

2297

T.C.
ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR
MİKROKAPSÜLLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

DOKTORA TEZİ

Ecz. E.YASEMİN YAZAN

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

ESKİŞEHİR - 1987



Anneme, Babama

Bu çalışmanın yürütülmesinde baştan bu yana beni yönlendiren ve çalışmam boyunca maddi-manevi tüm olanakları ile büyük desteklerini ve hoşgörülerini benden esirgemeyip g veren Saygıdeğer Hocalarım Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölüm Başkanı DOÇ.DR.ERDEN GÜLER ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı ğretim yesi DOÇ.DR.MURAT ŐUMNU'ya sonsuz Őkranla doluyum.

Her zaman manevi desteğini hissettiğim Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Dekanı Sayın Hocam Prof.Dr.İHSAN SARIKARDAŞOğLU'na minnet duygularımı belirtmek isterim.

Anadolu Üniversitesi Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü ve Eczacılık Fakóltesi Farmakognozi Ana Bilim Dalı Başkanı Hocam Sayın Prof.Dr. KEMAL HÜSNÜ CAN BAŞER'e spektroskopik çalışmalarına olanak sağladığı için teşekkür ederim. Cihazların kullanılmasında yardımcı olan Kim.Müh.MİNE ERSOY'a teşekkürü borç bilirim.

Çalışmalarım sırasında Hacettepe Üniversitesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı laboratuvarlarının tüm olanaklarını açan Sayın Hocam ve Eczacılık Fakóltesi Dekanı Prof.Dr. A.ATILLA HINCAL'a teşekkürlerimi sunarım. Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi'ndeki çalışmalarına büyük katkıları olan, Dr. LEVENT ÖNER'e, Ecz.HASAN GORKAN'a, Tekn. TUFAN TÖRKMEN'e ve birimin diğer öğretim elemanları ve tüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Bölüm arkadaşlarım Yard.Doç.Dr. ZEKİ USKAN ve Öğr.Gör.Ecz.HADİ BİLAÇ'ın her zaman yakın ilgilerini gördüm. Tüm yardım ve ilgileri için teşekkürü borç bilirim.

Üniversitemiz Eczacılık Fakóltesi Öğretim Elemanları ve personelinin ilgileri çalışmam boyunca bana güç verdi. Esirgemedikleri ilgiye teşekkür ederim.

Bu çalışma sırasında kullanılan etken maddenin sağlanmasında katkıları olan Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Toprak Mahsulleri Ofisi, ve Eczacıbaşı İlaç Sanayii ve Ticaret A.Ş. yetkililerine, ve etil selüloz'u sağlayan Grillo Maden Ltd.Şti.'den Kim.Müh.OMİT BAYKAL'a şükranlarımı ifade etmek isterim.

Gönüllü katılımlarıyla in vivo deneylerin sürdürülmesini sağlayan Yard.Doç.Dr. ZEKİ USKAN'a, Yard.Doç.Dr. ŞEREF DEMİRAYAK'a, Öğr. Gör.Ecz.HADİ BİLAÇ'a, Uzm.Kim.Müh. ZEKİ ATKOŞAR'a, ZAFER YAZICI'ya, ve Lab.RECEP ONGUN'a teşekkür etmeyi borç bilirim.

Her zaman manevi destek ve hoşgörüsünü eksik etmeyen, görevimin bilinci içinde, varlığı ile bana güç veren eşim Dr.KUDRET YAZAN'a çok şey borçluyum. Minnetim sonsuzdur.



İÇİNDEKİLER

Sahife No.

GİRİŞ VE AMAÇ	1
1. KURAMSAL KISIM	3
1.1. Mikroenkapsülasyon	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Tarihçe	3
1.1.3. Kullanım Amacı	4
1.1.3.1. Mikrokapsüllemenin Farmasötik Endüstride Kullanım Amaçları	5
1.1.3.1.1. Birbiri İle Geçimsiz Maddelerin Bir Arada Verilebilmesi	5
1.1.3.1.2. Oksijen, Nem ve Isıya Duyarlı Maddelerin Dayanıklılığının Arttırılması	5
1.1.3.1.3. İlaçların Kontrollü Salınması	6
1.1.3.1.4. İlaçların Kötü Tad ve Kokularının Maskelenmesi	7
1.1.3.1.5. Sıvı Maddelerin Akıcı Toz Hale Geçirilmesi veya Toz Maddelerin Akıcılığının Arttırılması:	8
1.1.4. Mikrokapsülleme Yöntemleri	8
1.1.4.1. Faz Ayrışması Yöntemi (Koaservasyon)	9
1.1.4.1.1. Basit Koaservasyon	11
1.1.4.1.2. Kompleks Koaservasyon	12
1.1.4.1.3. Bir Organik Çözücünden Faz Ayrışması	13
1.1.4.2. Mekanik Yöntemler	14
1.1.4.2.1. Havada Suspansiyonla Kaplama Yöntemi (Akışkanlaştırılmış Yatak Yöntemi)	14
1.1.4.2.2. Püskürtme ile Kurutma ve Püskürtme İle Dondurma Yöntemi	15
1.1.4.2.3. Kazan Yöntemi	16
1.1.4.2.4. Çok Delikli Merkezkaç Yöntemi (Multiorifice Centrifugal Process)	16
1.1.4.3. Yüzeylerarası Polimerizasyon Yöntemi	17
1.1.4.4. Elektrostatik Mikrokapsülleme Yöntemi	18
1.1.5. Mikrokapsüllemeye Kullanılan Kaplama Materyalleri:..	18

1.1.6. Mikrokapsüllerin Saklanması	19
1.1.7. Mikrokapsüllerden Etken Maddenin Salıverilmesi ..	19
1.2. Dekstropoksifen Hidroklorür	24
1.2.1. Fiziksel Özellikleri	24
1.2.2. Kimyasal Özellikleri	24
1.2.2.1. Tanınması	25
1.2.2.1.1. Renk Testleri	25
1.2.2.1.2. Kristal Testleri	25
1.2.2.1.3. Kromatografi	25
1.2.2.1.3.1. Kağıt Kromatografisi	25
1.2.2.1.3.2. İnce Tabaka Kromatografisi	26
1.2.2.1.3.3. Gaz Kromatografisi	26
1.2.2.1.4. U.V. Spektrumu	26
1.2.2.1.5. I.R. Spektrumu	27
1.2.2.2. Miktar Tayini Yöntemleri	27
1.2.2.2.1. Titrimetrik Yöntem	27
1.2.2.2.2. Spektrofotometrik Yöntem	27
1.2.2.2.3. Gaz Kromatografisi	28
1.2.2.2.4. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi	29
1.2.2.2.5. Florimetri	29
1.2.3. Dekstropoksifen Hidroklorür'ün Stabilitesi ve Geçimsizlikleri	29
1.2.4. Farmakolojik Özellikleri	30
2. DENEYSEL KISIM	33
2.1. Araç ve Gereçler	33
2.1.1. Kullanılan Maddeler	33
2.1.2. Kullanılan Aletler	33
2.2. Yöntemler ve Deneyler	34
2.2.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyler	34
2.2.1.1. Dekstropoksifen Hidroklorür'ün Standartlara Uygunluğu	34
2.2.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi	34
2.2.1.1.2. U.V. Spektrumu	35
2.2.1.1.3. I.R. Spektrumu	35
2.2.1.1.4. Erime Derecesi Tayini	35

2.2.1.1.5. Çözünürlüğünün Saptanması	35
2.2.1.1.6. Partikül İriliği ve Dağılımının Saptanması ...	35
2.2.1.1.7. Dekstropoksifen Hidroklörür Kristallerinin Fotoğraflanması	36
2.2.1.2. Dekstropoksifen Hidroklörür'ün Stabilitesi ..	36
2.2.1.3. Dekstropoksifen Hidroklörür'ün Miktar Tayini:	37
2.2.1.3.1. Çözücü Su Olduğunda Standart Eğri	37
2.2.1.3.2. Çözücü 0.1 N Hidroklorik Asit Olduğunda Standart Eğri	37
2.2.1.4. Etil Selüloz'un Standartlara Uygunluğu	38
2.2.1.4.1. U.V. Spektrumu	38
2.2.1.4.2. I.R. Spektrumu	38
2.2.1.4.3. Erime Derecesi	38
2.2.2. Mikrokapsülasyon	38
2.2.2.1. Yöntem	38
2.2.2.2. Mikrokapsüllerin Özellikleri	40
2.2.2.2.1. Mikrokapsül Verimi	40
2.2.2.2.2. Mikrokapsüllerin Partikül İriliği Dağılımı ...	40
2.2.2.2.3. Mikrokapsüllerin Fotoğraflanması	40
2.2.2.2.4. Mikrokapsüllerde Etken Madde Miktarı	40
2.2.2.2.5. Hazırlanan Mikrokapsüllerde Dekstropoksifen Hidroklörür'ün Stabilitesi	41
2.2.3. İn Vitro Çözünme Hızı Deneyleri	41
2.2.3.1. Deneyde Kullanılan Maddeler	41
2.2.3.2. İn Vitro Çözünme Ortamı	42
2.2.3.3. Yöntem	42
2.2.3.4. Verilerin Değerlendirilmesi	43
2.2.4. İn Vivo Üriner Atılım Miktarlarını Saptama Deneyleri	44
2.2.4.1. Deneyde Kullanılan Maddeler	44
2.2.4.2. İlâç Alınması ve İdrar Toplanması	44
2.2.4.3. İdrardan Etken Maddenin Ekstraksiyonu	45
2.2.4.4. Çözücü İdrar Olduğunda Standart Eğri	46
2.2.4.5. Verilerin Değerlendirilmesi	46

3. BULGULAR	47
3.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylerin Bulguları	47
3.1.1. Dekstropropoksifen Hidroklorür'ün Standartlara Uygunluğu	47
3.1.1.1. İnce Tabaka Kromatografisi	47
3.1.1.2. U.V. Spektrumu	48
3.1.1.3. I.R. Spektrumu	48
3.1.1.4. Erime Derecesi	49
3.1.1.5. Çözünürlüğünün Ölçülmesi	49
3.1.1.6. Partikül İriliği ve Dağılımı	50
3.1.1.7. Dekstropropoksifen Hidroklorür'ün Kristallerinin Fotoğrafları	51
3.1.2. Dekstropropoksifen Hidroklorür'ün Çalışma Koşullarındaki Stabilitesi	53
3.1.3. Dekstropropoksifen Hidroklorür'ün Miktar Tayini	53
3.1.3.1. Dekstropropoksifen Hidroklorür'ün Çözücü Su Olduğunda Standart Eğrisi	53
3.1.3.2. Dekstropropoksifen Hidroklorür'ün Çözücü 0.1 N Hidroklorik Asit Olduğunda Standart Eğrisi	55
3.1.4. Etil Selüloz'un Standartlara Uygunluğu	57
3.1.4.1. U.V. Spektrumu	57
3.1.4.2. I.R. Spektrumu	57
3.1.4.3. Erime Derecesi	58
3.2. Mikrokapsülleme Deneylerinin Bulguları	58
3.2.1. Mikrokapsüllerin Özellikleri	58
3.2.1.1. Mikrokapsül Verimi	58
3.2.1.2. Mikrokapsül Fotoğrafları	59
3.2.1.3. Mikrokapsüllerde Etken Madde Miktarı	59
3.2.1.4. Hazırlanan Mikrokapsüllerde Dekstropropoksifen Hidroklorür'ün Stabilitesi	61
3.3. İn Vitro Çözünme Hızı Deneylerinin Bulguları	62
3.4. İn Vivo Oriner Atılım Deneylerine Ait Bulgular	67
3.4.1. Gönüllülerin Özellikleri	67
3.4.2. Çözücü İdrar Olduğunda Standart Eğri	67

3.4.3. Dekstropoksifen Hidroklorür'ün Üriner Atılım Bulguları	67
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	71
4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyler	71
4.2. Miktar Tayinleri	71
4.3. Dekstropoksifen Hidroklorür Mikrokapsüllerinin Hazırlanmaları	72
4.4. In Vitro Salıverilme	75
4.5. In Vivo Üriner Atılım	78
ÖZET	82
SUMMARY	83
KAYNAKLAR	84

GİRİŞ VE AMAC

1957'den bu yana bilinen bir konu olan mikroenkapsülasyon son yıllarda ilâç ve kozmetik endüstrisinde yaygın kullanım alanı bulmuştur (1). Farmasötik endüstrisindeki kullanım amaçları arasında en önemlileri, ilâçların kontrollü ve uzatılmış salıverilmelerine olanak sağlamasıdır. Mikrokapsüllerde katı veya sıvı, inert monomer veya polimer madde ile çevrelenmiştir. Bu çeper madde, çekirdek maddeyi belirli koşullar altında ve belirli hızda salıvermek üzere planlanabilir.

Dekstropropoksifen hidroklorür, yapı olarak narkotik analjezik bir madde olan metadon'a benzerse de, narkotik olmayan bir analjeziktir. Suistimale açık bir madde olması nedeni ile dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır (2,3). Oral olarak kullanıldığında hızla absorbe olduğundan günde 3-4 kez 65 mg dozda kullanılması gerekir. Salıverilme hızı kontrol altına alınarak sık ilâç kullanımını engellenebilir. Tedavide diğer analjezik maddelerle kombine edilerek ağrı kesici potansiyelinin arttırılması tercih edilir. Genellikle aspirin ile yanyana kullanılır. Ancak aspirin ile kimyasal geçimsizliğinin olduğu kesin olarak gösterilmiştir (4). Diğer taraftan tadı çok acı ve dil üzerinde lokal anestezi etkisi bulunduğu için oral kullanımı zordur.

Tüm bu nedenler düşünülerek, dekstropropoksifen hidroklorür'ün mikroenkapsülasyonu amaçlanmıştır.

Bu amaçla ve karşılaştırma yapabilmek için dekstropropoksifen hidroklorür'ün etil selüloz kullanarak çeşitli çekirdek - çeper

oranlarında mikrokapsülleri hazırlanmış ve bunların in vitro salıverme hızları incelenmiş ve in vivo üriner atılım hızlarından absorpsiyon hız ve derecelerinin değerlendirilmesine çalışılmıştır.



1. KURAMSAL KISIM

1.1. MİKROENKAPSÜLASYON

1.1.1. TANIM

Mikroenkapsülasyon terimi, kabaca çapları birkaç mikrondan 5000 mikrona kadar değişen sıvı veya katı partiküllerin kaplama işlemini anlatmak için kullanılır (1).Kaplanacak madde, farmasötik şeklin çekirdeğini oluşturacağından çekirdek madde diye tanımlanır. Mikrokapsülleme işleminde kaplama için kullanılan inert, monomer veya polimer maddeye de ceper maddesi denir.

Birçok farklı disiplini içeren mikroenkapsülasyon teknolojisi hızla gelişmekte ise de uygulama tam bir potansiyele ulaşamamıştır. İlâcın enkapsülasyonu için farmakoloji ve tedavinin, kolloid ve polimer kimyası ile birleştirilmesi gereklidir (5).

1.1.2. TARİHÇE

Bazı farmasötik maddelerin ve preparatların kaplama gereksinmesinden dolayı 19. yüzyılda bazı çalışmalar yapılmış ve tabletler o zaman draje haline getirilmeye başlanmıştır.

Belkide tek hücreli bitki veya hayvanların bulunması mikrokapsülleme fikrinin doğmasına neden olmuştur. Doğal kapsüllü membranlar ile mikrokapsüller arasındaki bazı belirgin benzerlikler bunu ortaya koymaktadır (1).

National Cash Register Company, "karbonsuz karbon kağıdı" geliştirirken mikroenkapsülasyonun ilk piyasa uygulamasını yapmış ve ellili yılların sonuna doğru yağların koaservasyon ile kaplanabileceğinin bulunması sonucu NCR (karbon gerektirmeyen) kağıt daha

mükemmel hale getirilmiştir (6). Mikroenkapsülasyon ile ilgili ilk çalışma ve yayınlar Amerika Birleşik Devletleri'nde Green ve Schleicher'e (5) aittir.

1.1.3. KULLANIM AMACI

Mikroenkapsülasyon kavramı birçok yıldır bilinmesine karşın, ilâç ve kozmetik endüstrilerinde çeşitli amaçlarla kullanımını ancak son yıllarda artış göstermiştir.

Kozmetik endüstrisinde, mikrokapsüllerin kullanım alanları arasında şampuanlar, kremler, sabunlar, deodoranlar, rujlar, tırnak cilâsını çıkarmak için kullanılan preparatlar, depilatuarlar, saç boyamak ve kıvırmak için kullanılan preparatlar, makyaj çıkarıcılar ve köpüklü banyo yağları vardır. Mikroenkapsülasyon, kozmetik alanında yeni olanaklar sağlamıştır. Bunlar arasında, sıvıların katı olarak paketlenmesi, yağların sıvılaşmadan tozlar ile birlikte verilebilmesi, enzimlerin stabilizasyonu, uçucu yağların buharlaşmalarının engellenmesi, ve istenen çevre oluşuncaya dek maddelerin salıverilmelerinin uzatılması veya geciktirilmesi vardır (6).

ilâç ve kozmetik endüstrisinin yanısıra, mikroenkapsülasyon daha birçok alanda uygulanma olanağı bulmuştur. Tıpta, mikrokapsül haline getirilmiş sıvı kristallerle bazı hastalıkların tanısı yapılabilmektedir. Veteriner hekimlik, tarım, baskı ve kayıt işlemleri, besin, yapıştırıcı madde, fotoğraf, ve boya ve kauçuk endüstrileri, roket yakıtları da mikrokapsüllemenin diğer kullanım alanlarından-
dır (7,8).

Mikrokapsüller, farmasötik teknolojide çeşitli dozaj şekillerinde kullanılabilirler: tozlar, sert jelatin kapsüller, sıvı oral

süspansiyonlar, sert veya çiğneme tabletleri, merhemler, kremler, losyonlar, plasterler, supozituarlar ve uzun etkili preparatlar (9).

1.1.3.1. MIKROKAPSÖLLEMENİN FARMASÖTİK ENDÜSTRİDE KULLANIM AMAÇLARI

1.1.3.1.1. BİRBİRİ İLE GEÇİMSİZ MADDELERİN BİR ARADA VERİLEBİLMESİ

Maddelerin mikrokapsüllemesi ile hazırlanan ürünlerde, formülasyonda bulunan diğer maddelerle geçimsizlikler önlenebilmektedir (6). Klorlanmış fenoller ve neomisin sülfat gibi antibakteriyeller sabun ile uzun süre temasta kaldığı zaman geçimsizlik gösterirler; mikrokapsülleme ile bu maddeler yanyana konabilir (10).

Aspirin ve klorfeniramin maleat'ın herbirinin mikrokapsüllemesi ile hazırlanan formülasyonun, mikrokapsüllemeden hazırlanana oranla çok daha stabil olduğu ve salisilik asit oluşumunun çok daha düşük olduğu gösterilmiştir (9).

1.1.3.1.2. OKSİJEN, NEM VE ISIYA DUYARLI MADDELERİN DAYANIKLILIĞININ ARTTIRILMASI

Oksijen, nem, ve ısı gibi çevre koşullarından etkilenecek dayanıklılığı bozulan maddelerin bozunma hızları, mikrokapsülleme ile tam anlamıyla engellenmese de yavaşlatılabilir.

Buna tipik bir örnek, oksijen ve neme duyarlı vitamin A palmitat'ın koaservasyon tekniği ile kaplanıp, etkinliğinin aynen korunarak akıcı toz haline getirilebilmesidir (9).

Upjohn firması tarafından patenti alınan bir kozmetik üründe, gül yağı, jelatin ve etil alkol kullanılarak mikrokapsüllemiştir (11).

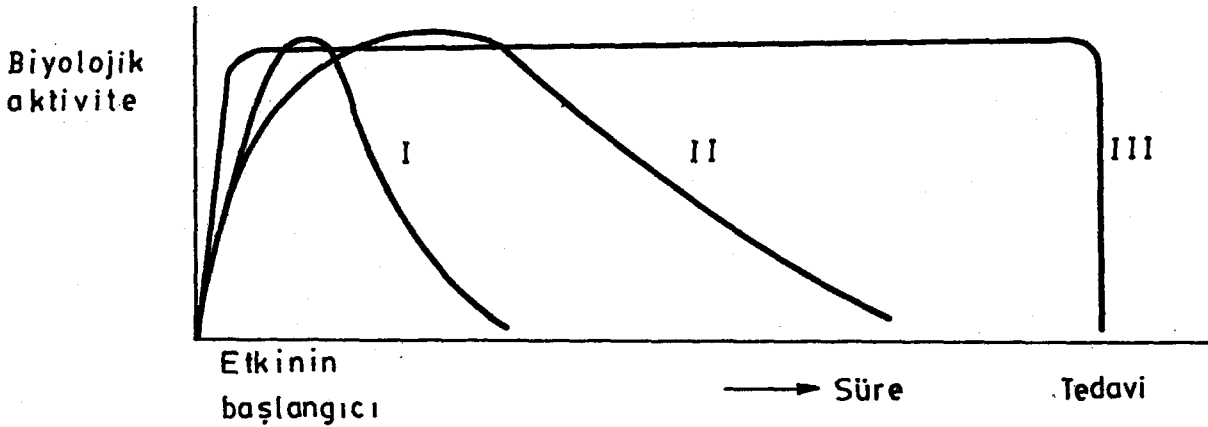
Askorbil monostearat'ın havada oksidasyonla parçalanması mikro-kapsüllemesi ile azaltılmıştır (12).

1.1.3.1.3. İLÂÇLARIN KONTROLLO SALIVERİLMESİ

İlâçların etki süreleri, dokulardaki ilâç konsantrasyonlarına ve dolayısı ile kan konsantrasyonlarının zamana göre değişimine bağlıdır. İlâçların kan ve dokularda kalma süreleri, biyolojik yarılanma süreleri ile belirlenir. Yarılanma süresi kısa olan ve çabuk absorbe edilen ilâçlarda, etken maddenin açığa çıkması, dolayısıyla absorpsiyonu kontrol edilebilirse, bu ilâçların kandaki seviyesi ve etki süresi kontrol altına alınmış olur (13).

Mikrokapsüllemiş dozaj şeklinden ilâcın daha yavaş salınması, absorpsiyon süresinin uzamasına ve dolayısıyla daha büyük bir fraksiyonun absorbe edilmesine yol açar. Daha büyük dozda ilâcın daha uzun süre aralıklarla verilmesi de bir avantajdır.

Uzatılmış etki veya dengeli salıverilme belki de en iyi biyolojik aktivite-süre profili ile açıklanabilir (Şekil 1).



Şekil 1. Uzatılmış etkide kan düzeyi.

I. eğri, tek ünite dozun, II. eğri uzatılmış etkili dozun, III. eğri ise dengeli etkili dozaj şeklinin tipik kan düzeyi profilleridir (9).

Hazırlanan çok sayıda mikrokapsülden ilâcın kontrollü salıverildiği birçok araştırmacı tarafından belirlenmiştir.

Lippold ve ark.(14), polioksietilen içeren Eudragit RS/PM ve etil selüloz membranlarından kloramfenikol veya karbutamid'in kontrollü salıverildiğini göstermişlerdir.

Bitolterol'ün farklı çeper miktarları ile mikrokapsüllemesi sonucu, kontrollü salıverilmesi ve köpeklerde bronkodilatatör etkisi John ve ark.(15) tarafından incelenmiş ve ilâç salıverilmesinin birinci derece kinetiğe uyduğu saptanmıştır.

Kassem ve ark.(16), tiyamin hidroklorür'ü etil selüloz ve bal mumu ile kazan yöntemini kullanarak mikrokapsüllemiş ve kontrollü salıverilmenin sağlandığını bulmuşlardır.

