

Efervesan Vajinal Suppozituar Formülasyonları Üzerinde Çalışmalar

Studies on Formulations of Effervescent Vaginal Suppositories

Cem ÖZYURT*

Asuman EVCİN*

ÖZET

Bu çalışmada, özellikle ülkemizde kullanımı ve imalat teknolojisi yeterli derecede yerleşmemiş olan ve müstahzar olarak bulunmayan efervesan vajinal suppozituar şeklindeki ilaçların uygun şartlar altında geliştirilmesi amaçlanmıştır.

Bunun için model etken maddeler olarak antiseptik-antibakteriyel etkili benzalkonyum klorür ve klorheksidin hidroklorür seçilmiştir. Bu maddelerin formülasyonlarda kullanılan etkili konsantrasyonları mikrobiyolojik olarak tesbit edilmiştir. Çeşitli yardımcı maddeler değişik oranlarda kullanılarak efervesan vajinal suppozituarlarda, optimum özellikleri içeren önformülasyonlar geliştirilmiştir. Önformülasyonlar arasından, farmasötik teknolojik kontrol parametreleri en uygun olanı seçilmiş, etken maddelerle yeniden formüle edilmiştir. Ana formülasyonların, vajinada kısa sürede efervesan etkiyle uygun erime ve kalıcı köpük oluşturma özellikleri ile farmasötik teknolojik kontrol parametreleri tesbit edilmiştir.

SUMMARY

Vaginal suppositories, are the dosage forms which are produced in a small scale of technology and not commonly used in our country. In the present study, we aimed to formulate effervescent suppositories for vaginal use which are not commercially available in Turkey.

Benzalkonium chloride and chlorhexidine hydrochloride which have antibacterial-antiseptic activities were chosen as the active substances. Effective concentrations of these substances used in formulations have been determined microbiologically.

Redaksiyona verildiği tarih: 8.2.1994

* A. Ü. Ecz. Fak. Farm. Teknoloji Anabilim Dalı.

Preformulations of the effervescent vaginal suppositories, which demonstrated that optimal properties have been developed using various excipients in varying ratios.

According to the pharmaceutical control parameters, the most suitable one of the preformulations was reprepared with the contribution of the active ingredients.

The Pharmaceutical test parameters of the main formulations and an effective and stable foam forming capabilities in vagina were determined.

Anahtar Kelimeler: Efervesan preparatlar, suppozituarlar, vajinal preparatlar.

Key words: Effervescent preparations, suppositories, vaginal preparations.

GİRİŞ

Suppozituarlar; rektum, vajina ve üretra gibi vücut boşluklarına konulmak üzere hazırlanmış, değişik tipleri ve boyutları olan, her biri bir ya da daha çok aktif madde içeren tek dozluk katı ilaç şekilleridir (1-5).

Bunun dışında, suppozituarlar, tatbik edildikleri vücut boşlukları içinde, organizma hareketi ile ve bu boşluklardaki salgılanan sıvının da etkisi ile eriyen, yumuşayan veya çözünen dozaj formlarıdır (6-8).

Vajinal yolla kullanılan suppozituarlar, genellikle vajinal enfeksiyonlarda lokal etki sağlamak amacıyla kullanılırlar (9-10).

Vajinal kremler ve jeller kullanım sırasında kirliliğe neden olurlar, yağlanma yaparlar ve vücut sıcaklığında eridiklerinden dolayı vajinadan kolayca uzaklaşabilirler. Jeller vajina içine düzensiz yayılmaya meyillidirler. Bu sebeplerden dolayı, vajinal suppozituar formları kolay kullanılabilir, emniyetli ve etkili oldukları için daha çok tercih edilirler (11). Efervesan olarak hazırlanan suppozituarlar ise, vajinada kısa zamanda dağılmak üzere formüle edildiklerinden, normal vajinal suppozituarlara göre kullanıma daha elverişlidirler. Böylece katı bir dozaj formunun uzun süre vajinada kalıp kişiye rahatsızlık hissi vermesi önlenilmektedir. Ayrıca köpük yapıcı efervesan vajinal suppozituarların, vajina sıvısında kısa zamanda dağılmasıyla birlikte oluş-

Efervesan Vajinal Suppozituar Formülasyonları Üzerinde Çalışmalar

turduğu köpüğün, vajina dışına sızıntısı çok az olmaktadır. Oluşan bu köpük vajina duvarlarına yapışır, burada lokal etkiyi sağlar. Temas süresi diğer vajinal preparatlardan uzun olduğundan lokal etki daha fazladır.

Araştırmamızda, yukarıda açıklanan avantajlardan yola çıkılarak; antiseptik-antibakteriyel etkiye sahip iki farklı etken madde ile köpük etkili efervesan vajinal suppozituar formülasyonları geliştirmek ve geliştirilen formülasyonlarda farmasötik teknolojik parametreleri incelemek, ayrıca değişik sıcaklık ve nem ortamlarında ambalajlı ve ambalajsız olmak üzere, 3 aylık ön stabilite incelemelerini yapmak amaçlanmıştır.

