

## **Emme Tabletleri Üzerinde Farmasötik Teknolojik Çalışmalar**

Pharmaceutical Technological Studies on the Troches

**Kandemir CANEFE\***

**Asuman ERCAN\***

### **ÖZET**

Araştırmamızda ülkemizde imalatı ve kullanımını gittikçe önem kazanan emme tabletlerinin uygun formülasyonlarının geliştirilmesi ve teknolojik olarak optimal imalatlarının ve ağızda uygun erime özelliklerinin sağlanması üzerinde çalışılmıştır. Bu amaçla hazırlanan 18 ana formülün önce granülleri üzerinde gerekli in-proses kontrolleri yapılmış ve uygun olanları belirlendikten sonra tabletlerin basımlarına geçilmiştir. Basımı takiben ve basımdan 180 gün sonra yapılan kontrollerde özellikle tabletlerin kırılmaya karşı direnç, dağılma süresi, ağızda erime süresi, ağızda uygun erime özelliği, görünüş ve tad durumlarına bakılarak en uygun özellikleri gösteren 7 formül seçilmiştir. Formüller üzerinde etken madde miktar tayinleri, doz kesinliği ve önstabilite denemeleride yapılarak diğer mekanik özellikler yanında ağızda uygun erime özelliği veren ve diğer organoleptik muayenelerde en olumlu sonuçlar veren en iyi formüller belirlenmiştir.

### **SUMMARY**

This study was made on the determination of optimal production and dissolving properties of drugs in the form of troches, which are not well known and not extensively used in our country.

In the next step total eighteen different active materials and subsidiary materials were investigated. The granulations were tested for

Redaksiyona verildiği tarih: 20.3.1985.

\*Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

the necessary in-process controls prior to the tableting, and the suitable granulations were compressed in a single punch tablet press. The following test were applied to the tablets both just after production and after 180 days; hardness, disintegration time, dissolving time, organoleptic tests. Seven formulations were chosen according to the test results, and they were tested further for their active ingredient content uniformity pre-stability properties. Finally best formulation giving the best dissolving property and flavour, together with suitable dissolution times and mechanical properties was determined.

### **Anahtar kelimeler:**

Emme tabletleri, Ön-formülasyon, Formülasyon, İn-process kontrolleri, Ön-stabilite denemeleri, Organoleptik kontroller.

Emme tabletlerini kısaca, ağızda çignenmeden ve uzun sürede emilmek sureti ile kullanılan, ağız ve boğaz bölgesinde lokal etki göstermesi beklenen, basık tablet biçiminde, katı ilaç şekilleri olarak tanımlamak mümkündür (1, 2).

Emme tabletlerinden beklenen ve bu amaca hizmet eden preparatlara ülkemizde genellikle "Pastil", diğer memleketlerde ise çoğunlukla "Lozenges" veya "Troches" denilmektedir (1, 3). Aslında emme tabletleri ile pastiller aynı amaca hizmet etmekle birlikte imalat yöntemleri ve teknolojileri açısından farklılıklar göstermektedirler. Bu farklılıklar özet olarak; Emme tabletlerinin tablet makinalarında basılarak imal edilebilmeleri, pastillerin ise plastik kıvamlı maddeler kullanılarak basınçla kalıplanmaları veya jelatin, gliserin v.b. sıvıların eritilip, kalıplara dökülüp, soğutularak hazırlanmasıdır (4, 5, 6).

Oral tabletler grubuna giren emme tabletleri yutularak kullanılan per-oral tabletlerden hem etki hemde teknolojik yönden daha farklı yapı ve özellikler gösterirler.

Bu farklı yapı ve özellikler;

- 1- Hazırlanan emme tabletlerinden ağız ve boğaz bölgesinde lokal bir etki göstermesi beklendiğinden, kullanılan etken maddelerin zamanla yavaş ve eşit bir şekilde çözünerek mukozaya üzerinde uzun süre kalması, böylece etken maddenin mukozayı tam olarak etkilemesinin sağlanması istenir (7, 8, 9, 10). Bu nedenle etken maddeler yardımcı maddeler ve formülasyon şekilleri beklenen amaca uygun olarak seçilmelidir (11, 12, 13).

- 2- Formülasyonda yer alan etken maddelerin arzu edilen etki süresine bağlı olarak, emme tabletlerinin genellikle yüksek basınçla basılmış olmaları ve formülasyonlarında dağıtıcı madde içermemeleri istenir. Hatta hazırlanan granül tane-ciklerinin üst yüzeylerinin uygun bir eriticide çözülmüş yağ, mum ve katı parafin gibi lipofil bir tabaka ile kaplanması, tabletlerin dağılma sürelerini geciktirdiğinden, beklenen ama-ca uygun bulunmuştur (8, 10, 14).
- 3- Emme tabletlerinin oldukça uzun süre ağızda tutulmaları ve sık sık alınma zorunluğu nedeniyle tad, koku ve görünümün düzeltilmesi işlemleride önem kazanmaktadır. Bu nedenle formül hazırlanırken ortaya çıkabilen kötü tadları maskeleyen uygun tad ve koku vericilerde formülde yer alabilir (9, 15).

Emme tabletlerinden beklenen bu amaçların sağlanıp sağlanmadığının incelenebilmesi için genelde yapılagelen tablet kalite kontrol-lerinin yanısıra, dağılma testlerinde tabletlerin  $37 \pm 2^\circ\text{C}$  deki su içe-risinde 20-60 dakika gibi bir sürede dağılmaları, ağızda yapılan erime deneylerinde ise şekillerini az çok koruyarak dağılmadan erimeleri tad, koku, v.s. gibi organoleptik özelliklerinin uygun olması nitelik-leri üzerinde durulmuştur.

