

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. TURAN ALTINKURT

KAYISI ZAMKININ TABLETLERDE
BAĞLAYICI MADDE OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

116030

116030

Ecz. DEMET ŞENSOY

İSTANBUL – 2002

116030

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ

GİRİŞ VE AMAÇ

1

GENEL BİLGİLER

1. Kayısı Ağacı (*Prunus Armeniaca* L., *Rosaceae*)

Hakkında Genel Bilgiler

3

1.1. Arabinogalaktanların Genel Özellikleri

4

1.2. Kayısı Zamkının Genel Özellikleri

5

2. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler

6

2.1. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler

7

2.1.1. Seyreltici maddeler (Dolgu maddeleri)

7

2.1.2. Bağlayıcı maddeler

7

2.1.3. Kaydırıcı ve akış düzenleyici maddeler

8

2.1.4. Dağıtıcı maddeler

9

2.1.5. Boya Maddeleri ve Tatlandırıcılar

10

2.2. Tablet Hazırlama Yöntemleri

11

2.2.1. Granülasyon yöntemi

11

2.2.1.1. Nemli granülasyon yöntemi

11

2.2.1.2. Kuru granülasyon yöntemi

12

2.2.2. Doğrudan sıkıştırma yöntemi

13

3. Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Yardımcı Maddeler

Hakkında Genel Bilgiler

14

3.1. Arap zımkı

14

3.2. Laktoz

14

3.3. Dibazik kalsiyum fosfat (susuz)

15

3.4. Polivinil Piroolidon

15

3.5. Nişasta

15

3.6. Magnezyum stearat

15

3.7. Mikrokristal selüloz	15
4. Tenoksikam Hakkında Genel Bilgiler	16
4.1. Miktar Tayini	16
4.1.1. Spektrofotometrik Yöntemler	16
4.1.2. Kromatografik Yöntemler	17
4.2. Farmakolojik ve Farmakokinetik özellikleri	18
4.3. Stabilitesi	20

GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

1. Kimyasal Madde ve Çözücüler	21
2. Aletler	21

YÖNTEM

1. Kayısı Zamkının Saflaştırılması	23
2. Kayısı Zamkı Üzerinde Yapılan Tayinler	23
2.1. Kayısı Zamkının Kimyasal Özelliklerinin Tayini	23
2.2. IR Spektrumu	24
2.3. Viskozite Tayini	24
2.4. pH Tayini	24
2.5. Gerçek Yoğunluk Tayini	24
2.6. Yağ Miktar Tayini	24
3. Tabletlerin Hazırlanması	25
3.1. Nemli Granülasyon Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması	25
3.1.1. Granülelerin Hazırlanması	25
3.1.2. Tabletlerin Basılması	26
3.2. Doğrudan Sıkıştırma Yöntemi ile Tabletlerin Hazırlanması	26
4. Nemli Granülasyon Yöntemi İle Hazırlanan Granülelerde	
Yapılan Kontroller	26
4.1. Akış Özellikleri Tayini	26
4.1.1. Akış Hızı Tayini	26
4.1.2. Yığın Açısı Tayini	28
4.2. Gerçek Yoğunluk Tayini	28

4.3. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayini	29
4.4. Yığın Yoğunluk Tayini	29
4.5. % Sıkışabilme Değeri (Carr indeksi) nin Tayini	29
4.6. Porozite Tayini	30
5. Doğrudan Sıkıştırma Yönteminde Kullanılan Toz Karışımlarında Yapılan Kontroller	30
5.1. Ağırlık Sapması Tayini	30
5.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayini	30
5.3. Yığın Yoğunluk Tayini	30
5.4. % Sıkışabilme Değeri (Carr indeksi) nin Tayini	31
6. Tenoksikam Üzerinde Yapılan Kontroller	31
6.1. IR Spektrumu	31
6.2. Tenoksikam Miktar Tayini	31
6.2.1. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	31
6.2.1.1. Doğrusallık	32
6.2.1.2. Kesinlik	32
6.2.1.3. Doğruluk	32
6.2.1.4. Seçicilik	33
7. Tabletlerde Yapılan Kontroller	33
7.1. Ağırlık Sapması Tayini	33
7.2. Çap-yükseklik Tayini	33
7.3. Ufalanabilirlik (friabilite) Tayini	33
7.4. Sertlik Tayini	34
7.5. Dağılma (dezentegrasyon) Tayini	34
7.6. Tabletlerde Tenoksikam Miktar Tayini	34
7.7. Çözünürlük Hızı (dissolüsyon) Tayini	34

BULGULAR

1. Kayısı Zamkının Saflaştırılmasına Ait Bulgular	36
2. Kayısı Zamkı Üzerinde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular	36
2.1. Kayısı Zamkının Kimyasal Özelliklerinin Tayinine Ait Bulgular	36

2.2. IR Spekturumuna Ait Bulgular	36
2.3. Viskozite Tayinine Ait Bulgular	37
2.4. pH Tayinine Ait Bulgular	37
2.5. GerçekYoğunluk Tayinine Ait Bulgular	37
2.6. Yağ Miktar Tayinine Ait Bulgular	37
3. Nemli Granülasyon Yöntemi İle Hazırlanan Granülelerde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular	38
3.1. Akış Özellikleri Tayinine Ait Bulgular	38
3.1.1. Akış Hızı Tayini	38
3.1.2. Yığın Açısı Tayini	39
3.2. Gerçek Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular	39
3.3. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular	40
3.4. Yığın Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular	41
3.5. % Sıkışabilme Değerinin (Carr indeksi) Tayinine Ait Bulgular	41
3.6. Porozite Tayinine Ait Bulgular	42
4. Doğrudan Sıkıştırma Yönteminde Kullanılan Tozlarda Yapılan Kontrollere Ait Bulgular	43
4.1. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular	43
4.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular	43
4.3. Yığın Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular	44
4.4. % Sıkışabilme Değeri (Carr indeksi) nin Tayinine Ait Bulgular	45
5. Tenoksikam Üzerinde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular	45
5.1. IR Spektrumu	45
5.2. Tenoksikam Miktar Tayini Ait Bulgular	46
5.2.1. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu Ait Bulgular	46
5.2.1.1. Doğrusallık	46
5.2.1.2. Kesinlik	47
5.2.1.3. Doğruluk	48
5.2.1.4. Seçicilik	48
6. Tabletlerde Yapılan Kontrollere Ait Bulgular	49

6.1. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular	49
6.2. Çap-yükseklik Tayinine Ait Bulgular	50
6.3. Ufalanabilirlik (friabilite) Tayinine Ait Bulgular	53
6.4. Sertlik Tayinine Ait Bulgular	54
6.5. Dağılma (dezentegrasyon) Tayinine Ait Bulgular	56
6.6. Tabletlerde Tenoksikam Miktar Tayinine Ait Bulgular	57
6.7. Çözünürlük Hızı (dissolüsyon) Tayinine Ait Bulgular	57
TARTIŞMA VE SONUÇ	72
ÖZET	81
İNGİLİZCE ÖZET	83
KAYNAKLAR	85
ÖZGEÇMİŞ	98

ÖNSÖZ

Yüksek lisans öğrenimim sırasında tezimin yönetilmesi ve çalışmalarımın yönlendirilmesinde destek ve yardımlarından dolayı Prof. Dr. Turan Altinkurt'a teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında her zaman yakın ilgi ve yardımlarını gördüğüm Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Araman'a, Doç. Dr. Gülgün Yener'e ve Anabilim Dalı'ndaki araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi iletirim.

Tüm yaşamım boyunca her türlü desteği sağlayan ve daima yanımda olan değerli aileme de teşekkür ederim.

Demet Şensoy

GİRİŞ VE AMAÇ

İlaç teknolojisinde yaygın olarak kullanan tabletler, bir veya birden fazla etkin madde içeren, basınç uygulanarak hazırlanmış katı ilaç şekilleridir. Tabletlerin hazırlanması esnasında formülasyona, etkin maddenin dışında, imalat problemlerini ortadan kaldırmak veya azaltmak, dağılmalarını ve uygulanabilirliklerini kolaylaştırmak veya düzeltmek amacıyla bir takım inert yardımcı maddeler ilave edilir (56).

Bu yardımcı madde gruplarından biri olan bağlayıcı maddeler, partiküller arasındaki kohezyonu kolaylaştırır ve uygun sertlikte bir tablet elde etmek amacıyla toza uygulanan baskı kuvvetinin azalmasına imkan verir (94,128). Değişik bağlayıcılar kullanılarak oluşturulan tablet formülasyonları birbirinden farklı dağılma özellikleri gösterir ve buna bağlı olarak etkin maddenin biyolojik ortamda çözünürlük hızı değişir (29,45,130).

Bir diğer yardımcı madde grubunu oluşturan dağıtıcı maddeler ise, tabletin dağılmasına, biyolojik ortamda süspansiyon haline gelmesine ve etkin maddenin serbestleşmesine yardımcı olurlar (13,68,146).

Zamklar, su ile şişerek müsilaj yapan, bitkisel kökenli, amorf, kompleks karbonhidrat yapısında maddelerdir (98,150). Doğada fazla miktarda bulunurlar ve ilaç teknolojisinde çok çeşitli kullanım alanlarına sahiptirler. Tabletlerde bağlayıcı (45,112,145) ve dağıtıcı (146), emülsiyonlarda emülgatör (5,115,140), süspansiyonlarda süspansiyon yapıcı madde (5,137,136,147) olarak kullanılırlar. Ayrıca zamklar kontrollü ilaç serbestleştiren (11,20,43,57,109) ve uzatılmış etkili (9,32,67) tablet formülasyonlarında ve mikrokapsül (34,133) hazırlamada kullanılmaktadır.

Tabletlerde bağlayıcı ve dağıtıcı olarak en fazla kullanılan zamklar arasında, kitre zımkı (54), arap zımkı (3,30,124) ve guar zımkı (7,82,84) yer almaktadır.

Bu çalışmada bitkisel kökenli zamklar grubunda yer alan ve ülkemizde yetişen kayısı zımkının, tabletlerde bağlayıcı ve dağıtıcı özelliklerinin saptanması amaçlanmıştır. Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde kayısı zımkının bağlayıcı özellikleri incelenmiş ve bu özellikler arap

zamkı (3,30,124), polivinil pirolidon (92,74,78,112) gibi maddelerin bağlayıcı özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlere ilave edilen kayısı zambının dağıtıcı etkisi incelenmiş ve bu özelliği arap zambkı (124), nişasta (41,145) ve mikrokristal selüloz (72,73) gibi maddelerin dağıtıcı özellikleri ile karşılaştırılmıştır. Hem nemli granülasyon hemde doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde, model ilaç olarak, suda çözünürlüğü az olan tenoksikam kullanılmıştır. Hazırlanan formülasyonların tenoksikamın çözünürlük hızına etkileri karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir.



GENEL BİLGİLER

1. KAYISI AĞACI (*PRUNUS ARMENIACA* L., *ROSACEAE*) HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Bölüm:	Magnoliophyta (Kapalı tohumlular)
Sınıf:	Dicotyledoneae (İki çenekliler)
Takım:	Rosaceae (Gülgiller)
Familya:	Rosales
Alt Familya:	Prunoidae
Cins:	Prunus
Alt cins:	Prunophora
Tür:	Prunus armeniaca L. (Kayısı) Armeniaca vulgaris, Apricock, Apricot, Aprikoosi



Şekil 1. Kayısı ağacının genel görünümü

Anavatanı Kuzey Çin ve Himalaya dağları olan kayısı bitkisi (*Prunus armeniaca* L. *Rosaceae*) (Şekil 1), bütün Akdeniz ülkelerinde ve Türkiye'de meyva ağacı olarak yetiştirilmektedir (17). Genellikle 10-15 metre yüksekliğinde olan kayısı ağaçları, kurak, taşlı ve kıraç topraklarda yetişmektedir.

Oval, kalp veya eliptik şekilli olan yapraklarının kenarları dikişlidir. Kırmızı ve uzun yaprak saplarının üzerinde 1-5 adet siğil bulunmaktadır (14).

Kayısı ağaçları ve dinlenme dönemindeki tomurcukları -30°C ısıya dayanabilmektedir. Çiçekleri 2.54 cm çapında olup beyaz ve pembe renktedir (14).

Kayısı çekirdeği yüksek miktarda yağ içerir. Bu yağ, oleik ve linoleik asit bakımından zengin olduğu için cildi nemlendirici, besleyici ve yenileyici özelliklere sahiptir (42).

Kayısı çeşitlerinde meyve ağırlığı 25-60g arasında değişmektedir. Meyvelerinin et rengi beyaz, krem, sarı veya koyu turuncu olabilir. Türkiye'de yetiştirilen kayısı meyvelerinde %48-73 arasında şeker bulunmaktadır (17).

Kayısı meyvesinin, antidiyaretik, antipiretik, emetik, antihelmentik, analjezik, antienflamatuar etkilerinin olduğu ve eski Yunan hekimliğinde karaciğer rahatsızlıklarında, kulak ağrıları ve işitme kaybında kullanıldığı belirtilmiştir (118).

Kayısı meyvesinden elde edilen amigdalın günümüzde kanser tedavisinde kullanılmakta ve ilaç piyasasında Laetrile ismiyle bulunmaktadır (42).

Kayısı ağacı, kabuk yüzeyinde dış etkilerle oluşan hasarlara karşı arabinogalaktan yapısında bir zamk üretmektedir (47).

1.1 Arabinogalaktanların Genel Özellikleri

Suda çözünen polisakkarit yapısında bir zamk olan arabinogalaktan, özellikle melez çam türlerinin gövde kabuklarında yüksek miktarda (%35 den fazla) bulunur. Arabinogalaktan L-arabinoz ve D-galaktozdan meydana gelmektedir. Yapısındaki L-arabinoz, D-galaktoz oranı elde edildiği bitkiye göre farklılık göstermektedir ve kimyasal özellikleri bitkiden elde edilmiş metoduna göre değişmektedir (150).

Saf arabinogalaktan tamamen renksiz, tatsız ve kokusuzdur. Sudaki çözeltisinin viskozitesi genellikle diğer doğal zamklardan daha düşüktür. %10 luk çözeltisinin 20°C deki viskozitesi 1.74 cps olarak saptanmıştır. Elektrolitler ve çözeltinin pH sı arabinogalaktanın viskozitesini etkilemektedir. %30 (a/h) luk arabinogalaktan çözeltisinin pH 11.5 deki viskozitesi 20 cps iken, pH 4 deki viskozitesi %7 oranında artış göstermektedir. %40 (a/h) lık çözeltisinin 20°C deki viskozitesi ise 23.5 cps olup, Newtonian akış özelliği gösterdiği belirtilmektedir (150).

UV spektrumu alındığında, %0.1 lik saf arabinogalaktan çözeltisi 225nm nin üzerinde absorpsiyon göstermez.

Ultrasantrifüj yöntemi ile yapılan tayinde, arabinogalaktanın yüksek moleküllü bileşeninin 100,000, düşük moleküllü bileşeninin ise 16,000 ortalama molekül ağırlığına sahip olduğu saptanmıştır (150).

Arabinogalaktanın sudaki optik çevirmesi $[\alpha]^{20}_D + 12^\circ$ dir. Yüksek molekül ağırlığındaki bileşenin optik çevirmesi $[\alpha]^{20}_D + 7^\circ$ iken düşük molekül ağırlığındaki bileşenin optik çevirmesi $[\alpha]^{20}_D + 10^\circ$ olarak tespit edilmiştir (150).

Arabinogalaktanın su içindeki %10 (a/h) luk çözeltisinin yüzey gerilimi 72.3din/cm, %30 (a/h) luk çözeltisinin ise 71.7din/cm olduğu saptanmıştır. Saf arabinogalaktan fenolik bileşik, terpenoid ve kimyasal madde içermez ancak az miktarda oligosakkarit içerir. Teknik arabinogalaktan ise az miktarda terpenoid, fenolik bileşik ve basit şeker içerir (150).

Polisakkarit olarak ilk defa 1898 yılında literatürlere geçmesine rağmen, 1964 yılına kadar ticari olarak değer kazanmamıştır. Günümüzde ilaç, kozmetik ve gıda sanayiinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Farklı bitkisel kaynaklardan elde edilen arabinogalaktan yapısındaki zamklar özellikle tablet bağlayıcısı (30,76,124), yağ/su tipi emülsiyonlarda emülgatör (50,51,90) ve süspansiyonlarda süspansiyon yapıcı madde (100) olarak kullanılmaktadır.

1.2. Kayısı Zамının Genel Özellikleri

Kayısı zамının, hidrolize edildikten sonra, ince tabaka kromatografisi ile yapılan tayininde, ikisi arabinoz ve diğer ikisi galaktoza ait toplam 4 ayrı nokta verdiği saptanmış ve kayısı zамının arabinogalaktan yapısında olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kayısı zамkı çözeltisinin Newtonian akış gösterdiği bildirilmiştir (47) .

Kayısı zамının fizikokimyasal özellikleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, zамın %1 lik çözeltisinin pH sı 5.8, %5 lik çözeltisinin pH sı ise 5.0 olarak tespit edilmiş ve zамın, suda tamamen çözündüğü ancak etanol, kloroform, benzen ve propanolde çözünürlüğünün olmadığı bildirilmiştir. Zамk, yüksek yağlarda ve parafinde kolayca çözünürken, %60 lık kloral hidrat çözeltisinde çözünürlüğünün bulunmadığı belirtilmiştir. Kayısı zамının pH 5-10 arasındaki viskozitesinin arap zамından daha yüksek olduğu saptanmıştır. Kayısı zамının, %6.4 glukuronik asit, %44.0 galaktoz, %41.5 arabinoz, %0.5 protein içerdiği tespit edilmiştir (141).

Yapılan bir başka çalışmada, kayısı zambının 4-O-metil-D-glukuronik asit, D-glukuronik asit, D-ksiloz, L-arabinoz, D-galaktoz disakkaritlerini içerdği ve bunların oranlarının sırasıyla 0.6 : 1 : 0.3 : 3.2 : 3.2 olduğu bildirilmiştir. Yine aynı çalışmada, zambın molekül ağırlığının 192,000 olduğu ve az miktarda D-mannoz taşıdığı belirtilmiştir (121).

Kayısı zambının süspansiyon ajanı (110) ve emülgatör (35,80,142) olarak kullanılabileceği belirtilmektedir.

Talk süspansiyonlarında süspansiyon ajanı olarak, kayısı zambkı, agar-agar, jelatin kullanılmış ve süspansiyonların stabilitesi incelendiğinde, kayısı zambkı ile hazırlanan süspansiyonların agar-agar ile hazırlananlardan daha dayanıklı, jelatin ile hazırlananlardan ise daha az dayanıklı olduğu saptanmıştır (111).

2. TABLETLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Tabletler, bir veya birden fazla etkin madde içeren, uygun yardımcı maddelerin ilavesiyle basınç uygulanarak hazırlanan katı dozaj şekilleridir. Tabletlere ilave edilen yardımcı maddeler inert olmalıdır. Kullanılan yardımcı maddeler, tablet imalatı esnasında karşılaşılan problemleri ortadan kaldırır veya azaltır, tabletlerin dağılmasını ve kullanılabilirliklerini kolaylaştırır veya düzeltir (56).

Bir yardımcı maddenin tablet formülasyonuna katılabilmesi için bazı özelliklere sahip olması gerekir (94).

- Fiziksel ve kimyasal olarak stabil olmalıdır.
- İlacın biyoyararlanımını düzenlemelidir.
- Fizyolojik açıdan inert olmalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalıdır.
- Farmasötik standartlara uygun özellikte ve saflıkta olmalıdır.

Tablet formülüne ilave edilen yardımcı maddeler aşağıdaki şekilde sıralanabilir (56,94)

- Seyreltici maddeler (dolgu maddeleri)
- Bağlayıcı maddeler

- Kaydırıcı ve akış düzenleyici maddeler
- Dağıtıcı maddeler
- Boya maddeleri ve tatlandırıcılar

2.1. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler

2.1.1. Seyreltici Maddeler (Dolgu Maddeleri)

Seyreltici maddeler, etkin madde miktarının az olduğu durumlarda, istenen ağırlıkta tablet hazırlamak amacıyla formülasyona ilave edilir. Seyreltici madde ilavesi ile tablet basımında kullanılacak toz karışımın yığın hacmi artırılır ve tabletin uygun basım ağırlığına getirilmesi sağlanır. Seyreltici maddeler kimyasal ve fizyolojik açıdan inert olmalı, toz karışımının basılmasını ve hazırlanan tabletlerin dağılımını kolaylaştırmalıdır (56).

Ayrıca seçilen seyreltici maddenin etkin madde ile geçimli olmasına dikkat edilmelidir. Amin grubu içeren maddeler laktoz ile, amin tuzları ise alkali kaydırıcı-laktoz kombinasyonu ile shift bazı oluşturur ve zamanla tabletlerde renklenme görülür (63,64).

Etkin maddenin sudaki çözünürlüğü az ise, oluşabilecek biyoyararlanım problemlerine karşı suda çözünen dolgu maddelerinin kullanımı tavsiye edilmektedir (48,114).

Kaolin, bentonit gibi yüksek adsorban özelliği olan maddeler, alkaloit, östrojen ve kalp glikozitleri gibi düşük dozlarda kullanılan etkin maddelerle hazırlanan tabletlerin formülasyonuna katılmamalıdır (56).

Dibazik kalsiyum fosfat (28,86), kalsiyum sülfat (61), laktoz (15,21), selüloz (87), mannitol (113), toz şeker (19) ve nişasta (83) seyreltici olarak en fazla kullanılan maddelerdir.

2.1.2. Bağlayıcı Maddeler

Bağlayıcı maddeler, partiküller arasındaki kohezyonu kolaylaştıran ve partiküllerin birbirine bağlanmasını sağlayan maddelerdir. Bağlayıcı maddeler, uygun sertlikte bir tablet elde etmek için gerekli olan baskı kuvvetini azaltır ve tabletin basım işleminden sonra bozulmadan kalması sağlanır. En çok kullanılan bağlayıcı maddeler; glukoz ve dekstroz gibi şekerler (56), arap zıkkı

(3,30,124), guar zımkı (53,85) ve kitre zımkı (13) gibi doğal zımkılar, etil selüloz (3,40), sodyum karboksimetilselüloz (2,22), metil selüloz (55,74,78) gibi selüloz türevleri, laktoz (38), nişasta (52,78), jelatin (74,112), sodyum aljinat (16,123) ve polivinil pirolidon (18,33,95,153) dur. Bunların dışında polietilen glikol türevleri (13), su ve alkol de bağlayıcı madde olarak kullanılabilir. Su ve alkolün geręekte bağlayıcı özellikleri yoktur ancak çözücü etkilerinden dolayı nişasta, laktoz ve selüloz türevleri gibi toz maddelerin birbirine bağlanmasını sağlar ve kalıcı nem etkisi ile bu maddeleri bir arada tutarlar (21,56,94).

Tablet hazırlama tekniğine göre, bağlayıcı maddeler, tablet formülasyonundaki diğer bileşenlere çözelti halinde veya kuru şekilde ilave edilir. Çözelti halinde kullanılan bağlayıcı maddeler daha etkilidir. Bunun nedeni, toz maddelerin nemlenmesinin kolay olmasıdır ve bu sayede tozlar az miktarda bağlayıcı madde ile bağlanmış olur (56,94).

Kullanılan bağlayıcı miktarı, tabletin karakteristik özelliklerini, dağılma süresini ve etkin maddenin çözünme süresini etkilemektedir. Çok fazla bağlayıcı kullanımı, çok sert ve dağılması güç tablet oluşmasına neden olur (30).

2.1.3. Kaydırıcı ve Akış Düzenleyici Maddeler

Kaydırıcı maddeler, tablet üretiminde birçok fonksiyona sahiptir. Bu maddeler;

- Tablet kütlesinin zımba ve kalıp yüzeyine yapışmasını önler.
- Partiküller arası sürtünmeyi azaltır.
- Kalıp boşluğundan tabletin dışarı atılmasını kolaylaştırır.
- Granülenin akış hızını düzenler.

Talk (44,89), magnezyum stearat (44,89,105,107), kalsiyum stearat (66,93), stearik asit (66,132) ve polietilen glikol (56) yaygın olarak kullanılan kaydırıcı maddelerdir. Talk tek başına %5 gibi yüksek konsantrasyonda kullanılırken, diğer kaydırıcı maddeler %1 den az konsantrasyonda kullanılmaktadır (56,94).

Seçilen kaydırıcı maddenin etkin madde ile geçimli olmasına da dikkat edilmelidir (56).

Kaydırıcı maddeler çoğu durumda hidrofobik karakterlidir. Kaydırıcı maddenin yanlış seçimi veya yüksek miktarda kullanılması, tablet içine suyun

penetrasyonunu engeller. Bunun sonucunda, tabletin dağılması güçleşir ve etkin maddenin çözünme süresi artar. Kaydırıcı olarak, hidrofobik bir madde olan magnezyum stearat kullanıldığında, tabletin geç dağıldığı ve etkin maddenin çözünme süresinin uzadığı bildirilmiştir (104).

Tabletin sertlik, dağılma süresi ve çözünme hızı gibi özelliklerine granüle ve kaydırıcı maddenin karıştırma süresi de etki etmektedir (77,126)

Suda çözünen tablet hazırlanmasında, suda çözünen tipte kaydırıcı seçilmelidir. Bu amaçla; sodyum benzoat, sodyum benzoat-sodyum asetat karışımı, sodyum klorür, lösin, carbowax 4000 kullanılmaktadır (56).

Akış düzenleyiciler, granülenin veya toz karışımının akma özelliğini düzelten maddelerdir. Bu maddeler granüleye veya toz karışımına sıkıştırma işleminden önce ilave edilir. Kolloidal silikon dioksit iyi bir akış düzenleyicidir ve %1 den düşük konsantrasyonda kullanılır (38). Talkın kaydırıcı özelliğinin yanında akış düzenleyici özelliğinin de olduğu belirtilmektedir (152).

2.1.4. Dağıtıcı Maddeler

Dağıtıcılar, tabletin biyolojik ortamda parçalanmasını ve dağılmasını kolaylaştırmak amacıyla, tablet formülasyonuna ilave edilen madde veya madde karışımlarıdır. Nişasta (41,145,122), veegum, bentonit, kaolin gibi mineral maddeler (1,13,56), hidroksipropil selüloz (106), karboksimetil selüloz (106), mikrokristal selüloz (27,100) gibi selüloz türevleri, zamklar (146) ve çapraz bağlı polimerler (26,97) dağıtıcı olarak kullanılırlar (56).

Dağıtıcı maddeler, biyolojik ortamda şişerek veya çözünerek tabletin dağılmasını sağlarlar.

