

## **Parasetamolün Tablet Formülasyonu Üzerinde Modern Dağıtıcıların Etkilerinin İncelenmesi**

Investigation of the Effect of Modern Disintegrants on the Tablet  
Formulation of Paracetamole

**Nilüfer TARIMCI\***, **Tanver DOĞANAY\*\***, **Asuman ERCAN\***,  
**Cem ÖZYURT\***, **Tamer BAYKARA\***

### **ÖZET**

Bu çalışmada parasetamolün hem doğrudan basım, hem de yaş granülasyon yöntemi ile değişik tablet formülasyonları hazırlanmış ve bunların optimizasyonu üzerinde çalışılmıştır.

Bu amaçla, mikrokristalin sellüloz, sodyum nişasta glikolat ve hidrojene hint yağı gibi modern dağıtıcılar nişastanın yanında alternatif olarak kullanılmıştır. Ayrıca bağlayıcı derişkenliğinde yaş granülasyon yönteminde tabletin ve granülelerin fiziko-farmasötik ve fiziko-mekanik özellikleri üzerine etkisi karşılaştırmalı bir şekilde ve istatistiksel olarak incelenmiştir.

Deney sonuçlarına göre, doğrudan basım ile hazırlanan formülün tüm özelliklerinin daha üstün çıkmasına rağmen, yaş yöntem ile hazırlamak ekonomik yönden daha uygun bulunmuştur.

### **SUMMARY**

In this study, various tablet formulations of paracetamole were prepared using both direct compression and wet granulation method, and then these formulations were optimized.

Redaksiyona verildiği tarih: 21 Mart 1984.

\* Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Ankara Üniversitesi

\*\* Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Gazi Üniversitesi

For this purpose, modern disintegrants such as microcrystalline cellulose, sodium starch glycolate and hydrogenated castor oil were used as an alternative to potato starch. In addition, comparative statistical investigations were carried out on the effect of concentration of binding solution on the physico-pharmaceutic and physico-mechanic properties of tablets and granules in wet granulation method.

According to the results of experiments, although all properties of the formulation prepared by direct compression was superior, it was found that it is economical to use the wet granulation method.

**Anahtar Kelimeler:** Parasetamol, Tablet Formülasyonu, Granülasyon Teknikleri, Granüllerin Fiziko-mekanik Özellikleri, Çözünme Hızı.

Günümüzün önemli analjeziklerinden olan parasetamol, fenasetinin aktif metabolitleri arasında en az toksik ve en etkili olanıdır (1,2). Bu nedenle birçok ülkede olduğu gibi ülkemizde de fenasetinin yerine geçmiştir. Her ilaç şeklinde olduğu gibi tabletlerde de etken ve yardımcı maddelerin fiziksel, fiziko-kimyasal ve fiziko-farmasötik özellikleri gerek yararlılık açısından, gerekse teknolojik açıdan farklı sonuçlar elde edilmesine neden olmaktadır (3-5).

Etken madde olarak kullanılan parasetamol partikül iriliği ve dağılımına bağlı olarak tablet imalatında farklı fiziko-mekanik özellikler göstermektedir (6).

Bu çalışmada, ülkemizde üretilmekte ve yerli ilaç endüstrimiz tarafından kullanılmakta olan parasetamolün tablet formülünün optimizasyonu üzerinde çalışılmıştır. Bu amaçla parasetamol tableti hem doğrudan basım, hem de yaş yöntemle imal edilmiş, kullanılan farklı ve modern dağıtıcı ajanların ve bağlayıcı derişkenliğinin sonucu etkisi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

## DENEL KISIM

### **Materyal:**

Parasetamol (Atabay İlaç Sanayii), Sıvı Vazelin (Farmasötik Kalite), Mikrokristalin Sellüloz (Avicel PH 101, FMC Corp.), Patates Nişastası (Farmasötik Kalite), Sodyum Nişasta Glikolat (Primojel,

Awebe GMBH), Polivinil Prolidon (Kollidon 30, BASF), Hidrojene Hint Yağı (Cutina HR, Henkel GMBH), Kolloidal Silisyum Dioksit (HDK-V15, Wecker Chemie), Sodyum Klorür (Merck), Hidroklorik Asit (Merck).