Materyal

Çalışmada, benzalkonyum klorür (Merck), klorheksidin hidroklorür (Doğu ilaç) etken maddeleri ile, sodyum lauril sülfat (Schuchardt), anhidrit sitrik asit (Sigma), sodyum bikarbonat (Merck) yardımcı maddeleri, polietilen glikoller (PEG) 400, 600, 1500, 2000, 4000, 6000 (Merck) sıvağları ve pH = 4,5 Fosfat tamponu, 0.1 M HCl çözeltisi ve 0.2 M Ba (OH)₂. 8H₂O çözeltisi kullanılmıştır.

Yöntem

1) *Etken Maddelerin Formülasyonlarda Kullanılan Etkili Konsantrasyonlarının Mikrobiyolojik Olarak Tayini.*

Formülasyonlarda etken madde olarak benzalkonyum klorür ve klorheksidin hidroklorür kullanılmıştır. Benzalkonyum klorürün % 1.2 konsantrasyonda kullanıldığında antiseptik etkili olduğu literatürde belirtilmiştir (12).

% 1.2 Benzalkonyum klorürün Escherichia Coli, Staphylococcus aureus ve Klebsiella Pneumoniae üzerindeki etkisi mikrobiyolojik olarak incelenmiştir. Bu bakteriler, vajinal enfeksiyonlara sıklıkla sebep olduklarından mikrobiyolojik tayinde tercih edilmişlerdir (13). Etken maddelerin formülasyonlarda kullanılan etkili konsantrasyonlarının mikrobiyolojik olarak tayininde difüzyon testi kullanılmıştır (14).

Bu inceleme amacıyla, benzalkonyum klorürün % 1.2'lik çözeltisi hazırlanmıştır. Bu çözeltiden 120 µl mikropipetle çekilmiş ve içinde altı disk bulunan otoklavda sterilize edilmiş şişeye boşaltılmıştır.

Disklerin her biri 20 µl çözelti emebilen standart disklerdir. Çözelti emdirilen diskler şişe içinde, etüvde 37 C'de kurumaya bırakılmıştır. Kuruyan diskler; mikrobiyolojide hazırlanan, ve her bir petride bir bakteri bulunan besi yerlerine, her birinde ikişer disk olacak şekilde yerleştirilmiştir. Besi yerleri 37°C'lik etüvde bir gün bekletilmiş ve oluşan zonlar ölçülmüştür.

Aynı yöntemle klorheksidin hikroklorürün aynı bakteriler üzerindeki minimal inhibisyon konsantrasyonu saptanmıştır.

2) Formülasyonlarda Kullanılan PEG Karışımlarının Seçimi

Polietilen glikol sıvağları ile yapılan suppozituar çalışmaları incelendiğinde farklı PEG'lerin değişik karışımlarının veya belli molekül ağırlığındaki PEG'lerin tek başına kullanıldığı görülmektedir (15).

Sıvağların erime sıcaklıkları farklı olduğundan, önce vücut sıcaklığında kısa sürede eriyebilecek özellikte PEG karışımları tesbit edilmiştir. Bu sıvağ karışımını belirleyebilmek için etken maddesiz çeşitli formülasyonlar hazırlanmış ve bunların erime noktaları tayin edilmiştir. Bu formülasyonlarda kullanılan PEG karışımları ve bunların formüllerdeki yüzdeleri değiştirilerek, vücut sıcaklığına yakın sıcaklıklarda eriyen karışımlar saptanmıştır.

3) Suppozituarların Hazırlanması

Öncelikle etken maddesiz ön formülasyonlar geliştirilmiştir. Bu formüller Tablo 1'de gösterilmiştir.

3.1. Benzalkonyum Klorür İçeren Suppozituarların Hazırlanması

Çalışılan preformüller arasında en uygunu olarak seçilen formül, yapısına giren maddeler ve hazırlanışı aşağıda verilmiştir.

	mg / supp.
Sodyum lauril sülfat	16.98
Anhidr sitrik asit	201.0
Sodyum bikarbonat	150.6
PEG 1500	489.0
PEG 600	821.0
Benzalkonyum klorür	20.4

Formülasyon, normal suppozituar hazırlama tekniklerinden olan sıcak eritme yöntemine göre hazırlanmıştır (18).

Tablo 1. Suppozituar formüllerinin geliştirilmesi amacı ile hazırlanan ön formülasyonlar (Miktarlar bir suppozituar için "mg" olarak verilmiştir.)

Kullanılan Yardımcı Maddeler	SP ₁	SP ₂	SP ₃	SP ₄	SP ₅	SP ₆	SP ₇	SP ₈
Sodyum lauril sülfat	16.98	16.98	16.98	16.98	16.98	16.98	16.98	16.98
Anhidr sitrik asit	201.0	201.0	201.0	201.0	201.0	201.0	201.0	201.0
Sodyum bikarbonat	150.6	150.6	150.6	150.6	150.6	150.6	150.6	150.6
PEG 4000	540.0	—	—	—	—	489.0	—	—
PEG 400	770.0	—	770.0	—	770.0	821.0	—	—
PEG 1500	—	540.0	—	—	—	—	489.0	—
PEG 600	—	770.0	—	770.0	—	—	821.0	855.0
PEG 2000	—	—	540.0	540.0	—	—	—	455.0
PEG 6000	—	—	—	—	540.0	—	—	—

Hazırlanan ön formüllerde öncelikle suppozituarların kırılmaya karşı dirençleri (16); invitro olarak erime dağılma süreleri (17) ve köpük kalıcılıkları (11) başlıca kontrol kriterleri olarak alınmıştır. En uygun formül seçilip ayrı ayrı yeniden formüle edilmiştir.