## DENEL KISIM

### I. Materyal ve Metod

#### 1.1. Kullanılan Malzeme ve Maddeler:

Çalışmamızda emme tabletlerinden beklenen özelliklerin göz önüne alınmasıyla etken ve yardımcı maddelerin seçimi yapılmıştır. Bu arada, yardımcı maddelerden ülkemiz koşullarında kolay ve eko-nomik olarak temin edilebilecek olanlar tercih edilmişlerdir (16).

Bu amaçla kullanılan etken ve yardımcı maddeler:

Benzokain (Dolder), Setilpiridinyum klorür (Sığma), Toz edil-miş şeker<sup>1</sup> (Tekel), Mannitol (Merck), Stearik asit<sup>1</sup> (Merck), Katı parafin (Yerli üretim), Laktoz (Mamsan), Polietilen glikol 6000<sup>2</sup>

- 1) Toz edilmiş şeker: Kristal şeker değirmenden geçirilerek 0.5 mm tanecik büyük-lüğüne getirilerek kullanılmıştır.
- 2) PEG 6000, Stearik asit : Mikro değirmenden geçirildikten sonra 0.315 mm delik çap elekten geçenler kullanılmıştır.

(Merck), Magnezyum stearat (Riedel), Kitre zıncı<sup>3</sup> (Yerli üretim), Kakao (Nestle), Jelatin (Merck), Metil sellüloz<sup>4</sup> (Yerli üretim), Poli-vinil piroolidon (BASF), Limon ve çilek esansı (Naarden), Eter (Merck).

## 1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler:

Elektrikli teraziler (Mettler: H10, P203, P1200), Elektrikli değirmenler (Fritsch: 4.702; Mikro değirmen, Janke und Kunkel, A 10 S), Hava Cereyanlı Etüv (Ender), Nem miktarı ölçme aleti (Sauter, Enframatic), Akış hızı tayin aleti (Erweka, Durchflu B-Tester, Tip: GDT), Mikro elek takımı (Erweka, DIN 4188), Tablet makinası (Eksantrik, Korsch, EKO), Tablet sertlik testi aleti (Strong-Cobb, De Lamar Inc.), Tablet dağılma testi aleti (Manesty, TD 92 T 175), Ufalanma-aşınma testi aleti (Roche Friabilatörü, J. Engelman AG.), Tablet kalınlık ölçme aleti (Mikrometre, NSK), UV-Spektralfotometre (Pye-Unicam, SP8-100), Çeşitli cam malzeme (Pyrex, Schott-Jena, Teknik-Cam), Analiz eleği (Ağ genişliği: 0.80 mm).

## II. Yöntemler ve Deneyler

### II.1. Formüller ve İmalat Yöntemleri:

Çalışmamızda model etken madde olarak Benzokain ve Setilpiridinyum klorür seçilmişlerdir. Farmakolojik veriler gözönüne alınarak beher tablette Benzokain'in 5 mg, Setilpiridinyum klorür'ün 2 mg dozda kullanılmasına karar verilmiştir (17, 18). Ayrıca ağızda uzun süre tutulması gereken bu tabletler için tad ve koku nitelikleri önem kazandığından, formüllere Kakao, Limon esansı ve Çilek esansının ilavesinin uygun olacağı bu denemelerle bulunmuştur. Toplam olarak 36 formülden oluşan ön-formülasyon çalışmalarından yararlanılarak 18 ana formül pilot imalatla hazırlanmış ve geliştirilmiştir. Formüller için gerekli miktardaki etken ve yardımcı maddeler tartılarak önce homojen karışım haline getirilmişler, daha sonra toz kültesi üzerine bağlayıcı madde çözeltisinin azar azar ilavesi ile hamur kıvamındaki kütleyle ulaşılmıştır. Elde edilen bu kütle 0.80 mm ağ genişliğinin

- 3) Kitre zıncı : Öğütülüp tanecik büyüklüğü yaklaşık 0.12 mm ye getirilerek kullanılmıştır.
- 4) Metil sellüloz: Mikro değirmende öğütülüp 0.315 mm delik çaplı elekten geçenler kullanılmıştır.

deki elekten geçirilen kuru sıcak hava dolabında 45 °C de kurutulmuş, kurutulan granulier tekrar aynı elekten geçirildikten sonra nem miktarı kontrolü yapılmıştır.

Genelde bu şekilde hazırlanan granüllerden "FK" kod numarası verilenler başlıca; Toz edilmiş şeker, Mannitol, Katı parafin, Stearik asit ve Magnezyum stearat yardımcı maddelerini içermektedirler. Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan bu granüller draje kazanında Katı parafin ve Stearik asitin belli yüzdedeki eter içerisindeki çözeltileri ile kaplanmışlardır (Tablo 1).

Tablo 1: Granüllerinde önceden kaplama yapılarak basılmış olan tabletlerin formülasyon yapıları (Miktarlar bir tablet için "mg" olaraktır).

Kullanılan etken ve yardımcı maddeler	FK1	FK2	FK3	FK4	FK5	FK6	FK7	FK8	FK9
Benzokain	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Setilpiridinyum klorür	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pudra şekeri	620	610	610	626	715	300	500	470	480
Mannitol						94	200	100	100
Kakao	83	83	83	83					
PEG 6000 (toz)									67
Jelatin müsülajı (% 15)a/h	14	14	14	14	14				
70°lik alkol						y.m.	y.m.		
Basit şurup (% 64)a/h								145	145
Katı parafin (1)	6	7			8		8	9	
Stearik asit (1)			23	38		60			30
Çilek esansı							5		
Limon esansı								8	
Portakal esansı						y.m.			
Magnezyum stearat	7	7	7	7	7	9	7	7	7
Talk						7			
Toplam tablet ağırlığı (mg)	737	728	744	775	760	468	727	837	836

"F" kod numarası verilenler ise başlıca; Toz edilmiş şeker, Mannitol, Kitre zımbı, Polietilen glikol 6000 ve Magnezyum stearat yardımcı maddelerini içermektedirler (Tablo 2).