### Metod:

1. Parasetamolün partikül iriliği analizi mikroskop yöntemi ile yapılmış ve log-olasılık grafiğine geçirilmiştir (7).

### 2. Tabletlerin Hazırlanması:

Gerek doğrudan basım ve gerekse yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanmış olan tabletlerin formülleri ve kodlandırılmaları Tablo 1. de verilmiştir.

Tablo 1. Hazırlanan Tablet Formülleri

Maddeler (mg. olarak)	Yaş Yöntem				Doğrudan basım
	A1	A2	A3	A4	A5
Parasetamol	325	325	325	325	325
Avicel PH 101	9	9	9	9	110
Patates Nişastası	15	9	15	9	9
Primojel	3	9	3	9	9
Kollidon 30	4.7	4.7	9.4	9.4	-
Patates Nişastası	7.45	7.45	7.45	7.45	-
Cutina HR	7.28	7.28	7.38	7.38	8.97
HDK-V15	1.82	1.82	1.84	1.84	2.26

### 2.1. Yaş Granülasyon Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması.

Mikrokristalin sellüloz, patates nişastası ve primojel küp karış-tırıcıda (Erweka, Tip K VI) 20 dev./dak. hızda bir dakika süre ile karıştırılmış, daha sonra, parasetamol geometrik seyreltme yöntemi ile aynı hızda evvela 10 dakika ve sonra 45 dev./dak. da 5 dakika süre ile karıştırılmıştır. Bu toz karışım hamur etme aletinde (Erweka, Tip LK 5) polivinil prolidonun % 4 a/h veya % 8 a/h lık sulu çözeltisi\* ilavesi ile hamur haline getirilmiştir. Granüle, salınımlı granülatörün 1.60 mm gözenek çaplı eleğinden geçirilip, 50° ± 2 C de 1.5 saat süre

\* (Bağlayıcı olarak her kazan için 118 g PVP çözeltisi kullanılmış ve bu miktar 4 kısım halinde, her bir seferde eşit olarak katılmıştır).

ile hava cereyanlı kurutma dolabında kurutulmuştur. Kuruyan granüle bu kez de aynı aletin 1.25 mm gözenek çaplı eleğinden geçirilmiştir. Aynı granüle bir kez daha kurutma dolabında  $50^{\circ} \pm 2$  C de 30 dakika süre ile tekrar kurutulmuştur. Hesaplanan miktar üzerinden dış faza patates nişastası ilave edilmiş ve küp karıştırıcıda 20 dev. /dak. da 15 dakika karıştırılmıştır. Bu karışıma daha sonra Gutina HR ilave edilip, aynı devirde bir dakika, sonra da kolloidal silisyum dioksit ilave edilip, yine aynı devirde 5 dakika süre ile karıştırılmıştır.

## 2.2. Parasetamol Tabletlerinin Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanması.

Parasetamol, mikrokristalin sellüloz, primojel ve patates nişastası geometrik seyreltme yöntemi ile küp karıştırıcıda 20 dev. /dak. da 30 dakika süre ile karıştırılmıştır. Bu karışıma önce Cutina HR ilave edilip 1 dakika, sonra aynı devirde Kolloidal silisyum dioksit ilave edilip 5 dakika süre ile karıştırılmıştır.

Gerek yaş ve gerekse doğrudan basım yöntemi ile hazırlanmış olan kütleler eksantrik tip. tablet makinasında (Korsh, Tip EKO, B. Almanya) 10 mm lik tekli tablet zımbası ile ve 36 dev./dak. hızda basılmışlardır.

## 3. Granüle ve Doğrudan Basım Kütlesi Üzerinde Yapılan Kontroller.

Granülelerin partikül iriliği analizi, 1.0 - 0.125 mm ler arasında USP XX ye (8) uygun olan 9 adet standart test eleği ile yapılmıştır. Bu amaçla vibratör (Retsch, Tip RV) 2 mm lik titreşim genliğinde 0.5 saat süre ile çalıştırılmıştır. Granülelerin akma özellikleri, akma süresi tayin aletinde (Erweka, Tip GDT) 35 g lık örnekler kullanılarak yapılmış ve işlem her bir örnek için 10 kez yinelenmiştir (9).