Kalsiyum aljinat ve veegum gibi maddeler suyu emerek hacimlerini artırır ve tabletin dağılmasını sağlar. Karbomerler, karboksimetilselüloz ve sodyum aljinat gibi maddeler jel teşkil ederek dağılmayı sağlarlar. Ancak yüksek miktarda kullanılmaları durumunda, oluşan jel suyun tablet içine penetrasyonunu engelleyen bir kılıf oluşturur (56).

Patates ve mısır nişastaları, günümüzde yaygın olarak kullanılan dağıtıcılar arasındadır. Nişasta, %20 amiloz, %80 amilopektin yapısındadır ve suya karşı büyük ilgisi vardır (149). Amilozun suda çözünmesi, amilopektinin ise suda

şışmesi nedeniyle tabletin dağılması kolaylaşır. Dağıtıcı etkinin şişme olayından daha çok kılcal etkiden ileri geldiği belirtilmektedir. Nişasta tanelerinin küresel şekilli olması, tablet porozitesini artırır ve böylece kılcal etkinin artmasına neden olur. Nişastanın dağıtıcı amaçla %3-15 konsantrasyon aralığında kullanılması tavsiye edilmektedir (81).

Eğer dağıtıcı madde, etkin madde ve seyreltici maddelerle beraber granülasyon işleminden önce formülasyona eklenirse, dağıtıcı etkisi azalır. Bazı durumlarda, dağıtıcının yarısı granülasyon işleminden önce toz karışıma ilave edilir ve kalan kısmı da kaydırıcı madde ile karıştırılır. Kaydırıcı maddeye ilave edilen kısım tabletin granülelere hızla parçalanarak granüle haline gelmesini, etken madde ile karıştırılan kısım ise granülelerin küçük parçalara ayrılmasını sağlar (94).

2.1.5. Boya Maddeleri ve Tatlandırıcılar

Boyalar, tablet görünümünü düzeltmenin dışında, ilacın hazırlanması aşamasında üreticinin ürünü kontrol etmesine yardımcı olmak ve ilacı kullanan kişinin ilacı tanımasını sağlamak amacıyla kullanılır. Tablet formülasyonlarında kullanılan boyalar, yasal olarak kullanımına izin verilen boyalar olmalı ve tablet formülasyonundaki diğer maddelerle etkileşmemelidir (56).

Boya maddeleri tablet formülasyonuna iki şekilde ilave edilir. Boya maddesinin granülasyon işleminden önce bağlayıcı madde çözeltisinde çözündürülerek tablet formülasyonuna ilave edilmesi, en çok kullanılan yöntemdir. Diğer yöntem de, boya maddesinin sulu çözeltisi kalsiyum sülfata veya nişastaya emdirilir, karışım kurutulur ve tabletin diğer bileşenlerine karıştırılır (56,94).

Tatlandırıcı olarak, siklamatlar ve sakkarin-siklamat kombinasyonu eskiden yaygın olarak kullanılmıştır. Ancak siklamatların yasaklanması ve sakkarinin statüsünün belirsiz olması nedeniyle yeni tat maddeleri araştırılmaya başlanmıştır (56,94).

Aspartam, amonyum glisirizinat gibi şekerden daha fazla tatlı olan maddelerin tablet formülasyonuna az miktarda ilavesi ile de aynı tat sağlanabilmektedir. Çiğneme tabletlerinde ise genellikle mannitol ve laktoz tat verici madde olarak kullanılmaktadır (56).

2.2. Tablet Hazırlama Yöntemleri

2.2.1. Granülasyon Yöntemi

2.2.1.1. Nemli Granülasyon Yöntemi

Granülasyon işlemi, toz karışımlarını çok porlu agregatlar haline getirmektir. Granülelerde partiküller, moleküller arası Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları ile birbirlerine bağlanırlar (56,94).

Toz karışımlarının akış özelliklerini iyileştirmek, yığın yoğunluğunu arttırmak, homojen partikül boyutuna sahip toz kütlesi elde etmek ve toz karışımının zımba yüzeyine yapışmasını engellemek amacıyla granülasyon işlemi uygulanır (128).

Bu amaçla en fazla kullanılan yöntem, nemli granülasyon yöntemidir. Bu yöntemle hazırlanmış granülerin sıkıştırılması, diğer yöntemlerle üretilen granülerden daha başarılıdır. Ancak üretim süresinin uzun sürmesi ve doğrudan sıkıştırma işlemi ile karşılaştırıldığında maliyetinin yüksek olması en büyük dezavantajdır. Nemli granülasyon yönteminin başlıca kademeleri;

- Tartım,
- Karıştırma,
- Granülasyon,
- Kurutma,
- Kuru eleme,
- Kaydırıcı madde ilavesi
- Sıkıştırma olarak sıralanmaktadır.

Tartımı yapılan etken madde, dağıtıcı madde ve seyreltici madde homojen olarak karıştırıldıktan sonra toz karışımı nemleninceye kadar bağlayıcı madde çözeltisi ilave edilir. Toz karışımının nemlenme derecesi önemlidir. Aşırı nemlendirme, sert granüle oluşmasına neden olur ve bu da tabletlerin hazırlanması için daha fazla basınç gerektirir, oluşan tabletler ise benekli bir görünüm alabilir. Toz karışımının yeterince nemli olmadığı durumlarda ise, elde edilen granüler çok yumuşak olur, kaydırıcı eklenmesi esnasında parçalanmalar ve sıkıştırılmaları sırasında zorluklar meydana gelir. Granülatörden geçirilen kütle, küçük delikli tepsilere yerleştirilir ve sıcak akımlı

kurutma etüvlerinde kurutulur. Kurutma işleminden sonra granülerde bir miktar nemin bulunması önemlidir. Kalıcı nem, toz parçacıklarının statik elektriklenmesini azaltmaktadır. Kurutma işleminden sonra granüler uygun elekten geçirilir. Bu şekilde partikül boyutu istenilen düzeye getirilir ve granüle büyüklüğünün homojen hale gelmesi sağlanır. Tablet makinasının zimba boyutuna bağlı olarak, uygun por çapına sahip elekler seçilir (56,94).

<u>Zimba çapı</u>	<u>Elek por çapı</u>
4.7 mm	20 mesh
5.5-7.9 mm	18 mesh
8.7-10.3 mm	16 mesh
11.1 mm den büyük	14 mesh

Tabletlerin sıkıştırılması esnasında küçük boyutlu granüler tablet makinasının kalıp boşluğuna homojen olarak dolar, büyük boyutlu granüler ise homojen dolum sağlayamaz ve elde edilen tabletlerin boyutları, sertlikleri, dağılma süreleri değişir. Ayrıca granüle boyutunun homojen olması gerekir. Granülerde ince granüle oranının %20 den fazla olması istenmez. Sodyum bikarbonat ve laktoz granülerinde, partikül büyüklüğü ile dağılma zamanı ve tabletlerin kapak atması arasında ilişki bulunduğu belirtilmiştir (4,75). Sülfatiazol granülerinde, partikül büyüklüğü ile tablet sertliği ve tabletlerin dağılması arasında bir ilişki görülmüştür (25). Granüle kurutulduktan ve eleme işlemi tamamlandıktan sonra kaydırıcı madde ilave edilir. Kaydırıcı maddenin içindeki topakları yok etmek ve örtücü gücünü arttırmak amacıyla 60-100 mesh lik naylon elekten elenir. Kaydırıcı maddenin her granüle parçacığının yüzeyini kaplaması istenir. Bunu sağlamak için V tipi karıştırıcılar kullanılır (56,94).

2.2.1.2. Kuru Granülasyon Yöntemi

Kuru granülasyon yöntemi, briketleme işlemi kullanılarak granüle hazırlanması esasına dayanır. Bu yöntem, etkin madde ısıya ve neme hassas ise uygulanır. Ancak formülasyondaki maddelerin yeterli seviyede bağlanma ve yapışma kapasitesine sahip olması gerekir. Kuru granülasyon yönteminde nemli granülasyon yöntemindeki bir çok kademe elimine edilmektedir. Kuru granülasyon yönteminin başlıca kademeleri;

- Tartım,
- Karıştırma,
- Briketleme,
- Granüle haline getirme,
- Kuru eleme,
- Kaydırıcı madde ilavesi
- Sıkıştırma olarak sıralanmaktadır.

Etkin madde tek başına veya seyreltici madde ve bir miktar kaydırıcı madde ilavesi ile basılarak briket tablet hazırlanır. Yöntemin uygulanabilmesi için, bileşenlerden birisinin (etkin maddenin veya seyreltici maddenin) yapışma özelliğine sahip olması gerekmektedir. Briket tabletler bir değirmen yardımı ile kırılarak granüle haline getirilir. Sonra eleme işlemi yapılarak kaydırıcı madde ilave edilir ve tabletler basılır. Bazı maddelerin bağlanmasını temin etmek için gerekli olan aşırı basınç, etkin maddenin çözünme süresini uzatabilir (56).

2.2.2. Doğrudan Sıkıştırma Yöntemi

Doğrudan sıkıştırma yöntemi, formülasyona giren etkin madde ve yardımcı maddelerin karıştırılıp doğrudan doğruya tablet şekline getirilmesi esasına dayanır. Isıya, neme hassas maddeler ile uçucu özellik gösteren maddeler için en uygun tablet hazırlama yöntemidir. Doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılan maddeler, inert ve iyi akış özelliğine sahip olmalı, kolay basılabilmeli, basılan tabletlerin çabuk dağılmasını sağlamalıdır. Potasyum tuzları (klorat, klorür, bromür, iyodür, nitrat, permanganat) ve amonyum klorür gibi kristal maddeler iyi akış ve bağlanma özelliği gösterdiğinden dolayı doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılırlar (56). Ayrıca dibazik kalsiyum fosfat (28,86), kalsiyum sülfat (61), susuz laktoz (15,106), toz şeker (19), nişasta (83), mannitol (113) ve mikrokristal selülozun (70,116,120) da kullanımları mevcuttur. Eğer toplam tablet ağırlığının %25 den fazlasını etkin madde oluşturuyorsa, doğrudan sıkıştırma yönteminin uygulanabilmesi için etkin maddenin de bu özelliklere sahip olması gerekir (56,94).

Doğrudan sıkıştırma yöntemi, basit olmasının yanısıra ekonomik bir yöntemdir. Bu yöntemde sadece ön karıştırma, kaydırıcı madde ilavesi ve sıkıştırma kademeleri bulunmaktadır (56,94).

3. TABLETLERİN HAZIRLANMASINDA KULLANILAN YARDIMCI MADDELER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

3.1. Arap zımkı

Beyaz veya sarımsı beyaz renkte, küresel, kokusuz ve çok az lezzeti olan granüle veya toz halinde bir maddedir (149).

Yapısında L-arabinoz, D-galaktoz, aldobiouronik asit, D-glukuronik asit ve D-galaktoz bulunur (150).

Farmasötik ve kozmetik preperatlarda, emülgatör, süspansiyon ajanı, tablet bağlayıcısı ve dağıtıcısı olarak kullanılır (34,101,102). Bunların dışında gıda ve tekstil endüstrisinde de kullanımları bildirilmiştir (134).

Arap zımkı bütün Akasya türlerinin gövdesinden elde edilir. Farklı Akasya türlerinden elde edilen arap zımkılarının birbirlerinden farklı fiziksel özellikler gösterdiği bildirilmiştir (150).

3.2. Laktoz

Beyaz, kristal yapıda partikül veya toz halindedir. Kokusuz ve lezzeti hafif tatlıdır. Peynir yan ürünü olan peynir altı suyundan kristalizasyon ile elde edilir (149).

Laktozun α ve β olmak üzere iki izomeri vardır (149). Piyasada susuz α -laktoz, susuz β -laktoz ve α -laktoz monohidrat tipleri bulunmaktadır (94).

Tabletlerde (15,106), kapsüllerde (23,117), seyreltici ve dağıtıcı madde olarak kullanılır (149).

3.3. Dibazik kalsiyum fosfat

Çoğunlukla toz veya küresel halde beyaz renkli, kokusuz bir maddedir. Susuz ve 2 mol kristal suyu içeren şekilleri vardır (149).

Susuz şekli özellikle neme hassas etkin maddeleri içeren tabletlerde bağlayıcı ve dolgu maddesi olarak, tablet formülasyonlarında kullanılır (125).

3.4. Polivinil pirolidon

İnce partiküllü, beyaz veya krem renkli, kokusuz, higroskopik bir tozdur. Su, etanol ve kloroformda çözünür (149).

Süspansiyon ajanı (96,148) ve tablet bağlayıcısı (18,33,153) olarak farmasötik formülasyonlarda kullanılır.

3.5. Nişasta

İnce partiküllü, beyaz renkli, kokusuz ve lezzeti olmayan, çok küçük küresel partiküllerden oluşan bir tozdur. Elde edildiği bitkiye göre farklı özellikler gösterir. Nişasta mısır, patates, buğday, pirinç, çavdar ve yulaf gibi bitki kaynaklarından elde edilir (149).

Çok yaygın olarak katı dozaj formlarında bağlayıcı, dağıtıcı ve dolgu maddesi olarak kullanılır (37,114,135).

3.6. Magnezyum stearat

İnce partiküllü, beyaz, çöktürülmüş veya öğütülmüş, düşük yığın yoğunluğuna sahip, hafif karakteristik lezzeti ve kokusu olan bir tozdur (149).

Magnezyum stearat, tablet ve kapsüllerde %0.25-5.0 oranında kaydırıcı olarak kullanılmaktadır (104,127).

3.7. Mikrokrystal selüloz

Beyaz renkli, lezzetsiz, kokusuz ve gözenekli partiküllerden oluşur. Ortalama partikül büyüklüğü 20µm dir (149).

Direkt basım ve yaş granülasyon yöntemleri ile hazırlanan tabletlerde bağlayıcı ve dağıtıcı olarak kullanılır (70,72,116,120).

Mikrokrystal selüloz, toz karışımına yüksek sıkıştırılabilirlik ve iyi akma özelliği kazandırır. Ayrıca mikrokrystal selüloz ile tablet sertliği artırılabilir ve ağırlık bakımından homojen tabletler hazırlanabilir (56).

Bağlayıcı özelliğinin yanı sıra tabletlerde dolgu maddesi (87) ve süspansiyonlarda süspansiyon yapıcı madde olarak (12) kullanımları da bildirilmiştir.

Fibröz bitkilerden elde edilen α -selülozun seyreltik mineral asit çözeltileri ile kontrollü olarak hidroliz edilmesiyle üretilir ve püskürtülerek kurutulur (149).

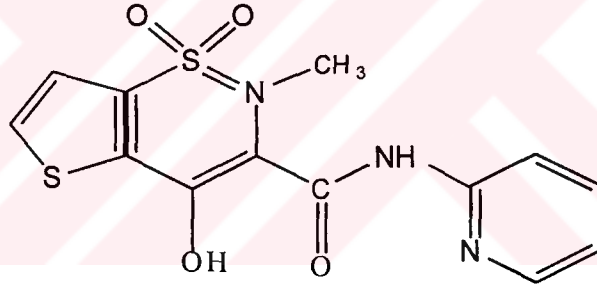
4. TENOKSİKAM HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Nonsteroidal antienflamatuar bir etkin madde olan tenoksikam 4-hidroksi-2-metil-N-2-piridinil-2H-tieno[2,3-e]-1,2-tiazin-3-karboksamid-1,1dioksid yapısındadır (6,46).

Kapalı formülü: $C_{13}H_{11}N_3O_4S_2$

Molekül ağırlığı: 337.4

Açık formülü:



Fizikokimyasal özellikleri: Tenoksikam, sarı renkte, hemen hemen kokusuz, ışığa karşı duyarlı, kristal yapısında bir tozdur. Çözünürlüğü su, etanol ve metanolde az, aseton, diklormetan, kloroform ve dimetilsülfoksitte ise fazladır. Erime aralığı 209-213°C dir. pKa değeri 5.3 olan tenoksikam zayıf asit karakterli bir ilaçtır (6).

4.1. Miktar Tayini

4.1.1. Spektrofotometrik Yöntemler

Tenoksikamın pH 6.8 fosfat tamponunda çözeltisinin 368nm deki absorbansının ölçülmesi esasına dayanan miktar tayini yönteminin tablet formülasyonlarında kullanıldığı bildirilmiştir (24).

Tenoksikamın farklı pH larda (6.0, 6.4, 6.8) alkol-fosfat tamponundaki çözeltisinin 366nm de verdiği maksimum absorbansının ölçülmesi esasına dayanarak, tablet formülasyonlarında miktar tayini 2-20µg/ml hassasiyet sınırları içinde spektrofotometrik olarak yapılmıştır (91).

Tablet, kapsül ve supozituar formülasyonlarında, tenoksikamın, alizarin, alizarin kırmızısı, alizarin sarısı ve quinalizarin ile oluşturduğu iyon çifti komplekslerinin spektrofotometrede 546-579nm arasındaki absorbansları ölçülerek miktar tayini yapılmıştır. Bu yöntemin 0.05-2.4µg/ml konsantrasyonlarında Beer kanununa uygunluğu bildirilmiştir (10).

Tenoksikamın amid gruplarının bakır sülfat/amonyak ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan bileşiğin spektrofotometrede 370nm de maksimum absorbans gösterdiği ve 2-10µg/ml konsantrasyon aralığında Beer kanununa uyduğu belirtilmiştir (151).

Tenoksikamın demir III nitrat ile reaksiyonu sonucu meydana gelen demir II nin potasyum heksasiyanoferrat ile oluşturduğu mavi renkli bileşiğinin spektrofotometrede 724nm de maksimum absorbans verdiği, 0.5-100µg/ml konsantrasyon aralığında hassasiyet gösterdiği ve farmasötik ilaç şekillerinde tenoksikam miktar tayininde kullanılabileceği belirtilmiştir (8).

Metanollü ortamda demir III klorür ile tenoksikamın demir II-tenoksikam kompleksi oluşturmaya ve oluşan bu kompleksin spektrofotometrik olarak 540nm de absorbansının ölçülmesine dayanan yöntemin ilaç şekilleri için uygun olduğu, 7.0-320µg/ml konsantrasyon aralığında kullanılabileceği belirtilmiştir (49).

4.1.2. Kromatografik yöntemler

İnsan plazmasında yüksek basınçlı sıvı kromatografisi yöntemi kullanılarak tenoksikamın miktar tayini yapılmış, yöntemde C₁₈ kolon ve mobil faz olarak metanol (0.1M)-fosfat tamponu (pH 5.6) (50:50) kullanılmıştır ve UV dedektör ile 371nm de absorbansları ölçülmüştür (65).

Yine plazmada, tenoksikam ve metabolitinin tayini için HPLC yöntemi kullanılmış ve ters faz C₁₈ kolon ve metanol-fosfat tamponu kullanılarak, 371nm

deki absorbanlarının ölçülmesi ile tenoksikamın ve metabolitinin miktarı tayin edilmiştir (39).

Plazmada tenoksikam tayini için kullanılan diğer bir HPLC yönteminde, asetonitril-fosfat tamponu (pH 2.8) (35:65) mobil faz olarak, Nucleosil C18 kolon kullanılmış ve UV dedektörle 355nm de tenoksikam miktarı tayin edilmiştir. Yöntemin 40ng/ml-10µg/ml konsantrasyon aralığında kullanılabileceği belirtilmiştir (99).

İnsan plazmasında hassas ve hızlı bir likit kromatografi yöntemi geliştirilmiş ve bu yöntemde mobil faz olarak metanol-fosfat tamponu ile ters faz kolon kullanılarak 355nm de tenoksikam miktarı tayin edilmiş ve yöntemin 5-2000ng/ml konsantrasyon aralığında hassas olduğu belirtilmiştir (103).

4.2. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Tenoksikam, kimyasal olarak oksikam grubunda yer alan, analjezik ve non-steroidal antienflamatuar (NSAID) özelliğe sahip bir ilaçtır (58). Romatoid artrit, ankilozan spondilit, osteoartrit, eklemdışı rahatsızlıklar (tendinit, bursit, epikondilit, siyatik, lumbago, burkulma ve incinmelerde) ve akut gut tedavisinde kullanılır (139). Gut artrit tedavisinde, günde bir kez 20mg oral olarak verilir. Akut gut artrit krizi için önerilen doz ise, ilk iki günde 40mg, daha sonra 5 gün süre ile günde 20mg dır (6).

Tenoksikam oral kullanımdan sonra tamamen absorbe olur. Proteinlere bağlanma kapasitesi yüksektir ve bu kapasite pH ya bağlı olarak değişkenlik gösterir (108). Tenoksikamın yarılanma ömrü 60-75 saattir (6).

Tenoksikamın emilim hızının gıdalar ile birlikte alındığında yavaşladığı bildirilmektedir. Gıda alımından önce ve sonra 40mg lık tek dozlu uygulanmış, sağlıklı 6 kişide ilacın maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresinin sırasıyla 1.3 ve 4.1 saat olduğu saptanmıştır (6).

Oral yolla verildiğinde, tenoksikamın biyoyararlanımının %100 olduğu, ancak rektal yolla uygulandığında bu değer %80 e indiği belirtilmektedir (71). Oral yolla uygulanmasını takiben sağlıklı deneklerde ortalama maksimum plazma konsantrasyonuna 0.5-2 saatte ulaştığı bildirilmiştir. Oral yolla 20mg lık tek doz uygulamasını takiben ortalama plazma konsantrasyonunun 2.3mg/L,

plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan (AUC) nin ortalama 151mg/L.h olduğu ve bu değerin 86-243mg/L.h arasında değişkenlik gösterdiği bildirilmiştir (6).

Tenoksikam, erkek sıçanlara 0.36mg lık tek doz uygulanmış ve plazma AUC değeri, intravenöz uygulamadan sonraki plazma AUC değeri ile karşılaştırılmış ve nazal yolla tenoksikamın bağıl biyoyararlanımının %55.36 olduğu saptanmıştır (119).

Tenoksikam vücuttan atılmadan önce tamamen parçalanmaya uğrar. Alınan dozun üçte ikisi inaktif metaboliti olan 5-hidroksi tenoksikam halinde idrarla, üçte biri ise 6-hidroksi tenoksikamın glukoronid bileşiği halinde safra yoluyla atılır (6).

Etki Mekanizması

Tenoksikamın etki mekanizması diğer NSAID larla benzerlik göstermektedir. NSAID lar prostaglandin endoperoksit H sentetaz olarak da adlandırılan siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe eder. COX un COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki formu bulunmaktadır (31). Vücutta predominant olan form COX-1 dir. Fizyolojik uyarılarla aktive olan form budur. COX-1 damar endoteli, mide mukozası, böbrek, kalp ve trombositlerde bulunmaktadır. İkinci izoenzim COX-2 dir. Enflamatuvar uyarılarla aktivite olan bu şekil, makrofajlar ve diğer enflamatuvar hücrelerde bulunur ve iltihap etkenleri ile indüklenerek etkinliği artar. Non-steroidal antienflamatuvar ilaçların her iki izoenzimi inhibe etme güçleri farklıdır. Antiromatizmal ilaçlar kullanılırken, selektif olarak COX-2 yi inhibe eden ilaçlar tercih edilir. Çünkü bu ilaçların COX-1 inhibisyonuna bağlı yan tesirleri çok daha az görülür. Tenoksikamın COX-2 üzerine olan inhibitör etkisi COX-1 üzerindekiyle göre daha fazladır (79).

Yan Etkileri

Tenoksikamın en belirgin yan etkileri sindirim sistemi üzerine olup, mide ağrısı, bulantı, dispepsi, hazımsızlık, kusma olarak sıralanabilmektedir. Daha az sıklıkta başağrısı ve başdönmesi gibi merkezi sinir sistemi bozuklukları ve cilt bozukluklarına da yol açabilmektedir (6).

İlaç Etkileşimleri

Tenoksikamın proteinlere bağlanma kapasitesi yüksek olduğu için kumarin, antikoagülanlar, oral diabetik ajanlar ve diğer yüksek protein bağlanma kapasiteleri yüksek ilaçlar ile geçimsizdir. Bununla beraber glibornurid (131) aspirin (36), diğer NSAID ilaçlarla ve furosemid gibi potasyum tutucu diüretiklerle kullanımı uygun değildir. Ayrıca klorestiraminin tenoksikamın eliminasyon hızını arttırdığı bildirilmiştir (60).

4.3. Stabilitesi

Tenoksikamın stabilitesi ile ilgili bir literatür bulunmamıştır. Ancak ışığa karşı stabilitesinin zayıf olduğu bildirilmiştir (6). Tenoksikam ile hazırlanan farmasötik ilaç şekillerinin ışıktan uzakta muhafaza edilmesi önerilmiştir (6,46).

GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

1. Kimyasal Maddeler ve Çözücüler

Arap zımkı (E. Merck)
Aseton (E. Merck)
Bakır sülfat (E. Merck)
Demir (III) klorür (E. Merck)
Dibazık kalsiyum fosfat (susuz) (Mustafa Nevzat İlaç A.Ş'den temin edilmiştir)
İyot (E. Merck)
Kalsiyum klorür (Teknik)
Kayısı zımkı (Malatya'nın Arapgir Bölgesinden Mayıs ayında temin edilmiştir)
Ksilen (Atabay)
Kurşun asetat (E. Merck)
Laktoz (susuz) (Borculo Domo)
Magnezyum stearat (E. Merck)
Metilen mavisi (E. Merck)
Mısır nişastası (Mustafa Nevzat İlaç A.Ş'den temin edilmiştir)
Mikrokristal selüloz (PH 105) (FMC)
Petrol eteri (40-60°) (Atabay)
Polivinil pirolidon (K-25) (ISP)
Potasyum dihidrojen fosfat (E. Merck)
Sodyum hidroksit (E. Merck)
Sülfürik asit (E. Merck)
Tenoksikam (Eczacıbaşı İlaç A.Ş'den temin edilmiştir)

2. Aletler

Akış hızı aleti (Erweka-GDT)
Çözünme hızı (dissolüsyon) aleti (Aymes DT 6E)

Dağılma testi aleti (Carlo Erba)
Değirmen (Siebtechnik Typ T 100)
Distile su apareyi (Millipore)
Elek sistemi (Retsch)
Etöv (Heraeus)
Friabilitör (Aymes)
Granülatör (Aymes)
İnfrared Spektrofotometresi (Perkin Elmer 1600 FT-IR Model No.1615)
Kumpas (Mitutoyo)
Kübik karıştırıcı (Aymes)
Pat makinası (Aymes)
pH-metre (Schott Gerate CG 809)
Santrifüj (Janetzki K23)
Sıkıştırılmış yoğunluk testi aleti (J. Engelsman A.G.)
Soxhlet cihazı (Boru Cam)
Spektrofotometre (Shimadzu UV-Visible spektrofotometer UV-1601)
Su banyosu (Retotherm)
Tablet makinası (Yeniyurt)
Tablet sertlik aleti (Vankel VK-200)
Terazi (Shimadzu Libror AEX-120G)
Ultrasonik banyo (Bersonic)
Viskozimetre (Brookfield DV II +)

YÖNTEM

1. Kayısı Zamkının Saflaştırılması

Kayısı zamkı etüvde 60°C de kurutulup tunç havanda toz edildikten sonra hacminin iki-üç katı kadar distile su ile su banyosunda iyice karıştırılarak şişmeye bırakıldı. Şişen kütle 160mesh lik elekten geçirilerek ağaç gövdelerinden gelen kirliliklerden ayrılması sağlandı. Süzüntüye hacminin üç katı kadar aseton ilave edildi ve kayısı zamkı çöktürüldü. Oluşan çökelti 3000devir/dakika dönüş hızında 20 dakika santrifüj edilerek ayrıldı ve 60°C lik etüvde kurutularak verim % olarak hesaplandı. Havanda küçük parçalara ayrılan ürün, değirmenden geçirilerek toz edildi ve 0.075mm-0.212mm arasındaki partikül çapına sahip kayısı zamkı kullanıldı.