Tablo 2: Granüllerinde önceden kaplama yapılmadan basılmış olan tabletlerin formülasyon yapıları (Miktarlar bir tablet için "mg" olarak).

Kullanılan etken ve yardımcı maddeler	F 1	F2	F 3	F 4	F 5	F 6	F 7	F 8	F 9
Benzokain	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Setilpiridinyum klorür.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Pudra şekeri	583	570	567	540	393	225	333	510	478
Mannitol					330	300	250		
Kakao	100	100	83	83			83	80	80
Kitre zımbı	27	40	33	33	23	33	33		
PEG 6000 (toz)			27	53					
Kollidon 25								20	40
Mısır nişastası							17	20	40
Distile su					y.m.				
Kitre zımbı müsilağı (% 0.5) a/h	1	1	1	1		1	1		
Kollidon 25 çözeltisi (% 10) a/h								9	9
Metil sellüloz (15 cp)								76	93
Magnezyum stearat	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Toplam tablet ağırlığı (mg)	725	725	725	724	760	440	730	729	744

Böylece iki ayrı yöntemle hazırlanan granüller gerekli miktarda kaydırıcı ve kaypaklaştırıcı madde ilavesi ile basıma hazır hale getirilmişlerdir. Bu granüllerin basımı ise genellikle 12 mm'lik çentikli tablet zımbası, çok az olarakda 10 mm'lik ikili draje zımbası kullanılarak yapılmıştır.

## II.2. Kontroller:

Hazırlanan bu 18 ana formülün granüllerinde "FK" kod numaralı olanlarında kaplama işleminden önce ve sonra, "F" kod numaralı olanlarında ise kaydırıcı-kaypaklaştırıcı madde ilavesinden sonra olmak üzere şu kontroller yapılmıştır;

A) **Yığın açısı:** Her seferinde 40 g granül kullanılarak 3 paralel deney yapılmış, meydana gelen toz yığınının "tan 6" değeri hesaplanarak ortalaması alınmıştır (19).

B) **Küme dansitesi:** 4g granülün uygun hacimdeki ağzı kapaklı mezürde hacmi ölçülmüş, deney 5 kez tekrarlanıp ortalaması alınmıştır (20).

C) **Akış hızı:** "Erweka" akış hızı tayin aletinin standart hunisine konan 40 g granül ile alet 4 titreşim hızındayken deney 5 kez tekrarlanarak ortalaması hesaplanmıştır.

D) **Nem miktarı:** Kızıl ötesi ışın ısıtmalı nem miktarı tayin aleti kullanılarak 10g granülde % de nem miktarı doğrudan aletin skalasında okunmuştur.

E) **Tanecik büyüklüğü dağılımı:** "Erweka" firmasının DIN 4188 nolu standartına uygun hazırlanmış mikro elek takımı ile 10 g granül çalkalama cihazında 4'er dakika süre ile 50 ve 80 kuvvetinde elenmiş, eleklerin üzerinde kalan miktar % de olarak hesaplanmıştır (17).

Basılan tabletlerde basımdan hemen sonra ve ayrıca basımı takiben 180 gün sonraya kadar en uygun olduğu belirlenen 7 formül üzerinde aşağıdaki tayin ve kontroller yapılmıştır.

A) **Ağırlık sapması:** Türk Farmakopesi 1974'de yer alan yöneme göre yapılmıştır (21).

B) **Çap ve kalınlık:** BP 1980'de verilen yöneme göre yapılmıştır.

C) **Ufalanma-aşınma:** Roche-Friabilatörü kullanılarak % de ufalanma-aşınma miktarı saptanmıştır (22).

D) **Sertlik kontrolü:** Strong-Cobb sertlik testi cihazı yardımı ile imalatı takiben ve imalattan 180 gün sonra 10'ar tabletin sertlikleri ölçülerek ortalama değerler hesaplanmıştır (23).

**E) Dağılma süresi kontrolü:** Manesty tablet dağılma testi cihazı yardımı ile  $37 \pm 2^\circ \text{C}$  deki su içerisinde disk kullanılmadan herbir formül için 10'ar tablet ile yapılmış, ortalama süre hesaplanmıştır (21, 24, 25).

**F) Ağızda erime süresi ve organoleptik kontroller:** Hazırlanan 18 ana formülün herbiri imalatı takiben ve imalattan 180 gün sonra ise en uygun özelliklerde olduğu anlaşılan 7 formül, 10 ayrı kişiye verilmiş ve ağızda çiğnenmeden emilmek sureti ile tabletlerin kaç dakikada dağıldıkları saptanarak ortalama erime süreleri bulunmuştur. Ayrıca kişilere ağızlarındaki tabletlerin yarattığı tad ve koku hisleri sorularak organoleptik özelliklerde saptanmıştır (9).

#### SONUÇ ve TARTIŞMA

##### 1) Küme Dansitesi, Yığın Açısı, Akış Hızı:

Çalışmamızdaki 18 ana formülün granüllerinin özelliklerinin saptanabilmesi amacı ile yapılan küme dansitesi, yığın açısı, akış hızı değerlerinin uygun sonuç verdiği, "FK" kod numaralı granüllerde yapılan kaplama işleminin bu özellikleri genellikle dahada olumlu yönde artırdığı gözlenmiştir (16). Ayrıca, granüllerde yapılan kaplama işleminin basım sırasında tabletlerin matristen dışarı atılmasını kolaylaştırdığı, daha parlak ve pürüzsüz yüzeyle tabletlerin elde edilmesine yardım ettiği gözlenmiştir.