Scheu ve ark.(17), radyoaktif olarak işaretledikleri, suda çözünebilen amarant, altın sodyum tiyosülfat, ve sodyum klorür'ü etil selüloz ile kaplayarak parenteral yolla kullanmışlar ve mikrokapsüllerin parenteral dozaj şeklinde de kontrollü salınım sağlayabileceğini göstermişlerdir.

1.1.3.1.4. İLÂÇLARIN KÖTÜ TAD VE KOKULARININ MASKELENMESİ

Tadı veya kokusu kötü olan etken maddeler mikrokapsüllendikten sonra, farklı dozaj şekli halinde formüle edilebilirler. Penisilin G, asetaminofen,kinin sülfat, sulfisokzasol, ve yarı-sentetik penisilinler, mikrokapsülleniş süspansiyon şekline sokulunca kötü tadları maskelenmiştir (9).

Tadı acı bir ilâç olan asetil p-amino-fenol (APAP), selüloz mum ile kaplanarak akıcı hale getirilmiş ve uygun ekspiyantlar ile çiğneme tableti halinde basılmıştır. Tablet basma işlemi sırasında

mikrokapsüllerin parçalanmadığı ve in vitro salıverilme kinetiğinde farklılık göstermediği bildirilmiştir (9).

1.1.3.1.5. SIVI MADDELERİN AKICI TOZ HALE GEÇİRİLMESİ VEYA TOZ MADDELERİN AKICILIĞININ ARTTIRILMASI

Tozların mikrokapsüllenmesi ile akıcılık özelliği artar ve doğrudan tablet olarak basılabilir. Akış özelliği mikrokapsülleme ile iyileştirilen tozlar, sert jelatin kapsüllere kolaylıkla doldurulabilir (18). Akıcılığı iyileştirilen toz karışımının suspande edilebilme özelliği artar. Buna tipik bir örnek, niasin, riboflavin, tiyamin hidroklorür, ve demir fosfat karışımının mikrokapsüllenmesidir. İstenen akıcılığı sağlamak için düşük kaplama ağırlıkları (%3 a/a) dahi yeterli bulunmuştur (9).

Akıcı toz haline getirilmiş sıvı, diğer maddelerle karıştırılarak, tablet büyüklüğünde az bir artış ile kompreslenebilir (9). Sıvıların akıcı toz haline getirilebilmesi, kozmetolojide büyük uygulama alanı bulmuştur. İzopropil miristat'ın jelatin-kitre zımkı ile kaplanması sonucu formüle edilen şampuanlar buna bir örnektir (19,6,1). Bölüm 1.1.3.1.4.'de anlatılan asetil p-amino fenol (APAP) ve Bölüm 1.1.3.1.2.'de anlatılan Vitamin A palmitat'ında akıcılığı mikrokapsüllenenerek arttırılmıştır (9).

1.1.4. MİKROKAPSÖLLEME YÖNTEMLERİ

Literatürde çok sayıda mikrokapsülleme yöntemi ve bunların modifikasyonları verilmiştir. Bu yöntemlerden hangisinin kullanılacağına saptanmasında, çekirdek maddenin çözünürlüğü; çekirdek maddenin çözücüler ve kaplama maddesi ile etkileşmesi; istenen mikro-

kapsülün iriliği; mikrokapsülün istenen substrata bağlanma şekli; çekirdek maddenin salıverilme mekanizması; ve işlem ve ürün ekonomisi gibi faktörler göz önüne alınır (20). Mikrokapsülleme yöntemleri kısaca şöyle sınıflandırılabilir:

- 1) Faz ayrışması yöntemleri,
- 2) Mekanik yöntemler,
- 3) Yüzeyle arası polimerizasyon yöntemleri,
- 4) Elektrostatik kaplama yöntemleri.

1.1.4.1. FAZ AYRIŞMASI YÖNTEMİ (KOASERVASYON)

Yöntemlerden en kolay ve en iyi sonuç verenidir. Çalışmada kullandığımız yöntemdir. Koaservasyon terimi kolloid kimyaya ilk kez Kruyt ve Bungenberg de Jong (5) tarafından sokulmuştur.

Birbiri içinde çözülmüş ve en az biri kolloidal halde bir katkı taşıyan sıvılardan birinin flokulasyonu veya çözeltiden ayrılması olarak tanımlanmıştır.

Faz ayrışması genel anlamda üç aşamada gerçekleştirilir. Bu arada sürekli karıştırma işlemine devam edilir: 1) birbiri ile karışmayan üç faz oluşturulması; 2) kaplamanın yapılması; 3) kaplamanın sertleştirilmesi (21). Birinci aşamada, üç fazı oluşturmak için kaplama maddesinin çözeltisi içinde çekirdek madde suspande edilir. Burada çözücü, taşıyıcı fazdır. Faz ayrıştırma yöntemlerinden birisi kullanılarak kaplama maddesinin faz ayrışması sağlanır. Bu yöntemler, polimer çözeltisinin sıcaklığının değiştirilmesi, polimer çözeltisine tuz, nonsolvan veya geçimsiz bir polimer eklenmesi, ve polimer-polimer etkileşmesinin gerçekleştirilmesidir. İkinci aşamada sıvı kaplama maddesi çekirdek madde etrafına sarılır. Çekirdek maddenin

sıvı kaplama maddesi ile sarılması, çekirdek madde ile sıvı taşıyıcı faz arasında oluşan yüzeylerarasında polimerin adsorbe olması ile olur. Üçüncü aşamada, kaplamanın sertleştirilmesi, genellikle termal, çapraz-bağ oluşturma veya desolvasyon teknikleri ile yapılır (21).

Faz ayrışmasını gerçekleştirme yöntemlerinden birisi olan sıcaklığın değiştirilmesinde, uygun polimer konsantrasyonu, sıcaklık ve karıştırma koşulları altında sıvı polimer damlacıkları disperse olmuş çekirdek maddeyi sarar. Sıcaklığın düşürülmesi ile taşıyıcı faz polimerce fakir, kaplama maddesi fazı polimerce zengin hale gelir. Pratikte, polimerce zengin fazdan çözücünün kaybı, kaplamanın sertleşmesine yol açar. Suda çözünen maddelerin, etil selüloz'un sikloheksandaki çözeltisinde yüksek ısıda suspande edilip daha sonra da oda sıcaklığına soğutulması sonucu çekirdek maddenin mikrokapsüllenmesi sağlanır.

Geçimsiz polimer eklenmesi ile de faz ayrışması gerçekleşebilir. Burada, polimer uygun çözücüde çözündürülür. Çekirdek madde bu çözelti içinde dağıtılır. Çözücü ile karışabilen fakat kaplama maddesi ile geçimsiz olan bir başka polimer yavaş yavaş ortama sokulur. Kaplama maddesi çözücü ortamından uzaklaşıp çekirdek maddeyi sarar. Etil selüloz'un toluendeki çözeltisinde metilen mavi hidroklorür dağıtılıp, sıvı polibutadien eklendiğinde faz ayrışması oluşur. Faz ayrışması oluşumunu sağlayan bir başka yöntem nonsolvan eklenmesidir. Burada sisteme kaplama polimeri için nonsolvan olan bir çözücü yavaş yavaş eklenerek suspande haldeki çekirdek maddenin mikrokapsüllenmesi gerçekleştirilir. Selüloz asetat butirat'ın metil etil ketondaki çözeltisinde metilskopolamin hidrobromür suspande edilip ortama izopropil eter eklendiğinde faz ayrışması ile mikroenkapsülasyon olur (21).

Çözünür inorganik tuzlar, bazı suda çözünebilir polimer çözeltilerine eklenerek de faz ayrışması oluşturulabilir. Jelatin çözeltisinde dağıtılmış çekirdek maddeye sodyum sülfat çözeltisi eklenmesi ile mikrokapsüller oluşturulabilir.

Zıt yüklü polielektrolitlerin etkileşimi ile çözünürlüğü azaltılan kompleks oluşturulması faz ayrışmasını gerçekleştirme yöntemlerinden birisidir. Bu yöntem polimer-polimer etkileşmesi denir. Arap zıtkı ve jelatin bu iki polimere iyi bir örnektir (21).

1.1.4.1.1. BASİT KOASERVASYON

Bu sistemlerde sadece bir tek çözünmüş kolloid vardır (5). Bu kolloid çözeltisine kuvvetli hidrofilik madde eklenerek birisi kolloidlerce-zengin iki fazın oluşması işlemine basit koaservasyon denir.

Nixon, Khalil ve ark.(22), izoelektrik jelatin-etanol-su sistemi ile basit koaservasyonu gerçekleştirmişlerdir.

Nixon ve Walker (23), 1971'de basit koaservasyon ile jelatin ve faz ayrıştırıcı olarak sodyum sülfat kullanarak sülfadiazin mikrokapsülleri hazırlamışlardır.

Basit koaservasyonun kullanıldığı bir diğer örnek ise Upjohn Company'ye ait bir patenttir. Burada, kaplama maddesi olarak jelatin ve kuvvetli hidrofilik ajan olarak etil alkol kullanılarak gül yağı mikrokapsüllenmiştir (11).

Fenasetin mikrokapsüllerini basit koaservasyonla hazırlamak için, Merkle ve Speiser (24), kaplama materyali olarak selüloz asetat ftalatı kullanmışlardır.

Doğanay (25), 1976'da jelatin'in süksinik asit türevleri ile sulfizoksazol'ü koaservasyon yöntemiyle mikrokapsüllemiş ve in vitro

salınımını incelemiştir.

1.1.4.1.2. KOMPLEKS KOASERVASYON

Bu sistemlerde birden fazla kolloid vardır (5). Bu yöntemde başlıca etken pH'dır. Arap zankı-jelatin sisteminde, koaservasyon ile mikrokapsül oluşumunun jelatinin izoelektrik noktası altındaki pH'larda olduğu rapor edilmiştir. Aynı şey, zıt elektrik yüklü iki kolloid içeren diğer sistemler içinde geçerlidir (26). Bu tür bir sistemde pH öyle ayarlanmalıdır ki, jelatin partikülleri pozitif yüklü olsun (izoelektrik noktası altında). Bu arada arap zankı partikülleri pH'dan bağımsız olarak her zaman negatif yüklüdür. Bu yöntemle suda çözünmeyen toz veya sıvı kaplanabilir.

pH ayarlama yöntemi, seyreltme yöntemi veya sıcaklık ayarlama yöntemi ile kompleks koaservasyon gerçekleştirilebilir (26). pH ayarlama yönteminde, kolloidlerden bir tanesi suda dağıtılır. Kapanacak madde eklenir. İkinci bir kolloidal çözelti eklenir, ve pH ayarlanır. Böylece her iki kolloid iyonları farklı elektrik yüküne sahip olduğundan çökerler. Karışımın soğutulması veya pH'nın tekrar ayarlanması ile kaplama maddesi sertleştirilir.

Seyreltme yönteminde, kaplanacak olan madde, kitre zankının sudaki dağılımına konur. Jelatinin sudaki dağılımı, bu karışımla karıştırılır. Sürekli olarak karıştırarak, koaservasyon başlayıncaya dek yavaş yavaş su eklenir. Koaservat karışımı daha sonra 0°C'deki yeterli miktar suya konur ve 25°C'ın altında bir saat bekletilir (6).

Sıcaklık ayarlama yönteminde, çözücü içinde erimiş polimer uygun sıcaklık ve karıştırma ile dağılmış çekirdek maddenin etrafında toplanır. Sıcaklık azaldıkça, polimerce zengin faz, çözücünden ay-

rılır ve gitgide sertleşerek mikrokapsüller oluşur (27).

Jalsenjak ve Kondo (28), zeytin yağını jelatin-kitre zımkı kul-
lanarak mikrokapsüllemişlerdir.

Takenaka ve ark.'nın (29) çalışması olan sülfametoksazol'da
kompleks koaservasyonla mikrokapsülü hazırlanmış olan bir diğerk mad-
dedir.

Palmieri (30), undesenovanilamid mikrokapsüllerini kompleks
koaservasyon yöntemini kullanarak hazırlamıştır.

Nixon ve Nouh (31), benzaldehit mikrokapsüllerini aynı yöntem-
le hazırlamış ve çekirdek maddenin oksidatif dekompozisyonunu incele-
mişlerdir.

Khalil ve ark. (32), bu yöntemle sülfamerazin mikrokapsülleri
hazırlamış ve in vitro salıverilmesi üzerine çalışma yapmışlardır.

Harris (33), jelatin-kitre zımkı ile koaservat sistemi hazır-
layarak potasyum klorür mikrokapsülleri oluşturmuş ve bunun salıve-
rilme özelliklerini incelemiştir.

Nixon (34), kompleks koaservasyon yöntemiyle hazırlanan klo-
rotiazid mikrokapsüllerinin in vitro ve in vivo özelliklerini rapor
etmiştir.

1.1.4.1.3. BİR ORGANİK ÇÖZÜCÜDEN FAZ AYRIŞMASI

Bu yöntemi,1966'da Heistand (10) geliştirmiştir. Bu yöntem
ile suda çözünen maddelerin de kaplanması mümkündür. Kaplama mater-
yalinin çözeltisi organik veya hidrofobiktir. Etken madde bu çözel-
tide suspande edilir, ve polimerce zengin bu fazın sıcaklığı değış-
tirilerek veya ortama nonsolvan eklenerek çekirdek madde kaplanır
ve çeper oluşturulur.

Etken maddemiz olan dekstropropoksifen hidroklorür'ün mikrokapsülleri de bu yöntem ile sıcaklığa bağlı olarak hazırlanmıştır(35).

John ve ark.(15), polimer olarak etil selüloz, organik çözücü olarak sikloheksan kullanarak bitolterol mikrokapsülleri hazırlamışlardır.

1.1.4.2. MEKANİK YÖNTEMLER

1.1.4.2.1. HAVADA SUSPANSİYONLA KAPLAMA YÖNTEMİ (AKIŞKANLAŞTIRILMIŞ YATAK YÖNTEMİ)

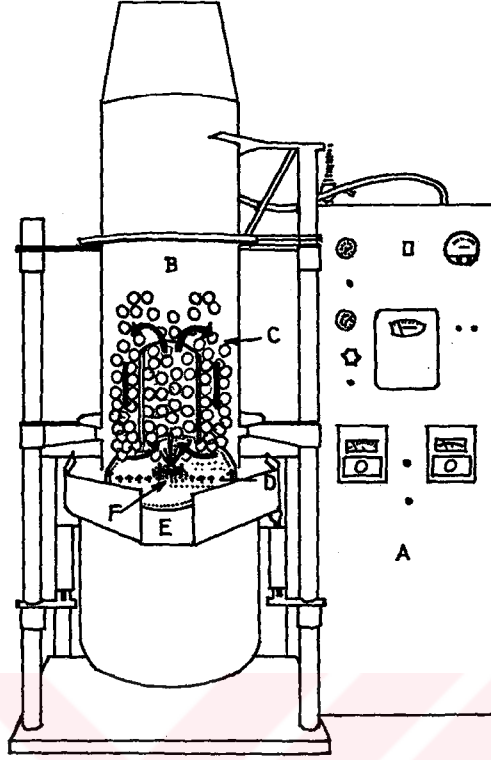
Wurster'in (21) geliştirdiği bu yöntemde kullanılan alette, kaplama odacığının altında bir elek vardır. Bu elek üstünde kaplanacak partiküller bulunur. Alttan gelen hava bu partikülleri hareketlendirir ve hava içinde asılı hale getirir. Yine alttan ayrı yerden verilen kaplama çözeltisi bu havada dönen parçacıkların üzerine birikir ve onu kaplar. Sıvıların kaplanmasında katılma sıcaklığının altında çalışılır.

Kaplama maddesi, çözelti, emülsiyon,dispersiyon veya sıcak eriyik şeklinde olabilir.

Bu yöntem genellikle minimum 100 µm irilikteki katı maddelerin kaplanması için kullanılır (20).

Çeper oluşumu, eriyiğin sertleşmesi ile, yüzeyde kimyasal reaksiyonla veya çözücünün kaplama maddesinin çözeltisinden uçması ile oluşur (20).

Caldwell ve Rosen (36), d-amfetamin sülfat'ı bu yöntemle mikrokapsüllemişlerdir.



Şekil 2. Wurster Havada Suspansiyonla Kaplama
apareyinin şematik çizimi.

A, kontrol paneli; B, kaplama odacığı; C, partikül-
ler; D, hava akımı; E, hava dağıtım tablası; F,
film kaplama uygulaması için boru.

1.1.4.2.2. POSKÖRTME İLE KURUTMA ve POSKÖRTME İLE DONDURMA YÖNTEMİ

Bu iki yöntemin benzerliği, çekirdek maddenin sıvılaştırılmış kaplama materyali içinde suspande edilmesi ve bu karışımın özel çevre koşullarına sokulup, kaplama materyalinin çözücüsünün hızla uzaklaştırılıp veya donmasını sağlayarak katılaştırılmasıdır (20). Püskürterek kurutma yönteminde, çekirdek madde kaplama çözeltisi içinde dağıtılır. Bu çözelti içinde kaplama maddesi çözünmüş, çekirdek madde ise çözünmemiş halde olmalıdır. Bu karışım daha sonra hava akımına sokulup suspande edilir. Hava genellikle ısıtılmıştır ve çözücüyü

ortamdan uzaklaştırarak, mikrokapsüllerin oluşmasını sağlar.

Takenaka ve ark.(37), ve Voellmy ve ark.(38), bu yöntemle mikrokapsül hazırlamışlardır.

Püskürterek dondurma yönteminde ise, çekirdek madde, kaplama maddesinin eriyiği içinde dağıtılır. Sıcak karışım, soğuk hava akımına püskürtülerek mikrokapsüller oluşturulur. Oda sıcaklığında katı olan fakat belirli sıcaklıkta eriyebilen mumlar, yağ asitleri, alkoller, polimerler ve şekerler bu yöntemle kaplanmışlardır (21).

El-Egakey ve ark.(39), fenazon'u bu yöntemle kaplamışlardır.

1.1.4.2.3. KAZAN YÖNTEMİ

Partikül iriliği 600 mikrondan büyük olan katı maddeler kontrollü salıverilme amacı ile bu yöntemle kaplanabilirler. Kaplama materyali, kaplama kazanındaki katı çekirdek maddeye çözelti veya atomize halde püskürtülür. Daha sonra çözücü, genellikle, sıcak hava ile uzaklaştırılır.

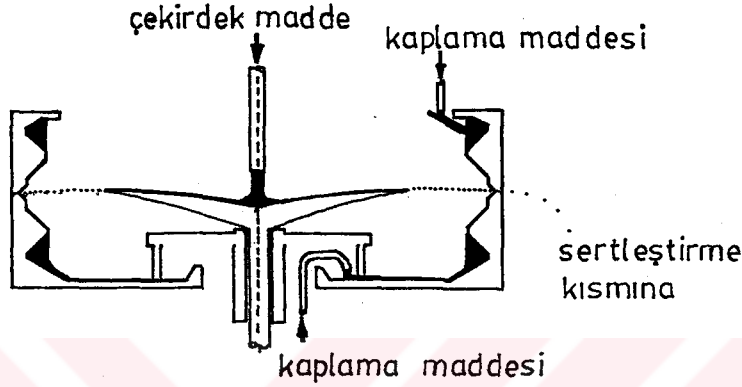
Kassem ve ark.(16), bu yöntem ile tiyamin hidroklorür'ü kaplamışlardır.

1.1.4.2.4. ÇOK DELİKLİ MERKEZKAÇ YÖNTEMİ (MULTIORIFICE CENTRIFUGAL PROCESS)

Southwest Research Institute (SWRI) tarafından geliştirilen (21) bu mekanik yöntemde kenarları delikli dönen bir silindir içinde aksi yönde dönen bir tabladan oluşan bir alet kullanılır. Çekirdek madde, dikey bir borudan hızla dönmekte olan iç tablaya gelir. Burada parçalanır ve merkezkaç kuvvet ile aksi yönde dönen ve delikler taşıyan silindirin yüzeyindeki kaplama maddesine bulanır ve yine mer-

kezkaç kuvvet ile bu deliklerden dışarı çıkar. Oluşan kapsüllerin çeperleri kimyasal reaksiyon, çözücünün uçurulması veya soğutma ile sertleştirilir (20).

Bu yöntem ile sıvılar ve katılar (bir sıvı içinde dağıtılmış olmalıdır) kaplanabilir.



Şekil 3. Çok delikli dönen silindir aparatı.

1.1.4.3. YOZEYLERARASI POLİMERİZASYON YÖNTEMİ

Bu yöntem birbirini ile karışmayan iki sıvıda çözüldürülmüş monomerik maddelerin, bu iki sıvının ara yüzeyinde reaksiyona girerek polimer oluşturması esasına dayanır (5).

Fazlardan birisi organik faz, diğeri ise polar çözücü fazdır. Polimerizasyonu oluşturacak maddelerden biri iç faz, diğeri dış faz içinde çözüldürülür. Hacimce az olan iç faz içinde çekirdek madde çözülür. İç faz, dış fazın içinde çok ince damlacıklar halinde dağıtılır. Bu aşamada monomerlerden birinin partiyon katsayısı yüksek olan faza doğru hareket etmesiyle veya çapraz-bağ yapıcı bir ajanın ortama eklenmesiyle iki monomer, sıvıların yüzeylerarasında polimer bir kabuk oluştururlar (21).

Florance ve ark.(40), Florance ve Jenkins (41), Kondo ve ark. (42), Luzzi ve ark.(43), ve McGinity ve ark.(44) bu yöntemle farklı maddelerin mikrokapsüllerini hazırlamışlardır.

1.1.4.4. ELEKTROSTATİK MİKROKAPSÜLLEME YÖNTEMİ

Zıt elektrik yükü ile yüklenmiş iki maddenin aerosol halde iken birbiri ile karşılaşması ile mikrokapsülleme gerçekleştirilir. Bu işlemde üç kazan kullanılır. Bunlardan ikisi atomize edici kazanlardır, üçüncüsü de karıştırma kazanıdır. Mikrokapsüller, kaplamanın sertleşmesi için soğumaya bırakılır ve uygun bir aerosol toplama sistemi ile toplanır (5).

1.1.5. MİKROKAPSÜLLEMEDE KULLANILAN KAPLAMA MATERYALLERİ

Mikrokapsül çeperi olarak kullanılacak maddenin seçimi birçok faktöre bağlıdır. En başlıca faktörler, kaplanacak olan maddenin özellikleri ve kaplanmış ürünün kullanım amacıdır (1). Çeper maddenin seçiminde belirleyici bir unsur da kullanılacak olan mikrokapsülleme yöntemidir.

Örneğin, kaplanmış ürünün neme karşı dayanıklı olması isteniyorsa, seçilecek çeper maddesinin hidrofobik özellikte olmasına dikkat edilir (20).

Kaplama maddesi, çekirdek maddeye yapışan bir tabaka oluşturmalıdır; çekirdek madde ile kimyasal geçimsizliği olmamalıdır ve reaksiyona girmemelidir; dayanıklılık, esneklik, geçirgenlik gibi istenen kaplayıcı özelliklere sahip olmalıdır (21).

Kaplama maddesine, renklendiriciler, plastifiyanlar, veya çapraz-bağ yapıcı maddeler eklenebilir. Bu şekilde, çeper maddenin görü-

nümü düzeltilebilir, kırılabilirlik özelliği giderilebilir, geçirgenliği değiştirilebilir ve kontrollü salıverilme sağlanabilir (21).

Birçok mikrokapsülleme yönteminde kullanılan bazı kaplama maddeleri Tablo 1'de verilmiştir (21).