3.2. Klorheksidin hidroklorür içeren Suppozituarların Hazırlanması

Çalışılan preformüller arasından seçilen en uygun formül, sodyum lauril sülfat ve PEG sıvı yağ yüzdeleri sabit tutularak mikrobiyolojik eşdeğerlik yoluyla saptanan klorheksidin HCl ilavesi ile yeniden formüle edilmiştir. Bu formül, yapısına giren maddeler ve hazırlanışı aşağıda verilmiştir.

	mg / supp.
Sodyum lauril sülfat	16.98
Anhidr sitrik asit	186.0
Sodyum bikarbonat	135.0
PEG 1500	489.0
PEG 600	821.0
Klorheksidin hidroklorür	51.0

Bu formülasyon da sıcakta eritme yöntemi ile hazırlanmıştır.

4) *Hazırlanan Suppozituvarlarda Yapılan Kontroller*

4.1. **Ağırlık Sapması**

Hazırlanan suppozituvalların ağırlık sapması kontrolleri, BP 1988'e göre yapılmıştır.

4.2. **Sertlik Tayini**

Hazırlanan suppozitivar formülasyonlarının sertlik tayinleri, Erweka suppozitivar sertlik cihazı kullanılarak yapılmıştır.

4.3. **Erime-Dağılma Zamanı Tayini**

Suppozituvalların erime-dağılma zaman aralığı tayinleri, Erweka tablet dağılma cihazının suppozituvallar için kullanılan ek parçası ile yapılmıştır.

4.4. **pH**

pH kontrolü için, bir efervesan suppozitivar $37 \pm 1^\circ\text{C}$ de ve 25 ml pH = 4.5 fosfat tamponu içeren (yapay vajinal ortamı) 50 ml'lik behere atılmış ve dağılma süresini takiben sulu kısmın pH'sı, kalibre edilmiş pH metre (Orion research, 701 A model) ile ölçülmüştür.

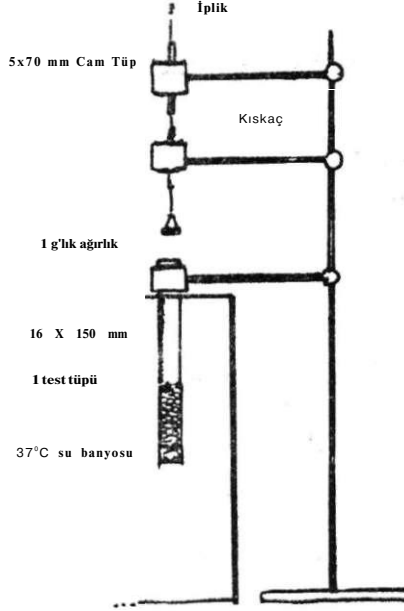
4.5. **Suppozituvarlarda Köpük Tayini ve Köpük Kalıcılığının Saptanması**

Bunun için, literatürde verilen ve Şekil 1'de şematik resmi görülen düzenek kullanılmıştır (11). Dibi yassılaştırılarak kapatılmış, 15.87 mm iç çaplı test tüpü kalibre edildikten sonra, 37°C sabit sıcaklıktaki su banyosu içine yerleştirilmiştir. 12.7 mm çaplı 1 gr'lık kauçuk silindir iki cam borudan geçirilen ipliğin ucuna bağlanmıştır. Bu sayede kauçuk silindirin tüpte oluşacak köpük üstüne yavaşça yerleştirilmesi sağlanmıştır. Yapay vajinal sıvı için pH = 4.5 fosfat tampon kullanılmıştır. Tüpe 4.0 ml bu tampondan konulmuştur. Dozaj formu tüp içine atılmış ve zamanlar köpüğün artan çeşitli hacimleri için kaydedilmiştir. 10 dakika sonra köpüğün yüzeyine ağırlık yerleştirilmiştir. Destek ağırlık tüpün dibine yerleşip köpük de artmayıncaya kadar köpüğün hacmi ve zaman kaydedilmiştir. Bu işlem her iki formülasyon için ayrı ayrı yapılmıştır.

4.6. **Etken Madde Miktar Tayinleri**

Formülasyonlardaki etken madde miktar tayinleri, pH = 4,5 fosfat tamponunda, benzalkonyum klorür içeren formülasyon için

262 nm dalga boyunda, klorheksidin hidroklorür içeren formülasyon için 230 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak yapılmıştır.