##### 2) Ağırlık Sapması, Ufalanma-Aşınma:

imalatı takiben tüm formüllerde yapılan, imalattan 180 gün sonra ise en uygun tablet özelliklerinde olduğu gözlenerek seçilen 7 formülde yapılan, ağırlık sapması kontrollerinin T.F. 74'ün sınırları içerisinde kaldığı, ufalanma-aşınma kontrolünün ise tüm tabletlerin genellikle teknolojik açıdan taşıma koşullarına dayanıklı olduğunu gösterecek şekilde olduğu saptanmıştır (16).

İmalattan 180 gün sonra en iyi olarak belirlenen 7 formül üzerinde yapılan etken madde miktar tayini sonuçlarının ise tabletlerdeki etken maddelerin herbir formülün kendi içerisinde homojen olarak dağıldığını gösterir şekilde olduğu görülmüştür.

Hazırladığımız emme tabletlerinde esas kontrol kriteri olarak öne alınan değerlerin sonuçlarını ise şu şekilde sıralamak mümkündür.



### 3) Sertlik Kontrolü:

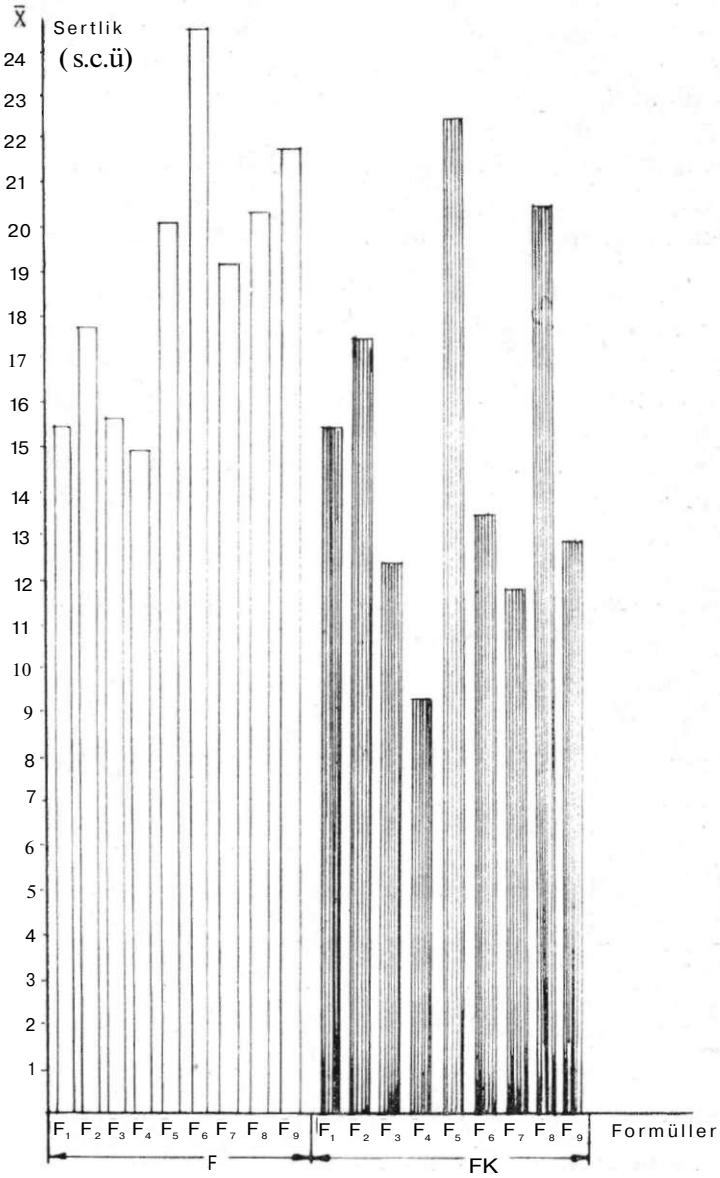
Tüm tabletlerde imalatı takiben yapılan sertlik kontrollerinde; "FK" kod numaralı tabletlerin sertlik değerlerinin 9.35-22.5, "F" kod numaralı olanların ise 15.0-24.7 Strong-Cobb ünitesi arasında yer aldığı görülmektedir (Tablo 3).

Tablo 3: "F" ve "FK" kod numaralı tablet formüllerinin basımı takiben yapılan sertlik, dağılım süresi ve ağızdaki erime süresi kontrolüne ilişkin bulgular