Çeper maddenin kalınlığı, çekirdek-çeper oranına ve çekirdek maddenin partikül iriliğine bağlıdır. Kaplama maddeleri ile, sıvı ve katı maddelerin, çözelti, süspansiyon veya emülsiyon şekline getirilmiş maddelerin kaplanması olasıdır.

1.1.6. MİKROKAPSÜLLERİN SAKLANMASI

Mikrokapsüller ve mikrokapsülleri içeren ürünlerin saklandığı koşullar çok değişkendir. Bu koşullar için geçerli faktörler sıcaklık, nem, basınç, ışık, veya diğer radyasyon şekilleri ve hava kirliliğidir. Uçucu madde veya bazı reaktif maddeler (çekirdek maddenin erken uçmasını veya dekompozisyonunu engellemek için) yüksek sıcaklıktan korunmalıdır. Çekirdek higroskopik ise mikrokapsüller yüksek nemli atmosferden nem absorbe ederek çeperin parçalanmasına yol açabilir. Bunun tersine, çekirdekte su içeren mikrokapsüller, düşük nemli çevrede suyun buharlaşmasına bağlı olarak su kaybedebilir. Saklanma sırasında mikrokapsüller üzerine olabilecek fazla basınç, kapsüllerin bloklanmasına neden olarak, ürünün akıcılığını bozabilir (20).

1.1.7. MİKROKAPSÜLLERDEN ETKEN MADDENİN SALIVERİLMESİ

Mikrokapsüllemiş çekirdek maddenin salıverilmesi için birçok mekanizma geçerlidir. Kaplama maddesinin parçalanması, basınç, sıvı ve sürtünme kuvvetlerinin etkisi ile oluşur. Bu da etken maddenin

Tablo 1. Mikrokapsül hazırlamada kullanılan kaplama maddeleri* (21).

a) Suda-Çözünen Maddeler

Jelatin
Arap zankı
Nişasta
Polivinilpirolidon
Karboksümetil selüloz
Hidroksietil selüloz
Metil selüloz
Arabinogalaktan
Polivinil alkol
Poliakrilik asit

b) Suda-Çözünmeyen Maddeler

Etil selüloz
Polietilen
Polimetakrilat
Poliamid
Selüloz nitrat
Silikonlar

c) Mumlar ve Lipidler

Parafin
Karnauba
Balık nefsi
Balmumu
Stearik asit
Stearil alkol

d) Bağırsakta Çözünen (enterik) Maddeler

Şellak
Selüloz asetat ftalat

* Karışımlar tabloda verilmemiştir.

salıverilmesine yol açar. Bir başka mekanizmada enzimatik olarak gerçekleşen geçirgenlik değişimleri söz konusudur. Bunun yanısıra inert kaplamalardan salıverilme difüzyon ile de olabilir (20,21). Difüzyon esasına dayanan mekanizmada, salıverilme hızı, çeperin ekstraksiyon hızına geçirgenliğinin, çekirdek maddenin çözünme hızının, kaplama kalınlığının ve kaplama maddesinin her iki tarafındaki konsantrasyon gradyentinin fonksiyonudur (21).

Çubuk şeklinde hazırlanmış saç boyaları ve çok az su içeren şampuanlarda bulunan mikrokapsüller, saça sürüldükleri zaman basınç ile parçalanıp etken maddelerini salıverirler. Hekzaklorofen içeren mikrokapsüllenmiş deodoranlar, etken maddelerini ancak ter ile temas ettiklerinde açığa çıkarırlar. Aeresol şeklinde formüle edilmiş mikrokapsüllerde, salıverilme ancak atmosferik basınç ile karşılaştıklarında olur (6).

Nixon, Khalil ve ark. (32), hazırladıkları sülfamerazın mikrokapsüllerinin mide ve bağırsak ortamlarında farklı salıverildiklerini, bunun da nedeninin bağırsak ortamındaki salıverilme mekanizmasının çeper maddenin parçalanması olduğunu rapor etmişlerdir. Mide ortamında ise difüzyon mekanizmasının geçerli olduğu belirtilmiştir.

Dissolüsyon bulguları, genel olarak mikrokapsüllerden başlangıç salıverilme hızlarının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir. Bunun nedeni, kaplanmamış olan veya mikrokapsüllerin üzerine yapışmış halde kalan etken maddedir.

Etken maddelerin mikrokapsüllerden çıkış hızını açıklamak için tek bir model yoktur. Wagner grafikleri, logaritmik olarak salıverilen madde yüzdesinin, süreye karşı çizilmesiyle elde edilir. Düz çizgi verme eğilimindedirler, ve T_{50} salınım sürelerinin kolayca karşı-

laştırılmalarını sağlarlar. Higuchi eşitliği, mum matrislerden salıverilmeyi tanımlamak için geliştirilmiştir. Bu grafikler, normal grafikte salıverilen madde yüzdesinin, sürenin kare köküne karşı çizilmesiyle elde edilir. Higuchi sistemlerinde yavaş salıverilme hızları incelenir ve genellikle deneylerde yaklaşık 100 saatte %30'dan fazla salıverilme görülmemiştir. Salıverilmeyi göstermenin bir başka yolu birinci derece kinetiği grafikleridir. Burada, etken maddenin salıverildikten sonra geriye kalan yüzdesinin logaritması süreye karşı çizilir. Kullanılan eşitlik ise $\log (w^{\infty}-w) = \log M - \frac{k_s}{2.303} (t-t_0)$ dır. Bu eşitlikte, $w^{\infty}-w$, çözünmeden kalan miktar, $M = (K/k_s) C_s S^0$ kesme değeri, t_0 , sıfır zamanı, t , numune zamanı, S^0 yüzey alan, C_s , denge çözünürlüğü, ve k ve k_s 'te sabitelerdir (25).

Goto ve ark.(45), aspirin mikrokapsüllerinin, sabit pH'da salıverme hızını incelemişler ve bunun, deneyin başlangıç aşamasında sıfır derece kinetiğe uyduğunu göstermişlerdir.

Madan ve ark.(46), klofibrat'ı basit koaservasyon yöntemi ile jelatin kullanarak mikrokapsüllemişler ve etken maddenin salıverilmesinin % 90 salıverilmeye kadar sıfır derece salınımına uygunluk gösterdiğini rapor etmişlerdir. Salıverilen klofibrat yüzdesini, süreye karşı grafiğe geçirdiklerinde, lineer bir ilişki bulmuşlardır.

Mason ve ark.(47), siklazosin'i dl-poli(laktik asit) ile kaplayarak enjektabl mikrokapsüller hazırlamışlar ve salınımın geciktirildiğini fakat in vitro salınım hızının beklenenden fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bunun da nedeni, mikrokapsüllerin duvarındaki makroskobik bozukluklardır. Salıverilen siklazosin yüzdesi, süreye karşı grafiğe geçirildiğinde lineer olmayan sonuç çıkmıştır.

Voellmy ve ark.(38), fenobarbital'i püskürterek kurutma yöntemi ile mikrokapsüllemişler ve Weibull fonksiyonunu kullanarak salıverilme eğrilerinin lineerite gösterdiğini bulmuşlardır. Burada, $y = Kt^{1/2}$ eşitliğinden K, salınım hız sabitesi hesaplanmıştır. y, t zamanında salıverilen etken madde yüzdesidir. Salıverilen etken maddenin yüzdesi, sürenin kare köküne karşı grafiğe geçirilerek lineerite gösterilmiştir.

Palmieri (48), prednizon mikrokapsüllerinin salıverilme hızını düşürdüğünü, ve salıverilen yüzde, sürenin kare köküne karşı grafiğe geçirildiğinde lineer bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bunun yanısıra, dissolüsyon ortamının pH'sının yükselmesinin salıverilme hızını yükselttiğini rapor etmiştir.

John ve ark.(15), bitolterol'ü etil selüloz ile organik faz ayrışması yöntemi ile mikrokapsüllemişler ve salıverilmenin birinci-derece kinetiğe uyduğunu ve kaplama kalınlığı ile salıverilme hızının orantılı olduğunu göstermişlerdir. Salıverildikten sonra geriye kalan etken madde yüzdesinin logaritması süreye karşı grafiğe geçirildiğinde lineerlik görülmüştür.

Lippold ve ark.(14), Eudragit RS/PM ve etil selüloz ile kapladıkları kloramfenikol ve karbutamid mikrokapsüllerinin kaplama maddesinin içine farklı miktarda suda çözünebilir polioksietilen ekleyerek, ilâçların difüzyon hızlarını karşılaştırmışlardır. Polioksietilen, mikrokapsül çeperinden hemen difüze olarak geride porlar bırakmaktadır. Böylece salıverilme hızı, ilâcın çözünürlüğüne bağımlı olmaktadır.

Madan (49), hazırladığı klofibrat mikrokapsüllerinin ince kaplanmış olanlarının daha hızlı salıverdiğini ve sürenin kare kökünün kullanıldığı grafiklere uyduğunu; daha kalın kaplanmış olanların sıfır-derece modele uygunluk gösterdiğini bulmuştur.

1.2. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR

1.2.1. FİZİKSEL ÖZELLİKLERİ

Beyaz, kristalen, kokusuz, acı lezzetli tozdur (50). Dil üzerinde kuvvetli anestezik etkisi vardır (51).

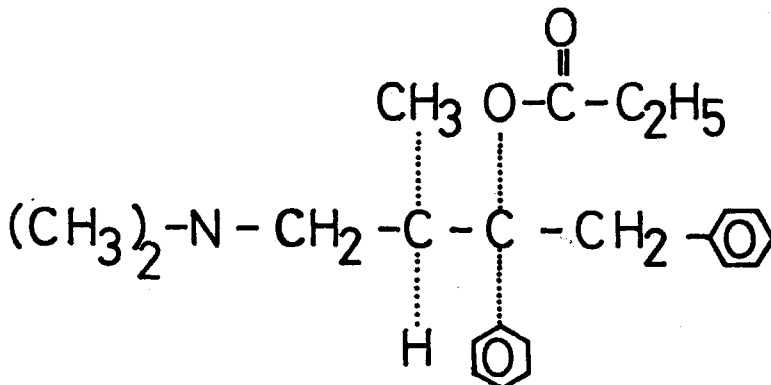
Erime noktası 162.5°C ile 168.5°C arasındadır (52).

Yüzde birlik çözeltisinde, optik çevirme $+36^{\circ}$ den $+40^{\circ}$ ye kaddır (53).

20°C 'da, 1 kısım dekstropoksifen hidroklorür, 0.3 kısım su da, 1.5 kısım alkolde ve 0.6 kısım kloroformda çözünür (54). Asetonda çözünür. Pratik olarak eter, benzen ve sikloheksanda çözünmez.

1.2.2. KİMYASAL ÖZELLİKLERİ

Dekstropoksifen hidroklorür, (+) - α - 4 - (Dimetilamino)-3-metil-1,2-difenil-2-butanol propiyonat hidroklorür kimyasal yapısında, kapalı formülü $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$ olan bir maddedir. Molekül ağırlığı 375.94'dür. Açık formülü ise aşağıdaki gibidir (50).



1.2.1.1. TANINMASI

Bölüm 1.2.1.'de belirtilen değerler için erime noktasının saptanmasının yanısıra dekstropropoksifen hidroklorür'ün tanınması için aşağıdaki yöntemler kullanılmaktadır.

1.2.2.1.1. RENK TESTLERİ (52)

Sülfürik asit-formaldehit testi-siyah mor → donuk yeşil (duyarlılık 0.5 µg).

Amonyum molibdat testi-siyah → yeşil (duyarlılık 0.5 µg).

Amonyum vanadat testi-gri → kahverengi (duyarlılık 0.5 µg).

1.2.2.1.2. KRİSTAL TESTLERİ (55)

Altın bromür-hidroklorik asit reaktifi-eğri bıçak şeklinde kristaller (duyarlılık 0.25 µg).

Potasyum iyodür-düzgün olmayan kristaller (duyarlılık 0.25 µg).

Potasyum triiyodür-stabil olmayan küçük tabakalar (duyarlılık 0.025 µg).

1.2.2.1.3. KROMATOĞRAFI

1.2.2.1.3.1. KÂĞIT KROMATOĞRAFISI

Whatman No.1 kâğıdının % 5'lik sodyum dihidrojen sitrat çözeltisine batırılıp 25°C'da kurutululmasından sonra, dekstropropoksifen hidroklorür'ün 2 N asetik asit, 2 N hidroklorik asit, veya etanoldeki % 1'lik çözeltisi kâğıda uygulanmıştır. 130 ml su, 870 ml n-butanol ve 4.8 g sitrik asit içeren solvan sisteminde leke iyodoplatinat reaktifi ile saptanmıştır. R_f değeri 0.75'dir (52).

Whatman No.1 veya No.3 kâğıdı, tributirin'in asetondaki %10'luk çözeltisi ile emprenye edilmiş ve dekstropropoksifen hidroklorür'ün etanol veya kloroformdaki % 1-5'lik çözeltisi kâğıda uygulanmıştır.

pH 4.58 asetat tamponundan oluşan solvan sisteminde R_f değeri 0.25 olan leke iyodoplatinat reaktifi ile saptanmıştır (52).

1.2.2.1.3.2. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ

Plaklar, Silikajel 60 F_{254} ile 0.25 mm kalınlığında kaplanmıştır. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün % 0.1'lik çözeltisi hazırlanmıştır. Hareketli faz olarak farklı sistemler kullanılmıştır. Toluen-Dioksan-Derişik amonyak-Metanol (50:40:5:5) sisteminde oluşan lekenin R_f değeri 0.72'dir. Alkol (% 95)-Glasiyel asetik asit-Su (60:30:10) sisteminde lekenin R_f değeri 0.67'dir. Bir başka sistem olan Toluen-Etil asetat-Dietilamin (16:4:1) fazı kullanıldığında bulunan R_f değeri 0.60'dır. Metanol-Aseton-Derişik amonyak (50:50:1) sisteminde R_f değeri 0.68 olarak bulunmuştur. Tüm lekeler 254 nm ultraviyole ışığı altında saptanmıştır (56).

1.2.2.1.3.3. GAZ KROMATOĞRAFİSİ

100-200 mesh Anakrom ABS üzerinde % 1 SE-30 içeren 6 ft X 4 mm iç çapı olan boroksilikat cam kolonlar 180°C sıcaklıkta kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz argon'dur. Alev iyonizasyon detektörü kullanıldığında, difenhidramine göre hesaplanan retansiyon zamanı 3.17 olarak bulunmuştur (52).

100-200 mesh Chromosorb W üzerinde % 3 XE-60 silikon nitril polimeri içeren 5 ft X 4 mm için çapı olan cam kolonlar 225°C sıcaklıkta kullanılmıştır. Taşıyıcı gaz azottur. Detektör olarak alev iyonizasyon detektörü kullanıldığında, difenhidramine göre hesaplanan retansiyon zamanı 0.60'dır (52).

1.2.2.1.4. U.V. SPEKTRUMU

Dekstropropoksifen hidroklorür, 0.1 N sodyum hidroksitte, 252 m μ ve 264 m μ 'da maksima, 238 m μ ve 254 m μ 'da minima; 0.1 N sülfürik

asitte, 251.5 m μ , 257 m μ ve 263 m μ 'da maksima, 232 m μ , 254 m μ , ve 262 m μ 'da minima göstermiştir (52).

1.2.2.1.5. I.R. SPEKTRUMU

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün kloroform içinde % 5'lik çözeltilisinin 0.5 mm hücrelere konup 2000-625 cm⁻¹ aralığında I.R. spektromu çekildiğinde, 1960, 1900, 1825, 1750, 1610, 1580, 1500, 1470, 1420, 1385, 1350, 1275, 1170, 1140, 1080, 1015, 970, 910, 890, 820 cm⁻¹'de karakteristik pikler görülmüştür (57).

1.2.2.2. MİKTAR TAYİNİ YÖNTEMLERİ

1.2.2.2.1. TİTRİMETRİK YÖNTEM

600 mg propoksifen hidroklorür, 40 ml glasiyel asetik asitte çözündürülür. 10 ml civa asetat T.S. eklenir. Kristal viyole T.S. eklenerek, 0.1 N perklorik asit ile titre edilir. 0.1 N perklorik asitin her ml'si 37.59 mg C₂₂H₂₉NO₂.HCl'e eşdeğerdir (58).

1.2.2.2.2. SPEKTROFOTOMETRİK YÖNTEM

Brodie ve ark.'nın (59) metil oranj kolorimetrik yöntemi, idrarda propoksifen miktarının belirlenmesinde kullanılmıştır. Daha sonra Thompson ve ark.(60), bileşiğe ultraviyole radyasyon uygulayarak propoksifen'in karaciğer dokusunda spektrofotometrik olarak miktar tayinine yönelmişlerdir. Ancak bu yöntem yalnızca 10 μ g/g'dan büyük konsantrasyonlara uygulanabilmektedir.

Bir başka çalışmada, derişik hidroklorik asit ile hidroliz edilip, ardından buhar distilasyonu ile kuvvetle ultraviyole absorbe eden bir bileşik elde edilmiştir (61).

Daha sonra, Wallace ve ark.(62), bu yöntemi modifiye ederek, 1.0-50 $\mu\text{g/ml}$ arasında Beer-Lambert yasasına uyan ve gaz kromatografisi yöntemi ile kombine edilerek biyolojik materyalde çok duyarlı miktar tayini yapılabileceğini göstermişlerdir.

Amundson ve ark.(63), idrarla atılan toplam dekstropropoksifen hidroklorür'ü kantitatif ve kalitatif olarak incelemişlerdir. Burada 65 mg'lık dozdan sonra idrarla atılan değişmeyen ilâç ve norpropoksifen miktarı spektrofotometrik olarak saptanmıştır. Bunun için, belirli zaman aralıklarında toplanan idrar önce asit ile hidroliz edilmiş, kloroform fazına alınıp, önce 0.1 N sodyum hidroksit ile ardından distile su ile yıkanıp, pH 7.8 bromtimol mavisi çözeltisi ile ekstre edilmiş ve 0.1 N sodyum hidroksit fazına alınmış ve 620 nm'de absorbanslar ölçülmüştür. Bu yöntem, laboratuvar koşullarımıza uygunluğu açısından bizim de kullandığımız yöntemdir.

1.2.2.2.3. GAZ KROMATOĞRAFİSİ

1968'de Wolen ve ark.(64), insan plazmasından propoksifen'i nötr pH'da ekstre edip, analiz yöntemi olarak gaz kromatografisini kullanmışlardır. Daha sonraki bir çalışmada 4 ml plazmadan hareketle 0.010 $\mu\text{g/ml}$ propoksifen ve 0.050 $\mu\text{g/ml}$ norpropoksifen'i tayin edebilecek bir yöntem geliştirilmiştir (65). Geliştirilen bu yöntemlerde görülen parçalanma hatasını gidermek için, daha sonra kolon destek maddesinin değiştirilmesi yoluna gidilmiştir (66).

Bu çalışmaların eksikliklerini gidermek amacıyla, insan plazması, serumu, ve idrarındaki dekstropropoksifen ve norpropoksifen miktarını tayin için ilâç önce redükte edilmiş ve spesifik ve duyarlı bir gaz kromatografisi yöntemi oluşturulmuştur (67).

Bir başka çalışmada, lityum alüminyum hidrür reaktifini propiyonik asit esterine bağlayarak insan plazmasında propoksifen ve n-propoksifen tayinine gidilmiştir (68).

Propoksifen hidroklorür'ün oral olarak verilmesinden sonra, değişmeyen ilaç ve metabolitinin insan plazmasındaki miktarı gaz-sıvı kromatografisinin ardından kütle spektrometresi kullanılarak tayin edilmiştir (69).

Köpek plazmasında işaretlenmiş ve işaretlenmemiş propoksifen'in kütle fragmentografisi kullanarak tayini için kantitatif bir yöntem geliştirilmiştir (70).

1.2.2.2.4. YÜKSEK-BASINÇLI SIVI KROMATOĞRAFİSİ

Propoksifen hidroklorür içeren tablet ve kapsüllerde kantitatif tayin yapabilmek için, farklı kolon maddeleri ve mobil fazlar denenerek spesifik bir yöntem bulunmuştur (71).

1.2.2.2.5. FLORİMETRİ

Propoksifen'in türevi hazırlanarak, kanda ve idrarda 2 µg/100 ml ve dokuda 20 µg/100 g konsantrasyonlara kadar miktar tayinine yarayan florimetrik bir yöntem geliştirilmiştir (72).

1.2.3. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN STABİLİTESİ VE GEÇİMSİZLİKLERİ

Dekstropoksifen hidroklorür, higroskopik olmama avantajına sahip bir maddedir.

Madde, pH'sı 2-3.5 olan çözeltide kararlıdır (73). Dolayısıyla mide ortamında dayanıklıdır.

Kan düzeyinin gaz kromatografisi ile saptanmasında görülen bozunmasının yüksek ısıya bağlı olmadığı rapor edilmiştir (66). Burada 180⁰-240⁰C arasında parametreler kullanılmış ve maddenin bu sıcaklıkta bozunmasının olmadığı sonucu çıkarılmıştır (66).

Dekstropoksifen hidroklorür'ün 2.5 µg/ml konsantrasyondaki sulu stok çözeltisi 4⁰C'da saklandığı zaman aylarca stabil kalmıştır (68).

Dekstropoksifen hidroklorür'ün dozaj şekli ile ilgili başlıca problem bu madde ve aspirin arasında bulunan kimyasal geçimsizliktir. Burada, dekstropoksifen, asetil salisilik asitin parçalanmasını hızlandırır ve asetik asit ve salisilik asite dönüşmesine yol açar (74).

Nightingale ve ark.(75), dekstropoksifen hidroklorür ve aspirin'in kombine olarak hazırlandığı dozaj şekillerinde, aspirin'in parçalanmasını zamana bağlı olarak incelemiş ve serbest salisilik asit oluşumunu önlemek için asetil salisilik asit ve dekstropoksifen hidroklorür karışımına, L-glutamik asit veya L-lizin gibi amino asitlerin hidroklorür tuzlarının konulmasını önermişlerdir.

1.2.4. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Dekstropoksifen hidroklorür, kodein ve diğer narkotik ilaçlar gibi santral sinir sistemine etki ederek analjezik etki gösteren bir maddedir (76). Aspirin'in antienflamatuar etkisine veya aspirin ve asetaminofen'in antipiretik etkisine sahip değildir (77).

Çok acı bir tadının olmasının yanısıra, dil üzerinde kuvvetli lokal anestezi etkisi vardır (78). Bu etki, birçok aril alkil aminlerin ortak özelliğidir (79).

Klinik olarak analjezik etki için gerekli minimum doz, bazı çalışmalarına göre 32 mg yeterli bulunduğu halde, bazı çalışmalarda bu miktarın plasebodan daha iyi olmadığı gösterilmiştir (80). Günlük doz olarak 260 mg bölünerek alınır (54,81). Analjezik olarak etkisi hızlı gelişir. 65 mg dekstropropoksifen hidroklorür'ün etkisi 1-2 saatte oluşur ve 5-6 saat sürer (54). U.S.P. XX'ye göre günlük mutad doz 32 ve 520 mg arasındadır. Normal olarak mutad dozu günde üç veya dört kez 65 mg'dır (81).

Peroral olarak verildiğinde, dekstropropoksifen hidroklorür hızla absorbe olur. Verebely ve Inturrisi'nin (82) yaptığı çalışmada absorpsiyon yarı-ömrü 31.9 dakika olarak bulunmuştur. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün maksimum kan düzeyine 1-2 saatte ulaşılır (82). Dozaj şeklin absorpsiyon üzerine etkisi çok azdır, kapsül ve çözeltilerin en yüksek kan düzeyine ulaşma süresi aynı bulunmuştur (83). Peroral yolla verilmesinden sonra, sistemik yararlılığının düşük olması, karaciğerden ilk geçiş sırasında metabolize olmasından dolayıdır (84). Dekstropropoksifen hidroklorür'ün 65 mg'lık mutad dozunun ancak %18'i değişmeden sistemik dolaşıma geçer (78). Başlıca biyotransformasyon yolu, bir sekonder amin olan norpropoksifen'e mono-N-demetilasyondur (63,85,86). Plazmada çok uzun süre kalmasına rağmen norpropoksifen'in farmakolojik etkenliği tam olarak bilinmemektedir (74).