2. Kayısı Zamkı Üzerinde Yapılan Tayinler

2.1. Kayısı Zamkının Kimyasal Özelliklerinin Tayini

Kayısı zamkının kimyasal özelliklerinin saptanması amacıyla, kayısı zamkının % 1lik (a/h) çözeltisi hazırlandı. Bunun için; hassas olarak tartılan 1g kayısı zamkı üzerine 40ml distile su ilave edildi ve su banyosunda iyice karıştırılarak şişmeye bırakıldı ve distile su ile 100ml ye tamamlandı.

Hazırlanan kayısı zamkının çözeltisinden 2 şer ml alınarak 10 ayrı tüpe konuldu. Tüpteki çözeltilere ayrı ayrı aseton (2ml), bakır sülfat çözeltisi (%12.5 (a/h), 1ml), Fehling belirteci (1ml), kurşun asetat çözeltisi (0.2M, 1 ml), iyot çözeltisi (0.1M, 1ml), kalsiyum klorür çözeltisi (%10 (a/h), 1ml), seyreltik sülfürik asit çözeltisi (1ml) ve metilen mavisi çözeltisi (%1 (a/h), 1 damla) ilave edildi. Kayısı zamkının demir III klorürün sülfürik asitteki çözeltisi ile verdiği reaksiyonu saptamak amacıyla, 2ml derişik sülfürik asit çözeltisine 2 damla 0.4M demir III klorür çözeltisi ilave edilerek hazırlanan 2ml reaktif çözeltisi, tüpte bulunan 2ml kayısı zamkı çözeltisine eklendi. Ayrıca 2ml %40 (a/h) derişik sodyum hidroksit çözeltisi, tüpte bulunan 2ml kayısı zamkı çözeltisine ilave edilerek kaynayıcaya kadar ısıtıldı. Çözeltinin renk oluşumu ve özellikle soğuma esnasındaki kıvamı incelendi (98,129).

2.2. IR Spektrumu

Kayısı zamkının potasyum bromür diskleri hazırlanarak Perkin Elmer 1600 FT-IR Model No.1615 cihazı ile IR spektrumu alındı.

2.3. Viskozite Tayini

Bu tayin için kayısı zamkından 2.5, 5 ve 7.5g tartılarak üzerine 40ml distile su ilave edildi ve su banyosunda iyice karıştırılarak şişmeye bırakıldı. Elde edilen çözeltilerin hacmi 100ml ye tamamlandı ve viskoziteleri 20°C de Brookfield DV II+ tipi viskozimetrede 1 nolu spindle kullanılarak 100 devir/dakika dönüş hızında ölçüldü (62,144).

2.4. pH Tayini

Yöntem 2.3. de belirtildiği şekilde çalışılarak %1 lik kayısı zamkı çözeltisi hazırlandı ve çözeltinin pH sı pH-metre ile tayin edildi (62,144).

2.5. Gerçek Yoğunluk Tayini

Bu çalışmada 25ml lik piknometre ve kayısı zamkını ıslatmayan bir madde olan ksilol ile çalışıldı. Piknometre ksilol ile dolduruldu ve tartıldı (M_1). Boşaltıldıktan sonra 1g kayısı zamkı konularak ksilol ile hacmine tamamlandı ve tekrar tartıldı (M_2). 1g kayısı zamkının yer değiştirdiği ksilol miktarı (M_x) ve kayısı zamkının gerçek yoğunluğu hesaplandı (128).

M_x : Ksilol ağırlığı

$$M_x = (M_1 + 1) - M_2$$

D_x : Ksilol yoğunluğu

$$D_g = M_g / V_g$$

V_g : Kayısı zamkının hacmi

$$V_g = M_x / D_x$$

D_g : Kayısı zamkının yoğunluğu

M_g : Kayısı zamkının ağırlığı

2.6. Yağ Miktar Tayini

Yöntem 1. de belirtildiği şekilde elde edilen kayısı zamkından 100 g tartılarak Soxhlet apareyinde petrol eteri ile 10.5 saat ekstre edildi. Elde edilen ekstre desikatörde sabit ağırlığa getirildikten sonra darası alınmış bir balona aktarıldı.

Distilasyon işlemi tamamlandıktan sonra balon tartıldı ve yağ miktarı % olarak hesaplandı (144).

3. Tabletlerin Hazırlanması

3.1. Nemli Granülasyon Yöntemi İle Tabletlerin Hazırlanması

3.1.1. Granülelerin hazırlanması

Nemli granülasyon yöntemi ile her tablette 20 mg etkin madde (tenoksikam) olacak şekilde, farklı konsantrasyonlarda (%0.5, %1, %1.5, %2) kayısı zımkı, polivinil pirolidon ve arap zımkı içeren granüller hazırlandı. Dolgu maddesi olarak susuz laktoz kullanıldı. Susuz laktoz ve etkin madde kübik karıştırıcıda homojen bir şekilde karıştırıldıktan sonra toz karışım pat makinasına aktarıldı. Üzerine bağlayıcı çözeltisi azar azar ilave edildi ve pat makinası 15 dakika çalıştırıldı. Elde edilen granüle 1.00mm elek boyutuna sahip granülatörden geçirildi. 50°C deki etüvde kurutulduktan sonra 0.710-0.300mm arasında partikül boyutuna sahip elekten geçirilerek tablet formülasyonlarında kullanıldı (Tablo 1).

Tablo 1. Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granüle formülasyonları

Formülasyon	Tenoksikam (g)	Laktoz (g)	Arap zımkı (g)	Polivinil pirolidon (g)	Kayısı zımkı (g)	Distile su km (ml)
A ₁	25	223.75	1.25	-	-	35
A ₂	25	222.5	2.5	-	-	35
A ₃	25	221.25	3.75	-	-	35
A ₄	25	220	5	-	-	35
B ₁	25	223.75	-	1.25	-	35
B ₂	25	222.5	-	2.5	-	35
B ₃	25	221.25	-	3.75	-	35
B ₄	25	220	-	5	-	35
C ₁	25	223.75	-	-	1.25	35
C ₂	25	222.5	-	-	2.5	35
C ₃	25	221.25	-	-	3.75	35
C ₄	25	220	-	-	5	35

*Formülasyon 250g granüle içindir.

3.1.2. Tabletlerin Basılması

Yöntem 3.1.1. de belirtildiği gibi hazırlanan granüle formülasyonlarına %1 oranında kaydırıcı madde (magnezyum stearat) ilave edilerek 10 dakika kübik karıştırıcıda karıştırıldı. 1000, 1500, 2000 psi basım kuvvetleri uygulanarak eksantrik tip tablet makinası ile tabletler belirlenen ağırlıkta (200 mg) basıldı.

3.2. Doğrudan Sıkıştırma Yöntemi İle Tabletlerin Hazırlanması

Tabletlerin hazırlanmasında dağıtıcı madde olarak, 3 farklı konsantrasyonda (%5, %10, %15) kayısı zımkı, arap zımkı, nişasta ve mikrokristal selüloz, dolgu maddesi olarak dibazik kalsiyum fosfat (susuz), bağlayıcı madde olarak polivinil pirolidon, etkin madde olarak da bir tablette 20 mg olacak şekilde hesaplı miktar tenoksikam kullanıldı. Her bir tablet formülasyonuna göre belirlenen miktarda maddeler hassas olarak tartılarak kübik karıştırıcıda 20 dakika karıştırıldıktan sonra %1 oranında kaydırıcı madde (magnezyum stearat) ilave edildi ve tekrar 10 dakika kübik karıştırıcıda karıştırıldı (Tablo 2). Tabletler 1000, 1500, 2000 psi basım kuvvetleri uygulanarak eksantrik tip tablet makinası ile belirlenen ağırlıkta (200 mg) basıldı.

4. Nemli Granülasyon Yöntemi ile Hazırlanan Granülelerde Yapılan Kontroller

4.1. Akış Özellikleri Tayini

4.1.1. Akış Hızı Tayini

10 g granüle tartılarak Aymes model akış hızı tayin aletinin hunisine dolduruldu ve alet çalıştırıldı. Huniden granülenin boşaldığı süre kaydedildi. Ayrıca granülelere %1 oranında magnezyum stearat ilave edildi ve aynı şekilde akış süreleri hesaplandı. Tüm granüle formülasyonları için 3 ayrı deneme yapılarak ortalama akış hızı, standart sapması (SD) ve relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı (94,128).

Tablo 2. Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tablet formülasyonları

Formülasyon	Tenoksikam (g)	Dibazik kalsiyum fosfat (susuz) (g)	Arap zımkı (g)	Nışasta (g)	Kayısı zımkı (g)	Mikrokristal selüloz (g)	Polivinil pırolidon (g)	Magnezyum stearat (g)
D ₁	2	15.8	1	-	-	-	1	0.200
D ₂	2	14.8	2	-	-	-	1	0.200
D ₃	2	13.8	3	-	-	-	1	0.200
E ₁	2	15.8	-	1	-	-	1	0.200
E ₂	2	14.8	-	2	-	-	1	0.200
E ₃	2	13.8	-	3	-	-	1	0.200
F ₁	2	15.8	-	-	1	-	1	0.200
F ₂	2	14.8	-	-	2	-	1	0.200
F ₃	2	13.8	-	-	3	-	1	0.200
G ₁	2	15.8	-	-	-	1	1	0.200
G ₂	2	14.8	-	-	-	2	1	0.200
G ₃	2	13.8	-	-	-	3	1	0.200

* Formülasyon 100 tablet içindir.

4.1.2. Yığın Açısı Tayini

Yığın açısının tayini için, huni/yöntemi kullanıldı. Huniye granüle dolduruldu ve belli bir yükseklikten milimetrik kağıdın üzerine akması sağlandı. Milimetrik kağıt üzerinde granülenin oluşturduğu koninin yüksekliği (H) ve çapı (2R) ölçüldü.

Oluşan koninin, milimetrik kağıt ile temas ederek oluşturduğu kenar açısı hesaplanarak granülenin yığın açısı (α) bulundu.

Aşağıda verilen formül yardımıyla, tüm granüle formülasyonları için 10 ayrı deneme yapılarak ortalama yığın açısı, standart sapması (SD) ve relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı (128).

$$\text{tg } \alpha = H / R \quad \alpha: \text{Yığın açısı}$$

H: Granülenin oluşturduğu koninin yüksekliği

R: Granülenin oluşturduğu koninin yarıçapı

4.2. Gerçek Yoğunluk Tayini

Granülenin gerçek yoğunluk tayini, normal basınçta granüleyi ıslatmayan bir madde olan ksilol kullanılarak yapıldı. 25 ml lik piknometreye ksilol doldurularak tartıldı (M_1). Boşaltıldıktan sonra piknometreye 1g granüle konuldu ve ksilol ile hacmine tamamlanarak tekrar tartıldı (M_2). 1g granülenin yer değiştirdiği ksilol miktarı (M_x) hesaplandı.

$$M_x = (M_1 + 1) - M_2$$

Aşağıda verilen formül yardımıyla, tüm granüle formülasyonları için 3 ayrı deneme yapılarak ortalama granüle gerçek yoğunluğu, standart sapması (SD) ve relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı (128).

V_g : Granüle hacmi

$$D_g = M_g / V_g$$

M_x : Ksilol ağırlığı

$$V_g = M_x / D_x$$

D_x : Ksilol yoğunluğu

D_g : Granüle yoğunluğu

M_g : Granüle ağırlığı

4.3. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayini

Mezüre hesaplı miktar granüle konularak J. Engelsman A.G. model sıkıştırılmış yoğunluk tayini aletine 100 vuruş yaptırıldı. Granülenin mezürde kapladığı hacim tespit edildi ve aşağıda verilen formüle uygulandı. Tüm granüle formülasyonları için 10 ayrı deneme yapılarak granülenin ortalama sıkıştırılmış yoğunluğu, standart sapması (SD) ve relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı (94,128).

$$\text{Sıkıştırılmış yoğunluk} = \frac{\text{Granüle ağırlığı (g)}}{\text{Granüle sıkıştırılmış hacmi (ml)}}$$

4.4. Yığın Yoğunluk Tayini

Granülenin yığın yoğunluk tayini için mezüre belirli miktarda tartılmış granüle konularak granülenin kapladığı hacim tespit edildi. Elde edilen değerler aşağıdaki formüle uygulandı. Tüm granüle formülasyonları için 10 ayrı deneme yapılarak granülenin ortalama yığın yoğunluğu, bu değere ait standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) hesaplandı (94,128).

$$\text{Granülenin yığın yoğunluğu} = \frac{\text{Granüle ağırlığı (g)}}{\text{Granüle hacmi (ml)}}$$

4.5. % Sıkışabilme Değeri (Carr indeksi) nin Tayini

Granülenin % sıkışabilme değerinin tayini için yöntem 4.3 ve 4.4. de anlatıldığı şekilde hesaplanan sıkıştırılmış granüle yoğunluğu ve granüle yığın yoğunluğu aşağıda verilen formüle uygulandı (128).

$$\% \text{ Sıkışabilme} = \frac{\text{Sıkıştırılmış granüle yoğunluğu} - \text{Yığın granüle yoğunluğu}}{\text{Sıkıştırılmış granüle yoğunluğu}} \times 100$$

4.6. Porozite Tayini

Yöntem 4.2. ve 4.4. de belirtildiği şekilde hesaplanan granüle gerçek yoğunluğu ve granüle yığın yoğunluğu aşağıda verilen formüle uygulanarak granüle porozite tayini yapıldı (56,128).

$$(\%) \text{ Porozite} = 1 - \frac{\text{Granüle yığın yoğunluğu}}{\text{Granüle gerçek yoğunluğu}} \times 100$$

5. Doğrudan Sıkıştırma Yönteminde Kullanılan Toz Karışımında Yapılan Kontroller

5.1. Ağırlık Sapması Tayini

Mezüre belli hacimde toz dolduruldu ve tartıldı. Her formülasyon için 10 ayrı deneme yapılarak toz karışımlarının ortalama ağırlık sapması, standart sapması (SD) ve relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı (94).

5.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayini

Mezüre ağırlığı belli miktarda toz doldurularak J. Engelsman A.G. model sıkıştırılmış yoğunluk tayini aletine 1250 vuruş yaptırıldı ve toz karışımın hacmi saptandı. Elde edilen değerler aşağıdaki formüle uygulandı. Her formülasyon için 10 ayrı deneme yapılarak toz karışımlarının ortalama sıkıştırılmış yoğunluğu, bu değere ait standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) hesaplandı (94).

$$\text{Sıkıştırılmış yoğunluk} = \frac{\text{Toz ağırlığı (g)}}{\text{Tozun sıkıştırılmış hacmi (ml)}}$$

5.3. Yığın Yoğunluk Tayini

Mezüre belli miktarda toz dolduruldu ve kapladığı hacim tespit edildi. Bu değerler aşağıdaki formüle uygulandı. Her formülasyon için 10 ayrı deneme

yapılarak toz karışımlarının ortalama yığın yoğunluğu, standart sapması (SD) ve relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı (94).

$$\text{Tozun yığın yoğunluğu} = \frac{\text{Toz ağırlığı (g)}}{\text{Toz hacmi (ml)}}$$

5.4. % Sıkışabilme Değeri (Carr indeksi) nin Tayini

Granülenin % sıkışabilme değerinin tayini için yukarıda anlatıldığı şekilde hesaplanan sıkıştırılmış yoğunluğu ve granüle yığın yoğunluğu aşağıda verilen formüle uygulandı (128).

$$\% \text{ Sıkışabilme} = \frac{\text{Sıkıştırılmış toz yoğunluğu} - \text{Tozun yığın yoğunluğu}}{\text{Sıkıştırılmış toz yoğunluğu}} \times 100$$

6. Tenoksikam Üzerinde Yapılan Kontroller

6.1. IR Spektrumu

Tenoksikamın potasyum bromür diskleri hazırlanarak Perkin Elmer 1600 FT-IR Model No.1615 cihazı ile IR spektrumu alındı.

6.2. Tenoksikam Miktar Tayini

Tenoksikamın tabletlerde miktar tayini için UV spektrofotometrik yöntem kullanıldı. Yöntemin güvenilirliğini saptamak üzere analitik yöntem validasyonu çalışması yapıldı.

6.2.1. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Analitik yöntem validasyonu, bir test yönteminin doğru ve kesin bir şekilde sürekli olarak beklenileni gerçekleştirdiğinin kanıtlanmasıdır (69,138). Tenoksikam miktar tayinin validasyonu için, doğrusallık (linearity), kesinlik (precision), doğruluk (accuracy) ve seçicilik (specificity) çalışması yapıldı (59,69,138).

6.2.1.1. Doğrusallık

Bir analitik yöntemin doğrusallığı, deney bulgularının örnek çözeltisi içindeki madde konsantrasyonu ile belli aralıkta olmasıdır (69). Yöntemin doğrusallığı için 20mg tenoksikam hassas olarak tartıldı, 35ml pH 6.8 fosfat tamponu ilave edilerek 15 dakika ultrasonik banyoda bekletildikten sonra pH 6.8 fosfat tamponu ile balon jojede 100 ml ye tamamlandı. Bu çözeltiden 50µl, 100µl, 200µl, 250µl, 300µl, 400µl, 500µl alınarak 10ml lik balon jojede etanol ile hacmine tamamlandı. Hazırlanan çözeltilerin absorbanları spektrofotometrede 368 nm'de pH 6.8 fosfat tamponuna karşı okundu. Konsantrasyonlara karşı gelen absorban değerinin en küçük kareler yöntemi ile hesaplanmasıyla standart eğri çizildi. Regresyon denklemi bulundu ve determinasyon katsayısı (r^2) değeri hesaplandı. Her konsantrasyon için deney 9 kez tekrarlandı.

6.2.1.2. Kesinlik

Bir analitik yöntemin kesinliği, belirlenen çalışma koşullarında hazırlanan aynı örnek çözeltisinden birden fazla seyreltme ile elde edilen bir serinin ölçümleri arasındaki uyumun yakınlığını ifade eder ve standart sapma ve relatif standart sapma (%RSD) değeri ile ifade edilir. Kesinlik tayininde saptanan relatif standart sapma (%RSD) değerinin %2 den küçük olması istenir (69).

Kesinlik tayini için, pH 6.8 fosfat tamponunda tenoksikamın 3 farklı konsantrasyonda (2µg/ml, 4µg /ml, 5µg/ml) çözeltileri hazırlandı. Çözeltilerin absorbanları, spektrofotometrede 368nm dalga boyunda pH 6.8 fosfat tamponuna karşı okundu. Her konsantrasyon değeri için deney, üç gün boyunca 6 kez tekrarlandı. Regresyon denklemi yardımıyla çözeltideki tenoksikam konsantrasyonları ve elde edilen sonuçlardan relatif standart sapma (%RSD) hesaplandı.

6.2.1.3. Doğruluk

Kullanılan analitik yöntemin doğruluğunu saptamak için, pH 6.8 fosfat tamponunda üç farklı konsantrasyonda (80µg/ml, 200µg/ml, 400µg/ml,) tenoksikam içeren çözeltiler hazırlandıktan sonra gerekli seyreltmeler yapılarak çözeltilerin absorbanları spektrofotometrede 368nm dalga boyunda pH 6.8

fosfat tamponuna karşı ölçüldü. Her konsantrasyon için deney altı kez tekrarlandı. Elde edilen sonuçlardan doğru denklemleri yardımıyla, çözeltilerdeki tenoksikam konsantrasyonu hesaplandı. Yöntemin doğruluğu, relatif standart sapma değeri (%RSD) hesaplanarak saptandı.

6.2.1.4. Seçicilik

Tablo 1 ve 2 de verilen formülasyonlarda yer alan yardımcı maddeler için yöntemin seçiciliğini saptamak üzere, en yüksek bağlayıcı madde ve dağıtıcı madde formülasyonları için yardımcı maddeler tartıldı ve tenoksikam ilave edilmeden yöntem 6.2.1.1. deki gibi çalışılarak stok çözeltiler hazırlandı ve seyreltmeler yapıldı. Çözeltilerin absorbansları pH 6.8 fosfat tamponuna karşı 368nm de UV spektrofotometresi ile ölçüldü. Yardımcı maddelerin tenoksikamın absorbans verdiği 368nm de absorbans verip vermediği saptandı.

7. Tabletlerde Yapılan Kontroller

7.1. Ağırlık Sapması Tayini

Her bir formülasyona ait 10 adet tablet tek tek hassas terazide tartıldı. Ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri hesaplandı (56,94).

7.2. Çap-Yükseklik Tayini

Her bir tablet formülasyonu için 10 tablet alınarak kumpas yardımıyla tabletlerin çap ve yükseklikleri ölçüldü. Ortalama çap ve tablet yüksekliği, standart sapmaları (SD) ve relatif standart sapmaları (%RSD) hesaplandı.

7.3. Ufalanabilirlik (friabilite) Tayini

Her bir formülasyon için 20 adet tablet tartılarak Erweka model friabilitöre yerleştirildi. Friabilitör dakikada 25 devir yaptırılarak 4 dakika çalıştırıldı. Tabletler tekrar tartıldı ve % ağırlık kaybı hesaplandı (56,94).

7.4. Sertlik Tayini

Her bir tablet formülasyonu için Vankel VK-200 model sertlik aletine 10 tablet tek tek yerleştirilerek kırıldı. Tabletlerin kırıldığı değerler kp cinsinden okundu ve ortalama sertlik, standart sapması (SD) ve relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı. (56,94)

7.5. Dağılma (dezentegrasyon) Tayini

Her bir tablet formülasyonu için Aymes model dağılma testi aleti ile 6 tabletin dağılma süresi $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ de 1000 ml distile suda tayin edildi. Tabletler ait ortalama dağılma süresi, standart sapması (SD) ve relatif standart sapması (%RSD) hesaplandı (138).

7.6. Tabletlerde Tenoksikam Miktar Tayini

Bu amaçla 10 tablet hassas olarak tartıldı. Havanda iyice toz edildikten sonra bir tablet ağırlığına eşdeğer miktarda (200mg) toz madde hassas olarak tartıldı. 100ml lik balon jojede 35ml pH 6.8 fosfat tamponu ile 15 dakika ultrasonik banyoda bekletildikten sonra pH 6.8 fosfat tamponu ile hacmine tamamlanarak mavi bantlı süzgeç kağıdından süzüldü. Bu çözeltiden 250 μ l alınarak 10ml ye tamamlandı ve absorbans değeri 368nm de pH 6.8 fosfat tamponuna karşı okundu. Standart eğri denklemi kullanılarak tabletteki tenoksikam miktarı hesaplandı. Her bir seri için 6 defa deney tekrarlandı ve sonuçların ortalaması alındı (24).

7.7. Çözünürlük Hızı (dissolüsyon) Tayini

Tabletlerden etkin maddenin çözünme hızı tayini için, BP 2001 tenoksikam tabletleri monografında kayıtlı in vitro çözünme hızı testi için verilen spektrofotometrik yöntem kullanıldı (24). Yöntem, tenoksikamın pH 6.8 fosfat tamponunda verdiği absorbansın 368 nm de spektrofotometrik olarak okunması esasına dayanmaktadır.

Aymes DT 6E model dissolüsyon aletinin tankına 900 ml pH 6.8 fosfat tamponu konuldu ve ısı $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ye getirildi. İçerisine tabletler bırakıldı ve paletin hızı 50 devir/dakika'ya ayarlandı. 5., 10., 15., 20., 30., 45., 60., 90., 120.,

150., 180., 210., 240. dakikalarda paletin üst kenarının 1cm yukarisından ve tank duvarının 1cm uzağından olmak üzere hep aynı noktadan örnekler alındı. Alınan 3ml örnek, 10ml lik balon jodede pH 6.8 fosfat tamponu ile hacmine tamamlandı. Çözeltinin absorbans değerleri, mavi bantlı süzgeç kağıdından süzöldükten sonra spektrofotometrede 368nm de pH 6.8 fosfat tamponuna karşı okundu. Yöntem 6.2.1.1. de anlatıldığı şekilde çizilen standart eğri kullanılarak % serbestleşen etkin madde miktarının zamana karşı grafiğı çizildi.



BULGULAR

1. Kayısı Zambının Saflaştırılmasına Ait Bulgular

Yöntem 1. de anlatıldığı şekilde yapılan kayısı zambının saflaştırma işlemi sonucunda kayısı zambının verimi %70 olarak saptanmıştır.

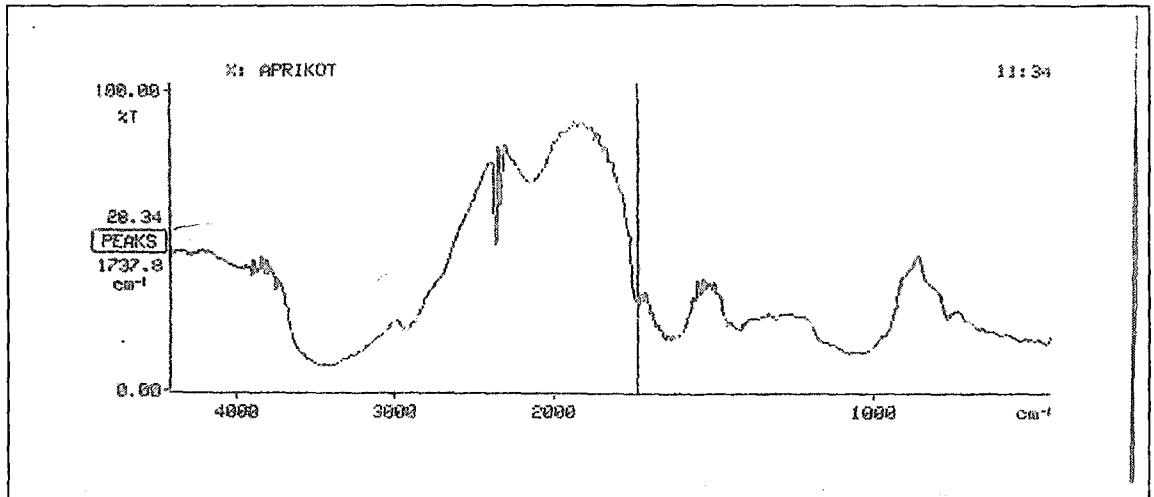
2. Kayısı Zambı Üzerinde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular

2.1. Kayısı Zambının Kimyasal Özelliklerine Ait Bulgular

Yöntem 2.1.de belirtildiği şekilde çalışılarak, kayısı zambının kimyasal özellikleri tayin edilmiştir. Bulgulara göre; kayısı zambının, bakır sülfat çözeltisi, demir III klorürün sülfürik asitteki çözeltisi, derişik sodyum hidroksit çözeltisi, Fehlingh belirteci, iyot çözeltisi, kalsiyum klorür çözeltisi, seyreltik sülfürik asit çözeltisi ve metilen mavisi çözeltisi ile reaksiyon vermediği, ancak kurşun asetat çözeltisi ve aseton ile reaksiyona girerek beyaz renkte jelatinimsi çökelti oluşturduğu tespit edilmiştir. Ayrıca kayısı zambı derişik sodyum hidroksit çözeltisi ile renk reaksiyonu vermezken, soğuma esnasında zamb çözeltisinin kıvamının arttığı gözlenmiştir.