Formüller	Sertlik testi (S.C.Ü.)	Dağılım süresi testi	
		İnvivo	İnvitro
	$\bar{x}$ (S.C.Ü.) $\pm$ SS	$\bar{x}$ (dak.) $\pm$ SS	$\bar{x}$ (dak.) $\pm$ SS
F 1	15.6 $\pm$ 1.23	17.2 $\pm$ 2.78	45.3 $\pm$ 0.89
F 2	17.9 $\pm$ 0.97	17.5 $\pm$ 2.59	91.5 $\pm$ 1.19
F 3	15.8 $\pm$ 1.09	17.4 $\pm$ 3.65	57.5 $\pm$ 1.42
F 4	15.0 $\pm$ 1.00	16.2 $\pm$ 4.82	35.6 $\pm$ 2.75
F 5	20.2 $\pm$ 1.70	15.5 $\pm$ 2.95	25.4 $\pm$ 2.49
F 6	24.7 $\pm$ 1.23	14.4 $\pm$ 3.45	27.3 $\pm$ 1.80
F 7	19.3 $\pm$ 1.33	15.4 $\pm$ 5.12	37.3 $\pm$ 1.49
F 8	20.4 $\pm$ 1.47	16.2 $\pm$ 5.26	20.1 $\pm$ 1.08
F 9	21.9 $\pm$ 1.26	15.0 $\pm$ 4.90	29.2 $\pm$ 0.93
FK 1	15.5 $\pm$ 0.69	18.1 $\pm$ 3.92	23.5 $\pm$ 2.01
FK 2	17.5 $\pm$ 1.40	10.4 $\pm$ 4.77	23.3 $\pm$ 1.36
FK 3	12.4 $\pm$ 1.06	16.5 $\pm$ 4.97	35.5 $\pm$ 1.84
FK 4	9.35 $\pm$ 0.67	16.3 $\pm$ 4.34	78.1 $\pm$ 1.82
FK 5	22.5 $\pm$ 1.96	12.5 $\pm$ 2.62	26.4 $\pm$ 1.03
FK 6	13.5 $\pm$ 1.08	15.0 $\pm$ 4.37	56.2 $\pm$ 3.69
FK 7	11.8 $\pm$ 0.75	13.3 $\pm$ 3.03	25.6 $\pm$ 1.32
FK 8	20.5 $\pm$ 1.62	21.4 $\pm$ 8.47	27.6 $\pm$ 1.86
FK 9	12.9 $\pm$ 1.05	17.3 $\pm$ 5.67	43.2 $\pm$ 2.74

S.C.Ü.: Strong-Cobb Ünitesi

SS: Standart Sapma



Şekil 1: Hazırlanan 18 tablet formülasyonundaki farklı formül yapıları ve imalat yöntemlerinin, basımı takiben tabletlerde ölçülen ortalama sertlik değerlerine etkisini gösteren grafikler.

## Kandemir CANEFE, Asuman ERCAN

Şekil 1'de kolayca izlenebildiği gibi, tablet makinasında mümkün olduğunca aynı basınç uygulanarak basılmaya çalışılan bu formüllerden "FK" kod numaralı olanların "F" kod numaralılarından daha düşük sertlik değeri vermesi formülasyonlarında yer alan Katı parafin ve Stearik asitin özelliklerine bağlanmıştır. Ayrıca formüllere tad ve koku vermek amacı ile konulan Kakaonunda içeriğindeki Kakaoya yağından dolayı Katı parafin ve Stearik asitde gözlemlendiği gibi tabletlerin sertlik değerini düşürdüğü anlaşılmıştır.

imalattan 180 gün sonra seçilen 7 formülde tekrar yapılan sertlik kontrollerinde tabletlerin basımı takiben gösterdikleri sertlik değerlerine oranla artışlar olduğu saptanmıştır (Tablo 4., Şekil 2). Ağızları kapaklı cam kavanozlarda ve normal saklama koşullarında bekletilen tabletlerde dolgu maddesi olarak kullanılan Toz edilmiş şekerin, ortamdaki neminde etkisi ile, zamanla bu artışa neden olduğu düşünülmektedir.

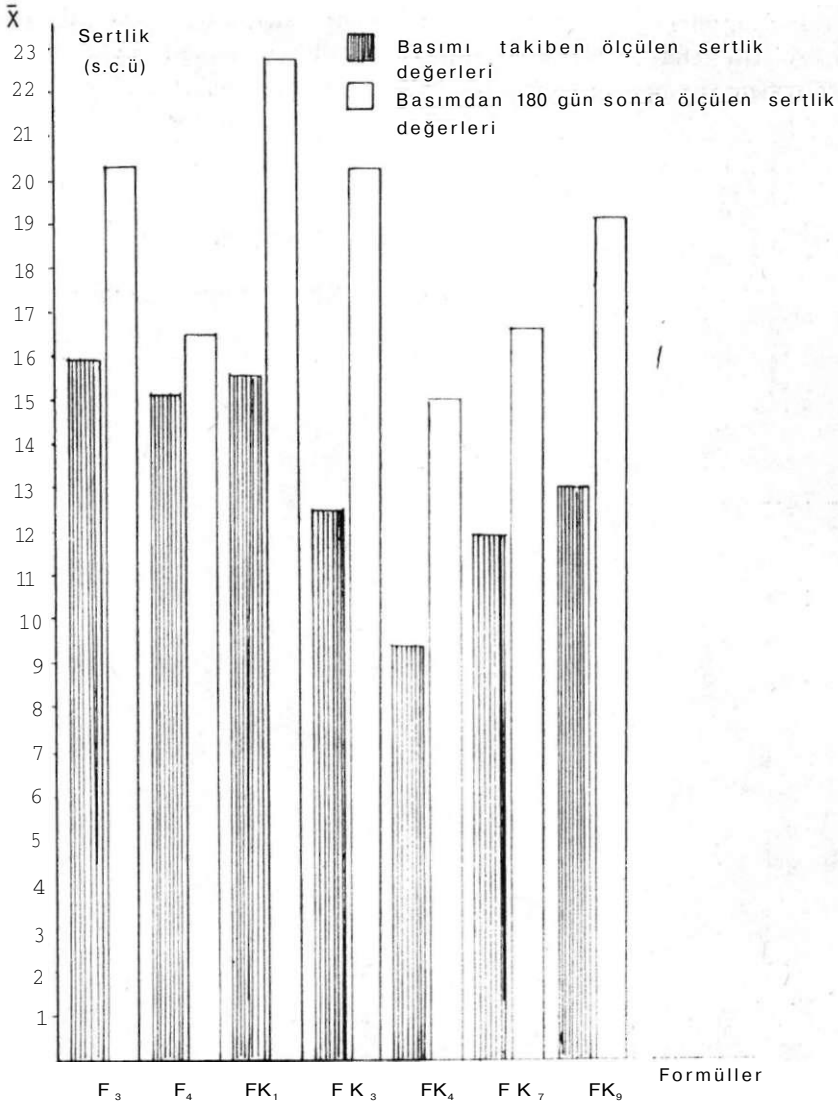
Tablo 4: Basımdan 180 gün sonra en uygun bulunan 7 formülün fiziksel kontrollerine ilişkin bulgular. (Ortalama ( $\bar{X}$ )  $\pm$  Standart Sapma (SS) )