Propoksifen'in yaklaşık % 7'si, 48 saatte değişmeden atılır; bu da ilâcın büyük bir kısmının metabolitleri halinde atıldığını gösterir (78). İdrarda yedi adet daha metaboliti saptanmıştır fakat bunlar önemsiz miktarlardadır (87). Değişmeyen ilâcın en çok ilk 0-6 saatte, metabolitinde 6-48 saat arasında atıldığı kromatografik olarak gösterilmiştir (63). Darvon®'un başlıca karaciğerde metabolize olduğu ve

dışkı ile atıldığı belirtilmiştir (80).

240 saate kadar varan plazma seviyesi çalışmaları 195 mg propoksifen hidroklorür'ün ortalama yarı-ömrünün 11.8 saat, norpropoksifen'in ise 36.6 saat olduğunu göstermiştir (69). Tüm plazma seviyesi çalışmalarında bireyler arasında büyük farklılık olduğu gözlenmiştir (82).

Propoksifen'in klinikte hastalar üzerindeki yan etkileri çok azdır (88,89). Bunlar arasında küçük gastrointestinal şikayetler (bulantı, kusma, vb.), merkezi sinir sistemi semptomları (baş dönmesi, baş ağrısı, vb), ve döküntü vardır.

Propoksifen, suistimale açık olan çok popüler bir maddedir (78). Hiç şüphesiz bunun da nedeni kolay bulunabilir bir madde olmasıdır.

Propoksifen'in morfin veya kodein gibi fiziksel bağımlılık yaptığı söylenemez. Sadece iki vakada kesin bir fiziksel bağımlılık söz konusu olmuştur (90,91). Burada da çok yüksek dozlar alınmıştır. Çok minimal abstinens sendromu belirtileri görülmüştür.

2. DENEYSEL KISIM

2.1. ARAÇ VE GEREÇLER

2.1.1. KULLANILAN MADDELER

Bromtimol mavisi	E. Merck
Dekstropropoksifen hidroklorür	Eczacıbaşı
Dietilamin	E. Merck
Etil asetat	E. Merck
Etil selüloz	Hercules 22 NF
Hidroklorik asit	E. Merck
Kieselgel HF ₂₅₄	E. Merck
Kloroform	E. Merck
Parafin likit	Detsan
Potasyum dihidrojen fosfat	E. Merck
Sikloheksan	E. Merck
Sodyum hidroksit	E. Merck
Toluen	E. Merck
Jelatin kapsül-Elanco size "0" Opaque White	

2.1.2. KULLANILAN ALETLER

Termostatlı çalkalayıcı	Euromex, Ex-003
Mekanik karıştırıcı	Heidolph RZR 2000
Dissolüsyon cihazı	Aymes
Dissolüsyon sepeti	USP standart basket
Döner-buharlaştırıcı	Janke-Kunkel IKA-WERK
Mikroskop	Nikon Optiphot tip
Mikrofotografi	Nikon - Optiphot

Elekler	Endecott BS410
Elek	Erweka No.5
Elek çalkalayıcı	Erweka AR 400
Süzgeç kâğıdı	Schleicher ve Schüll-Beyaz Bant
Spektrofotometre (U.V.)	Schimadzu-UV-240 Graphicord
Yazıcı	Schimadzu Graphic Printer Pr-1
Spektrofotometre (I.R.)	Schimadzu IR-435
Erime derecesi tayin cihazı	Gallenkamp
Kronometre	Europa
pH metre	Consort P114

2.2. YÖNTEMLER ve DENEYLER

2.2.1. KİMYASAL ve FİZİKOKİMYASAL DENEYLER

Bu deneyler, etken madde olan dekstropropoksifen hidroklorür ve kaplama maddesi etil selüloz'un standartlara uygunluğunun incelenmesini, dekstropropoksifen hidroklorür'ün stabilite ve miktar tayini çalışmalarını kapsamaktadır.

2.2.1.1. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN STANDARTLARA UYGUNLUĞU

2.2.1.1.1. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFİSİ

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün, etanol ve metanol'deki % 0.1 a/h çözeltileri, 0.25 mm kalınlıkta Silikajel HF₂₅₄ ile kaplanmış plâklara 10 µl uygulanmıştır. Plâklar kurutulduktan sonra, Toluen-Etil asetat-Dietilamin (16:4:1) çözücü sistemi içinde 17 sm sürüklenmiş, kurutulmuş ve teşhis U.V.lâmbası altında 254 nm'de yapılmıştır.

2.2.1.1.2. U.V. SPEKTRUMU

Dekstropoksifen hidroklorür'ün sudaki 1 mg/ml konsantrasyon-
da çözeltisinin U.V. spektrumu 300-200 nm aralığında çekilmiştir.

2.2.1.1.3. I.R. SPEKTRUMU

Literatürde belirtilen 0.5 mm'lik hücre elimizde bulunmadığı
için dekstropoksifen hidroklorür'ün I.R. spektrumu $2000-400 \text{ cm}^{-1}$
aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

2.2.1.1.4. ERİME DERESESİ TAYİNİ

Bir miktar dekstropoksifen hidroklorür, bir tüp içine yer-
leştirilmiş ve erime derecesi tayin cihazı ile erime noktası saptan-
mıştır.

2.2.1.1.5. ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN SAPTANMASI

Çözünürlük deneyleri, parafin likit, sikloheksan, benzen, su
ve 0.1 N hidroklorik asitte 1400 devir.dakika⁻¹'da 3 saat 25°C'da me-
kanik karıştırıcı kullanılarak yapılmıştır. Çözelti süzgeç kâğıdın-
dan süzülerek çözünmemiş madde uzaklaştırılmıştır. Çözücüler döner-
buharlaştırıcıda uçurulmuş ve kalan artık tartılmıştır.

2.2.1.1.6. PARTİKÜL İRİLİĞİ ve DAĞILIMININ SAPTANMASI

Partikül iriliği ve dağılımı, eleme yöntemi ile yapılmıştır.
En üste 180 μm elek aralığı olan elek, bunun altına sırası ile 125
 μm , 90 μm , 63 μm 'lik elekler ve en altına da toplama kabı konarak
elenen madde tartılmış ve eleklerde kalan dekstropoksifen hidroklo-

rür'ün partikül iriliği dağılımına göre yüzdeleri ve ortalama çap hesaplanmıştır.

2.2.1.1.7. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR KRİSTALLERİNİN FOTOĞRAFLANMASI

< 63 ve > 180 μ m partikül iriliğindeki dekstropropoksifen hidroklorür kristallerinin sikloheksan ile hazırlanan suspansiyonlarının 10X ve 20X büyütme ile fotoğrafları çekilmiştir.

2.2.1.2. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN STABİLİTESİ

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün stabilitesi, çalışmalarımız sırasında parçalanıp parçalanmadığını incelemek için hem sikloheksan, hem de 0.1 N HCl içinde incelenmiştir. Bu amaçla, dekstropropoksifen hidroklorür sikloheksan içine konmuş, 1400 devir.dakika⁻¹ hız ile 80°C'da 1 saat karıştırılmış ve sonra 30°C'a soğutulmuştur. Her iki sıcaklıkta alınan örneklerin çözücüleri döner buharlaştırıcıda uçurulmuş; madde etanolde çözülüp yeni hazırlanan plâğa uygulanmıştır. Bölüm 2.2.1.1.1.'de anlatıldığı gibi uygulanan kromatografi sonucu görülen lekelerin R_f değerleri, standart dekstropropoksifen hidroklorür'ün R_f değeri ile karşılaştırılmış ve parçalanmaya ait başka bir leke görülememiştir.

Dekstropropoksifen hidroklorür, 0.1 N hidroklorik asit içinde 37°C'da 3 saat süre ile 50 devir.dakika⁻¹ hız ile karıştırılmıştır. Bölüm 2.2.1.1.1.'de anlatıldığı gibi ince tabaka kromatografisine uygulanmıştır. 254 nm U.V. lambası altında görülen lekenin R_f değeri, standart maddenin R_f değeri ile karşılaştırılmıştır.

2.2.1.3. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN MİKTAR TAYİNİ

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün miktar tayini, spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Kullanılan her ortam için standart eğriler hazırlanmıştır. Bu eğrilerin eşitliği yardımı ile miktar tayini yoluna gidilmiştir.

2.2.1.3.1. ÇÖZÜCÜ SU OLDUĞUNDA STANDART EĞRİ

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün su içinde 1 mg/ml konsantrasyondaki stok çözeltisinden hareketle, 50 µg/ml, 100 µg/ml, 200 µg/ml, 300 µg/ml, 400 µg/ml, 500 µg/ml konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları, maddemizin maksimum absorban gösterdiği 257 nm'de suya karşı okunarak, bulunan değerlerin Beer-Lambert yasasına uygunluğu gösterilmiştir. Doğrunun eşitliği, eğim, eğimin güven aralığı, kesme değeri, kesmenin güven aralığı, determinasyon katsayısı, standart sapma, student t değerleri hesaplanmıştır.

2.2.1.3.2. ÇÖZÜCÜ 0.1 N HİDROKLORİK ASİT OLDUĞUNDA STANDART EĞRİ

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün 0.1 N hidroklorik asit içindeki 1 mg/1 ml stok çözeltisinden hareketle 100 µg/ml, 200 µg/ml, 300 µg/ml, 400 µg/ml, ve 500 µg/ml konsantrasyonlarında çözeltileri hazırlanmış ve 257 nm'de absorbanları 0.1 N hidroklorik asite karşı ölçülmüştür. Bu konsantrasyon aralığında bulunan değerlerin Beer-Lambert yasasına uygunluğu gösterilmiştir. Bu standart eğrinin eşitliği, eğim, eğimin güven aralığı, kesme değeri, kesmenin güven aralığı, determinasyon katsayısı, standart sapma, student t değerleri hesaplanmıştır.

2.2.1.4. ETİL SELÜLOZ'UN STANDARTLARA UYGUNLUĞU

2.2.1.4.1. U.V. SPEKTRUMU

Kaplama maddesi olan etil selüloz'un alkolde 1 mg/ml konsantrasyonda çözeltisi hazırlanmış ve 300-200 nm aralığında U.V. spektrumu çekilmiştir.

2.2.1.4.2. I.R. SPEKTRUMU

Etil selüloz'un I.R. spektrumu potasyum bromür diskleri arasında, 4000-400 cm^{-1} aralığında çekilmiştir.

2.2.1.4.3. ERİME DERECESESİ

Bir miktar etil selüloz kılcal bir tüp içinde yerleştirilmiş ve erime derecesi tayin cihazı ile erime noktası saptanmıştır.

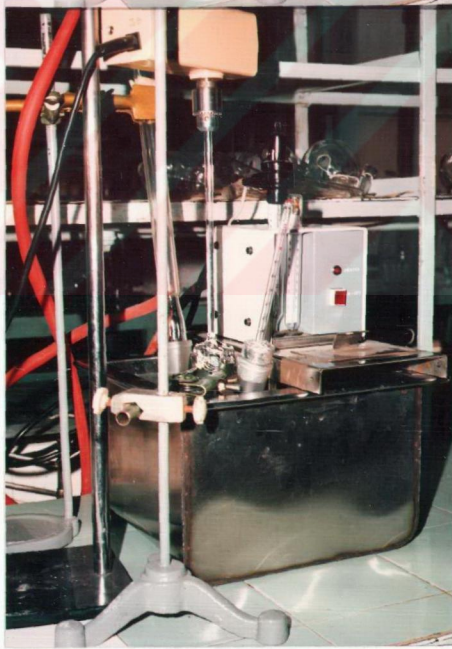
2.2.2. MİKROKAPSOLASYON

Bu deneylerde hedeflediğimiz, farklı partikül iriliklerine sahip dekstropropoksifen hidroklorür'ün farklı çekirdek-çeper oranı kullanılarak faz ayrışmasına (koaservasyon) dayalı yöntem ile mikrokapsüllerinin hazırlanmasıdır. Suda çözünen etken maddelere uygulanan bu yöntemde polimerin organik çözücüdeki çözeltisine etken madde eklenerek sıcaklık değişimi ile faz ayrışması sağlanarak mikrokapsüller oluşturulmuştur.

2.2.2.1. YÖNTEM

Kullanılan aygıtın fotoğrafı Şekil 4'de görülmektedir. 0ç boyutlu balona siklohekzan konmuş ve işlem süresince 560 devir.dakika⁻¹

hızı sabit tutulan cam karıştırıcı balonun dibinden 2.5 cm yüksekliğe yerleştirilmiştir. Kaplama maddesi etil selüloz, 50°C'daki siklohekzana eklenmiş ve 20 dakikada sıcaklık 70°C'a çıkarıldıktan sonra dekstropropoksifen hidroklorür eklenmiştir. Sistem 75 dakikada 80°C'a getirilmiş ve bir saat 80°C'da bekletilmiştir. Bundan sonra çözelti 30°C'a kadar soğutulmuş, bu arada karıştırma hızı değiştirilmemiştir. Oluşan mikrokapsüller süzülerek ayrılmış ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Balona konan siklohekzan miktarı, 1:1 ve 1:2 kaplama için 400 ml'dir. 1:1 kaplama için kullanılan madde miktarları, 4 g dekstropropoksifen hidroklorür, 4 g etil selüloz'dur; 1:2 kaplama için ise 4 g dekstropropoksifen hidroklorür, 8 g etil selüloz'dur.



Şekil 4. Mikrokapsülasyon için kullanılan aygıt.

2.2.2.2. MİKROKAPSÖLLERİN ÖZELLİKLERİ

Bu bölümde, mikrokapsül verimi, mikrokapsüllerin partikül iriliği dağılımı, mikrokapsüllerdeki etken madde miktar tayini ve dekstropropoksifen hidroklorür'ün stabilitesi tartışılacaktır.

2.2.2.2.1. MİKROKAPSÖL VERİMİ

Hazırlanmış ve kurutma işlemi tamamlanmış olan mikrokapsüller tartılmıştır. Mikrokapsül hazırlama sırasında eklenen maddenin ağırlıkları belli olduğundan, buradan farklı partikül iriliğindeki dekstropropoksifen hidroklorür ile hazırlanmış farklı çekirdek-çeper oranlarındaki mikrokapsüllerin verimi hesaplanmıştır.

2.2.2.2.2. MİKROKAPSÖLLERİN PARTİKÖL İRİLİĞİ DAĞILIMI

Partikül iriliği dağılımını saptamak için elek analizi yöntemi kullanılmış, fakat mikrokapsüllerin bir kısmının birbirine yapışması dolayısıyla uygun sonuç alınamamıştır. In vitro çözünme hızı deneylerinde Erweka No.5 elekten geçen mikrokapsüller kullanılmıştır.

2.2.2.2.3. MİKROKAPSÖLLERİN FOTOĞRAFLANMASI

1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranları ile hazırlanmış mikrokapsüller sikloheksanda suspande edilmiş ve mikroskop altında farklı büyütmelemlerle (10x ve 20x) fotoğrafları çekilmiştir.

2.2.2.2.4. MİKROKAPSÖLLERDE ETKEN MADDE MİKTARI

Mikrokapsüllerdeki etken madde miktarını saptamak için,

200 mg mikrokapsül, 200 ml distile su içinde, 37°C'da 700 devir-dakika⁻¹ hız ile karıştırılmış, 30 dakika sonra 5 ml numune alınmıştır. 257 nm dalga boyunda absorbans suya karşı okunmuştur. Bölüm 2.2.1.3.1.'de anlatıldığı gibi hesaplanan standart eğri eşitliğinden etken madde miktarı hesaplanmıştır. İlk başta konan mikrokapsülle oranlayarak, 1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerin içerdiği etken madde yüzdeleri saptanmıştır.

2.2.2.2.5. HAZIRLANAN MİKROKAPSÖLLERDE DEKSTROPROPOKSİFEN

HİDROKLORÜR'ÜN STABİLİTESİ

1:1 çekirdek-çeper oranı ile hazırlanmış mikrokapsül, 0.1 N hidroklorik asit içinde, 37°C'da, 50 devir-dakika⁻¹ hız ile 3 saat karıştırılmıştır. Çözelti süzölmüş, Bölüm 2.2.1.1.1.'de anlatıldığı gibi ince tabaka kromatografisine uygulanmış ve oluşan leke 254 nm U.V. lambası altında incelenmiştir. Örnek ve standart maddenin R_f değerleri karşılaştırılmıştır.

2.2.3. İN VİTRO ÇÖZÜNME HIZI DENEYLERİ

Farklı partikül iriliğine sahip dekstropropoksifen hidroklorür kullanılarak farklı çekirdek-çeper oranı ile hazırlanan mikrokapsüllerden, in vitro koşullarda etken maddenin salıverilmesi karşılaştırılmış ve çözünme hızının hangi matematiksel modele uyduğu incelenmiştir.

2.2.3.1. DENEYDE KULLANILAN MADDELER

< 63 µm (E₁) ve > 180 µm (E₂) iriliğindeki dekstropropoksifen hidroklorür'ün, <63 µm iriliğindeki etken maddenin 1:1 oranda

kaplanmış mikrokapsüllerinin (M_1), $<63 \mu\text{m}$ iriliğindeki etken maddenin 1:2 oranda kaplanmış mikrokapsüllerinin (M_2), $>180 \mu\text{m}$ iriliğindeki etken maddenin 1:1 oranda kaplanmış mikrokapsüllerinin (M_3), ve $>180 \mu\text{m}$ iriliğindeki etken maddenin 1:2 oranda kaplanmış mikrokapsüllerinin (M_4) in vitro çözünme hızları saptanmıştır.

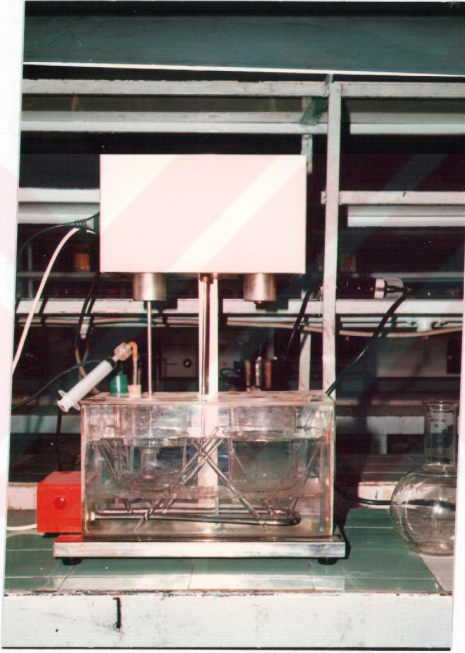
2.2.3.2. İN VİTRO ÇÖZÜNME ORTAMI

Çözünme ortamı olarak, dekstropropoksifen hidroklorür'ün stabil olduğu daha önce saptanmış olan 0.1 N hidroklorik asit kullanılmıştır. Etken maddenin asidik mide vasatına dayanıklı olduğu gerçeği ile, salıverilmenin suni mide ortamında yapılması uygun görülmüştür.

2.2.3.3. YÖNTEM

Kullanılan aygıtın fotoğrafı Şekil 5'de verilmiştir. In vitro çözünme hızı, döner sepet ile (U.S.P.XX) beher yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Dissolüsyon cihazının içine 2 beher yerleştirilmiş ve içlerine 400'er ml 0.1 N hidroklorik asit konmuştur. Cihazdaki su banyosunun sıcaklığı $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'a ayarlanmış ve beherlerden birisinin ortasına, beherin dip kısmından 2.5 ± 0.2 cm yükseklikte sepet yerleştirilmiştir. Sepetin içine çözünme hızı incelenecek maddeden eklendikten sonra (250 mg mikrokapsül, 100 mg dekstropropoksifen hidroklorür), 50 devir.dakika⁻¹'da karıştırılmıştır. Bu beherin kapağına 5'er ml'lik örneklerin süzülmesinde kullanılan enjektör ve Schleicher ve Schüll beyaz bant süzgeç kağıdı takılmıştır. Belirli aralıklarla in vitro çözünme ortamından 5'er ml örnek alınmış, bunların yerine diğer beherden 5'er ml 0.1 N hidroklorik asit konmuştur. Bu örnekler her seferinde aynı düzeyden alınmıştır. Alınan

örnekler tüplere konmuş ve 257 nm dalga boyunda absorbanları ölçülmüştür. 0.1 N hidroklorik asit içinde dekstropropoksifen hidroklorür'ün farklı çözeltileri ile hazırlanan standart eğrinin eşitliğinden konsantrasyonlar hesaplanmıştır. Tüm bu işlem her madde için en az üç kez tekrar edilmiştir.



Şekil 5. *In vitro* çözünme hızı saptanmasında kullanılan aygıt.

2.2.3.4. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Belirli zamanlarda çözünme ortamından alınan örneklerin 257 nm'deki absorbanlarından, standart eğrinin eşitliği (Bölüm

2.2.1.3.2) yardımı ile salıverilen dekstropropoksifen hidroklorür miktarı hesaplanmıştır. Ortalamalar alındıktan sonra zamana karşı yüzde salıverilen etken madde miktarları grafiğe geçirilmiştir.

Çözünme hızı kinetiğinin incelenmesi için daha önce hazırlanan* bilgisayar programından yararlanılmış ve çözünme kinetiğinin hangi matematiksel modele uygunluk gösterdiği, güven aralıkları ve doğru eşitlikleri saptanmıştır.

2.2.4. İN VİVO ÜRİNER ATILIM MİKTARLARINI SAPTAMA DENEYLERİ

Bu deneylerde, belli bir partikül iriliğine sahip dekstropropoksifen hidroklorür, bu etken maddenin 1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranı ile hazırlanmış mikrokapsülleri, sert jelatin kapsül içine doldurulduktan sonra gönüllülere verilip, idrarla atılan miktarları saptanmıştır.

2.2.4.1. DENEYDE KULLANILAN MADDELER

< 63 μ m iriliğindeki dekstropropoksifen hidroklorür, < 63 μ m iriliğindeki etken maddenin 1:1 oranda kaplanmış mikrokapsülü ve < 63 μ m iriliğindeki etken maddenin 1:2 oranda kaplanmış mikrokapsülü, sert jelatin kapsüllere doldurulmuştur.

Deney sırasında kullanılan pH 7.8 fosfat tamponu U.S.P. XVIII.'e göre, her gönüllü için taze hazırlanmış ve 400 ml'sine 16 mg bromtimol mavisi eklenerek kullanılmıştır.

2.2.4.2. İLAÇ ALINMASI VE İDRAR TOPLANMASI

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün insanlarda idrarla atılımını incelemek için Amundson ve ark.'nın (63) önerdiği spektrofotometrik

* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde Dr.LEVENT ÖNER tarafından hazırlanmıştır.

yöntem kullanılmıştır.

Gönüllüler ilaç alınımından 12 saat öncesinden aç bırakılmışlar, bu arada su içmeleri serbest bırakılmıştır. Sabah 7:30'da kapsülü 200 ml su ile almışlardır. Dozajdan 1 saat sonra yiyecek ve içecek kısıtlamasına son verilmiştir. İdrar, 2,4,6,8,10,12,24,36, ve 48.saatlerde toplanmıştır.

Her gönüllünün açlık idrarına ait pH ve yoğunluk değerleri saptanmıştır.