2.2. IR Spekturumuna Ait Bulgular

Kayısı zambının potasyum bromür diskleri ile hazırlanarak elde edilen IR spektrumu Şekil 2 de görölmektedir.



Şekil 2. Kayısı zambının IR spektrumu

2.3. Viskozite Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 2.3. de belirtildiği şekilde çalışılarak elde edilen kayısı zamkının farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerinin viskozitelerine ait bulgular Tablo 3 de verilmiştir.

Tablo 3. Kayısı zamkının farklı konsantrasyonlardaki çözeltilerinin viskozite değerleri (n=3)

Konsantrasyon (a/h)	Viskozite (cps)	SD (±)	RSD (%)
%2.5	24.4	0.125	0.512
%5	45.5	0.309	0.679
%7.5	63	0.163	0.259

2.4. pH Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 2.4. de anlatıldığı şekilde yapılan çalışma sonucunda kayısı zamkı çözeltilisinin pH sı 5.0 olarak saptandı.

2.5. Gerçek Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 2.5. de belirtildiği şekilde yapılan çalışmada kayısı zamkının gerçek yoğunluğu 1.377 ± 0.006 g/ml (%RSD = 0.436) olarak tespit edildi (n=3).

2.6. Yağ Miktar Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 2.6. da anlatıldığı şekilde yapılan çalışma sonucunda kayısı zamkından elde edilen yağ miktarı % 0.0 olarak saptandı.

3. Nemli Granülasyon Yöntemi İle Hazırlanan Granülelerde Yapılan Kontrollere Ait Bulgular

3.1. Akış Özellikleri Tayinine Ait Bulgular

3.1.1. Akış Hızı Tayini

Yöntem 4.1.1. de belirtildiği şekilde yapılan granüle akış hızı tayini sonuçları Tablo 4 de gösterilmiştir.

Tablo 4. Kaydırıcı madde içermeyen ve kaydırıcı madde (magnezyum stearat) ilavesi ile hazırlanan granülelerde yapılan akış hızı tayinine ait ortalama akış süresi (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=3).

FORMÜLASYON	x (saniye)	SD (±)	RSD (%)	x* (saniye)	SD * (±)	RSD* (%)
A ₁	1.2	0.047	3.917	1.1	0.047	4.273
A ₂	1.2	0.094	7.833	1.1	0.047	4.273
A ₃	1.2	0.047	3.917	1.0	0.0	0.0
A ₄	1.2	0.047	3.917	1.0	0.0	0.0
B ₁	1.1	0.0	0.0	1.0	0.047	4.700
B ₂	1.1	0.047	4.273	1.0	0.0	0.0
B ₃	1.2	0.0	0.0	1.0	0.094	9.400
B ₄	1.1	0.047	4.273	1.0	0.047	4.700
C ₁	1.4	0.047	3.357	1.2	0.0	0.0
C ₂	1.2	0.047	3.917	1.1	0.047	4.273
C ₃	1.2	0.094	7.833	1.0	0.0	0.0
C ₄	1.2	0.0	0.0	1.0	0.047	4.700

* % 1 oranında kaydırıcı madde (magnezyum stearat) ilavesi ile hazırlanan granüller

3.1.2. Yiğın Açısı Tayini

Yöntem 4.1.2. de belirtildiği şekilde yapılan granüle yiğın açısı tayini sonuçları Tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo 5. Kaydırıcı madde içermeyen ve kaydırıcı madde ilavesi ile hazırlanan granülerde yapılan yiğın açısı tayinine ait ortalama yiğın açısı (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	x (derece)	SD (±)	RSD (%)	x* (derece)	SD* (±)	RSD* (%)
A ₁	25.0	0.988	3.952	25.4	0.950	3.740
A ₂	26.3	0.915	3.479	25.3	0.740	2.925
A ₃	25.1	0.907	3.614	25.3	0.755	2.984
A ₄	26.1	0.610	2.337	25.4	0.777	3.059
B ₁	26.1	1.036	3.969	25.8	0.963	3.733
B ₂	25.8	1.132	4.388	25.6	0.813	3.176
B ₃	25.5	1.058	4.149	25.1	0.194	0.773
B ₄	25.6	0.749	2.926	25.5	0.772	3.027
C ₁	28.2	1.006	3.567	25.5	0.887	3.478
C ₂	25.5	0.887	3.478	25.3	0.643	2.542
C ₃	26.2	0.664	2.534	25.8	0.963	3.733
C ₄	25.3	0.871	3.443	25.9	0.813	3.139

* Kaydırıcı madde (magnezyum stearat) ilavesi ile hazırlanan granüler

3.2. Gerçek Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 4.2. de belirtildiği şekilde yapılan granülerin gerçek yoğunluk tayinine ait sonuçlar Tablo 6 da gösterilmiştir.

3.4. Yiğın Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 4.4. de belirtildiği şekilde yapılan granüle yiğın yoğunluk tayini sonuçları Tablo 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8. Granülelerde yapılan yiğın yoğunluk tayini sonuçlarına ait granülenin ortalama yiğın yoğunluğu (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	x (g/ml)	SD (±)	RSD (%)
A ₁	0.638	0.004	0.627
A ₂	0.621	0.003	0.483
A ₃	0.640	0.003	0.469
A ₄	0.632	0.0	0.0
B ₁	0.655	0.005	0.763
B ₂	0.650	0.0	0.0
B ₃	0.650	0.0	0.0
B ₄	0.653	0.0	0.0
C ₁	0.558	0.003	0.538
C ₂	0.655	0.004	0.611
C ₃	0.592	0.005	0.845
C ₄	0.630	0.0	0.0

3.5. % Sıkışabilme Değeri (Carr indeksi) nin Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 4.5. de belirtildiği şekilde yapılan granüle % sıkışabilme değerinin tayinine ait sonuçlar Tablo 9 da gösterilmiştir.

Tablo 9. Granülelerde yapılan % sıkışabilme değerinin tayinine ait sonuçlar

FORMÜLASYON	(%) sıkışabilme
A ₁	12.721
A ₂	12.043
A ₃	11.628
A ₄	12.288
B ₁	11.482
B ₂	11.329
B ₃	11.582
B ₄	11.249
C ₁	12.625
C ₂	12.418
C ₃	12.714
C ₄	13.332

3.6. Porozite Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 4.6. da belirtildiği şekilde yapılan granüle porozite tayinine ait sonuçlar Tablo 10 da verilmiştir.

Tablo 10. Granülelerde yapılan porozite tayini değerleri

FORMÜLASYON	(%) porozite
A ₁	56.114
A ₂	57.786
A ₃	56.333
A ₄	56.881
B ₁	54.732
B ₂	55.683
B ₃	55.225
B ₄	54.782
C ₁	61.441
C ₂	54.726
C ₃	59.130
C ₄	56.330

4. Doğrudan Sıkıştırma Yönteminde Kullanılan Toz Karışımında Yapılan Kontrollere Ait Bulgular

4.1. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 5.1. de belirtildiği şekilde toz karışımında yapılan ağırlık sapması tayinine ait sonuçlar Tablo 11 de verilmiştir.

Tablo 11. Doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılan toz karışımlarında yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık sapması (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	x (mg)	SD (±)	RSD (%)
D ₁	14.763	0.042	0.284
D ₂	14.708	0.058	0.394
D ₃	14.698	0.062	0.422
E ₁	14.498	0.077	0.531
E ₂	14.330	0.076	0.530
E ₃	14.211	0.059	0.415
F ₁	14.766	0.087	0.589
F ₂	14.711	0.080	0.544
F ₃	14.699	0.052	0.354
G ₁	14.519	0.076	0.523
G ₂	14.249	0.054	0.379
G ₃	13.991	0.065	0.465

4.2. Sıkıştırılmış Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 5.2. de belirtildiği şekilde toz karışımında yapılan sıkıştırılmış yoğunluk tayinine ait sonuçlar Tablo 12 de verilmiştir.

Tablo 12. Doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılan toz karışımlarında yapılan sıkıştırılmış yoğunluk tayinine ait ortalama sıkıştırılmış yoğunluk (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	x (g/ml)	SD (±)	RSD (%)
D ₁	0.884	0.022	2.489
D ₂	0.910	0.013	1.429
D ₃	0.884	0.010	1.131
E ₁	0.902	0.015	1.663
E ₂	0.909	0.016	1.760
E ₃	0.910	0.024	2.637
F ₁	0.878	0.010	1.139
F ₂	0.916	0.018	1.965
F ₃	0.892	0.014	1.570
G ₁	0.901	0.014	1.554
G ₂	0.908	0.020	2.203
G ₃	0.894	0.012	1.342

4.3. Yığın Yoğunluk Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 5.3. de belirtildiği şekilde toz karışımında yapılan yığın yoğunluk tayinine ait sonuçlar Tablo 13 de verilmiştir.

Tablo 13. Doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılan toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk tayinine ait ortalama yığın yoğunluk (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon	x (g/ml)	SD (±)	RSD (%)
D ₁	0.728	0.007	0.962
D ₂	0.730	0.008	1.096
D ₃	0.720	0.009	1.250
E ₁	0.727	0.007	0.963
E ₂	0.720	0.008	1.111
E ₃	0.717	0.008	1.116
F ₁	0.730	0.008	1.096
F ₂	0.734	0.009	1.226
F ₃	0.725	0.007	0.966
G ₁	0.718	0.008	1.114
G ₂	0.726	0.009	1.240
G ₃	0.738	0.010	1.355

4.4. % Sıkışabilme Değeri (Carr indeksi) nin Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 5.4. de belirtildiği şekilde toz karışımında yapılan % sıkışabilme değerinin tayinine ait sonuçlar Tablo 14 de verilmiştir. (n=10)

Tablo 14. Doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılan toz karışımlarında yapılan % sıkışabilme değerinin tayinine ait sonuçlar (n=10)

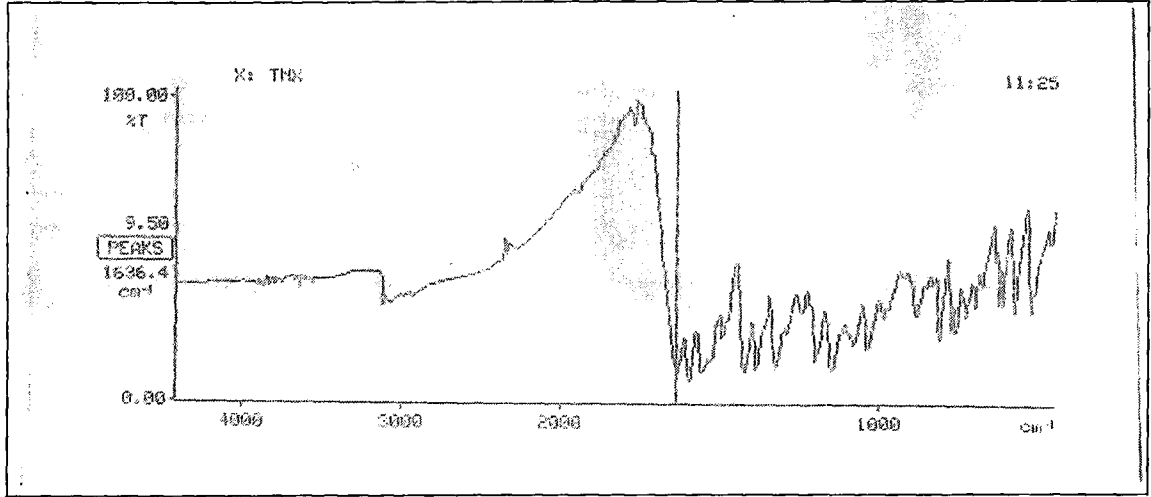
FORMÜLASYON	(%) Sıkışabilme
D ₁	20.088
D ₂	19.692
D ₃	12.530
E ₁	19.401
E ₂	20.780
E ₃	21.209
F ₁	15.820
F ₂	19.606
F ₃	18.946
G ₁	17.943
G ₂	20.395
G ₃	20.644

5. Tenoksikam Üzerinde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular

5.1. IR Spektrumu

Tenoksikamın potasyum bromür diskleri ile hazırlanarak elde edilen IR spektrumu Şekil 3 de görülmektedir. Bu IR spektrumunda;

- 3090.5 cm⁻¹: N-H ve O-H gerilme bandı
- 1636.4, 1597.5, 1558 cm⁻¹: Amid -C = O, C= N- gerilme bantları
- 1427.2 cm⁻¹: Heterosiklik halkanın gerilme bandı
- 1387.9 cm⁻¹: -CH₃ deformasyon bandı
- 1201.6 cm⁻¹: -O-H gerilme bandı
- 1151.5 cm⁻¹ : C-O gerilme bandı görülmektedir.



Şekil 3. Tenoksikamın IR spektrumu

5.2. Tenoksikamın Miktar Tayinine Ait Bulgular

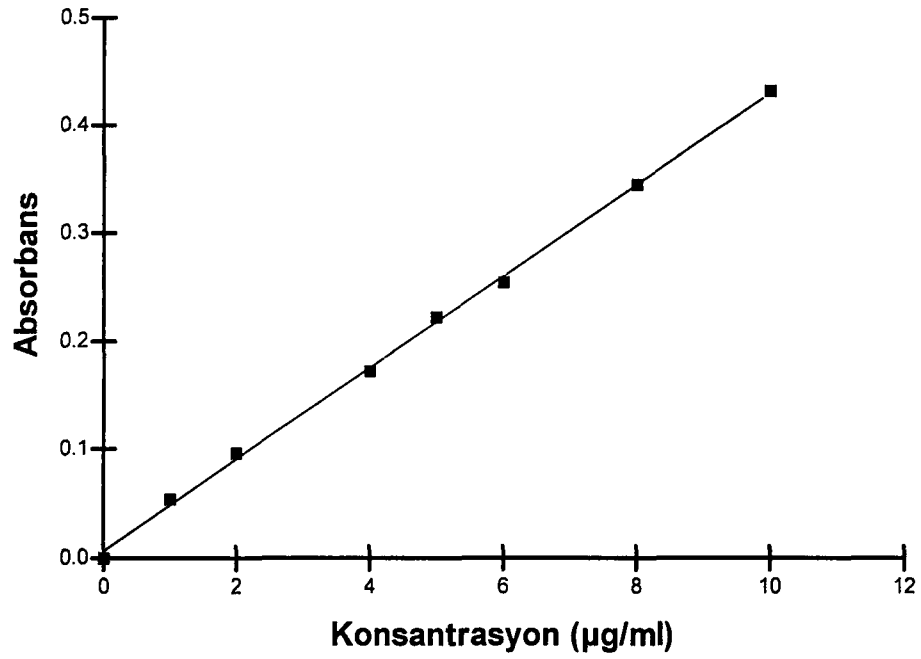
5.2.1. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonuna ait Bulgular

5.2.1.1. Doğrusallık

Yöntem 6.2.1.1. de anlatıldığı şekilde çalışılarak elde edilen tenoksikamın standart eğrisi Şekil 4 de görülmektedir. Bu eğrinin hazırlanmasında kullanılan ortalama absorbans ($\bar{x}$), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri Tablo 15 de verilmiştir.

Tablo 15. Tenoksikamın UV spektrofotometrik yöntemi ile elde edilen standart eğrisine ait absorbans değerleri (n=9)

Konsantrasyon ($\mu\text{g/ml}$)	$\bar{x}$ (Absorbans)	SD ($\pm$)	RSD (%)
1	0.054	0.001	1.852
2	0.096	0.001	1.053
4	0.172	0.002	1.163
5	0.222	0.002	0.901
6	0.254	0.003	1.181
8	0.344	0.003	0.872
10	0.431	0.002	0.464



Şekil 4. Tenoksikamın UV spektrofotometrik yöntemine ait standart eğrisi

Bu doğrunun denklemleri, korelasyon katsayısı ve determinasyon katsayısı aşağıdadır.

$$y = 0.041741784x + 0.010042253$$

$$r = 0.9995$$

$$r^2 = 0.9990$$

x : Konsantrasyon (µg/ml)

y : Absorbans

r : Korelasyon katsayısı

r^2 : Determinasyon katsayısı

5.2.1.2. Kesinlik

Yöntem 6.2.1.2. de açıklandığı gibi çalışılarak hazırlanan çözeltilerin konsantrasyonları hesaplandı ve 3 gün boyunca yapılan 6 farklı değerlerin relatif standart sapması (%RSD) %1.24 olarak saptandı.

5.2.1.3. Doğruluk

Yöntem 6.2.1.3. de anlatıldığı şekilde çalışılarak tablet formülasyonlarında tenoksikam miktar tayini için yöntemin doğruluğu saptandı. Her formülasyon için yöntemin doğruluğu geri kazanma değeri (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri Tablo 16 da verilmiştir.

Tablo 16. Tenoksikam miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin doğruluğuna ait bulgular. (n=6)

Konsantrasyon (µg/ml)	Geri kazanma (%)	SD (±)	RSD (%)
400	99.025	0.895	0.904
200	99.478	1.012	1.017
80	99.695	1.497	1.501

5.2.1.4. Seçicilik

Yöntem 6.1.2.4. de belirtildiği şekilde yapılan çalışmalar sonucunda formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddelerin tenoksikamın maksimum absorbands gösterdiği dalga boyunda (368nm) absorbands vermediği saptandı.

6. Tabletlerde Yapılan Kontrollere Ait Bulgular

6.1. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular

Hazırlanan tabletlerde yöntem 7.1. de belirtildiği şekilde yapılan ağırlık sapması tayinine ait sonuçlar Tablo 17 ve 18 de verilmiştir.

Tablo 17. Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granülelerle basılan tabletlerde ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)								
	1000			1500			2000		
	x (mg)	SD (±)	RSD (%)	x (mg)	SD (±)	RSD (%)	x (mg)	SD (±)	RSD (%)
A ₁	199.7	0.293	0.147	199.4	0.214	0.107	199.5	0.136	0.068
A ₂	199.4	0.286	0.143	199.5	0.338	0.169	199.3	0.102	0.051
A ₃	199.3	0.174	0.087	199.6	0.432	0.216	199.4	0.256	0.128
A ₄	199.2	0.110	0.055	199.5	0.214	0.107	199.7	0.141	0.071
B ₁	199.8	0.164	0.082	199.7	0.369	0.185	199.6	0.203	0.102
B ₂	199.5	0.242	0.121	199.7	0.215	0.108	199.7	0.141	0.071
B ₃	199.6	0.365	0.183	199.8	0.236	0.118	199.6	0.160	0.080
B ₄	199.5	0.242	0.121	199.7	0.195	0.098	199.5	0.205	0.103
C ₁	199.5	0.326	0.163	199.8	0.206	0.103	199.3	0.261	0.131
C ₂	199.3	0.172	0.086	199.4	0.172	0.086	199.6	0.233	0.117
C ₃	199.4	0.147	0.074	199.7	0.172	0.086	199.3	0.224	0.112
C ₄	199.5	0.181	0.091	199.4	0.291	0.110	199.4	0.228	0.114

Tablo 18. Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)								
	1000			1500			2000		
	x (mg)	SD (±)	RSD (%)	x (mg)	SD (±)	RSD (%)	x (mg)	SD (±)	RSD (%)
D ₁	199.7	0.162	0.081	199.3	0.179	0.090	199.6	0.363	0.182
D ₂	199.5	0.179	0.090	199.2	0.458	0.230	199.3	0.185	0.093
D ₃	199.7	0.162	0.081	199.8	0.157	0.079	199.6	0.214	0.107
E ₁	199.5	0.156	0.078	199.7	0.264	0.132	199.7	0.276	0.138
E ₂	199.6	0.204	0.102	199.6	0.143	0.072	199.7	0.215	0.108
E ₃	199.8	0.201	0.101	199.8	0.245	0.123	199.7	0.156	0.078
F ₁	199.7	0.179	0.090	199.6	0.142	0.071	199.6	0.148	0.074
F ₂	199.7	0.109	0.055	199.5	0.126	0.063	199.8	0.215	0.108
F ₃	199.3	0.297	0.140	199.6	0.112	0.056	199.4	0.210	0.105
G ₁	199.7	0.286	0.143	199.5	0.141	0.071	199.8	0.293	0.147
G ₂	199.4	0.102	0.051	199.7	0.136	0.068	199.6	0.253	0.127
G ₃	199.6	0.307	0.154	199.5	0.279	0.140	199.7	0.189	0.095

6.2. Tabletlerde Çap-yükseklik Tayinine Ait Bulgular

Hazırlanan tabletlerde yöntem 7.2. de belirtildiği şekilde yapılan çap-yükseklik tayinine ait sonuçlar Tablo 19 ve 20 de verilmiştir.

Tablo 19. Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granüllerle basılan tabletlerde çap ve yükseklik tayinine ait ortalama çap ve tablet yüksekliği (x) ile bu değerlere ait standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON		BASIM KUVVETİ (psi)														
		1000					1500					2000				
		Tablet çapı			Tablet yüksekliği			Tablet çapı			Tablet yüksekliği			Tablet çapı		
	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)
A ₁	0.795	0.0	0.0	0.289	0.0023	0.796	0.795	0.0002	0.0252	0.283	0.0024	0.848	0.795	0.0	0.0	0.276
A ₂	0.795	0.0	0.0	0.289	0.0020	0.692	0.795	0.0	0.0	0.282	0.0023	0.816	0.795	0.0002	0.0252	0.277
A ₃	0.795	0.0	0.0	0.289	0.0023	0.796	0.795	0.0	0.0	0.280	0.0015	0.536	0.795	0.0	0.0	0.276
A ₄	0.795	0.0	0.0	0.288	0.0024	0.833	0.795	0.0	0.0	0.280	0.0	0.0	0.795	0.0	0.0	0.277
B ₁	0.795	0.0	0.0	0.286	0.0020	0.699	0.795	0.0	0.0	0.278	0.0033	1.187	0.795	0.0002	0.0252	0.275
B ₂	0.795	0.0	0.0	0.283	0.0025	0.883	0.795	0.0	0.0	0.279	0.0023	0.824	0.795	0.0	0.0	0.276
B ₃	0.795	0.0	0.0	0.286	0.0020	0.699	0.795	0.0002	0.0252	0.280	0.0020	0.714	0.795	0.0	0.0	0.274
B ₄	0.795	0.0	0.0	0.288	0.0025	0.868	0.795	0.0	0.0	0.280	0.0015	0.536	0.795	0.0	0.0	0.275
C ₁	0.795	0.0	0.0	0.289	0.0020	0.692	0.795	0.0	0.0	0.283	0.0025	0.883	0.795	0.0	0.0	0.279
C ₂	0.795	0.0	0.0	0.285	0.0022	0.772	0.795	0.0	0.0	0.280	0.0027	0.964	0.795	0.0	0.0	0.278
C ₃	0.795	0.0	0.0	0.286	0.0030	1.049	0.795	0.0002	0.0252	0.280	0.0	0.0	0.795	0.0	0.0	0.278
C ₄	0.795	0.0	0.0	0.287	0.0023	0.801	0.795	0.0002	0.0252	0.278	0.0025	0.899	0.795	0.0	0.0	0.275

Tablo 20. Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde yapılan çap ve yükseklik tayinine ait ortalama çap ve tablet yüksekliği (x) ile bu değerlere ait standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)																																											
	1000									1500									2000																									
	Tablet çapı			Tablet yüksekliği			Tablet çapı			Tablet yüksekliği			Tablet çapı			Tablet yüksekliği			Tablet çapı			Tablet yüksekliği																						
	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)	x (mm)	SD (±)	RSD (%)																				
D ₁	0.795	0.0002	0.0252	0.241	0.0023	0.954	0.795	0.0	0.0	0.234	0.0027	1.154	0.795	0.0	0.0	0.228	0.0020	0.877	D ₂	0.795	0.0002	0.0252	0.244	0.0015	0.615	0.795	0.0	0.0	0.236	0.0020	0.847	0.795	0.0	0.0	0.231	0.0025	1.059							
D ₃	0.795	0.0	0.0	0.247	0.0025	1.012	0.795	0.0	0.0	0.238	0.0030	1.261	0.795	0.0	0.0	0.234	0.0032	1.368	E ₁	0.795	0.0	0.0	0.239	0.0023	0.962	0.795	0.0	0.0	0.232	0.0023	0.991	0.795	0.0	0.0	0.226	0.0030	1.327							
E ₂	0.795	0.0002	0.0252	0.242	0.0032	1.322	0.795	0.0	0.0	0.234	0.0020	0.855	0.795	0.0	0.0	0.229	0.0032	1.397	E ₃	0.795	0.0	0.0	0.245	0.0015	0.612	0.795	0.0	0.0	0.236	0.0020	0.851	0.795	0.0	0.0	0.232	0.0023	0.991							
F ₁	0.795	0.0	0.0	0.242	0.0025	1.033	0.795	0.0002	0.0252	0.232	0.0025	1.0078	0.795	0.0	0.0	0.226	0.0027	1.195	F ₂	0.795	0.0	0.0	0.244	0.0020	0.820	0.795	0.0	0.0	0.238	0.0025	1.050	0.795	0.0002	0.0252	0.232	0.0025	1.078							
F ₃	0.795	0.0	0.0	0.250	0.0	0.0	0.795	0.0	0.0	0.244	0.0023	0.943	0.795	0.0	0.0	0.236	0.0022	0.932	G ₁	0.795	0.0	0.0	0.240	0.0025	1.050	0.795	0.0002	0.0252	0.225	0.0015	0.652	G ₂	0.795	0.0	0.0	0.242	0.0024	1.008	0.795	0.0	0.0	0.230	0.0023	1.013
G ₃	0.795	0.0002	0.0252	0.245	0.0023	0.970	0.795	0.0	0.0	0.235	0.0022	0.957	0.795	0.0	0.0	0.234	0.0028	1.267																										

6.3. % Ufalanabilirlik (friabilite) Tayinine Ait Bulgular

Hazırlanan tabletlerde yöntem 7.3. de belirtildiği şekilde yapılan ufalanabilirlik tayinine ait sonuçlar Tablo 21 ve 22 de verilmiştir.

Tablo 21. Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granülelerle basılan tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)		
	1000	1500	2000
	Ufalanabilirlik (%)	Ufalanabilirlik (%)	Ufalanabilirlik (%)
A ₁	0.337	0.344	26.941
A ₂	0.380	0.531	25.970
A ₃	0.272	0.229	5.750
A ₄	0.258	0.158	0.961
B ₁	0.251	0.194	1.258
B ₂	0.229	0.272	0.995
B ₃	0.251	0.129	0.372
B ₄	0.100	0.215	0.193
C ₁	0.265	0.229	26.897
C ₂	0.351	0.187	27.078
C ₃	0.265	0.229	6.571
C ₄	0.418	0.302	0.502

Tablo 22. Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)		
	1000	1500	2000
	Ufalanabilirlik (%)	Ufalanabilirlik (%)	Ufalanabilirlik (%)
D ₁	0.186	0.165	0.172
D ₂	0.186	0.157	0.150
D ₃	0.243	0.200	0.186
E ₁	0.151	0.093	0.128
E ₂	0.199	0.093	0.121
E ₃	0.121	0.078	0.136
F ₁	0.193	0.121	0.136
F ₂	0.178	0.121	0.065
F ₃	0.171	0.136	0.121
G ₁	0.086	0.079	0.128
G ₂	0.050	0.085	0.100
G ₃	0.128	0.043	0.071

6.4. Sertlik Tayinine Ait Bulgular

Hazırlanan tabletlerde yöntem 7.4. de belirtildiği şekilde yapılan sertlik tayinine ait sonuçlar Tablo 23 ve 24 de verilmiştir.

Tablo 23. Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granüllerle basılan tabletlerde yapılan sertlik tayinine ait ortalama sertlik (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)								
	1000			1500			2000		
	x (kp)	SD (±)	RSD (%)	x (kp)	SD (±)	RSD (%)	x (kp)	SD (±)	RSD (%)
A ₁	6.680	0.783	11.722	8.640	0.393	4.549	4.433	0.220	4.963
A ₂	7.050	0.538	7.631	8.600	1.358	15.791	5.400	0.816	15.111
A ₃	7.083	0.997	14.076	9.167	0.991	10.811	5.700	0.639	11.211
A ₄	7.233	0.464	6.415	9.067	1.206	13.301	7.783	0.512	6.578
B ₁	6.583	0.731	11.104	8.167	0.704	8.620	4.933	1.390	28.178
B ₂	6.730	0.888	13.195	7.771	0.652	8.390	6.850	1.151	16.803
B ₃	6.771	0.528	7.798	8.338	1.347	16.155	8.433	1.013	12.012
B ₄	7.500	0.785	10.467	8.171	0.717	8.775	8.750	1.265	14.457
C ₁	6.933	0.842	12.145	9.217	0.389	4.220	4.250	0.822	19.341
C ₂	5.214	0.656	12.582	5.588	1.304	23.336	3.333	0.699	20.972
C ₃	6.357	0.648	10.193	8.413	0.437	5.194	5.567	0.799	14.352
C ₄	5.171	0.480	9.283	7.033	0.782	11.119	5.167	1.228	23.766

Tablo 24. Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde yapılan sertlik tayinine ait ortalama sertlik (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=10)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)								
	1000			1500			2000		
	x (kp)	SD (±)	RSD (%)	x (kp)	SD (±)	RSD (%)	x (kp)	SD (±)	RSD (%)
D ₁	5.583	0.157	2.812	7.167	0.386	5.386	8.350	0.198	2.371
D ₂	5.850	0.250	4.274	7.483	0.291	3.889	8.029	0.575	7.162
D ₃	5.950	0.206	3.462	7.417	0.338	4.557	8.683	0.549	6.333
E ₁	4.875	0.228	4.677	6.417	0.546	8.509	7.683	0.254	3.306
E ₂	5.617	0.587	10.450	7.300	0.355	4.863	8.350	0.373	4.467
E ₃	5.383	0.297	5.517	6.967	0.427	6.129	8.067	0.464	5.752
F ₁	4.050	0.359	8.864	5.350	0.243	4.542	6.783	0.414	6.103
F ₂	4.117	0.121	2.939	5.160	0.372	7.209	6.417	0.254	3.958
F ₃	3.333	0.170	5.101	5.100	0.337	6.608	6.633	0.314	4.734
G ₁	6.167	0.579	9.389	8.050	0.594	7.379	8.983	0.495	5.510
G ₂	7.250	0.492	6.786	9.317	0.434	4.658	10.417	0.267	2.563
G ₃	8.717	0.313	3.591	10.383	0.426	4.103	11.800	0.698	5.915

6.5. Dağılma (dezentegrasyon) Tayinine Ait Bulgular

Hazırlanan tabletlerde yöntem 7.5. de belirtildiği şekilde yapılan dağılma tayinine ait sonuçlar Tablo 25 ve 26 da verilmiştir.

Tablo 25. Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granüllerle basılan tabletlerde dağılma tayinine ait ortalama dağılma süresi (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=6)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)								
	1000			1500			2000		
	x (sn)	SD (±)	RSD (%)	x (sn)	SD (±)	RSD (%)	x (sn)	SD (±)	RSD (%)
A ₁	256	3.399	1.328	262	8.179	3.122	264	7.318	2.772
A ₂	258	2.357	0.914	268	5.437	2.029	272	4.320	1.588
A ₃	260	7.789	3.116	272	8.498	3.244	276	6.128	2.220
A ₄	276	5.354	1.940	308	5.558	1.805	311	7.874	2.532
B ₁	277	4.714	2.077	280	8.165	2.916	287	4.714	1.643
B ₂	292	6.236	2.136	312	8.498	2.724	313	4.410	1.409
B ₃	300	8.165	2.722	302	10.274	3.402	318	2.357	0.741
B ₄	303	4.714	1.556	310	7.071	2.281	335	4.082	1.219
C ₁	321	8.498	2.724	322	6.236	1.937	317	4.714	1.487
C ₂	312	4.082	1.296	315	6.236	1.999	310	8.165	2.634
C ₃	368	6.236	1.695	370	8.165	2.207	380	8.576	2.257
C ₄	417	11.585	2.778	420	8.165	1.944	429	6.976	1.626

Tablo 26. Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağılma tayinine ait ortalama dağılma süresi (x), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=6)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)								
	1000			1500			2000		
	x (sn)	SD (±)	RSD (%)	x (sn)	SD (±)	RSD (%)	x (sn)	SD (±)	RSD (%)
D ₁	1400	56.569	4.041	1460	56.568	3.875	1980	48.990	2.474
D ₂	980	28.284	2.886	1140	48.990	4.297	1420	28.284	1.992
D ₃	880	28.284	3.214	940	28.284	3.009	1020	0.0	0.0
E ₁	43	0.816	1.898	46	0.816	1.774	52	1.247	2.398
E ₂	13	0.745	5.731	15	0.687	4.580	17	0.898	5.282
E ₃	12	0.816	6.800	14	0.471	2.979	15	0.816	5.440
F ₁	700	74.833	10.690	780	48.990	6.281	1140	48.990	4.297
F ₂	640	28.284	4.419	750	30.000	4.000	950	22.361	2.354
F ₃	620	28.284	4.562	730	22.361	3.063	930	30.000	3.226
G ₁	1790	22.361	1.249	2040	84.853	4.159	2660	28.284	1.063
G ₂	1300	44.721	3.440	1900	44.721	2.354	2600	56.568	2.176
G ₃	1100	28.284	2.571	1540	28.284	1.837	2140	74.833	3.497

6.6. Tabletlerde Tenoksikam Miktar Tayinine Ait Bulgular

Hazırlanan tabletlerde yöntem 7.6. da belirtildiği şekilde yapılan dağılma tayinine ait sonuçlar Tablo 27 ve 28 de verilmiştir.

6.7. Çözünürlük hızı (dissolüsyon) Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 7.7. de belirtildiği şekilde yapılan tenoksikamın çözünürlük hızı tayinine ait sonuçlar Tablo 29-40 da, çözünürlük hızı profilleri Şekil 5-16 da verilmiştir.

Tablo 27. Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granüllerle basılan tabletlerde ortalama tenoksikam miktarı (x) ve yüzdesi (%miktar) ile bu değerlere ait standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=6)

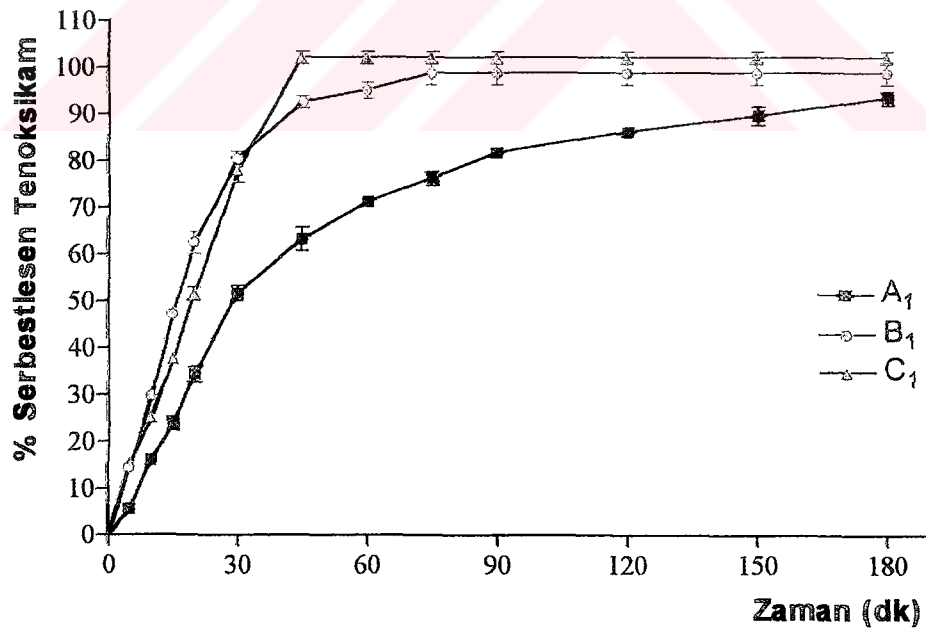
FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)														
	1000					1500					2000				
	x (mg)	SD (±)	RSD (%)	% miktar	SD (±)	RSD (%)	x (mg)	SD (±)	RSD (%)	% miktar	SD (±)	RSD (%)	% miktar	SD (±)	RSD (%)
A ₁	19.055	0.083	0.436	95.275	0.413	0.433	19.501	0.179	0.918	97.505	0.894	0.917	19.782	0.088	0.445
A ₂	19.825	0.054	0.272	99.124	0.269	0.271	19.630	0.119	0.606	98.148	0.594	0.605	19.398	0.039	0.201
A ₃	19.778	0.138	0.698	98.889	0.691	0.699	19.490	0.140	0.718	97.450	0.701	0.719	19.824	0.052	0.262
A ₄	19.842	0.060	0.302	101.625	0.180	0.177	21.098	0.081	0.384	105.490	0.403	0.382	20.325	0.036	0.177
B ₁	19.745	0.058	0.294	98.723	0.291	0.295	20.187	0.027	0.134	100.935	0.134	0.133	20.035	0.024	0.120
B ₂	20.115	0.013	0.065	100.573	0.066	0.066	19.842	0.136	0.685	99.210	0.682	0.687	20.125	0.031	0.154
B ₃	20.253	0.021	0.104	101.265	0.104	0.103	20.186	0.012	0.059	100.930	0.062	0.061	20.119	0.022	0.109
B ₄	19.912	0.045	0.226	99.558	0.224	0.225	19.983	0.012	0.060	99.915	0.062	0.062	19.928	0.019	0.095
C ₁	20.190	0.017	0.084	100.950	0.083	0.082	19.048	0.006	0.031	95.240	0.031	0.033	20.824	0.018	0.086
C ₂	21.263	0.052	0.245	106.315	0.260	0.245	20.035	0.016	0.080	100.173	0.080	0.080	20.187	0.014	0.069
C ₃	20.324	0.026	0.128	101.620	0.129	0.127	21.262	0.048	0.226	106.310	0.241	0.227	18.711	0.040	0.214
C ₄	18.907	0.037	0.196	94.535	0.187	0.198	19.775	0.012	0.061	98.875	0.062	0.063	19.470	0.057	0.293

Tablo 28. Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ortalama tenoksikam miktarı (x) ve yüzdesi (%miktar) ile bu değerlere ait standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=6)

FORMÜLASYON	BASIM KUVVETİ (psi)														
	1000					1500					2000				
	x (mg)	SD (±)	RSD (%)	% miktar	SD (±)	RSD (%)	x (mg)	SD (±)	RSD (%)	% miktar	SD (±)	RSD (%)	x (mg)	SD (±)	RSD (%)
D ₁	19.782	0.028	0.142	98.908	0.138	0.140	19.539	0.050	0.256	97.695	0.250	0.256	19.928	0.020	0.100
D ₂	19.664	0.021	0.107	98.228	0.013	0.013	19.514	0.084	0.430	97.570	0.420	0.430	19.491	0.028	0.142
D ₃	19.346	0.066	0.341	96.730	0.330	0.341	19.775	0.068	0.344	98.875	0.340	0.344	19.852	0.056	0.282
E ₁	19.814	0.061	0.308	99.570	0.195	0.196	19.751	0.108	0.547	98.753	0.538	0.545	19.248	0.014	0.071
E ₂	19.931	0.027	0.135	99.653	0.137	0.137	19.539	0.089	0.455	97.695	0.445	0.455	19.335	0.076	0.393
E ₃	19.457	0.069	0.355	97.285	0.345	0.355	19.692	0.207	1.051	98.460	1.035	1.051	19.953	0.032	0.160
F ₁	19.777	0.085	0.430	98.885	0.425	0.430	19.557	0.076	0.389	97.785	0.380	0.389	19.913	0.021	0.106
F ₂	19.901	0.042	0.211	99.507	0.211	0.212	19.643	0.045	0.229	98.215	0.225	0.229	19.507	0.105	0.536
F ₃	19.396	0.055	0.284	96.980	0.275	0.284	19.952	0.013	0.065	99.763	0.083	0.083	19.442	0.047	0.242
G ₁	19.960	0.014	0.070	99.800	0.072	0.072	19.298	0.047	0.244	96.490	0.235	0.244	19.657	0.116	0.590
G ₂	19.719	0.039	0.198	98.595	0.195	0.198	19.973	0.015	0.075	99.865	0.076	0.076	19.395	0.108	0.557
G ₃	19.817	0.055	0.284	96.980	0.275	0.284	19.409	0.066	0.340	97.045	0.330	0.340	19.538	0.103	0.527

Tablo 29. %0.5 oranında bağlayıcı içeren ve 1000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

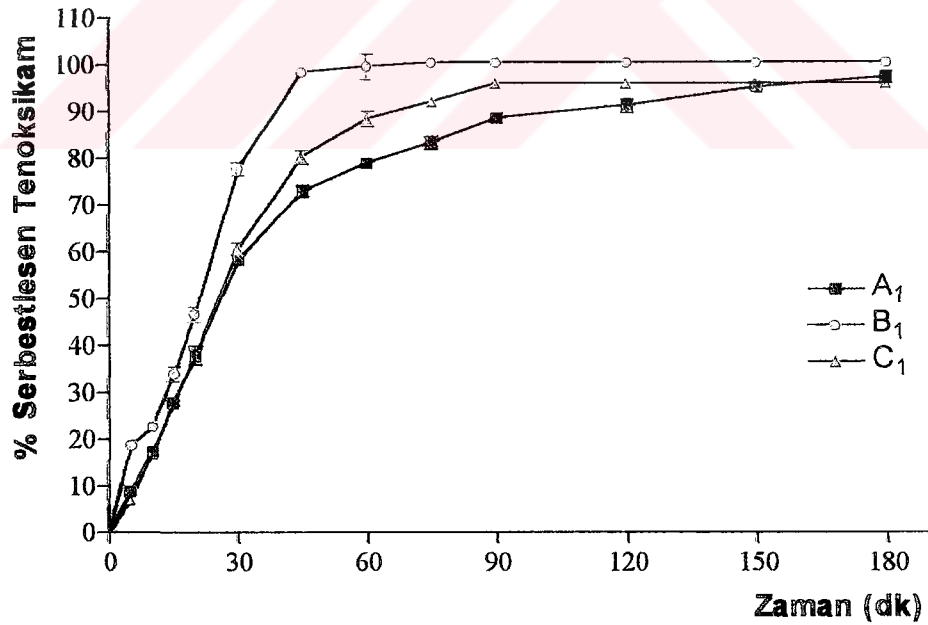
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₁			B ₁			C ₁		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	5.735	0.294	5.126	14.480	0.339	2.341	15.437	0.292	1.892
10	16.155	0.509	3.151	29.812	0.880	2.952	25.260	0.740	2.930
15	23.943	1.110	4.636	47.180	0.740	1.568	37.717	0.586	1.554
20	34.433	1.278	3.712	62.632	1.910	3.050	51.732	1.174	2.269
30	51.852	1.323	2.551	80.598	1.323	1.641	78.205	2.202	2.816
45	63.350	2.081	3.285	92.698	1.058	1.141	102.282	1.030	1.007
60	71.375	0.170	0.238	95.213	1.468	1.542	-	-	-
75	76.428	1.128	1.476	98.927	1.996	2.018	-	-	-
90	81.917	0.586	0.715	-	-	-	-	-	-
120	86.348	0.738	0.855	-	-	-	-	-	-
150	89.823	1.634	1.819	-	-	-	-	-	-
180	93.538	1.186	1.268	-	-	-	-	-	-



Şekil 5. %0.5 oranında bağlayıcı içeren ve 1000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 30. %0.5 oranında bağlayıcı içeren ve 1500 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

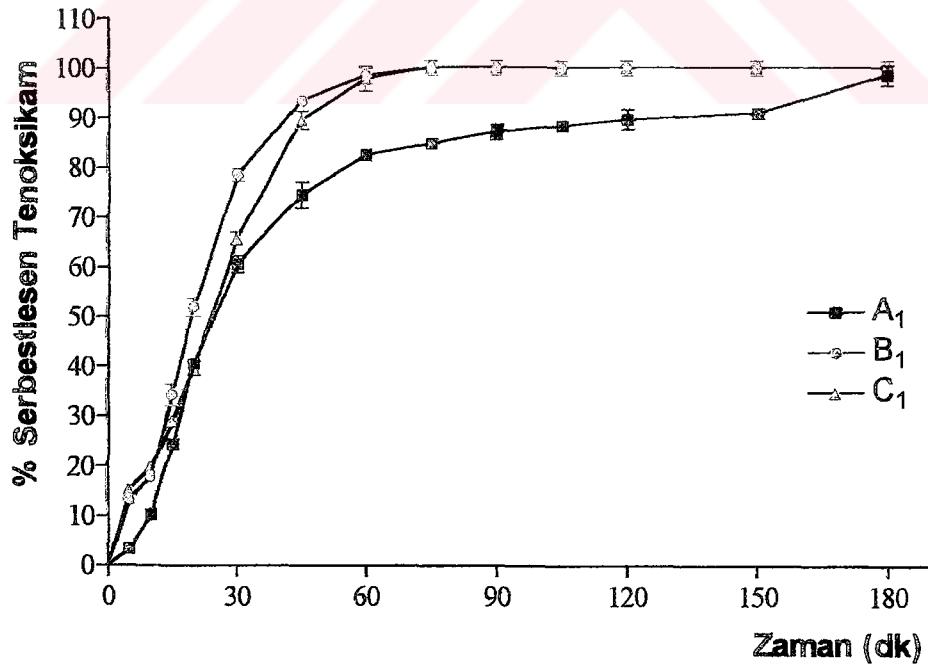
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₁			B ₁			C ₁		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	8.850	0.449	5.073	18.790	0.170	0.905	7.172	0.586	8.171
10	17.233	0.586	3.395	22.623	0.880	3.890	16.875	0.588	3.484
15	27.778	0.739	2.660	34.003	1.323	3.891	27.895	0.740	2.653
20	97.957	1.617	4.260	46.702	1.345	2.880	37.717	1.468	3.892
30	58.320	0.898	1.540	77.843	1.110	1.426	60.717	1.058	1.743
45	73.053	1.030	1.410	98.565	0.170	0.172	80.358	1.186	1.476
60	79.042	0.292	0.369	99.765	2.202	2.207	88.505	1.321	1.493
75	83.407	1.069	1.282	100.605	0.294	0.292	92.190	0.806	0.874
90	88.625	0.170	0.192	-	-	-	96.170	0.170	0.177
120	91.382	1.186	1.298	-	-	-	-	-	-
150	95.332	0.610	0.640	-	-	-	-	-	-
180	97.489	0.944	0.968	-	-	-	-	-	-



Şekil 6. %0.5 oranında bağlayıcı içeren ve 1500 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 31. %0.5 oranında bağlayıcı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

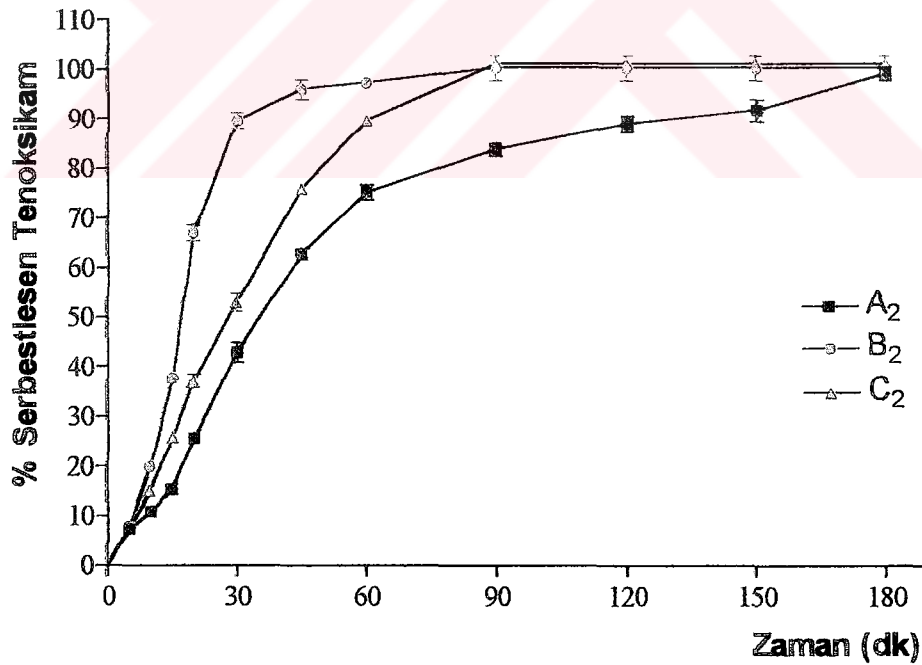
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₁			B ₁			C ₁		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	3.460	0.170	4.913	13.280	0.588	4.428	15.317	0.447	2.918
10	10.285	0.449	4.366	17.953	0.775	4.317	19.868	0.738	3.715
15	24.420	0.588	2.408	34.363	1.770	5.151	29.092	0.292	1.004
20	40.582	0.868	2.139	52.092	1.468	2.818	39.823	1.176	2.953
30	60.708	1.345	2.216	78.682	1.058	1.345	65.867	1.030	1.564
45	74.610	2.202	2.951	93.655	0.449	0.479	89.823	1.468	1.634
60	82.635	0.294	0.353	98.687	1.323	1.341	98.088	2.056	2.096
75	85.040	0.617	0.726	100.363	1.221	1.217	100.435	0.663	0.660
90	87.428	1.221	1.397	-	-	-	-	-	-
105	88.650	0.817	0.922	-	-	-	-	-	-
120	89.942	1.617	1.798	-	-	-	-	-	-
150	91.260	0.294	0.322	-	-	-	-	-	-
180	98.927	1.617	1.635	-	-	-	-	-	-



Şekil 7. %0.5 oranında bağlayıcı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 32. %1 oranında bağlayıcı içeren ve 1000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

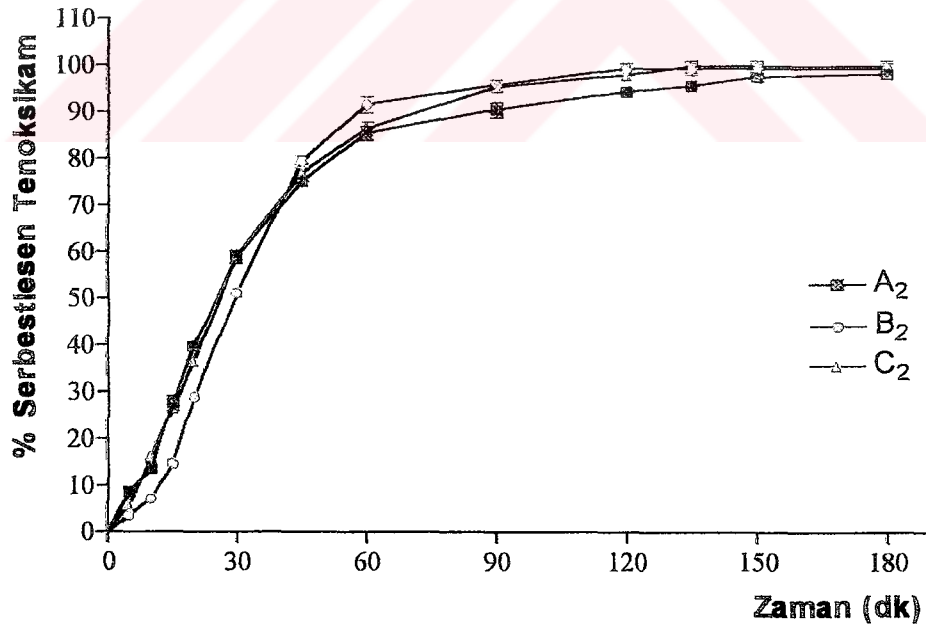
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₂			B ₂			C ₂		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	7.410	0.170	2.294	7.890	0.509	6.451	7.530	0.294	3.904
10	10.885	0.679	6.238	19.988	0.738	3.692	15.078	0.586	3.886
15	15.437	0.292	1.892	37.717	0.586	1.554	25.860	0.509	1.968
20	25.618	0.896	3.498	67.063	1.323	1.973	37.237	1.030	2.766
30	42.988	1.617	3.762	89.703	1.323	1.475	53.048	1.477	2.784
45	62.752	0.738	1.176	96.052	1.617	1.683	75.927	0.337	0.444
60	75.208	1.221	1.623	97.37	0.294	0.302	89.823	0.775	0.863
90	83.953	1.030	1.227	100.485	2.060	2.050	101.323	0.775	0.765
120	89.103	1.279	1.435	-	-	-	-	-	-
150	91.860	1.768	1.925	-	-	-	-	-	-
180	99.405	1.113	1.120	-	-	-	-	-	-