Granülelerin yığın açısı, yatay düzlemde 10 cm yüksekliğe yerleştirilmiş boşaltma borusu kesik bir cam huni (kenar çapı 82 mm, kesik ağız iç çapı 7 mm) den 40 g granülenin serbest akması ile oluşan yığının yükseklik ve çapının ölçülmesi ile hesaplanmıştır (10). Granüle ve doğrudan basım kütesinin küme dansiteleri ise 25 g lık kütlelerin, 100 ml lik kapaklı bir mezüre huni yardımı ile serbest akıtılması ile saptanmıştır (10). Granülenin 1 cm yükseklikten 100 vurma (düşürme) sonucu elde edilen hacmi okunmuş, bu işleme 20 vurma daha

yapılarak devam edilmiştir. İşlem her bir formül için 10 kez yinelenerek küme ve sıkıştırılmış dansiteler bulunmuştur.

#### 4. Tabletler Üzerinde Yapılan Kontroller.

Tabletlerin ağırlık sapması, her bir formülden rastgele seçilen 20 tablet üzerinden yapılmıştır (Metler H 10) (11). Tablet kalınlıkları mikrometre (Kaefer) ile ölçülmüştür\*.

Tabletlerde sertlik kontrolleri, basımdan hemen sonra 10 tablet üzerinden (Strong-Cobb, Tip PT 100), ufalanma aşınma kontrolü ise (Roche Friabilatörü), 20 tablet üzerinden ve 4 dakika süre ile yapılmıştır (12).

Dağılma kontrolü, pepsin içermeyen yapay mide ortamında,  $37 \pm 1$  °C de (Manesty, Machines LTD) disksiz olarak yapılmış ve her bir formülden alınan 6 tabletin dağılma sürelerinin ortalaması o formülün dağılma süresi olarak kabul edilmiştir.

Çözünme hızı kontrolleri, pepsin içermeyen yapay mide ortamında  $37 \pm 1$  °C de (Erweka Tip DT) USP XX Paddle Yöntemi kullanılarak yapılmıştır (8). Karıştırma hızı olarak 50 rpm seçilmiş ve her formülden 3 tablet üzerinden deney yapılarak ortalama alınmıştır. Sonuçlar daha önce 242 nm de hazırlanmış olan kalibrasyon doğrusu yardımı ile değerlendirilip, zamana karşı açığa çıkan % yığılmalı madde miktarları bulunmuştur.

Tabletlerin etken madde miktar tayini kontrolleri, USP XX yöntemine göre her formülden 6 tablet üzerinden yapılmıştır.

Dağılma, çözünme hızı ve etken madde miktar tayini kontrolleri Türkiye piyasasında bulunan 2 ayrı parasetamol müstahzarınada uygulanmıştır.

### SONUÇ ve TARTIŞMA

Parasetamolün mikroskopta yapılan partikül iriliği analizinde, -partiküllerin ortalama çapının  $4.3 \mu\text{m}$  ve dağılımın geometrik standart sapmasının da 2.18 olduğu bulunmuştur. Granüllerin partikül irilikleri ve dağılımlarının bağlayıcı % miktarına göre farklılık gösterdiği

\* Tabletlerin basılması, tekli zımba ile yapılmış olduğu için, ayrıca çap ölçülmesine gerek duyulmamıştır.

değerlendirilen elek analizi sonuçlarına göre saptanmıştır (A1: 360 µm, A2: 360 µm, A3: 520 µm, A4: 300 µm).

Granüle ve doğrudan basım kütlelerinin akma özellikleri Tablo 2. de görülmektedir. Tabloda da belirtildiği gibi, en yüksek akış hızını A4 formülü göstermiştir. Formüllerin akış hızları üzerinde yapılan önemlilik kontrolünde iç fazdaki primojel ve patates nişastası konsantrasyonlarının bu konuda önemli bir fark yaratmadığı, buna karşın birer eş olan A1-A3 ( $p < 0.05$ ) ve A2-A4 ( $p < 0.05$ ) arasındaki farkın önemli olduğu bulunmuştur. Buda bize, bağlayıcı derişkenliğindeki farklılığın, granülenin partikül iriliği ve dağılımına etki ettiğini ve bu değişikliğinde granülenin akış hızına yansıdığını göstermektedir (13). Aynı durum toz ve granülelerin akma özelliklerinin bir başka ölçütü olan, yığın açısında da kendini göstermiş, yapılan yığın açısı ölçümlerinde eş formüller arasında (A1-A3,  $p < 0.05$ , A2-A4,  $p < 0.05$ ) anlamlı farklılıklar bulunmuştur.

