

Bir Kuru Süspansiyon Formülasyonunda Fiziksel Stabilité Üzerinde Arařtırmalar

Untersuchungen über die physikalische Stabilität an einer Trocken-Suspensionsformulation

Kandemir CANEFE*

GİRİŐ

Çok duyarlı fiziksel bir denge üzerine kurulan süspansiyon tipli farmasötik preparatların gerek formülasyonlarının oluşturulması, gerekse teknolojik açıdan imalat işlemleri diğer preparat tiplerine göre daha değişik faktörlere bağımlıdır (1-5). Süspansiyonun kalitesini kullanım süresi sonuna kadar aynı tutabilmek için bu faktörlere bağılı olarak süspansiyonu karakterize eden çeşitli parametrelerin iyi tanımlanabilmesi ve son kullanım süresine kadar büyük değişkenlik göstermemesi gerekmektedir.

Süspansiyonun kalitesini tanımlayan önde gelen faktörlerden birisi preparatın viskozitesi olmaktadır. Bir süspansiyon formülünün gösterdiği viskozluk, ilaç kullanılırken bir yandan arzu edilen kıvam ve nitelikte akışı sağlarken, öbür taraftan dispers fazın ortamda homojen bir dağılım halinde durmasını ve bu dağılımın uzun süre yapısını korumasını da sağlamaktadır. Bunun ötesinde diğer faktörlerde bağılı olarak bir süre bekleme ile faz ayrışmasına uğrayan preparatın karıştırıldığında tekrar homojen dağılıma gösterebilmesi üzerinde de etken olabilmektedir.

Redaksiyona verildięi tarih: 19 Mart 1982.

* Farmasötik Teknoloji Kürsüsü, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi.

Bu nedenle ve çeşitli yönleri ile önemli bir fiziksel değişken olarak kabul edilen bir süspansiyonun viskozluğu ve bu viskozluğu sağlayan çeşitli yardımcı maddeler çok sayıda ve değişik yönlerde araştırmalara konu olmaktadır (1-21).

Bu çalışmanın ana hedefi olarak çeşitli ülkelerde kullanılan, başlıca intestinal enfeksiyonlarda etkili, çeşitli antibiyotik ve yardımcı maddeler içeren bir kuru süspansiyon formülasyonunun viskozluğuna çeşitli viskozite ajanlarının etkisinin araştırılması ve böylece süspansiyonun fiziksel stabilitesinin belli koşullarda sağlanabilmesi amaç edinilmiştir.

MATERYAL ve YÖNTEM

1. Kullanılan Malzeme ve Maddeler:

Streptomisin sülfat (Cieh), Ftalil sülfatiazol (Rhone-Pulene), Kolloidal alüminyum hidroksit (Wyeth), Kaolin (Elö), Pektin (Prizucuz), Susuz sitrik asit (Türsan), Sodyum sitrat (Fako), Karboksi metil sellüloz 4000 (Henkel), Metil sellüloz MC 4000 (Dow), Kitre zamkı (İstanbul Ecza), Arabistan zamkı (Merck), Aerosil 200 (Degussa), Kollidon 30 (BASF), Agar-agar (Pharmachemic), Bentonit USP (Allan), Hidroksi etil sellüloz (BDH), Bizmut subkarbonat (Rhone-Pulene), Sodyum sakarin (Murata), Sodyum siklamat (Murata), Eritrosin (Inokkensiks), Frambuaz esansı (Bush), 100 ml'lik kapaklı cam mezürler (Teknik Cam), Çeşitli cam materyal (Schott-Jena, Pyrex).

2. Kullanılan Araç ve Gereçler:

pH-Metre (Beckman, H 4), Elektrikli analitik terazi (Microwa, 5540), Viskozimetre (Brookfield, Synchro-Lectric), Mikro değirmen (Janke und Kunkel, A 10 S).

3. Formül ve Yöntem:

Araştırmada kullanılan kuru süspansiyon şeklindeki preparat çeşitli ülkelerde benzer yapı ve miktarlarda olmak üzere tedavide

kullanılmaktadır (22,23). Bu nedenle aşağıda yer alan kuru süspan-siyon formülü esas olmak üzere, bu ana formül yapısına % 1 oranında viskozite verici değişik yardımcı maddeler katılarak kuru süspan-siyon halindeki toz karışımları hazırlanmıştır.