Şekil 1. Köpük Tayini Düzenegi

4.7. Çözünme Hızı Kontrolleri

Hazırlanan formülasyonların çözünme hızı tayinleri, Erweka firmasının imal ettiği çözünme hızı cihazı kullanılarak, 37 ± 0.5 °C'de pH = 4.5 fosfat tamponunda ve distile suda ayrı ayrı yapılmıştır. Benzalkonyum klorür içeren, formülün çözünme hızı tayinleri, 500 ml pH 4.5 fosfat tampon çözeltisi ve 500 ml distile suda 50 rpm'de yapılmıştır. Klorheksidin hidroklorür içeren formülün çözünme hızı tayinleri ise 1000 ml pH 4.5 fosfat tampon çözeltisi ve 1000 ml distile suda 100 rpm'de yapılmıştır.

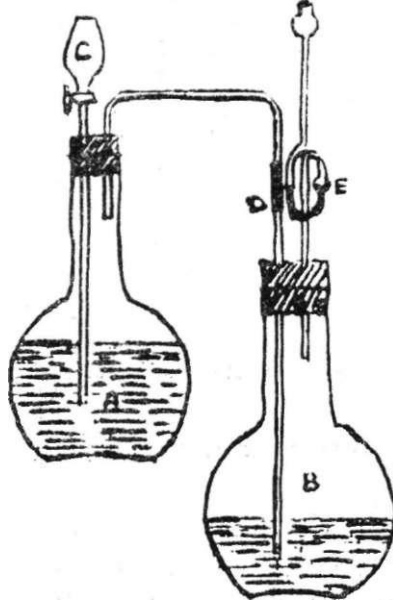
4.8. Efervesan Vajinal Suppozituarlar Üzerinde Yapılan Ön Stabilité İncelemeleri

Hazırlanan suppozituarların bir kısmı alüminyum folyolara sarılmadan, kapağı aralık vaziyetteki kavanozlarda, bir kısmı da tek tek alüminyum folyolara sarılarak ağzı sıkı kapalı ve nem tutucu sili-

kajel içeren cam kavanozlar içerisinde, 22 ± 1 °C ve % 30 ± 6 nem içeren ve 22 ± 1 °C'de % 70 ± 2 nem içeren desikatörlerde saklanmıştır. 3 aylık bekleme sonucunda, formülasyonlardaki fiziksel değişimler gözlenmiştir.

4.9. Efervesan Vajinal Suppozituarlar Üzerinde Yapılan Gaz Çıkışı Tayini

Bunun için literatürde verilen (19) ve Şekil 2'de şematik resmi görülen düzenek kullanılmıştır.



Şekil 2. Gaz Çıkışı Tayini Düzeneği

Şekilde sol tarafta görülen balona 150 ml, sağdaki balona ise 100 ml distile su konulmuştur. Ayırma hunisine 15-20 ml kadar 0.1 N HCl çözeltisi konularak soldaki balona monte edilmiştir. Sağdaki balona 10 ml 0.2 M Ba (OH)₂ çözeltisi ilave edilmiştir. Sağdaki balona monte edilen kıvrımlı boruya da 3 ml 0.2 M Ba (OH)₂ çözeltisi ilave edilmiştir. Bir U borusu yardımı ile iki balonun bağlantısı sağlanmıştır. Soldaki balona bir efervesan vajinal suppozituar atılmış ve gaz çıkışı bitinceye kadar 0.1 N HCl damlatılmıştır. Bir yandan da her iki balon

alttan ısıtılarak sürekli karıştırılmıştır. Gaz çıkışı bittikten sonra 15 dk. daha karıştırılmıştır. Deneye son verildikten sonra kıvrımlı borudaki 3 ml $Ba(OH)_2$ çözeltisi sağdaki balona aktarılmış ve sağdaki balon düzenekten, çıkarılmıştır, ağzı sıkıca kapalı olarak bir saat bekletilmiştir. Çöken $BaCO_3$ 'ü ayırmak için süzümüştür. Süzüntü 0.1 N HCl çözeltisi ile fenolftalein varlığında pembe renk kayboluncaya kadar titre edilmiştir. Titrasyon sonucundan elde edilen verilerle kimyasal hesaplamalar sonucu çıkan gazın yüzdesi bulunmuştur.

SONUÇ VE TARTIŞMA

Formülasyonlarda denenen PEG karışımları ve bunların erime noktaları, Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Formülasyonlarda denenen PEG karışımları ve bunların erime noktaları

PEG Karışımları	Formüldeki Yüzdeleri	Erime Noktaları (°C)
PEG 4000 PEG 400	31.78 45.32	45 — 46
PEG 1500 PEG 600	31.78 45.32	38 — 39
PEG 2000 PEG 400	31.78 45.32	40 — 41
PEG 2000 PEG 600	31.78 45.32	41 — 42
PEG 6000 PEG 400	31.78 45.32	49 — 50
PEG 4000 PEG 400	28.78 48.32	43 — 44
PEG 1500 PEG 600	28.78 48.32	37 — 38
PEG 2000 PEG 600	26.78 50.32	39 — 40

Hazırlanan suppozituarlar üzerinde yapılan ağırlık sapması kontrolü, sertlik tayini, erime-dağılma zamanı tayini, pH kontrolü, etken madde miktar tayini ve gaz çıkışı tayini sonuçları, Tablo 3'te verilmiştir.