Tablo 2, de gösterilmiş olan küme dansitesi değerlerinin ortalamaları aynı gözükmesine karşın eş formüller arasında anlamlı farklılıklar mevcuttur (A1-A3,  $p < 0.05$  ve A2-A4,  $p < 0.05$ ). Yani farklı

Tablo 2. Granüle ve Doğrudan Basım Kütlelerinin Akma Özellikleri

Yapılan Kontroller		Yaş Yöntem				Doğrudan basım
		A1	A2	A3	A4	
Akış Hızı (Sn)	$\bar{X}$	39.5	38.4	39.1	39.8	—
	S.S.	2.51	0.97	2.42	.52	—
	B.S.	6.34	2.45	6.2	3.92	—
Yığın Açısı	$\bar{X}$	0.648	0.608	0.59	0.641	—
	S.S.	0.007	0.033	0.017	0.002	—
	B.S.	0.999	5.50	2.94	0.3	—
Küme Dansitesi (g/cm <sub>3</sub> )	$\bar{X}$	0.514	0.513	0.511	0.51	0.487
	S.S.	0.459	0.699	0.316	0.817	0.852
	B.S.	0.945	1.44	0.646	1.67	1.66
Sıkıştırılmış Dansite I.	$\bar{X}$	0.583	0.585	0.59	0.595	0.676
	S.S.	0.669	0.483	0.529	0.624	0.500
	B.S.	1.56	1.13	1.25	2.38	1.35
Sıkıştırılmış Dansite II.	$\bar{X}$	0.589	0.588	0.596	0.596	0.68
	S.S.	0.483	0.527	0.567	0.634	0.393
	B.S.	1.131	1.24	1.35	2.38	1.07

X : Ortalama

S.S. : Standart Sapma

B.S. : Bağıl Sapma

— : Yapılan test sonunda herhangi bir değer elde edilememiştir.

partikül iriliği dağılımının bir yansıması olan küme dansitesi farklılığı granülelerin basım öncesi aşamada farklı konsolidasyon gösterdiğinin bir ölçütüdür. Aynı elek büyüklüğünden elenmesine karşın, bu farklı dağılım granüle bağlayıcısının derişkenlik farkının sebep olduğu mekanik direnç sorunudur. Böylece kurutma sonrası granülenin maruz kalacağı mekanik zorlamalara karşı direnci farklıdır. Bu fark granülenin partikül iriliği dağılımının bir fonksiyonu olmaktadır (14). Aynı şekilde 120 vurma (düşürme, tapping) sonucu elde edilen sıkıştırılmış dansitelerde de, partikül iriliği dağılımının farklı oluşuna göre partiküller arası boşlukların doldurulmasında (konsolidasyonunda) farklılıkların çıkmasına sebep olmaktadır (15). Yalnız bu konuda birinci neden partikül iriliği dağılımı olmakla birlikte, ikinci nedeni yani partiküllerin biçiminide (formunu) dikkate almak gerekir (16). Yapılan çalışmada, her bir granüle ve basım kütesinin basım öncesi aşamada konsolidasyonu hakkında bir fikir veren Housner eşitliği de (HE: sıkıştırılmış dansite/küme dansitesi) yine 1.0-1.6 arasında çıkmıştır (17).

Formüllere ait ortalama tablet ağırlıklarındaki değişmeler, basılmış oldukları granüle veya doğrudan basım kütesinin küme dansiteleri ve sıkıştırılmış dansitelerine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (Tablo 3.). Buna göre en az ağırlık sapması gösteren formül A2 ve A5 formülleri olmaktadır. Aynı formüllerde tablet kalınlıkları da bu kararlı sonucu korumaktadır. Ağırlık sapmaları arasındaki önem kontrollerinde A1 ve A3 formüllerinin gerek tablet kalınlığı, gerekse ağırlıkları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır, ( $p > 0.05$ ). Yani bağlayıcı derişkenliği ağırlık dağılımlarında anlamlı farklılıklar yaratmamaktadır. Buna karşın A2 ve A4 formülleri incelendiğinde, tablet ağırlıkları ve yükseklikler arasındaki farkın anlamlı olduğu görülmektedir ( $p < 0.05$ ). Bu sonuç bize A1 ve A3 formüllerinde yer alan nişastanın matris boşluğuna her hacmen doluşunda önemli bir ağırlık değişikliği yapmadığını, buna karşılık nişasta kadar primojel içeren A2 ve A4 formüllerinde ise bağlayıcı derişkenliğinin tabletin fiziko-farmasötik özelliklerini daha önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir.

Yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanan formüllerin dağılıma sürelerinde gruplar arası ve eşler arası anlamlı farklar bulunmuştur (A1-A3  $p < 0.05$ , A2-A4  $p < 0.05$ ). Tablo 3. de de görüldüğü gibi

Tablo 3. Yaş Granülasyon ve Doğrudan Basım Yöntemi ile Hazırlanan Tabletlerin Fiziko-Farmasötik Özellikleri

Formül No.		Tablet Ağırlığı (mg)	Tablet Kalınlığı (mm)	Sertlik (S.C.U.)	Ufalanma aşınma (%)	Dağılma süresi (sn)
A1	X	381.80	4.05	13.45	0.618	33.44
	S.S.	11.43	0.073	1.716	2.492	2.833
	B.S.	2.993	1.802	12.71	37.62	8.47
A2	X	369.87	4.01	14.55	0.332	46.7
	S.S.	3.626	0.031	1.102	0.082	3.14
	B.S.	0.980	0.775	7.574	24.75	6.743
A3	X	377.38	4.122	14.7	0.307	41.93
	S.S.	4.675	0.126	0.631	0.070	2.927
	B.S.	1.239	3.056	4.293	22.69	6.98
A4	X	381.82	4.20	14.80	0.378	47.66
	S.S.	4.985	0.058	1.852	0.119	6.90
	B.S.	1.305	1.381	12.56	31.45	14.4
A5	X	468.55	4.90	17.35	0.706	18.08
	S.S.	3.529	0.033	1.355	0.065	2.47
	B.S.	0.7453	0:673	7.810	9.21	13.66

en kısa zamanda dağılan yaş granülasyon formülü A1 olmaktadır. A2 ve A4 formüllerinde patates nişastası yanında primojin kullanılması bu açıdan bir avantaj getirmemektedir. Durum A1 ve A3 formüllerinde de aynıdır. Yani az miktarda primojin ve bunun 5 katı nişasta içeren formül daha çabuk dağılmaktadır. Bunların yanısıra, incelenen iki piyasa preparatında ise (P1 ve P2) dağılma süreleri sırası ile 36.3 sn. ve 18.7 sn bulunmuştur.

Yine aynı tablo incelendiğinde tablet sertliklerinin birbirlerine oldukça yakın olduğu görülmektedir. Sadece A1 formülünde 13.45 S.C.U. bulunmuştur. A3 ve A4 formüllerinde içeriklerin aynı olmasına karşın bağlayıcı derişkenliğinin farklı olması sonucu bir farklılık mevcuttur. Bunun nedeni ise, yüksek derişkenlikte olan bağlayıcının viskozluğu ve bu granülenin basımda yield değerine daha geniş bir basınç aralığında erişebilmesi nedeniyle, dağılmanın aynı ölçüde uzamasıdır (18, 19). Doğrudan basım kütesine gelince, formülde etken madde miktarı aynı olmasına karşı, avicel miktarının 12 misli fazla olması, hem az basınçla fazla sertlik sağlamakta, hem de avicele özgü dağıtma olgusunda birlikte getirmektedir. Yaş granülasyon formüllerinde en kısa dağılma süresi  $33.44 \pm 2.83$  sn çıkarken, burada 18.08