Formüller	Sertlik Kontrolü $\bar{x}$ (S.C.Ü.) $\pm$ SS	Dağılma Süresi	
		Invivo $\bar{x}$ (dak.) $\pm$ SS	Invitro $\bar{x}$ (dak.) $\pm$ SS
F 3	20.2 $\pm$ 1.32	14.0 $\pm$ 3.42	55.3 $\pm$ 1.51
F 4	16.4 $\pm$ 0.84	12.2 $\pm$ 4.37	48.2 $\pm$ 0.74
FK 1	22.6 $\pm$ 0.52	13.5 $\pm$ 4.83	23.5 $\pm$ 1.09
FK 3	20.2 $\pm$ 1.14	14.4 $\pm$ 4.37	43.4 $\pm$ 0.89
FK 4	15.0 $\pm$ 0.82	18.1 $\pm$ 9.06	76.4 $\pm$ 3.02
FK 7	16.5 $\pm$ 1.08	13.3 $\pm$ 2.89	23.6 $\pm$ 1.05
FK 9	19.0 $\pm$ 1.05	14.5 $\pm$ 5.98	50.5 $\pm$ 0.89

#### 4) Dağılma ve Ağızda Erime Süresi Kontrolü:

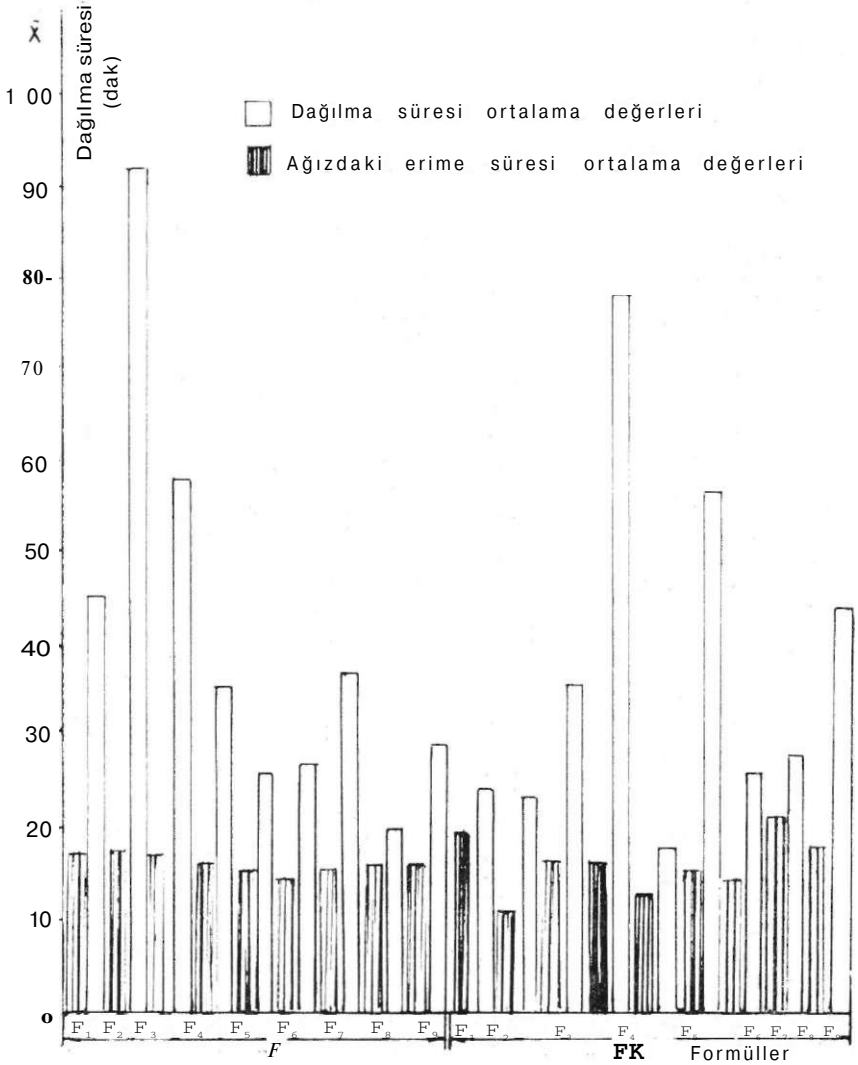
Tüm tabletlerde basımı takiben yapılan dağılma testi kontrolünde;  $37 \pm 2^\circ\text{C}$ 'deki su içerisinde "FK" kod numaralı formüllerin

## Emme Tabletleri Üzerinde Farmasötik Teknolojik Çalışmalar



Şekil 2: Basımdan 180 gün sonra en uygun formüller olarak belirlenen 7 formülün ortalama sertlik değerlerinin, basımı takiben ölçülen ortalama sertlik değerleri ile karşılaştırmalı grafikleri.

farklı formül yapılarına göre 23-78 dakika arasında, "F" kod numaralı formüllerin ise 20-91 dakika arasında dağıldığı saptanmıştır. Bu sürelerin referans eserlerde emme tabletleri için belirtilen 20-60 dakika sınırına genellikle uyduğu belirlenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3: Hazırlanan 18 tablet formülünde basımı takiben ölçülen dağılma ve ağızda erime sürelerinin ortalama değerlerinin, farklı formüller arasındaki dağılımını gösteren grafikler.