Tablo 3. Hazırlanan Suppozituarlar Üzerinde Yapılan Kontroller

Kontroller	Benzalkonyum klorür içeren formülasyon	Klorheksidin hidroklorür içeren formülasyon
Ağırlık sapması (g) (n=20)	3.2 ± 0.0	3.2 ± 0.0
Sertlik tayini (kg) (n = 6)	0.6 ± 0.0	0.6 ± 0.0
Erişme-dağılıma zamanı tayini (dk) (n=6)	16.3 ± 0.0	17.4 ± 0.0
pH Kontrolü (n=6)	4.5 ± 0.0	4.6 ± 0.0
Etken madde miktar tayini (%) (n=3)	98.9 ± 3.7	97.8 ± 3.7
Çıkan gaz miktarı (%)	86.5 ± 0.6	78.2 ± 1.3

Hazırlanan suppozituarlarda yapılan köpük tayini ve köpük kalıcılığı ölçümlerinin sonuçları, Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo 4. Efervesan Vajinal Suppozituar Formülasyonlarına İlişkin Köpük Tayini Bulguları

Benzalkonyum Klorür İçeren Formülasyon		Klorheksidin hidroklorür içeren formülasyon	
Köpük Hacmi (ml)	Zaman(dk)(n=3)	Köpük Hacmi (ml)	Zaman (dk) (n=3)
0.5	0.28 ± 0.04	0.5	1.49 ± 0.02
1.0	0.42 ± 0.05	1.0	3.57 ± 0.02
1.5	0.96 ± 0.03	1.5	6.54 ± 0.04
2.0	2.08 ± 0.03	0.9	8.92 ± 0.03
1.5	16.1 ± 0.0	0.8	11.3 ± 0.0
1.2	19.4 ± 0.0	0.7	17.5 ± 0.0
0	30.1 ± 0.0	0	24.2 ± 0.0

Hazırlanan suppozituarlarda yapılan çözünme hızı kontrollerinin sonuçları, Tablo 5 ve Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 5. Efervesan Vajinal Suppozituar Formülasyonlarına İlişkin Çözünme Hızı Bulguları (pH = 4.5 Fosfat tamponunda)

Klorheksidin hidroklorür İçeren Formülasyon (n=3)		Benzalkonyum Klorür İçeren Formülasyon (n=3)	
Zaman (dk)	Çıkan Madde Miktarı (%)	Zaman (dk)	Çıkan Madde Miktarı (%)
1	3.67 ± 0.47	1	18.2 ± 3.4
3	5.66 ± 0.61	3	26.0 ± 2.9
5	8.49 ± 0.48	5	34.7 ± 2.9
7	15.5 ± 1.1	7	45.4 ± 1.7
10	24.8 ± 0.9	10	57.1 ± 3.4
15	39.1 ± 0.6	15	76.6 ± 4.4
20	51.8 ± 1.1	20	99.0 ± 2.9
30	61.9 ± 0.6		
40	88.6 ± 3.2		

Tablo 6. Efervesan Vajinal Suppozituar Formülasyonlarına İlişkin Çözünme Hızı Bulguları (Distile Suda)

Klorheksidin hidroklorür İçeren Formülasyon (n = 3)		Benzalkonyum Klorür İçeren Formülasyon (n=3)	
Zaman (dk)	Çıkan Madde Miktarı (%)	Zaman (dk)	Çıkan Madde Miktarı (%)
1	25.6 ± 0.3	1	15.9 ± 5.9
3	26.5 ± 0.2	3	23.5 ± 5.7
5	32.2 ± 0.6	5	35.3 ± 3.6
7	41.6 ± 0.5	7	44.3 ± 1.7
10	52.3 ± 0.3	10	51.8 ± 2.9
15	63.1 ± 0.8	15	82.1 ± 3.4
20	78.1 ± 1.1	20	100 ± 2
30	80.8 ± 0.3		
40	87.0 ± 0.2		

Hazırlanan suppozituarlar üzerinde yapılan ön stabilite incelemelerinin sonuçları Tablo 7 ve Tablo 8'de verilmektedir.

Tablo 7. Benzalkonyum Klorür İçeren Efervesan Vajinal Suppozitivar Formülasyonlarının Değişik Ortamlarda, Fiziksel Parametrelerin Zamana Bağlı Olarak Saptanan Değişimleri

Ortam	Süre (Ay)	Ağırlık Kontrolü (x (g) ± S.S.)	Sertlik (kg) (x ± S.S.)	Dağılma Süresi (dk) (x ± S.S.)
Başlangıç	0	3.184 ± 0.017	0.6 ± 0.0	16.3 ± 0.0
22 °C % 70 B.N.	3	(1) Tartılamadı	Ölçülemedi	Ölçülemedi
		(2) 3.196 ± 0.112	Ölçülemedi	12.5 ± 0.1
22 °C % 30 B.N.	3	(1) 3.191 ± 0.076	0.6 ± 0.0	14.8 ± 0.5
		(2) 3.188 ± 0.018	0.6 ± 0.0	15.7 ± 0.0