Ana Formül:

| | | |
|-------------------------------|-------|----|
| Streptomisin sülfat | 4 500 | g. |
| Ftalil sülfatiazol | 4 200 | g. |
| Kolloidal alüminyum hidroksit | 1 800 | g. |
| Bizmut subkarbonat | 2 400 | g. |
| Kaolin | 3 000 | g. |
| Pektin | 1 200 | g. |
| Sodyum sakkarin | 0 010 | g. |
| Sodyum siklamat | 0 100 | g. |
| Eritrosin | 0 010 | g. |
| Sitrik asit (Susuz) | 0 120 | g. |
| Sodyum sitrat | 0 080 | g. |
| Frambuaz esansı | 0 030 | g. |

(Kullanılacağı zaman: Distile su y.m. 120 ml).

Yukarıda yer alan ana formüle % 1 oranında katılan viskozite ajanları ile oluşan değişik formüllere verilen tanım numaraları şöyledir:

Formül No: Kullanılan Viskozite Verici:

| | |
|----|---|
| 1 | Karboksi metil sellüloz 4000 |
| 2 | Metil sellüloz MG 4000 |
| 3 | Kitre zamkı |
| 4 | Arabistan zamkı |
| 5 | Aerosil 200 |
| 6 | Kollidon 30 |
| 7 | Agar-agar |
| 8 | Bentonit USP |
| 9 | Hidroksi etil sellüloz |
| 10 | Özel bir viskozite ajanı içermeyen ana formül |

Kullanılan etken ve yardımcı maddelerle (Kitre zımkı hariç) bir ön işlem uygulanmadan hazırlanan toz karışımları süspansiyon şişelerine konularak üzerine su ilavesiyle 30 saniye süreyle çalkalanmışlar ve homojen süspansiyonlar haline getirilmişlerdir.

Bütün etken ve yardımcı maddeler suyla karıştırıldıklarında uygun bir süspansiyon oluşturabilecek incelikte toz halinde olmalarına karşın, araştırmada kullanılan Kitre zımkı iri topraklar halinde olduğundan, bir mikro değirmen aracılığıyla 2 dakika süre ile öğütülerek ince toz halinde formüle katılmıştır.

Hazırlanan süspansiyonlardan 100'er ml kapaklı mezürlere aktarılarak uygun aralıklarla çökelek hacmi saptanmak üzere sedimentasyona bırakılmışlardır.

Yine aynı formülasyonlar yardımcı maddelerin şişerek ortamda tümüyle dağılmalarını sağlamak üzere birkaç saat süre ile, arada bir karıştırılarak, bekletilmiş ve daha sonra rotasyon tipli bir Brookfield viskozimetresi ve "LVT-Spindle, No: 1" başlığı kullanarak viskoziteleri ölçülmüştür.

Önce saatte bir ölçüm yapılmak üzere mezürlerde sedimentasyon analizine bırakılmış olan süspansiyonlar, gerek kullanıcının doğal olarak yapması gerekli işlem olması nedeniyle, gerekse içlerindeki yardımcı maddelerin jelleşmesinin tamamlandığında göz önüne alınarak 6. saatin sonunda tekrar 30 saniye süre ile çalkalandıktan sonra, 24 saatte bir çökelek hacmi ölçülmek üzere, 10 gün müddetle uzun süreli sedimentasyon analizine bırakılmışlardır.

Bütün süspansiyonlarda sulandırıldıktan sonra ve 10. günün sonunda pH ölçümleri yapılmıştır.