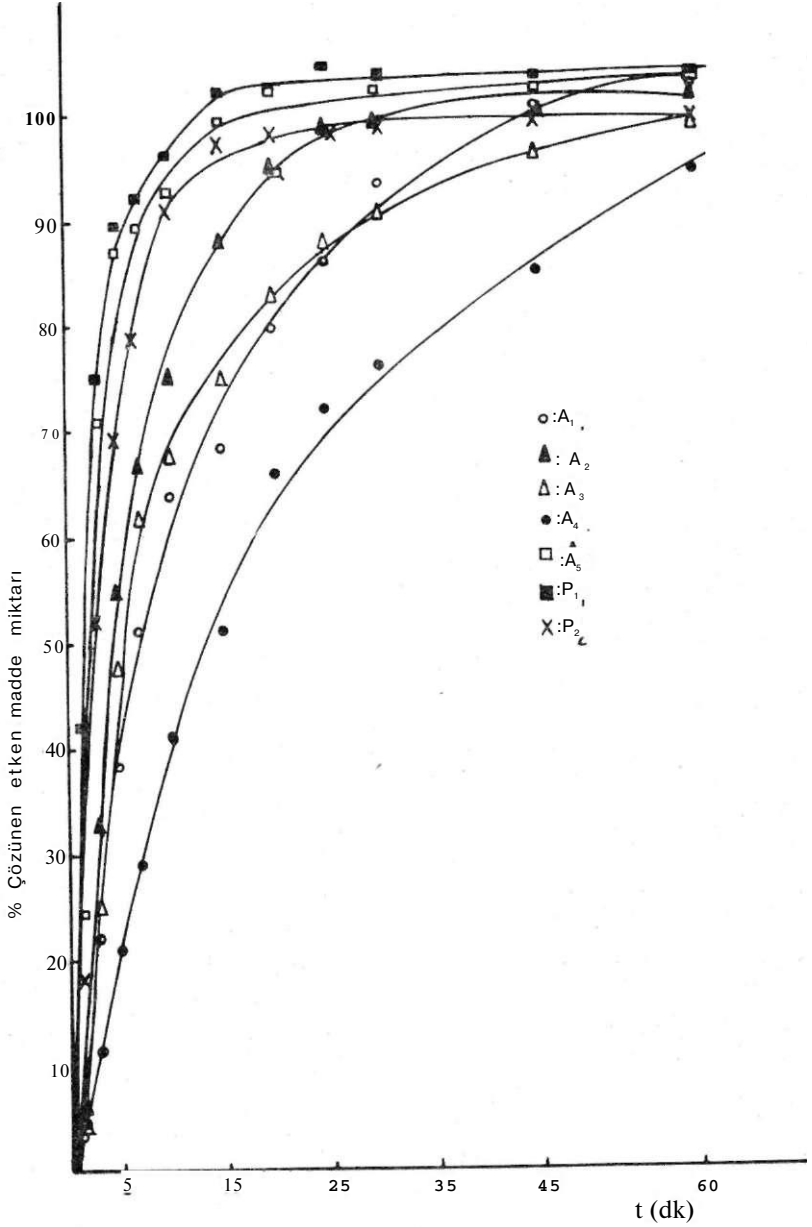


± 2.47 sn olmaktadır. Bu çözünme hızı açısından da istenilen bir sonuçtur. Aynı formülün sertliğide yine yaş granülasyon ile hazırlanan formüllerden farklı çıkmıştır (20, 21). Yaş granülasyon formüllerinde dış fazda bir dağıtıcının bulunması lubrikantın dağılma ve çözünme hızındaki olumsuz etkisini önlemek için düşünülmüştür. (Running Powder) (22). Halbuki bu tehlike tablet teknolojisinde daha büyük bir sıklıkla doğrudan tabletleme işlemlerinde ortaya çıkmaktadır. Formüllere dikkat edildiğinde (Tablo 1.) doğrudan basım kütesinin dış fazda bir dağıtıcı içermediği, buna karşılık lubrikantı diğerlerine göre daha fazla miktarda içerdiği görülmektedir (23).

Ufalanma aşınma sonuçları, bu beş formülde oldukça kompleks- tir. Çünkü tabletlerin mekanik dirençlerinde ufalanma aşınma testi sadece basınç, sıkıştırmaya (kompresyona) karşı reaksiyon ve tabakalaşmayı içermez. Aynı zamanda tozun fiziksel özelliklerine, bağlayıcı derişkenliğine, partiküller arası boşluklara, konsolidasyon aşamasındaki basılabilirlik parametresine, zımba-matris ara boşluğuna ve makinanın sıkıştırma hızına bağlıdır (24). Yaptığımız çalışmada yukarıda sayılan parametreler tek tek incelenmediğine göre bağlayıcı derişkenliği küçük olan A1 ve A2 formülleri arasında, patates nişastasını A2 ye göre daha fazla içeren A1 formülünde friabilitenin yüksek çıkması doğaldır.

Hazırlanan beş formül ve incelenen iki piyasa preparatında içerdikleri etken madde miktarları farmakopenin öngördüğü sınırlar içerisinde bulunmuştur (8).