İmalattan 180 gün sonra seçilen en uygun 7 formül üzerinde tekrar uygulanan dağılma testi sonuçlarının ise genellikle 23-76 dakika arasında yer aldığı bu sonuçlarla ilk değerler kıyaslandığında bazı formüllerde artış, bazılarında ise azalış olduğu belirlenmiştir (Tablo 4, Şekil 4).

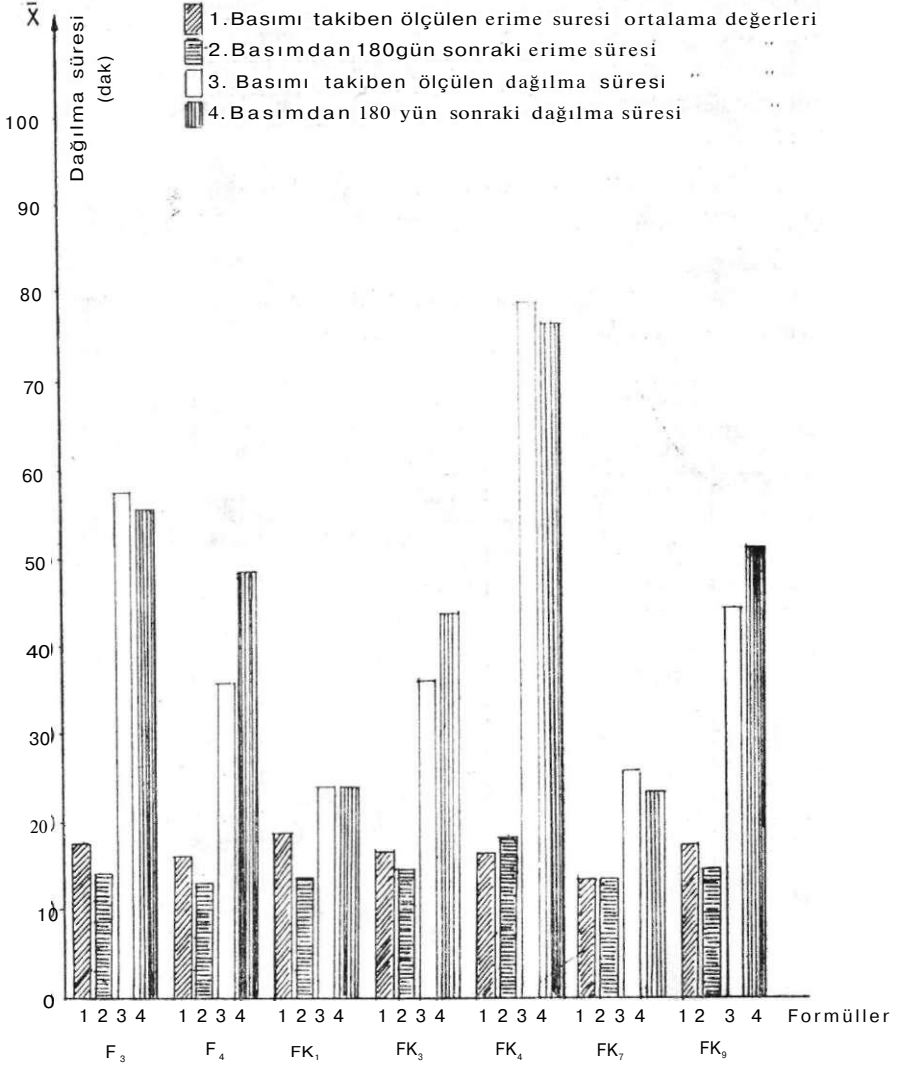
Yine tüm formüllerde basımı takiben yapılan ağızda erime süresi sonuçları "FK" kod numaralılarda 10-21 dakika, "F" kod numara-

Tablo 5: Emme tableti formüllerinin organoleptik kontrollerine ilişkin bulgular.

Formüller	Görünüşleri	Ağızdaki erime özelliği	Ağızda bıraktıkları tad
F 1	Orta (1)	Güzel	Güzel (2)
F 2	Orta (1)	Güzel	Güzel (2)
F 3	Çok güzel	Güzel	Güzel
F 4	Çok güzel	Çok güzel	Güzel
F 5	Güzel	Güzel	Güzel (2)
F 6	Güzel	Güzel	Güzel (2)
F 7	Orta (1)	Güzel	Güzel
F 8	Orta	Orta	İyi değil
F 9	Orta	Orta	İyi değil
FK 1	Güzel	Çok güzel	Çok güzel
FK 2	Güzel	Çok güzel	Çok güzel
FK 3	Güzel	Çok güzel	Çok güzel
FK 4	Güzel	Çok güzel	Çok güzel
FK 5	Güzel	Güzel	Orta
FK 6	Güzel	Güzel	Güzel
FK 7	Güzel	Çok güzel	Çok güzel
FK 8	Güzel	Güzel	Güzel
FK 9	Çok güzel	Çok güzel	Orta

1) Yapılan organoleptik kontrollerde 2. ve 3. haftalardan sonra tabletlerde lekelenme saptandı.

2) Kakaolu, fakat içerdikleri Kitre zamkından dolayı müsilaşımı tadda olan tabletler.



Şekil 4: Basımdan 180 gün sonra seçilen en uygun 7 formülün dağılım ve ağızda erime sürelerinin ortalama değerlerinin, basımı takiben saptanan ağızdaki erime ve dağılım sürelerinin karşılaştırmalı grafikleri.

lılarda ise 14-27 dakika arasında yer almıştır. İmalattan 180 gün sonra seçilen en uygun 7 formülde yapılan ağızdaki erime süresi sonuçları ise 12-18 dakika arasında yer almış olup, imalatı takiben yapılan test sonuçları ile belirgin bir farklılık göstermediği görülmektedir (Şekil 4). Tablo 5'de görüldüğü gibi, istatistiksel analizlerde ağızdaki erime süresi sonuçlarının standart sapma değerlerinin yüksek çıkması, emme olayının kişiden kişiye değiştiğini ve kesin sınırlarla standartlaştırılabilecek bir kontrol yöntemi olmadığını da göstermektedir.

### 5) Organoleptik Kontroller:

İmal edilen tüm tabletlerde organoleptik gözlemler basımı takiben başlatılarak, basımdan 180 gün sonraya dek sürdürülmüş ve elde edilen bulgular Tablo 5'de özetlenmiştir.

Bu gözlemler sonucu, formül yapılarında bağlayıcı amaçla gerek kuru, gerekse müsilaj halinde Kitre zamkı kullanılan formüllerde basımı takip eden ikinci ve üçüncü haftalardan sonra lekelenme görülmüş (F1, F2, F7), formül yapılarında Metil sellüloz içeren (F8, F9) formüllerinde ise hoş olmayan tad ve kokunun Kakao ile bile düzeltilmediği ortaya çıkmıştır.

Buna karşılık emme tabletlerinin imalatı için ülkemiz şartlarında genellikle kolay temin edilebilecek durumda olan Toz edilmiş şeker, Mannitol, Polietilen glikol 6000, Jelatin, Katı parafin ve Kakao yardımcı maddelerinden faydalanılmasının beklenen amaca uygun sonuçlar verdiği saptanmaktadır.

### LİTERATÜR

- 1- **British Pharmacopoeia (B. P. 1980)**, University Printing House, Cambridge (1980)
- 2- **Ritschel, W.A.**, "Angewandte Biopharmazie", Wissenschaftliche-Verlagsgesellschaft, MBH, Stuttgart (1973).
- 3- **Trotter, G. F., Hawkins, D.K., Parrot, EX.**, *Arn. Jour. Pharm.*, **128**, 58 (1956)
- 4- **Sprowls, J.B., Beal, H.M.**, "American Pharmacy", 6 th. edition, Philadelphia, J. P. Lippincott Company (1970)
- 5- **Izgü, E.**, "Genel-Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II", Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara (1983)



- 6- **Gonzales, M., Wolf, G.**, *Am. J. Hosp. Pharm.*, **18**, 396 (1961)
- 7- **Gstirner, F.**, "*Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung*", Ferdinand Enke-Verlag Stuttgart, (1966)
- 8- **Ritschet, W. A.**, "*Die Tablette*", Editio Cantor, Aulendorf (1966)
- 9- **Lieberman, H.A., Lachman, L.**, "*Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*", Lea-Febiger, Philadelphia (1980)
- 10- **Münzel, K., Buchi, J.U., Schultz, O.E.**, "*Galenisches Practicum*", Stuttgart (1959)
- 11- **Köhler, H.**, *Deutsch. Apoth. Ztg*; **102**, 507 (1962)
- 12- **Ostrup, P.**, *Arch. Pharm. Og. Chem.*, **67**, 105 (1960)
- 13- **Ostrup, P.**, *Arch. Pharm. Og. Chem.*, **68**, 573 (1961)
- 14- **British Pharmacopeia**, (B. P. 1963), The Pharmaceutical Press, London (1963)
- 15- **Specialty Sweeteners**, "American Sugar Division", Amstar Corporation, 1251 Avaneue of the Americas, Newyork (1981)
- 16- **Ercan, A.**, "Emme Tabletlerinin Formülasyon Parametreleri ve İmalat Teknolojileri Üzerine Araştırmalar", Yüksek Lisans Tezi, A.Ü. Ecz. Fak., (1984)
- 17- *Pharmaceutical Codex* 11 th. Edition, The Pharmaceutical Press, London (1979)
- 18- *The Extra Pharmacopoeia*, 27 th. Edition, The Pharmaceutical Press, London (1979)
- 19- **Chase, Gennaro, Gibson, Granberg, Harvey, King, Martin, Swinyard, Zink**, "*Remingtons Pharmaceutical Sciences*", 16 th. Edition, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania (1980)
- 20- **Parrott, E.L., Sasaki, W.**, "*Experimental Pharmaceutics*", 4 th. Edition, Burgess Publishing Company, Minneapolis (1977)
- 21- Türk Farmakopesi 1974, Millî Eğitim Basımevi, İstanbul (1974)
- 22- **Lachman, L., Lieberman, H.A., Kanig, J.L.**, "*The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*", Lea and Febiger, Philadelphia, 2 th. Edition (1976)
- 23- **Ercan, A., Canefe, K.**, "Katı İlaç Şekillerinin Sertlik ve Dayanıklılıklarının Saptanmasında Kullanılan Yöntemler", AEOB (Ek baskı), 5: 3 (1983)
- 24- *The United States Pharmacopoeia (USPXX)*, 20 th. Rev. Mack Printing Co., Easton (1980)
- 25- **Canefe, K.**, "Amoksilin trihidrat Tabletlerinin Formülasyon Parametreleri, Stabilité Kinetiđi Ve Çözünme Hızı Kinetiđi ile İlgili Çalışmalar", Doçentlik tezi, A.Ü. Ecz. Fak., (1980)