Şekil 8. %1 oranında bağlayıcı içeren ve 1000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 33. %1 oranında bağlayıcı içeren ve 1500 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

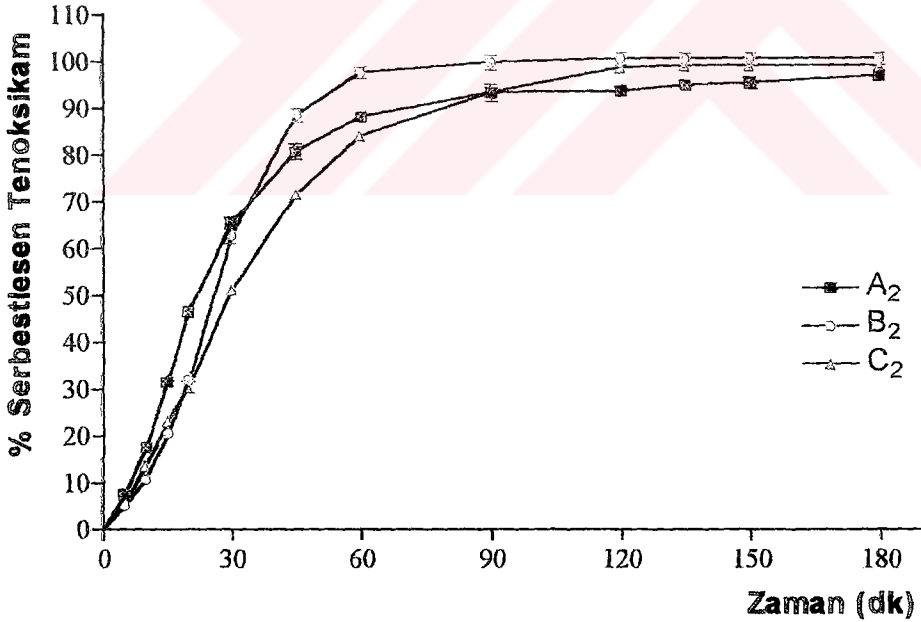
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₂			B ₂			C ₂		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	8.730	0.339	3.883	3.700	0.170	4.595	6.093	0.292	4.792
10	13.640	0.294	2.155	7.172	0.292	4.071	16.155	0.509	3.151
15	27.653	1.279	4.625	14.718	0.586	3.982	26.578	0.775	2.916
20	39.873	0.586	1.470	28.972	0.738	2.547	36.643	0.580	1.583
30	58.918	1.016	1.724	51.132	0.610	1.193	59.160	0.740	1.251
45	75.210	0.612	0.814	79.402	1.058	1.332	77.005	1.504	1.953
60	85.512	1.174	1.373	91.62	1.466	1.600	86.468	1.186	1.372
90	90.543	1.279	1.413	95.812	1.030	1.075	95.452	0.167	0.175
120	94.375	0.449	0.476	99.287	1.030	1.037	97.968	0.337	0.344
135	95.703	0.353	0.369	-	-	-	99.885	1.060	1.061
150	97.490	0.170	0.174	-	-	-	-	-	-
180	98.208	0.447	0.455	-	-	-	-	-	-



Şekil 9. %1 oranında bağlayıcı içeren ve 1500 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 34. %1 oranında bağlayıcı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

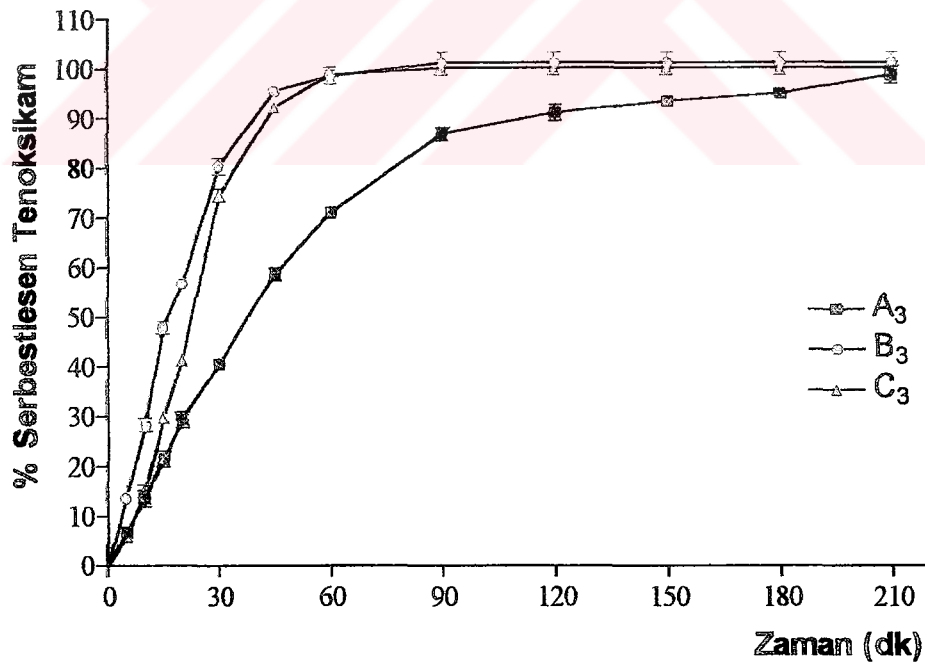
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₂			B ₂			C ₂		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	7.530	0.294	3.904	5.135	0.339	6.602	5.615	0.449	7.996
10	17.593	0.586	3.331	10.765	0.588	5.432	13.64	0.294	2.155
15	31.608	0.775	2.452	20.486	0.775	3.783	23.223	0.610	2.627
20	46.582	0.738	1.584	31.967	0.775	2.424	30.530	1.060	3.472
30	65.627	1.030	1.569	62.872	1.468	2.335	51.252	0.167	0.326
45	80.838	1.345	1.664	88.623	1.186	1.338	71.735	0.449	0.626
60	88.265	0.450	0.510	97.728	1.016	1.040	84.193	0.610	0.725
90	93.417	0.507	0.543	99.883	1.279	1.280	93.417	1.468	1.571
120	93.775	0.294	0.314	100.723	1.030	1.023	98.805	0.294	0.298
135	95.018	0.570	0.600	-	-	-	99.165	0.509	0.513
150	95.573	1.016	1.063	-	-	-	-	-	-
180	97.010	0.778	0.802	-	-	-	-	-	-



Şekil 10. %1 oranında bağlayıcı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 35. %1.5 oranında bağlayıcı içeren ve 1000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

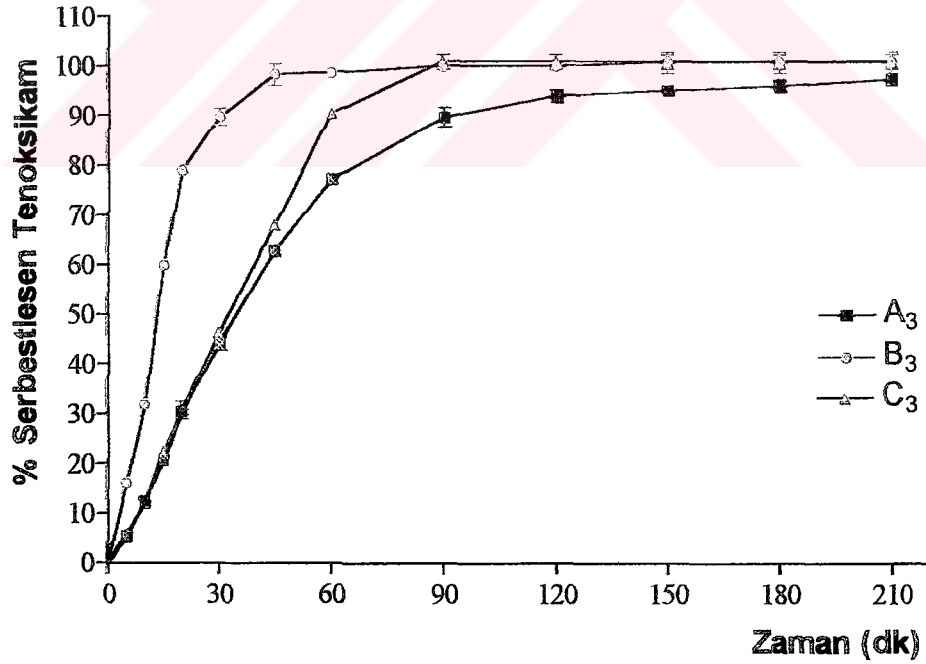
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₃			B ₃			C ₃		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	6.812	0.775	11.377	13.640	0.294	2.155	5.975	0.170	2.845
10	13.638	1.279	9.378	28.373	1.058	3.729	15.078	1.058	7.017
15	21.547	1.280	5.941	48.018	1.030	2.145	29.812	0.775	2.600
20	29.453	1.279	4.343	56.762	0.775	1.365	41.310	0.778	1.883
30	40.590	0.294	0.724	80.478	1.345	1.671	74.728	1.058	1.416
45	58.798	1.030	1.752	95.572	0.507	0.530	92.338	0.507	0.549
60	71.137	0.775	1.089	98.567	1.030	1.045	98.807	1.345	1.361
90	86.947	1.058	1.217	101.323	1.786	1.763	100.243	1.058	1.055
120	91.260	1.343	1.472	-	-	-	-	-	-
150	93.537	0.738	0.789	-	-	-	-	-	-
180	95.093	0.738	0.776	-	-	-	-	-	-
210	98.807	1.345	1.361	-	-	-	-	-	-



Şekil 11. %1.5 oranında bağlayıcı içeren ve 1000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 36. %1.5 oranında bağlayıcı içeren ve 1500 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

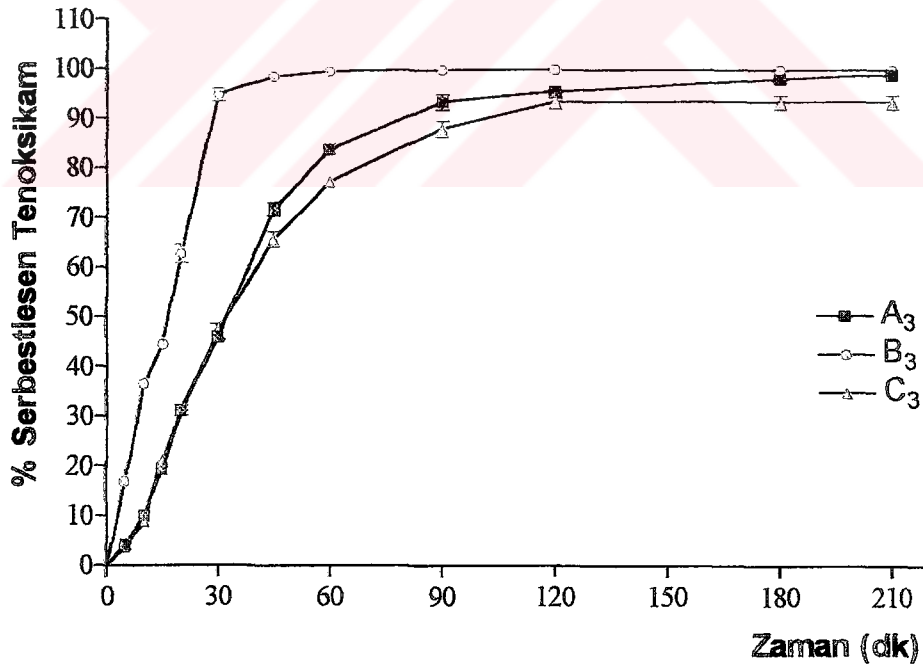
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₃			B ₃			C ₃		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	5.375	0.294	5.470	16.155	0.778	4.816	6.095	0.588	9.647
10	12.562	0.586	4.665	31.967	0.586	1.833	12.203	0.775	6.351
15	20.707	0.167	0.806	59.997	0.775	1.292	22.625	0.294	1.299
20	30.350	0.509	1.667	79.042	0.292	0.369	30.889	1.468	4.753
30	44.187	1.058	2.394	89.823	1.468	1.634	46.342	0.507	1.094
45	62.872	0.775	1.233	98.4447	1.762	1.790	68.26	0.294	0.431
60	77.245	0.822	1.142	98.805	0.509	0.515	90.542	0.776	0.857
90	89.823	1.634	1.819	100.243	0.775	0.773	101.198	1.016	0.975
120	94.133	1.058	1.124	-	-	-	-	-	-
150	95.133	0.292	0.307	-	-	-	-	-	-
180	96.172	1.030	1.071	-	-	-	-	-	-
210	97.368	0.880	0.904	-	-	-	-	-	-



Şekil 12. %1.5 oranında bağlayıcı içeren ve 1500 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 37. %1.5 oranında bağlayıcı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

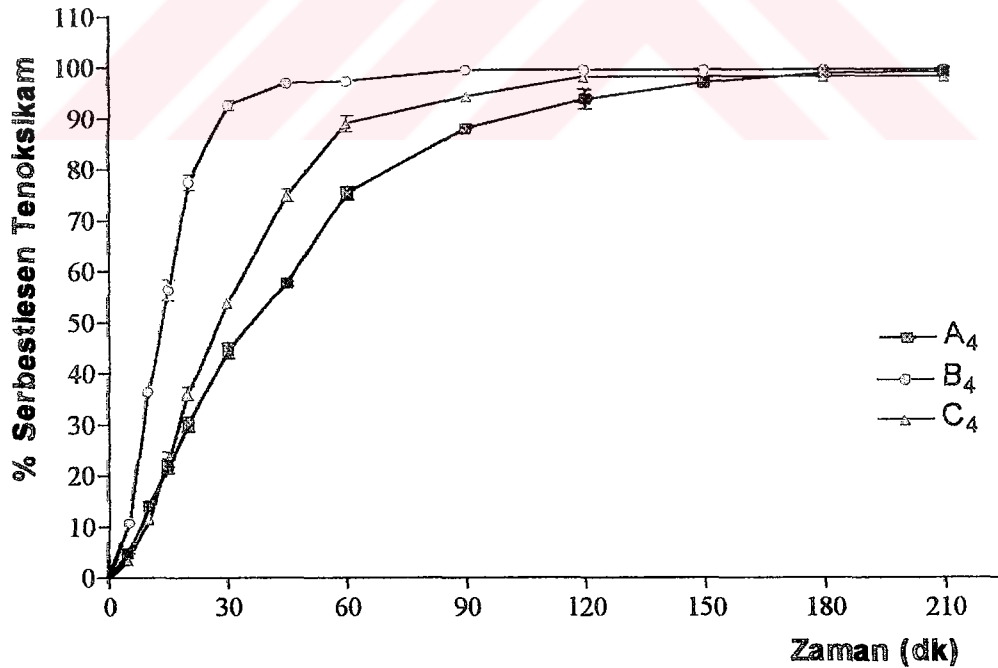
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₃			B ₃			C ₃		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	4.177	0.167	3.998	16.875	0.294	1.742	3.938	0.292	7.145
10	10.047	0.507	5.046	36.520	0.449	1.229	8.970	0.509	5.674
15	19.390	0.294	1.516	44.545	0.509	1.143	21.187	0.586	2.766
20	31.248	0.775	2.480	62.873	1.553	2.470	31.248	0.775	2.480
30	45.983	0.775	1.685	94.853	1.058	1.115	47.060	1.343	2.854
45	71.857	1.058	1.472	98.447	0.775	0.787	65.748	1.279	1.945
60	83.715	0.509	0.608	99.525	0.778	0.782	77.245	0.778	1.007
90	93.417	1.279	1.369	99.885	0.588	0.589	88.027	1.279	1.453
120	95.572	0.775	0.811	-	-	-	93.417	1.174	1.257
180	98.088	0.775	0.790	-	-	-	-	-	-
210	98.927	0.610	0.617	-	-	-	-	-	-



Şekil 13. %1.5 oranında bağlayıcı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 38. %2 oranında bağlayıcı içeren ve 1000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

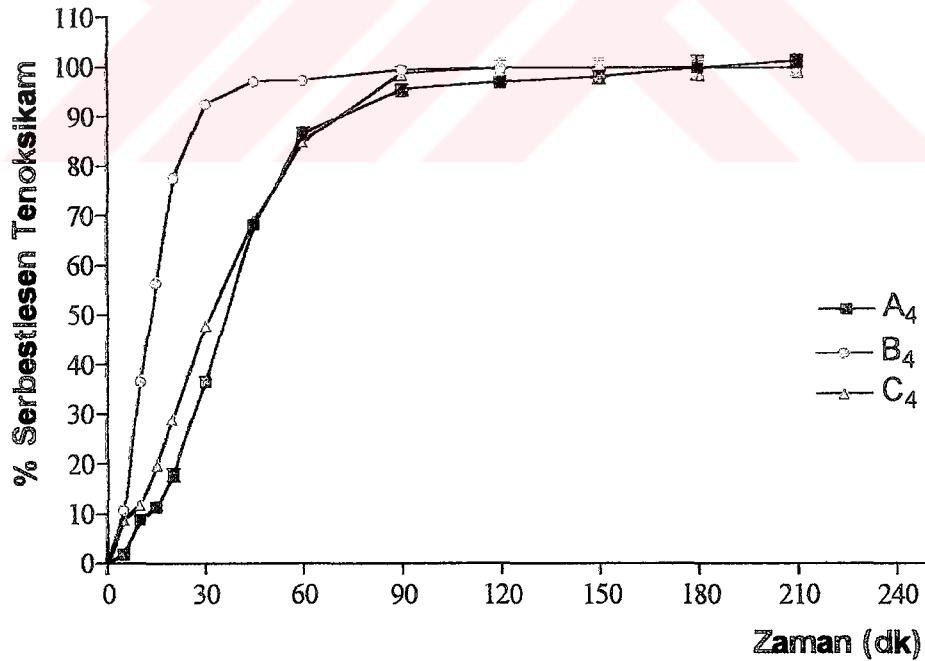
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₄			B ₄			C ₄		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	4.895	0.170	3.473	10.765	0.294	2.731	3.578	0.586	16.378
10	14.120	0.621	4.334	36.520	0.679	1.859	11.485	0.778	6.774
15	21.905	1.060	4.839	56.403	1.634	2.897	23.343	1.174	5.029
20	30.172	1.174	3.891	77.603	1.279	1.648	36.278	1.058	2.916
30	44.663	1.221	2.734	92.698	0.880	0.949	53.888	0.775	1.438
45	57.840	0.778	1.345	97.010	0.588	0.606	75.088	1.058	1.409
60	75.448	1.058	1.402	97.370	0.294	0.302	89.103	1.279	1.435
90	88.025	0.294	0.334	99.525	0.509	0.511	94.375	0.679	0.719
120	93.775	1.633	1.741	-	-	-	98.088	0.775	0.790
150	97.01	0.588	0.606	-	-	-	-	-	-
180	98.808	0.777	0.786	-	-	-	-	-	-
210	99.166	0.296	0.298	-	-	-	-	-	-



Şekil 14. %2 oranında bağlayıcı içeren ve 1000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 39. %2 oranında bağlayıcı içeren ve 1500 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

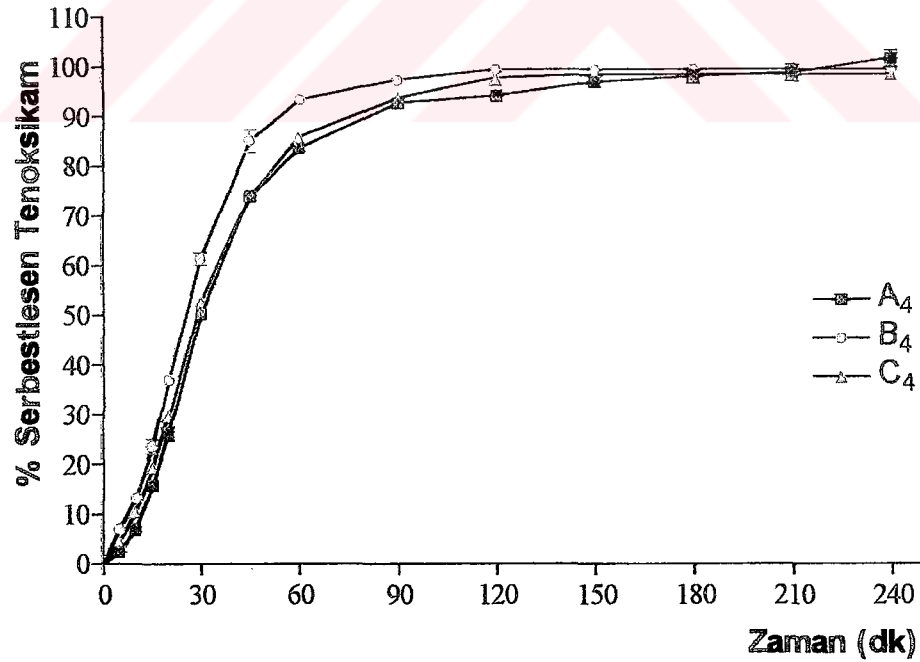
Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₄			B ₄			C ₄		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	1.900	0.170	8.947	10.765	0.294	2.731	8.850	0.170	1.921
10	8.968	0.507	5.653	36.640	0.509	1.389	11.845	0.294	2.482
15	11.485	0.588	5.120	56.402	0.775	1.374	19.750	0.059	2.577
20	17.952	1.058	5.893	77.605	0.778	1.003	29.092	0.775	2.664
30	36.638	0.775	2.115	92.697	0.775	0.836	47.778	0.586	1.227
45	68.262	0.776	1.137	97.130	0.170	0.175	68.980	0.778	1.128
60	86.708	1.030	1.118	97.370	0.294	0.302	85.030	0.170	0.200
90	95.573	1.016	1.063	99.525	0.509	0.511	98.807	1.174	1.197
120	97.010	0.294	0.303	99.885	1.633	1.635	99.883	1.279	1.280
150	98.087	1.058	1.079	-	-	-	-	-	-
180	99.885	2.053	2.055	-	-	-	-	-	-
210	101.322	1.058	1.044	-	-	-	-	-	-



Şekil 15. %2 oranında bağlayıcı içeren ve 1500 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

Tablo 40. %2 oranında bağlayıcı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponunda yapılan çözünürlük hızı tayinine ait % konsantrasyon, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri

Zaman (dakika)	FORMÜLASYON								
	A ₄			B ₄			C ₄		
	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)	Kons. (%)	SD (±)	RSD (%)
5	2.500	0.294	11.760	7.052	0.447	6.339	4.655	0.294	6.316
10	6.933	0.167	2.409	13.280	0.778	5.858	10.405	0.509	4.892
15	15.797	0.507	3.209	23.702	1.174	4.953	19.390	0.509	2.625
20	26.128	1.058	4.035	36.997	0.775	2.095	29.810	0.778	2.610
30	50.295	0.588	1.169	61.433	1.016	1.654	52.810	0.778	1.473
45	74.010	0.294	0.397	85.150	1.923	2.259	74.012	0.880	1.189
60	83.595	0.170	0.203	93.417	0.586	0.627	85.870	0.778	0.906
90	92.698	0.775	0.836	97.370	0.509	0.523	93.775	0.588	0.627
120	94.135	0.778	0.826	99.525	0.778	0.782	98.448	0.358	0.364
150	96.902	0.687	0.709	-	-	-	-	-	-
180	98.088	1.058	1.079	-	-	-	-	-	-
210	98.807	1.345	1.361	-	-	-	-	-	-
240	101.682	1.345	1.323	-	-	-	-	-	-



Şekil 16. %2 oranında bağlayıcı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile basılan tabletlerin pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünürlük hızı profilleri

TARTIŞMA ve SONUÇ

Tabletler ilaç teknolojisinde yaygın olarak kullanılan, toz veya toz karışımlarının basınç yardımı ile sıkıştırılması sonucu elde edilen ilaç şekilleridir. Tabletlerin hazırlanmasında etkin madde ile etkileşmeyen yardımcı maddeler kullanılır. Bu yardımcı maddelerden birini teşkil eden bağlayıcı maddeler, partiküller arası kohezyonu kolaylaştırarak, tozların birbirine yapışmasını sağlarlar ve basılmış tableti birarada tutarlar. Diğer bir yardımcı madde grubunu oluşturan dağıtıcı maddeler ise, hazırlanan tabletin biyolojik ortamda dağılmasını sağlarlar (56,94).

Arabinogalaktanlar suda çözünen zamklardır (150). Arabinogalaktan yapısındaki zamkların tablet bağlayıcısı (30,76,124) ve dağıtıcısı (124), emülgatör (50,51,90), süspansiyon yapıcı madde (100) olarak kullanıldığı literatürde kayıtlıdır.

Bu çalışmada arabinogalaktan yapısındaki kayısı zamkının, nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan tabletlerde bağlayıcı, doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ise dağıtıcı özelliği araştırılmıştır. Bu nedenle kayısı ağacı (*Prunus armeniaca L., Rosaceae*) zamkının sulu çözeltisinin aseton ile çöktürülmesinden elde edilen kayısı zamkı kullanılmış ve zamkın verimi %70 olarak bulunmuştur.

Kayısı zamkı üzerinde arabinogalaktana ait genel kimyasal tayinler yapılmış ve literatürdeki kayıtlara benzer sonuçlar elde edilmiştir (98,129).

Kayısı zamkının IR spektrumu alındığında, elde edilen piklerin literatürde kayıtlı arabinogalaktan için verilen piklerle aynı olduğu saptanmıştır (150).

Kayısı zamkının farklı konsantrasyonlarda su içindeki çözeltilerinin viskoziteleri incelenmiştir. %2.5 luk (a/h) çözeltisinin 20°C deki viskozitesinin 24.4 cps, aynı şartlarda %5 lik (a/h) çözeltisinin viskozitesinin 45.4 cps, %7.5 luk (a/h) çözeltisinin viskozitesinin ise 63 cps olduğu tespit edilmiştir.

Kayısı zamkı çözeltisinin pH sınır nötral olduğu ve %1 lik (a/h) çözeltisinin pH sınır 5.5 olduğu bildirilmiştir (141). Elde ettiğimiz kayısı zamkı çözeltisinin pH sınır 5.0 olduğu saptanmıştır. Bu küçük farkın kayısı zamkının yapısında bulunan glukuronik asit miktarının farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Yapılan fizikokimyasal tayinler sonucunda elde edilen bulguların literatür bilgileri ile uyumlu olduğu saptanmıştır.