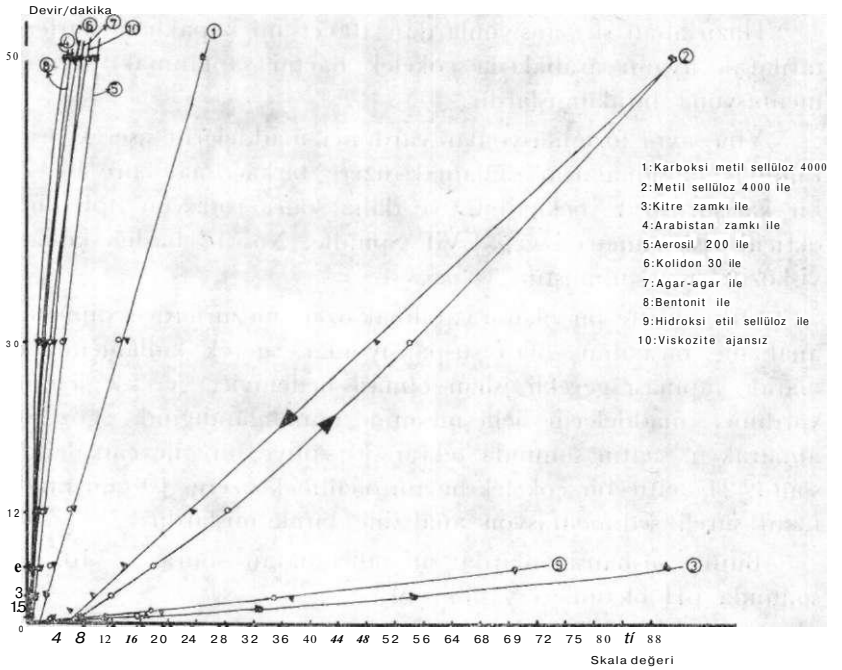
Süspansiyonları kısa ve uzun süre bekletmeden sonra çökeleğin çalkalama ile tekrar homojen olarak dağılıp dağıtmadığının kontrolü amacıyla 6. saatin ve 10. günün sonunda çalkalayarak çökeleklerde kekleşme olup olmadığı incelenmiştir.

BULGULAR VE TARTIŞMA

1. Viskozite Değişiminin Kontrolü:

Hazırlanan süspansiyonların akış özelliğini ve dolaylı olarak kalitesini tanımlayan viskozluk, formüllerde aynı oranda kullanılan

çeşitli tipteki viskozite ajanlarına bağlı olarak, büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Şekil 1.'deki reogramların yaklaşık olarak belirlediği karakteristiklere göre, 3 ve 9 numaralı formüller yaklaşık olarak psödoplastik akış özelliği gösterirlerken, 4,5,6,7,8 ve 10 numaralı formüller yaklaşık olarak dilatant akış özelliği, 1 numaralı formül yaklaşık olarak plastik akış özelliği ve 2 numaralı formül ise belirgin olarak tiksotropik bir akış özelliği göstermektedirler.



Şekil 1. Çeşitli viskozite ajanlarından % 1 oranında katılarak hazırlanan süspansiyon formüllerinin Brookfield, Synchro-Electric tipli bir viskozimetre ile saptanan reogramları.

Şüphesiz gözlenen bu akış özellikleri, bu ana formülde ve aralarında daha kolay bir karşılaştırma yapılabilmesi için viskozluk ajanlarının hepsinin kantitatif olarak aynı miktarda kullanılması ile ortaya çıkan bir durumdur. Ana formül yapısında veya viskozite ajanlarının miktarındaki değişmelerde görünür akış özelliklerinin az veya çok değişiklikler göstermesi beklenmelidir.

Formüllerdeki viskozite ajanlarının gösterdikleri akış özellikleri arasında aynı koşullarda daha uygun bir karşılaştırma yapabilmek için bütün formüllerdeki ölçümlerde viskozimetrenin aynı tip başlık sistemi kullanılması yoluna gidilmiştir. Bu nedenle bu başlık sistemine göre bağlı olarak çok yüksek veya çok düşük gerilim gösteren formüllerin akış özelliklerinin belirgin olarak tanımlanabilmesi zorluklar yaratmıştır. Bununla birlikte, pratik bir karşılaştırma yapmak üzere, bütün formüllerin ölçüm sınırları içinde yer alan dönü değeri olan 6 rpm hızındaki viskozluklar incelendiğinde;

Formül 1: 38 cP, Formül 2: 160 cP, Formül 3: 900 cP,
 Formül 4: 5 cP, Formül 15: 15 cP, Formül 6: 5 cP,
 Formül 7: 5 cP, Formül 8: 5 cP, Formül 9: 668 cP ve

Formül 10:11 cP'lık değerler vermektedirler (Tablo 1.).

Buna göre, kendi aralarında karşılaştırıldıklarında, içine katılan viskozite ajanı dolayısıyla yüksek kıvam gösteren 2,3 ve 9 numaralı formüller (Metil sellüloz, Kitre zamkı ve Hidroksi etil sellülozlu) olurken, orta derecede kıvramlı 1 ve 5 numaralı formüller (Karboksi metil sellüloz ve Aerosilli) olmaktadır. 4,6,7 ve 8 numaralı formüllerin kıvramları ise içlerine katılan viskozite ajanlarına rağmen, yapısında özel bir viskozite ajanı olmayan 10 numaralı ana formüldekine yakın çıkmaktadır.

