinin Palı ve Döner Sepet Yöntemi ile Çözümlene Hızı Verileri (n=4).

Sıra (Dok.)	Palat										Döner Sepet													
	I a		I b		II a		II b		I a		I b*		II a		II b									
	x	$\frac{I a}{S.S. G.A.}$	x	$\frac{I b}{B.S. G.A.}$	x	$\frac{II a}{R.S. G.A.}$	x	$\frac{II b}{B.S. G.A.}$	x	$\frac{I a}{B.S. G.A.}$	x	$\frac{I b^*}{D.S. G.A.}$	x	$\frac{II a}{B.S. G.A.}$	x	$\frac{II b}{R.S. G.A.}$								
10	30.2	32.6	15.7	16.0	50.2	15.6	52.5	6.05	5.73	52.0	13.3	4.26	48.5	3.20	19.3	13.2	3.10	31.4	20.0	10.9	29.5	37.5	10.5	
20	37.6	11.0	10.1	52.3	15.2	62.3	1.53	1.66	67.1	2.70	2.03	19.4	13.7	4.22	36.0	0.32	3.72	41.0	10.1	12.7	42.0	21.0	15.8	
30	71.0	17.2	20.0	70.9	19.1	21.5	74.7	5.44	6.47	73.3	5.12	5.97	34.7	6.06	3.35	45.0	10.2	5.89	51.4	17.7	14.4	53.4	13.1	11.1
40	81.5	15.8	21.8	79.5	18.0	22.8	77.2	6.38	7.04	71.8	9.58	11.0	45.5	10.5	7.63	52.5	9.72	6.34	63.8	2.65	2.69	58.3	0.47	7.34
50	81.5	14.1	16.9	87.0	9.38	13.0	75.6	7.14	8.59	77.1	4.59	5.57	53.8	8.50	7.20	59.5	9.66	7.02	61.4	3.13	3.06	60.8	5.54	5.35
60	87.1	12.6		90.1	7.21	10.3	74.7	7.17	8.52	76.1	6.96	8.42	55.2	6.99	6.14	62.2	10.2	7	63.5	5.43	5.43	64.2	5.43	5.54
75	89.6	12.0	15.9	90.8	6.58	9.51	77.2	4.34	5.32	76.7	5.91	7.21	59.1	5.91	5.55	66.0	11.1	9.07	65.0	4.63	4.7	66.5	7.59	7.39
90	89.6	13.0	12.5	91.5	5.84	8.51	76.6	7.73	9.42	77.1	5.18	6.35	61.1	6.05	5.83	72.5	21.0	13.9	67.2	3.42	3.64	69.0	3.60	3.96
105	89.6	14.0	17.9	91.3	7.02	10.3	77.6	6.34	7.86	76.3	5.03	7.07	63.1	6.74	6.76	71.0	11.3	10.0	66.0	3.51	3.74	70.3	5.29	5.94
120	92.1	9.50	13.6	95.1	2.06	3.10	77.2	4.23	5.23	76.0	6.01	7.03	64.5	6.51	6.76	72.4	11.4	10.3	67.2	4.23	4.51	70.4	2.48	2.77

* Bu Tablo için n=5'tir. B.S.: Başlı Sayma %95 G.A.: % 95 Olasılıklı Güven Aralığı