Tenoksikamın miktar tayini için kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin validasyonu yapılarak, yöntemin doğrusallığı, kesinliği, doğruluğu ve seçiciliği araştırılmıştır (59,69,138). Kullanılan yöntemde doğrusallığın yüksek olduğu, 0.999 değerindeki determinasyon katsayısı ile tespit edilmiştir. Kesinlik için yapılan çalışmada, elde edilen relatif standart sapma değeri %2 den küçük bulunarak yöntemin kesinliği ispatlanmıştır. Yöntemin doğruluğu için geri kazanma değerinde istenilen sınırlar ($\%100 \pm 2$) içinde olduğu belirlenmiştir (Tablo 16).

Kayısı zampının tabletlerde bağlayıcı etkisinin araştırılması amacıyla, nemli granülasyon yöntemi ile %0.5, %1, %1.5, %2 oranlarında kayısı zampı içeren granüller hazırlanmıştır. Granülasyon aşamasında bağlayıcının etkin maddenin çözünme hızına etkisini saptamak amacıyla her tablette 20mg olacak şekilde hesaplı miktarda tenoksikam granülere eklenmiştir (Tablo 1). Basım kuvvetinin tabletin fiziksel özelliklerine etkisini araştırmak için 1000, 1500, 2000 psi basınç uygulanarak tabletler basılmıştır.

Kayısı zampının bağlayıcı etkisinin mukayesesi amacıyla aynı şartlar altında, aynı miktarlarda polivinil pirolidon ve arap zampı içeren granüle ve tabletler hazırlanmıştır (Tablo 1).

Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granülerde akış özellikleri tayin edilmiş ve birbirleriyle kıyaslanmıştır. Farklı oranlarda arap zampı (A₁-A₄), polivinil pirolidon (B₁-B₄) ve kayısı zampı (C₁-C₄) içeren granülerin kaydırıcı içermeden ve %1 oranında kaydırıcı eklenerek akış hızları tayin edilmiştir. Kayısı zampı, polivinil pirolidon ve arap zampı içeren kaydırıcısız formülasyonların hepsinin iyi akış gösterdiği, granülerdeki bağlayıcı miktarının artışının granüle akış hızını değiştirmedeği saptanmıştır. Granülere kaydırıcı olarak %1 oranında magnezyum stearat ilave edildiğinde, akış hızının bir miktar arttığı gözlenmiş ancak bu farklılığın önemli bir fark olmadığı düşünülmüştür (Tablo 4).

Yığın açısı 30° nin altında olduğunda granülerin serbest aktığı, 40° nin üstünde akışının düzensiz olduğu, 60° nin üstünde ise akışın durduğu bildirilmiştir (128).

Arap zmkı ile hazırlanmış granüler (A_1-A_4) $25.0^\circ-26.3^\circ$ arasında, polivinil pirolidon ile hazırlanmış granüler (B_1-B_4) $25.5^\circ-26.1^\circ$ arasında, kayısı zmkı ile hazırlanmış granüler (C_1-C_4) ise $25.3^\circ-28.2^\circ$ arasında yığın açısı değeri vermiştir. Bağlayıcının tipi ve miktarına bağlı olarak granülerin yığın açısı değerlerinde önemli bir değişiklik gözlenmemiştir (Tablo 5). Ayrıca %1 oranında magnezyum stearat eklenmiş granülerin yığın açısı değerleri normal granülelere ait sonuçlarla benzerlik göstermektedir (Tablo 5).

Granülelere ait gerçek yoğunluk tayini sonucunda elde edilen bulgular Tablo 6 da verilmiştir. Bu sonuçlara göre kayısı zmkı ile hazırlanan granülerin (C_1-C_4) gerçek yoğunlukları 1.443-1.448 arasında değişmekte, polivinil pirolidon (1.443-1.467) ve arap zmkı (1.452-1.471) ile hazırlanan granülerin (sırasıyla B_1-B_4 , A_1-A_4) gerçek yoğunluk değerleri ile benzerlik göstermektedir (Tablo 6).

Granülerin % sıkışabilme değerleri (Carr indeksi) (128) (Tablo 9), farklı konsantrasyonlardaki her üç bağlayıcı ile hazırlanmış granülerin yığın yoğunlukları (Tablo 8) ve sıkıştırılmış yoğunlukları (Tablo 7) tayin edilerek hesaplanmıştır. Bağlayıcının tipi ve miktarına bağlı olarak granülerin yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk değerlerinde farklılık gözlenmemiştir. Kayısı zmkı ile hazırlanan granülerde (C_1-C_4) Carr indeksi %12.418-13.332 arasında bulunurken, arap zmkı ile hazırlananlarda (A_1-A_4) bu değer %11.628-12.721 arasında, polivinil pirolidon ile hazırlananlarda (B_1-B_4) ise %11.249-11.582 arasında bulunmuştur. Granülerdeki bağlayıcı miktarına bağlı olarak, Carr indeksinde önemli bir değişme gözlenmemiştir. Polivinil pirolidon ile hazırlanan granülerin % sıkışabilme değeri küçük gibi görünse de bunun, granülerin basılmasını etkileyecek bir fark olmadığı düşünülmektedir.

Bu bulguların ışığında bütün granülerin akış özelliklerinin iyi olduğu tespit edilmiştir.

Granülenin % porozite tayininde, bağlayıcı tipi ve konsantrasyonuna bağlı olarak granülerin porozitelerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 10).

Nemli granülasyon yöntemi ile hazırlanan granüllerle farklı basım kuvvetleri kullanılarak basılan tabletlerdeki ağırlık sapmasına ait bulgular Tablo 17 de verilmiştir. Sonuçların USP XXII de verilen sapma sınırları içinde yer aldığı saptanmıştır (138).

Hazırlanan tablet formülasyonlarına ait çap-yükseklik değerleri Tablo 19 da verilmiştir. Bağlayıcının tipine ve miktarına bağlı olarak çap-yükseklik değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmezken, baskı kuvvetinin artması ile tabletlerin yüksekliklerinin azaldığı gözlenmiştir.

2000 psi basım kuvveti ile sıkıştırılmış, %0.5, %1, %1.5 arap zmkı içeren formülasyonlar (sırasıyla A₁, A₂, A₃), %0.5 polivinil pirolidon içeren formülasyon (B₁) ve %0.5, %1, %1.5 kayısı zmkı içeren formülasyonlar (sırasıyla C₁, C₂, C₃) ile hazırlanmış tabletlerin % ufalanabilirlik değerlerinin kabul edilebilirlik sınırının (en fazla %1) üzerinde olduğu saptanmıştır. 1000 ve 1500 psi basım kuvveti ile sıkıştırılmış tüm tabletlerin % ufalanabilirlik değerlerinin %1 in altında olduğu tespit edilmiştir (Tablo 21). Bağlayıcı miktarının azalmasına ve baskı kuvvetinin aşırı artışına bağlı olarak tabletlerin kapak attığı veya % ufalanabilirlik değerlerini yükseldiği literatürde kayıtlıdır (78) ve bu bilgiler elde ettiğimiz bulguları desteklemektedir.

Tabletlerde yapılan sertlik tayininde, 1000 ve 1500 psi basım kuvveti ile hazırlanmış tüm tablet formülasyonlarında, tabletlerin sertliği, bağlayıcı miktarının yükselmesine bağlı olarak artış göstermiştir. 1500 psi basınç kuvveti ile hazırlanmış bütün formülasyonların sertlikleri, 1000 psi basım kuvveti ile hazırlananlara göre daha fazladır. Ancak 2000 psi basım kuvveti uygulanan arap zmkı ve kayısı zmkı içeren bütün tabletlerin sertliklerinde diğer basım kuvvetlerine göre azalma görülmüş, polivinil pirolidon içeren tabletlerin sertliğinde ise 1500 psi basınçla basılanlara göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (Tablo 23). Literatürde, zmk yapısındaki bağlayıcılar kullanıldığında, yüksek baskı gücünün bağlayıcı kuvvetleri ve bağları koparabileceği ve buna bağlı olarak hazırlanan tabletlerin sertliğinin azalabileceği ve % ufalanabilirlik değerlerinin artabileceği bildirilmiştir (94).

Bütün tablet formülasyonlarında basınç kuvveti ve polimer madde oranı arttıkça dağılma sürelerinin de uzadığı tespit edilmiştir (Tablo 25). 3 ayrı

bağlayıcı ile hazırlanan tabletlerin dağılma süreleri karşılaştırıldığında, en uzun dağılma süresini kayısı zımkı ile hazırlanan tabletler (C₁-C₃) göstermiştir. Arap zımkı ile hazırlanan tabletler ise diğer formölasyonlardan daha hızlı dağılmıştır.

Çözünürlük hızı tayini sonuçları incelendiğinde (Tablo 29-40); arap zımkı içeren tabletlerde (A₁-A₄) bağlayıcı konsantrasyonun ve basım kuvvetinin artışına bağlı olarak tenoksikamın çözünürlük hızı yavaşlamıştır. 2000 psi basım kuvveti uygulanan tabletlerde (A₁-A₄), % ufalanma miktarlarının yüksek olmasına bağlı olarak çözünen tenoksikam miktarında artış gözlenmiştir. 30 dakikada en fazla etkin madde serbestleşmesi, %0.5 Arap zımkı içeren ve 2000 psi basım kuvveti ile hazırlanan tablette (A₁) görülmüştür (%60.7). Arap zımkı kullanılarak hazırlanan tablet formölasyonlarında (A₁-A₄) 180-240 dakika arasında etkin maddenin tamamının çözüldüğü saptanmıştır.

Kayısı zımkı içeren tabletlerde (C₁-C₄) etkin maddenin çözünme hızının, arap zımkı içeren tabletlerden (A₁-A₄) daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Kayısı zımkı ile hazırlanan tabletlerde (C₁-C₄) bağlayıcı miktarının ve basım kuvvetinin artışına bağlı olarak, etkin maddenin çözünme hızı yavaşlamıştır. Ancak 2000 psi basınçla hazırlanan tabletlerin % ufalanma miktarları yüksek olduğu için tenoksikamın çözünme hızında bir miktar artış gözlenmiştir. Kayısı zımkı içeren tabletlerde (C₁-C₄) 30 dakikada en fazla etkin maddeyi serbestleştiren formölasyonun, %0.5 oranında bağlayıcı madde içeren (C₁) ve 1000 psi basım kuvveti kullanılarak hazırlanan formölasyon olduğu saptanmıştır (%78.2).

Polivinil pirolidon içeren tabletler (B₁-B₄) ise arap zımkı ve kayısı zımkı içeren tabletlere göre (sırasıyla A₁-A₄, C₁-C₄) daha iyi bir çözünürlük profili göstermiştir. Bu tabletlerden 30 dakikada serbestleşen etkin madde miktarları, 1000 psi basım kuvveti ile hazırlananlarda %80.5-92.7 arasında, 1500 psi basım kuvveti ile hazırlananlarda %51.1-92.7 arasında ve 2000 psi basım kuvveti ile hazırlananlarda ise %61.4-94.8 arasında bulunmuştur. Etkin maddenin tamamının bu tabletlerden 60-120 dakika arasında serbestleştiği görülmüştür.

Polivinil pirolidon ile hazırlanan tabletler (B₁-B₄) en iyi çözünürlük profili gösterirken, kayısı zımkı ile hazırlanan tabletler (C₁-C₄) arap zımkı ile hazırlanan tabletlerden (A₁-A₄) daha iyi çözünürlük profili göstermiştir. Düşük

miktarlarda kayısı zımkı içeren ve çok yüksek olmayan basım kuvveti uygulanarak hazırlanan tabletlerde etkin maddenin çözünme hızının iyi olduğu saptanmıştır.

Kayısı zımkının dağıtıcı etkisinin araştırılması için, tenoksikam içeren formülasyonlara %5, %10, %15 oranlarında kayısı zımkı ilave edilmiş ve hazırlanan toz karışımları doğrudan sıkıştırma yöntemi kullanılarak tablet haline getirilmiştir (F₁-F₃). Tabletlerin hazırlanması için 1000, 1500, 2000 psi baskı kuvveti uygulanmış ve baskı kuvvetinin tabletin fiziksel özelliklerine ve etkin maddenin çözünürlük hızına etkisi incelenmiştir.

Kayısı zımkının dağıtıcı etkisini karşılaştırmak amacıyla, aynı oranlarda arap zımkı (D₁-D₃), nişasta (E₁-E₃) ve mikrokristal selüloz (G₁-G₃) içeren tabletler aynı yöntem kullanılarak hazırlanmıştır (Tablo 2).

Doğrudan sıkıştırma yönteminde kullanılan toz karışımlarının ağırılık sapması tayinine ait bulgular Tablo 11 de verilmiştir. Bütün formülasyonlarda, dağıtıcı madde konsantrasyonunun artışına bağlı olarak toz karışımlarının ağırılıklarında bir miktar azalma gözlenmiştir.

Sıkıştırılmış yoğunluk (Tablo 12), yığın yoğunluğu (Tablo 13) ve % sıkışabilme (Carr indeksi) (128) (Tablo 14) tayininde, hazırlanan formülasyonlara ait bulguların genel olarak benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir. Dağıtıcı madde konsantrasyonunun artışına bağlı olarak, arap zımkı içeren formülasyonlarda (D₁-D₃) % sıkışabilme değeri azalırken, nişasta ve mikrokristal selüloz ile hazırlanan formülasyonlarda (sırasıyla E₁-E₃, G₁-G₃) artış göstermiştir. Kayısı zımkı içeren formülasyonlarda (F₁-F₃) ise en yüksek sıkışabilme değerinin %10 kayısı zımkı içeren F₂ formülasyonuna ait olduğu gözlenmiştir.

% sıkışabilme değerleri karşılaştırıldığında, bütün formülasyonların iyi sıkışabilme özelliği göstermesine rağmen, %5 kayısı zımkı içeren F₁ formülasyonu ve %15 arap zımkı içeren D₃ formülasyonu en ideal sıkışabilme değerine sahiptir.

Tabletlerde ağırılık sapması tayini bulguları Tablo 18 de verilmiştir. Formülasyonların hepsinde ortalama tablet ağırılığının 199.2-199.8mg arasında

olduğu saptanmış, dağıtıcının tipi ve konsantrasyonuna bağlı olarak tablet ağırlıklarında bir değişme gözlenmemiştir.

Tabletlerin çap-yükseklik değerleri Tablo 20 de verilmiştir. Kayısı zımkı ile hazırlanan tabletlerin (F_1 - F_3) çap değerleri, arap zımkı, nişasta, mikrokristal selüloz ile hazırlanan tabletlerin (sırasıyla D_1 - D_3 , E_1 - E_3 , G_1 - G_3) çapları ile benzerlik göstermektedir. Ancak basım kuvvetinin ve bağlayıcı konsantrasyonunun artışı ile bütün tabletlerin yüksekliklerinin azaldığı tespit edilmiştir.

Tabletlerde yapılan % ufalanabilirlik tayinine ait sonuçlar Tablo 22 de verilmiştir. Bütün tabletlerin ufalanabilirlik değerlerinin %1 in altında olduğu saptanmıştır. Ayrıca tabletin ufalanabilirlik değerlerinde basım kuvveti, dağıtıcı tipi ve konsantrasyonuna bağlı olarak bir fark gözlenmemiştir.

Tablet sertlik tayininde, mikrokristal selüloz içeren tabletlerin (G_1 - G_3) en yüksek, kayısı zımkı içeren tabletlerin (F_1 - F_3) ise en düşük ortalama sertliğe sahip olduğu gözlenmiştir (Tablo 24).

Kayısı zımkı, arap zımkı, nişasta içeren tabletlerde (sırasıyla F_1 - F_3 , D_1 - D_3 , E_1 - E_3) dağıtıcı madde konsantrasyonunun artışına bağlı olarak ortalama sertlik değerlerinde bir farklılık gözlenmezken, basım kuvvetinin artışına bağlı olarak sertlik değerleri artış göstermiştir. Mikrokristal selüloz içeren tabletlerde (G_1 - G_3) ise dağıtıcı konsantrasyonunun ve baskı kuvvetinin artışı, tabletlerin sertliğini artırmıştır.

Dağılma tayini sonuçlarına göre, dağıtıcı olarak nişasta kullanılan tabletler (E_1 - E_3) diğstile suda hızla dağılırken, diğfer formülasyonlarla hazırlanan tabletlerin dağılma sürelerinin daha uzun olduğu saptanmıştır. Nişasta su ile temas ettiğinde yapısındaki amilozun hızla çözünerek tablette boşluklar oluşturduğu, amilopektinin ise şişerek tableti hızla dağıttığı, ayrıca nişastanın küresel taneciklerinin tabletin porozitesini artırarak kılcal etkiyi geliştirdiği bildirilmektedir (94).

1000 psi baskı kuvveti ile basılan tabletlerin dağılma süreleri karşılaştırıldığında, nişasta içeren tabletler 12-43 saniye arasında dağılırken, kayısı zımkı içeren tabletler 10-11.5 dakika arasında, arap zımkı içeren tabletler 14.5-23 dakika arasında, mikrokristal selüloz içeren tabletler ise 18-30

dakika arasında dağılma göstermiştir (Tablo 26). Zamk tipi maddelerin su ile temas ettiğinde şişerek jel oluşturdıkları ve tableti çatlatarak dağılmasını sağladıkları, tabletin dağılma hızının zamkın şişme hızı ile doğru orantılı olduğu literatürde kayıtlıdır (98). Bu nedenle arap zamkı (D_1-D_3) ve kayısı zamkı (F_1-F_3) içeren tabletlerin, zamkın şişme hızına bağlı olarak daha uzun sürede dağıldığı düşünülmektedir. Mikrokristal selülozun ise, küçük muntazam olmayan yapısı sayesinde sıvının tablet içindeki çözünür maddelerle temasını arttırdığı ve tabletin dağılmasını sağladığı bildirilmiştir (149). Mikrokristal selüloz içeren formülasyonların (G_1-G_3) dağılma sürelerinin diğer formülasyonlara göre daha uzun olmasının, tablet formülasyonlarında kullandığımız dağıtıcı dışındaki maddelerin suda çözünürlüğünün az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Nişasta içeren tabletlere (E_1-E_3) uygulanan daha yüksek basım kuvvetleri, tabletin dağılma süresini etkilememiştir. Kayısı zamkı, arap zamkı, mikrokristal selüloz içeren tabletlerde (sırasıyla F_1-F_3 , D_1-D_3 , G_1-G_3) basım kuvvetindeki artışa bağlı olarak dağılma sürelerinde de artış gözlenmiştir (Tablo 26).

Ayrıca bütün formülasyonlarda dağıtıcı madde oranının artışı tabletlerin dağılma süresini kısaltmıştır.

Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanmış tabletlerde palet yöntemi kullanılarak yapılan çözünürlük hızı tayini sonucunda; tenoksikamın çözünme hızının kayısı zamkı, arap zamkı içeren tabletlerden (sırasıyla F_1-F_3 , D_1-D_3) çok yavaş olduğu ve hiçbir formülasyonun 60 dakikada etkin maddenin %5 inden fazlasını serbestlemediği saptanmıştır. Kayısı zamkı ve arap zamkı suda çözünmeyen diğer yardımcı maddelerin ve etken maddenin yüzeyinde bir film tabakası oluşturduğu ve suyu sevmeyen bu maddelerin çözünürlük ortamı ile temasını kestiği düşünülmektedir.

Mikrokristal selüloz içeren tabletlerin (G_1-G_3) ise çözünürlük ortamında 75 dakika boyunca ancak %2 sinin çözündüğü gözlenmiştir. Bu tabletlerin çözünürlük ortamında 70 dakika boyuca dağılmadıkları gözlenmiştir.

Nişasta içeren tabletlerin (E_1-E_3) çözünürlük ortamında kısa sürede dağıldığı ve tenoksikamın %81.7 sinin 30 dakikada serbestleştiği gözlenmiştir.

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, kayısı zambının nemli granülasyon ile hazırlanan tabletlerde bağlayıcı, doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde dağıtıcı özelliğini araştırmak ve bu özelliklerini diğer bağlayıcı ve dağıtıcı maddelerle kıyaslamaktır.

Kayısı zambı arabinogalaktan yapısında bir zambıdır. Elde edilmesinden sonra saflaştırılmış ve fizikokimyasal özellikleri incelenerek arabinogalaktan yapısında olduğu saptanmıştır.

Kayısı zambının bağlayıcı özelliği, arap zambı ve polivinil pirolidon ile dağıtıcı özelliği ise arap zambı, mikrokristal selüloz ve nişasta ile kıyaslanmıştır.

Nemli granülasyon ile hazırlanan tabletlerde seyreltici olarak laktoz, etkin madde olarak tenoksikam, bağlayıcı olarak %0.5, %1, %1.5, %2 konsantrasyonlarda kayısı zambı, arap zambı ve polivinil pirolidon kullanılmıştır. Granülelere kaydırıcı olarak %1 oranında magnezyum stearat eklenmiş ve 1000, 1500, 2000 psi basım kuvveti uygulanarak basılmıştır. Farklı bağlayıcılar kullanılarak hazırlanan granülerin akış özellikleri (akış hızı ve yığın açısı), % porozitesi, yığın ve sıkıştırılmış yoğunluğu, % sıkışabilme kapasitesi (Carr indeksi) tayin edilmiştir. Bağlayıcı tipinin ve bağlayıcı konsantrasyonunun granülenin fiziksel özelliklerine etkisi karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Granüler ile hazırlanan tabletlerde ise çap-yükseklik, sertlik, % ufalanabilirlik, dağılma süresi ve etkin maddenin çözünme hızı tayinleri yapılarak bağlayıcı tipi ve konsantrasyonu ile basım kuvvetinin tabletlerin özelliklerine etkileri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Doğrudan sıkıştırma yöntemi ile hazırlanan tabletlerde ise etkin madde olarak tenoksikam, seyreltici olarak susuz dibazik kalsiyum fosfat, bağlayıcı olarak polivinil pirolidon, kaydırıcı olarak magnezyum stearat ve dağıtıcı olarak %5, %10, %15 konsantrasyonlarda kayısı zambı, arap zambı, mikrokristal selüloz ve nişasta kullanılmış ve toz karışımlarının akış özellikleri karşılaştırmalı olarak incelenmiştir.

Toz karışımları ile hazırlanan tabletlerin fiziksel özellikleri ve dağılma süreleri incelenerek dağıtıcı tipi ve miktarı ile basım kuvvetinin tabletlerin dağılmasına etkisi kıyaslanmıştır.

Elde edilen bulgulara göre, kayısı zambının %0.5-2 arasında bağlayıcı olarak kullanılabileceği ancak tabletlerin basılmasında yüksek basım kuvvetlerinden kaçınılması gerektiği saptanmıştır.

Ayrıca kayısı zambının dağıtıcı özelliğinin nişastadan kötü, mikrokristal selüloz ve arap zambından daha iyi olduğu görülmüş ancak suda çözünmeyen etkin maddelerin formülasyonlarında kullanılmasının uygun olmadığı saptanmıştır.



SUMMARY

The aim of this study was to investigate the binding and disintegrating properties of apricot gum used in tablets prepared by wet granulation and direct compression respectively, and to compare these properties with other binding and disintegrating agents.

Apricot gum has arabinogalactan structure. After its isolation, it was purified and by investigating the physicochemical properties, its structure was found to be arabinogalactan.

Binding property of apricot gum was compared with gum arabic and polyvinyl pyrrolidone and in case of disintegrating effects, gum arabic, microcrystalline cellulose and starch was used for comparison.

In tablets prepared by wet granulation, as active substance; tenoxicam, diluting agent; lactose, binder; 0.5%, %1, %1.5, 2% conc. apricot gum, gum arabic and polyvinyl pyrrolidone were used.

1% magnesium stearate was added as lubricating agent to granules and compressed by applying 1000, 1500, 2000 psi pressure. Flow properties (flow rate and angle of repose) porosity %, bulk and tapped density, compressibility % (Carr index) were determined. Effect of binder type and concentration on physical properties of granules were examined by comparison.

In tablets prepared by granules, height-diameter, hardness, friability %, disintegration time and active substance dissolution rate studies were performed and also effect of binder type and concentration and compression force on properties of tablets were investigated by comparison.

In case of tablet prepared by direct compression, as active substance; tenoxicam, diluting agent; anhydrous dibasic calcium phosphate, binder; polyvinyl pyrrolidone, lubricating agent; magnesium stearate and disintegrating agent; 5%, 10%, 15% conc. apricot gum, gum arabic, microcrystalline cellulose and starch were used and flow properties of powder mixture were examined by comparison. By investigating physical properties and disintegrating times of tablets prepared by powder mixtures, type and amount of binder and compression force on disintegrating effect on tablets by comparison.

According to the results obtained, apricot gum was found to be suitable as a binder between 0.5-2% conc. however it was concluded to refrain from high compression forces when pressing tablets.

In addition, disintegrating effect of apricot gum was found to be worse than starch but better than microcrystalline cellulose and gum arabic however apricot gum was not found suitable to be used in formulations of water insoluble active substances.



KAYNAKLAR

1. Aboutaleb AE, Attia AM, Habib FS. Effect of various disintegrant on the availability of directly compressed sulphadimidine tablets. *Pharmazie* 1983; 38 (7): 473-475.
2. Agrawal YK, Majumdar F. Effect of binders on anti hypertensive drugs. *Boll Chim Farm* 1999; 138 (10): 531-543.
3. Agrawal YK, Prakasam K. Effect of binders on sulfamethoxazole tablets. *J Pharm Sci* 1988; 77 (10): 885-888.
4. Alderborn G, Börjesson E, Glazer M, Nyström C. Studies on direct compression of tablets. XIX. The effect of particle size and shape on the mechanical strength of sodium bicarbonate tablets. *Acta Pharm Suec* 1988; 25 (1): 31-40.
5. Alfa J, Chukwu A, Udeala OK. Cissus stem gum a potential dispersant in pharmaceutical liquid system 2: The emulsifying and suspending properties. *Boll Chim Farm* 2001; 140 (2): 68-75.
6. Al-Obaid AM, Mian MS. Tenoxicam. In: Florey K. *Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients*. Academic Press, Inc, New York, 1993; 22: 431-459.
7. Altaf SA, Yu K, Parasrampur J, Friend DR. Guar gum-based sustained release diltiazem. *Pharm Res* 1998; 15 (8): 1196-1201.
8. Al-Tamrah SA. Flow injection spectrophotometric determination of tenoxicam. *Anal Chim Acta* 1998; 375: 277-283.
9. Alur HH, Parther SI, Mitra AK, Johnston TP. Evaluation of the gum from *Hakea gibbosa* as a sustained-release and mucoadhesive component in buccal tablets. *Pharm Dev Tech* 1999; 4 (3): 347-358.
10. Amin SA. Spectrophotometric determination of piroxicam and tenoxicam in pharmaceutical formulations using alizarin. *J Pharm Biomed Anal* 2002; 29 (4): 729-736.
11. Andreopoulos AG, Tarantili PA. Xanthan gum as a carrier for controlled release of drugs. *J Biomed Appl* 2001; 16 (1): 34-46.
12. Ardizzone S, Dioguardi FS, Quagliotto P, Vercelli B, Viscardi G. Microcrystalline cellulose suspensions: effects on the surface tension at the air-water boundary. *Collo Surfo A* 2001; 176 (2-3): 239-244.

13. Asker AF, Saied KM, Abdel-Khalek MM. Investigation of some materials as dry binder for direct compression in tablet manufacture. Part 4: Effect of disintegrants. *Pharmazie* 1975; 30 (6): 377-382.
14. Asma BM. Kayısı Yetiştiriciliği. Akademi-Uğur Er Tarımsal Kitap Tanıtım Hizmetleri, 2000.
15. Batuyios NH. Anhydrous lactose in direct tablet compression. *J Pharm Sci* 1966; 55 (7): 727-730.
16. Bayomi MA, Al-Suwayeh SA, El-Helw AR. Excipient-excipient interaction in the design of sustained-release theophylline tablets: in vitro and in vivo evaluation. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27 (6): 499-506.
17. Baytop T. Türkiye'de Bitkiler İle Tedavi. İstanbul Üniversitesi Yayınları, 1984; 413-414.
18. Becker D, Rigassi T, Bauer-Brandl A. Effectiveness of binders in wet granulation: A comparison using model formulation of different tableability. *Drug Dev Ind Pharm* 1997; 23 (8): 791-808.
19. Bhatia RP, Lordi NG. Electrical conductance of directly compressible materials under pressure. *J Pharm Sci* 1979; 68 (2): 222-226.
20. Billa N, Yuen KH, Khader MAA, Omar A. Gamma-scintigraphic study of the gastrointestinal transit and in vivo dissolution of a controlled release diclofenac sodium formulation in xanthan gum matrices. *Int J Pharm* 2000; 201: 109-120.
21. Bolhuis GK, Zuurman K. Tableting properties of experimental and commercially available lactose granulations for direct compression. *Drug Dev Ind Pharm* 1995; 21 (18): 2057-2071.
22. Bottenberg P, Cleymaet R, de Muynck C, Remon JP, Coomans D, Michotte Y, Slop D. Development and testing of bioadhesive, fluoride-containing slow-release tablets for oral use. *J Pharm Pharmacol* 1991; 43 (7): 457-464.
23. Botzolakis JE, Augsburger LL. The role of disintegrants in hard-jelatin capsules. *J Pharm Pharmacol* 1984; 36 (2): 77-84.
24. British Pharmacopoeia Vol 2. The Stationery Office, London, 2001.
25. Carless JR, Sheak A. Changes in the particle size distribution during tableting of sulphathiazole powder. *J Pharm Pharmacol* 1976; 28 (1): 17-22.

26. Chang RK; Shinwari M, Leonzio M, Wu LS, Pang J, Hussain AM. Evaluation of the disintegrant properties for an experimental, crosslinked polyalkylammonium polymer. *Int J Pharm* 1998; 173 (1-2): 87-92.
27. Chebli C, Cartilier L. Cross-linked cellulose as a tablet excipient: A binding/disintegrating agent. *Int J Pharm* 1998; 171: 101-110.
28. Chowhan ZT, Chi LH. Drug-excipient interactions resulting from powder mixing. III: Solid state properties and their effect on drug dissolution. *J Pharm Sci* 1986; 75 (6): 534-541.
29. Chowhan ZT. Role of binders in moisture-induced hardness increase in compressed tablets and its effect on in vitro disintegration and dissolution. *J Pharm Sci* 1980; 69: 1-4.
30. Chukwu KI, Udeala OK. Binding effectiveness of Colocassia esculenta gum in poorly compressible drugs-paracetamol and metronidazole tablet formulations. *Boll Chim Farm* 2000; 139 (2): 89-97.
31. Cordero JA, Camacho M, Obach R, Domenech J, Vila L. In vitro based index of topical anti-inflammatory activity to compare a series of NSAIDs. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; 51: 135-142.
32. Cox PJ, Khan KA, Munday DL, Sujja-areevath J. Development and evaluation of a multiple-unit oral sustained release dosage form for S (+)-ibuprofen: preparation and release kinetics. *Int J Pharm* 1999; 193 (1): 73-84.
33. Damien G, Huet de Barochez B, Schiavi P. Galenic development and pharmacokinetic profile of indapamide sustained release 1.5 mg. *Clin Pharmacokinet* 1999; 37 (suppl 1): 13-19.
34. Danckwerts MP. Optimization and development of a core-in-cup tablet for modulated release of theophylline in simulated gastrointestinal fluids. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26 (7): 767-772.
35. Dauksha AD. Emulsifying and protective properties of some gums from fruit trees of rose family. *Aptechnoe Delo* 1957; 6 (5): 51-55.
36. Day RO, Paull PD, Lam S, Swanson BR, Williams KM, Wade DN. The effect of concurrent aspirin upon plasma concentrations of tenoxicam. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26 (4): 455-462.
37. De Kerf M, Mondelaers W, Lahorte P, Vervaet C, Remon JP. Characterization and disintegration properties of irradiated starch. *Int J Pharm* 2001; 221: 69-76.

38. De Souza TP, Bassani VL, Gonzalez Ortega G, Dalla Costa TC, Petrovick PR. Influence of adjuvants on the dissolution profile of tablets containing high doses of spray-dried extract of *Maytenus ilicifolia*. *Pharmazie* 2001; 56 (9): 730-733.
39. Dell D, Joly R, Meister W, Arnold W, Partos C, Guldemann B. Determination of tenoxicam, and the isolation, identification and determination of Ro 17-6661, its major metabolite, in human urine. *J Chromatogr* 1984; 317: 483-492.
40. Desai RP, Neau SH, Pather SI, Johnston TP. Fine-Particle ethylcellulose as a tablet binder in direct compression, immediate-release tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27 (7): 633-641.
41. Deshpande AV, Panya LB. Evaluation of sorghum starch as a tablet disintegrant and binder. *J Pharm Pharmacol* 1987; 39 (6): 495-496.
42. Duke JA. *Handbook of Medicinal Herbs*. Boca Raton, CRC Press, 1985; 394-395.
43. Dürig T, Fassihi R. Guar-based monolithic matrix systems: effect of ionizable and non-ionizable substances and excipients on gel dynamics and release kinetics. *J Cont Rel* 2002; 80 (1-3): 45-56.
44. Ebba F, Piccerelle P, Prinderre P, Opota D, Joachim J. Stress relaxation studies of granules as a function of different lubricants. *Eur J Pharm Biopharm* 2001; 52 (2): 211-220.
45. Elsabbagh HM, Sakr AM, Abd-Elhadi SE. Effect of guar gum on the dissolution rate of ephedrine hydrochloride and sulphadimidine tablets. *Pharmazie* 1978; 33: 730-731.
46. *European Pharmacopoeia*. 4.Edition. Council of Europe, Strasbourg, 2002.
47. Farid PD, Omrani A. Étude de certaines propriétés physico-chimiques de la gomme de *Prunus Armeniaca*. *Travaux de la Société de Pharmacie de Montpellier* 1980; 40 (1): 61-66.
48. Ferrari F, Bertoni M, Bonferoni CM, Rossi S, Caramella C, Bolhuis GK. Dissolution enhancement of an insoluble drug by physical mixture with a superdisintegrant: optimization with a simplex lattice design. *Pharm Dev Technol* 1996; 1 (2): 159-164.
49. Garcia MS, Sanchez-Pedreno C, Alberio MI, Gimenez MJ. Flow injection spectrophotometric methods for the determination of tenoxicam. *J Pharm Biomed Anal* 1999; 21: 731-738.

50. Garti N, Lesser ME. Emulsification properties of hydrocolloids. *Polymers of Adv Tech* 2001; 12 (1-2): 123-135.
51. Garti N, Slavin Y, Aserin A. Surface and emulsification properties of a new gum extracted from *Portulaca oleracea* L. *Food Hydrocol* 1999; 13: 145-155.
52. Gazikolovic E, Obrenovic D, Nicovic Z. Formulation of lithium carbonate tablets with various binding substances. *Vojnosanit Pregl* 2001; 58 (6): 641-644.
53. Gebert MS, Friend DR. Purified guar galactomannan as an improved pharmaceutical excipient. *Pharm Dev Technol* 1998; 3 (3): 315-323.
54. Geçgil S, Bayraktar-Alpmen G. The effect of tragacanth on disintegration time of tablets. *J Pharm Belg* 1974; 29 (4): 352-360.
55. Genç L, Bilaç H, Güler E. Studies on controlled release dimenhydrinate from matrix tablet formulations. *Pharm Acta Helv* 1999; 74 (1): 43-49.
56. Gennaro AR. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Mack Publishing Company, 19. Edition, Easton, Pennsylvania 1995; 1615-1627.
57. Gohel MC, Amin AF, Patel KV, Panchal MK. Studies in release behavior of diltiazem HCl from matrix tablets containing (hydroxypropyl)methyl cellulose and xanthan gum. *Boll Chim Farm* 2002; 141 (1): 21-28.
58. Gonzalez JP, Todd PA. Tenoksikam. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 1987; 34 (3): 289-310.
59. Green JM. A practical guide to analytical method validation. *Anal Chem* 1996; 68: 305A-309A.
60. Guentert TW, Defoin R, Mosberg H. The influence of cholestyramine on the elimination of tenoxicam and piroxicam. *Eur J Clin Pharm* 1988; 34 (3): 283-289.
61. Guo JH, Skinner GW, Harcum WW, Malone JP, Weyer LG. Application of near-infrared spectroscopy in the pharmaceutical solid dosage form. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25 (12): 1267-1270.
62. Güngör S. Çayır salebinin tabletlerde bağlayıcı madde olarak değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1993.

63. Hammouda Y, Salakawy SA. Lactose-induced discoloration of amino drugs in solid dosage form. *Pharmazie* 1971; 26 (3): 181.
64. Hammouda Y, Salakawy SA. Non-enzymic browning in solid-dosage forms: Lactose-induced discoloration of neomycin tablets. *Pharmazie* 1971; 26 (10): 636-640.
65. Heizmann P, Korner J, Zinapold K. Determination of tenoxicam in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatog* 1986; 374 (1): 95-102.
66. Hlavatá D, Kruli Z, Horák Z, Lednický F, Hromádková J. The role of lubricants in reactive compatibilization of polyolefin blends. *Macromolecular Symposia* 2001; 176: 93-106.
67. Huber HE, Christenson GL. Utilization of hydrophilic gums for the control of drug substance release from tablet formulations. II. Influence of tablet hardness and density on dissolution behavior. *J Pharm Sci* 1968; 57 (1): 164-167.
68. Huber HE, Dale LB, Christenson GL. Utilization of hydrophilic gums for the control drug release from tablet formulations 1. Disintegration and dissolution behavior. *J Pharm Sci* 1966; 55 (9): 974-976.
69. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: Methodology (CPMP/ICH/281/95), 1995.
70. Inghelbrecht S, Remon JP. Roller compaction and tableting of microcrystalline cellulose/drug mixtures. *Int J Pharm* 1998; 161: 215-224.
71. Insel PA. Analgesic-Antipyretic and Antiinflammatory agents. In: Hardmann JG, Limbird L, Molinoff BP, Ruddon RW, Gilman AG (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9th.Edition. McGraw Hill Companies Inc, USA,1995; 640-642.
72. Ishikawa T, Koizumi N, Mukai B, Utoguchi N, Fujii M, Matsumoto M, Endo H, Shirotake S, Watanabe Y. Pharmacokinetics of acetaminophen from rapidly disintegrating compressed tablet prepared using microcrystalline cellulose (PH-M-06) and spherical sugar granules. *Chem Pharm Bull* 2001; 49 (2): 230-232.
73. Ishikawa T, Mukai B, Shiraishi S, Utoguchi N, Fujii M, Matsumoto M, Watanabe Y. Preparation of rapidly disintegrating tablet using new types of microcrystalline cellulose (PH M Series) and low substituted hydroxypropylcellulose or spherical sugar granules by direct compression method. *Chem Pharm Bull* 2001; 49 (2): 134-139.

74. Itiola OA, Pilpel N. Studies on metronidazole tablet formulations. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38 (2): 81-86.
75. Jaiyeoba KT, Spring MS. The granulation of ternary mixtures: the effect of wettability of powders. *J Pharm Pharmacol* 1980; 32 (6): 386-388.
76. Janicki S, Jedras Z. Lithium acetate gastrointestinal diffusion system. Part 1: Lithium acetate single-unit gastrointestinal diffusion system: preparation and release rate studies. *Pharmazie* 1990; 45 (1): 45-47.
77. Johansson ME, Nicklasson M. Investigation of the film formation of magnesium stearate by applying a flow-through dissolution technique. *J Pharm Pharmacol* 1986; 38 (1): 51-54.
78. Joneja SK, Harcum WW, Skinner GW, Barnum PE, Guo JH. Investigating the fundamental effects of binders on pharmaceutical tablet performance. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25 (10): 1129-1135.
79. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Feryal Matbaacılık, Ankara, 1998; Cilt 2: 1505.
80. Kechatov EA. Cannabinol reactions and pharmacological analyses of the resinous secretions from *Cannabis caucasus*. United Nations Document E / CN. 7 / 352, 3 April 1958.
81. Kerf DM, Mondelaers W, Lahorte P, Vervaet C, Remon JP. Characterisation and disintegration properties of irradiated starch. *Int J Pharm* 2001; 221: 69-76.
82. Khullar P, Khar RK, Agarwal SP. Evaluation of guar gum in preparation of sustained-release matrix tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 1998; 24 (11): 1095-1099.
83. Kringsholm B, Christoffersen P. The nature and the occurrence of birefringent material in different organs in fatal drug addiction. *Forensic Sci Int* 1987; 34 (1-2): 53-62.
84. Krishnaiah YSR, Bhaskar Reddy PR, Satyanarayana V, Karthikeyan RS. Studies on the development of oral colon targeted drug delivery systems for metronidazole in the treatment of amoebiasis. *Int J Pharm* 2002; 236: 43-55.
85. Krishnaiah YSR, Karthikeyan RS, Sankar GV, Satyanarayana V. Three-layer guar gum matrix tablet formulations for oral controlled delivery of highly soluble trimetazidine dihydrochloride. *J Control Rel* 2002; 81 (1-2): 45-56.

86. Krögel I, Bodmeier R. Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrounded by an impermeable cylinder. *J Control Rel* 1999; 61 (1-2): 43-50.
87. Lahdenpää E, Antikainen O, Yliruusi J. Direct compression with silicified and non-silicified microcrystalline cellulose: Study of some properties of powders and tablets. *STP Pharm Sci* 2001; 11 (2): 129-135.
88. Larrucea E, Arellano A, Santoyo S, Ygartua P. Study of complexation behavior of tenoxicam with cyclodextrins in solution: Improved solubility and percutaneous permeability. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28 (3): 245-252.
89. Lee BJ, Ryu SG, Cui JH. Formulation and release characteristics of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablet containing melatonin. *Drug Dev Ind Pharm* 1999; 25 (4): 493-501.
90. Lee JC, Lee KY. Emulsification using environmental compatible emulsifiers and de-emulsification using D.C. field and immobilized *Nocardia amarae*. *Biotechnol Lett* 2000; 22 (14): 1157-1163.
91. Levi M. Barsakta çözünen tenoksikam tabletlerinin hazırlanması ve in vitro dissolüsyonları üzerine araştırmalar, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1992.
92. Levina M, Rubinstein MH. The effect of ultrasonic vibration on the compaction characteristics of paracetamol. *J Pharm Sci* 2000; 89 (6): 705-723.
93. Li Y. Influence of binder and wall lubrication on compacting coal logs for hydraulic transport. *Fuel and Energy* 1997; 38 (4): 217.
94. Lieberman HA, Lachman L, Swats JB. *Pharmaceutical Dosage Forms, Tablet*. 2nd Edition, Marcel Dekker Inc, New York, 1989.
95. Lipps DM, Sakr AM. Characterization of wet granulation process parameters using response surface methodology. 1. Top-spray fluidized bed. *J Pharm Sci* 1994; 83 (7): 937-947.
96. Lopez ML, Torrado S, Torrado S, Martinez AR, Bolas F. Improvement of albendazole efficacy against enteral, but not against parenteral stages of *Trichinella spiralis* by preparing solid dispersions in polyvinylpyrrolidone. *Chemotherapy* 1997; 43 (6): 430-435.
97. Macleod GS, Fell JT, Collett JH. An in vitro investigation into the potential for bimodal drug release from pectin/chitosan/HPMC-coated tablets. *Int J Pharm* 1999; 188 (1): 11-18.

98. Mantell CL. The Water-Soluble Gums. Hafner Publishing Company, New York and London, 1947.
99. Mason JL, Hobbs GJ. Simple method for the analysis of tenoxicam in human plasma using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995; 665 (2): 410-415.
100. Matsuda S, Matsunaga K, Ueda M. Antihypertensive and related hemodynamic effect of a thiazide in desoxycorticosterone (DOC)/saline hypertensive rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1982; 79 (5): 421-430.
101. McNamee BF, O'Riordan DE, O'Sullivan M. Effect of partial replacement of gum arabic with carbohydrates on its microencapsulations properties. *J Agric Food Chem* 2001; 49: 3385-3388.
102. Minemoto Y, Hakamata K, Adachi S, Matsuno R. Oxidation of linoleic acid encapsulated with gum arabic or maltodextrin by spray drying. *J Microencapsul* 2002; 19 (2): 181-189.
103. Munera-Jaramillo MI, Botero-Garces S. Determination of tenoxicam in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1993; 616 (2): 349-352.
104. Muzikova J. Effect of magnesium stearate on tensile strength of tablets made with the binder. *Prosolv SMCC 90. Ceska Slov Farm* 2002; 51 (1): 41-43.
105. Muzikova J. The firmness of Avicel PH 102 and Avicel PH 301 compression and effect of magnesium stearate. *Ceska a Slovenska Farmacie* 2001; 50 (2): 92-94.
106. Nakagami H, Nada M. The use of micronized cellulose disintegrants as insoluble swellable matrices for sustained-release tablets. *Drug Design Delivery* 1991; 7 (4): 321-332.
107. Ndindayino F, Henrist D, Kiekens F, Vervaet C, Remon JP. Characterization and evaluation of isomalt performance in direct compression. *Int J Pharm* 1999; 189: 113-124.
108. Nilsen OG. Clinical pharmacokinetics of tenoxicam. *Clin Pharmacokinet* 1994; 26 (1): 16-43.
109. Ntawukulilyayo JD, Vervaet C, Remon JP, Görtz JP, Berlo JA. In vitro and in vivo evaluation of a xanthan gum-n-octenylsuccinate starch matrix tablet containing ibuprofen as a model drug. *Int J Pharm* 1996; 139 (1-2): 79-85.

110. Nurmukhamedov FM. Action of protective colloids for clay and talc suspensions. *Trudy Tashkent Sel'skokhoz Inst* 1957; 8: 119-124.
111. Nurmukhamedov FM. Stabilizing and protective action of dried apricot gum. *Trudy Tashkent Sel'skokhoz Inst* 1956; 7: 181-188.
112. Odeku OA, Itiola OA. Characterization of khaya gum as a binder in a paracetamol tablet formulation. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28 (3): 329-337.
113. Ohm A. Interaction of Bay t 3839 coprecipitates with insoluble excipients. *Eur J Pharm Biopharm* 2000; 49 (2): 183-189.
114. Okafor IS, Ofoefule SI, Udeala OK. A comparative study of modified starches in direct compression of a poorly water soluble drug (hydrochlorothiazide). *Boll Chim Farm* 2001; 140 (1): 36-39.
115. Onunkwo GC, Adikwu MU. Stability of veegum/mucuna gum emulsions. *STP Pharm Sci* 1997; 7 (4): 320-325.
116. Peh KK, Wong CF. Application of similarity factor in development of controlled-release diltiazem tablet. *Drug Dev Ind Pharm* 2000; 26 (7): 723-730.
117. Piscitelli DA, Bigora S, Propst C, Goskonda S, Schwartz P, Lesko LJ, Augsburger L, Young D. The impact of formulation and process changes on in vitro dissolution and bioequivalence of piroxicam capsules. *Pharm Dev Technol* 1998; 3 (4): 443-452.
118. Prasad D. A new aromatic glycoside from the roots of *Prunus armeniaca*. *Fitoterapia* 1999; 70: 266-268.
119. Raghavan CV, Abimon VD. Intranasal delivery of tenoxicam in rat. *Int J Pharm* 2001; 221: 227-229.
120. Railkar AM, Schwartz JB. The effects of formulation factors on the moist granulation technique for controlled-release tablets. *Drug Dev Ind Pharm* 2001; 27 (9): 893-898.
121. Rosik J. Structural features of the polysaccharide of apricot gum in dependence on the infection with fungi, application of synthetic material and vegetative period. *ISHS Acta Horticulturae* 11, IV International Symposium On Apricots and Apricot Culture. 1 December 1968.
122. Rubinstein MH, Bodey DM. Dissaggregation of compressed tablets. *J Pharm Sci* 1976; 65 (12): 1749-1753.

123. Salib NN, El-Gamal SA. Application of some polymers in the physicochemical design of tablet formulation. *Pharmazie* 1976; 31 (10): 718-721.
124. Scheindlin S. Acacia-A remarkable excipient: The past, present and future of gum arabic. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41 (5): 669-671.
125. Schmidt PC, Herzog R. Calcium phosphates in pharmaceutical tableting. 2. Comparison of tableting properties. *Pharm World Sci* 1993; 15 (3): 116-122.
126. Shah AC, Mlodozieniec AR. Mechanism of surface lubrication: influence of duration of lubricant-exciipient mixing on processing characteristics of powders and properties of compressed tablets. *J Pharm Sci* 1977; 66 (10): 1377-1378.
127. Shu T, Suzuki H, Hironaka K, Ito K. Studies of rapidly disintegrating tablets in the oral cavity using co-ground mixtures of mannitol with crospovidone. *Chem Pharm Bull* 2002; 50 (2): 193-198.
128. Sinko CM. Granulation characterization: methods and significance. In: Parikh DM (ed). *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Marcek Dekker, Inc, New York, 1997.
129. Smith F. *The Chemistry of Plant Gums and Mucilages*. Reinhold Publishing Corporation, New York, 1959.
130. Soyeux P, Delacourte A, Delie B, Lefevre P, Boniface B. Influence and optimisation of operating parameters with a new binder in wet granulation. 1: Use in powder form. *Eur J Pharm Biopharm* 1998; 46: 95-103.
131. Stoechel K, Trueb V, Dubach UC, Heintz RC, Ascalone V, Forgo I, Hennes U. Lack of effect of tenoxicam on glibornuride kinetics and response. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 19 (2): 249-254.
132. Strijbos S. Powder-wall friction: The effects of orientation of wall grooves and wall lubricants. *Powder Technol* 1977; 18 (2): 209-214.
133. Suzuki S, Lim JK. Microencapsulation with carrageenan-locust bean gum mixture in a multiphase emulsification technique for sustained drug release. *J Microencapsul* 1994; 11 (2): 197-203.
134. Talukdar MM, Vinckier I, Moldenaers P, Kinget R. Rheological characterization of xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose with respect to controlled-release drug delivery. *J Pharm Sci* 1996; 85 (5): 537-540.

135. Tarımcı N, Çelebi N. Studies on cyclodextrin polymer. Part 1: The effect of CDP on indomethacin tablet formulation. *Pharmazie* 1988; 43 (5): 323-325.
136. Tempio JS, Zatz JL. Flocculation effect of xanthan gum in pharmaceutical suspensions. *J Pharm Sci* 1980; 69 (10): 1209-1214.
137. Tempio JS, Zatz JL. Interaction of xanthan gum with suspended solids. *J Pharm Sci* 1981; 70: 554-558.
138. The United States Pharmacopeia. 22. Edition. Mack Printing Company, Easton, Pennsylvania 1990.
139. Todd PA, Clissold SP. Tenoxicam. An update of its pharmacology and therapeutic efficacy in rheumatic diseases. *Drugs* 1991; 41 (4): 625-646.
140. Udela OK, Uwaga UN. Some emulsifying and suspending properties of a polysaccharide gum derived from *Mucuna flagillepes*, Papilionaceae. *J Pharm Pharmacol* 1981; 33 (2): 75-77.
141. Umanskii ZM. Apricot gum and its application to medicine. *Trudy Tashkent Farm Inst* 1957; 1: 13-34.
142. Umanskii ZM. Use of apricot gum as an emulsifier. *Farmatsiya* 1943; 6 (2): 28-32.
143. Üner M. Galaktomannan kullanılarak uzun etkili oral ilaç şekillerinin geliştirilmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İstanbul, 2001.
144. Üner M. *Gleditschia Triacanthos* L. galaktomannanının tabletlerde bağlayıcı madde olarak değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 1995.
145. Verma PRP, Razdan B. Evaluation of *Leucaena leucocephala* seed gum in tableting II. Binding properties in granules and tablets. *STP Pharm Sci* 2002; 12 (2): 113-119.
146. Verma PRP, Razdan B. Evaluation of *Leucaena leucocephala* seed gum in tableting I. Disintegrant properties. *STP Pharm Sci* 2002; 12 (2): 109-112.
147. Verma PRP, Razdan B. Studies on *Leucaena leucocephala* seed gum: evaluation of suspending properties. *STP Pharm Sci* 2001; 11 (4): 289-293.

148. Vijayaraghavan R, Kumar P, Dubey DK, Singh R. Evaluation of CC2 as a decontaminant in various hydrophilic and lipophilic formulations against sulphur mustard. *Biomed Environ Sci* 2002; 15 (1): 25-35.
149. Wade A, Weller PJ. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2.ed. American Pharmaceutical Association, Washington, 1994.
150. Whistler RL. *Industrial Gums*. 2.ed. Academic Press, Inc, New York and London, 1973.
151. Yener G, Topaloğlu Y. A spectrophotometric method for the determination of tenoxicam in tablets. *Sci Pharm* 1992; 60: 247-248.
152. York P. Application of powder failure testing equipment in assessing effect on glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders. *J Pharm Sci* 1975; 64 (7): 1216-1221.
153. Zavos PM, Correa JR. Vaginal delivery of new formulations of nonoxynol-9 coprecipitated with polyvinylpyrrolidone in rabbits. Comparisons between two formulation delivery system. *Contraception* 1997; 56 (2): 123-127.

ÖZGEÇMİŞ

1977 yılında Malatya'da doğdum. Lise öğrenimimi Malatya Lisesi'nde tamamladım. Lisans eğitimimi 1995-1999 yılları arasında İ.Ü Eczacılık Fakültesinde tamamlayıp 2000 yılında İ.Ü Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında yüksek lisans yapmaya hak kazandım. Ekim-2001 yılında Araştırma Görevlisi kadrosuna atandım. Halen Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak çalışmaktayım.