2.2.4.3. İDRARDAN ETKEN MADDENİN EKSTRAKSİYONU

Toplanan idrar örneğinde, total dekstropropoksifen hidroklorür miktarı saptanmaya çalışılmıştır.

Belirli zaman aralıklarında toplanan 10 ml idrar, 250 ml'lik ayırma hunisine konmuş ve 4 damla 6 N hidroklorik asit ile asitlendirilmiştir. 50 ml kloroform ile ekstre edilmiştir. Kloroform ekstraktı önce 25 ml 0.1 N sodyum hidroksit ile, sonra 25 ml su ile yıkanmıştır. Yıkanmış kloroforma, 1 lt pH 7.8 fosfat tamponunda çözünmüş 40 mg bromtimol mavisi bulunan çözeltiden 25 ml eklenmiştir. 2-3 dakika karıştırılıp, sarı kloroform tabakası, 10 ml 0.1 N sodyum hidroksit içeren kuru bir ayırma hunisine alınmıştır. Kloroform tabakası renksizleşinceye kadar çalkalanmıştır. Mavi sulu tabakanın absorbansı 620 nm'de ölçülmüştür.

Her idrar örneği için ekstraksiyon işlemi iki kez yapılmıştır. Yalnızca dekstropropoksifen hidroklorür içeren kapsüllerin verilmemesinden sonra toplanan idrarlar, açlık idrarı ile 1/100 oranında seyreltilip ekstraksiyon uygulanmıştır. 1:1 oranda ve 1:2 oranda kaplanmış mikrokapsüller için bu seyreltme işlemi 1/20 oranında yapılmıştır.

Açlık idrarları aynı ekstraksiyon işleminden geçirilmiş ve ölçülen absorptans değerleri, her idrar örneğinin absorptansından çıkarılmıştır.

2.2.4.4. ÇÖZÜCÜ İDRAR OLDUĞUNDA STANDART EĞRİ

10 ml açlık idrarına 10 mg dekstropropoksifen hidroklorür eklenerek hazırlanan stok çözeltiden, 25 $\mu\text{g}/10\text{ ml}$, 50 $\mu\text{g}/10\text{ ml}$, 75 $\mu\text{g}/10\text{ ml}$, 100 $\mu\text{g}/10\text{ ml}$ madde içeren çözeltiler hazırlanmıştır. Bölüm 2.2.4.3. de anlatıldığı şekilde ekstraksiyon uygulandıktan sonra 620 nm'de absorptanslar ölçülmüştür. 100 $\mu\text{g}/10\text{ ml}$ 'den sonra Beer-Lambert yasasından sapma olduğu gösterilmiştir. Bu eğriye ait eşitlik, eğim, eğimin güven aralığı, kesme değeri, kesmenin güven aralığı, determinasyon katsayısı, standart sapma, student t değerleri hesaplanmıştır.

2.2.4.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Belirli aralıklarla toplanan idrarların okunan absorptans değerlerinden, standart eğrinin eşitliğinin (Bölüm 2.2.4.4.) yardımı ile madde miktarları hesaplanmış ve idrarla atılan toplam etken madde miktarı bulunmuştur.

3. BULGULAR

Bu bölümde, maddelerin kimyasal ve fizikokimyasal özellikleri, dekstropropoksifen hidroklorür'ün stabilitesi, mikrokapsülasyon, mikrokapsüllerin ve etken maddenin in vitro çözünme hızı ve in vivo üriner atılım deneylerinin bulguları verilmiştir.

3.1. KİMYASAL ve FİZİKOKİMYASAL DENEYLERİN BULGULARI

3.1.1. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN STANDARTLARA UYGUNLUĞU

3.1.1.1. İNCE TABAKA KROMATOĞRAFISI

Bölüm 2.2.1.1.1.'de anlatıldığı şekilde çalışıldığında elde edilen sonuçlar Kromatogram 1'de verilmiştir. Dekstropropoksifen hidroklorür için R_f değeri 0.60 olarak bulunmuştur. Bu değer literatürde verilen R_f değerine uygundur (56).



Kromatogram 1. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün İ.T.K. ile tanınması.

Adsorban : Silikajel HF₂₅₄

Çözücü sistemi: Toluen-Etil asetat-Dietilamin (16:4:1)

Uygulanan çözelti konsantrasyonu:

% 0.1(a/h), 10 µl

Uygulanan çözelti : 1.Dekstropropoksifen hidroklorür'ün etanol'deki çözeltisi.

2.Dekstropropoksifen hidroklorür'ün metanol'deki çözeltisi.

Lekelerin saptanması: U.V. 254.

3.1.1.2. U.V. SPEKTRUMU

Dekstropoksifen hidroklorür'ün U.V. spektrumu, Bölüm 2.2.1.1.2.'de anlatılan yöntem ile suda alındığında, maksimum dalga boyu 257 nm bulunmuştur. Ayrıca 252 nm ve 263 nm'de birer pik görülmüştür.



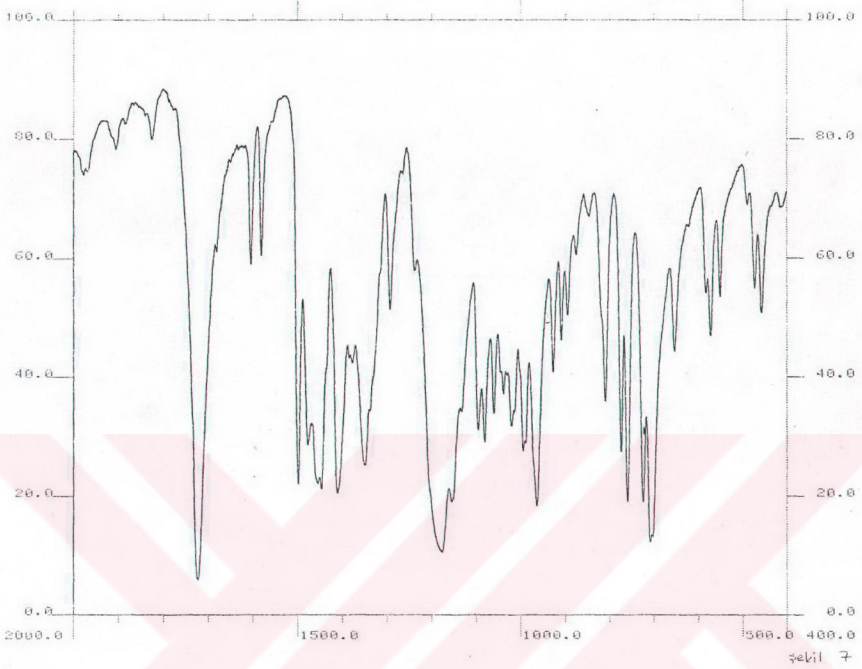
Şekil 6. Dekstropoksifen hidroklorür'ün U.V. spektrumu

Kaydetme hızı: 1 in/dak

Tarama hızı : 30 nm/dak

3.1.1.3. I.R. SPEKTRUMU

Dekstropoksifen hidroklorür'ün potasyum bromür diskle I.R. spektrumu literatürde verilen spektrumdaki karakteristik pikleri göstermiştir (57).



Şekil 7. Dekstropoksifen hidroklorür'ün potasyum bromür diskle I.R. spektrumu
Tarama hızı: Orta

3.1.1.4. ERİME DERECESEİ

Dekstropoksifen hidroklorür'ün erime derecesi 165°C bulunmuştur. Bu değer literatürün verdiği değerle uyum içindedir (52).

3.1.1.5. ÇÖZÜNÖRLÖĞÖNÖN ÖLÇÖLMESİ

Dekstropoksifen hidroklorür, parafin likit, sikloheksan ve benzende çözünmemiştir. Su ve 0.1 N hidroklorik asitteki çözünürlükleri Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözünürlüğü

Ortam	Sıcaklık °C	Çözünürlük
0.1 N HCl	25	1:1 orandan fazla
Distile su	25	1:1 orandan fazla

3.1.1.6. PARTİKÜL İRİLİĞİ VE DAĞILIMI

Bölüm 2.2.1.1.6.'da anlatılan elek analizi yöntemi ile elde edilen bulgular Tablo 3'te verilmiştir. Bunlardan en küçük ve büyük partikül iriliğine sahip fraksiyonlar deneylerimizde kullanılmıştır. Bunlar 63 μm 'den küçük ve 180 μm 'den büyük fraksiyonlardır.

Tablo 3. Partikül iriliği dağılımı

Partikül iriliği (μm)	% Oran
< 63	32.8749
63-90	12.8705
90-125	11.7835
125-180	22.5098
> 180	19.9612

Ortalama çap hesabı için fraksiyonların ağırlıkları Tablo 4'de verilmiştir (92).

Tablo 4. Partikül iriliğine ait veriler.

Elek no.	Elek deliği aritmetik ort.	Küçük no.lu elekte kalan ağırlık	Küçük no.lu elekte kalan %	Ağırlık yönünden irilik
(1)	(2) μm	(3) g	(4)	(2)x(4) mm
1	> 180	39.2729	19.9612	3.5930
2	152.5	44.2871	22.5098	3.4327
3	107.5	23.1835	11.7835	1.2667
4	76.5	25.3222	12.8705	0.9846
5	< 63	64.68	32.8749	2.0711
Toplam		196.7457	100	11.3481

$$\text{Ortalama \u00e7ap} = \frac{\Sigma \text{A\u0131rlık y\u00f6n\u00fcnden irilik}}{100} = \frac{11.3481}{100} = 0.1135 \text{ mm}$$

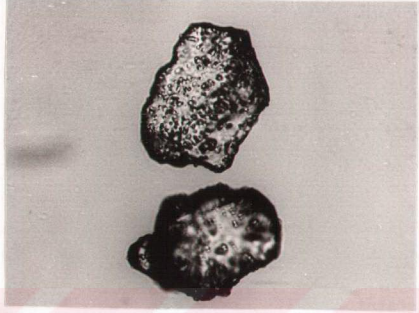
$$\text{Ortalama \u00e7ap} = 113.5 \mu\text{m}$$

3.1.1.7. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR KRİSTALLERİNİN FOTOĞRAFLARI

63 μm 'den ufak dekstropropoksifen hidroklor\u00fcr kristallerinin foto\u011frafları \u015eekil 8'de, 180 μm 'den iri olanların ise \u015eekil 9'da verilmi\u015ftir.



Büyütme 10X

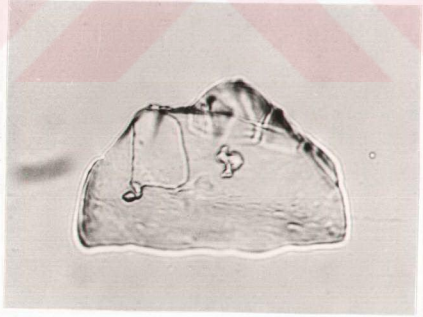


Büyütme 20X

Şekil 8. $<63 \mu\text{m}$ partikül iriliğine sahip dekstropropoksifen hidroklorür kristalleri.



Büyütme 10X

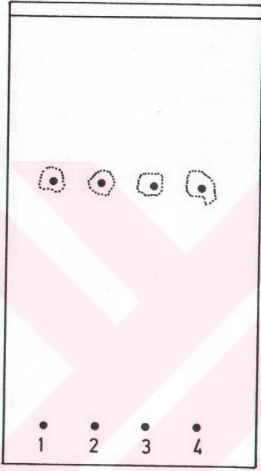


Büyütme 20X

Şekil 9. $>180 \mu\text{m}$ partikül iriliğine sahip dekstropropoksifen hidroklorür kristalleri.

3.1.2. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN ÇALIŞMA KOŞULLARINDAKİ STABİLİTESİ

Dekstropropoksifen hidroklorür'e ait stabilite bulguları Kromatogram 2'de verilmiştir. Görüldüğü üzere R_F değeri 0.60'dır.



Adsorban : Silikajel HF₂₅₄

Çözücü sistemi : Toluen-Etil
asetat-Dietilamin (16:4:1)

Uygulanan çözelti konsantrasyonu:
%0.1(a/h), 10 µl

Uygulanan çözeltiler : 1. Dekstro-
propoksifen hidroklorür'ün
etanoldeki çözeltisi.

2. Dekstro-
propoksifen hidroklorür'ün
sikloheksan içinde 80°C'da-
ki çözeltisi

3. Dekstro-
propoksifen hidroklorür'ün
sikloheksan içinde 30°C'da-
ki çözeltisi

4. Dekstro-
propoksifen hidroklorür'ün
0.1 N hidroklorik asitteki
çözeltisi

Lekelerin saptanması: U.V.254

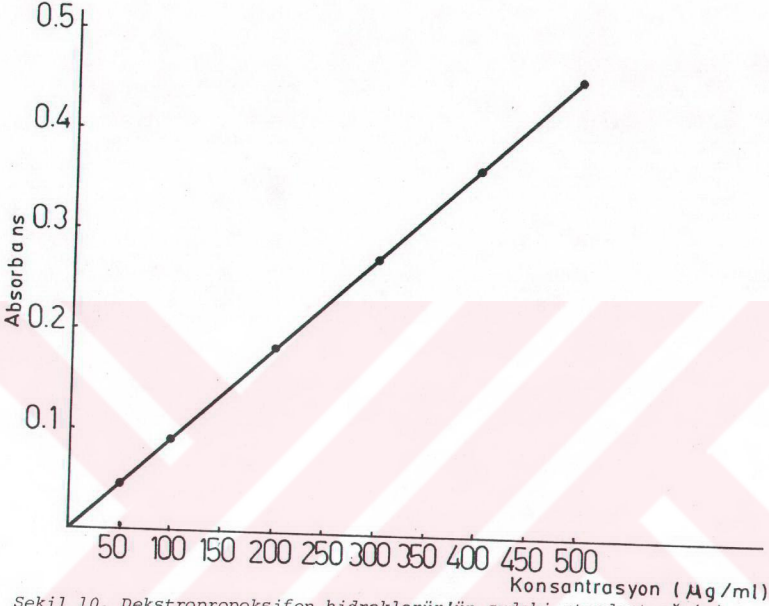
*Kromatogram 2. Dekstropropoksifen
hidroklorür'ün stabilite-bulguları*

3.1.3. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN MİKTAR TAYİNİ

3.1.3.1. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN ÇÖZÜCÜ SU OLDUĞUNDA STANDART EĞRİSİ

Bölüm 2.2.1.3.1.'de anlatılan çözeltilerin 257 nm'de absor-

bansları ölçülmüş ve standart eğri çizilmiştir (Şekil 10). Standart eğriye ait değerler Tablo 5'de verilmiştir.



Şekil 10. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün sudaki standart eğrisi.

Tablo 5. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün sudaki standart eğrisine ait değerler.

Eğrinin eşitliği	$y = 9.16 \times 10^{-4}x + 1.11 \times 10^{-3}$
Eğim	9.16×10^{-4}
Eğimin güven aralığı ($\pm m$) (%95 olasılıkla)	1.61×10^{-5}
Kesme değeri	1.11×10^{-3}
Kesmenin güven aralığı ($\pm n$) (%95 olasılıkla)	4.88×10^{-3}
Determinasyon katsayısı (r^2)	0.999
Standart sapma (S_r)	2.25×10^{-3}
Student t	158.501

3.1.3.2. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN ÇÖZÜCÜ 0.1 N HİDROKLORİK ASİT OLDUĞUNDA STANDART EĞRİSİ

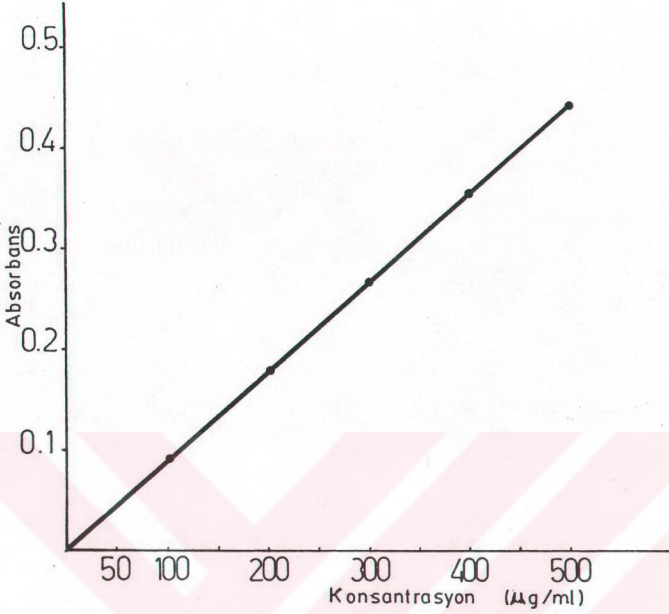
Dekstropropoksifen hidroklorür'ün 0.1 N hidroklorik asit içinde 1 mg/1 ml konsantrasyondaki çözeltisinin 300-200 nm arasında çekilen U.V. spektrumunda maksimum absorbanstın 257 nm dalga boyunda olduğu bulunmuştur (Şekil 11). Bölüm 2.2.1.3.2.'de anlatıldığı gibi hazırlanan çözeltilerin absorbanstları 257 nm'de ölçüldüğünde standart eğri çizilmiştir (Şekil 12). Bu standart eğriye ait eşitlik ve diğer değerler Tablo 6'da verilmiştir.



Şekil 11. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün 0.1 N hidroklorik asitteki U.V. spektrumu

Kaydetme hızı : 1 in/dak.

Tarama hızı : 30 nm/dak.



Şekil 12. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda standart eğrisi.

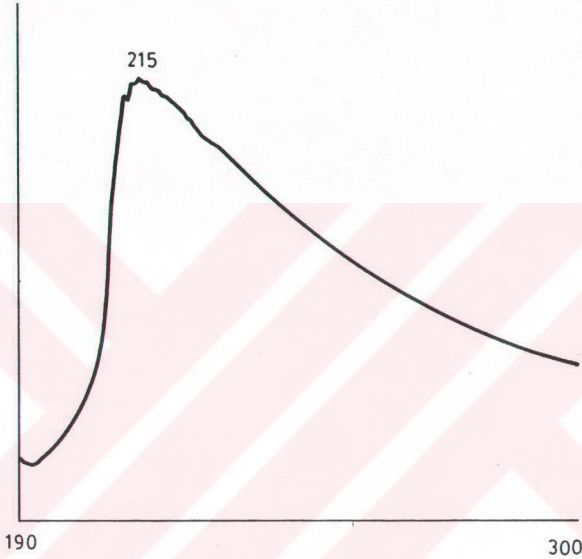
Tablo 6. Standart eğriye ait değerler.

Eğrinin eşitliği	$y = 8.26 \times 10^{-4}x + 4.38 \times 10^{-3}$
Eğim	8.26×10^{-4}
Eğimin güven aralığı ($\pm m$) (%95 olasılıkla)	1.29×10^{-5}
Kesme değeri	4.38×10^{-3}
Kesmenin güven aralığı ($\pm n$) (%95 olasılıkla)	4.29×10^{-3}
Determinasyon katsayısı (r^2)	0.999
Standart sapma (S_r)	1.29×10^{-3}
Student t	217.150

3.1.4. ETİL SELÜLOZ'UN STANDARTLARA UYGUNLUĞU

3.1.4.1. U.V. SPEKTRUMU

Bölüm 2.2.1.4.1.'de sözü edilen şekilde çekilen U.V. spektrumunda maksimum absorbans 215 nm'de bulunmuştur (Şekil 13).



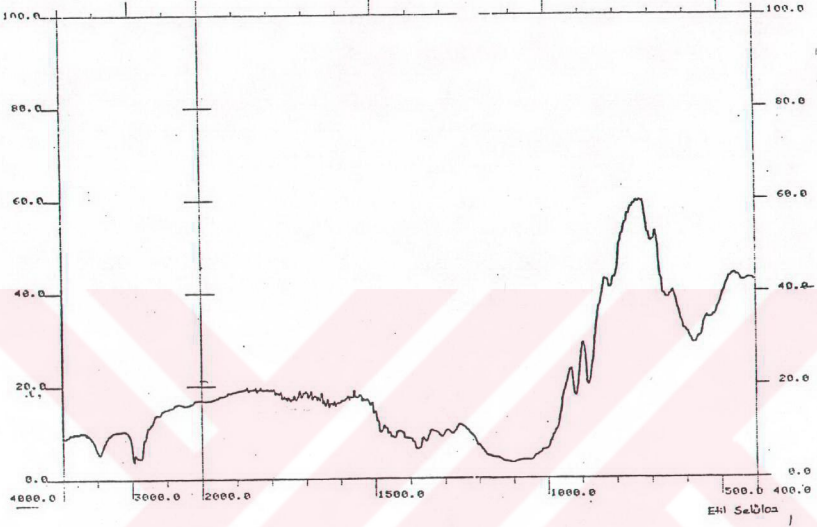
Şekil 13. Etil selüloz'un U.V. spektrumu

Kaydetme hızı : 1 inch/dak.

Tarama hızı : Orta

3.1.4.2. I.R. SPEKTRUMU

Bölüm 2.2.1.4.2.'de anlatıldığı gibi çekilen I.R. spektrumu Şekil 14'de verilmiştir. Bu spektrumda elde edilen pikler literatürdeki ile uyum içindedir (93).



Şekil 14. Etil Selüloz'un potasyum bromür disklerinde alınan I.R. spektrumu.

Tarama hızı: Orta.

3.1.4.3. ERİME DERECEŚİ

Etil selüloz'un erime derecesi, 154°C olarak bulunmuştur. Bu değer, literatürde belirtilen değerler arasındadır (94).

3.2. MİKROKAPSÖLLEME DENEYLERİNİN BULGULARI

3.2.1. MİKROKAPSÖLLERİN ÖZELLİKLERİ

3.2.1.1. MİKROKAPSÖL VERİMİ

Hazırlanan mikrokapsüllerin Bölüm 2.2.2.2.1.'de anlatıldığı

gibi hesaplanan verimleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Faz ayrışması yöntemiyle hazırlanan mikrokapsüllerin verimi.

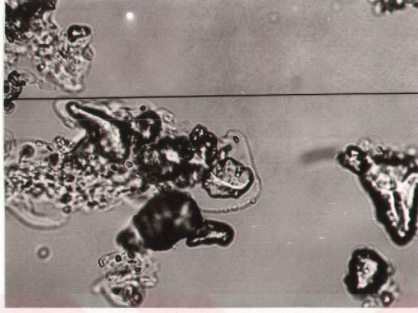
Çekirdek-çeper oranı	Kullanılan Partikül iriliği (μm)	Verim (%)
1:1	< 63	71.69
	> 180	89.98
1:2	< 63	82.69
	> 180	82.73

3.2.1.2. MİKROKAPSÖL FOTOĞRAFLARI

63 μm 'den küçük ve 180 μm 'den büyük partikül iriliğine sahip dekstropropoksifen hidroklorür'ün 1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranına sahip mikrokapsüllerinin fotoğrafları Şekil 15'de verilmiştir.

3.2.1.3. MİKROKAPSÖLLERDE ETKEN MADDE MİKTARI

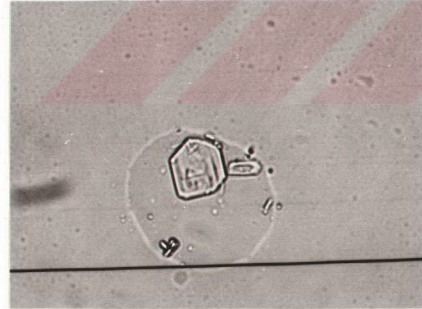
Hazırlanan mikrokapsüllerde etken madde miktarı Bölüm 2.2.2.2.4. de anlatıldığı gibi spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve Tablo 8'de verilmiştir.