Çözünme hızı sonuçları incelendiği zaman formüllerin hepsinde de etken maddenin tamamının ortamda çözüldüğü gözlenmiştir. Sadece A4 formülünde çıkış profili daha yavaş olup, deney süresi sonunda maddenin % 94 ü çözülmüştür. Şekil 1. de formüllere ait çözünme hızı grafikleri görülmektedir. USP XX Supp II'nin Acetaminophene Tablet monografisi çözünme hızı bölümünde maddenin % 80 ninin 30 dakika içinde çözünmesi istenmektedir. Ancak çözünme ortamı olarak pH 5.8 fosfat tamponu verilmiştir. Çalışmalarımızda ise daha öncede belirtildiği gibi pepsin içermeyen yapay mide sıvısı öncede belirtildiği gibi pepsin içermeyen yapay mide sıvısı kullanılmıştır. Ancak bu ortamda da etken maddenin çıkışı farmakopenin verdiği sınıra uymaktadır. Sadece bağlayıcı çözelti derişkenliğinin



Şekil 1. Çözünme Hızı Profilleri

daha yüksek olduğu ve dağıtıcıların eş miktarda kullanıldığı A4 formülünde 30. dakikada maddenin % 74'ü çıkmıştır. Bu formülün en yüksek sertliği gösteren yaş granülasyon formülü olduğu da dikkate alınır, çözünme hızı profilindeki bu yavaş çıkış, açıklığa kavuşmaktadır. Formüllere katılan Primojel ise bu oranda maddenin çözünme hızını çok fazla etkilememiş, ve formüller arasında belirgin bir farklılık yaratmamıştır. Doğrudan basım formülünde, maddenin çıkışı çok hızlı olup, 5. dakika sonunda ortamda çözünen madde miktarı % 88'e ulaşmıştır. En sert tabletler olmalarına rağmen bu hızlı çıkış avicelin kullanıldığı birçok doğrudan tabletleme çalışmasında da belirtilmektedir (20, 25).

Diğer taraftan hazırlanan tüm formüllerde etken madde tabletin toplam ağırlığının % 86-87'sini oluşturmaktadır. Etken maddenin bu miktarı formüllerde değişik dağıtıcılar ve farklı derişkenlikte bağlayıcı çözelti kullanmanın yaratacağı fiziko-farmasötik özellikleri tam olarak irdeleme olanağı sağlamamaktadır. Bu yüzden etken maddeyi düşük miktarlarda içeren formüllerde yardımcı maddelerin etkileri daha açık ve belirgin olarak görülebilecektir.

Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçları incelendiğinde, yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanmış olan formüllerin basım öncesi testleri arasında sonuca etkili olacak bir farklılık bulunamamıştır. Fakat çözünme hızı sonuçları dikkate alındığı zaman bağlayıcıyı az içeren A1 ve A2 formüllerinin etken maddeyi ortama verme bakımından daha iyi olduğu gözlenmektedir. Buna karşın bu formüllerin sertlik, dağılma ve diğer teknolojik özellikleri derişik PVP içeren A3 ve A4 formüllerine nazaran daha olumsuz çıkmaktadır. Zira düşük derişkenlikte bağlayıcı içeren formüllerde partikül iriliği dağılımı, elde edilen granülenin kırılabilirliğinin farklı oluşu nedeniyle kontrolsüz bir biçimde değişmiştir. Doğrudan basım formülü olan A5 formülünde ise teknolojik özellikler diğerlerinden daha üstün bulunmuştur. Aynı üstünlük dağılma ve çözünme hızı sonuçlarında da görülmektedir. Bunun başlıca nedeni; formülde yer alan hem doğrudan tabletleme ajanı, hemde kapiller etkili bir dağıtıcı olan mikrokristalin sellülozun % 23.7 oranında kullanılmış olmasıdır. Ancak bu üstünlük teknolojik açıdan kabul edilse bile, ülke ekonomisi açısından olaya bakıldığında, mikrokristalin sellülozun döviz karşılığında yurda girmesi ve formüllerde bazen yüksek oranlarda kullanılmak zorunda kalınması ne-

deniyle, kendi doğal kaynaklı farmasötik yardımcı maddelerin kullanıldığı yaş granülasyon formüllerinin diğerlerine yeğ tutulmasını önermekteyiz.