Tablo 4. Çözünme Profillerinin 1. Derece Kinetik Parametreleri

Tabletin kodu	Yöntem	TEK ÜSLÜ			İKİ ÜSLÜ				
		Katsayı	Üs	r ²	(A)	(B)			
Ia	Palet	0.486	0.168	0.706	1. Katsayı	k ₁ (dak ⁻¹)	2. Katsayı	k ₂ (dak ⁻¹)	r ²
	Döner Sepet	0.857	0.00859	0.843	1.27	0.0929	0.242	0.00889	0.993
Ib	Palet	0.603	0.222	0.740	0.871	0.0610	0.558	0.00388	0.983
	Döner Sepet	0.741	0.00959	0.905	1.386	0.0763	0.210	0.106	0.998
IIa	Palet	0.339	0.00437	0.448	0.642	0.0461	0.426	0.00380	0.994
	Döner Sepet	0.568	0.00571	0.733	0.726	0.118	0.253	0.000963	0.982
IIb	Palet	0.355	0.00428	0.466	0.461	0.0444	0.331	0.0000500	0.950
	Döner Sepet	0.620	0.00736	0.835	0.709	0.122	0.274	0.00125	0.944
III	Palet	0.918	0.00823	0.958	0.588	0.0588	0.405	0.00278	0.995
	Döner Sepet	1.05	0.00690	0.973	0.488	0.0350	0.604	0.00414	0.998
IV	Palet	1.050	0.00446	0.969	0.283	0.0263	0.841	0.00460	0.969
	Döner Sepet	0.991	0.00253	0.943	0.288	0.0331	0.873	0.00260	0.946
V	Palet	0.907	0.00181	0.802	0.149	0.0355	0.912	0.00162	0.982
	Döner Sepet	0.929	0.00196	0.864	0.272	0.0705	0.830	0.000811	0.992
VI	Palet	1.04	0.00290	0.985	0.259	0.0575	0.833	0.000781	0.984
	Döner Sepet	1.03	0.00201	0.986	Bu veriler iki üslü denklem ile tanımlanamaz.				

tamda bulunan primer partiküllerden, çözünme ortamına yavaş geçişi olmalıdır. Laasko ve arkadaşları (35) düşük çözünürlüğe sahip bir diğer ilaç olan indometasin tabletleri ile de benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Tablo 4'de çözünme profillerinin birinci derece kinetik parametreleri verilmektedir. Tabloda yer alan k_1 daha hızlı olan safhanın hız sabitini ve k_2 ise daha yavaş safhanın hız sabitini göstermektedir. A değerleri birinci üssün kesişimini ve B değerleri de ikinci üssün kesişim değerini vermektedir.

Wagner eşitliği yardımıyla tabletlerden etken maddenin % 60'ının salındığı süreler hesaplanmış ve bulgular Tablo 5'te verilmiştir. Bu değerlendirmeye göre, tabletlerden döner sepet yöntemiyle % 60'ının salınma sırası $IIa > IIb > Ib > Ia > III > IV > V > VI$ iken, palet yöntemiyle bu sıra $IIa > IIb > Ib > Ia > III > IV > VI > V$ olmuştur. Görüldüğü gibi aradaki tek fark, V ve VI nolu tabletlerin yer değiştirmeleridir.

Sonuçlardan sadece I ve II nolu tabletlerin farmakopeler açısından kabul edilebilir bir formülasyona sahip oldukları anlaşılmaktadır. Diğer fiziksel özellikler yönünden Türk Farmakopesi'ne uygun olan öteki 4 tabletin çözünme hızlarının çok yetersiz olması, bu tabletlerin yeterli bir kan seviyesi sağlayamayabileceğini de düşündürmektedir. Bilindiği gibi bir ilacın absorpsiyonu ile in vitro çözünme

hızı arasında bir paralellik vardır. Ancak bu kural her zaman doğru olmayabilir. Bunun nedeni, muhtemelen, hem yararlanım hem de çözünme hızının bir ölçümü olarak kullanılan parametrelerin türetilmesinde dayanan bazı varsayımlardır. Ancak daha önce yapılmış olan bir çalışmada, fenilbutazonun ticari tabletlerinin in vitro çözünme hızı verileri ile in vivo biyolojik yararlılıkları arasında oldukça iyi bir korelasyon elde edilmiştir (36). Bu nedenle, etkin ve güvenilir ilacın sağlanması için, katı ilaç şekillerinde diğer fiziksel kontrollerin de istenmesi günümüzde bir zorunluluktur.

SONUÇ :

Fenilbutazon gibi az çözünen etken maddelerin tablet ve diğer katı ilaç şekillerinin kontrolünde, bu maddenin öteki fiziksel özellikleri yanında çözünme hızı kontrolleri de zorunlu olmalıdır ve farmakopelere bu amaçla daha gerçekçi yöntem ve limitler konmalıdır. Çözünme hızı kontrolleri, iyi bir formülasyon için önemli bir yol göstericidir. Fenilbutazon tabletleri ile yapılan bütün çalışmalar, firmalar arası ve seri içi varyasyonlar için şeker tabakasını sorumlu tutmaktadır. Her ne kadar şeker tabakasının iyileştirilmesi sorunu tam olarak çözemeyecekse de, problemleri bir hayli azaltabilecektir. Diğer taraftan çekirdek formülasyonunun iyileştirilmesi ile de fenilbutazon tabletlerinin çözünürlük problemlerini en aza in-

dirmek mümkündür. Bu nedenle ilaç piyasasında bulunan, çalıştığımız fenilbutazon müstahzarlarının,

firmalarınca bu açıdan bir kez daha gözden geçirilmeleri yararlı olacaktır.

Tablo 5. Tabletlerden etken maddenin % 60'nun salınma süreleri.

Tabletin Kodu	Etken Maddenin % 60'nun Salınma Süresi (Dak.)	
	Döner Sepet Yöntemi	Palet Yöntemi
I a	88	20
I b	64	16
II a	60	14
II b	61	15
III	140	104
IV	358	216
V	430	453
VI	467	330

KAYNAKLAR

1. Searl, R.O., Pernarowski, M., «The Biopharmaceuticals Properties of Solid Dosage Forms : I. An Evaluation of 23 Brands of Phenylbutazone Tablets», *Can. med. Ass. J.*, 96, 1513-1520 (1977).
2. Van Fatten, G.R., Feng, H., Withey, R.J., Lettau, H.F., «The Physiologic Availability of Solid Dosage Forms of Phenylbutazone, Part I, In Vivo Physiologic Availability and Pharmacologic Considerations», *J. Clin. Pharmacol.*, 1, 177-186 (1971).
3. Leeson, L.J., «Phenylbutazone» Brodie, B.B., Heller, W.M. (ed) *Bioavailability of Drugs*, Washington, 154-193 (1971).
4. Barrett, D., Fell, J.T., «Effect of Aging on Physical Properties of Phenylbutazone Tablets», *J. Pharm. Sci.*, 64, 335-337 (1975).
5. Khalil, S.A.H., El-Farah, S., Snames-Eldeen, M.A., «Dissolution Rates of Commercial Phenylbutazone Tablets : Inter- and Intra-brand Effects», *Drug Dev. and Ind. Pharm.*, 10, 1737-1755 (1984).
6. Stella, V.J., «Nonclassical Phase Transfer Behaviour of Phenylbutazone» *J. Pharm. Sci.*, 64, 707-708 (1975).

7. Stella, V.J., Pipkin, J.D., «Phenylbutazone Ionization Kinetics», *J. Pharm. Sci.*, 65, 1161-1165 (1976).
8. Mooney, K.G., Rodriguez-Gaxiola, M., Mintun, M., Himmelstein, K.J., Stella, V.J., «Dissolution Kinetics of Phenylbutazone», *J. Pharm. Sci.*, 70, 1358-1365 (1981).
9. Tuladhar, M.D., Carless, J.E., Summers, M.P., «Thermal Behaviour and Dissolution Properties of Phenylbutazone Polymorphs», *J. Pharm. Pharmacol.*, 35, 208-214 (1982).
10. Syed, A.L., «Die Quantitative Bestimmung der Zersetzungsprodukte von Phenylbutazon in Handelspräparaten», *Pharm. Ztg.*, 117, 383-386 (1972).
11. Watson, J.R., Matsui, F., «Purity of Phenylbutazone Raw Materials and Solid Dosage Forms as Monitored by GLC», *J. Chromatogr.*, 76, 141-147 (1973).
12. Bundgaard, H., «HPLC Determination of Phenylbutazone and its Major Degradation Products in Pharmaceuticals», *Arch. Pharm. Chem.*, 6, 1271-1278 (1978).
13. Stromberg, R., «Determination of Phenylbutazone in Tablets by NMR», *J. Pharm. Sci.*, 73, 1653-1655 (1984).
14. «Türk Farmakopesi 1974», Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974).
15. «British Pharmacopeia 1980», University of Printing House, Cambridge (1980).
16. «The United States Pharmacopeia XX», Mack Publishing Comp., Easton (1980).
17. Songhom, F., Miskel, J.J., «Oral Dosage Form Design and Its Influence on Dissolution Rates for a Series of Drugs», *J. Pharm. Sci.*, 59, 827-830 (1970).
18. Lovering, E.G., Hall, J.W., «Dissolution Testing : Formulations Containing a Fraction of Tablets Having Unusually Long Dissolution Times», *Can. J. Pharm. Sci.*, 9, 72-74 (1974).
19. Matsunaga, J., Namsu, N., Nagai, T., «Polymorphism of Phenylbutazone» *Chem. Pharm. Bull.* 24, 1169-1172 (1976).
20. İbrahim, H.G., Pisano, F., Bruno, A., «Polymorphism of Phenylbutazone : Properties and Compressional Behaviour of Crystals», *J. Pharm. Sci.*, 66, 669-673 (1977).
21. Muller, B.W., «The Polymorphism of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs 5. Polymorphism and Pseudo-Polymorphism of Phenylbutazone», *Pharm. Acta. Helv.* 53, 333-340 (1978).
22. Tuladhar, M.D., Carless, J.E., Summers, M.P., «The Effects of Polymorphism, Particle Size and Compression Pressure on the Dissolution Rate of Phenylbutazone Tablets», *J. Pharm. Pharmacol.*, 35, 269-274 (1983).
23. Matsuda, Y., Tatsumi, E., Chiba, E., Yukie, M., «Kinetic Study of Polymorphic Transformation of Phenylbutazone», *J. Pharm. Sci.*, 73, 1453-1460 (1984).

24. Matsuda, Y., Kawaguchi, S., Kobayashi, H., Nishijo, J., «Physicochemical Characterization of Spray-Dried Phenylbutazone Polymorphs», *J. Pharm. Sci.*, 73, 173-178 (1984).
25. Smith, W.J., Heauma, P.E., Hailey, D.M., Lea, A.R., «A Comparative Study of BP and USP Rotating Basket Dissolution Apparatus» *J. Pharm. Pharmacol.*, 37, 124-125 (1985).
26. Hoelgaard, A., Moller, N., «Dissolution Characteristics of Drugs from Solid Dispersions» *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.*, 3, 65-72 (1975).
27. Khalil, S.A.H., Mortada, L.M., «Decreased Dissolution of Phenylbutazone-PEG 6000 Solid Dispersions upon Storage», *J. Drug Res.* 10, 141-150 (1978).
28. Beckstead, H.D., Kaistha, K.K., Smith, S.J., «Determination and Thin-Layer Chromatography of Phenylbutazone in the Presence of Decomposition Products», *J. Pharm. Sci.*, 57, 1952-1957 (1968).
29. Matsui, F., Robertson, D.L., Lafontaine, P., Kolasinski, H., Lovering, E.G., «Stability Studies of Phenylbutazone and Phenylbutazone - Antacid Oral Formulations», *J. Pharm. Sci.* 67, 646-650 (1978).
30. Matsui, F., Robertson, D.L., Poirier, M.A., Lovering, E.G. «Identification of Degradation Product in a Phenylbutazone Tablet Formulation» *J. Pharm. Sci.* 69, 469-471 (1980).
31. Joint Report of the Section for Control Laboratories and the Section of Industrial Pharmacist of the FIP «Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products», *Drug Made in Germany*, 24, 90-105 (1981).
32. Grit, M., «USPXX Paddle ve Basket Yöntemi ile Çözünme Hızı Verilerini Değerlendirme Programı» A.Ü. Eczacılık Fakültesi, Bilgisayar Merkezi, Eylül 1985.
33. Wagner, J.G., «Interpretation of Percent Dissolved-Time Plots Derived from in Vitro Testing of Conventional Tablets and Capsules», *J. Pharm. Sci.*, 58, 1253-1257 (1969).
34. Brown, D., Manno, J.E., «ESTRIP, a BASIC Computer Program for Obtaining Initial Polyexponential Parameter Estimates», *J. Pharm. Sci.*, 67, 1687-1691 (1978).
35. Laasko, R., Kristofferson, E., Marvola, M., «Biexponential First-order Release Kinetics of Indomethacin from Tablets Containing Polysorbate 80», *Int. J. Pharm.*, 19, 35-42 (1984).
36. Withey, R.J., Feng, H., Cook, D., Van Petten, G.R., Lettau, H.F., «The Physiologic Availability and in Vitro Dissolution Parameters», *J. Clin. Pharm.*, 11, 187-195 (1971).