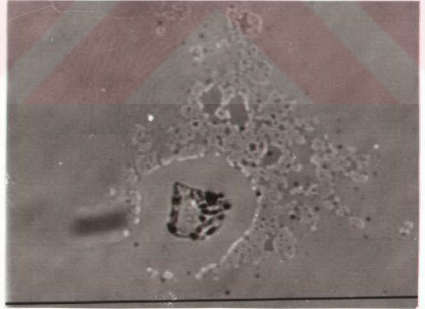
(a)



(b)



(c)



(d)

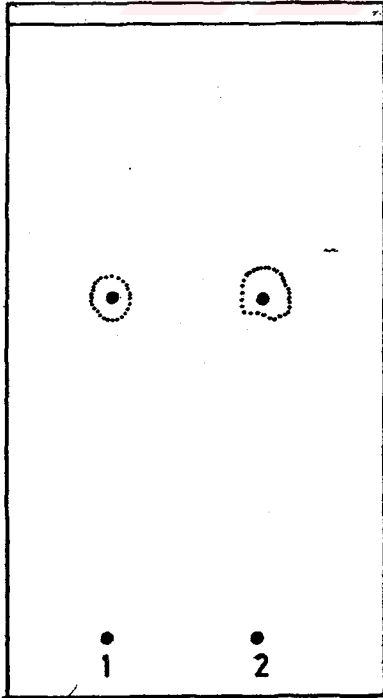
Şekil 15. 1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranına sahip dekstropropoksifen hidroklorür mikrokapsülleri. (a) M_1 , (b) M_2 , (c) M_3 , (d) M_4 .

Tablo 8. Hazırlanan mikrokapsüllerde etken madde miktarı

Çekirdek-çeper oranı	Kullanılan Partikül iriliği (μm)	Etken madde miktarı (%)
1:1	< 63	66.8
	> 180	54.21
1:2	< 63	35.38
	> 180	34.54

3.2.1.4. HAZIRLANAN MİKROKAPSÜLLERDE DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN STABİLİTESİ

Bölüm 2.2.2.2.5.'te anlatıldığı gibi hazırlanan çözeltinin i.T.K.'ne uygulanmasından sonra elde edilen bulgular Kromatogram 3'te verilmiştir. Elde edilen lekeler için R_f değeri 0.60'dır.



Adsorban: Silikajel HF₂₅₄

Çözücü sistemi: Toluen-Etil asetat-Dietilamin (16:4:1)

Uygulanan çözelti:

1. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün etanol'deki çözeltisi

2. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün 0.1 N hidroklorik asitteki çözeltisi

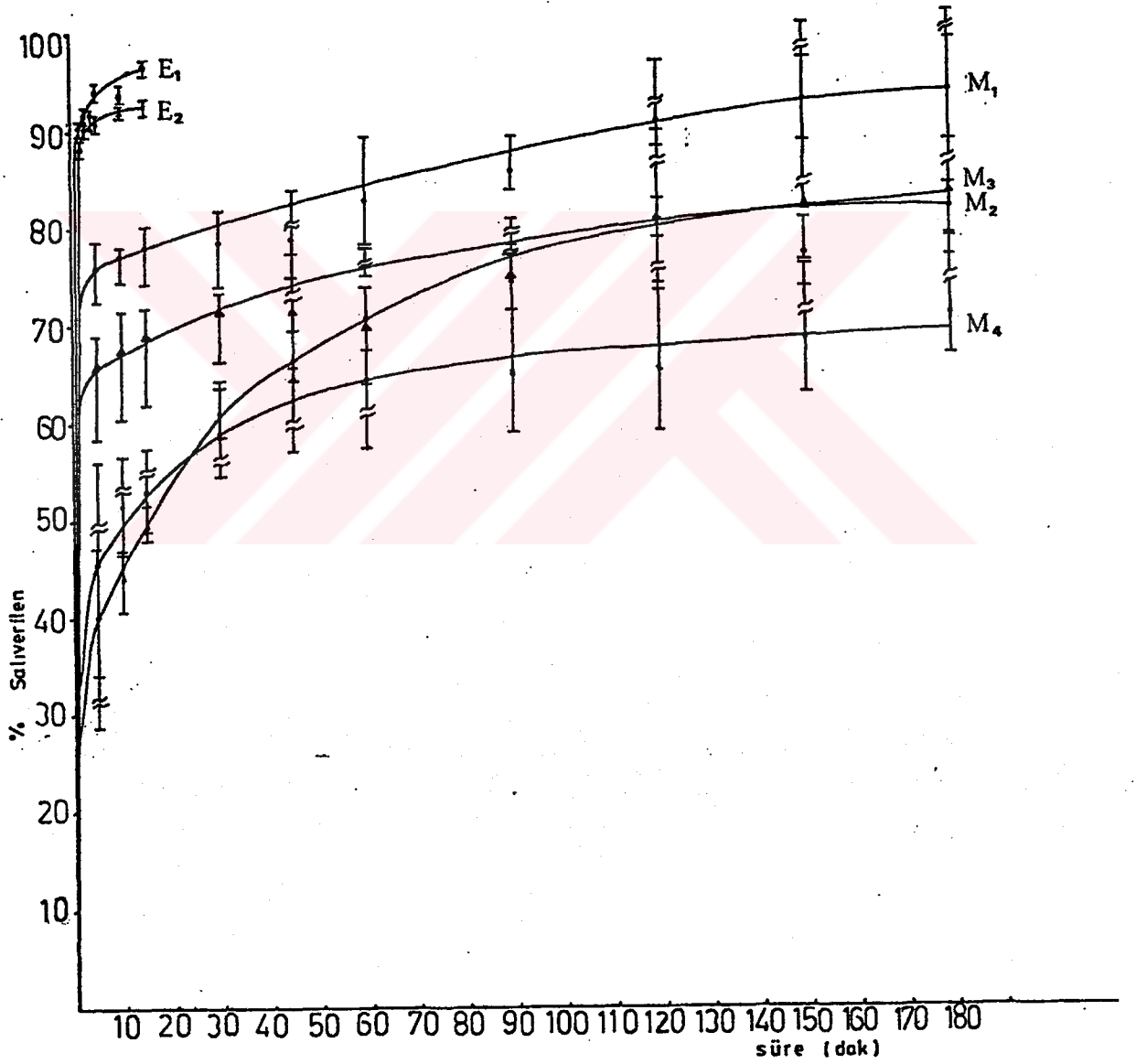
Lekelerin saptanması: U.V.254

Kromatogram 3. Mikrokapsüllerdeki dekstropropoksifen hidroklorür'ün stabilitesi.

3.3. IN VITRO ÇÖZÜNME HIZI DENEYLERİNİN BULGULARI

Bölüm 2.2.3.3.'de anlatıldığı gibi yapılan çözünme hızı deneylerine ait yüzde çözünen ortalama miktarlar Tablo 9'da verilmiştir. Burada üç deneyin ortalaması alınmıştır.

Salıverilen yüzde miktarlar, süreye karşı grafiğe geçirilmiş ve Şekil 16'da verilmiştir.



Şekil 16. Dekstropoksifen hidroklorür ve mikrokapsüllerinin salıverilme profilleri.

Tablo 9. Dekstropoksifen hidroklorür ve mikrokapsüllerinde salıverilen ortalama yüzde madde miktarları ve standart sapmaları.

Süre/ mikrokapsül kodu	Salıverilen yüzde								Standart sapma										
	E ₁	E ₂	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	E ₁	E ₂	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	E ₁	E ₂	M ₁	M ₂	M ₃	M ₄	
(dak) 2	90.93	88.26	-	-	-	-	1.191	1.274	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	92.29	90.93	-	-	-	-	0.802	0.901	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	92.30	91.83	-	-	-	-	0.712	0.820	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	94.58	91.38	76.49	40.46	66.14	45.58	0.752	0.796	3.319	6.680	5.014	14.610	-	-	-	-	-	-	-
10	94.09	92.28	77.18	44.41	67.77	51.94	1.109	0.543	1.918	3.159	4.808	4.947	-	-	-	-	-	-	-
15	97.28	93.19	78.26	49.65	69.22	53.13	0.592	0.704	3.196	1.810	4.665	4.162	-	-	-	-	-	-	-
30	-	-	78.81	61.47	71.57	59.17	-	-	4.230	2.877	3.475	4.701	-	-	-	-	-	-	-
45	-	-	79.24	66.90	71.56	64.73	-	-	4.736	2.638	4.152	11.330	-	-	-	-	-	-	-
60	-	-	83.46	71.29	70.84	64.87	-	-	5.738	3.903	4.453	11.553	-	-	-	-	-	-	-
90	-	-	86.1	74.91	75.08	65.28	-	-	3.369	3.395	4.900	10.609	-	-	-	-	-	-	-
120	-	-	91.59	80.71	80.12	65.66	-	-	5.115	2.135	7.264	7.863	-	-	-	-	-	-	-
150	-	-	93.60	77.58	82.20	68.8	-	-	7.169	3.575	10.709	11.728	-	-	-	-	-	-	-
180	-	-	94.81	82.64	83.91	71.34	-	-	8.292	2.903	10.580	7.070	-	-	-	-	-	-	-

Tablo 10. Etken madde ve mikrokapsüllerinin çözünme hızı kinetiklerinin matematik modellere uygulanmasının araştırılması ve bulguları.

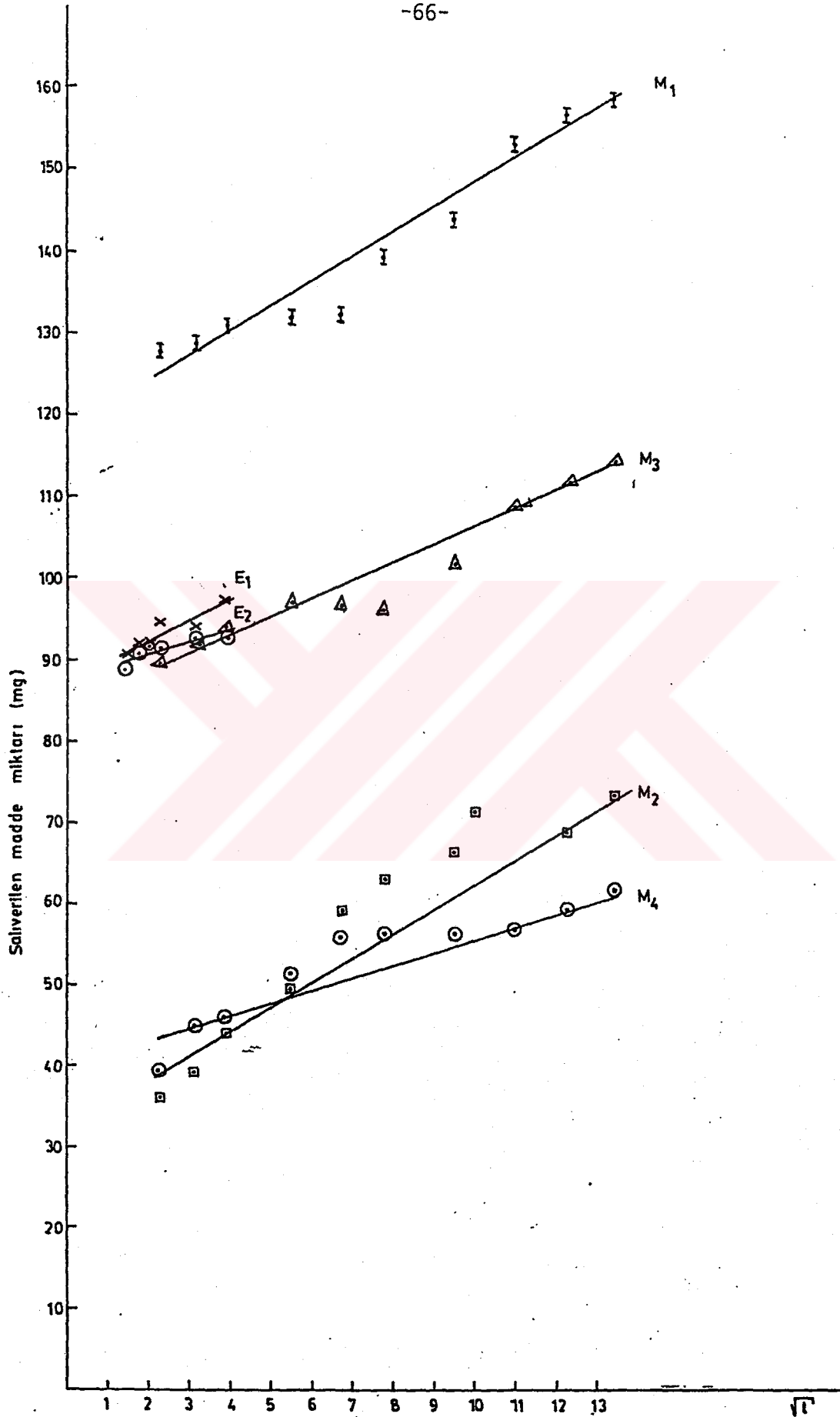
KINETİK /	KOD NO	E_1	E_2	M_1	M_2	M_3	M_4
LAPIDUS-	Eğim	2.218	1.413	2.953	3.333	2.091	1.713
	r^2	0.947	0.945	0.923	0.964	0.923	0.938
HOPFENBERG	Eğim	-8.957	-4.275	-1.572	-1.899	-1.007	-1.045
	r^2	0.848	0.704	0.978	0.839	0.968	0.721
HOPFENBERG	Eğim	-9.809	-4.299	-1.484	-1.525	-8.535	-8.536
	r^2	0.850	0.716	0.977	0.854	0.968	0.731
HOPFENBERG	Eğim	-4.115	-2.498	-1.134	-2.208	-9.864	-1.332
	r^2	0.830	0.666	0.974	0.790	0.964	0.686
RRSBW	r^2	0.813	0.240	0.772	0.982	0.819	0.896
	k_0	-4.115	-2.498	-1.228	-2.184	-9.883	-1.157
DERECE	r^2	0.830	0.667	0.939	0.768	0.965	0.744
	k_1	-0.080	-0.029	-0.048	-0.029	-0.034	-0.024
DERECE	r^2	0.859	0.740	0.991	0.985	0.994	0.984

Dekstropoksifen hidroklorür ve mikrokapsüllerinde yapılan çözünme hızı çalışmaları, Lapidus-Lordi, Hopfenberg Slab, Hopfenberg Küresel, Hopfenberg Silindir, RRSBW, sıfır derece ve birinci derece kinetiğine uygulanmış ve mikrobilgisayardan yararlanılarak kinetik inceleme yapılmıştır. Bu kinetiklere ait veriler sırasıyla Tablo 10'da verilmiştir.

Determinasyon katsayıları incelenerek en uygun kinetiğin Lapidus-Lordi olacağına karar verilmiş ve bu kinetiğe ait değerler Tablo 11'de gösterilmiştir. Şekil 17'de ise bu değerler grafiğe geçirilmiştir.

Tablo 11. Lapidus-Lordi kinetiğine ait değerler

\sqrt{t}	Salıverilen madde miktarı (mg)					
	E_1	E_2	M_1	M_2	M_3	M_4
1.414	90.93	88.66	-	-	-	-
1.732	92.29	90.93	-	-	-	-
2	92.30	91.83	-	-	-	-
2.236	94.58	91.38	127.738	35.787	89.636	39.358
3.162	94.09	92.28	128.891	39.281	91.845	44.850
3.873	97.28	93.19	130.694	43.915	93.810	45.878
5.477	-	-	131.613	54.370	96.995	51.093
6.708	-	-	132.331	59.173	96.982	55.894
7.746	-	-	139.378	63.056	96.006	56.015
9.487	-	-	143.787	66.258	101.752	56.369
10.954	-	-	152.955	71.388	108.583	56.697
12.247	-	-	156.312	68.620	111.402	59.409
13.416	-	-	158.333	73.095	113.719	61.602



Şekil 17. Dekstropropoksifen hidroklorür ve mikrokapsüllerinin Lapidus-Lordi kinetiği ile salıverilmesi.

3.4. IN VIVO ÜRİNER ATILIM DENEYLERİNE AİT BULGULAR

3.4.1. GÖNÜLLÖLERİN ÖZELLİKLERİ

5 gönüllü üzerinde Bölüm 2.2.4'de anlatıldığı üzere yapılan üriner atılım deneylerinde gönüllülere ait özelliklerden, idrar pH'ları ve idrar yoğunlukları Tablo 12'de verilmiştir.

Tablo 12. Gönüllülerin idrarlarına ait özellikler

GÖNÜLLÖ	İDRAR pH'sı	İDRAR YOĞUNLUĞU
Z.Y.	6.39	1.020
Y.Y.	5.13	1.015
Z.A.	5.60	1.005
Z.U.	5.77	1.012
Ş.D.	6.30	1.024

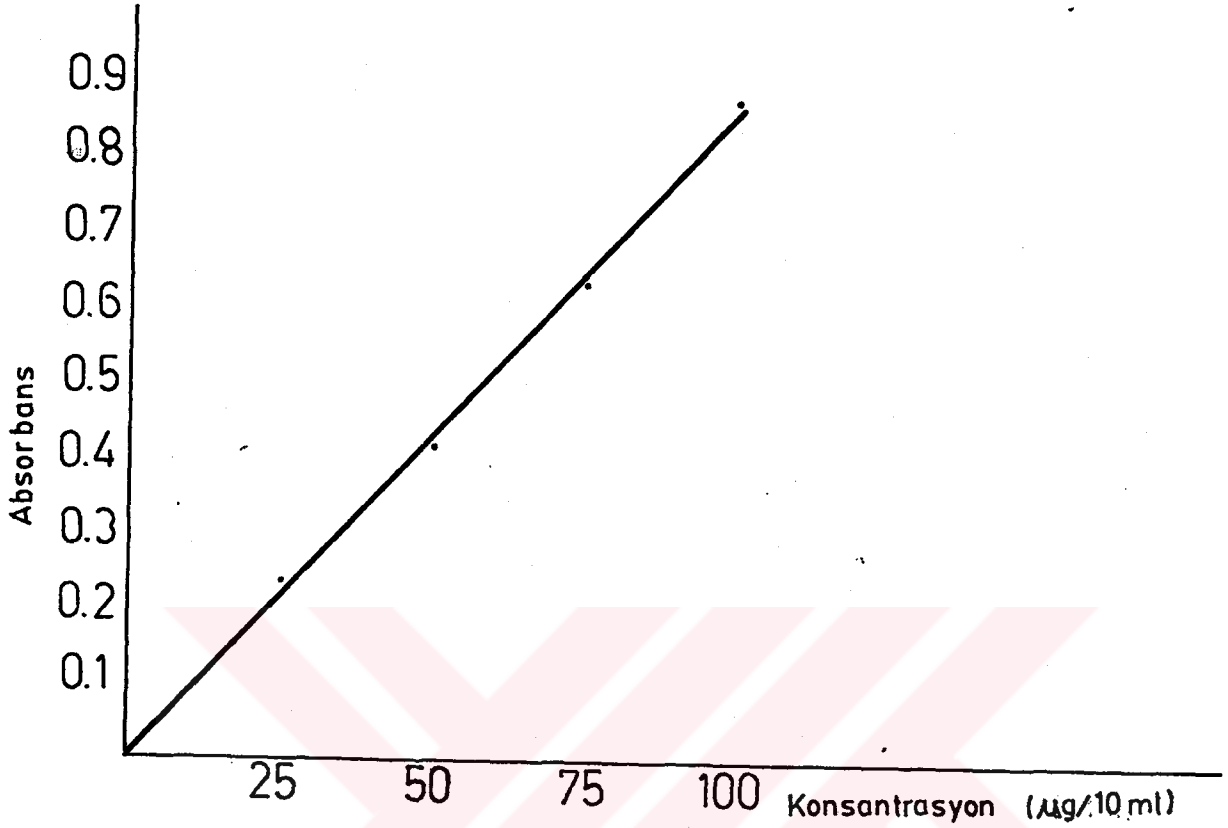
3.4.2. ÇÖZÜCÜ İDRAR OLDUĞUNDA STANDART EĞRİ

Bölüm 2.2.4.4.'de anlatıldığı gibi hazırlanan idrar çözeltilerine Bölüm 2.2.4.3.'deki gibi ekstraksiyon uygulandıktan sonra 620 nm'de absorbanları ölçülmüş ve standart eğri çizilmiştir (Şekil 18). Bu standart eğriye ait değerler Tablo 13'de verilmiştir.

3.4.3. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR'ÜN ÜRİNER ATILIM BULGULARI

Bölüm 2.2.4.3.'de anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucu idrarla atılan dekstropoksifen hidroklorür'ün ortalama miktarları Tablo 14'de verilmiştir.

65 mg'lık dozdan sonra idrarla atılan kümülatif dekstropoksifen hidroklorür miktarları süreye karşı grafiğe geçirilmiş ve Şekil 19'da gösterilmiştir.



Şekil 18. Dekstropoksifen hidroklorür'ün çözücü idrar olduğunda standart eğrisi.