## LİTERATÜR

1. **Goodman, L. S., Gilman, A.**, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 4th. Ed. The MacMillan Company, London and Toronto (1970),
2. **Amee, B., Greenblatt, D. J., Acetaminophen**, *Ann. Int. Med.*, **87**, 202 (1977).
3. **Russel, J. K. Jr., Size Reduction, Lieberman, H. A. Lachman L. (Eds)**, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. II*, Marcel Decker, Inc., New York, (1981), 80
4. **İzgü, E.** *Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II*, A. Ü. Eczacılık Fakültesi Yayınları NO. 55, Ankara (1980), 214.
5. **Canefe, K.**, Amoksisilin Trihidrat Tabletlerinin Formülasyon Parametreleri, Stabilitte Kinetiği ve Çözünme Hızı Kinetiği ile İlgili Çalışmalar, Doçentlik Tezi, Ankara (1980)
6. **Shah M. N., Carroll, M. A., Miller, L. G.**, An Evaluation of Alternate Sources of directly Compressible Tablet Excipients and Acetaminophene, *Pharm. Tech.*, **7**, 45-60 (1983).
7. **Edmunson, A. H.**, Particle-Size Analysis, Bean, H. S., Beckett, A. H., Carless, J. (Eds), *Advances in Pharmaceutical Sciences, Vol. II*, Academic Press, New York (1967), p. 94
8. *The United States Pharmacopeia (USP XX)*, 20 th. Ed., Mack Printing Comp., Easton (1980)
9. A. P. V. Fortbildungskurs über Direkttabletticrung, Mainz, W. Germany (1972).
10. **Summer, E. D.**, Particle Size Distribution and Hopper Flow Rates *J. Pharm. Sci.*, **55**, 1441-1446 (1966).
11. *Türk Farmakopesi* 1974, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul (1974).
12. **Wollish, E. G., Miodozeniec, A. R.**, The Mechanical Testing of Tablet Friability, *Pharm. Technol*, **6**, 49-64 (1982).
13. **Fonner, D. E., Banker, G. S., Swarbrick, J.**, Micromeritics of Granular Pharmaceutical Solids I. Physical Properties of Particles Prepared by Five Different Granulation Methods, *J. Pharm. Sci.*, **55**, 181-186 (1966).
14. **Sucker, H.**, Test Methods for Granulates, *Pharm. Ind.*, **44**, 312-316 (1982).
15. **Stanley-Wood, N. G., Shubair, M. S.**, The Influence of Binder Consantration on the Bond Formation of Pharmaceutical Granules, *J. Pharm. Pharmacol.*, **31**, 429-433 (1979).
16. **Ridgway, K., Rupp, R.**, The Effect of Particle Shape on Powder Properties, *J. Pharm. Pharmacol*, **21**, 30 S-39 S (1969).

17. **Dahlinder, L. E., Johanson, M. Sjögren, J.**, Comparison of Methods for Evaluation of Flow Properties of Powders and Granulates, *Drug, Dev. Ind. Pharm.*, **8**, 455-461 (1982)
18. **Lowenthal, W., Burrus, R. A.**, Mechanism of Action of Strach as a Tablet Disintegrants IV: Effect of Medicaments and Disintegrants of Mean Pore Diameter and Porosity, *J. Pharm. Sci.*, **60**, 1325-1332, (1971).
19. **Schwartz, Z. B.**, The Instrumented Tablet Press: Uses in Research and Production, *Pharm. Technol.*, **5**, 102-103 (1981).
20. **Sixsmith, D.**, The Properties of Tablet Containing Microcrystalline Cellulose, *J. Pharm. Pharmacol.*, **29**, 82-90 (1977).
21. **Lerk, C. F., Bolhius, G. K., Boer, A. H.**, Effect of Microcrystalline Cellulose on Liquid Penetration in and Disintegration of Directly Compressed Tablets, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 205-210 (1979).
22. **Sheth, B., Bandelin, F. J., Shangraw, R. E.**, Compressed Tablets, Lieberman, H. A., Lachman, L. (Eds), *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. I*, Marcel Decker Inc., New York (1980), p. 135.
23. **Bolhius, G. K., Lerk, C. F., Broersma, P.**, Mixing Action and Evaluation of Tablet Lubricants in Direct Compression, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **6**, 15-33 (1980)
24. **Baykara, T.**, Furosemid Tabletlerinin Biyoyararlılığının Formülasyon Çalışmaları ile Geliştirilmesi, Doçentlik Tezi, Ankara (1982)
25. **Fox, D., Richman, M. D., Reier, G. E., Shangraw, R.**, Microcrystalline Cellulose in Tableting, *Drug. Cosmet. Ind.*, **63**, 161-164, 258-261 (1963).