Sonuç olarak, ana formül içinde düşük oranlarda bile sağladıkları yüksek viskozluk özellikleri nedeniyle, Metil sellüloz, Kitre zamkı ve Hidroksi etil sellüloz iyi kıvam verici yardımcı maddeler olarak görülmektedirler. Bunlar arasında kullanılan konsantrasyonda Metil sellüloz belirgin olarak gösterdiği tiksotropik özellik ile ve ince öğütülmüş Kitre zamkı ise oluşturduğu yüksek kıvam ve dolayısıyla araştırmada kullanılan konsantrasyondan çok daha az miktarlarda da kullanılabilirliği nedeniyle önde gelmektedirler.

2. Sedimentasyon Analizleri:

Değişik viskozite ajanları ile yapılan sedimentasyon analizlerinde değerlendirme ölçütü olarak çöken sedimentin hacminin (H_u), süspansiyonun tüm hacmine (H_0) bölümüyle elde edilen sedimentas-

yon oranı alınmıştır. Tablo 2.'de görüldüğü gibi kuru süspansiyonun toz karışımı hazırlanıp, su ilavesiyle çalkalayarak karıştırıldıktan sonra ilk 10 dakika içinde hiçbir formülde belirgin bir çökelme saptanamamaktadır. Benzer özellikler gösteren formüller gruplar halinde incelendiğinde (Tablo 2. ve Şekil 2.):

a) Bentonit, Agar-agar, Arabistan zımkı ve Kollidon içeren formüller ile özel bir viskozite ajanı içermeyen ana formül ilk 2 saat içinde hızlı bir sedimentasyon göstermektedirler ve 6. saatin sonunda çok düşük sedimentasyon oranı vermektedirler. 6. saatte yinelenen çalkalama işleminden sonra 10 gün süren sedimentasyon analizlerinde de, 24 saat sonra, 6. saat sonundaki değerlerden biraz daha düşük sedimentasyon oranları çıkmakta, fakat bu oranlar 10. gün sonuna kadar aynı kalmaktadır. Bu formüllerde yapılan çalkalama ile karışma durumlarının kontrolünde ilk 6 saatin sonunda Kollidon içeren formül ile ana formülde kalıcı kekleşme görülürken, diğer formüller homojen olarak karışabilmektedirler. Ancak 10. gün yapılan çalkalama işlemleri sonucunda bu formüllerden tümünde çalkalama ile karışmayan kekleşme ortaya çıkmaktadır.

b) İlk gruba karşın, Karboksi metil sellüloz ve Aerosil içeren formüller ilk saatlerde daha yavaş yürüyen bir çökelme göstermektedirler ve 6. saatin sonunda bağıl olarak yüksek sedimentasyon oranı ortaya çıkmaktadır. Bu grupta da 6. saatin sonunda yapılan çalkalama işleminden sonra 10 güne kadar süren sedimentasyon analizlerinde de sedimentasyon oranları ilk 24 saatte 6. saattekilerden biraz daha düşük çıkmakta, fakat bu oranlar 10 gün sonrasına dek aynı kalmaktadır.

Bu iki formülde yapılan çalkalama işlemleri ile, 6. saat sonunda homojen dağılımlar oluşurken 10. gün sonunda Aerosil içeren formülde dağılmayan kekleşme görülmekte, Karboksi metil sellüloz içeren formül ise homojen bir dağılım gösterebilmektedir.

c) Yüksek sedimentasyon oranları ile kendi aralarında diğer bir grubu oluşturan 3 formülden, Metil sellüloz ve Kitre zımkı içeren formüller ilk 6 saatte diğer gruplara oranla çok yavaş yürüyen bir sedimentasyon gösterirlerken, Hidroksi etil sellüloz içeren formül hiç çökelme göstermemektedir.

Bu grupta 6. saatte yapılan çalkalama işleminden sonra 10 gün süren sedimentasyon analizlerinde ise Metil sellülozlu formülde

Bir Kuru Süspansiyon Formülasyonunda.

ilk 24 saatte denge hali sağlanıp, 10. günün sonuna kadar sedimentasyon oranı değişiklik göstermemesine karşın, Kitre zamkı ve Hidroksi etil sellüloz içeren formüllerde ilk günlerde hızla, daha sonra çok yavaşlayarak sedimentasyon sürmektedir.

Bu 3 formülde 6. saat sonunda yapılan çalkalama işleminde homojen süspansiyonlar oluşurken, 10 gün sonra çalkalandıklarında Metil selüloz ve Hidroksi etil sellüloz içeren formüllerin kalıcı kekleşme gösterdiği, sadece Kitre zamkı içeren formülün karıştırma ile homojen bir süspansiyon oluşturduğu izlenmektedir.

Sonuç olarak, sedimentasyon analizleri ve çalkalama işlemleri sonuçları viskozite ölçümlerinde ortaya çıkan süspansiyon özelliklerine paralel bir durum gösterirken, bütün formüller arasında geç-sedimentasyona uğraması ve uzun süre bekletildiğinde dahi karıştırma ile kolayca iyi bir süspansiyon oluşturması nedeniyle Kitre zamkı içeren formül dikkati çekmektedir.

Tablo i. Araştırmada kullanılan süspansiyon formüllerinin pH değerleri ve Brookfield, Synchro-Lectric tipli bir viskozimetre ile 6 rpm'de gösterdikleri viskozluklar.

| | | Formül No. | | | | | | | | | |
|-------------------------|------------|------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | |
| pH | t = 0 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | 5.8 | |
| | t = 10 gün | 6.2 | 6.1 | 6.0 | 5.6 | 6.2 | 6.0 | 6.1 | 5.9 | 6.2 | 5.9 |
| 6 rpm'de η (cP) | | 38 | 160 | 900 | 5 | 15 | 5 | 5 | 5 | 668 | 11 |

3. pH ölçümleri:

Bir süspansiyonda kimyasal olduğu kadar fiziksel stabiliteye de etken olan süspansiyonun pH değerini saptamak ve süspansiyona çeşitli viskozite ajanları katılmasıyla ortaya çıkabilecek pH değişimini izlemek amacı ile bütün süspansiyon formülleri sulandırdıklarında ve 10 gün sonra pH ölçümleri yapılmıştır.

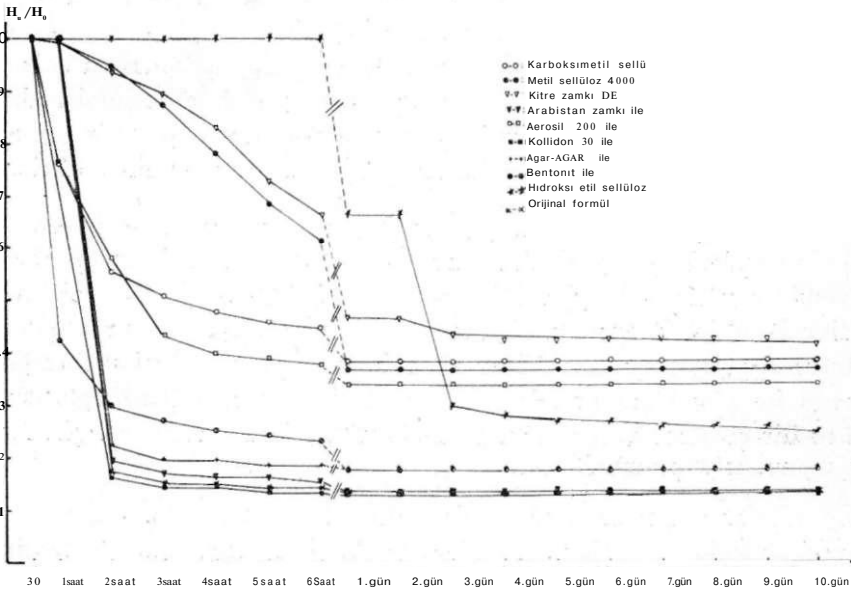
Tablo 1.'de görüldüğü gibi, çeşitli viskozite ajanları ile hazırlanan tüm formüllerde ve ana formülde ilk başta pH değeri 5.8 olarak kullanılan tampon sistemine uygun bir değerde çıkmaktadır. 10 gün

Tablo 2. Araştırmada kullanılan kuru süspansiyon formülüne katılan viskozite ajanlarıyla elde edilen değişik formüllerin sulandırıldıktan sonra gösterdikleri sedimentasyon analizleri sonuçları.

| Formül No: ve Formülde yer alan viskozite ajanı | Sedimentasyon oranı = Sediment hacmi / Süspansiyon hacmi (H_c / H_o) | | | | | | | | | | | | | | | | | Çalkalama | |
|--|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|------------|------------|
| | 10 dakika | 1 Saat | 2 Saat | 3 Saat | 4 Saat | 5 Saat | 6 Saat | Gün | 2 Gün | 3 Gün | 4 Gün | 5 Gün | 6 Gün | 7 Gün | 8 Gün | 9 Gün | 10 Gün | t = 6 saat | t = 10 gün |
| 1 Karboksümetil sellüloz 4000 | 1 | 0.76 | 0.55 | 0.51 | 0.47 | 0.45 | 0.44 | 0.38 | 0.38 | 0.38 | 0.38 | 0.38 | 0.38 | 0.38 | 0.38 | 0.38 | 0.38 | + | + |
| 2 Metilsellüloz MC 4000 | 1 | 0.98 | 0.94 | 0.87 | 0.78 | 0.68 | 0.61 | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.37 | 0.37 | + | K |
| 3 Kitre zımkı | 1 | 0.98 | 0.93 | 0.89 | 0.83 | 0.72 | 0.66 | 0.46 | 0.46 | 0.43 | 0.42 | 0.42 | 0.42 | 0.42 | 0.42 | 0.42 | 0.42 | + | + |
| 4 Arabistan zımkı | 1 | 0.99 | 0.19 | 0.17 | 0.16 | 0.16 | 0.15 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | + | K |
| 5 Aerosil 200 | 1 | 0.77 | 0.58 | 0.44 | 0.40 | 0.39 | 0.38 | 0.34 | 0.34 | 0.34 | 0.34 | 0.34 | 0.34 | 0.34 | 0.34 | 0.34 | 0.34 | + | K |
| 6 Kollidon 30 | 1 | 1 | 0.16 | 0.14 | 0.14 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | K | K |
| 7 Agar-agar | 1 | 1 | 0.22 | 0.19 | 0.19 | 0.18 | 0.18 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | + | K |
| 8 Hidroksietil sellüloz | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0.66 | 0.66 | 0.30 | 0.28 | 0.27 | 0.27 | 0.26 | 0.26 | 0.26 | 0.25 | + | K |
| 9 Bentonit USP | 1 | 0.42 | 0.30 | 0.27 | 0.25 | 0.24 | 0.33 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | 0.17 | + | K |
| 10 Özel bir viskozite ajanı içermeyen ana formül | 1 | 1 | 0.17 | 0.15 | 0.15 | 0.14 | 0.14 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | 0.13 | K | K |

+ : Homojen karışma var, K: Kalıcı kekleşme var.

sonra yapılan pH ölçümlerinde ise ana formülde pH 5.9 olarak bulunurken diğerlerinde 5.6 ile 6.2 arasında yer almaktadır. Uzun sürede küçük oranlarda görülen bu pH değişiminin süspansiyon sistemlerinin viskozitesi üzerinde bir etkisinin olmadığı izlenimi alınırken, dik-kati çeken bir özellik, Arabistan zamkı dışında diğer viskozite ajanlarını içeren formüllerin pH'larının uzun sürede aynı kalması veya hafif yükselme göstermesi, Arabistan zamkı içeren formülde ise hafif bir düşme görülmesidir.



Şekil 2. Araştırmada kullanılan süspansiyon formüllerinin sedimentasyon eğrileri.

$$(H_u / H_0 = \text{Sedimentasyon oranı})$$

SONUÇ

Sık kullanılan ve Streptomisin sülfat, Ftalil sülfatazöl ile çeşitli etken maddeler içeren bir kuru süspansiyon formülüne % 1 oranında katılan 9 değişik yapıdaki kıvam verici viskozite ajanının bu süspansiyon formülünün akış özelliğini, fiziksel stabilitesini ve kalitesini değişik oranlarda etkilediği izlenmektedir.

Araştırmada kullanılan ana formülasyon kuru süspansiyon şeklinde olduğundan, bu tip preparatlarda sık sık gözden kaçan bir özelliğin, kullanılacağı zaman sullandırılarak çalkalandıklarında ilk dakikalarda, hatta saatlerde içerine katılan kıvam verici yardımcı maddelerin tamamen çözünerek veya jelleşerek uygun akıcılık sağlamanın zayıf bir olasılık göstermesidir. Bu nedenle, akıcılığın kontrol altında tutulması için formüle katılan bu maddelerin tamamen erimesini sağlamak üzere yeterli süre beklenerek yapılan viskozite ölçümlerinde, bu süspansiyon formülü için küçük miktarda bile yüksek oranlarda viskozluk veren ve kullanım sırasında homojen bir akış sağlayan Kitre zamkı ile Metil sellüloz MC 4000 ön plana çıkmaktadırlar. Hidroksi etil sellülozun ise yüksek viskozite sağlmasına karşın şişeden homojen ve kolay alınması açısından zorluk göstermesi nedeniyle, diğer viskozite ajanları ile yapılan formüller ise yetersiz kıvam veya akış özellikleri nedeniyle amaca uygunluk sağlamamaktadırlar.

Hazırlanan formüllerde yapılan kısa ve uzun süreli sedimentasyon analizleri, bu süspansiyonların saptanan viskozluklarına paralel özellikler göstererek, yine Kitle zamkı, Metil sellüloz MC 4000 ve Hidroksi etil sellüloz ile uzun sürede ve çok yavaş seyreden bir çökme durumu göstermişlerdir. Diğer viskozite ajanları ile yapılan formüllerde ise genellikle hazırlanmalarını takiben ilk saatlerde görülen hızlı bir çökme ve sedimentasyon oranı ile kısa sürede belirgin faz ayrışmaları saptanmaktadır.

Gözleme bırakılan süspansiyonlarda 6. saat ile 10. günün sonunda yapılan çalkalama işlemleri ise iki formülde, daha 6. saatin sonunda, sert bir kekleşmenin, 10. günün sonunda ise yüksek viskozite ve uygun akıcılık gösteren Kitre zamkı hariç, diğer viskozite ajanlarını içeren formüllerin hemen tümünde çalkalanma ile çözülmeyen kekleşmelerin oluştuğunu göstermektedir.

Sulandırıldıktan sonra normal kullanım süresi içinde formüllerde fiziksel stabiliteyi etkileyebilecek belirgin bir pH değişimi görülmemektedir.

Sonuç olarak, araştırmada kullanılan değişik yapıdaki viskozite ajanlarının içinde, gerek uygun akıcılık sağlması, gerekse kısa ve uzun sürede fiziksel stabiliteye olumlu etkilerinden dolayı, ülkemizde bol ve ekonomik olarak bulunan Kitre zamkının sık kullanılan

böyle bir kuru süspansiyon formülü için en uygun kıvam verici ve stabilizan madde olduğu gözlenmektedir.

ÖZET

Başlıca barsak enfeksiyonlarının tedavisi ve diyarede kullanılan ve Streptomisin sülfat, Ftalil sülfatazol yanısıra çeşitli etken maddeler içeren bir kuru süspansiyon formülasyonunun sulandırılarak kullanıma hazır duruma sokulduğunda akış özelliklerini ve fiziksel stabilitesini düzenlemek amacı ile değişik yapıda 9 adet viskozite ajanı kullanılmıştır. Viskozite ajanları katıldıktan sonra hazırlanan süspansiyonlarda viskozite ölçümleri ile akış özelliği kontrolleri ve 10 güne kadar süren sedimentasyon ve çalkalama analizleri yapılmıştır.

Sonuçta, bu araştırmada kullanılan ana süspansiyon formülasyonunda düşük oranda yer alması halinde bile uygun akış özellikleri sağlayan ve kuru süspansiyon sulandırıldıktan sonra, son kullanım süresine kadar fiziksel stabilitesini destekleyen, ayrıca ülkemizde üretilip, işlenebilmesi dolayısıyla bol ve ekonomik olarak bulunan Kitre zankının ince toz halinde kullanımının en uygun olduğu saptanmıştır.

ZUSAMMENFASSUNG

In einer Trocken-Suspensionsformulation, die verschiedene Wirkstoffe, u.a. Streptomycin sulfat, Phtalylsulfathiazol erhält und in vielen Ländern gegen Gastro-Intestinal-Infektionen und Diarrhoe verwendet wird, wurde 9 verschiedene fließ- und Sedimentationsregulierenden Schleimstoffe zugegeben. Nach dem Schütteln mit Wasser wurde an diesen Formulierungen einerseits Fließ- und Viskositätseigenschaften festgestellt, andererseits in einer Periode bis zu 10. Tagen Sedimentations- und Schüttelbarkeitsprüfungen durchgeführt.

Zum Schluss wurde festgestellt, dass unter anderen fein gepulvertes Tragant in einer solchen Formulation als Schleimmittel mit optimalen Fließregulierungseigenschaften und mit Gewährleistung der optimalen physikalischen Stabilität am besten geeignet wird.

Teşekkür

Bu çalışmada kullanılan kimyasal maddelerin bir bölümünü sağlayan Liba Firmasına ve yardımlarından ötürü Sayın Ecz. Gem Özyurt ile Ecz. Füsün Acartürk'e teşekkürlerimi sunarım.

LİTERATÜR

- 1- Higuchi, T., "Some physical chemical aspects of suspension formulation", *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, **47**, 657-660 (1958)
- 2- Hiestand, E.N., "Physical properties of coarse suspensions", *J. Pharm. Sci.*, **61**, 268-272 (1972).
- 3- Soliva, M., Speiser, P., "Pharmazeutische Suspensionen", *Informationsdienst A.P.V.*, **16**, 85-107 (1970).
- 4- Hiestand, E.N., "Theory of coarse suspensions formulation", *J. Pharm. Sci.*, **53**, 1-18 (1964),
- 5- Samyn, j.C., "An industrial approach to suspension formulation", *J. Pharm. Sci.*, **50**, 517-522 (1961)
- 6- Bernstein, H.B., Barr, M., "Thixotropic measurements of Bentonite suspensions", *J. Am. Pharm. Ass., Sci. Ed.*, **44**, 375-377 (1955)-
- 7- Higuchi, W.I., Stehle, R.G., "Rheometric study of particle-particle interactions in suspensions", *J. Pharm. Sci.*, **54**, 265-269 (1965).
- 8- Kassem, M.A., Maltha, A.G., "Rheological studies on dispersions of Polyvinylpyrrolidone", *Pharm. Acta Helv.*, **45**, 18-27 (1970)-
- 9- Gerding, P.W., Sperandio, G.j., "Factors affecting the choice of suspending agents in pharmaceuticals", *J.Am.Pharm. Ass., Prac. Pharm. Ed.*, **15**, 356-359 (1954).
- 10- Lange, B., Langenbucher, F., "Viskositätsmessungen an wässrigen Aerosil-Dispersionen mit dem Brookfield Synchro-Lectric Viskosimeter", *Pharm. Acta Helv.*, **48**, 182-190 (1968).
- 11- Peter, S., Stolle, I., "Die Strukturviskosität thixotroper Suspensionen, insbesondere Bentonitsuspensionen", *Z- Physik. Chem.*, **11**, 251-266 (1957).
- 12- İzgü, E., Baykara, T., "Türkiye'de bulunan anorganik hidrokolloidlerin farmasötik özelliklerinin incelenmesi", *Ankara Ecz. Fak. Mec.*, **6**, 255-273 (1976).
- 13- Kabre, S.P., DeKay, H.G., Banker, G.S., "Rheology and suspension activity of pseudoplastic polymers I, II", *J. Pharm. Sci.*, **53**, 492-499 (1964).
- 14- Rohdewald, P., "Das Verhalten stabilisierter Lotionen unter thermischer Belastung", *Pharmazie*, **24**, 773-755 (^βg)-

- 15- **Wilson, R.G., Ecanow, B.**, "Powdered paricle interactions: Suspension flocculation and caking IV", *J. Pharm. Sci.*, **53**, 913-916 (1964).
- 16- **Jones, R.D.C., Matthews, B.A., Rhodes, CT.**, "Physical stability of Sulfaguani-dine suspensions", *J. Pharm. Sci.*, **59**, 518-520 (1970)
- 17- **Haddad-Lois, W.A., Lemberger, A.P.**, "An inverstigation of particle-medium in-teractions in suspensions", *J. Pharm. Sci.*, **49**, 463-466 (1960).
- 18- **Brüner, F., Steiger-Trüppi, K.**, "Der Einfluss einiger viskositätserhöhender Stoffe auf Suspensionen, I. Mitteilung", *Pharm. Acta Helv.*, **36**, 495-514 (1961).
- 19- **İbid.**, "2. Mitteilung", **36**, 548-570 (1961).
- 20- **Redman, G.D., Christian, j.E., Sperandio, G.j.**, "The influence of some sus-pending agents on the release of a soluble medicament from solution", *J. Am. Pharm Ass., Sci. Ed.*, **49**, 98-100 (1960).
- 21- **Canefe, K.**, "Biopharmazeutisch relevante Eigenschaften von Suspensionen zur ora-len Medikation", Juris Druck und Verlag, Zürich, **1974**.
- 22- Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 27 th Ed., The Pharmaceutical Press, London, **1979**, S.: **1184, 1185, 1472**.
- 23- **Baktır, E.**, "İlaç Rehberi", Nurettin Uycan Basımevi, İstanbul, **1976**, S.: **264, 453-455-**