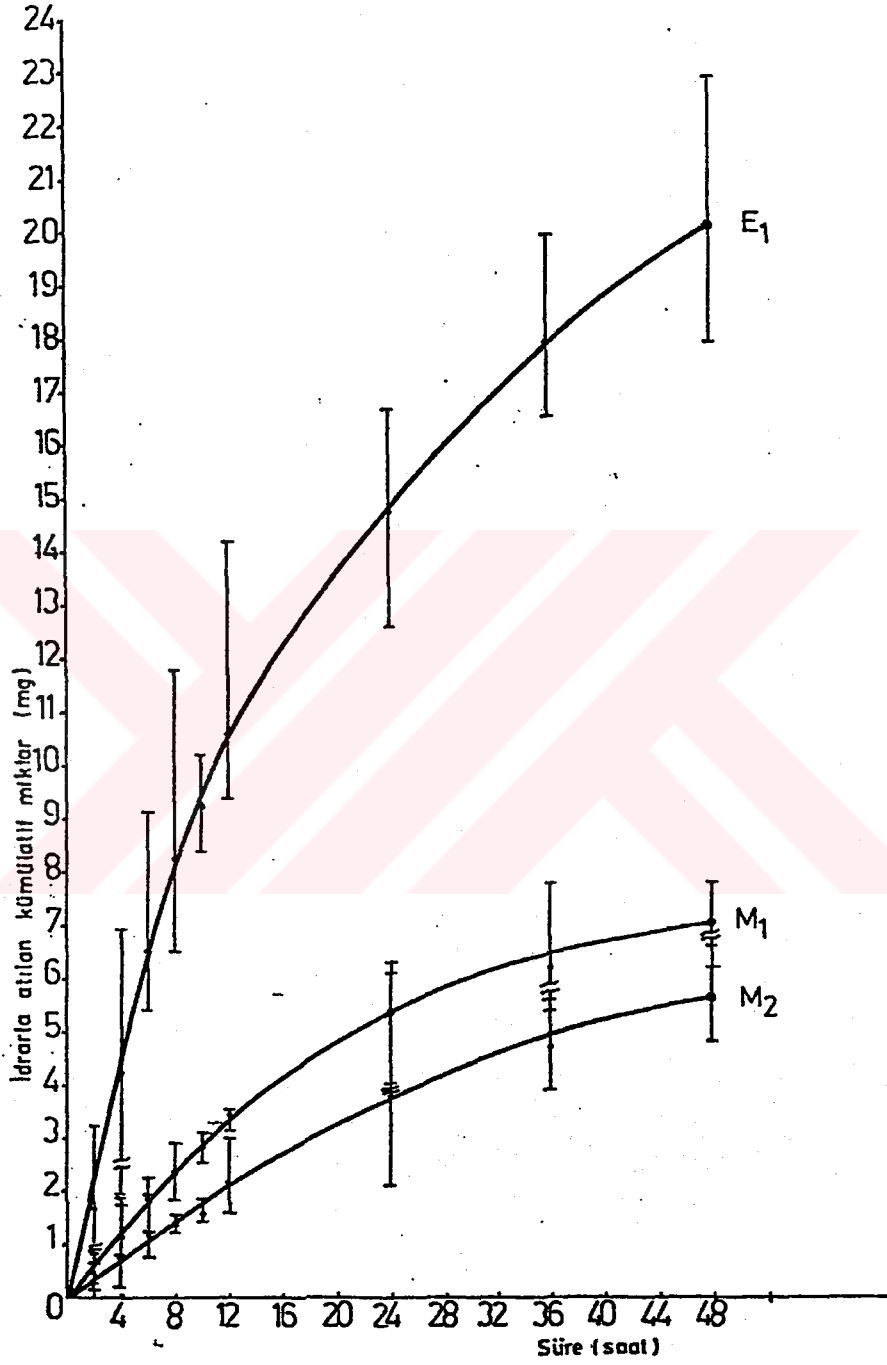
Tablo 13. Standart eğriye ait değerler

Eğrinin eşitliği -	$y = 8.284 \times 10^{-3} x + 0.0335$
Eğim	8.284×10^{-3}
Eğimin güven aralığı ($\pm m$) (% 95 olasılıkla)	1.73×10^{-3}
Kesme değeri	3.35×10^{-2}
Kesmenin güven aralığı ($\pm n$) (% 95 olasılıkla)	0.118
Determinasyon katsayısı (r^2)	0.995
Standart sapma (S_r)	2.25×10^{-2}
Student t	20.600

Tablo 14. İdrarla atılan ortalama dekstropoksifen hidroklorür miktarları (mg)

Gönüllü/ süre	2. Saat	4. Saat	6. Saat	8. Saat	10. Saat	12. Saat	24. Saat	36. Saat	48. Saat	Toplam	Dozun % si	
E ₁	Z.Y.	3.29	5.30	1.9	2.49	1.66	0.31	5.04	1.81	23.62	36.34	
	Y.Y.	0.14	1.74	1.62	0.90	0.04	0.15	2.25	2.21	9.05	13.92	
	Z.A.	2.99	5.03	4.97	5.32	1.91	4.96	5.45	5.66	41.13	63.28	
	Z.U.	1.85	0.38	1.22	0	0.35	0.09	2.0	3.18	0	9.07	13.95
	Ş.D.	0.15	0.27	1.96	0.44	0.81	1.19	6.11	3.0	5.06	18.99	29.21
Ortalama	1.68	2.54	2.33	1.83	0.95	1.34	4.17	3.17	2.34	20.37	31.34	
M ₁	Z.Y.	0.25	0.32	0.04	0.02	0.16	0.28	0.63	0	1.72	2.65	
	Y.Y.	0.64	1.47	1.0	0.03	0.56	0.56	2.70	0.05	7.83	12.05	
	Z.A.	0.31	0.43	0.62	0.69	0.60	0.69	1.74	0.84	0.93	6.85	10.54
	Z.U.	0.68	0.76	1.10	1.10	0.51	0.63	2.60	2.39	1.65	11.42	17.57
	Ş.D.	0.51	0.54	0.53	0.79	0.76	0.69	2.32	0.71	1.13	7.98	12.28
Ortalama	0.48	0.70	0.66	0.52	0.52	0.57	1.99	0.80	0.91	7.16	11.02	
M ₂	Z.Y.	0.06	0.07	1.16	0.28	0.03	0.03	0	0.13	1.85	2.85	
	Y.Y.	0.03	0.12	0.27	0.18	0.05	0	2.69	0.34	5.47	8.42	
	Z.A.	0.82	1.56	0.34	0.41	0.45	0.44	4.23	1.07	10.23	15.74	
	Z.U.	0	0	0	0.06	0.44	1.41	1.48	1.28	1.91	6.58	10.12
	Ş.D.	0.09	0.64	0.21	0.16	0.05	0.69	0.15	1.86	0.14	3.99	6.14
Ortalama	0.20	0.59	0.39	0.22	0.20	0.51	1.71	0.94	0.97	5.62	8.65	

Her değer iki ölçümün ortalamasıdır.



Şekil 19. İdrarla atılan kümülatif dekstropoksifen hidroklorür miktarları (Her nokta iki ölçümün ortalamasıdır).

4. SONUÇ ve TARTIŞMA

4.1. KİMYASAL VE FİZİKOKİMYASAL DENEYLER

Mikrokapsüllemede kullandığımız çekirdek madde olan dekstropropoksifen hidroklorür'ün standartlara uygunluğunun kontrolü için bir seri deney yapılmış ve literatürde verilen değerlerle karşılaştırılmıştır.

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün ince tabaka kromatografisine ait R_f değeri (Bölüm 3.1.1.1.), U.V. spektrumu ve maksimum dalga boyu olan 257 nm (Bölüm 3.1.1.2.), I.R. spektrumundaki karakteristik pikler (Bölüm 3.1.1.3.), 165°C olarak bulunan erime derecesi (Bölüm 3.1.1.4.) ve çözünürlük sonuçları (Bölüm 3.1.1.5.), literatür verileri (52, 54, 56, 57) ile uyum içinde olduğundan maddenin saf olduğu anlaşılmış ve tüm çalışmada bu madde kullanılmıştır.

Çeper maddesi olarak kullanılan etil selüloz'un standartlara uygunluğu da benzer biçimde incelenmiş, U.V. spektrumu (Bölüm 3.1.4.1.), I.R. spektrumu (Bölüm 3.1.4.2.), ve erime derecesi (Bölüm 3.1.4.3.) bulgularının, literatür verileri (93, 94) ile uyum içinde olduğu bulunmuştur.

4.2. MİKTAR TAYİNLERİ

Etken ve yardımcı maddelerin standartlara uygunluğu kanıtlandıktan sonra mikrokapsülasyonu yapılacak dekstropropoksifen hidroklorür'ün mikrokapsüllerdeki miktarının belirlenmesinde, in vitro salıverilme deneylerinde ve idrarla atılan madde miktarının saptanmasında kullanılabilecek bir yöntem saptamak amacıyla literatürde kayıtlı yöntemler gözden geçirilmiştir. Bu amaçla literatürde çok farklı yöntemler kayıtlıdır (58 - 72). Bunlardan, diğerlerine göre çok

daha kolay ve en az diğer yöntemler kadar seçici ve duyarlı olduğu bildirilen (59 - 63), ve hem in vitro hem de in vivo tayinlerde kolaylıkla kullanılabilen spektrofotometrik yöntem seçilmiştir.

Farklı deneylerde farklı çözücüler kullanıldığından, çözücü, su, 0.1 N hidroklorik asit, ve idrar olduğunda standart eğrilerin de farklı olacağı gerçeğinden hareketle her bir ortam için ayrı ayrı standart eğri çizilmiştir (Şekil 10, 12, 18). Bu eğrilerin eşitlikleri hesaplanıp, okunan absorbens değerlerinden maddemizin miktarı bu eşitlikler yardımı ile hesaplanmıştır (Bölüm 3.1.3. ve Bölüm 3.4.2. Ayrıca bu eğriler için eğim, eğimin güven aralığı, kesme değeri, kesme değerinin güven aralığı, standart sapma, determinasyon katsayısı ve student t değerleri hesaplanarak (Tablo 5, 6, 13) yöntemin duyarlı ve tekrarlanabilir olduğu kanıtlanmıştır.

Mikrokapsül hazırlamada çeper maddesi olarak kullandığımız etil selüloz'un spektrofotometrik ölçümler üzerinde etkisi olup olmadığını incelemek için 1 mg. ml^{-1} konsantrasyondaki çözeltisinin 300-200 nm dalga boyu arasında spektrumu alındığında, 257 nm'de absorbens değeri elde edilmemesi, maksimum dalga boyunun 215 nm'de olması spektrofotometrik ölçümler üzerinde etkisinin olmayacağını kanıtlamıştır.

4.3. DEKSTROPROPOKSİFEN HİDROKLORÜR MİKROKAPSÜLLERİNİN HAZIRLANMALARI

Mikrokapsülasyona geçmeden önce, maddemiz elek analizi yöntemi ile fraksiyonlandırılmış ve ticari toz içindeki partiküllerin geniş bir partikül iriliği aralığında dağıldığı ve ortalama çapın $113.5 \mu\text{m}$ olduğu bulunmuştur (Bölüm 3.1.1.6.). Mikrokapsüllerin irilik, ve dolayısı ile maddemizin mikrokapsüllerden salıverilme hızı, mikrokap-

süllemeye kullanılacak partikül iriliğine bağlı olduğundan tüm deneylerde iki farklı fraksiyon (63 μm 'den küçük ve 180 μm 'den büyük) kullanılmıştır.

Kolay ve iyi sonuç veren bir yöntem olması nedeniyle, mikrokapsül hazırlamada koaservasyon yönteminin kullanılması düşünülmüş, ve maddemiz suda çok çözündüğü için, suda çözünen maddelere uygulanan koaservasyon yöntemleri gözden geçirilmiştir. Bunların arasından çalışma koşullarımıza uygunluğu açısından Jalsenjak ve ark.'nın (35) geliştirdiği yöntem seçilmiştir (Bölüm 2.2.2.1.).

Mikroenkapsülasyonun belirttiğimiz amaçlar doğrultusunda gerçekleştirilebilmesi için hangi çekirdek-çeper oranının kullanılması gerektiği daha önce bilinmediğinden, 1:1 ve 1:2 oranları seçilmiş ve tüm çalışma boyunca sabit tutulmuştur. Bu oranların in vitro salıverilme ve in vivo idrarla atılımı nasıl etkiledikleri gözlemlendikten sonra, en uygun oranın saptanarak formülasyona gidilmesinin daha uygun olacağı düşünülmüştür.

Koaservasyon işleminde, mikrokapsüllerin irilikleri karıştırma hızına da bağlıdır. Karıştırma hızı arttıkça mikrokapsüller daha küçük olmaktadır. Koaservasyonun başlangıcından, sıcaklığın 30°C'a inmesine kadar aralıksız süren karıştırmada hız hiç değiştirilmemiştir (35). Karıştırmaya bir an bile ara verilir veya karıştırma hızı değiştirilirse, mikrokapsüllerin yüzeyleri bozuk olmaktadır. Bunu göz önünde tutarak, mikrokapsülleme işlemi boyunca karıştırma hızı 560 devir.dakika⁻¹ olarak sabit tutulmuştur.

Kullandığımız koaservasyon yönteminde, faz ayrışması sıcaklığa bağlı olduğundan, sıcaklığın yükselmesi ve düşürülmesinin hızının da mikrokapsül şekline ve iriliğine etkisi vardır. Hızlı yapılan ısıtma, partiküllerin topaklanmasına, hızlı yapılan soğutma ise mikrokapsül-

lerin yüzeylerinin pürüzlü olmasına ve etken maddeye kadar uzanan gözeneklerin oluşmasına neden olmaktadır (20). Bu nedenle ısıtma işlemi sabit sürelerde, termostat kullanılarak yapılmıştır. Soğutma işlemi ise, su banyosuna bir taraftan soğuk su veren, diğer taraftan aynı hızla suyu boşaltan bir sistemle yapılmıştır. Yaklaşık bir saat süren soğutma işlemi, tüm mikrokapsüllemelerde sabit tutulmuştur.

Hazırlanan mikrokapsüllerin kısmen birbirlerine yapıştıkları ve kurutulduktan sonra da birbirlerinden ayrılmadıkları görülmüştür. Bu problemi önlemek için Rowe (5) kooservasyon ortamına mineral silikatlar eklenmesini, Maierson (5) ise kurutma yapılmadan önce ortama katyonik yüzey aktif ajanlar ilave edilmesini önermişlerdir. Biz çalışmamızda verimi arttırmayı düşünmediğimiz ve çalışmamız bu etken madde için bir ön formülasyon niteliği taşıdığından bu öneriler üzerinde durulmamış, hazırlanan mikrokapsüllerin tümünün standart irilikte olabilmesi için kurutulduktan sonra Erweka No.5 elekten elenmiştir. Deneylerde sadece elekten geçen fraksiyonlar kullanılmıştır.

Mikrokapsülasyon sırasında 80°C gibi yüksek bir sıcaklıkta çalışıldığından elde edilen mikrokapsüllerde dekstropropoksifen hidroklorürün parçalanıp parçalanmadıkları ince tabaka kromatografisi ile, Bölüm 2.2.1.1.1.'de açıklandığı üzere incelenmiştir. Parçalanmaya ait leke bulunmaması maddemizin mikrokapsülasyon sırasında parçalanmadığını kanıtlamıştır (Bölüm 3.2.1.4., Kromatogram 3).

Hazırlanan mikrokapsüllerin verimleri % 71.69 ile % 89.98 arasında bulunmuştur. Kaplamayı gözleyebilmek için hem 1:1 ve hem de 1:2 çekirdek - çeper oranına sahip mikrokapsüllerin farklı büyütmelemlerde (10 x ve 20 x) fotoğrafları alınmıştır (Bölüm 3.2.1.2.). Fotoğraflar özellikle 1:2 çekirdek - çeper oranında kaplamanın iyi ve homojen ol-

duğunu kanıtlamıştır. Mikrokapsüllerde etken madde miktar tayini sonuçları da (Bölüm 3.2.1.3.) bu görüşümüzü desteklemektedir.

4.4. IN VITRO SALIVERİLME

Dekstropoksifen hidroklorür büyük ölçüde mideden ve barsağın üst kısımlarından absorbe olduğundan (78 - 84), in vivo absorpsiyon ortamını yansıtabilmesi için ve de 0.1 N hidroklorik asit içinde dayanıklı olduğu bilindiğinden (73), çözünme ortamı olarak 0.1 N hidroklorik asit seçilmiştir. Yine mide ortamının hareketlerini yansıtabilmesi ve sonuçların farmakope gereksinimleri ile karşılaştırılabilmesi için USP XX'de kayıtlı döner sepet kullanılarak 50 devir-dakika⁻¹ de çalışılmıştır. Tüm deney sırasında çözünme ortamının sıcaklığı vücut sıcaklığı olan 37±0.5°C'de sabit tutulmuştur.

Dekstropoksifen hidroklorür ve mikrokapsüllerinin salıverilme sonuçları Tablo 9'da ve şekil 16'da verilmiştir. Görüldüğü üzere saf dekstropoksifen hidroklorür'ün salıverilme hızı çok fazladır, daha 5 dakika dolmadan denge çözünürlüğüne erişmektedir. Bu süre mikrokapsüllerde çok daha uzundur. 1:2 çekirdek-çeper oranına sahip mikrokapsüllerde denge çözünürlüğüne erişmenin 1.5 saat civarında olması, ilacın çözünme hızının çeper tarafından kontrol edildiğini göstermektedir (Şekil 16).

Mikrokapsüllerden etken maddelerin salıverilmeleri, enzimatik sindirim, çeper maddesinin çözünmesi ve difüzyon yolu ile olur (20, 21). In vitro salıverilme deneyleri sırasında çeper maddesinin çözünmemesi ve hazırlanan mikrokapsüllerin dezentegre olmaması, mikrokapsüllerden dekstropoksifen hidroklorür'ün salıverilmesinin difüzyon yolu ile olduğunu göstermiştir. Difüzyon yolu ile ilacın serbestleşmesi fiziksel bir olaydır; çeper ortamda çözünmez ancak çözünme

ortamına karşı geçirgendir. Diğer bir deyişle, ilacın mikrokapsüllerden salıverilmesinde mikrokapsül, plastik matriks gibi hareket eder (96). Çözücü mikrokapsülün çeperinden penetre olarak dekstropropoksifen hidroklorür'ü çözer ve mikrokapsül içinde doymuş dekstropropoksifen hidroklorür çözeltisi ve buna bağlı olarak da mikrokapsül içindeki çözelti ile çözünme ortamı arasında konsantrasyon farkı oluşur. Bu farka bağlı olarak da dekstropropoksifen hidroklorür mikrokapsülden çözeltiye difüzyona uğrar.

Salıverilme hızı tayin deneylerinde başlangıç salıverilme hızının yüksek olması (Şekil 16), ortamda kaplanmamış dekstropropoksifen hidroklorür varlığına bağlıdır. Mikrokapsüllerin kurutulmaları sırasında çözücü buharlaşırken mikrokapsül yüzeyinde mikrokapsüllememiş etken madde toplanabilir (23). Bunun yanında, bu kaplanmamış partiküllerin uzun etki sağlanmasında ilk dozu sağlayacağı düşünüldüğünden kaplanmamış partiküllerin uzaklaştırılması için çaba harcanmamıştır. Bu nedenle, ilk 5 dakikada 1:2 çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerden etken maddenin % 41-46'sı, 1:1 çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerden % 66-75'i salınmıştır. Bu oran kaplanmamış dekstropropoksifen hidroklorür'de % 92-95 civarındadır. 1:2 çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerden başlangıçta salıverilen miktarın 1:1 çekirdek-çeper oranındakilerden düşük olması, ortamda kaplanmamış etken madde oranının daha az olmasına ve ortamda fazla miktarda bulunan çeper maddesinin mikrokapsül üzerini doldurarak çeper üzerinde dekstropropoksifen hidroklorür'ün tutulabileceği yüzey alanının ufalmasına bağlı olabilir.

Mikrokapsüllerden etken maddenin salıverilme hızının çekirdek-çeper oranına ve mikrokapsül büyüklüğüne bağlı olduğu çok sayıda araştırmacı tarafından gösterilmiştir (15, 26, 49). Bizim bulgularımız

da bu doğrultudadır. Çekirdek - çeper oranı düştükçe çeper kalınlaşacağından, difüzyon mesafesi ve dolayısı ile salıverilme hızının gecikmesi şaşırtıcı değildir.

Aynı çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerden etken maddenin salıverilme hızının büyük mikrokapsüllerde daha yavaş olacağı bilinen bir konudur. Çalışmamızda, mikrokapsüllerin fraksiyonlandırılması yerine karşılaştırma yapılabilmesi için Erweka No. 5 elekten geçen mikrokapsüller kullanılmıştır. Salıverilme deneyleri sırasında elde edilen sapmaların farklı olması da deneyde kullanılan örnek içinde farklı irilikte partiküller bulunması gerçeği ile açıklanabilir.

Hazırladığımız mikrokapsüllerden dekstropropoksifen hidroklorür'ün bir kısmı 180 dakikalık inceleme sırasında salıverilmemiş, mikrokapsül içinde kalmıştır. Bu durum 1:2 çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerde daha belirgindir (Şekil 16). Bunun nedeni çeper maddesi olarak kullanılan etil selüloz'un in vitro çözünme ortamında çözünmeden kalmasıdır. Difüzyon yolu ile etken maddenin salıverildiği birçok sistemde de benzer sonuç alınmıştır.

Hazırlanan mikrokapsüllerden dekstropropoksifen hidroklorür'ün salıverilmesinin tek bir model ile açıklanamayacağı, etken maddenin salıverilmesinde farklı aşamaların tek bir matematik model ile açıklanamayacağı bilinen bir gerçektir (25, 97). Bu nedenle, hazırlanan mikrokapsüllerden dekstropropoksifen hidroklorür'ün salıverilme hız sonuçları, Lapidus-tordi (98), Hopfenberg Slab (99), Hopfenberg küresel (99), Hopfenberg silindir (99), RRSBW (100), sıfır ve birinci derece eşitliklerine uygulanmış ve elde edilen determinasyon katsayılarının büyüklüğüne göre, hangi modele daha fazla uyum gösterdiği saptanmıştır (Tablo 10). Görüldüğü üzere hemen tüm modellerde determinasyon katsayısı yüksek, diğer bir deyişle uyum fazladır. Ancak M_1 ve M_3

kodlu mikrokapsüllerde matematiksel modellere uyumun M_2 ve M_4 kodlu modellerden fazla olması, M_1 ve M_3 kodlu modellerde kaplanmamış par-kül oranının fazla olması ve ilk 5 dakika dolmadan etken maddenin % 65 den fazla salıverilmesi ile açıklanabilir. Oysa aynı sürede, M_2 ve M_4 kodlu modellerde salıverilme % 40 civarında olduğundan de-terminasyon katsayıları daha ufaktır. Bu fark, deneylerde kullanılan mikrokapsüllerin farklı irilikte olması, Erweka No. 5 elekten geçen tüm mikrokapsüllerin kullanılmış olmasına da bağlı olabilir.

4.5. IN VIVO DRİNER ATILIM

Hazırlanan miktokapsüllerde dozaj, ve klinik farmakolojik özellikleri belirleyebilmek için in vitro tayinler her ne kadar kabaca fikir vermiş ise de, tam bir fikir sahibi olabilmek için in vivo tayin yapılması zorunludur. İşte bu nedenle dekstropropoksifen hidroklorür'ün in vivo incelenmesi düşünülmüş ve kan tayinine nazaran daha kolay ve kan ilaç konsantrasyonu ile direkt orantılı idrar ilaç konsantrasyonu ölçülmüştür.

Bu amaçla 5 gönüllüye sert jelatin kapsül içinde, her bir dozdan sonra onbeş gün ara verilerek, sırası ile 65 mg dekstropropoksifen hidroklorür, 65 mg etken madde içeren 1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranına sahip mikrokapsüller verilmiştir. İlaç alınımının daha kolay olması açısından çalışmada dekstropropoksifen hidroklorür kapsüller içine konmuştur. Dekstropropoksifen hidroklorür'ün eliminasyon hızı üzerinde kişilerin yedikleri ve içtikleri etki yapmadığı gösterildiğinden (101), bu konuda herhangi bir kısıtlamaya gidilmemiştir. İdrar pH'sına bağlı bireysel farklılıklar (102) ihmal edilmiştir.

Dekstropropoksifen hidroklorür organizmada büyük ölçüde metabolize olur; değişmeden idrarla atılan ilaç miktarı 48 saatte % 7 ci-

varındadır (78). Bu nedenle, sadece değişmemiş ilaç konsantrasyonu ölçülerek uzun etki sağlanması düşünölen bir preparattan ilacın absorpsiyonu ve eliminasyonu hakkında fazlaca bilgi edinilemeyeceği gerçeğinden hareketle, metabolitleri ile birlikte atılan toplam ilaç miktarının ölçölmesi yoluna gidilmiştir. İdrarda bulunabilecek ve miktar tayini ile girişim yapabilecek bileşikleri uzaklaştırmak için ekstraksiyon yapılmasına rağmen girişim olasılığını ortadan kaldırmak için ilaç alınmadan önce toplanan idrar örneklerine aynı ekstraksiyon uygulanmış ve bu deneylerde kör olarak kullanılmıştır. Kullanılan miktar tayini yönteminin hassas ve tekrarlanabilir olduğu da kanıtlanmıştır (Tablo 13).

Tek bir doz 65 mg dekstropropoksifen hidroklorür, 65 mg etken madde içeren 1:1 veya 1:2 çekirdek - çeper oranına sahip mikrokapsüller jelatin kapsüller içinde kullanıldığında elde edilen sonuçlar Tablo 14'de ve Şekil 19'da verilmiştir. Göröldüğü üzere idrara geçen ilaç miktarı mikrokapsüllerde saf dekstropropoksifen hidroklorür'e oranla çok daha yavaştır. Bu da absorpsiyonunun daha yavaş olduğunu gösterir. Bir ilacın absorpsiyonunda ilk aşama, ilacın dozaş şeklinden serbestleşmesi olduğuna göre, mikrokapsülden dekstropropoksifen hidroklorür'ün serbestleşmesi yavaş olduğundan absorpsiyon hızının da düşük olması beklenen bir durumdur. In vitro serbestleşme hız deney sonuçları da (Şekil 16) bu bulgunun doğruluğunu desteklemektedir.