(1) Suppozitivar ağzı açık kavanozda

(2) Alüminyum folyo ile ayrı ayrı ambalajlanan suppozitivarlar, silikajel içeren ağzı kapalı kavanozda

Tablo 8. Klorheksidin hidroklorür İçeren Efervesan Vajinal Suppozitivar Formülasyonlarının Değişik Ortamlarda, Fiziksel Parametrelerinin Zamana Bağlı Değişimleri

Ortam	Süre (Ay)	Ağırlık Kontrolü (x (g) ± S.S.)	Sertlik (kg) (x ± S.S.)	Dağılma Süresi (dk) (x ± S.S.)
Başlangıç	0	3.189 ± 0.021	0.6 ± 0.0	15.4 ± 0.0
22 °C %70 B.N.	3	(1) Tartılamadı	Ölçülemedi	Ölçülemedi
		(2) 3.199 ± 0.037	ölçülemedi	12.8 ± 0.0
22 °C % 30 B.N.	3	(1) 3.193 ± 0.126	0,6 ± 0.0	13.9 ± 0.2
		(2) 3.191 ± 0.206	0.6 ± 0.0	14.7 ± 0.1

(1) Suppozitivar ağzı açık kavanozda

(2) Alüminyum Folyo ile ayrı ayrı ambalajlanan suppozitivarlar, silikajel içeren ağzı kapalı kavanozda

Oluşturulan ana formülasyonlarda yapılan ağırlık sapması sonuçları, benzalkonyum klorür içeren formülasyon için 3.18 ± 0.02 g, klorheksidin hidroklorür içeren formülasyon için 3.19 ± 0.02 g olarak bulunmuştur. Deneyler her bir formülasyon için ayrı ayrı 20'şer suppozitivarda yapılmıştır. Tüm suppozitivarlar BP 1988'de bildirilen ağırlık sapması sınırlarına uygunluk göstermiştir. Buna göre teker teker tartılan 20 suppozitivardan 18 tanesi ortalamadan $\% \pm 5$ 'ten fazla sapma göstermemiş ve hiç biri de ortalamadan $\% \pm 10$ 'dan fazla sapmamıştır.

Ana formülasyonlarda yapılan sertlik tayini sonuçları, her bir formülasyon için ayrı ayrı 6'şar suppozitivarda yapılmış ve $0,6 \pm 0.0$ kg bulunmuştur. Suppozitivarlarda sertliğin 0.6 kg'dan az olmaması istenmektedir (20). Buna göre sonuçlar istenen limitte çıkmıştır. Ayrıca tatbik yeri rektum olmayıp, vajina olduğundan sertliğin bu ilaç şekli için yeterli olduğu düşünülmektedir.

Ana formülasyonlarda yapılan erime-dağılma zamanı sonuçları, benzalkonyum klorür içeren, formülasyon için 16.3 ± 0.0 dk, klorheksidin hidroklorür içeren formülasyon için 17.4 ± 0.0 dk bulunmuştur. Efervesan vajinal suppozituarların ilk 20 dakikada dağılımları beklenmektedir (17). Buna göre sonuçlar istenen uygunlukta çıkmıştır.

Formüllerin, yapay vajinal ortamda ($\text{pH} = 4.5$) ölçülen pH 'ları, benzalkonyum klorür içeren formülasyon için 4.48 ± 0.01 , klorheksidin hidroklorür içeren formülasyon için 4.60 ± 0.02 bulunmuştur. Sonuçların vajinal ortam pH sınırları içinde kaldığı gözlenmiştir.

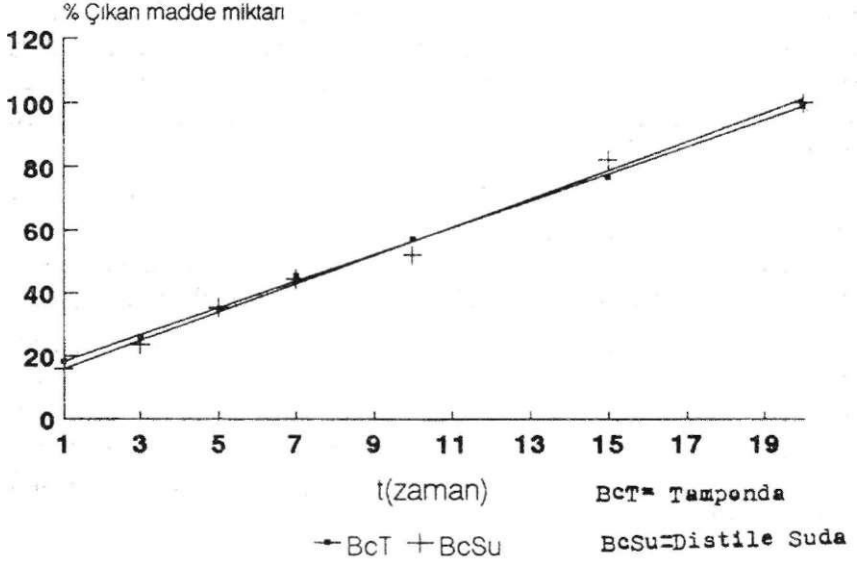
Oluşturulan ana suppozituar formülasyonlarının aynı şartlarda ve dozlarda yapılan efervesan tablet formülasyonlarına göre (yayınlanması için düzenlenmektedir) oldukça düşük miktarda köpük meydana getirdiği gözlenmiştir. Literatürde başka etken madde ile yapılan farklı formüllerdeki suppozituarlarda yaklaşık 2 ml civarında köpük elde edildiği görülmektedir (11).

Etken madde miktar tayinlerinde elde edilen sonuçlar, benzalkonyum klorür içeren formülasyon için $\% 98.9 \pm 3.65$, klorheksidin hidroklorür içeren formülasyon için $\% 97.8 \pm 3.73$ olarak bulunmuştur. Sonuçların, etken maddelerin farmakope monograflarında belirtilen sınırlar içinde kaldığı bulunmuştur.

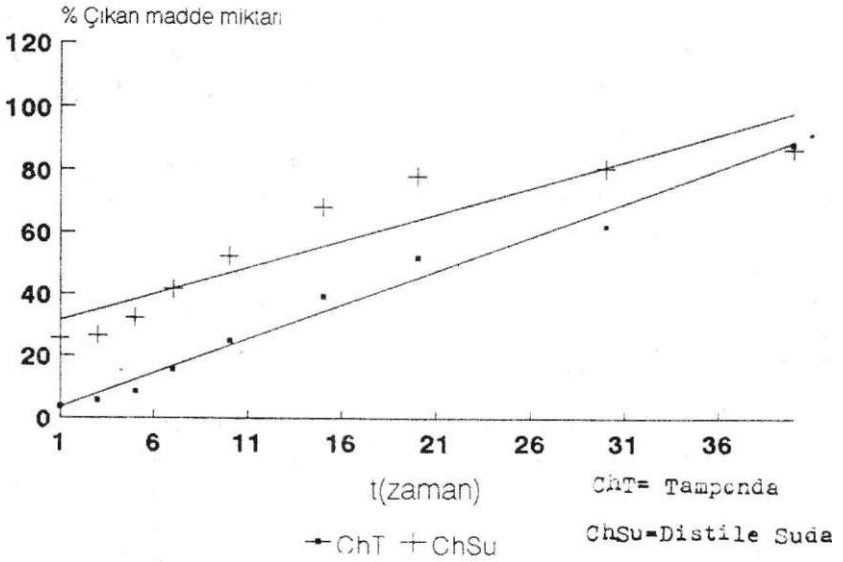
Benzalkonyum klorür içeren ana formülasyonun çözünme hızı kontrolleri hem 500 ml. distile suda hem de 500 ml $\text{pH} = 4.5$ fosfat tamponda 50 rpm'de yapılmıştır. Her iki ortamda da 20 dk'da $\% 100$ 'e yakın madde çıkışı gözlenmiştir (Şekil 3).

Klorheksidin hidroklorür içeren ana formülasyonun çözünme hızı kontrolleri de distile su ve $\text{pH} = 4,5$ fosfat tamponunda yapılmıştır. Fakat, klorheksidin hidroklorür'ün çözünürlüğü az olduğundan, ortam hacmi 1000 ml'ye, çözünme hızı aletin dönüş hızı da 100 rpm'e çıkarılmıştır. Ancak çözünürlük doygunluk sınırına yaklaştığı için maddenin $\% 100$ ' ü çıkmamıştır. Her iki ortamda da 40 dakikada $\% 87-88$ arasında madde çıkışı gözlenmiştir (Şekil 4).

3 aylık bir sürede, ön stabilize çalışmaları yapılmıştır. Ambalajsız olarak yüksek nem içeren ortamda muhafaza edilen formülasyonların, fiziksel olarak tahrip olduğu görülmüştür. Düşük nem içeren ortamlardaki formülasyonların organoleptik özelliklerinde fazla bir bozulma gözlenmemişse de, fiziksel parametrelerde, başlangıç değerlerine göre değişiklik olduğu tesbit edilmiştir.



Şekil 3. Benzalkonium Klorür içeren formülasyondan etken madde çıkışı



Şekil 4. Klorheksidin HCl içeren formülasyondan etken madde çıkışı

Ambalajlı ve silikajel içeren kavanozlarda, yüksek nem ortamında muhafaza edilen formülasyonların organoleptik özelliklerinde fazla bir bozulma gözlenirse de, fiziksel parametrelerde başlangıç değerlerine göre az miktarda değişiklik olduğu gözlenmiştir. Bu da ambalajlanmanın yetersiz olduğunun göstergesidir.

Düşük nem içeren ortamlarda bulunan formülasyonlarda ise başlangıç değerlerine yakın sonuçlar elde edilmiştir.

Yapılan ön stabilite çalışmaları incelendiğinde, hangi formda olursa olsun, efervesan preparatların gerek imalatı sırasında gerekse imalattan sonra ambalajlama sırasında, çok az miktardaki nemden bile korunacak şekilde ambalajlanması gerektiği sonucunu göstermektedir.

Benzalkonyum klorür içeren formülasyonda, bir suppozituardan teorik olarak elde edilmesi gereken çıkan gaz miktarı kimyasal hesaplamalarla 78.89 mg olarak bulunmuştur. Oysa pratikte 68.24 ± 0.51 mg elde edilmiştir. Bu da yaklaşık % 85'e karşılık gelmektedir. Klorheksidin hidroklorür içeren formülasyonda ise bir suppozituardan teorik olarak elde edilmesi gereken çıkan gaz miktarı kimyasal hesaplamalarla 70.71 mg olarak bulunmuştur. Oysa pratikte 55.3 ± 0.89 mg elde edilmiştir. Bu yaklaşık % 75'e karşılık gelmektedir. Teorik olarak elde edilmesi gereken miktara ulaşamamasının nedeni, düzenekte kalan CO_2 nin $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ile reaksiyona girmemesi olarak düşünülmektedir.

Geleneksel suppozituarların, literatürlerde de belirtildiği gibi yarım saat içinde dağılmaları gerekir. Fakat efervesan vajinal suppozituarlarda ise bu süre daha az olup, ilk 20 dakikada dağılmaları istenir (17). Sonuç olarak, efervesan suppozituarların geleneksel suppozituarlardan daha kısa sürede dağılması, bir miktar köpük oluşturarak vajinal çepere daha çok tutunabileceklerini, buldukları farmasötik form içinde geleneksel suppozituarlar ve ovül formlarından daha etkili olacaklarını göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Acartürk, F.: Etken Maddelerin Suppozituar Sıvılarından Organ Sıvılarına Geçiş Hızları Üzerine Yapılarının Etkisinin Doğal Membran Kullanılarak İncelenmesi, Doktora Tezi, A.Ü. Ecz. Fak. Ankara, 1983.
2. British Pharmacopeia, Vol. 11, London, 1988.

3. **Cohen, L.J., Lieberman, H.A.:** Suppositories. In: Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L.: *The Theory and Practise of Industrial Pharmacy*, 3 rd. Ed., LEA and Febiger, Philadelphia 1986.
4. **Hadgraft, J.W.:** Rectal Administration In: Rawlins, E.A.: *Bentley-Textbook of Pharmaceutics*, 8 th Ed., Bailliere Tindall, London, 1977.
5. **Snyder, D.E.:** The Interpharm International Dictionary of Biotechnology and Pharmaceutical Manufacturing, *Intherpharm of Press Inc.*, USA, pp. 75, 1992.
6. **Güven, K.C.:** Eczacılık Teknolojisi- 1, *Fatih Yayınevi Matbaası*, İstanbul, 1987.
7. **Sandell, E.:** Pharmaceutics, 2 nd Ed., *Ljunglöfs Offset AB*, Stockholm, 1983.
8. **Plaxo, J.M.:** Suppositories. In: Hoover, J.E.: *Dispensing of Medication*. 8 th Ed., *Mack Publishing Company*, Easton, 1976.
9. **Parrott, E.L.:** Pharmaceutical Technology, 3 rd Ed., Burgess Publishing company, USA, 1971.
10. **Weuta, H.:** Clotrimazole Vaginal Tablets, *Drugs Made in Germany*, **15:** 121-126, 1972.
11. **Parrot, E.L.:** Formulation of a Foaming Vaginal Tablet and Suppository, *Drug Dev. and Ind. Pharm*, **14:** 1013-1021, 1988.
12. **Mendez, F., Castro, A., Ortega, A.:** Use Effectiveness Containing Benzalkonium Chloride, *Contraception*, Vol. **34**, No: 4, 1986.
13. **Arısan, K.:** Kadın Hastalıkları (Jinekoloji), 2. Baskı, Ankara, 1986.
14. **Barry, A.L., Thornsberry, C:** Susceptibility Tests: Diffusion Test procedures In: Lennette, E.H., Balows, A., Hausler, W.J., Shadomy, H.J.: *Manual of Clinical Microbiology*, 4 th Ed., American Society for Microbiology, Washington D.C., 1985.
15. **Ermış, D.:** Ketoprofen'in Sürekli Etkili Suppozituar Formülasyonları Üzerinde Çalışmalar, Doktora Tezi, *A.Ü. Ecz. Fak.*, Ankara, 1992.
16. **Geçgil, Ş.:** Suppozituarlar, Yörük Matbaası, İstanbul, 1968.
17. **İzgi, E.:** Genel Endüstriyel Farmasötik Teknoloji-II, *Ankara Üniversitesi Basımevi*, Ankara, 1983.
18. **Schwarz, T.W.:** Molded Solid Dosage Forms: X Suppositories In: Dittert, L. W.: *Sprowls' American Pharmacy*, 7 th Ed., J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1974.
19. **Macara, T.:** A rapid Accurate Method for the Volumetric Estimation of Carbon Dioxide, *Analyst*, **29**, pp. 152-154, 1904.
20. **Geçgil, Ş.:** Farmasötik Teknolojiye Başlangıç, Cihan Matbaacılık, İstanbul 1991.