Çeper kalınlılığının salıverilme hızı ve dolayısı ile absorpsiyon üzerinde etki yapabileceği düşünöldüğünden, 1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerin idrar profilleri de karşılaştırılmıştır (Şekil 19). Beklenildiği üzere 1:2 çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerden ilacın idrara geçiş hızı, dolayısı ile absorpsiyon hızı, 1:1 çekirdek-çeper oranındaki mikrokapsüllerden daha yavaştır.

Ancak hangi çekirdek-çeper oranının tedavide daha uygun olduğuna karar verebilmek için mikrokapsül ile terapötik kan düzeyini oluşturacak miktarda kaplanmamış dekstropropoksifen hidroklorür'ün kombine edilip, karışımın şiddeti ve süresinin saptanması gerekir. Amacımız mikrokapsülasyon ile dekstropropoksifen hidroklorür'ün serbestleşme ve dolayısı ile absorpsiyon hızının kontrol altına alınabileceğini göstermek olduğundan bu konuda çalışma yapılmamıştır.

Dekstropropoksifen hidroklorür'ün alındıktan sonra 0-6 saat sürede idrarla değişmeden atıldığı, buna karşın 6-48 saat arasında ise idrara esas olarak metabolitler halinde geçtiği bilinmektedir (63). Bu da maddenin ilk geçiş etkisine uğradığını gösterir. Oral yolla kullanılan bir ilaç periferik venöz dolaşıma hepatik portal sistem yoluyla ulaşır. İlaç yüksek hepatik klerense uğruyorsa, absorplanan dozun önemli bir kısmı kandan ekstre edilir ve karaciğerde metabolize olur (103). İdrara geçen ortalama dekstropropoksifen hidroklorür miktarı süreye karşı grafiklendiğinde, bu maddenin ilk geçiş etkisine uğradığı açıkça kanıtlanmaktadır. Dolayısı ile dekstropropoksifen hidroklorür'ün biyoyararlanımı çalışılırken bu noktanın göz önünde bulundurulması gerekir.

Araştırmamızın ana amacı dekstropropoksifen hidroklorür'ün salıverilme hızının mikrokapsülleme yolu ile yavaşlatılması ve dolayısı ile absorpsiyon hızının kontrol altında tutularak etki süresini uzatmaktır. Hazırlanan mikrokapsüllerden salıverilme ve absorpsiyon hızının saf maddeye oranla yavaş olduğu in vitro salıverilme ve in vivo idrar testleri ile kanıtlanmıştır. Bu da uzun süreli dekstropropoksifen hidroklorür dozaj şekilleri hazırlamada mikrokapsüllemenin etkili bir yöntem olduğunu kanıtlamıştır. Diğer taraftan dekstropropoksifen hidroklorür'ün aspirin ile geçimsiz olduğu (4), ve kullanıldığında ağızda

kötü bir tat bıraktığı ve lokal anestezi yaptığı (51) bilinmektedir.
Mikrokapsülleme ile bu problemlere de çözüm getirilmiş olmaktadır.



Ö Z E T

Araştırmamızın ana amacı, dekstropropoksifen hidroklorür'ün salıverilme hızını, mikrokapsülleme yöntemi ile yavaşlatmak ve etki süresini uzatmaktır. Bunun yanısıra aspirin ile olan geçimsizliliğinin ve kullanıldığında dil üzerinde lokal anesteziik etki yapmasının da mikrokapsülleme ile önleneceği düşünülmüştür.

Suda çok çözünen bir madde olan dekstropropoksifen hidroklorür'ün mikrokapsülleri, koaservasyon yöntemi kullanılarak 1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranında hazırlanmıştır. Bu mikrokapsüller üzerinde in vitro salıverilme deneyleri yapılmış, absorpsiyon hız ve derecesini incelemek için idrara geçen total ilâç miktarı ölçülmüş, ve saf dekstropropoksifen hidroklorür ile karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar, mikrokapsülleme ile salıverilme hızının kontrol altında tutulabileceğini ve bu hız üzerinde çekirdek-çeper oranının etkisi olduğunu kanıtlamıştır.

SUMMARY

The main purpose of our study is to achieve the release at a slower rate and the prolonged action of dextropropoxyphene hydrochloride through microencapsulation. Besides this, microencapsulation of this active agent can prevent the incompatibility in the presence of aspirin, and the local anesthetic effect on the tongue.

Microcapsules of a water soluble drug, dextropropoxyphene hydrochloride, were prepared with core-shell ratios of 1:1 and 1:2 by coacervation method. The in vitro release rate experiments were carried on these microcapsules; the urinary excretion of the total drug was examined to predict the degree and the rate of absorption. The results of the microcapsules were compared with the results of dextropropoxyphene hydrochloride.

From the results, it can be concluded that the release rate can be controlled through microencapsulation and the core-shell ratio effects this rate.

K A Y N A K L A R

1. Madan, P.L. ; Microencapsulation, Drug Cosm. Ind., 122, 47-52 (1978).
2. Fatalities due to propoxyphene, FDA Drug Bull., 9, 2 (1979).
3. 'No Refill' on propoxyphene Rxes, FDA Drug Bull., 10, 11 (1980).
4. Miller, R.R.; Propoxyphene: a review, Am. J. Hosp. Pharm., 34 413-423 (1977).
5. Luzzi, L.A.; Microencapsulation, J. Pharm. Sci., 59, 1367-1375 (1970).
6. DeGennaro, M.D., ve Luzzi, L.A.; Microencapsulation and Cosmetics, Cosm. Perf., 90, 25-32 (1975).
7. NCR, "Encapsulation-Applications"; The National Cash Register Co., Dayton, Ohio (1966).
8. Nolen, R.L. Jr., ve Kool, L.B.; Microencapsulation and fabrication of fuel pellets for inertial confinement fusion, J.Pharm.Sci.,70, 364-367 (1981)
9. Bakan, J.A., ve Sloan, F.D.; Microencapsulation of drugs, Drug Cosm. Ind., 110, 34-120 (1972).
10. Heistand, E.N., Wagner, J.G., Knoechel, E.L., U.S. Pat. 3, 242, 051 (1966); Ref., Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J.; "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea and Febiger Co., Philadelphia, 420-438 (1976).
11. The Upjohn Co., Brit. Pat. 931, 148 (1963); Ref., C.A. 59, 11762 h (1963).
12. Takenaka, H., Kawashima, Y., Chikamatsu. Y., ve Ando, Y.; Mechanical properties, dissolution behavior and stability to

oxidation of L-ascorbyl monostearate microcapsules prepared by a spray-drying polycondensation technique, *Chem. Pharm. Bull.*, 30, 2193-2196 (1982).

13. Doğanay, T.; "Jelatinin süksinik asit türevi kullanılarak koaservasyonla mikrokapsülleme koşullarının ve etken maddeyi verme durumunun incelenmesi", Doktora Tezi, Ankara (1975).
14. Lippold, B.C., Lippold, B.H., ve Sgoll, G.B.; Control of drug liberation from microcapsules. Part I. Legal modification for drug transport through additive-containing lipophilic membranes, *Pharm. Ind.*, 42, 745-752 (1980).
15. John, P.M., Minatoya, H., ve Rosenberg, F.J.; Microencapsulation of bitolterol for controlled release and its effect on bronchodilator and heart rate activities in dogs, *J. Pharm. Sci.*, 68, 475-480 (1979).
16. Kassem, A.A., Badawy, A.A., El-Sayed, A.A., ve Al-Mahrouk, G.M.; Preparation of non-pareil seeds of thiamine hydrochloride, *Pharm. Ind.*, 40, 396-399 (1978).
17. Scheu, J.D., Sperandio, G.J., Shaw, S.M., ve ark.; Use of microcapsules as timed-release parenteral dosage form: application as radiopharmaceutical imaging agent, *J. Pharm. Sci.*, 66, 172-177 (1977).
18. Arakawa, M., Kondo, T., ve Tamamushi, B.; Flow properties of microcapsule suspensions as a model blood, *Biorheology*, 12, 57-59 (1975).
19. Boellert, V., Assar, M.K., Randebrock, R., Ger.Pat. 1-268, 316 (1968); Ref., C.A. 71, 94690n (1969).
20. Nack, H.; Microencapsulation techniques, applications and problems, *J. Soc. Cos. Chem.*, 21, 85-98 (1970).

21. Bakan, J.A., ve Anderson, J.L.; Microencapsulation; Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J.; "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", Lea and Febiger Co., Philadelphia, 420-438 (1976).
22. Nixon, J.R., Khalil, S.A.H., ve Carless, J.E.; Phase relationships in the simple coacervating system isoelectric gelatin: ethanol: water, J. Pharm. Pharmacol., 18, 409-416 (1966).
23. Nixon, J.R., ve Walker, S.E.; The in vitro evaluation of gelatin coacervate microcapsules, J. Pharm. Pharmacol., 23 Sppl., 147-155 (1971).
24. Merkle, H.P., ve Speiser, P.; Preparation and in vitro evaluation of cellulose acetate phthalate coacervate microcapsules, J. Pharm. Sci., 62, 1444-1448 (1973).
25. İzgü, E., ve Doğanay, T.; Jelatin süksinat kullanılarak koaservasyonla mikrokapsülleme koşullarının ve bu mikrokapsüllerden sulfizoksazolun çıkış hızının incelenmesi, Ank. Üniv. Ecz. Fak. Mec., 6, 54-87 (1976).
26. Luzzi, L.A., ve Gerraughty, R.J.; Effects of selected variables on the microencapsulation of solids, J. Pharm. Sci., 56, 634-638 (1967).
27. İzgü, E.; "Farmasötik Teknoloji II", Ankara Üniversitesi Basım-evi, Ankara, 200-201 (1983).
28. Jalsenjak, I., ve Kondo, T.; Effect of capsule size on permeability of gelatin-acacia microcapsules toward sodium chloride, J. Pharm. Sci., 70, 456-457 (1981).
29. Takenaka, H., Kawashima, Y., ve Lin, S.Y., Electrophoretic properties of sulphamethoxazole microcapsules and gelatin-acacia coacervates, J. Pharm. Sci., 70, 303-305 (1981).
30. Palmieri, A.; Microencapsulation and dissolution parameters of undecenovanillyamide: a potential coyote deterrent, J. Pharm. Sci. 68, 1561-1562 (1979).

31. Nixon, J. R., ve Nouh, A.; The effect of microcapsule size on the oxidative decomposition of core material, *J. Pharm. Pharmacol.*, 30, 533-537 (1978).
32. Nixon, J. R., Khalil, S. A. H., ve Carless, J. E.; Gelatin coacervate microcapsules containing sulphamerazine; their preparation and the in vitro release of the drug, *J. Pharm. Pharmacol.*, 20, 528-538 (1968).
33. Harris, M. S.; Preparation and release characteristics of potassium chloride microcapsules, *J. Pharm. Sci.*, 70, 391-400 (1981).
34. Nixon, J. R.; In vitro and in vivo release of microencapsulated chlorothiazide, *J. Pharm. Sci.*, 70, 376-378 (1981).
35. Jalsenjak, I., Nicolaidou, C. F., ve Nixon, J. R.; The in vitro dissolution of phenobarbitone sodium from ethyl cellulose microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, 28, 912-914 (1976).
36. Caldwell, H. C., ve Rosen, E.; New air suspension apparatus for coating discrete solids, *J. Pharm. Sci.*, 53, 1387-1391 (1964).
37. Takenaka, H., Kawashima, Y., ve Lin, S.; Preparation of enteric-coated microcapsules for tableting by spray-drying technique and in vitro simulation of drug release from the tablet in GI tract, *J. Pharm. Sci.*, 69, 1388-1392 (1980).
38. Voellmy, C., Speiser, P., ve Soliva, M.; Microencapsulation of phenobarbital by spray polycondensation, *J. Pharm. Sci.*, 66, 631-634 (1977).
39. El-Egakey, M. A., El-Kahawas, F., Iskandar, A. G., ve Abdel-Khalek, M. M.; Microencapsulation by polyethyleneglycols, *Pharmazie*, 29, 466-468 (1974).
40. Florance, A. T., Jenkins, A. W., ve Loveless, A. H.; Effect of formulation of intramuscular injections of phenothiazines on duration of activity, *J. Pharm. Sci.*, 65, 1665-1668 (1976).

41. Jenkins, A.W., ve Florance, A.T.; Scanning electron microscopy of nylon microcapsules, *J. Pharm. Pharmacol.*, 25, 57-61 (1973).
42. Kondo, S., ve Nakano, H.; Microcapsules (Takeda Chemical Industries, Ltd.), *Ger. Offen.* 2,706,705; *Ref.*, C.A. 89, 30765h (1978).
43. Luzzi, L.A., Zoglio, M.A., ve Maulding, H.V.; Preparation and evaluation of the prolonged release properties of nylon microcapsules, *J. Pharm. Sci.*, 59, 338-341 (1970).
44. McGinity, J.W., Martin, A.C., George, W., ve Combs, A.B.; Influences of matrixes on nylon-encapsulated pharmaceuticals, *J. Pharm. Sci.*, 70, 372-375 (1981).
45. Goto, S., Nakashima, J., Tsurata, M., Sato, H., ve Nakayama, T.; Dissolution test of microencapsulated aspirin by the use of pH-stat., *Yakuzaigaku*, 34, 160-164 (1974).
46. Madan, P.L., Madan, D., ve Price, J.C.; Clofibrate microcapsules: preparation and release rate studies, *J. Pharm. Sci.*, 65, 1476-1479 (1976).
47. Mason, N., Thies, C., ve Cicero, T.J.; In vivo and in vitro evaluation of a microencapsulated narcotic antagonist, *J. Pharm. Sci.*, 65, 847-850 (1976).
48. Palmieri, A.; Dissolution of prednisone microcapsules in conditions simulating the pH of the gastro-intestinal tract, *Can. J. Pharm. Sci.*, 12, 88-89 (1977).
49. Madan, P.L.; Clofibrate microcapsules II: effect of wall thickness on release characteristics, *J. Pharm. Sci.*, 70, 430-433 (1981).
50. United States Pharmacopoeia XIX, 420 (1970).
51. Mcleod, D.C.; Drug evaluation data, *Drug Intel. Clin. Pharm.*, 6, 143- 144 (1972).

52. Clarke, E.G.C.; "Isolation and Identification of Drugs", The Pharm. Press, London, 290-291 (1969).
53. The Pharmaceutical Codex, 11. Baskı, The Pharm. Press, London, 259 (1979).
54. British Pharmacopoeae, 1, 144 (1980).
55. Clarke, E.G.C.; Microchemical identification of some modern analgesics, Bull. on Narc., 11, 27-44 (1959).
56. The Pharmaceutical Codex, 11. Baskı, The Pharm. Press, London, 938 (1979).
57. Infra-Red Reference Spectra, British Pharmacopoeia 1980, Alden Press, Oxford (1980).
58. United States Pharmacopoeia XX, 675 (1980).
59. Brodie, B.B., Udenfriend, S., ve Dill, W.J.; The estimation of basic organic compounds in biological material, J. Biolog. Chem., 168, 335-339 (1947).
60. Thompson, E., Villaudy, J., Plutchak, B., ve Gupta, R.C.; Spectrophotometric determination of d-propoxyphene (Darvon) in liver tissue, J. Foren. Sci., 15, 605-609 (1970).
61. Wallace, J.E., Biggs, J.D., ve Dahl, E.V.; A rapid and specific spectrophotometric method for determining propoxyphene, J. Foren. Sci., 10, 179-191 (1965).
62. Wallace, J.E., Ladd, S.L., ve Blum, K.; Determination of propoxyphene in biological materials by ultraviolet spectrophotometry and gas chromatography, J. Foren. Sci., 17, 164-173 (1972).
63. Amundson, M.E., Johnson, M.L., ve Manthey, J.A.; Urinary excretion of d-propoxyphene hydrochloride in man, J. Pharm. Sci., 54, 684-686 (1965).

64. Wolen, R.L., ve Gruber, C.M. Jr.; Determination of propoxyphene in human plasma by gas chromatography, *Analy. Chem.*, 40, 1243-1245 (1968).
65. Verebely, K., ve Inturrisi, C.E.; The simultaneous determination of propoxyphene and norpropoxyphene in human biofluids using gas-liquid chromatography, *J. Chromatog.*, 75, 195-205 (1973).
66. Sparacino, C.M., Pellizzari, E.D., Cook, C.E., ve Wall, M.W.; A re-examination of the gas chromatographic determination of α -d-propoxyphene, *J. Chromatog.*, 77, 413-418 (1973).
67. Angelo, H.R., ve Christensen, J.M.; Gas chromatographic method for the determination of dextropropoxyphene and nordextropropoxyphene in human plasma, serum and urine, *J. Chromatog.*, 140, 280-283 (1977).
68. Cleeman, M.; Gas chromatographic determination of propoxyphene and norpropoxyphene in plasma, *J. Chromatog.*, 132, 287-294 (1977).
69. Wolen, R.L., Ziege, E.A., ve Gruber, C.M. Jr.; Determination of propoxyphene and norpropoxyphene by chemical ionization mass fragmentography, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 17, 15-20 (1975).
70. Sullivan, H.R., Wood, P.G., ve McMahon, R.E.; Simultaneous estimation of propoxyphene-d₀ and propoxyphene-d₂ levels by quantitative mass fragmentography, *Biomed. Mass Spectrom.*, 3, 212-216 (1976).
71. Gilpin, R.K., Korpi, J.A., ve Janichi, C.A.; High-pressure liquid chromatographic determination of propoxyphene hydrochloride in tablets and capsules, *J. Chromatog.*, 107, 115-123 (1975).
72. Valentour, J.C., Morforte, J.R., ve Sunshine, I.; Fluorometric determination of propoxyphene, *Clin. Chem.*, 20, 275-277 (1974).
73. American Hospital Formulary Service, "Drug Information 84", Ed. American Society of Hospital Pharmacists, 649-650 (1984).

74. Propoxyphene, J. Amer. Pharm. Assoc., 16, 97-100 (1976).
75. Nightingale, C.H., Goldberg, R., ve Mandaro, R.; Stability of aspirin in propoxyphene compound dosage forms, N. Engl. J. Med., 294, 398-399 (1976).
76. Slywka, G.W.A., Melikian, A.P., Whyatt, P.L., ve Meyer, M.C.; Propoxyphene bioavailability: an evaluation of ten products, J. Clin. Pharmacol., 15, 598-604 (1975).
77. Kiplinger, G.F., ve Nickander, R.; Pharmacological basis for use of propoxyphene, J. Am. Med. Assoc., 216, 289-292 (1971).
78. Miller, R.R., ve Greenblatt, D.J.; Drug therapy reviews, Am. J. Hosp. Pharm., 34, 413-423 (1977).
79. Nickander, R., Smits, S.E., ve Steinberg, M.I.; Propoxyphene and norpropoxyphene: pharmacological and toxic effects in animals J. Pharmacol. Expe. Ther., 200, 245-253 (1977).
80. Goodman, L.S., ve Gilman, A.; "The pharmacological bases of theurapeutics", 5.baskı, Macmillan Publ. Co. Inc., New York, 270-271 (1975).
81. Martindale, The Extra Pharmacopoeiae 27, 956-957 (1979).
82. Verebely, K., ve Inturrisi, C.E.; Disposition of propoxyphene and norpropoxyphene in man after a single oral dose, Clin. Pharmacol. Ther., 15, 302-309 (1974).
83. Wagner, J.G., Welling, P.G., ve Roth, S.B.; Plasma concentrations of propoxyphene in man, Int. Z. Klin. Pharmakol. Ther. Toxikol., 5, 371-380 (1972).
84. Ferrier, D., ve Gibaldi, M.; Influence of first-pass effect on the systemic availability of propoxyphene, J. Clin. Pharmacol., 12, 449-452 (1972).

85. McMahon, R.E., Ridolfo, A.S., ve Culp, H.W.; The fate of radio-carbon-labeled propoxyphene in rat, dog and human, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 19, 427-444 (1971).
86. Lee, H.M., Scott, E.G., ve Pohland, A.; Studies on the metabolic degradation of propoxyphene, *J. Pharmacol. Expe. Ther.*, 125, 14-18 (1959).
87. McMahon, R.E., Sullivan, H.R., ve Due, S.L.; The metabolite pattern of d-propoxyphene in man: the use of heavy isotopes in drug disposition studies, *Life Sci.*, 12, 463-473 (1973).
88. Miller, R.R., Feingold, A., ve Paxinos, J.; Propoxyphene hydrochloride: a critical review, *J. Am. Med. Assoc.*, 213, 996-1006 (1970).
89. Jick, H., Stone, D., ve Shapiro, S.; A new method for assessing the clinical effects of oral analgesic drugs, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 12, 456-463 (1971).
90. Elson, A., ve Domino, E.F.; Dextropropoxyphene addiction, observations of a case, *J. Am. Med. Assoc.*, 183, 482-485 (1963).
91. Wolfe, R.C., Reidenberg, M., ve Vispo, R.H.; Propoxyphene addiction and withdrawal syndrome, *Ann. Intern. Med.*, 70, 773-776 (1969).
92. İzgü, E.; "Farmasötik Teknoloji II", Ankara Üniversitesi Basım-evi, Ankara, 163-164. (1983).
93. Zeller, M.V., ve Pattacini, S.C.; "Perkin-Elmer Infrared Applications Study 13", Harms, D.L., *Analy. Chem.*, 25, 1140 (1953).
94. "Chemical and Physical Properties of Hercules Ethylcellulose", Hercules Inc., (1983).
95. Hudson, J.C., ve Rice, W.P.; Rapid detection of some basic drugs by thin layer chromatography. *J. Chromatog.*, 117, 449-454 (1976).

96. Schwartz, J.B., Simonelli, A.P., ve Higuchi, W.I.; Drug release from wax matrices I: analysis of data with first-order kinetics and with the diffusion-controlled model, J.Pharm. Sci., 57, 274-277 (1968).
97. Langenbucher, F.; In vitro assesment of dissolution kinetics: description and evaluation of a column-type method, J. Pharm. Sci., 58, 1265-1272 (1969).
98. Lapidus, H., ve Lordi, N.G.; Drug release from compressed hydrophilic matrices, J.Pharm. Sci., 57, 1292-1301 (1968).
99. Hopfenberg, H.B., "Controlled Release Polymeric Formulations", Paul, D.R., ve Harris, F.W., eds., Amer.Chem.Soc.Press, Washington D.C. (1976).
100. Langenbucher, F.; Parametric representation of dissolution-rate curves by the RRSBW distribution, Pharm. Ind., 38, 472-477 (1976).
101. Musa, M.N., ve Lyons, L.L.; Effect of food and liquid on the pharmacokinetics of propoxyphene, Curr. Ther. Res. Clin.Exp., 19, 669-674 (1976).
102. Hıncal, A., Kaş, H.S., ve Hıncal, F.; "Farmakokinetik", Emekli Ofset, Ankara, 96-97 (1986).
103. Ayanoğlu, G.; "Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik", Nazım Terzioğlu Matematik Araştırma Enstitüsü Baskı Atölyesi, İstanbul, 110 (1981).

Ö Z G E C M İ Ş

1953 yılında Nazilli'de doğdum. İlk öğrenimimi İzmir Hakimiyeti Milliye ilkokulu'nda, orta öğrenimimi İzmir Amerikan Kız Koleji'nde tamamladıktan sonra 1972 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girdim. 1976 yılında yüksek lisans derecesi ile mezun oldum. 1981 yılının Mayıs ayında, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı'na Araştırma Görevlisi olarak atandım. Halen bu görevi sürdürmekteyim. Aynı yılın Ekim ayında doktora programına kabul edildim. Yabancı dilim İngilizce'dir. Evli ve iki çocuk sahibiyim.

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi