

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROMATİZMAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE
KULLANILACAK MODİFİYE SALIM SAĞLAYAN ORAL İLAÇ
FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ

Ecz. Elif AY

Farmasötik Teknoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

ANKARA

2008

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ROMATİZMAL HASTALIKLARIN TEDAVİSİNDE
KULLANILACAK MODİFİYE SALIM SAĞLAYAN ORAL İLAÇ
FORMÜLASYONU GELİŞTİRİLMESİ

Ecz. Elif AY

Farmasötik Teknoloji Programı
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Murat ŞUMNU

ANKARA
2008

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Bu çalışma Jürimiz tarafından Farmasötik Teknoloji Programında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Yılmaz Çapan
Hacettepe Üniversitesi

Danışman: Prof. Dr. M. Murat Şumnu
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Sevda Şenel
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Erem Bilensoy
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Sevgi Takka
Gazi Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu Kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Hakan S. Orer
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı yönlendiren ve her aşamasında bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, büyük desteğini gördüğüm danışman hocam Prof. Dr. M. Murat ŞUMNU'ya, ihtiyaç duyduğum her anda bilgisi ve desteğiyle yanımda olan Prof. Dr. Sevda ŞENEL'e,

Çalışmalarım sırasında kullandığım etkin maddem olan naprokseni sağlayan Abdi İbrahim İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.'ye, kullandığım polimerlerden hidrokispropil metil selülozu sağlayan Eczacıbaşı-Zentiva İlaç A.Ş.'ye, FT-IR analizlerimin yapılmasında yardımcı olan Prof Dr. Erhan PALASKA'ya, erime noktası tayininin yapılmasına olanak sağlayan ve yardımcı olan Ecz. Peri AYTAÇ'a, analizlerimin yorumlanmasında her türlü destek ve yardımını görmüş olduğum Yük. Kim. Aslı ÖZTÜRK ÇAL'a,

Tezimin her aşamasında bana yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen başta Ecz. (B.U.) Yasemin ÇIRPANLI, Ecz. Tuğba GÜLSÜN, Ecz. Burçin YAVUZ, Ecz. (B.U.) Sibel ŞAMDANCIOĞLU, Bio. Eren AYATA, Kim. Merve AYTEKİN, Dr. Ecz. Burcu SAYIN, Ecz.(B.U.) Pelin AKSUNGUR AYDIN ve Anabilim Dalımızda bulunan tüm asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Öğretim Üye ve Yardımcılarına,

Hayatım boyunca en sıkıntılı anlarımda yanımda olan ve koşulsuz sevgileriyle, sonsuz sabırlarıyla bana daima destek veren aileme ve özellikle de babama,

SONSUZ TEŞEKKÜRLERİMİ SUNARIM

ÖZET

Ay, E. Romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılacak modifiye salım sağlayan oral ilaç formülasyonu geliştirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 2008. Romatizmal hastalıkların tedavisinden sık kullanılan nonsteroidal antiinflatuvar ilaç grubunun etkili bir üyesi olan naproksenin mide mukozası üzerinde gösterdiği lokal irritasyonu azaltmak üzere katı dispersiyon formülasyonu geliştirilmiştir. Bu amaçla taşıyıcı olarak enterik salım sağlayan polimerlerden Eudragit® L ve S, geciktirilmiş salım sağlayan polimerlerden Eudragit® RL ve RS ayrıca kontrolü salım sağlayan polimerlerden hidroksipropil metil selüloz (HPMC) kullanılmıştır.

İlaç:polimer oranı 1:3 olan formülasyonlar üzerinde karakterizasyon çalışmaları ve USP 29'da geciktirilmiş etkili ürünler için verilen çözünme hızı testleri yapılmıştır. Sonuç olarak Eudragit® L ile hazırlanan formülasyonlar asidik pH'da en düşük salımı, nötral pH'da ise en yüksek salım hızını göstermiştir.

Polimer oranının etkisini görmek üzere Eudragit® L ile ilaç:polimer oranı 1:1 ve 1.5:2.5 olan katı dispersiyonlar da hazırlanmıştır. Bu formülasyonlar için de karakterizasyon ve çözünme hızı çalışmaları yapılmış ve sonuçlar 1:3 oranında ilaç: Eudragit® L içeren katı dispersiyonla karşılaştırılmıştır. Polimer oranı arttıkça asidik pH'da çözünme hızı azalmış, nötral pH'da artmıştır.

Anahtar kelimeler: katı dispersiyon, enterik salım, naproksen, Eudragit® türleri, hidroksipropil metil selüloz

ABSTRACT

Ay, E. Development of modified release oral drug formulation in the treatment of rheumatismal diseases. Hacettepe University Institute of Health Sciences, MSc. Thesis in Pharmaceutical Technology, Ankara, 2008. Solid dispersion formulation of naproxen, an effective member of nonsteroidal antiinflammatory drugs which is commonly used in treatment of rheumatismal diseases, is developed in order to reduce local gastric mucosal irritation. For this purpose, enteric polymers Eudragit[®] L and S, delayed release polymers Eudragit[®] RL and RS, and controlled release polymer HPMC (hydroxypropyl methyl cellulose) are used.

Characterization studies and dissolution testing given in USP 29 for the delayed release products are performed on the formulation in 1:3 drug:polymer ratio. As a result, solid dispersion prepared with Eudragit[®] L gave lowest release in acidic pH and highest release rate in neutral pH.

In order to see the effect of polymer ratio, 1:1 and 1.5:2.5 drug:polymer containing solid dispersions are also prepared with Eudragit[®] L. The characterization and dissolution studies are also performed on these formulations and the results are compared with 1:3 drug:Eudragit[®] L containing solid dispersion. As the amount of polymer increased, dissolution of drug decreased in acidic pH and increased in neutral pH.

Keywords: solid dispersions, enteric release, naproxen, Eudragit[®] types, hydroxypropyl methyl cellulose

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xviii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Romatizmal Hastalıklar	3
2.1.1. Romatoid artrit	3
2.1.2. Osteoartrit	4
2.1.3. Gut	5
2.2. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)	7
2.3. Katı Dispersiyonlarla İlgili Genel Bilgiler	8
2.3.1. Teorik İnceleme	8

2.3.2. Katı Dispersiyon Türleri	9
2.3.3. Katı Dispersiyon Hazırlama Yöntemleri	15
2.3.4. Katı Dispersiyonların Stabilitesi	18
2.3.5. Katı Dispersiyonlarda Tip Tayin Yöntemleri	19
2.4. Etkin Madde ile İlgili Genel Bilgiler	25
2.4.1. Naproksen	25
2.4.2. Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri	25
2.4.3. Miktar tayini	25
2.4.4. Stabilitesi	26
2.4.5. Etkin Maddenin Farmakolojik Özellikleri	26
2.4.6. Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri	27
2.5. Yardımcı Maddelerle İlgili Genel Bilgiler	27
2.5.1. Kullanılan Polimerler	27
2.5.2. Plastizerler	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Aletler	33
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
3.1.2. Kullanılan Aletler	33
3.2. Yöntemler ve Deneyler	34
3.2.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	34

3.2.2.	Naproksen'in Spektrofotometrik Miktar Tayini	35
3.2.3.	Formülasyon Çalışmaları	39
3.2.4.	Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	40
3.2.5.	Çözünme Deneyi	41
4.	BULGULAR	43
4.1.	Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	43
4.1.1.	Naproksen'in FTIR Spektrumu	43
4.1.2.	Naproksen'in X – Işını Kırınımı Analizi	45
4.1.3.	Naproksen'in Diferansiyel Taramalı Kalorimetrik Analizi	46
4.1.4.	Naproksenin Polarize Işık Mikroskobu Analizi	46
4.1.5.	Naproksen'in Erime Derecesi Tayini	47
4.1.6.	Naproksen'in UV Spektrumu	47
4.2.	Naproksenin Spektrofotometrik Miktar Tayini	49
4.2.1.	Kalibrasyon Doğru Denklemine Ait Bulgular	49
4.2.2.	Analitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular	50
4.3.	Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	55
4.3.1.	Formülasyonların FTIR Spektrumları	55
4.3.2.	Formülasyonların X – Işını Kırınımı Analizleri	61
4.3.3.	Formülasyonların Diferansiyel Taramalı Kalorimetrik Analizi	64
4.3.4.	Formülasyonların Polarize Işık Mikroskobu Analizi	67

4.4.	Çözünme Deneyi	74
5.	TARTIŞMA	82
5.1.	Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	83
5.1.1.	FTIR Spektrumları	83
5.1.2.	X – Işını Kırınımı Analizleri	84
5.1.3.	Diferansiyel Taramalı Kalorimetrik Analiz	86
5.1.4.	Polarize Işık Mikroskobu Analizi	87
5.2.	Çözünme Hızı Deneyi	88
5.2.1.	Farklı polimer türleri kullanılarak hazırlanan formülasyonların karşılaştırılması	89
5.2.2.	Farklı ilaç:polimer oranları kullanılarak hazırlanan formülasyonların karşılaştırılması	91
5.2.3.	Kinetik Hesaplamaları	93
5.2.4.	Benzerlik faktörü hesaplamaları ve karşılaştırmaları	93
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	96
	KAYNAKLAR	97

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Amorf
ACE	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
d_{20}^{20}	Rölatif Dansite
DSC	Diferansiyel Taramalı Kalorimetri
DTA	Diferansiyel Termal Analiz
Eud. L	Eudragit® L
Eud. RL	Eudragit® RL
Eud. RS	Eudragit® RS
Eud. S	Eudragit® S
FK_L1-3	İlaç:Polimer Oranı (1:3) Olacak Şekilde Eudragit® L Kullanılarak Hazırlanmış Fiziksel Karışım
FTIR	Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi
GLİ	Gliserin
HPMC	Hidroksipropil Metil Selüloz
HP-β-CD	Hidroksi Propil B–Siklodekstrin
IR	İnfrared Spektroskopisi
K	Kristal
M	Moleküler Dispersiyon
mPa . s	Viskozite Birimi

NAP	Naproksen
n_D^{20}	Refraktif İndeks
NSAİİ	Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PEG	Poliyeten Glikol
PG	Prostaglandin
PVP	Polivinil Prolidon
RA	Romatoid Artrit
SD_HPMC	İlaç:Polimer Oranı (1:3) Olacak Şekilde HPMC Kullanılarak Hazırlanmış Katı Dispersiyon Formülasyonu
SD_L1.5-2.5	İlaç:Polimer Oranı (1.5:2.5) Olacak Şekilde Eudragit® L Kullanılarak Hazırlanmış Katı Dispersiyon Formülasyonu
SD_L1-1	İlaç:Polimer Oranı (1:1) Olacak Şekilde Eudragit® L Kullanılarak Hazırlanmış Katı Dispersiyon Formülasyonu
SD_L1-3	İlaç:Polimer Oranı (1:3) Olacak Şekilde Eudragit® L Kullanılarak Hazırlanmış Katı Dispersiyon Formülasyonu
SD_RL	İlaç:Polimer Oranı (1:3) Olacak Şekilde Eudragit® RL Kullanılarak Hazırlanmış Katı Dispersiyon Formülasyonu
SD_RS	İlaç:Polimer Oranı (1:3) Olacak Şekilde Eudragit® RS Kullanılarak Hazırlanmış Katı Dispersiyon Formülasyonu
SD_S	İlaç:Polimer Oranı (1:3) Olacak Şekilde Eudragit® S Kullanılarak Hazırlanmış Katı Dispersiyon Formülasyonu
TGA	Termogravimetrik Analizler
TMA	Termal Mekanik Analizler

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Pürin metabolizması	6
Şekil 2.2. Sübstitüsyonel katı çözeltiler	12
Şekil 2.3. İnterstisyel katı çözeltiler	12
Şekil 2.4. Amorf katı dispersiyonun şematik gösterimi	15
Şekil 2.5. İlacın katı dispersiyondaki dağılım türleri	18
Şekil 2.6. Naproksen molekülünün kimyasal yapısı	25
Şekil 2.7. Eudragit® RL ve RS polimerlerinin yapı formülü	29
Şekil 2.8. Eudragit® L ve S polimerlerinin yapı formülü	30
Şekil 2.9. HPMC polimerinin yapı formülü (R grupları –H, –CH ₃ veya –[CH ₃ CH(OH)CH ₂] olabilir)	31
Şekil 4.1. Naproksenin FTIR spektrumu	44
Şekil 4.2. Naproksenin x-ışını kristalogramı	45
Şekil 4.3. Naproksenin DSC termogramı	46
Şekil 4.4. Naproksenin 10x büyütmedeki polarize ışık mikroskobu görüntüsü	47
Şekil 4.5. Naproksenin UV Spektrumu	48
Şekil 4.6. Naproksenin 0,1N HCl'de çizilen kalibrasyon doğrusu ve hesaplanan kalibrasyon doğru denklemi (n=6)	49

- Şekil 4.7. Naproksenin pH 6,8 fosfat tamponunda hazırlanan kalibrasyon doğrusu ve kalibrasyon doğru denklemi 50
- Şekil 4.8. Farklı oranlarda Eudragit L içeren katı dispersiyonların Eudragit[®] L, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 56
- Şekil 4.9. Eudragit[®] S (1:3) içeren katı dispersiyonun, Eudragit[®] S, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 57
- Şekil 4.10. Eudragit[®] RL (1:3) içeren katı dispersiyonun, Eudragit[®] RL, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 58
- Şekil 4.11. Eudragit[®] RS (1:3) içeren katı dispersiyonun, Eudragit[®] RS, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 59
- Şekil 4.12. HPMC (1:3) içeren katı dispersiyonun, HPMC, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 60
- Şekil 4.13. Naproksenin ve farklı oranlarda polimer içeren Eudragit[®] L katı dispersiyonlarının x-ışını kristalogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 62
- Şekil 4.14. Naproksenin ve ilaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde farklı polimer türleri içeren katı dispersiyonların x-ışını kristalogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 63
- Şekil 4.15. Farklı oranlarda Eudragit[®] L içeren formülasyonların naproksen ve Eudragit[®] L ile karşılaştırmalı DSC termogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 64

- Şekil 4.16. Eudragit[®] S içeren formülasyonun, Eudragit[®] S ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları 65
(Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)
- Şekil 4.17. Eudragit[®] RL içeren formülasyonun, Eudragit[®] RL ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları 65
(Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)
- Şekil 4.18. Eudragit[®] RS içeren formülasyonun, Eudragit[®] RS ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları 66
(Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)
- Şekil 4.19. HPMC içeren formülasyonun, HPMC ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları (Kısaltmalar için bkz. 66
Tablo 3.1)
- Şekil 4.20. Farklı polimerlerle hazırlanmış formülasyonların ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları 67
(Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)
- Şekil 4.21. Eudragit[®] L'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 68
- Şekil 4.22. Eudragit[®] L ile (1:1) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu 68
görüntüleri
- Şekil 4.23. Eudragit[®] L ile (1.5:2.5) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu 69
görüntüleri
- Şekil 4.24. Eudragit[®] L ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu 69
görüntüleri

- Şekil 4.25. Eudragit® S'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 70
- Şekil 4.26. Eudragit® S ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 70
- Şekil 4.27. Eudragit® RL'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 71
- Şekil 4.28. Eudragit® RL ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 71
- Şekil 4.29. Eudragit® RS'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 72
- Şekil 4.30. Eudragit® RS ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 72
- Şekil 4.31. HPMC'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 73
- Şekil 4.32. HPMC ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri 73
- Şekil 4.33. Farklı polimer türleri içeren ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan 0,1N HCl ortamında zamana karşı % çözünen naproksen miktarları 75
- Şekil 4.34. Farklı polimer türleri içeren, ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan pH 6.8 fosfat tamponunda zamana karşı % çözünen naproksen miktarları 76

- Şekil 4.35. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlardan 0,1N HCl ortamında zamana karşı % çözünen naproksen miktarları 77
- Şekil 4.36. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlardan pH 6.8 fosfat tamponunda zamana karşı % çözünen naproksen miktarları 78

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo 2.1. Katı Dispersiyonların Sınıflandırması	14
Tablo 2.2. Katı dispersiyonu hazırlanmış bazı etkin madde ve taşıyıcılar	17
Tablo 2.3. Piyasada bulunan Eudragit® türleri ve uygulama alanları	28
Tablo 3.1. Hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarının kısaltmaları	40
Tablo 4.1. Naproksen miktar tayin yönteminin validasyon çalışmasında tekrar edilebilirlik sonuçları	51
Tablo 4.2. Naproksen miktar tayin yönteminin validasyon çalışmasında tekrar elde edilebilirlik sonuçları	52
Tablo 4.3. Naproksen miktar tayin yönteminin validasyon çalışmasında günler arası farklılık sonuçları	53
Tablo 4.4. Analiz süresince stabilite çalışması wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi sonuçları	54
Tablo 4.5. Farklı polimer türleri içeren ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan 0,1N HCl ortamında zamana karşı % çözünen naproksen miktarları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)	75
Tablo 4.6. Farklı polimer türleri içeren, ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan pH 6.8 fosfat tamponunda zamana karşı % çözünen naproksen miktarları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)	76
Tablo 4.7. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlardan 0,1N	77

HCl ortamında zamana karşı % çözünen naproksen miktarları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

- Tablo 4.8. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlardan pH 6.8 fosfat tamponunda zamana karşı % çözünen naproksen miktarları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 78
- Tablo 4.9. Çözünme hızı profillerinin GW-Basic programı kullanılarak elde edilen kinetik hesapları sonuçları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 79
- Tablo 4.10. İlaç – polimer oranı (1:3) olara farklı polimer türleri ile hazırlanan formülasyonların naproksen ile f2 benzerlik faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 80
- Tablo 4.11. Farklı oranlarda Eudragit® L polimeri içeren formülasyonların ve fiziksel karışımın naproksen ile f2 faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 81
- Tablo 4.12. Farklı oranlarda Eudragit® L polimeri içeren formülasyonların f2 faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 82
- Tablo 4.13. İlaç – polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan Eudragit® L polimeri ile hazırlanan formülasyonun diğer polimerlerle hazırlanan formülasyonlarla arasındaki faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 83
- Tablo 4.14. Benzer özellikteki polimerlerle hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarının f2 faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1) 84

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Romatizmal hastalıklar 200 kadar tür hastalığı kapsayan bir hastalık gurubuna verilen genel bir isimdir. Bu hastalıkların tümü ağrılı hastalıklar olup en bilinen romatizmal hastalıklar romatoid artrit, osteoartrit ve guttur. Genel olarak oluşturdukları ağrı ve hareket kabiliyetinde neden oldukları kısıtlama nedeniyle romatizmal hastalıklar oldukça büyük bir iş gücü kaybına neden olmaktadır.

Romatizmal hastalıklarda çoğunlukla iltihap oluşumu da gözlemlendiği için antiinflamatuvar ilaçlar tedavi rejiminde yer almaktadır. Özellikle non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) hem iltihap kurutucu, hem de ağrı kesici özellikleri nedeniyle romatizmal hastalıkların tedavisinde sıklıkla kullanılan, oldukça etkili bir ilaç grubudur. Ancak NSAİİ kullanımını sınırlandıran bazı etkenler vardır. Bunlar bu grubun başta gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileri olmak üzere kalp-damar sistemi, böbrekler, deri, merkezi sinir sistemi üzerine etkileri ve aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi yan etkileridir. Bu olumsuz etkenler romatizmal hastalıkların özellikle semptomatik tedavisinde oldukça önemli bir yere sahip olan bu güçlü grubun kullanım süresini kısıtlamaktadır. Ancak bu hastalığa yakalananlarda görülen ağrı duygusu bu tip ilaçların sürekli kullanımını gerektirmektedir.

Naproksen NSAİİ sınıfı ilaçların içerisinde kuvvetli etki göstermesi nedeniyle önemli bir yere sahiptir. Ancak bu gruptaki diğer ilaçlar gibi yan etkileri nedeniyle 10 günden fazla kullanımı hasta açısından sıkıntı yaratmaktadır. Naproksenin en sık görülen yan etkisi gastrointestinal sistem üzerindeki yan etkileridir. Naproksen, özellikle mide mukozası üzerinde hem sistemik, hem de lokal irritasyon yapma potansiyeli oldukça yüksek bir ilaçtır. Suda pratik olarak çözünmeyen bir ilaç olduğu için midede partiküler yolla irritasyon yapmakta, prostaglandin sentezi üzerine etkisi nedeniyle de midedeki asit salımını artırarak dolaylı olarak sistemik yolla irritasyon yapmaktadır. Güçlü bir NSAİİ olduğu için konvansiyonel dozaj formunun yanı sıra mideyi lokal irritasyondan korumak amacıyla enterik, sistemik yan etkilerini ve dozlama sıklığını azaltmak amacıyla da enterik ve kontrollü salım sağlayan preparatları piyasada bulunmaktadır.

Enterik kaplı preparatları lokal irritan etkiyi yok etmekle birlikte, barsak ortamında yavaş çözünmekte ve en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşması için

geçen süre ilk dozu takiben 4-5 saattir. Kontrollü salım preparatları ise dozlama sıklığını azaltmakla birlikte hızlı etki istenen durumlarda yetersiz kalmaktadır. Ayrıca mide ortamında maddenin çözünmesi nedeniyle midede lokal irritasyon devam etmektedir.

Naproksenin piyasa preparatlarında yukarıda bahsedilen sorunlarını giderebilmek için midede çözünmeyen ancak barsakta hızlı çözünen bir formülasyonunu geliştirmeyi amaçladık. Katı dispersiyon sistemi çözünme hızını artırmakta sıklıkla kullanılan bir sistem olduğu, ayrıca enterik polimerlerle çalışmaya uygun bir sistem olduğu için naproksenin enterik polimerlerle katı dispersiyonlarını hazırlamaya karar verdik. Ayrıca zayıf asidik bir ilaç olan naproksenin geciktirilmiş etkili ya da kontrollü salım sağlayan polimerlerle hazırlanan katı dispersiyonların salım özelliklerini de inceleyerek naproksen etkin maddesi için hedeflediğimiz sonuçlara ulaşmakta uygun olan salım türüne de erişmeyi amaçladık.

Yukarıda bahsedilen amaçlarla, enterik salım sağlamak amacıyla sıklıkla kullanılan metakrilik asit kopolimerlerinden Eudragit® L ve S, geciktirilmiş salım sağladığı bilinen Eudragit® RL ve RS, son olarak da kontrollü salım sağlayan preparatların hazırlanmasında sıklıkla kullanılan hidroksipropil metil selüloz kullanılarak naproksenin katı dispersiyonları hazırlanmış, karakterizasyon ve in vitro salım çalışmaları yapılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatizmal Hastalıklar

Romatizm eski Yunancada beyinden eklemlere akan bir sıvıyı çağrıştıran rheumatismos kelimesinden gelmektedir. Eklemlerde oluşan ağrının sebebi olarak bu sıvı kabul edildiği için uzun yıllar bu tür eklem ağrılarına da romatizma adı verilmiştir.

Romatizmal hastalıklar, genellikle, lokomotor sistemde ağrı ve tutuklukla kendilerini gösterirler. Ayrıca konnektif bağ dokusunu da tutabilirler.

Başlıca romatizmal hastalıklar romatoid artrit (RA), osteoartrit ve gut hastalıklarıdır.

2.1.1. Romatoid artrit

Romatoid artrit, özellikle periferik sinoviyal eklemleri tutan, ancak diğer doku ve organlarda da lezyon yapabilen, kronik, iltihabi ve sistemik bir romatizmal hastalıktır. Dünyanın hemen her yerinde ve tüm etnik gruplarda görülebilen bir hastalıktır. Görülme sıklığı çeşitli toplumlarda yaklaşık %1'dir. Bu oran yaşla birlikte artar. Hastalık en çok 40-50 yaşlarında görülse de çocukluktan ileri yaşlara kadar her dönemde görülebilir. Kadınlarda erkeklere oranla 2-4 kat daha sık görülür. Ancak ileri yaşlarda cins farkı azalır (5).

Romatoid artrit tam olarak nedeni bilinmemekle beraber genetik özellikler, enfeksiyonlar, otoimmünite ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunların dışında ısı-şoku proteinleri, yetersiz hipotalamik cevap ve hormonal etkenlerin de romatoid artrite neden olduğu görülmüştür (5).

Amerikan romatoloji derneğinin romatoid artrit teşhisi kriterlerine göre;

- Altı haftadan uzun süre sabahları 1 saatten fazla süren tutukluk
- Altı hafta süresince üç ya da daha fazla eklemden artrit
- Altı haftadan uzun süre el eklemlerinde şişmeyle birlikte görülen artrit
- Altı hafta ya da daha fazla süren simetrik artrit

- Romatizmal nodüller
- Serum romatoid faktörünün pozitif olması
- Erozyonlarda karakteristik radyografik değişiklikler

hastada RA varlığının göstergesi olarak kabul edilir. (46)

RA'nın farmakolojik tedavisi hastalık modifiye edici anti-romatik ilaçlar, anti-enflamatuvar ajanlar ve analjezikler olarak üçe ayrılır. Modifiye edici anti-romatik ilaçların hastalığın semptomlarını uzun vadede azaltıcı veya yok edici ve hastalığın gelişimini yavaşlatıcı veya sonlandırıcı etkilere sahip oldukları bilinmektedir. Genellikle romatoid artrit tedavisine non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ile başlanır ve modifiye edici anti-romatik ilaçlar ile devam edilir.

2.1.2. Osteoartrit

Osteoartrit sinoviyal zarı olan eklemlerin kırıldak yapısında aşınma ve eklem çevresindeki kemik dokusunda büyüme ile karakterize bir hastalıktır. Kas-iskelet sistemine ait bir hastalıktır, sinoviyal eklemlerin iltihapsiz bir hastalığı olup eklem sertliği oluşturmaz.

Osteoartrit eklem hastalıkları içinde en yaygın olanıdır. Daha çok orta yaşın üstünde ortaya çıkmaktadır. Ancak morfolojik olarak osteoartrit ile yaşlanma arasında önemli farklar saptanmıştır. Patolojik olarak osteoartrit yaşlı insanların hemen tamamında saptanabilir. Klinik belirtiler de oldukça yaygındır.

Osteoartrit oluşumunda yaş, cinsiyet, kalıtsal nedenler, travma ve daha önce eklem hastalığı geçirilmiş olması bilinen risk faktörleridir (5).

Eklem ağrısı, hareketsizlik sonrası tutukluk, eklem hareket açıklığında kısıtlanma ve deformasyon osteoartritin genel klinik bulgularıdır.

Osteoartritte oluşmuş olan yapısal değişiklikleri geri döndüren yani hastalığı tamamen ortadan kaldıran bir tedavi yöntemi yoktur. Ancak uygun tedavi ağrıyı geçirebilir, eklemdaki tutukluğu azaltır ve eklemde daha fazla hasarlanmasını engeller. Kilo verme, eklemleri koruma gibi koruyucu önlemler, egzersiz, fizik

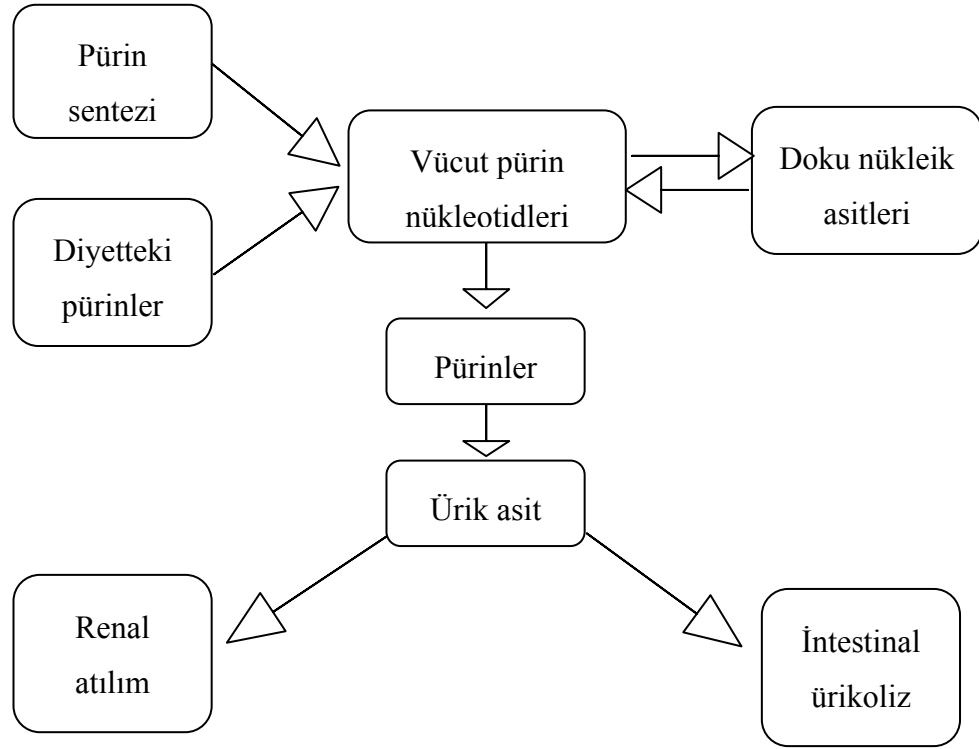
tedavi yöntemleri ile birlikte ilaç tedavisi uygulanır. İlaç tedavisinde osteoartritte görülen ağrıyı azaltmak üzere non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar, kıkırdağı koruyup güçlendiren ve rejenere olmasını sağlayan, kıkırdak yıkımını azaltan glukozamin ve kondroitin sülfat gibi kondroprotektif ajanlar kullanılabilir. Bunların dışında eklem içine steroid, hyaluronik asit enjeksiyonu tedavisi uygulanabilir. Bu tedavilere yanıt vermeyen hastalarda cerrahi tedavi uygulanarak osteoartritli eklem bir protez ile değiştirilir. (5)

2.1.3. Gut

Podogra, nikris, damla gibi isimler de verilen gut eski çağlardan beri bilinen hastalıklardan biridir. Hipokrat zamanından beri tanınan hastalığın çağdaş tanımı kendisi de gutlu olan Sydnam tarafından 1683 yılında yapılmıştır. Tofüslerin içerdiği kristaller ise mikroskobu keşfeden Anton ve Leeuwenhoek tarafından 1679 yılında izole edilmiştir. 1849 yılında Alfred Barring Garred gut hastalığında serum ürik asit düzeylerinin yüksek olduğunu saptamıştır. McCarty ve Hollander ise 1961 yılında kristallerin monosodyum urat kristalleri olduğunu saptamıştır (5).

Gut, hiperürisemi ve tekrarlayan artrit atakları ile karakterize, daha ileri dönemlerde kronik artrit, tofüs ve birçok olguda ürik asit taşlarının görüldüğü metabolik bir hastalıktır. Genel popülasyondaki sıklığı % 0,2-0,3 arasındadır. Bu oran yaşa bağlı olarak artar. 40 yaş ve üzerinde daha sık görülür. Primer gutta akut ataklar orta yaşlarda başlar, en sık 50 yaş üstünde rastlanır. Erkek hastalığı olarak bilinir. Erkek / kadın oranı 2 / 1'den 7 / 1'e kadar değişmektedir. Kadınlarda menopoza sonrası dönemde sıklık biraz daha artar. Beyaz ırkta siyah ırka oranla daha sık görülmektedir.

Gut, pürin metabolizması bozukluğu sonucu gelişen bir hastalıktır. Pürin metabolizmasının son ürünü ürik asittir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Pürin metabolizması

Ürik asit atılımındaki yetersizlik, tüm gut olgularının %90'ından fazlasında hastalıktan sorumludur. Hiperürisemi derecesi ile orantılı olarak gut gelişme riski artmasına rağmen gut patojenezi daha çok ürik asitin vücut sıvılarında çözünürlüğü ile ilişkilidir. Normal vücut ısısı ve fizyolojik pH'da 6,4 - 6,8 mg/dl olan üratın çözünürlüğü, ısının daha düşük olduğu periferik eklemlerde azalır. Üst sınır olan 7 mg/dl üzerindeki düzeyler aşırı doygunluk sonucu kristal oluşumu ve depozisyona neden olur. Artritlik eklemlerde kristalin rastlandığı ilk hastalık gut hastalığıdır. Normal bireylerde bile ürat kristallerinin eklem içine enjeksiyonu guta benzer ataklar oluşturmuştur (5).

Gut hastalığı ataklar halinde gelir. İlk atak şiddetlidir. Eklemlerde ağrı ve şişme olur. Özellikle ayak başparmağında görülür. Parmak, çok hassaslaşır, şişme, kızarıklık ve ağrı hissi uyanır. Gece ya da sabaha karşı, uykudan uyandıracak kadar rahatsız edici bir ağrıdır.

Ataktan sonra, hastalık, herhangi bir belirti vermeden devam eder. Sadece yapılan testlerle, kandaki ürik asit miktarının yüksek olduğu saptanır. Bu durum, başka atak geçirene kadarki, yani iki atak arasındaki, ara dönemdir.

Eklemlerde, tuz kristalleri biriktiğinden, hareket kısıtlanması görülür. Ayrıca şekil bozuklukları, eklemlerin görevini yapamaması gibi durumlar ortaya çıkar. Bu tuz kristalleri, deri altında, avuç içinde, parmak uçlarında da şişliklere neden olur. Bir zararı yoktur. Fakat çok büyük olduğu durumlarda alınması gerekebilir.

Gut tedavisinde kullanılan ilaçlar antiinflamatuvar ilaçlar (kolşisin, NSAİİ, kortikosteroidler), ürikozürük ilaçlar (probenesid, sülfipirazon) ve ürik asit sentez inhibitörleri (allopurinol) kullanılabilir.

2.2. Non-steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar (NSAİİ)

Tipta ve romatizmal hastalıklarda çok sık kullanılan NSAİİ antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik ve antiagregan özellikleri vardır. Genellikle semptomatik, kısmen de tedavi edicidir.

NSAİİ'lerin prototipi aspirindir 100 yıldan beri kullanılmaktadır. NSAİİ steroidlerin güçlü antiinflamatuvar etkilerinin gösterilmesinden 3 yıl sonra 1949 'da fenilbutazon bulunması ile kullanılmaya başlanmıştır. NSAİİ esas etkilerini prostaglandin (PG) sentezini baskılayarak gösterirler.

NSAİİ Etki Mekanizması

1-PG sentezini azaltmak (Siklooksijenaz enzim inhibisyonu)

2-Lizozomal enzim salımını azaltmak

3-Kompleman aktivasyonunun inhibisyonu

4-Serbest oksijen radikallerinin inhibisyonu

5-Kininlerin aktivite ve artışını baskılamak, senotomi salımını azaltmak

6-Lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak

7-Enflamatuar hücrelerin fonksiyonlarını çoğalmalarını baskılamak

8-Bazı antiinflamatuvarlar proteoglikan sentezini azaltır, kıkırdak kaybını hızlandırır

9-Bazıları kıkırdak yıkımını artıran enzimleri inhibe ederler

2.3. Katı Dispersiyonlarla İlgili Genel Bilgiler

2.3.1. Teorik İnceleme

İlaç maddelerinin sudaki düşük çözünürlüğü ve sulu mide-barsak sıvılarındaki düşük çözünme hızı genellikle yetersiz biyoyararlanıma neden olur. İlacın absorpsiyonu için hız kısıtlayıcı basamak etkin maddenin çözünme hızı ise formülasyonun amacı çözünme hızını artırmak olmalıdır (51). Noyes-Whitney eşitliğine göre çözünme ortamı ile temasta olan yüzey alanı artırılarak çözünme hızı artırılabilir. Islanabilirliğin artırılması veya yüzey alanını artırmak üzere ilacın mikronizasyonu ve kristal yapıdaki ilacın amorf materyal ile yer değiştirilerek çözünürlüğün artırılmasının yanı sıra katı dispersiyonların uygulanması hem yüzey alanını hem de çözünürlüğü artıracak bir yöntemdir (76).

Katı Dispersiyon terimi bir veya daha fazla aktif maddenin katı halde inert taşıyıcı ya da matriks içinde eritme, çözücü ya da eritme-çözücü yöntemiyle hazırlanan dispersiyonudur. Katı seyreltici/seyrelticiler içinde ilaç/ilaçların mekanik karıştırma ile hazırlandığı karışımlar bu sistemlere dâhil değildir. Katı dispersiyon çözücü yöntemiyle hazırlandığı zaman ko-presipitat ya da ko-evaporat olarak da adlandırılmaktadır. Ayrıca yukarıda bahsedilen üç yöntemden herhangi biri kullanılarak hazırlanan nonapartiküller, mikrokapsüller, mikroküreler ve ilacın polimer içinde dağıldığı diğer sistemler de katı dispersiyonların kapsamına girer. Katı dispersiyonların çoğunda çözünme hızını artırmak hedefleniyor olsa da ilacın geciktirilmiş salımını sağlamak (87), tadını maskeleyerek, katı-hal özelliklerini değiştirmek, merhem ya da supozituar sivağlarından salımını artırmak ve çözünürlüğünü ve stabilitesini artırmanın hedeflendiği çalışmaları da bulunmaktadır (8, 13, 21, 34, 62, 85).

2.3.2. Katı Dispersiyon Türleri

Katı dispersiyon terimi en az iki bileşen içeren bir grup katı ürün karışımını ifade eder. Katı dispersiyon teknolojisi genellikle suda çözünürlüğü az olan ilaçların çözünürlüğünü artırmak amacıyla kullanıldığı için katı dispersiyonları oluşturan bu iki bileşen genellikle hidrofilik bir matriks ile hidrofobik bir ilaçtır (42). Matriks kristal yapıda ya da amorf yapıda olabilir. İlaç ise moleküler dispersiyon, amorf partiküller ya da kristal partiküller halinde dağılmış olabilir. Bu nedenle moleküler düzenlenmesine bağlı olarak farklı katı dispersiyon çeşitleri elde edilebilir. Bu farklı katı dispersiyon türlerinin yanı sıra bu türlerin bileşimleri de olabilir. Örneğin aynı örnekte birden fazla çeşit katı dispersiyon türü bulunabilir. Birçok çalışmada katı dispersiyonun çeşidi, hazırlama yöntemine bağlı bulunmuş olsa da aynı yöntemle hazırlanan katı dispersiyonlardan elde edilen örneklerin farklı katı dispersiyon türlerinin elde edilmesiyle sonuçlanması, hazırlama yönteminden çok moleküler düzenlenmenin elde edilen katı dispersiyon türünü etkilediği görülmüştür (81). Bu nedenle moleküler düzenlenmenin bilinmesi katı dispersiyonun özelliklerinin ve davranışının öngörülebilmesini sağlayacaktır. Bunun yanı sıra özel bir uygulama için özelliklerinin optimize edilmesini de sağlayacaktır. Örneğin katı dispersiyonların çözünme özelliklerinin altında yatan mekanizma çok az anlaşılabilmiştir (30, 53). Birçok çalışmada hidrofobik ilaçların çözünme hızını artırdığı bildirilmiştir ancak hangi mekanizma ile bunun sağlandığı çok nadiren tartışılmaktadır. Banna ve İsmail (10) tarafından yapılan bir çalışmada soğutma hızının çözünme hızı üzerine etkisi incelenmiş, soğutma hızı arttıkça mikrokristal yapının değişmesine bağlı olarak çözünme hızının arttığı gözlenmiştir. Bilginin az olması ile ilgili en temel nedenlerden biri de ilacın katı dispersiyon içinde amorf, kristal ya da moleküler dispersiyon formlarından hangisi halinde bulunduğu tartışılmamasıdır. Her üç durum çözünme ara-yüzeyinde farklı ilaç konsantrasyonları oluşmasına yol açmaktadır. Halen bunun katı dispersiyonun çözünme hızını nasıl etkilediği tam olarak açıklanamamıştır. Matriks veya içinde dağıtılmış olan ilacın fiziksel ve kimyasal stabilitesi de hazırlama yöntemine bağlıdır. Örneğin ilaç molekülleri amorf nano-partiküller olarak bulunuyorsa kristalizasyon sadece rotasyonel düzenlemeler gerektirir. Diğer yandan moleküler halde disperse olmuş bir ilaç için rotasyonel düzenlemelerden önce translasyonel difüzyon gerçekleşmesi gerekir. Matriksin fiziksel durumu da ilacın kimyasal stabilitesi üzerine etkilidir: matriksin kristal

yapıda olması ilacın bozunma reaksiyonları için gerekli olan translasyonel ve rotasyonel düzenlemeleri etkiler. Sonuç olarak, ilaç yüklemesinin ve hazırlama metodunun katı dispersiyonların çözünme karakteristiği ve stabilitesi üzerine etkisinin anlaşılabilmesi ve öngörülebilmesi için bu özelliklerin arasındaki ilişkinin ve karışımın yapısının bilinmesi gereklidir.

Chiou ve Riegelmen (25) katı dispersiyonları yapılarına göre altı ana grupta sınıflandırmıştır:

1. Basit ötektik karışımlar
2. Katı çözeltiler
3. Cam çözelti ve süspansiyonlar
4. İlaç ve taşıyıcı arasında bileşik ya da kompleks oluşumları
5. Kristalin taşıyıcıda ilacın amorf halde çöktüğü sistemler
6. Yukarıda bahsedilen grupların hepsini ya da bir kısmını ihtiva eden sistemler.

2.3.2.1. Basit Ötektik Karışımlar

Katı halde birbirleri içinde çözünürlükleri ihmal edilebilecek kadar az olan iki madde eritildiğinde yeni bir bileşik oluşmadan birbirleri ile karışırsa eriyik soğutulduğunda ötektik karışım oluşur. Ötektik karışımlarda karışımın erime derecesi bileşenlerin erime derecesinden düşüktür. İkili sistemlerin diferansiyel termal analizlerinde (DTA) normalde iki endoterm görülür. Ancak ötektik sistemler genellikle tek bir büyük endoterm gösterir. Basit ötektik sistemlerde ikili karışımların erime noktaları sistemin ötektik sıcaklığına eşittir (2).

Suda az çözünen bir ilaç ile suda çok çözünen bir taşıyıcı tarafından oluşturulan ötektik bir karışım kristallendiği zaman bileşenlerin çok küçük partiküller halinde çökmesi beklenir. Spesifik yüzey alanındaki artışa bağlı olarak suda az çözünen ilacın çözünme hızında artış gözlenir (77, 45, 78, 23). Bu nedenle ötektik karışımlar farmasötik teknoloji alanında önemli bir yere sahiptir.

2.3.2.2. Katı Çözeltiler

Katı çözeltiler, katı çözünenin katı çözücü içinde çözüldüğü sistemlerdir. Ötektik karışımlardan farklı olarak katı haldeyken de birbiri içerisinde az da olsa çözünebilirlik olan sistemler katı çözelti olarak tanımlanır. Bileşenlerin birbiri içerisinde karışabilme derecesine bağlı olarak dört alt grupta toplanır:

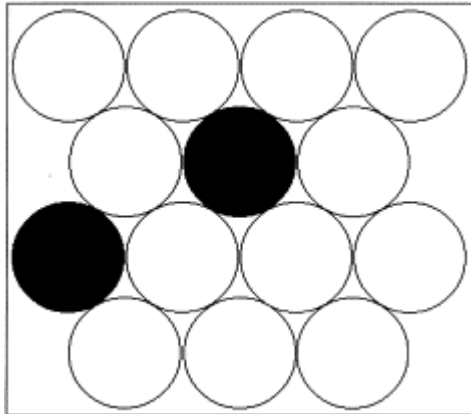
2.3.2.2.1. Sürekli ve Süreksiz Katı Çözeltiler

Sürekli katı çözeltilerde bileşenler katı halde tüm oranlarda birbirleri ile karışır veya birbirleri içinde çözünebilirler (49).

Süreksiz katı çözeltilerde ise sürekli katı çözeltilerin aksine bileşenlerin birbiri içinde çözünebilirlik kısıtlıdır (2).

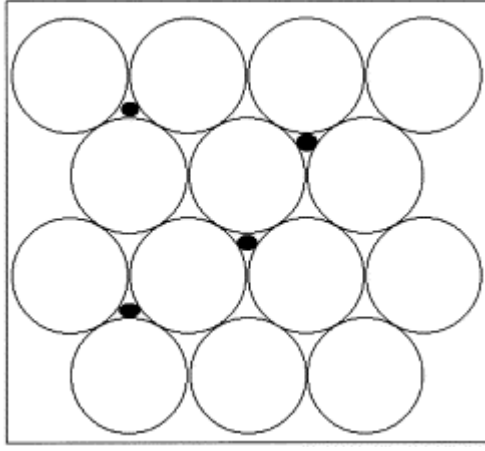
2.3.2.2.2. Sübstitüsyonel ve İnterstisyel Katı Çözeltiler

Sübstitüsyonel katı çözeltilerde çözünen madde molekülleri katı çözücünün kristal yapısında çözücü moleküllerinin yerini alır. Çözücünün moleküler çapı ile çözünen maddenin moleküler çapının birbirine yakın olduğu durumlarda bu tip katı çözelti oluşumu gözlenir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Sübstitüsyonel katı çözeltiler (25)

Sübstitüsyonel katı çözeltilerde olduğu gibi interstisyel katı çözeltilerde de çözünen madde molekülleri katı çözücünün kristal yapısında çözücü moleküllerinin yerini alır. Ancak interstisyel katı çözeltilerde çözücünün moleküler çapı ile çözünen maddenin moleküler çapının arasında büyük bir fark vardır (Şekil 2.3). Bu fark sürekli katı çözelti oluşumunu engeller. Chiou ve Riegelman yüksek molekül ağırlıklı polietilen glikol (PEG) polimerinin kullanılmasıyla interstisyel katı çözeltilerin elde edilebileceğini belirtmiştir (25).



Şekil 2.3. İnterstisyel katı çözeltiler (25)

2.3.2.2.3. Cam çözelti ve süspansiyonlar

Taşıyıcı olarak camsı ya da vitröz maddelerin kullanıldığı katı dispersiyon tipleridir. Bu çözeltiler camsı geçiş sıcaklığı (T_g) altındaki sıcaklıklarda saydam ve kırılmandır. Çözünme ve absorpsiyon hızını artırmak amacıyla kullanılırlar. Polivinil piroidon (PVP)'un organik çözücülerdeki çözeltilerinde çözücünün buharlaştırılmasıyla camsı geçiş gözlenir. Bu nedenle cam çözelti hazırlanmasında PVP'nin kullanıldığı çalışmalar mevcuttur (35). Famotidinle yapılan bir çalışmada taşıyıcı olarak ksilitol kullanılarak eritme metodu ile cam çözelti formülasyonu hazırlanmıştır. Yapılan çözünme hızı çalışmalarında toz haldeki famotidine oranla cam çözelti formülasyonunda çözünme hızının belirgin şekilde arttığı kaydedilmiştir (67).

2.3.2.2.4. İlaç ve taşıyıcı arasında bileşik ya da kompleks oluşumları

Bu sistem, katı dispersiyon hazırlanması sırasında ikili bir sistemde iki bileşenin kompleksleşmesi ile karakterizedir. İlacın kompleksten serbestleşmesi çözünürlük, ayrışma sabiti ve kompleksin intrinsik absorpsiyon hızına bağlıdır. Örneğin PVP'nin penisilin, novakain, prostigmin, hegzobarbital, kinin ve hekzil rezorsinolün farmakolojik aktivitesini geciktirdiği gösterilmiştir (25).

2.3.2.2.5. Kristalin taşıyıcıda ilacın amorf halde çöktüğü sistemler

İnert bir taşıyıcıda ilaç amorf halde çöktüğü zaman oluşan sistemlerdir. İlacın yüksek enerjili bir durumda bulunmasından ötürü bu sistemler ilacın kristal formda bulunduğu sistemlere oranla çok daha yüksek çözünme hızı sağlar (25).

Tablo 2.1. Katı Dispersiyonların Sınıflandırması (25, 57)

Katı Dispersiyon Türü		Matriks	İlaç	Bilgiler	Faz Sayısı	Ref.
I	Ötektik Karışımlar	K	K	Hazırlanan ilk katı dispersiyon türüdür.	2	22,49
II	Kristal matrikste amorf çökeltiler	K	A		2	
III	Katı çözeltiler	K				
	Sürekli Katı Çözeltiler	K	M	Teorik olarak her oranda karışabilir sistemlerdir. Hiç hazırlanmamıştır.	1	49
	Süresiz Katı Çözeltiler	K	M	Kısmen karışabilir, ilaç moleküler olarak dağılsa bile 2 faz vardır.	2	
	Sübstitüsyonel Katı Çözeltiler	K	M	İlacın moleküler çapının matriksin moleküler çapına yakın olduğu durumlarda oluşur. Sürekli ya da süresiz olmasına bağlı olarak 1 ya da 2 faz görülür.	1 veya 2	48
	İnterisyel Katı Çözeltiler	K	M	İlacın moleküler çapının matriksin moleküler çapına göre çok daha küçük olduğu durumlarda oluşur. Çoğunlukla karışabilirliği kısıtlıdır, süresizdir.	2	52
IV	Cam Süspansiyonlar	A	K	Dispers fazın partikül büyüklüğü soğutma/buharlaştırma hızına bağlıdır. İlacın amorf matrikste kristallendirilmesiyle elde edilir.	2	67
V	Cam Süspansiyonlar	A	A	Dispers fazın partikül büyüklüğü soğutma/buharlaştırma hızına bağlıdır. Çoğu katı dispersiyon bu tiptedir.	2	67
VI	Cam Çözeltiler	A	M	Karışabilirlik/katıda çözünürlük, kompleks oluşumu ya da hızlı soğutma/buharlaştırma gerektirir. Yakın zamanda özellikle PVP ile hazırlanan örnekler bu şekildedir.	1	72,35

K = Kristal

M = Moleküler dispersiyon

A = Amorf yapıyı temsil etmektedir.

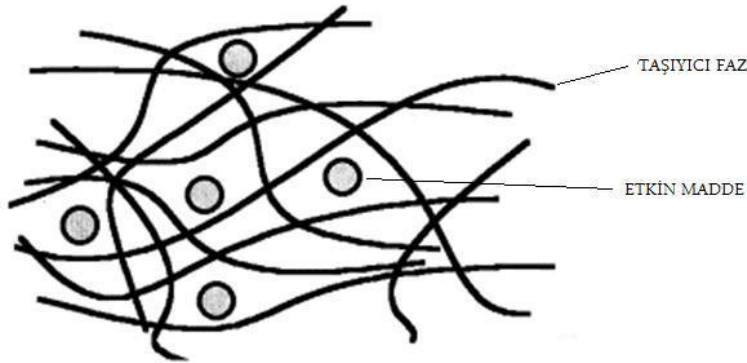
2.3.3. Katı Dispersiyon Hazırlama Yöntemleri

2.3.3.1. Eritme Yöntemi

Eritme metodu ile hazırlamada taşıyıcı erime noktasının hemen üzerine kadar ısıtılır ve ilaç matriks içinde dağıtılır. İlacı matriks içinde homojen olarak dağıtabilmek için karışım sabit hızda karıştırılarak soğutulur. Soğutma esnasında çeşitli mekanizmalar gözlenebilir. Eğer ilacın taşıyıcı içinde çözünürlüğü yüksekse ilaç katı haldeyken de çözülmüş olarak kalabilir. Bu durumda oluşan ürün katı çözeltidir.

İlacın partikül büyüklüğünde aşırı derecede küçülme meydana gelirse ilaç matriks içerisinde moleküler halde disperse olabilir. Bu durumda ilacın çözünme hızı oldukça yüksek olur. Diğer yandan, katı haldeyken ilacın matriksteki çözünürlüğü düşükse ilaç kristal halde matriks içinde dağılabilir. Bu durumda orta derecede bir çözünme hızı artışı gözlenir. Diğer bir mekanizma da matriks varlığında ilacın amorf formuna dönüştürülmesidir (Şekil 2.4). Bu oluşum da farklı çözünme hızı ve çözünürlük göstermesini sağlar. Taşıyıcının kendisinden kaynaklanan etkileri, ıslanabilirliğin artması, yüzey hidrofobitesinde azalma (70), kompleksleşme (28) ve ilacın değiştirilmiş termodinamik özelliklere sahip metastabil bir polimorfik formda kristallenmesi gibi başka faktörler de katı dispersiyonların çözünürleştirici etkisi üzerinde rol oynar.

Hazırlama sırasında ilacın yüksek sıcaklıklara maruz kalması, özellikle taşıyıcı yüksek sıcaklıkta eriyen bir katıysa ve ilaç ısıya hassas bir maddeyse yöntemin kullanılmasını sınırlandıran önemli bir etkendir.



Şekil 2.4. Amorf katı dispersiyonun şematik gösterimi

2.3.3.2. Çözücü Yöntemi

Yöntem katı çözeltilerin hazırlanmasında sıklıkla kullanılan bir yöntem olup katı dispersiyonun bileşimine giren maddeler organik bir çözücüde çözüldükten sonra çözücünün uzaklaştırılması esasına dayanır.

Çözücü yöntemi ile hazırlamada taşıyıcı ve etkin madde uygun bir organik çözücüde çözülür. Çözücü yüksek sıcaklıkta ya da vakum altında buharlaştırılır. Çözücü buharlaştıkça aşırı doygunluğa bağlı olarak bileşenler çöker ve katı bir artık bırakırlar. Ko-presipitatlar partikül yüzeyine tutunmuş çözücü kalmaması için daha sonra vakum altında kurutulur. Buna rağmen kristal yapının içerisinde su tutulabilir. Kullanılan çoğu çözücü organik ve de toksik olduğu için Farmasötik açıdan kabul edilebilirliği açısından problem oluşturur. Ancak çok düşük miktarda çözücü artığının varlığı fark edilmeyebilir. Diferansiyel taramalı kalorimetri (DSC), diferansiyel termal analizler (DTA), termogravimetrik analizler (TGA) gibi yüksek hassasiyete sahip teknikler ve gravimetri ve spektroskopi gibi daha az hassas teknikler çözücü artığı kalmadığını göstermek için kullanılabilir (2).

2.3.3.3. Eritme – Çözücü Yöntemi

Yöntem eritme yöntemi ile çözücü yönteminin bir bileşimidir. Bu yöntemde taşıyıcı ya da taşıyıcılar eritilir ve ilaç çözeltilisi bu eriyiğin içerisinde dağıtılır (41). Eğer ilacı çözmekte kullanılan sıvı zararlı değilse ve taşıyıcı katı özelliklerini kaybetmeden bu sıvıyı hapsedebiliyorsa çözücü sıvının formülasyondan uzaklaştırılmasına gerek yoktur. Aksi halde çözücü yönteminde olduğu gibi burada da çözücünün uzaklaştırılması problemi ortaya çıkacaktır (2). Chiou ve Smith (24) tarafından yapılan bir çalışmada suda az çözünen 5 sıvı bileşiğin (benzonat, klofibrat, metil salisilat, benzil benzoat ve dl- α -tokoferol asetat) PEG ile katı dispersiyonları hazırlanmıştır. %5'e kadar sıvı bileşik içeren katı dispersiyonların oda sıcaklığında kolayca püskürtülerek toz haline getirilebildiği gözlenmiştir. İlaçların PEG içinde katı çözeltili oluşturmasının buna neden olduğu belirtilmiştir. Bu yöntem erime derecesi yüksek veya termolabil ilaçlar için uygun bir yöntemdir.

Bu üç yöntemin de çeşitli üstünlükleri ve sakıncaları bulunmaktadır. Yöntem seçiminde bunlara dikkat edilmelidir. Hazırlama yöntemi katı dispersiyon

formülasyonunun tasarlanma nedenini etkileyebileceğinden dolayı seçilen yöntemin amaca uygunluğu da önemlidir (15). Örneğin bazı durumlarda çözücü metodunda katı dispersiyon içerisinde su tutulması halinde çözünme hızı eritme metodunda elde edilene göre daha düşük olabilir. Bu tür durumlar da göz önünde bulundurularak yöntem seçimi amaca uygun olarak belirlenmelidir.

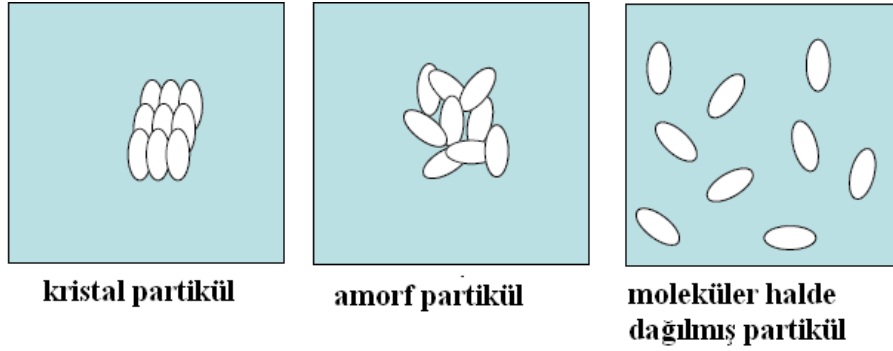
Tablo 2.2. Katı dispersiyonu hazırlanmış bazı etkin madde ve taşıyıcılar

Yöntem	İlaç	Taşıyıcı	Ref.
Eritme	Ketoprofen	PEG	48
	Parasetamol	Eudragit® E	75
	Karbamazepin, Dipiridamol, İndometazin	PVP	72
	Diazepam	PVP	35
	Nimodipine	PEG	90
	İbuprofen	PVP vinil asetat, HP-β-CD	63
	UC 781(antiviral ajan)	PEG, Gelucire	32
	ABT 963	Pluronic F68	22
	Temazepam	PEG, PVP	65
	Famotidin	Ksilitol	67
	Mikonazol nitrat	Üre, PEG	49
Çözücü	Ketoprofen	PEG	48
	Karbamazepin, Dipiridamol, İndometazin	PVP	72
	Diazepam	PVP	35
	Diflunisal, Flurbiprofen, Piroxicam	Eudragit® RL, Eudragit® RS	74
	Itrakonazol	D-α-tokoferil PEG, PVP vinil asetat	50
	Meloksikam	PEG	94
	Karbamazepin	PEG	97
	Temazepam	PEG, PVP	65
	Mikonazol nitrat	PVP, PEG	49
Eritme-Çözücü	Itrakonazol	PEG	52
	Piroksikam	PEG	38

2.3.4. Katı Dispersiyonların Stabilitesi

Katı dispersiyonlar suda çözünmeyen ilaçlar için çözünme ve absorpsiyon hızlarını artırmada faydalı görünse de saklama sırasında fiziksel olarak genellikle dayanıksız sistemlerdir. Katı dispersiyonların saklama sırasında karakteristiğinin değişmesindeki temel nedenler kristalizasyon, sertleşme, kırılganlık, agregasyon ve nem çekme özelliğidir.

Katı dispersiyonlarda bekleme süresinde ilaç moleküllerinin bir araya gelip düzenli bir yapı oluşturmak üzere birbirlerini çekmeleri sonucu, Şekil 2.5'te görülen moleküler haldeki dispersiyondan amorf hale ve amorf halden de kristal hale geçiş söz konusudur. Hazırlanan sistemdeki taşıyıcının özelliklerine, etkin maddenin özelliklerine ve hazırlama metoduna bağlı olarak bu geçişin süresi değişmektedir.



Şekil 2.5. İlacın katı dispersiyondaki dağılım türleri

Katı dispersiyonların fiziksel stabilitesi ilaç salım özelliklerini büyük ölçüde etkilediğinden dolayı üretim anından itibaren bekleme süresinde katı dispersiyonların salım özellikleri değişmektedir. Bu nedenle katı dispersiyonlarla ilgili çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen piyasaya çıkan ürünlerin sayısı oldukça sınırlıdır.

Sugimoto ve diğ. (86) tarafından 1981 yılında nifedipinin katı dispersiyonlarının kimyasal ve fizikokimyasal stabilitesi üzerine bir çalışma yapılmıştır. Nemli ortamda saklandığında saklama süresince katı dispersiyonlar kimyasal olarak stabil bulunmuş ancak PVP içindeki amorf nifedipinin ortamdaki neme bağlı olarak kısmen kristallendiği ve bunun nifedipinin biyoyararlanımını

azalttığı tespit edilmiştir. PVP'nin bu etkisini gösteren başka çalışmalar da bulunmaktadır (80, 83). Polimer seçiminin tabilite üzerine etkisinin incelendiği başka çalışmalar da bulunmaktadır (95).

Katı dispersiyonlarda da diğer tüm farmasötik dozaj şekillerinde olduğu gibi kimyasal stabilite önemlidir. Katı dispersiyon hazırlanırken kullanılan maddelerin birbiriyle geçimli olması gereklidir. Ayrıca ortamdaki neme bağlı olarak da kimyasal stabilite problemleri gözlenebilir. Örneğin, yapılan bir çalışmada üre – asetil salisilik asit sistemi eritme yöntemiyle hazırlanmış ve stabilitesi düşük bulunmuştur. Bunun nedeninin formülasyonda bulunan ürenin ortamda bulunan nem nedeniyle kısmen parçalanması ve buna bağlı olarak kalevileşen ortamda salisilik asitin parçalanması olduğu tespit edilmiştir (26, 27).

2.3.5. Katı Dispersiyonlarda Tip Tayin Yöntemleri

Katı dispersiyonlarda ilaç matriks içinde farklı moleküler yapılarda bulunabilir (Şekil 2.5). Katı dispersiyonların moleküler düzenlemelerini araştırmak üzere pek çok çalışılmıştır. Ancak, çoğu çalışma amorf ve kristal yapı arasındaki ayırım için yapılmıştır. Dispersiyon içindeki kristal materyali tespit edebilen pek çok yöntem vardır. Doğrudan amorf materyali tespit edebilecek bir yöntem yoktur, dolaylı yoldan örnekteki kristal madde miktarını tespit etmek suretiyle belirleme yapılabilir. Amorf ilaç miktarının tespiti için kristalinitenin kullanımı konusunda dikkat edilmesi gereken bir nokta da ilacın amorf halde ya da moleküler dispersiyon halinde olduğu durumlarda bu yöntemin kullanılamayacağıdır.

Günümüzde kristalinitenin tespiti için kullanılan bazı yöntemler verilmiştir (2):

Toz X-Işını Kırınımı uzun mesafe dizilimi ile kalitatif olarak maddeyi tespit edebilir. Keskin kırınım pikleri daha kristal yapıda madde olduğunu belirtir. Yakın zamanda geliştirilmiş X-ışını cihazları yarı-kantitatifdir.

İnfrared Spektroskopisi (IR) ilaç ve matriks arasındaki etkileşimlerin enerji dağılımındaki değişimi tespit etmek için kullanılabilir. Keskin titreşim bantları kristaliniteyi gösterir. Fourier Dönüşümlü İnfrared Spektroskopisi (FTIR) saf

maddedeki kristaliniteyi %1'den %99'a kadar tam olarak tespit edebilir. Ancak katı dispersiyonlarda kristalinitenin sadece kalitatif olarak tespit edilmesi mümkündür.

Su buharı sorpsiyonu bileşenlerin higroskopisiteeleri farklı olduğunda amorf ve kristal maddenin ayırımında kullanılabilir. Bu yöntem tamamen kristal ya da tamamen amorf örneklerin higroskopisitesiyle ilgili tam veri gerektirir. Bazı çalışmalarda amorf materyal su emdirilerek plastikleştirilir ve deney süresince kristallendirilir. Ancak kristal maddenin hidrasyon derecesine bağlı olarak su kaybı ile kristalizasyon gerçekleşir. Bu durumda amorf madde miktarı ölçülen su kaybı üzerinden tespit edilir (35).

İzotermal Mikrokaleorimetri camı geçiş sıcaklığı (Glass-transition temperature = T_g) üzerine ısıtılan amorf maddenin kristalizasyon enerjisini ölçer. Ancak bu yöntemin bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle bu yöntem sadece kristalizasyon süresindeki ölçümler sırasında madde fiziksel olarak dayanıklıysa uygulanabilir. Amorf materyalin tamamının kristallendiğinden emin olunmalıdır. Ayrıca, iki amorf bileşen içeren ikili bir karışımda ilaç ve matriksin kristalizasyon enerjileri arasında ayırım yapmak zordur.

Çözünme kalorimetrisi örneğın kristalinitesine bağlı çözünme enerjisini ölçer. Amorf maddenin çözünmesi ekzotermikken, kristal maddenin çözünmesi endotermiktir. Bu tekniği kantitatif olarak kullanmak için hem kristal hem de amorf durumdaki iki bileşenin çözünme enerjileri ayrı deneylerle tespit edilir. Ancak katı dispersiyonlarda ilaç-matriks etkileşimleri de çözünme enerjilerini etkiler.

Amorf madde ve kristal madde için farklı olan mekanik özellikleri ölçen makroskopik yöntemler kristalinitenin derecesi için belirleyici olabilir. Yoğunluk ölçümleri ve dinamik mekanik analizler elastisite ve viskozitenin modülüsü ve bunun kristalinitenin derecesine etkisinin tespiti için kullanılabilir. Ancak bu teknikler karıştırılmış ikili katılarda bu özelliklerin toplamsal etkisinin bilinmesini gerektirir.

Amorf maddenin miktar tayini için sınırlı sayıda metod bulunmaktadır. DSC, termal mekanik analizler (TMA) ve dielektrik relaksasyonunun dışında nükleer manyetik rezonans spektroskopisinden de faydalanılmaktadır (56).

Katı dispersiyonların özellikleri ilacın matriks içindeki dağılımının tekdüzeliğinden yüksek oranda etkilenir. Kristal yapıda ilaç partikülü içermeyen bir

katı dispersiyonlarda stabilite ve çözünme karakteristiği farklı olabilir. Ancak sadece fiziksel durumun bilinmesi değil, ilacın amorf, kristal veya dağılmış ilaç molekülleri halinde olması da katı dispersiyonların özellikleri açısından önemlidir. Ancak amorf dağılmış partiküller ile moleküler dağılımlar veya homojen karışımlar arasındaki ilişkiye yönelik çok az çalışma bulunmaktadır. Katı dispersiyonların tip tayininde kullanılan başlıca yöntemler aşağıda belirtilmiştir.

2.3.5.1. Termal Yöntemler

Sıcaklığa bağlı olarak sistemde oluşan termal enerji değişiminin ölçümüne dayalı yöntemlerdir. Bileşenler arasındaki fizikokimyasal etkileşimlerin incelenmesinde en sık kullanılan yöntemlerdir (2).

2.3.5.1.1. Soğutma Eğrisi Yöntemi

Bu yöntemde değişik konsantrasyondaki fiziksel karışımlar ağzı kapaklı tüpte homojen eriyik haline gelene kadar ısıtılır ve eriyik devamlı karıştırılarak soğutulur. Bu esnada zamanın fonksiyonu olarak sıcaklık gözlenir. Bir seri sıcaklık zaman eğrisinden faz diyagramı çizilir.

Fazla miktarda maddeyle çalışılması gereken, ayrıca çok zaman alan bir yöntemdir. Özellikle hızlı soğutma yapıldığında değişmelerin gözlenememesi ve ısıyla bozulan maddelere uygulanamaması yöntemin uygulanmasını sınırlandıran yönleridir (25).

2.3.5.1.2. Don-Eriyik Yöntemi

Bu yöntemde eritilip karıştırılan karışım kapiller tüpe konular, sabit hızla ısıtılırken donma ve erime noktaları büyüteç ile gözlenir. Kapiller içine karıştırıcı konarak hassasiyet artırılabilir. Soğutma eğrisi yöntemine göre daha az madde ile çalışılabilmesi ve analiz süresinin kısalığı yöntemin üstünlükleri arasındadır. Ancak en fazla 300°C'ye kadar tayin yapılabilmesi, sonuçların gözle tayin edilmesi, bazı değerlendirmeler için çok iyi kristalografi bilinmesi gereği yöntemin eksik

yönleridir. Rheinbolt tarafından geliştirilmiş olan metod, kolay olması ve az miktarda madde gerektirmesi nedeniyle organik ikili sistemlerde kullanılmaya başlanmıştır. Sekiguchi ve arkadaşları tarafından katı dispersiyonlarda tip tayininde kullanılmıştır (79).

2.3.5.1.3. Termomikroskopik Yöntem

Bu yöntemde ısıtma tablalı polarizan mikroskop kullanılır. Değişik konsantrasyonlardaki karışımlar lam üzerine damlatılır. Üzerine lamel kapatılır. Süblimasyonu engellemek için lamelin kenarları silikon yağı ile kapatılır. Karışım ısıtılıp eritilir ve katılaştırıldıktan sonra belirli hızla ısıtıldıktan sonra don ve erime dereceleri saptanır. Örneklerin morfolojisindeki değişim sıcaklığın fonksiyonu olarak kaydedilir.

Çok az miktarda madde ile çalışılabilmesi ve erime ve donma sırasındaki değişimler direk olarak gözlenebilmesi yöntemin üstünlüğüdür. Ancak erime sürecinin termodinamiğini vermemesi, sonuçların objektif olmaması, katılaştırılan karışımların homojen olmaması ve ısıya hassas maddelerle çalışılmaması yöntemin sakıncalı yönleridir. Ayrıca DTA kadar hassas bir analiz yöntemi değildir ve genellikle DTA veya DSC analizlerini desteklemek için kullanılır (79, 19).

2.3.5.1.4. Diferansiyel Termal Analiz Yöntemi (DTA)

Saf maddelerin ve katı karışımların faz dengesinin çalışılması için kullanılan etkin bir termal yöntemdir. Yöntem safsızlıkların, polimorfik şekillerin ve solvatların tayininde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır.

Yöntemde numune ve termal olarak inert bir madde termoküp ile birleştirilip ısıtılır ve numune ile referans madde arasındaki ısı farkı zamanın fonksiyonu olarak ölçülür. Numune fiziksel karıştırma veya eriyiğin tekrar katılaştırılması ile hazırlanabilir.

Madde sabit bir hızda ısıtılırken meydana gelen fiziksel ve kimyasal değişimlere eşlik eden diferansiyel ısı değişimleri sıcaklığın fonksiyonu olarak kaydedilir. Erimeye ek olarak polimorfik dönüşümler, buharlaşma, süblimleşme,

çözünme ve örneğin bozunması gibi diğer değişimler tespit edilebilir. DTA örnek endotermik ya da ekzotermik olarak ısıtılırken oluşan enerji değişimlerini kaydeder. Ancak DTA termogramlarını yorumlayabilmek için hangi tip reaksiyonun gerçekleşebileceği hakkında bir ön bilgiye sahip olunması gereklidir. Örneğin, numunenin polimorfik dönüşüme mi, bozunmaya mı yoksa çözülmeye uğradığı bilinmelidir. DTA katı dispersiyonun türünün belirlenmesinde sıklıkla kullanılan bir tekniktir (79).

Çok ufak ısı değişmelerinin saptanabilmesi, ölçümlerin subjektif olmaması, 500°C'nin üzerindeki sıcaklıklarla dahi çalışılabilmesi, 1mg madde ile tayin yapılabilmesi yöntemin avantajlı yönleridir.

2.3.5.1.5. Zon Erime Yöntemi

Yöntem 1952 yılında geliştirilmiş ve saflaştırma amacıyla kullanılmıştır. Isıya dayanıklı ve uçucu olmayan maddelerle uygulanabilir ve faz diyagramı çiziminde diğer termal yöntemlere üstünlüğü yoktur (25).

2.3.5.1.6. Diğer Termal Yöntemler

Erime ısısı, entropi, kısmi buhar basıncı v.b. termodinamik prensiplerden yararlanılarak da faz diyagramı çizilebilir. Ancak faz diyagramı çizimi zor ve hassas olmadığından yararlılıkları kısıtlıdır (25).

2.3.5.2. X-Işını Kırınımı Yöntemi

X-ışınları kristal yapı çalışmalarında iki yolla kullanılır: (1) bağ açılarının ve atomlar arası mesafenin tespitine dayanan Tek Kristal X-ışını Kristalografisi, (2) kırınım açılarının fonksiyonu olarak bir örnekteki kırınım şiddetinin ölçüldüğü durumlarda kristal kafes parametreleri ile ilişkili olan Toz X-Işını Kırınımı. Bu özellikler X-ışını kırınım desenindeki değişikliklerin kristal yapıdaki değişiklikleri belirttiğini gösterir.

Dalga boyu bilinen x-ışını bir kristalden geçirilerek kırılma açılarının ölçülmesi ile kristalin düzlemleri arasındaki karakteristik uzaklıklar ve kırılmış ışığın şiddeti ölçülerek de moleküllerin fiziksel yapısı tayin edilebilir. Yöntem katı-dispersiyonların fiziksel niteliklerinin incelenmesinde de yaygın şekilde kullanılmıştır (92, 60).

2.3.5.3. Mikroskopik Yöntemler

Mikroskopik yöntemle polimorfizm ve katı dispersiyonların morfolojisi incelenebilir. Bu amaçla polarizan mikroskop veya elektron mikroskopu kullanılır (34). Formülasyonlarda bulunan serbest kristallerin görüntülenmesini sağladığı için ilaç yükleme etkinliğinin incelenmesinde de kullanılabilir (47).

2.3.5.4. Spektroskopik Yöntemler

Katı dispersiyonların tipini saptamak için bu yöntemden de yararlanılabilir. Bu amaçla çoğunlukla infrared spektroskopisinden faydalanılır (18).

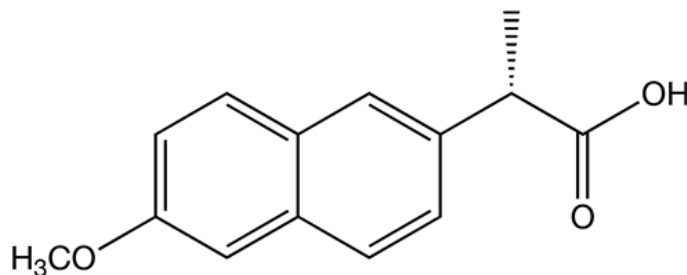
2.3.5.5. Çözünme Hızı Yöntemi

Bu yöntem, katı sıvı denge sıcaklığı altında katı dispersiyonların tipini tayin etmek için geliştirilmiştir. Aynı yüzey alanına sahip fiziksel karışım ve katı dispersiyon tabletlerinin in vitro çözünme hızlarının karşılaştırılması esasına dayanır. Yöntem Allen ve Kwan tarafından 1969 yılında geliştirilmiştir. Yaptıkları çalışmada indometazinin çözünme hızını kullanarak katı dispersiyon içerisindeki indometazinin kristalinitesinin derecesini tespit etmişlerdir (7). Yöntemin sonuç verebilmesi için çözünme hızının yüzey alan ile orantılı olması, katı dispersiyon ile fiziksel karışımın çözünme hızları arasında belirgin fark olması, fiziksel karışım ile katı dispersiyonda maddenin aynı polimorfik şekilde bulunması gereklidir. Kolay bir yöntemdir ancak sonuçların doğruluğunun başka yöntemlerle desteklenmesi gereklidir.

2.4. Etkin Madde ile İlgili Genel Bilgiler

2.4.1. Naproksen

Naproksen, (+)-(S)-2-(6-metoksinaftalen-2-il) propanoik asit yapısında bir maddedir. Kapalı formülü; $C_{14}H_{14}O_3$ olup açık formülü aşağıda verilmiştir(Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Naproksen molekülünün kimyasal yapısı

2.4.2. Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri

Molekül ağırlığı 230,3 olan beyaz veya çoğunlukla beyaz, kokusuz kristal yapıda tozdur. Suda pratik olarak çözünmez, 1k madde 25k alkolde, 15k kloroformda, 40k eterde ve 20k metanolde çözünür. (4)

2.4.3. Miktar tayini

Naproksenin spektrofotometrik (29, 89) , spektroflorimetrik (33, 69), kemiluminesans (16) ve fosforesans spektroskopileri (9, 17, 98) gibi spektroskopik yöntemlerle, voltametrik yöntemlerle (1), kapiller elektroforez yöntemiyle (39) ve yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (59) ile tayin edilebilir. Bunların dışında ince tabaka kromatografisi/UV dansitometrik yöntem (11) ve yüksek basınçlı ince tabaka kromatografisi/dansitometrik yöntem (43) gibi bileşik yöntemlerle de naproksenin miktar tayini mümkündür. Degredasyon ürünlerinin tayininde yüksek basınçlı ince

tabaka kromatografisi/nükleer manyetik rezonans spektroskopisinden de faydalanıldığı çalışmalar bulunmaktadır (66).

2.4.4. Stabilitesi

Yüksek ısı, ışık ve geçimsiz olduğu maddelerin bulunduğu koşullarda dayanıksızdır. Ancak bu koşulların haricinde dayanıklıdır. Oksidan maddelerle geçimsizdir (61).

Yüksek sıcaklık, ışık, nem ve pH gibi anormal koşullar altında naproksen hammaddesinin ya da naproksen içeren ürünlerin çeşitli bozunma ürünleri olabilir. Naproksenin bu koşullar altında oluşan ana bozunma ürünleri 2-asetil-6-metoksi naftalen, 1-(6-metoksi-2-naftil) etanol ve 2-metoksi-6-etil naftalen olarak bildirilmiştir (64).

2.4.5. Etkin Maddenin Farmakolojik Özellikleri

Naproksen non-steroidal antiinflamatuvar bir ilaç (NASİİ) olup ağrı kesici ateş düşürücü olarak kullanılır.

Reçetesiz olarak sodyum tuzu halinde baş ağrısı, hafif artrit ağrıları, sırt ağrısı, regli krampları, kas ağrıları ve diş ağrılarında ağrı kesici olarak, genel soğuk algınlığında ve yüksek ateş durumunda ateş düşürücü olarak kullanılır (37).

Reçeteli olarak baz hali osteoartritin semptomlarının azaltılmasında, yetişkinlerde görülen artrit ve juvenil artrit, ankilozan spondilitin belirti ve semptomlarının azaltılmasında, gut hastalığının neden olduğu şişme ve ağrının azaltılmasında, tendonit ve bursitin belirti ve semptomlarının azaltılmasında kullanılır (37).

Anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörleri, furosemid, lityum, metotreksat, varfarin, aspirin ve diğer NSAİİ ilaçlarla birlikte kullanımı halinde kullanım dozu dikkatle takip edilmelidir (37).

NSAİ ilaçların genel olarak gösterdiği yan etkileri göstermektedir (36).

2.4.6. Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri

Naproksen gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir. İn vivo biyoyararlanımı %95'tir. Eliminasyon yarılanma ömrü 12 ile 17 saat arasında değişir. Eliminasyon yarılanma ömrüne bağlı olarak plazmada 4-5 günde kararlı durum düzeyine erişir.

Naproksen büyük ölçüde 6-O-desmetil naproksene metabolize olur. Ne kendisi ne de metaboliti metabolik enzimleri indüklemez (36). Faz II metaboliti ise karboksilik asit fonksiyonel grubunu içeren ilaçların büyük çoğunluğu gibi glukuronid konjugatıdır.

0,16L/kg dağılma hacmine sahiptir. Terapötik düzeylerde naproksenin %99'undan fazlası albumine bağlı olarak bulunmaktadır (36).

2.5. Yardımcı Maddelerle İlgili Genel Bilgiler

2.5.1. Kullanılan Polimerler

2.5.1.1. Eudragit® Türleri

Eudragit® türleri metakrilik asit kopolimerleri olup enterik kaplama, geciktirilmiş salım formülasyonları ve koruyucu kaplamada sıklıkla kullanılan polimerlerdir. Hangi amaçla kullanılacağına bağlı olarak çeşitli türleri bulunmaktadır.

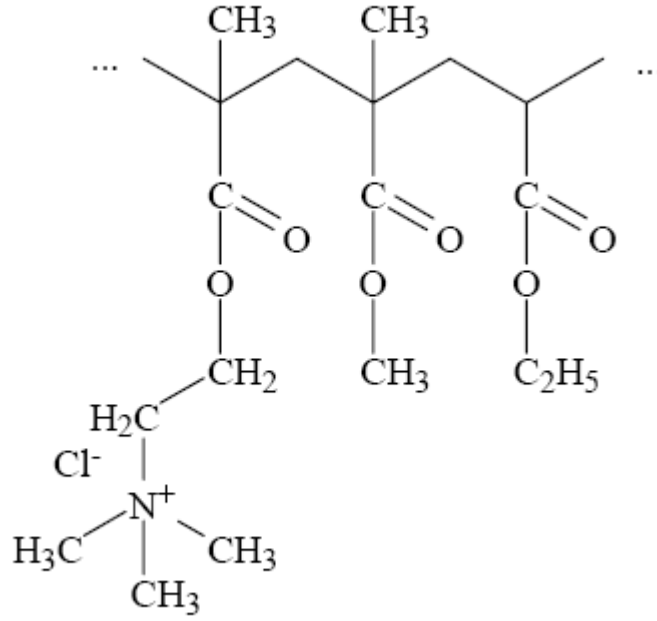
Enterik kaplama amacıyla kullanılan Eudragit® türleri metakrilik asit ile metakrilatların anyonik kopolimerleridir. Fonksiyonel grup olarak karboksil (–COOH) grubu içerirler. pH 5.5 – 7 arasında çözünme aralığına sahiptirler. Sulu dispersiyonlar, tozlar ya da organik çözeltiler halinde ürünleri piyasada mevcuttur (73).

Tablo 2.3. Piyasada bulunan Eudragit® türleri ve uygulama alanları (73)

	Uygulamaları	Eudragit türü	Fonksiyonel grup	Çözünme özellikleri	Monografları	
ENTERİK KAPLAMA	Duedonuma ilaç taşınımı	Eudragit® L 100-55 Eudragit® L 30 D-55	Fonksiyonel grup olarak metakrilik asit içeren anyonik polimerlerdir.	pH 5.5'in üzerinde çözünür.	Ph.Eur., USP/NF, JPE, DMF 2548	
	Jejunuma ilaç taşınımı	Eudragit® L 100		pH 6.0'in üzerinde çözünür.	Ph.Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242	
	İleuma ilaç taşınımı	Eudragit® S 100		pH 7.0'nin üzerinde çözünür.	Ph.Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242	
	Kolona ilaç taşınımı	Eudragit® FS 30 D			DMF 13941	
GECİKİTİLMİŞ SALIM	Geciktirilmiş salım formülasyonları	Eudragit® RL 30 D	Fonksiyonel grup olarak Trimetilaminoetil metakrilat içeren Meth-/akrilat kopolimerleridir	Çözünmez	USP/NF, DMF 1242	
		Eudragit® RL PO		Yüksel permeabiliteye sahiptir	Ph.Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242	
		Eudragit® RL 100		pH'dan bağımsız olarak şişer	Ph.Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242	
	Geciktirilmiş salım formülasyonları	Eudragit® RS 30 D		Çözünmez	USP/NF, DMF 1242	
		Eudragit® RS PO		Düşük permeabiliteye sahiptir	Ph.Eur., USP/NF, JPE, DMF 1242	
		Eudragit® RS 100		pH'dan bağımsız olarak şişer	Ph.Eur., USP/NF, JPE, DMF	
	Geciktirilmiş salım formülasyonları, matris yapıları için uygundur ve diğer eudragit türleriyle karışabilir.	Eudragit® NE 30 D		Meth-/akrilatların nötr polimerleridir	Çözünmez	Ph.Eur., JPE, DMF 2822 DMF 2822
		Eudragit® NM 30 D			Düşük permeabiliteye sahiptir	
		Eudragit® NE 40 D			pH'dan bağımsız olarak şişer	
KORUYUCU KAPLAMA	Tat ve koku maskeleyici	Eudragit® E 100	Fonksiyonel grup olarak dimetilaminoetil metakrilat içeren katyonik polimerlerdir	Mide sıvısında pH 5.0'e kadar çözünür	Ph.Eur., JPE, DMF 1242	
	Yalıtıcı kaplamalar	Eudragit® EPO		pH 5.02'in üzerinde şişer	Ph.Eur., JPE, DMF 1242	

2.5.1.1.1. Eudragit RL ve RS

Eudragit[®] RL ve Eudragit[®] RS etil akrilatın metil metakrilat ve düşük miktarda metakrilik asit kuaterner amonyum amonyum grupları ile esterini (trimetilaminoetil metakrilat klorür) içeren kopolimerleridir amonyum grupları tuz halinde bulunur ve polimerin geçirgen olmasını sağlar (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Eudragit[®] RL ve RS polimerlerinin yapı formülü

Eudragit[®] RL % 8,85 – 11,96 amonyum metakrilat içerirken, Eudragit[®] RS %4,48 – 6,77 oranında amonyum metakrilat içerir. Buna bağlı olarak Eudragit[®] RL'nin çözünürlüğü Eudragit[®] RS'ye oranla daha yüksektir.

Her iki polimerin ortalama molekül ağırlığı 150.000'dir.

Eudragit[®] RL PM ve Eudragit[®] RS PM amin benzeri bir kokuya sahip beyaz tozdur.

1g madde 7g sulu metanolde, etanolde ve yaklaşık %3 oranında su içeren izopropil alkolde, aynı şekilde aseton, etil asetat ve metilen klorürde berrak – bulanık

arası çözelti oluşturur. Petrol eteri, 1N sodyum hidroksit ve suda pratik olarak çözünmez.

Partikül büyüklüğü: Partiküllerin en az %90'ı 0,135 mm'den küçüktür.

Viskozite / Görünür viskozite: maks. 15 mPa . s

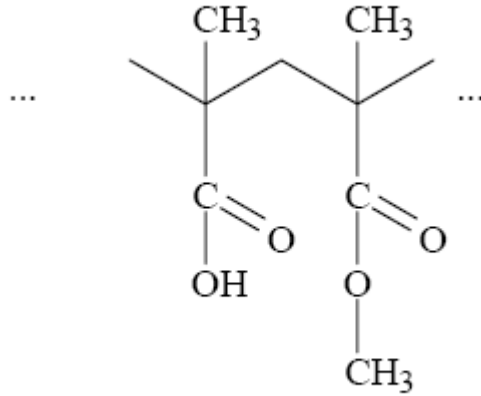
Refraktif indeks:

n_D^{20} : 1.380 - 1.385

Rölatif dansite: d_{20}^{20} : 0.816 - 0.836

2.5.1.1.2. Eudragit L ve S

Eudragit[®] L 100 and Eudragit[®] S 100 metakrilik asit ve metil metakrilatın anyonik kopolimerleridir. Eudragit[®] L ve S polimerlerinin yapı formülü Şekil 2.8'de görüldüğü gibidir.



Şekil 2.8. Eudragit[®] L ve S polimerlerinin yapı formülü

Serbest karboksil gruplarının ester gruplarına oranı Eudragit[®] L 100 için yaklaşık 1:2, Eudragit[®] S 100 için ise 1:1'dir.

Ortalama molekül ağırlığı yaklaşık olarak 135.000'dir.

Hafif karakteristik bir kokulu beyaz tozlardır. 1g madde 7g metanol, etanol, sulu izopropil alkol, yaklaşık %3 oranında su içeren asetonda ve aynı şekilde 1N sodyum hidroksit çözeltisinde berrak-hafif bulanık arası çözeltiler oluştururlar. Etil asetat, metilen klorür, petrol eteri ve suda pratik olarak çözünmezler.

Partikül büyüklüğü: Partiküllerin en az %95'i 0,25 mm'den küçüktür.

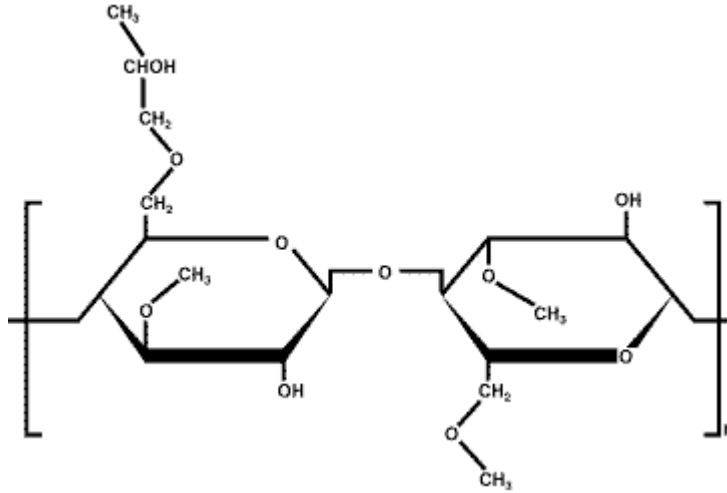
Viskozite / Görünür viskozite: 50 – 200 mPa . s

Refraktif indeks: n_D^{20} : 1.390 - 1.395

Rölatif dansite: d_{20}^{20} : 0.831 - 0.852

2.5.1.2. Hidroksipropil Metil Selüloz (HPMC)

HPMC kısmen orto-metillenmiş ve orto-2-hidroksipropillenmiş selülozdur. Yapı formülü Şekil 2.9'da verilmiştir.



Şekil 2.9. HPMC polimerinin yapı formülü (R grupları -H, -CH₃ veya -[CH₃CH(OH)CH₂] olabilir)

Ortalama molekül ağırlığı 10.000-1.500.000 arasında değişir. Farmasötik amaçla kaplama ajanı, film oluşturucu, stabilizan, süspansiyon ajanı, tablet bağlayıcı ve viskozite arttırıcı fonksiyonel kategorilerine dâhildir.

HPMC tatsız, kokusuz, beyaz veya kremi beyaz renkli fibröz veya granüler tozudur.

Soğuk suda viskoz koloidal çözelti oluşturur, kloroform, etanol (%95) ve eterde pratik olarak çözünmez, ancak etanol-diklorometan ve metanol-diklorometan karışımlarında çözünür.

2.5.2. Plastizerler

Plastizerler polimerlerin daha esnek olmasını sağlamak üzere polimeri yumuşatıcı özellik gösteren düşük molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Polimer zincirleri arasındaki serbest hacmi artırarak polimerin eriyik haldeki viskozitesini ve camsı geçiş sıcaklığını düşürürler. Ayrıca polimeri eritmek için daha az enerji gerektireceğinden yarı-kristal yapıdaki polimerlerin eritme yöntemiyle işlenmesinde de plastizerlerin kullanılabileceği tespit edilmiştir (31).

Çoğunlukla polimer zincirleri arasındaki hacmi artırması özelliğinden ötürü film kaplamada kullanılan plastizerler bu özellikleri nedeniyle katı dispersiyonlarda da kullanılmaktadır. Plastizerlerden faydalanılarak polimerlerde sağlanan yumuşama, eritme – çözücü yöntemi kullanılarak da katı dispersiyon hazırlanmasına olanak sağlamaktadır (41, 68).

Plastizer olarak film kaplamada sıklıkla kullanılan bileşikler setanol, orta zincir trigliseritleri, polioksietilen – polioksipropilen glikol (pluronik), makrogoller (200, 300, 400, 600, 1000, 1500, 1540, 4000, 6000, 20000), triasetin, trietil sitrat ve gliserindir (41, 68).

Çalışmalarımızda plastizer olarak farmasötik ürünlerde sıklıkla kullanılan güvenli bir madde olan gliserin tercih edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler ve Aletler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Naproksen	Abdi İbrahim İlaç Fabrikası, Seri no: CV06030141 KK. No: 20060915006
Eudragit® RL PM	Röhm Pharma, Almanya
Eudragit® RS	Röhm Pharma, Almanya
Eudragit® L 100	Röhm Pharma, Almanya
Eudragit® S 100	Röhm Pharma, Almanya
HPMC	Eczacıbaşı, Türkiye Malzeme kodu: 11020000553
Na₃PO₄.12 H₂O	Merck, Almanya
HCl (%37)	Merck, Almanya
Sodyum dodesil sülfat	Merck, Almanya
Etanol (%99)	Carlo Erba, İtalya
Gliserin	Merck, Almanya

3.1.2. Kullanılan Aletler

Vakumlu etüv	Salvis, KUTS11, Luzern
UV spektrofotometre	Schimadzu UV 1700, Japonya
X-ışını kırınımı diffraktometresi	Ultima X-ray Diffractometer, ABD

DSC cihazı	Shimadzu DSC 60, Japonya
FTIR cihazı	Perkin – Elmer Spectrum BX FT-IR
Polarize ışık mikroskobu	Leica DM EP, Almanya
Çözünme hızı cihazı	Sotax CH-4123, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	Thomas Hoover, ABD
Mekanik karıştırıcı	Heidolph Mechanical Stirrer, RZR 1, Almanya
pH metre	Thermo Orion 420, ABD

3.2. Yöntemler ve Deneyler

3.2.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

3.2.1.1. Naproksen'in FTIR Spektrumu

Naproksen'in IR spektrumu, %1 oranında madde içeren KBr diskleri kullanılarak, Perkin – Elmer Spectrum BX FT-IR spektrofotometresinde ve 600-4000 cm^{-1} dalga sayıları arasında kaydedilmiştir.

3.2.1.2. Naproksen'in X – Işını Kırınımı Analizi

Naproksenin X – ışını kırınımı analizi Ultima X-ray Diffractometer x-ışını kırınımı cihazı kullanılarak 40kV voltajda, 0,02°/dk tarama hızında, 2 θ : 5 - 50° arası taranarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.1.3. Naproksen'in Diferansiyel Taramalı Kalorimetrik Analizi

Diferansiyel taramalı kalorimetrik analiz, Shimadzu DSC 60 model diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Özel hazırlanan

alüminyum plaklar arasına yerleştirilen örnek (~3 mg), 10°C/dak hızında 25-250°C sıcaklık aralığında azot atmosferi altında ısıtılarak, DSC termogramları çekilmiştir.

3.2.1.4. Naproksenin Polarize Işık Mikroskobu Analizi

Naproksenin silikon yağında hazırlanmış dispersiyonunun, Leica Polarize Işık Mikroskobu kullanılarak, 10x, 40x ve 63x'lik büyütmelemlerde görüntüleri kaydedilmiştir.

3.2.1.5. Naproksen'in Erime Derecesi Tayini

Kılcal tüp içerisine konulan toz haldeki Naproksen'in erime noktası, Thomas Hoover Melting Point Apparatus erime derecesi tayin cihazında saptanmıştır. Cihaz beklenen erime derecesinin 10°C altına kadar ısıtıldıktan sonra, içinde naproksen bulunan kılcal tüpler cihaza yerleştirilmiştir. Aletin standart ısıtma hızına göre sıcaklığı yükseltilerek, naproksenin erimeye başladığı sıcaklık (veya bozulduğu sıcaklık) ile erimenin (ya da bozulmanın) tamamlandığı sıcaklık aralığı kaydedilmiştir.

3.2.1.6. Naproksen'in UV Spektrumu

Çözünme hızı testinde kullanılan ortam olan pH 6.8 fosfat tamponunda Naproksenin 40µg/mL konsantrasyonda hazırlanmış çözeltisinin 225 – 350 nm arasında UV spektrumu kaydedilmiştir.

3.2.2. Naproksen'in Spektrofotometrik Miktar Tayini

Çözünme hızı testinde kullanılan iki farklı ortamda (0,1N HCl ve pH 6,8 fosfat tamponunda) naproksen için spektrofotometrik miktar tayini yöntemi geliştirilmiştir. Kullanılacak dalga boyu seçiminde maddenin spektrumunda bulunan pikler göz önünde bulundurularak 271.3nm'de çalışılmasına karar verilmiştir. Yöntemin her iki ortam için valide edilmiştir.

3.2.2.1. Kalibrasyon Doğru Denklemi

Naproksenin 0,1N HCl ve pH 6,8 fosfat tamponunda hazırlanmış olan 1 mg/mL konsantrasyondaki stok çözeltilerinden hareketle, 5 – 40 µg/mL konsantrasyonlar elde edilecek şekilde 8 adet seyreltme yapılmıştır. Naproksen kalibrasyonu, farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltiler ve yukarıda tanımlanmış olan UV metodu kullanılarak gerçekleştirilmiş ve analitik yöntem validasyonu yapılmıştır.

3.2.2.1.1. Analitik Yöntem Validasyonu

Analitik yöntem validasyonu, analizi yapılacak olan maddenin miktar tayin yönteminin amaçlanan uygulama bakımından güvenilirliğini göstermek için yapılması öngörülen işlemlerden oluşan bir prosedürdür. Analitik validasyonun kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametrelerinden; doğrusalılık, kesinlik ve özgülük incelenmiş, gözlenebilirlik sınırı (LOD) ve alt tayin sınırı (LOQ) belirlenmiştir.

3.2.2.1.1.1. Doğrusallık

Bir analitik yöntemin doğrusalılığı, deney bulgularının doğrudan veya dönüşüm sonucu örnek içindeki madde konsantrasyonu ile belirli bir aralıkta olmasıdır. Analitik validasyonda doğrusalılık parametresini göstermek üzere, naproksenin çözücü olarak kullanılan iki farklı ortamda hazırlanmış olan 1 mg/mL konsantrasyondaki ana stok çözeltisinden hareketle, 5-40 µg/mL konsantrasyonlar elde edecek şekilde 8 adet dilüsyon yapılmıştır. UV analizi ile çözeltilerin konsantrasyon değerlerine karşı okunan absorpsiyon değerleri, kalibrasyon doğrusunun denklemini oluşturmaktadır. Bu doğru denkleminde elde edilen korelasyon katsayısı (r^2) elde edilen doğrunun doğrusal olup olmadığını göstermektedir.

3.2.2.1.1.2. Kesinlik

Bir yöntemin birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlığın derecesini ifade etmektedir. Sayısal değeri yoktur ve standart sapma (SS), varyasyon katsayısı (VK) ile ifade edilir. Bir analitik yöntemin kesinliği, ard arda istatistiksel açıdan anlamlı sayıda, aynı konsantrasyonda örneğin analitik yöntem kullanılarak ölçülen konsantrasyonlarının ortalama (\bar{X}), SS ve VK'nın hesaplanması ile değerlendirilmektedir. Bu nedenle; tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik ve günler arası farklılık incelenmiştir.

- **Tekrar Edilebilirlik**

Kalibrasyon çalışmalarında hazırlanan çözeltilerden bir konsantrasyon seçilmiş (25 $\mu\text{g/mL}$) ve bu konsantrasyondaki çözeltinin 6 kez ardına UV analizi yapılmıştır. UV analizi ile bulunan konsantrasyon değerlerinin ($\mu\text{g/mL}$) ortalama (\bar{X}), standart sapma (SS) ve varyasyon katsayısı (VK) hesaplanmıştır. Analitik yöntemin tekrar edilebilirliğinin uygunluğunun gösterilmesi için VK'nın % 2'den küçük olması gerekmektedir.

- **Tekrar Elde Edilebilirlik**

Tekrar elde edilebilirlik parametresinin değerlendirilmesi amacıyla, stoktan (1 mg/mL) hareketle seyreltme ile elde edilen 6 adet aynı konsantrasyonda (25 $\mu\text{g/mL}$) hazırlanan çözeltinin UV analizi gerçekleştirilmiştir. UV analizi ile elde edilen konsantrasyon değerlerinin ($\mu\text{g/mL}$) \bar{X} , SS ve VK hesaplanmıştır. Analitik yöntemin tekrar elde edilebilirliğinin uygunluğunun gösterilmesi için VK'nın % 2'den küçük olması gerekmektedir.

- **Günler Arası Farklılık**

Validasyon yönteminin bu aşaması için, aynı konsantrasyonda 3 gün ardına hazırlanan Naproksen çözeltilerinin UV analizi yapılarak, elde edilen

konsantrasyon değerlerinin ($\mu\text{g/mL}$) X, SS ve VK hesaplanmıştır. VK'nın % 2'den kk olması gerekmektedir.

3.2.2.1.1.3. Gözlenebilirlik Sınırı (Limit of Detection - LOD) ve Alt Tayin Sınırı (Limit of Quantification - LOQ) Değerlerinin Saptanması

UV analizinde 0,1 – 0,9 absorbans değerleri alt ve üst sınırlar kabul edilerek seçilen dalga boyunda LOD ve LOQ değerlerinin hesaplanmasında kullanılmıştır. Kalibrasyondaki minimum konsantrasyon değeri olarak yaklaşık 0,1 absorbans gösteren konsantrasyon belirlenmiştir.

3.2.2.1.1.4. zgnlk

Seçilen miktar tayini yönteminin kullanılan etkin maddeye özgü olup olmadığı incelenmiştir. Bu amaçla formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddelerin spektrumları alınmış, bu maddelerin girişim yapmadığı bir dalga boyu seçilerek yöntem geliştirilmiştir.

3.2.2.1.1.5. Analiz süresince stabilite

Analiz süresince kullanılan etkin maddenin stabil olup olmadığının tespiti için validasyon parametrelerinden biri olarak yapılan bir analizdir. Bu amaçla maddenin kalibrasyon doğrusunun hazırlanmasında kullanılan konsantrasyonlarda düşük, orta ve yüksek konsantrasyonda zltiler seçilmiştir. Altı seriden oluşan bu zltelerde ilk ölümler yapılmış, daha sonra znme hızı deneyi süresi kadar bir süre boyunca znme hızı deneyinde çalışılan şartlarda bekletilerek tekrar ölüm yapılmıştır. Sonuçlar Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanılarak değerlendirilmiştir.

3.2.3. Formülasyon Çalışmaları

3.2.4.1. Katı Dispersiyon Formülasyonlarının Hazırlanması

Katı dispersiyon hazırlanmasında kullanılan yöntemlerden çözücü yöntemi ile taşıyıcı olarak Eudragit türleri (RL, RS, L, S) ve HPMC kullanılarak katı dispersiyon formülasyonları hazırlanmıştır. Formülasyonlarda ilaç – polimer oranı (1:3) olacak şekilde sabit tutulmuştur. Bunun yanı sıra sadece Eudragit® L için (1:1) ve (1.5:2.5) oranlarında ilaç polimer oranına sahip formülasyonlar da hazırlanmıştır.

Formülasyonlar plastizer olarak %20 gliserin içerecek şekilde hazırlanmıştır. Gliserin absöü etanolde çözülmüş, polimerin bulunduğu behere azar azar eklenerek mekanik karıştırıcıda berraklaşana kadar karıştırılmıştır. Aynı bir beherde naproksenin absöü etanolde çözültisi hazırlanmıştır. Naproksen çözültisi karışmakta olan polimer çözültisinin üzerine azar azar eklenerek karıştırmaya devam edilmiş ve yarım saat süreyle 1500 rpm hızda karıştırılmıştır. HPMC katı dispersiyonlarında HPMC absöü etanolde disperse edilmiştir.

Elde edilen çözültüler cam petri kutularına konarak vakumlu etüvde 40°C’de 24 saat süreyle kurutulmuştur. Etanol tamamen uzaklaştırılınca petri kutularında kalan polimer-naproksen çökeltileri alınarak havanda öğütölmüş ve 250 µm por açıklığına sahip elekten geçirilmiştir. 250 µm’nin altında kalan ürün toplanmış ve desikatörde ağzı kapalı şişelerde ışıktan korunarak saklanmıştır.

Katı dispersiyonların yanı sıra Eudragit® L polimerinin çözünmeye hızı deneylerinde kontrol grubu olarak kullanılmak üzere ilaç – polimer oranı (1:3) olacak şekilde fiziksel karışımı da hazırlanmıştır.

Hazırlanan formülasyonlara çeşitli kısaltmalar verilmiştir. Bulgular ve tartışma kısımlarında da bu kısaltmalar sıklıkla kullanılacaktır. Bu kısaltmalar Tablo 3.1’de verildiği gibidir.

Tablo 3.1. Hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarının kısaltmaları

SD_L1-1	İlaç:polimer oranı (1:1) olacak şekilde Eudragit® L kullanılarak hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonu
SD_L1.5-2.5	İlaç:polimer oranı (1.5:2.5) olacak şekilde Eudragit® L kullanılarak hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonu
SD_L1-3	İlaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde Eudragit® L kullanılarak hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonu
SD_S	İlaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde Eudragit® S kullanılarak hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonu
SD_RL	İlaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde Eudragit® RL kullanılarak hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonu
SD_RS	İlaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde Eudragit® RS kullanılarak hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonu
SD_HPMC	İlaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde HPMC kullanılarak hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonu
FK_L1-3	İlaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde Eudragit® L kullanılarak hazırlanmış fiziksel karışım

3.2.4. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

3.2.5.1. Formülasyonların FTIR Spektrumları

Naproksen'in katı dispersiyonlarının FT-IR spektrumları, FT-IR spektrometresinde ve 600-4000 cm⁻¹ dalga sayıları arasında kaydedilmiştir.

3.2.5.2. Formülasyonların X – Işını Kırınımı Analizleri

Formülasyonların X – ışını kırınımı analizleri Ultima X-ray Diffractometer x-ışını kırınımı cihazı kullanılarak 40kV voltajda, 0,02°/dk tarama hızında, 2θ: 5 - 50° arası taranarak gerçekleştirilmiştir.

3.2.5.3. Formülasyonların Diferansiyel Taramalı Kalorimetrik Analizi

Kalorimetrik analiz (DSC), Shimadzu DSC 60 model diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Özel hazırlanan alüminyum plaklar arasına yerleştirilen örnek (~3 mg), 10°C/dak hızında 25-250°C sıcaklık aralığında azot atmosferi altında ısıtılarak, DSC termogramları çekilmiştir.

3.2.5.4. Formülasyonların Polarize Işık Mikroskobu Analizi

Formülasyonların silikon yağı içerisinde hazırlanan dispersiyonlarının, Leica Polarize Işık Mikroskobu kullanılarak, 10x, 40x ve 63x'lik büyütmelede görüntüleri kaydedilmiştir.

3.2.5. Çözünme Deneyi

Kullanılan Alet: Sotax çözünme hızı tayini cihazı

Çözünme Ortamı: 0,1N HCl, pH 6,8 fosfat tamponu

Karıştırma Hızı: 50 rpm

Deneyin Yapılışı: (Geciktirilmiş salım dozaj formları için geliştirilmiş yöntemlerden USP 29'da belirtilen metotlardan Metot A kullanılmıştır. Maddenin monografında belirtilen yöntemde USP Aparat II – palet yöntemi kullanılmasının uygun olduğu belirtildiği için palet aparatı tercih edilmiştir.)

USP Metot A: 750mL 0,1N HCl hücelere konur. Sıcaklık 37±0,5°C'ye ayarlanır. Karıştırma hızı etkin maddenin monografında belirtilen hıza ayarlanır (naproksen için 50rpm). 2 saat süreyle 0,1N HCl fazında çözünme incelenir. Uygun zaman aralıklarında örnekler alınır, süzülür. Alınan örneklerin yerine taze ortam koyulur.

Hücrelerde bulunan 0,1N HCl asit üzerine 250'şer mL 0,2M Na₃PO₄ ilave edilerek 5dk içerisinde pH 6,8'e ayarlanır. (Gerekirse 2N HCl veya 2N NaOH ile pH 6,8 ± 0,05'e ayarlanır.) 45 dk veya maddenin monografında belirtilen süre boyunca analize devam edilir (Çalışmalarımızda çözünme profili platoya erişinceye kadar çözünme hızı analizine devam edilmiştir).

Alınan örneklerde Shimadzu UV – 1700 Spektrofotometre kullanılarak valide edilmiş yöntemle miktar tayini yapılmıştır. Seyreltme gerektiği durumlarda uygun çözücü kullanılarak örneklerde seyreltme yapılmıştır.

Formülasyonların hangi salım kinetiğine uygun olduğu GW - Basic programı kullanılarak incelenmiştir. Ayrıca f2 (benzerlik) faktöründen de faydalanılarak formülasyonların çözünme profilleri karşılaştırılmıştır. f2 benzerlik faktörünün formülü:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

R_t = seçilen zaman noktasında referans ürüne ait % kümülatif çözünen madde miktarı

T_t = seçilen zaman noktasında test edilen ürüne ait % kümülatif çözünen madde miktarı

n = örnek alma sayısı

4. BULGULAR

4.1. Etkin Madde Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

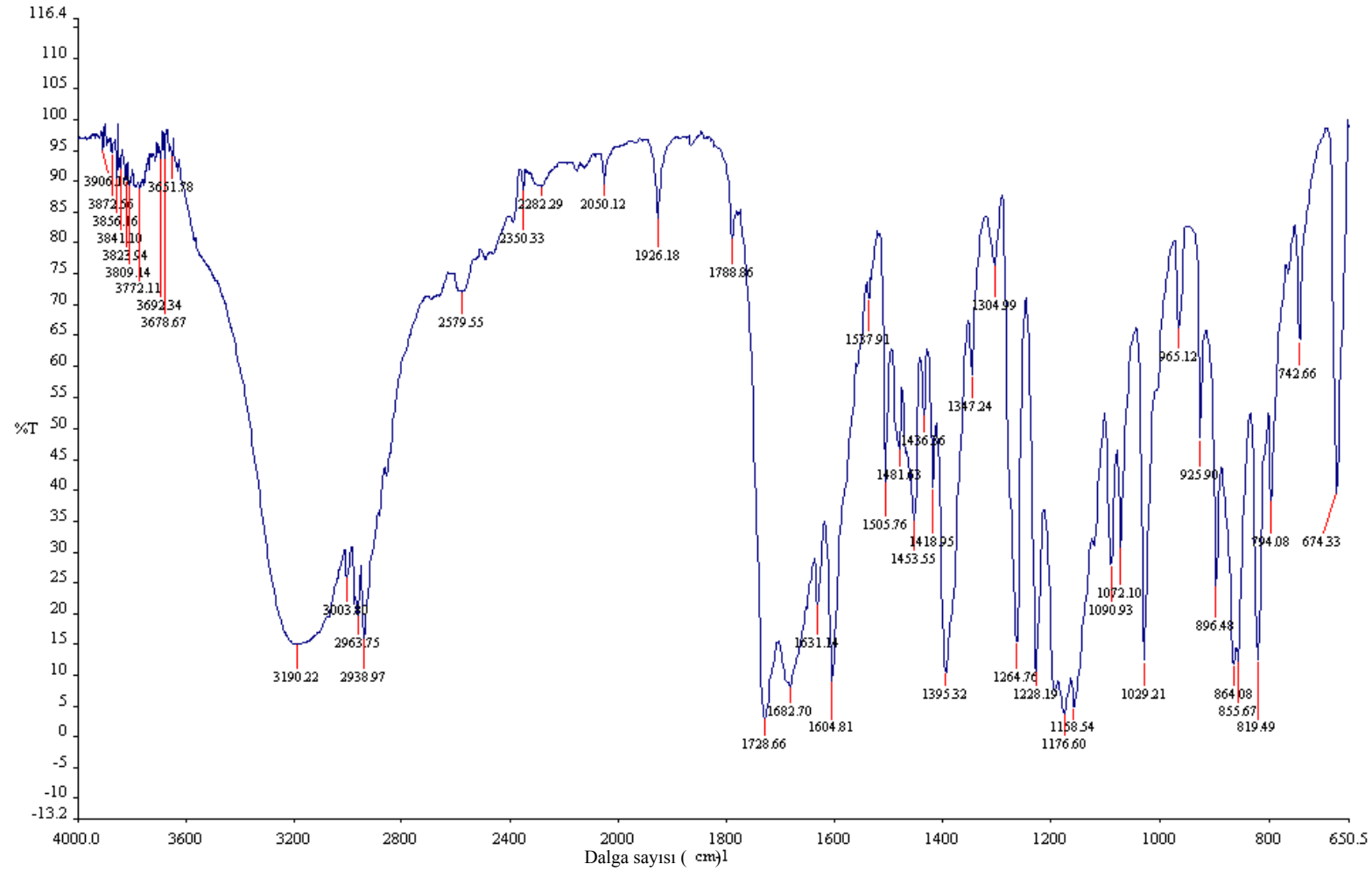
4.1.1. Naproksen'in FTIR Spektrumu

Naproksen'in IR spektrumu, %1 oranında madde içeren KBr diskleri kullanılarak, Perkin – Elmer Spectrum BX FT-IR spektrofotometresinde ve 600-4000 cm^{-1} dalga sayıları arasında kaydedilmiştir.

Şekil 4.1'de gösterildiği üzere, FT-IR spektrumunda aşağıda belirtilen karakteristik pikler gözlenmektedir:

- 3650-2700 cm^{-1} 'de karboksilik asit grubuna bağlı genişlemiş O-H gerilim bantları
- 3000-2850 cm^{-1} 'de kuvvetli alifatik C-H gerilim bantları
- 1760-1690 cm^{-1} 'de karbonil grubuna ait karakteristik C=O gerilim bantları
- 1600-1500 cm^{-1} 'de aromatik halkaya ait C=C rezonans çifte bağ gerilim bantları
- 1300-1000 cm^{-1} 'de ester grubuna ait kuvvetli C-O gerilim bantları

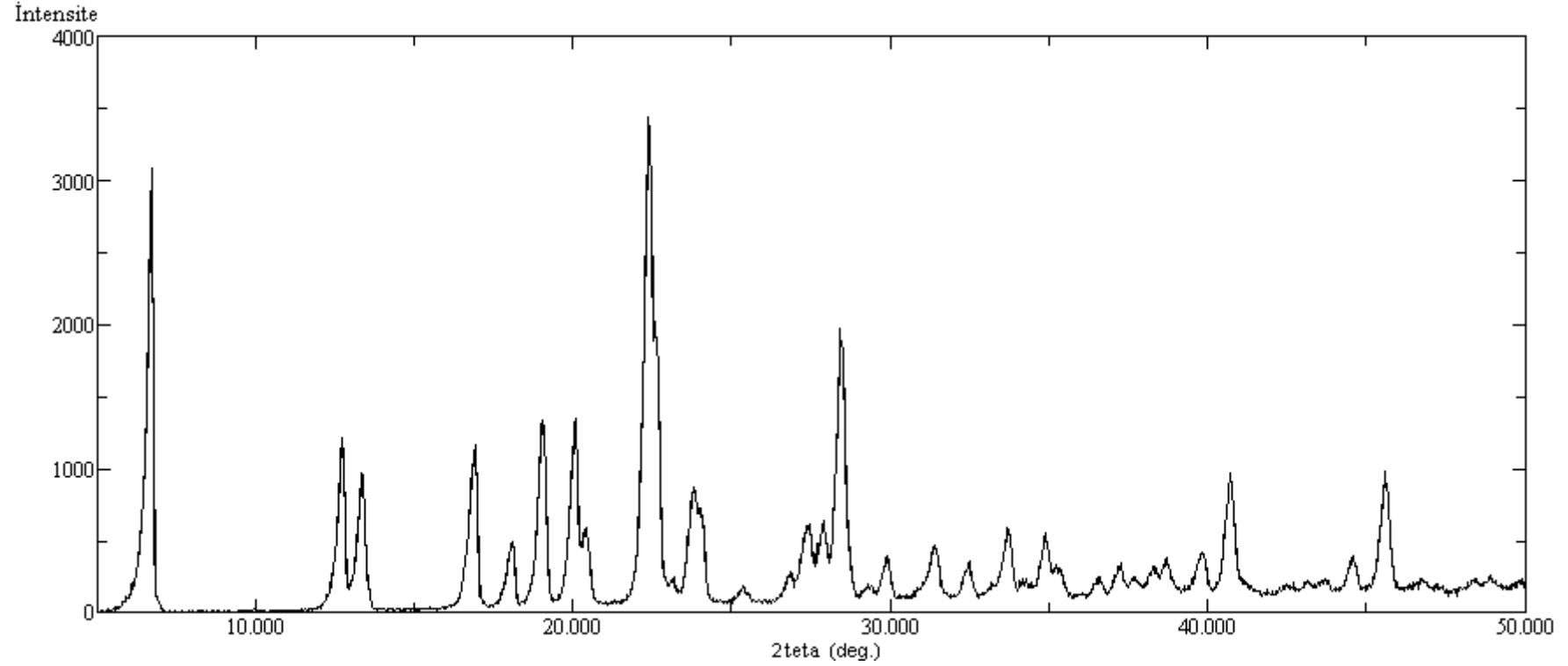
Bu bulgular literatür (3, 84) ile uyum içerisindedir.



Şekil 4.1. Naproksenin FTIR spektrumu

4.1.2. Naproksen'in X – Işını Kırınımı Analizi

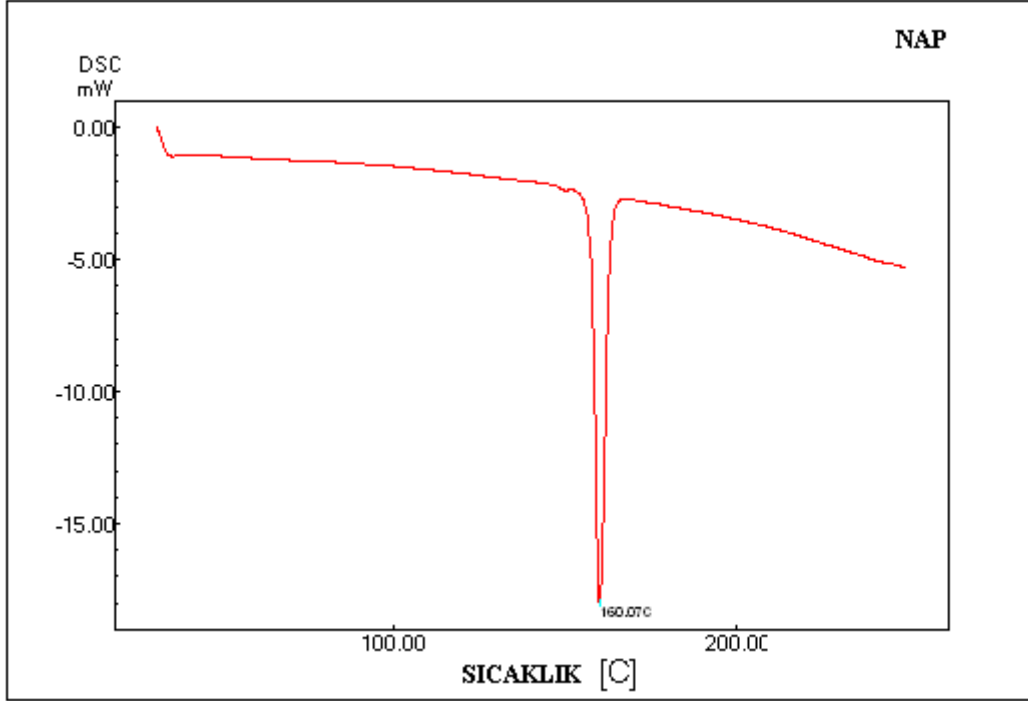
Naproksenin X – ışını kristalogramı Şekil 4.2'de verilmiştir. Bu bulgular naproksenin kristal yapısının değerlendirilmesinin yanı sıra hazırlanan katı dispersiyonların karşılaştırılmasında ve karakterizasyonunda da kullanılacaktır.



Şekil 4.2. Naproksenin x ışını kristalogramı

4.1.3. Naproksen'in Diferansiyel Taramalı Kalorimetrik Analizi

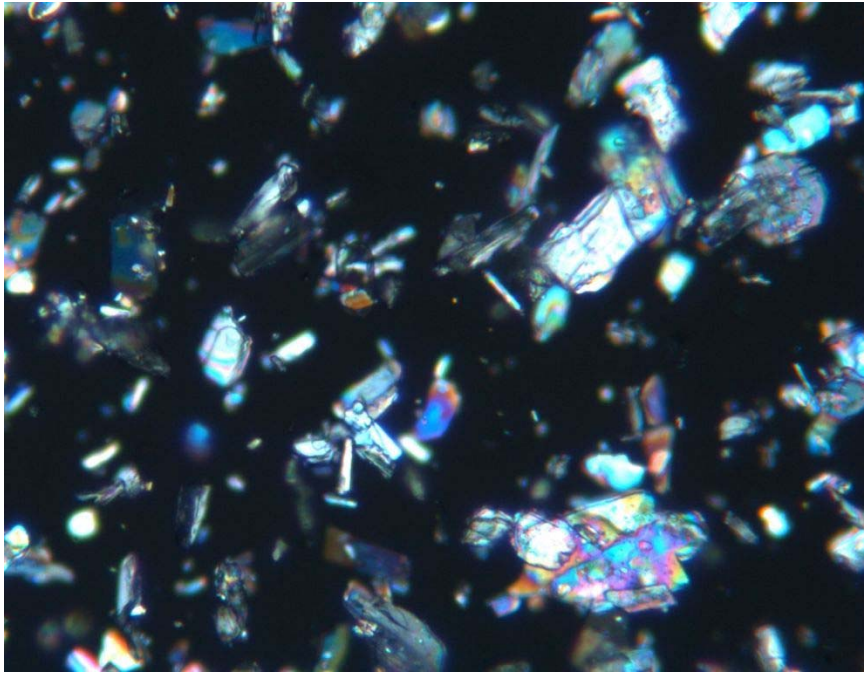
Diferansiyel taramalı kalorimetrik analiz, Bölüm 3'te açıklandığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Elde edilen naproksene ait DSC termogramı Şekil 4.3'de verilmiştir. 160°C'de elde edilen endotermik pik naproksenin erime derecesi ile ilgilidir.



Şekil 4.3. Naproksenin DSC termogramı

4.1.4. Naproksenin Polarize Işık Mikroskobu Analizi

Naproksenin silikon yağında hazırlanmış dispersiyonununun 10x, 40x ve 63x'lik büyütmelerde görüntüleri çekilmiş, 40x ve 63x büyütmede çok ufak bir alan görülebildiğinden formülasyonlar arasında karşılaştırma yapılabilmesi açısından 10x büyütme standart alınmış ve naproksen için Şekil 4.4'te verilmiştir.



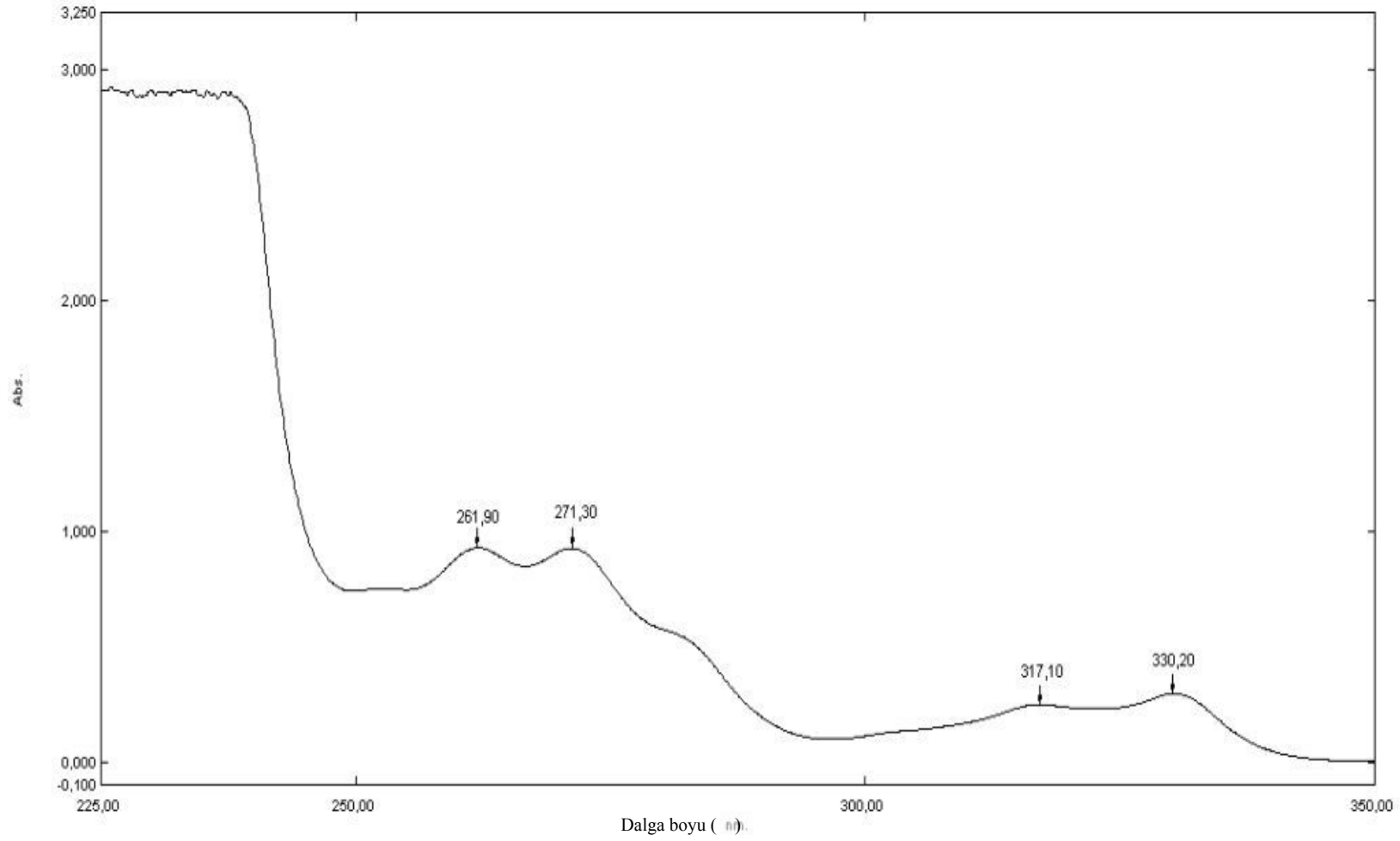
Şekil 4.4. Naproksenin 10x büyütmedeki polarize ışık mikroskobu görüntüsü

4.1.5. Naproksen'in Erime Derecesi Tayini

Yapılan analiz sonucu, naproksenin erimeye başladığı sıcaklık ile erimenin tamamlandığı sıcaklık aralığı 156 – 157°C olarak kaydedilmiştir. Bu bulgular literatür ile uyum içindedir (3).

4.1.6. Naproksen'in UV Spektrumu

Çözünme hızı testinde kullanılan ortam olan pH 6.8 fosfat tamponunda Naproksenin 225 – 350 nm arasında, 40µg/mL konsantrasyondaki çözeltisinin UV spektrumu Şekil 4.5'de verilmiştir. Bu bulgular literatür ile uyum içindedir (3).



Şekil 4.5. Naproksenin UV Spektrumu

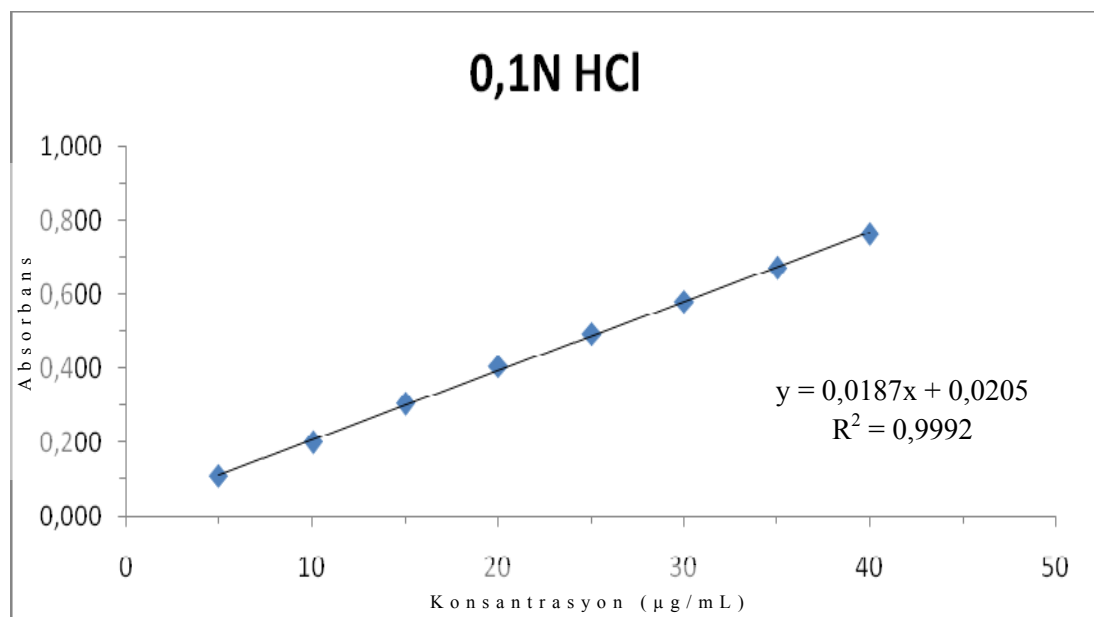
4.2. Naproksenin Spektrofotometrik Miktar Tayini

Naproksenin kantitatif analizi için maddenin UV spektrumunda elde edilen piklerden 271,3nm'de görülen pik seçilmiştir (Şekil 4.5). Dalga boyu seçimi yapılırken formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddelerle girişim yapmadığı dalga boylarından biri olmasına dikkat edilmiştir.

4.2.1. Kalibrasyon Doğru Denklemine Ait Bulgular

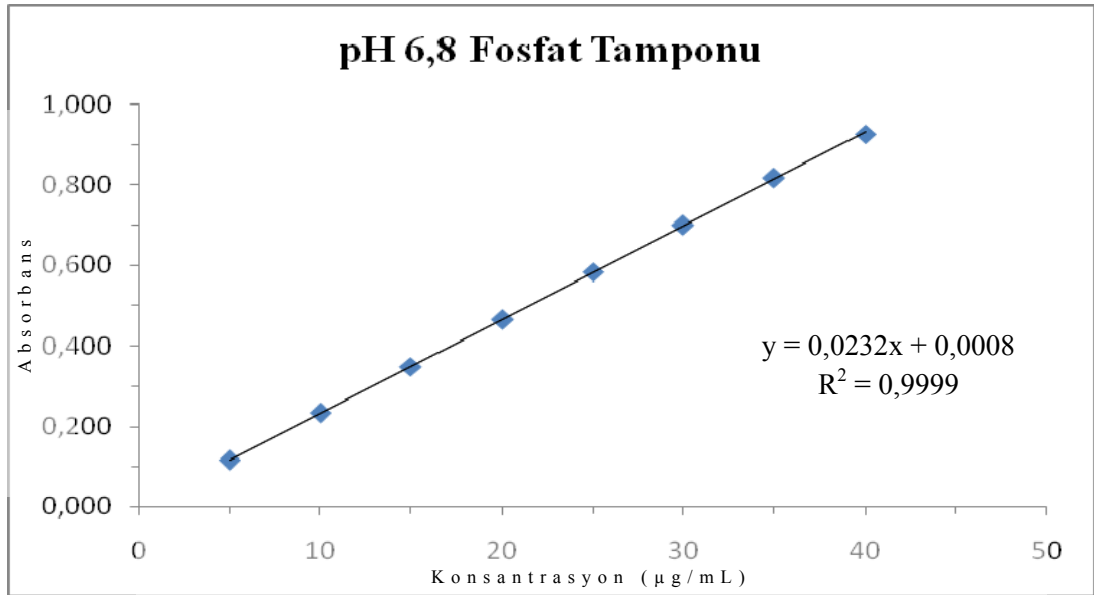
Naproksenin çözünme hızı deneyinde kullanılan iki farklı ortamda kalibrasyon doğrusu hazırlanmıştır.

Naproksenin 0,1N HCl kullanılarak kalibrasyon doğrusunu oluşturmak için 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 µg/mL olmak üzere 8 farklı konsantrasyonda ölçüm yapılmıştır. Her sonuç 6 ölçümün ortalaması olarak alınmıştır. Naproksenin 0,1N HCl içerisinde çözünme problemi olduğu için 0,1N HCl çözeltisinin içerisine %0,1 (a/h) sodyum dodesil sülfat ilave edilmiştir. Elde edilen kalibrasyon doğrusu (konsantrasyona karşı absorbans grafiği) Şekil 4.6'da verilmiştir. Eğim ve intersept hesaplamak için regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar Şekil 4.6'da görülmektedir.



Şekil 4.6. Naproksenin 0,1N HCl'de çizilen kalibrasyon doğrusu ve hesaplanan kalibrasyon doğru denklemi (n=6)

Barsak ortamını yansıtabilme amacıyla çözünme hızı çalışmaları ayrıca pH 6,8 fosfat tamponunda da çalışılmıştır. pH 6,8 fosfat tamponu kullanılarak hazırlanan kalibrasyon doğrusu için naproksenin 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 µg/mL olmak üzere 8 farklı konsantrasyonu kullanılmıştır. pH 6,8 fosfat tamponu çözünme hızı deneyinde belirtildiği şekilde hazırlanmıştır. Elde edilen kalibrasyon doğrusu (konsantrasyona karşı absorbans grafiği) Şekil 4.7’de verilmiştir.



Şekil 4.7. Naproksenin pH 6,8 fosfat tamponunda hazırlanan kalibrasyon doğrusu ve kalibrasyon doğru denklemi

4.2.2. Analitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular

Naproksenin spektrofotometrik miktar tayininin validasyonu amacı ile, validasyon parametrelerinden; doğrusallık, kesinlik (tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik ve günler arası farklılık), analiz süresince stabilite, gözlenebilirlik sınırı (LOD) ve alt tayin sınırı (LOQ) incelenmiştir.

4.2.2.1. Doğrusallık

Bölüm 3’te açıklandığı şekilde, naproksenin 0,1N HCl çözeltisinde hazırlanan farklı konsantrasyondaki çözeltielerinden hareketle oluşturulan kalibrasyon doğrusuna

ait regresyon katsayısı (r^2) 0,9992 olarak saptanmıştır (Bkz. Şekil 4.6). Aynı şekilde naproksenin pH 6,8 fosfat tamponu ile hazırlanan farklı konsantrasyondaki çözeltilerinden hareketle oluşturulan kalibrasyon doğrusuna ait regresyon katsayısı (r^2) 0,9999 olarak hesaplanmıştır (Bkz. Şekil 4.7). Regresyon katsayısı değerinin 1'e çok yakın çıkması, naproksen kalibrasyon doğrusunu oluşturan noktaların doğrusal olduğunun bir göstergesidir.

4.2.2.2. Kesinlik

Kesinlik tayini için tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik ve günler arası farklılık olmak üzere üç parametre incelenmiştir.

Tekrar Edilebilirlik

0,1N HCl ve pH 6,8 fosfat tamponunda naproksenin 25 µg/mL konsantrasyonda hazırlanan çözeltilerinin, 6 kez ardı ardına UV analizi ile naproksen miktarları (µg/mL) saptanarak, $\bar{X} \pm SS$ ve VK değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.1'de sunulmuştur. Hesaplanan % varyasyon katsayısının her iki ortamda da % 2'den küçük olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.1. Naproksen miktar tayin yönteminin validasyon çalışmasında tekrar edilebilirlik sonuçları

	Numune	Miktar (µg/mL)	Ortalama ± Standart Sapma	Varyasyon Katsayısı (%)
0,1N HCl	1	25,094	25,138 ± 0,040	0,160
	2	25,147		
	3	25,094		
	4	25,094		
	5	25,147		
	6	25,201		
pH 6,8 fosfat tamponu	1	25,010	25,025 ± 0,022	0,089
	2	25,010		
	3	25,010		
	4	25,053		
	5	25,010		
	6	25,053		

Tekrar Elde Edilebilirlik

Naproksenin 25 µg/mL konsantrasyonda 6 kez, ayrı ayrı hazırlanan çözeltilerinin, UV analizi ile kalibrasyon doğrusundan hareketle naproksen miktarları (µg/mL) saptanarak, $\bar{X} \pm SS$ ve VK değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.2’de verilmiştir. Hesaplanan VK’nın % 2’den küçük olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.2. Naproksen miktar tayin yönteminin validasyon çalışmasında tekrar elde edilebilirlik sonuçları

	Numune	Miktar (µg/mL)	Ortalama ± Standart Sapma	Varyasyon Katsayısı (%)
0,1N HCl	1	25,362	25,351 ± 0,254	1,001
	2	25,683		
	3	25,629		
	4	25,094		
	5	25,201		
	6	25,138		
pH 6,8 fosfat tamponu	1	25,010	25,075 ± 0,078	0,311
	2	25,025		
	3	25,010		
	4	25,096		
	5	25,211		
	6	25,096		

Günler Arası Farklılık

Validasyon yönteminin bu aşaması için, 10, 25 ve 40 µg/mL konsantrasyonda 3 gün ardı ardına hazırlanan naproksen çözeltilerin UV analizi ile naproksen miktarları (µg/mL) saptanarak, $X \pm SS$ ve VK değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar Tablo 4.3’te verilmiştir. Hesaplanan VK’nın % 2’den küçük olduğu bulunmuştur.

Tablo 4.3. Naproksen miktar tayin yönteminin validasyon çalışmasında günler arası farklılık sonuçları

Kons. (µg/mL)		Günler	Miktar (µg/mL) (n=6)	Ortalama ± Standart Sapma	Varyasyon Katsayısı (%)
10	0,1N HCl	1	9,605	9,611 ± 0,081	0,838
		2	9,695		
		3	9,534		
	pH 6,8 fosfat tamponu	1	10,007	10,039 ± 0,42	0,419
		2	10,086		
		3	10,022		
25	0,1N HCl	1	25,353	25,356 ± 0,058	0,229
		2	25,415		
		3	25,299		
	pH 6,8 fosfat tamponu	1	25,075	25,096 ± 0,019	0,076
		2	25,104		
		3	25,111		
40	0,1N HCl	1	39,707	39,749 ± 0,156	0,392
		2	39,921		
		3	39,618		
	pH 6,8 fosfat tamponu	1	39,820	39,937 ± 0,235	0,587
		2	40,207		
		3	39,784		

4.2.2.3. Analiz süresince stabilite

Kalibrasyon doğrularının 10, 25 ve 40 μ g/mL konsantrasyonları için yapılan analiz süresince stabilite çalışmaları sonucunda her iki ortamda da etkin maddenin analiz süresince stabilite sorunu olmadığı wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ile kanıtlanmıştır (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Analiz süresince stabilite çalışması wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi sonuçları

Karşılaştırma yapılan gruplar	Z değeri	Anlamlılık
0,1N HCl	-2,647	0,008
pH 6,8 fosfat tamponu	-2,670	0,008

Tablo 4.4'te de görüldüğü gibi yeni hazırlanmış kalibrasyon serileri ile deney süresince deney koşullarında bekletilen kalibrasyon serileri arasındaki farkın anlamlılığı her iki ortamda da yanılma düzeyi olan 0,05'ten küçük bulunmuştur.

Ayrıca formülasyonlarda kullanılacak maddelerin miktar tayini üzerinde etki yapıp yapmadığını belirlemek için, kullanılması olası en yüksek konsantrasyonda olacak şekilde, 25 μ g/mL konsantrasyondaki naproksen çözeltisine ilave edilerek girişim olup olmadığı incelenmiş ve herhangi bir girişim saptanmamıştır.

4.2.2.4. Gözlenebilirlik Sınırı (Limit of Detection - LOD) ve Alt Tayin Sınırı (Limit of Quantification - LOQ) Değerlerinin Saptanması

UV analizinde 0,1 – 0,9 absorbans değerleri alt ve üst sınırlar kabul edilerek seçilen dalga boyunda LOD ve LOQ değerlerinin hesaplanmasında kullanılmıştır. Kalibrasyondaki minimum konsantrasyon değeri olarak yaklaşık 0,1 absorbans gösteren konsantrasyon değeri olduğu için 5 μ g/mL olarak belirlenmiştir.

4.3. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

Formülasyonları karakterize edebilmek ve özelliklerini açıklayabilmek için FTIR spektrumları, x-ışını kırınımları, diferansiyel taramalı kalorimetrik analizleri, polarize ışık mikroskobu analizleri çalışılmıştır.

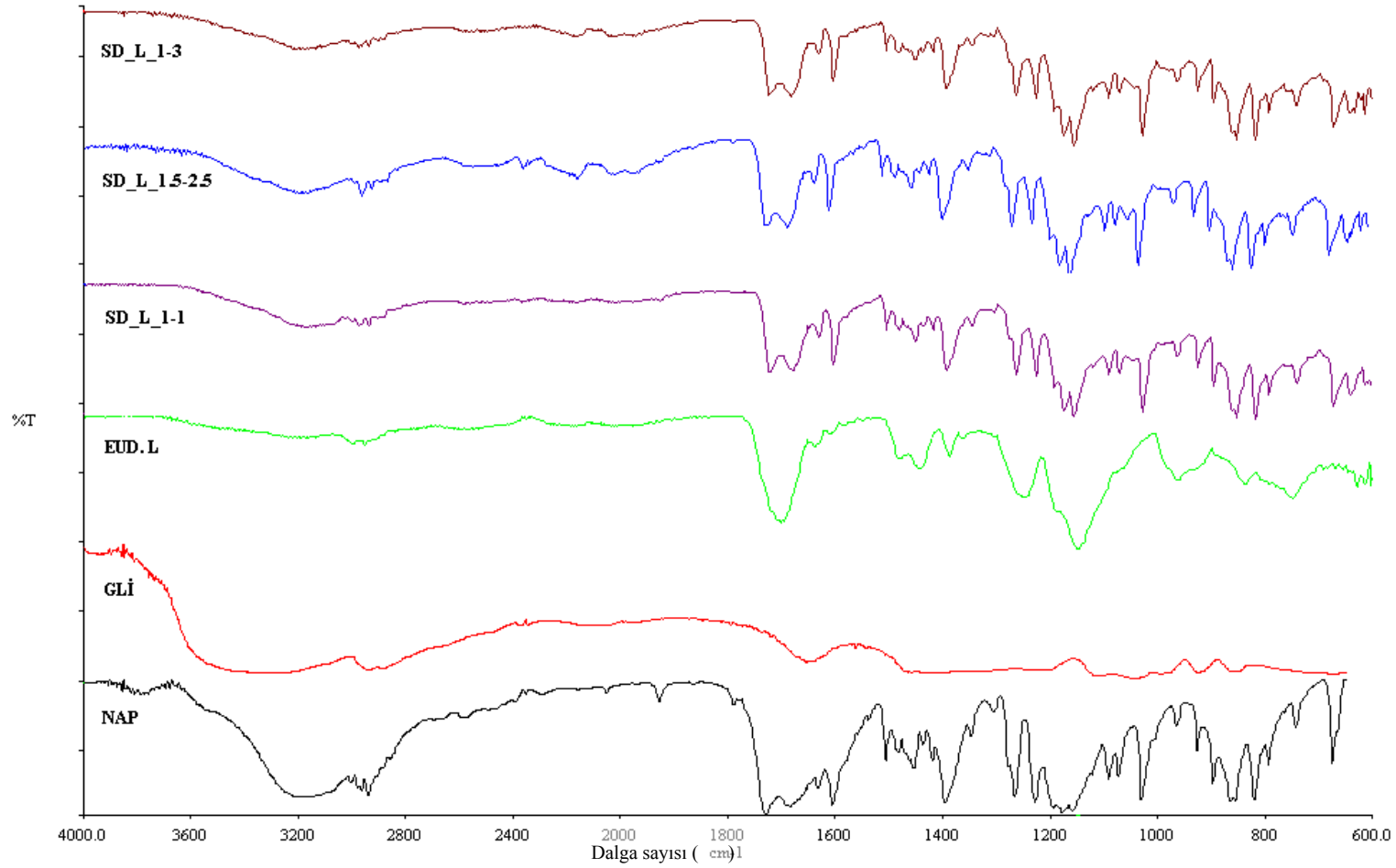
4.3.1. Formülasyonların FTIR Spektrumları

Bölüm 3'te açıklanan yöntem ile hazırlanan naproksen'in katı dispersiyonlarının FT-IR spektrumları, Perkin – Elmer Spectrum BX FT-IR spektrofotometresinde ve 600-4000 cm^{-1} dalga sayıları arasında kaydedilmiştir.

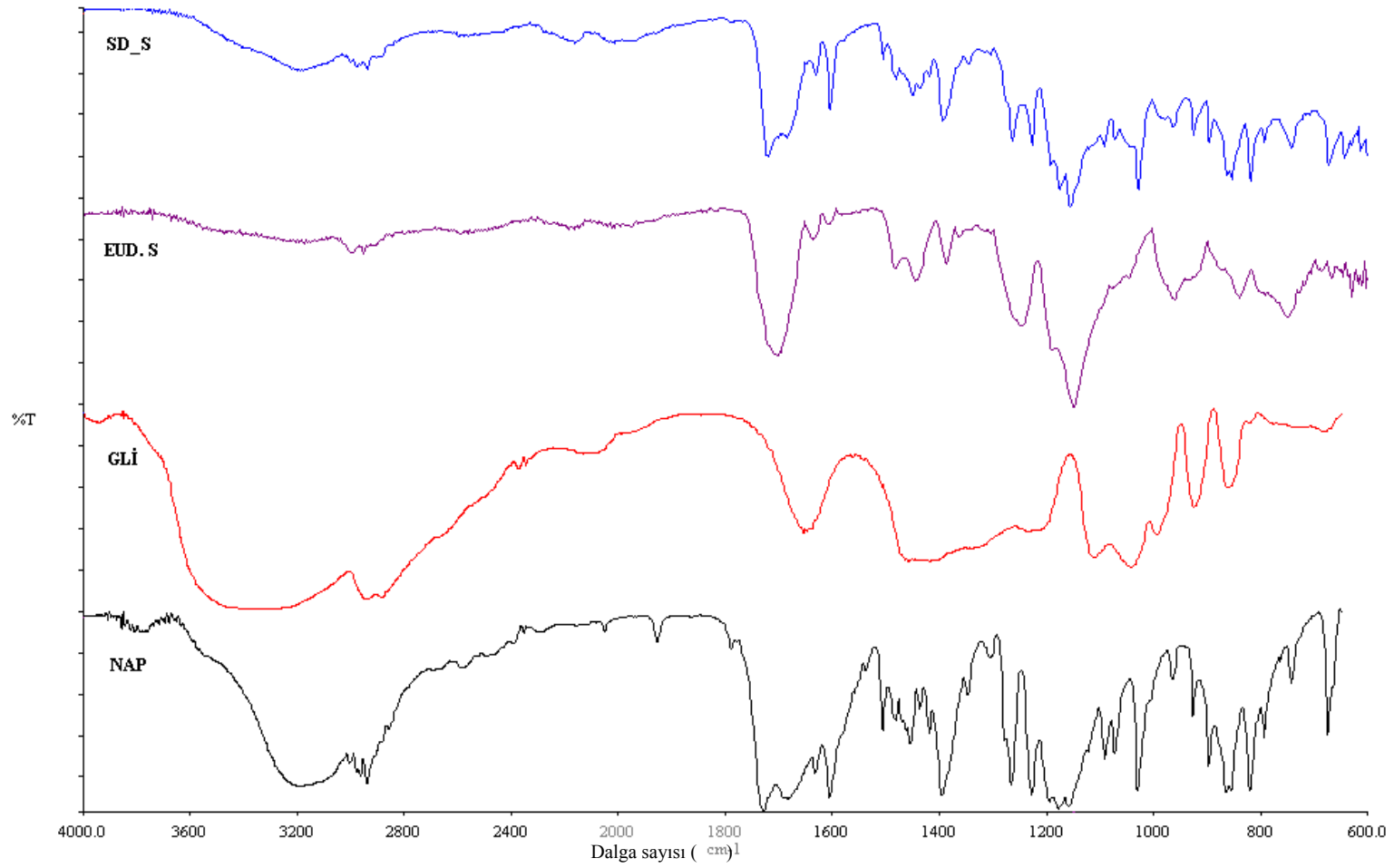
Bu analiz, üretilen katı dispersiyonların içerdiği naproksenin yapısını koruyup korumadığının tayini için yapılmıştır.

Şekil 4.8'de gösterildiği üzere, formülasyonların FT-IR spektrumlarında da naproksen molekülüne ait aşağıda belirtilen karakteristik pikler gözlenmektedir:

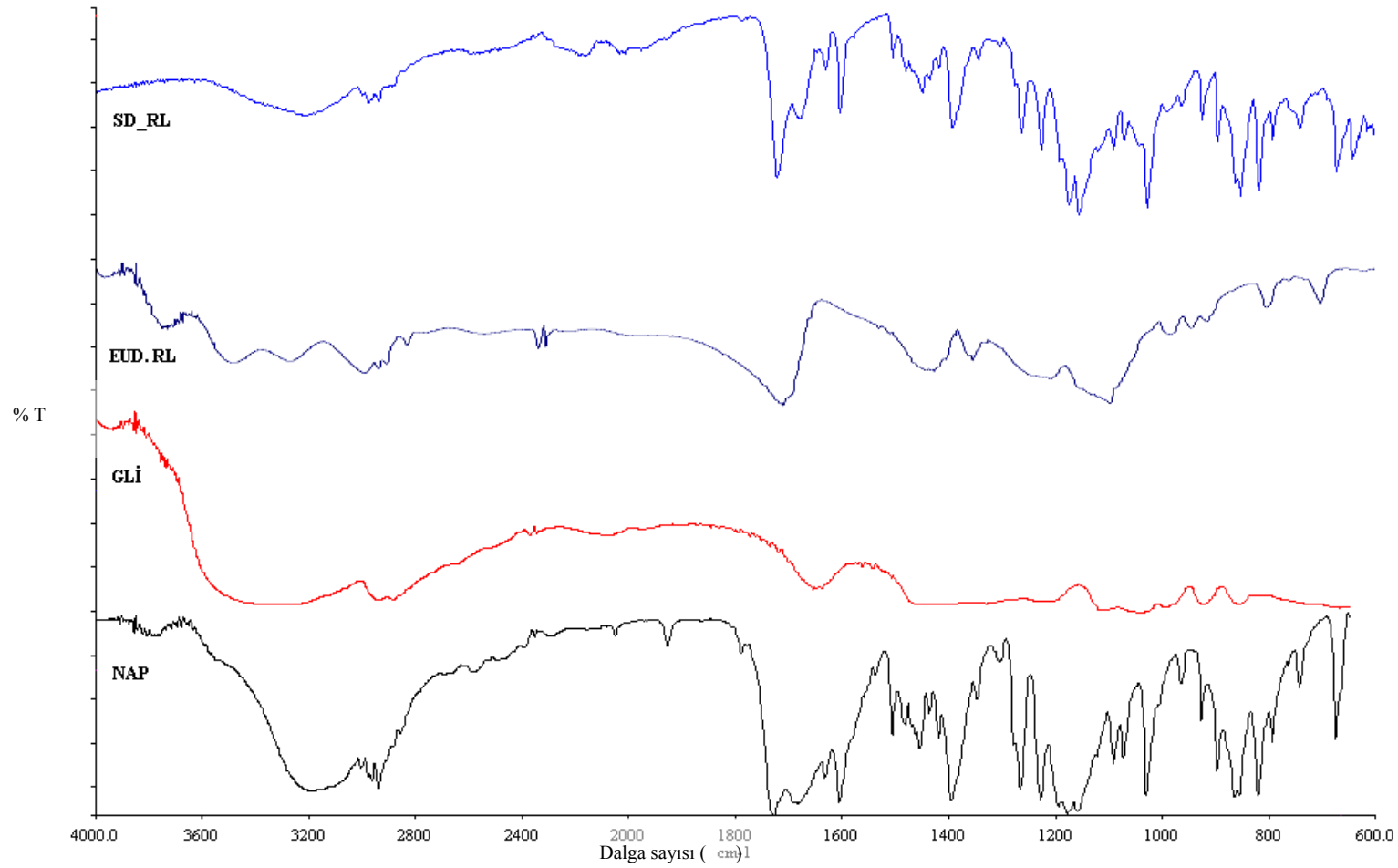
- 3650-2700 cm^{-1} 'de karboksilik asit grubuna bağlı genişlemiş O-H gerilim bantları
- 3000-2850 cm^{-1} 'de kuvvetli alifatik C-H gerilim bantları
- 1760-1690 cm^{-1} 'de karbonil grubuna ait karakteristik C=O gerilim bantları
- 1600-1500 cm^{-1} 'de aromatik halkaya ait C=C rezonans çifte bağ gerilim bantları
- 1300-1000 cm^{-1} 'de ester grubuna ait kuvvetli C-O gerilim bantları



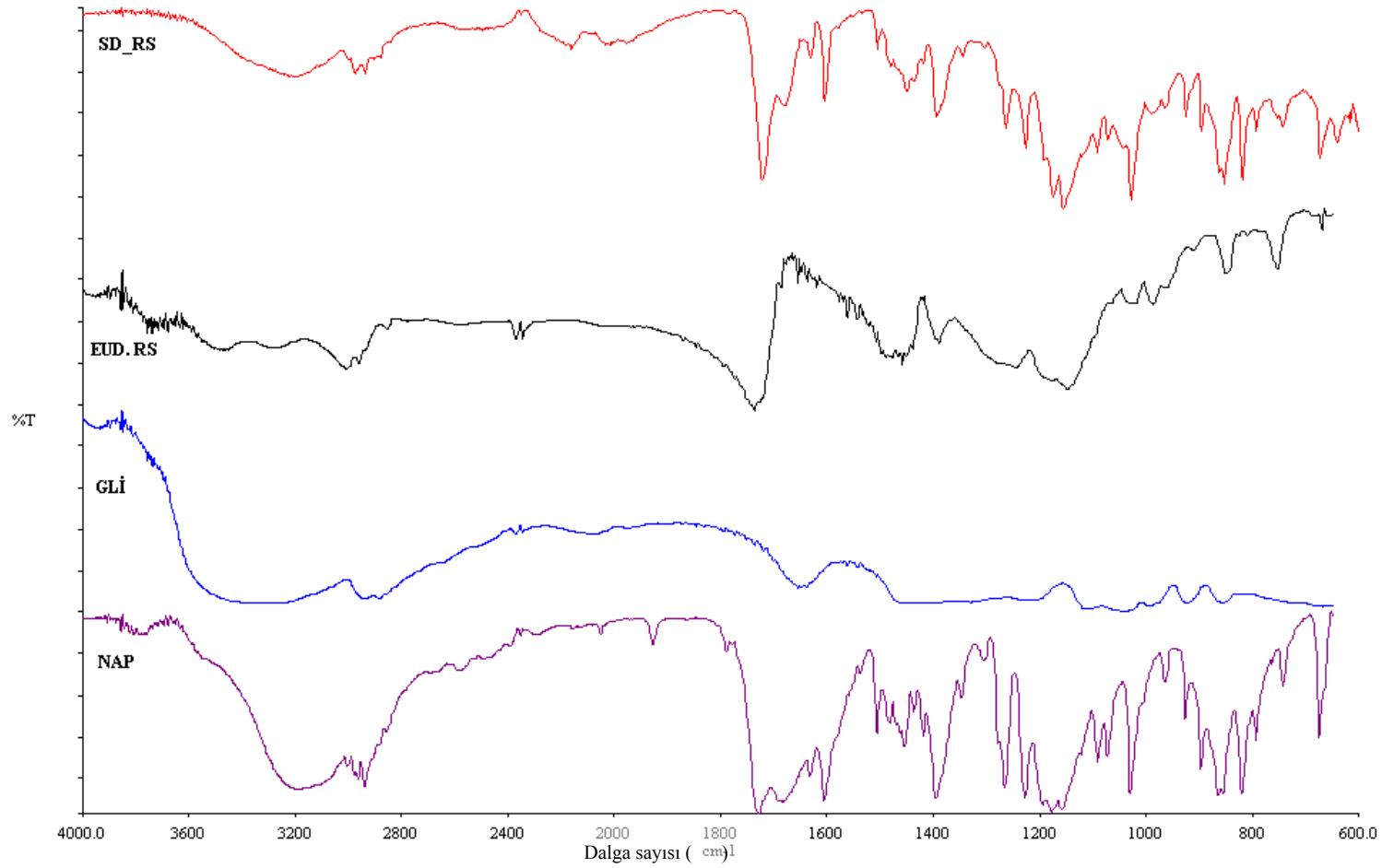
Şekil 4.8. Farklı oranlarda Eudragit L içeren katı dispersiyonların Eudragit[®] L, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)



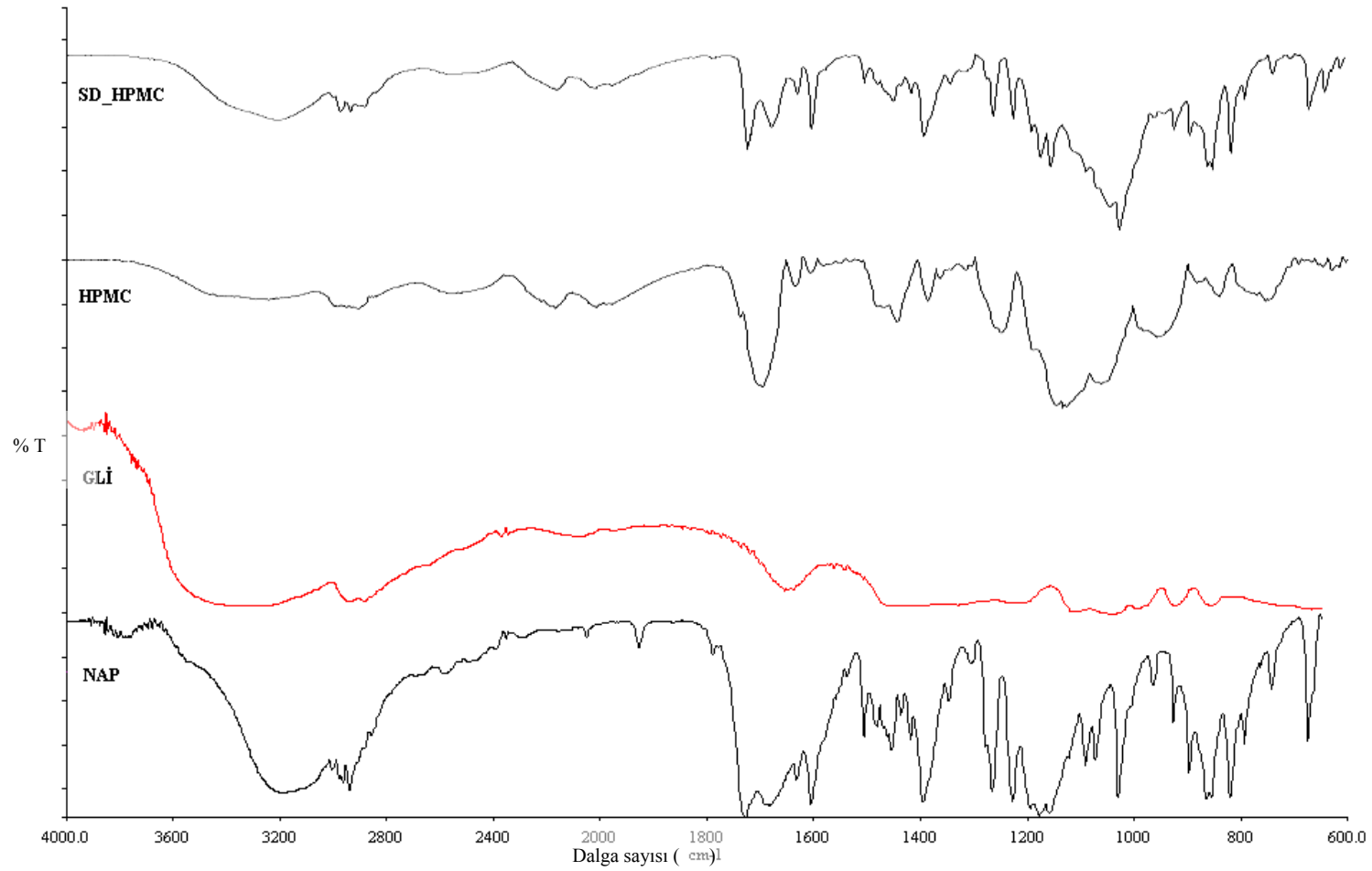
Şekil 4.9. Eudragit[®] S (1:3) içeren katı dispersiyonun, Eudragit[®] S, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)



Şekil 4.10. Eudragit[®] RL (1:3) içeren katı dispersiyonun, Eudragit[®] RL, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)



Şekil 4.11. Eudragit[®] RS (1:3) içeren katı dispersiyonun, Eudragit[®] RS, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)



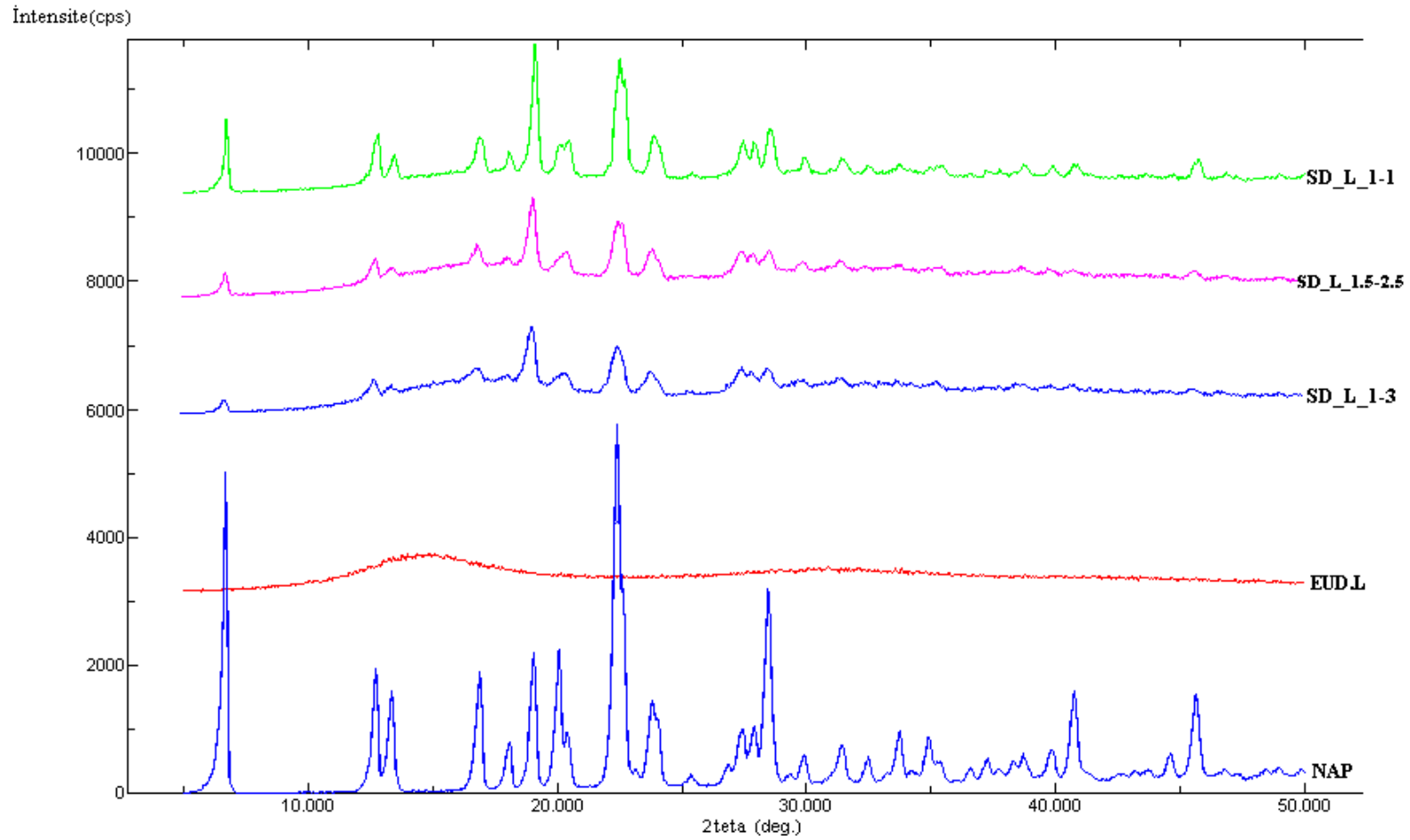
Şekil 4.12. HPMC (1:3) içeren katı dispersiyonun, HPMC, gliserin ve naproksen ile karşılaştırmalı FTIR spektrumları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

4.3.2. Formülasyonların X – Işını Kırınımı Analizleri

Formülasyonların X – ışını kırınımı analizleri Ultima X-ray Diffractometer x-ışını kırınımı cihazı kullanılarak 40kV voltajda, 0,02°/dk tarama hızında, 2 θ : 5 - 50° arası taranarak gerçekleştirilmiştir.

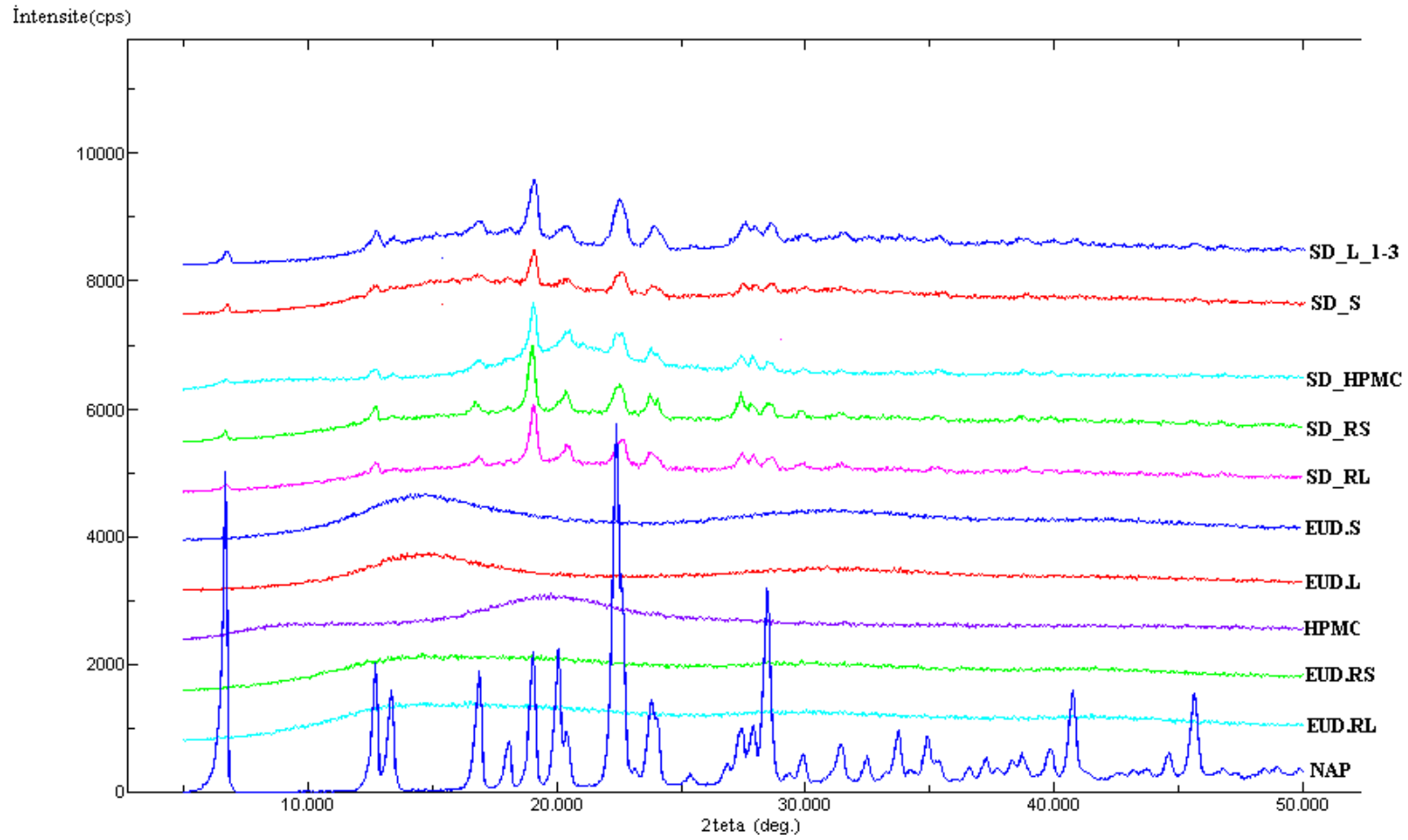
Bu analiz, katı dispersiyon formülasyonlarında etkin maddenin kristal formunun bulunup bulunmadığının veya kristal yapıda azalma olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla yapılmıştır.

Bu amaçla hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarından ilaç:polimer oranı (1:3) olan, farklı polimer içeren formülasyonlar ve farklı oranlarda Eudragit® L içeren (1:1, 1.5:2.5, 1:3) katı dispersiyonların kristalogramları içerdikleri polimerler ve etkin maddenin kristalogramlarını da içerecek şekilde karşılaştırmalı olarak Şekil 4.13 ve Şekil 4.14’de verilmiştir.



Şekil 4.13. Naproksenin ve farklı oranlarda polimer içeren Eudragit[®] L katı dispersiyonlarının x-ışını kristalogramları

(Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

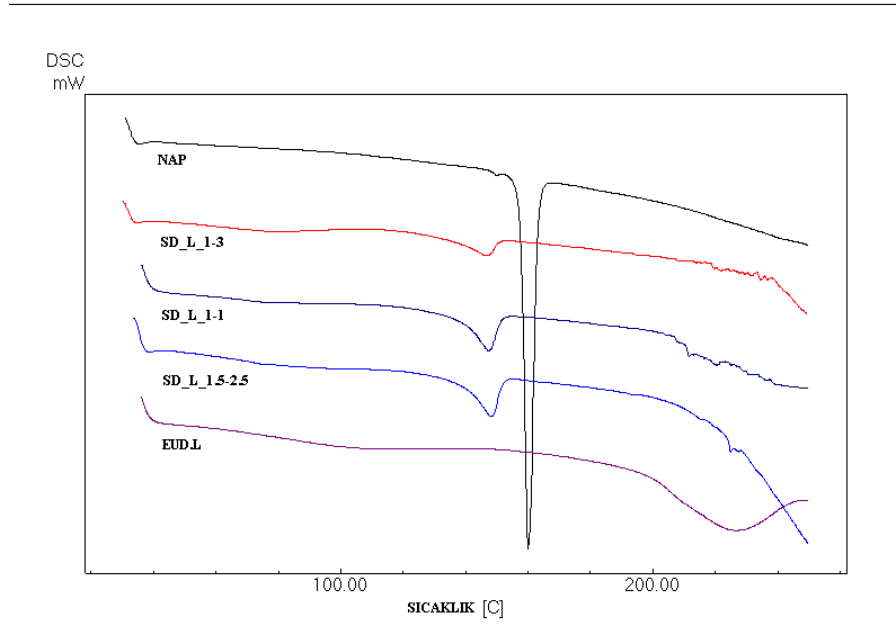


Şekil 4.14. Naproksenin ve ilaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde farklı polimer türleri içeren katı dispersiyonların x-ışını kristalogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

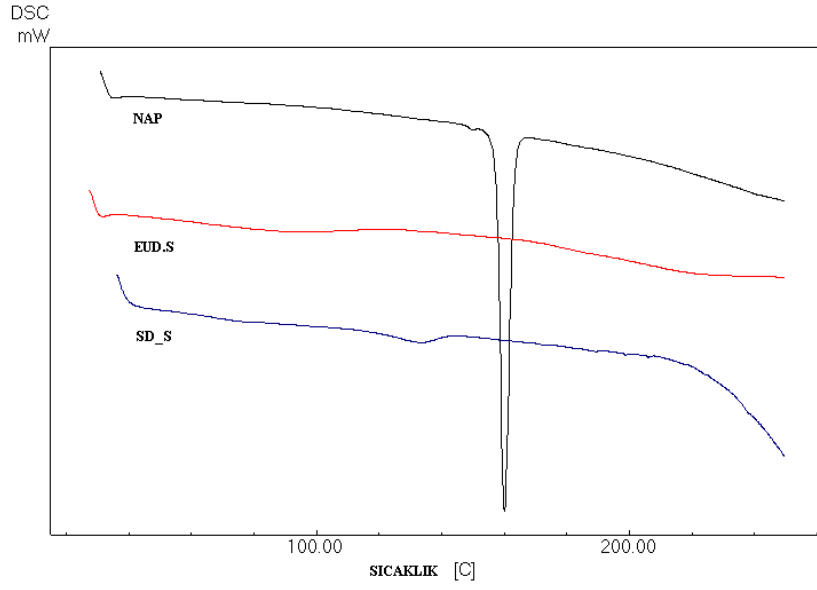
4.3.3. Formülasyonların Diferansiyel Taramalı Kalorimetrik Analizi

Formülasyonların diferansiyel taramalı kalorimetrik analizleri Bölüm 3'te belirtildiği şekilde gerçekleştirilmiştir.

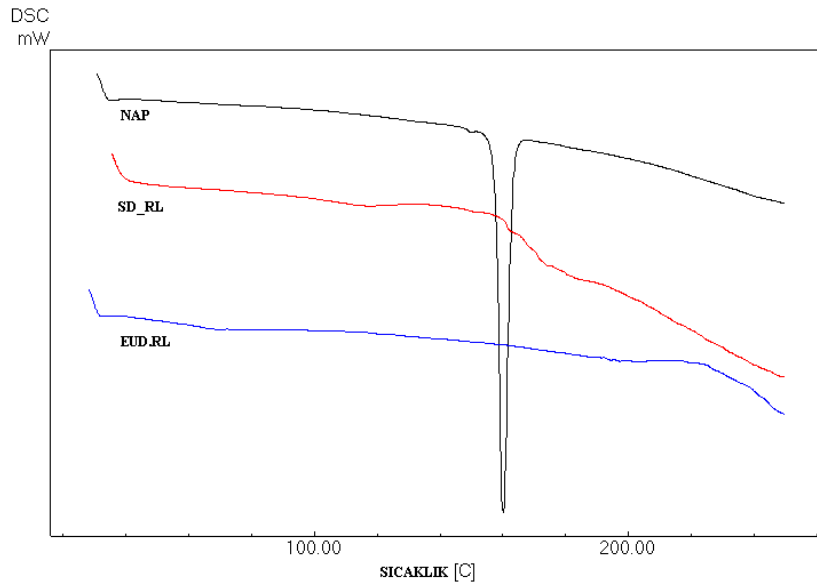
Bu analizler katı dispersiyon formülasyonlarındaki bileşenlerin birbiri üzerine termal etkisinin incelenmesi amacıyla yapıldığından, hazırlanan katı dispersiyonların termogramları naproksen ve içerdikleri polimerlerle karşılaştırılmıştır. Eudragit® L ile hazırlanan formülasyonlar Şekil 4.15'te, Eudragit® S ile hazırlanan formülasyonlar Şekil 4.16'da, Eudragit® RL ile hazırlanan formülasyonlar Şekil 4.17'de, Eudragit® RS ile hazırlanan formülasyonlar Şekil 4.18'de ve HPMC ile hazırlanan formülasyonlar Şekil 4.19'da karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Ayrıca ilaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde hazırlanan formülasyonların termogramları da naproksenin termogramıyla birlikte grafiklenmiştir (Şekil 4.20).



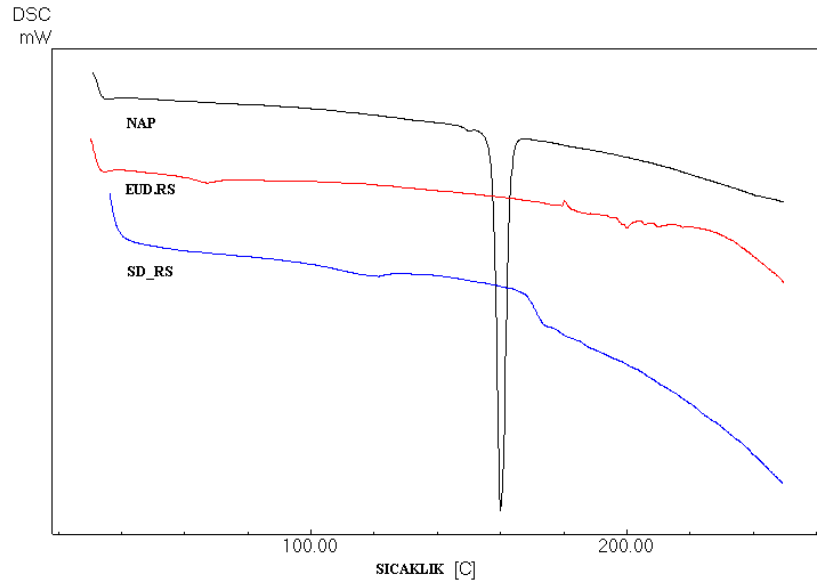
Şekil 4.15. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonların naproksen ve Eudragit® L ile karşılaştırmalı DSC termogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)



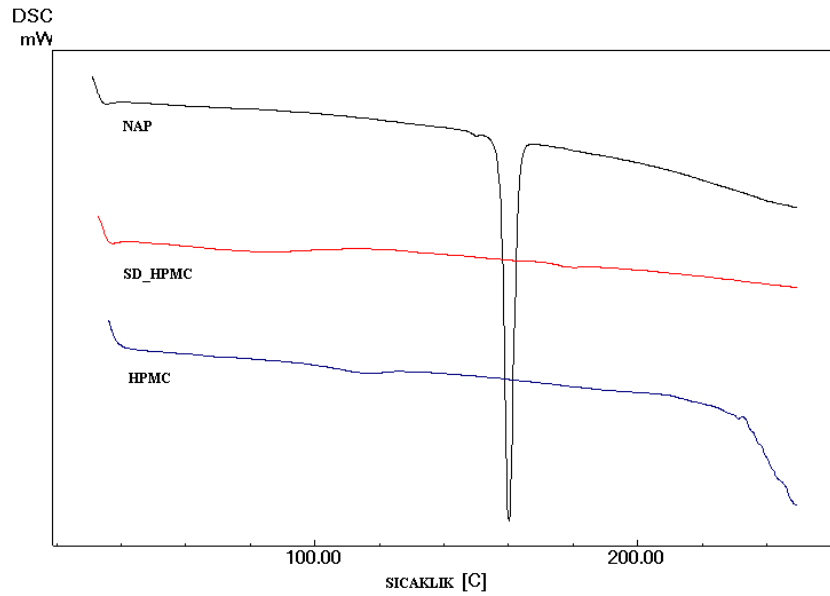
Şekil 4.16. Eudragit[®] S içeren formülasyonun, Eudragit[®] S ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)



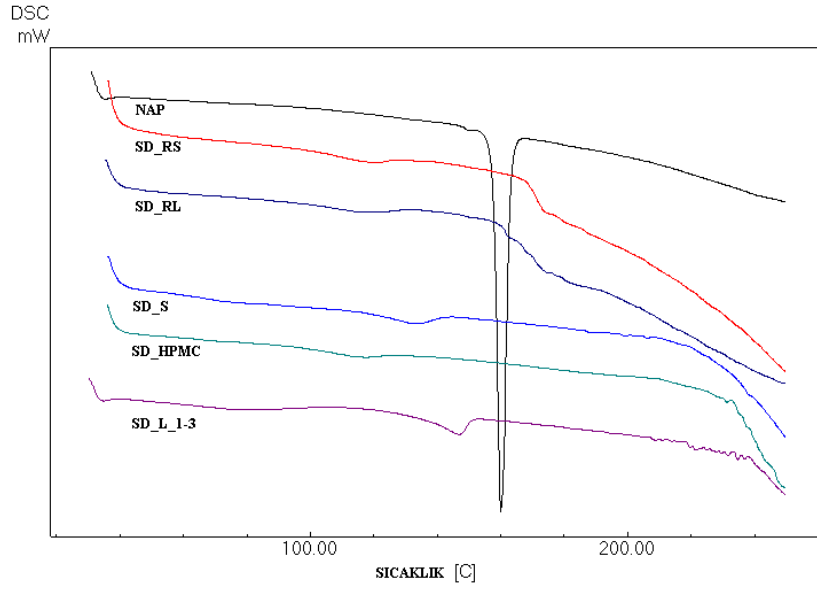
Şekil 4.17. Eudragit[®] RL içeren formülasyonun, Eudragit[®] RL ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)



Şekil 4.18. Eudragit[®] RS içeren formülasyonun, Eudragit[®] RS ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)



Şekil 4.19. HPMC içeren formülasyonun, HPMC ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

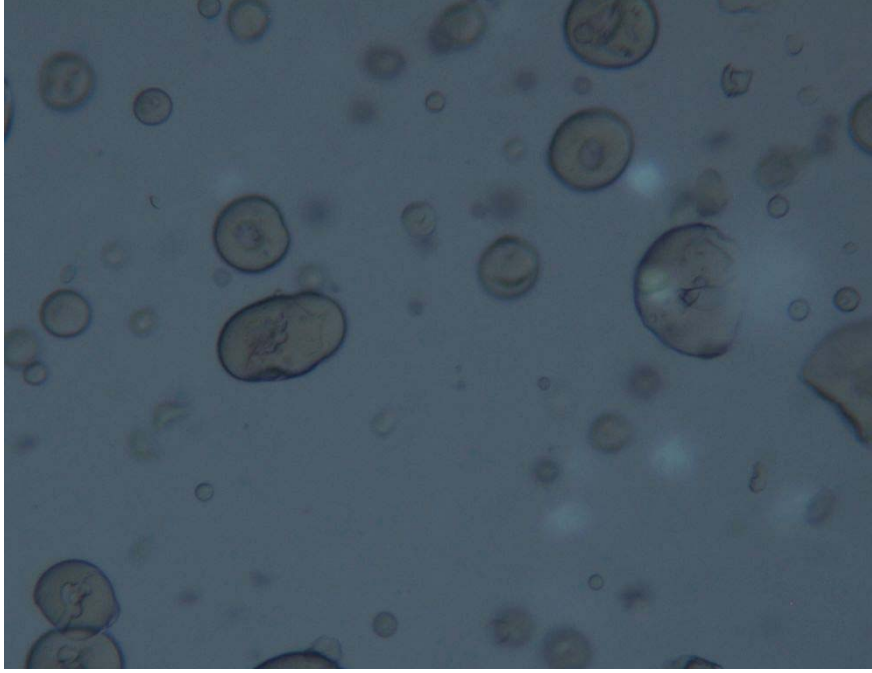


Şekil 4.20. Farklı polimerlerle hazırlanmış formülasyonların ve naproksen ile karşılaştırmalı DSC termogramları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

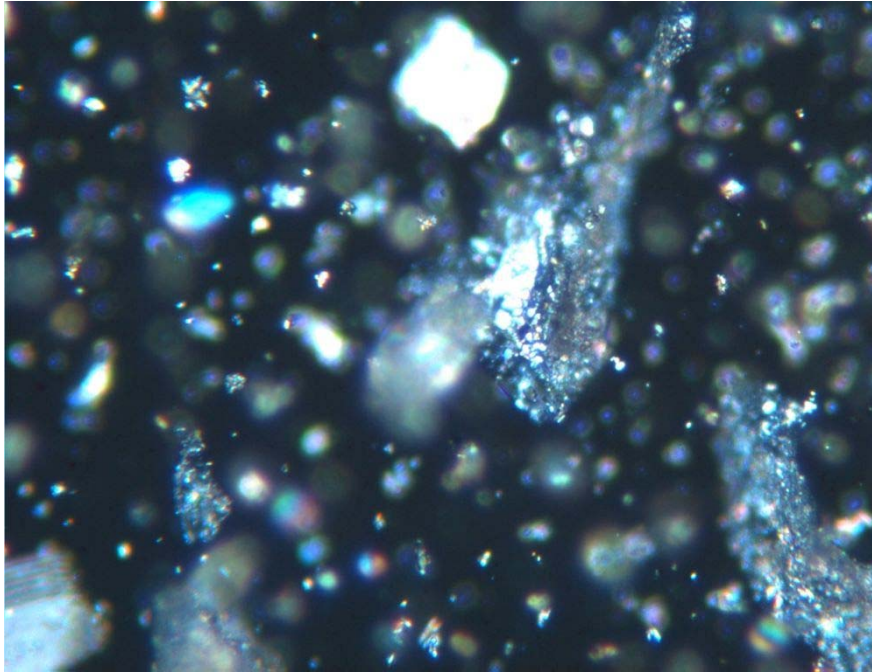
4.3.4. Formülasyonların Polarize Işık Mikroskobu Analizi

Bu analiz formülasyonlarda bulunan etkin maddenin kristal yapıda olup olmadığını incelemek amacıyla yapılmıştır. Formülasyonların silikon yağı içerisinde hazırlanan dispersiyonlarının, Leica Polarize Işık Mikroskobu kullanılarak, 10x, 40x ve 63x'lik büyütme oranlarında görüntüleri kaydedilmiştir.

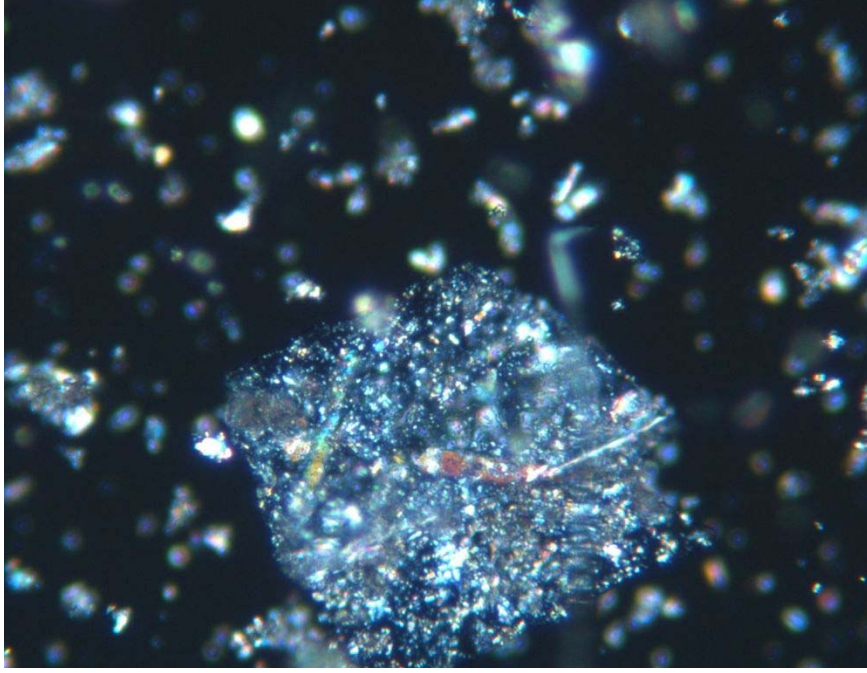
Formülasyonlarda karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla 10x büyütme oranında çekilmiş görüntüler incelenmiştir (Şekil 4.21 - 4.32).



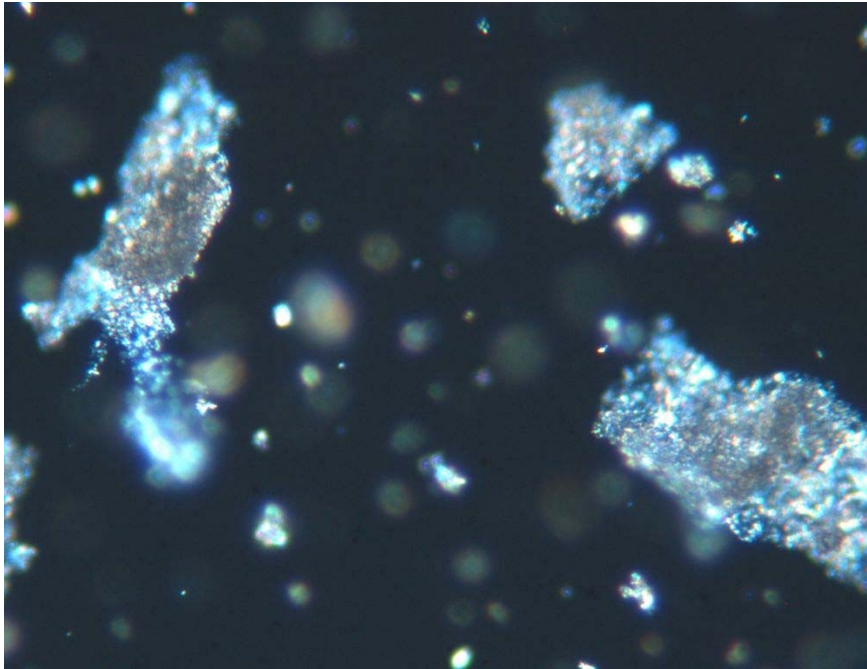
Şekil 4.21. Eudragit[®] L'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



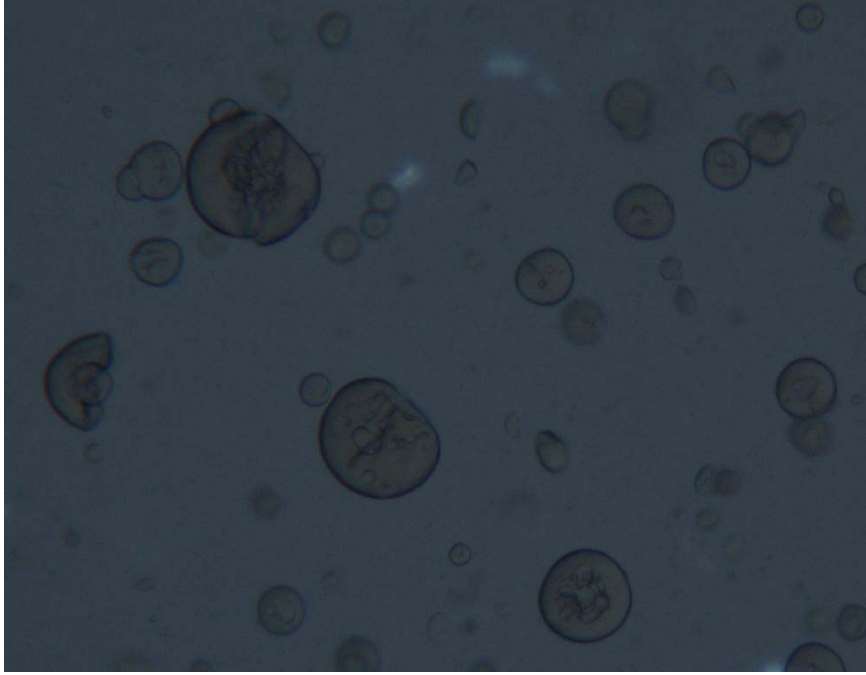
Şekil 4.22. Eudragit[®] L ile (1:1) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



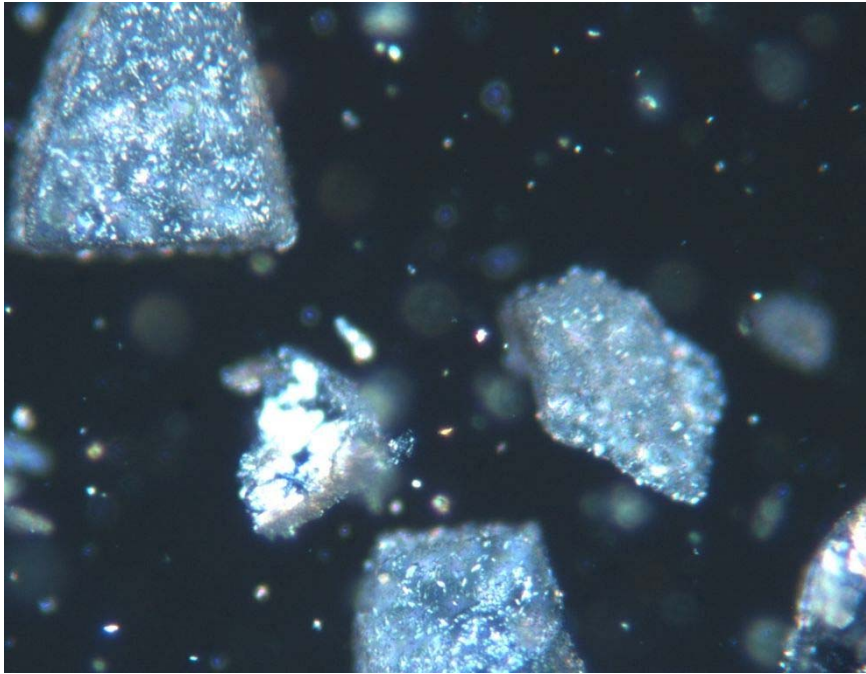
Şekil 4.23. Eudragit[®] L ile (1.5:2.5) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



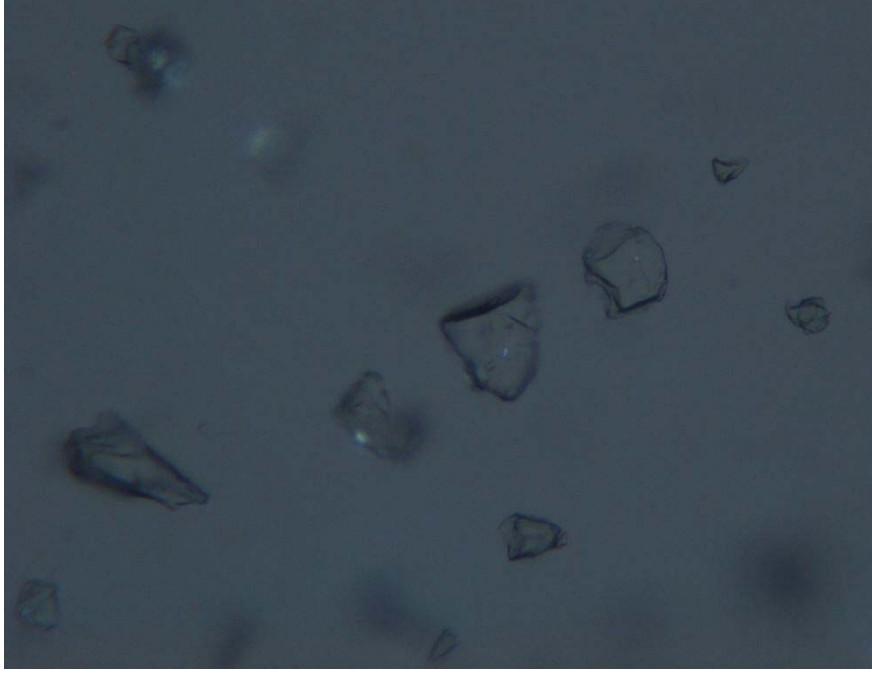
Şekil 4.24. Eudragit[®] L ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



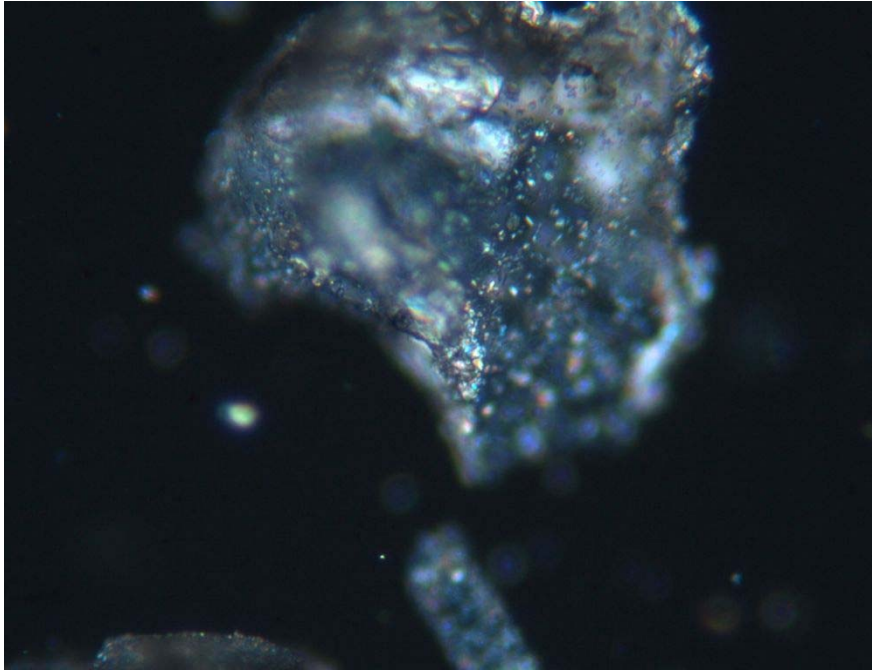
Şekil 4.25. Eudragit[®] S'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



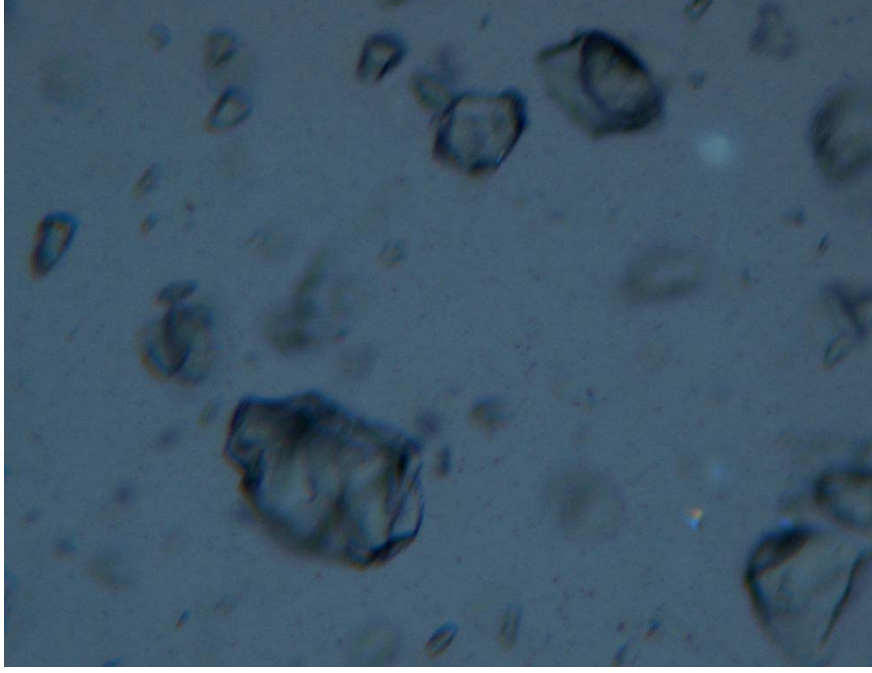
Şekil 4.26. Eudragit[®] S ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



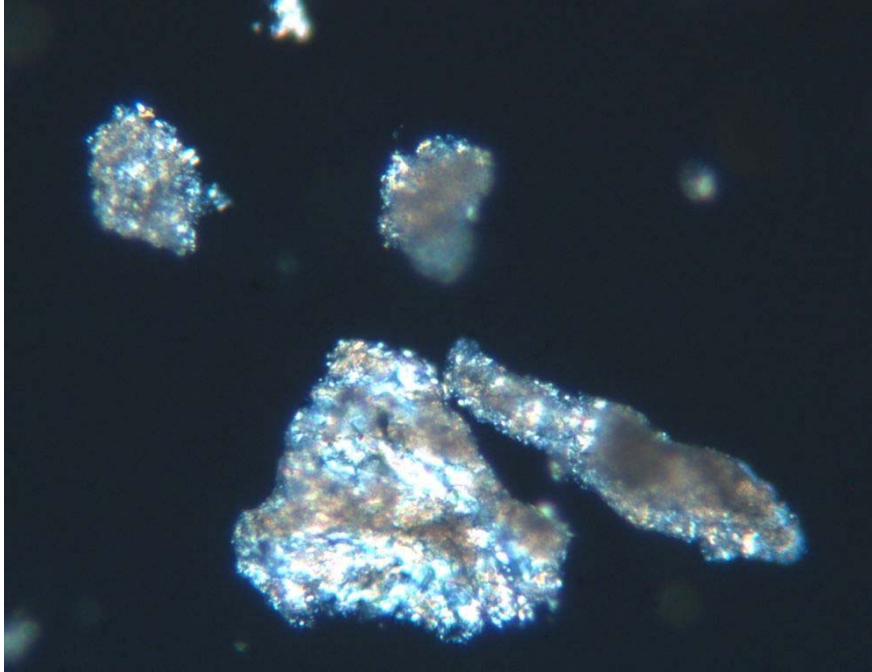
Şekil 4.27. Eudragit[®] RL'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



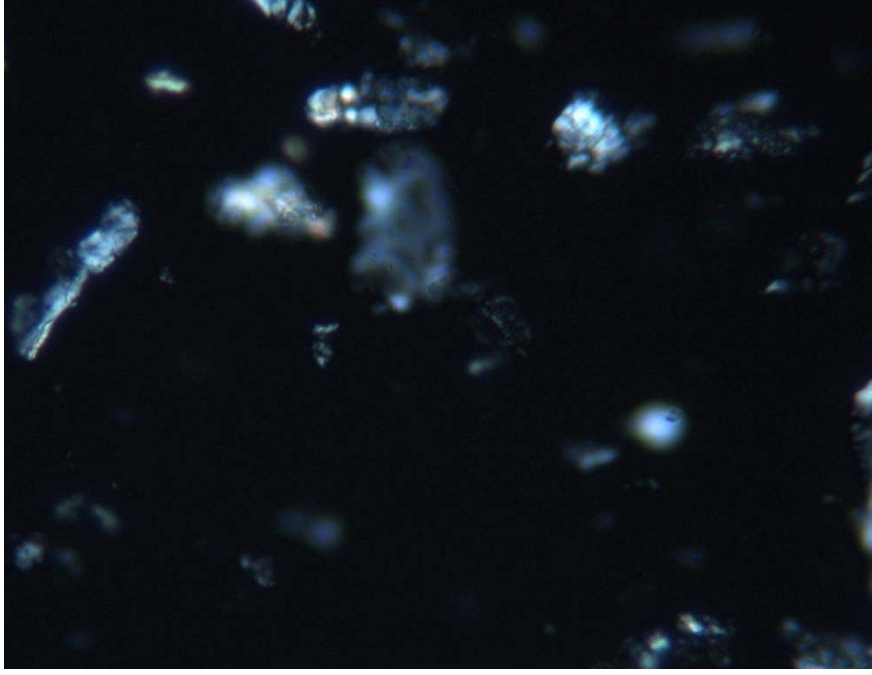
Şekil 4.28. Eudragit[®] RL ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



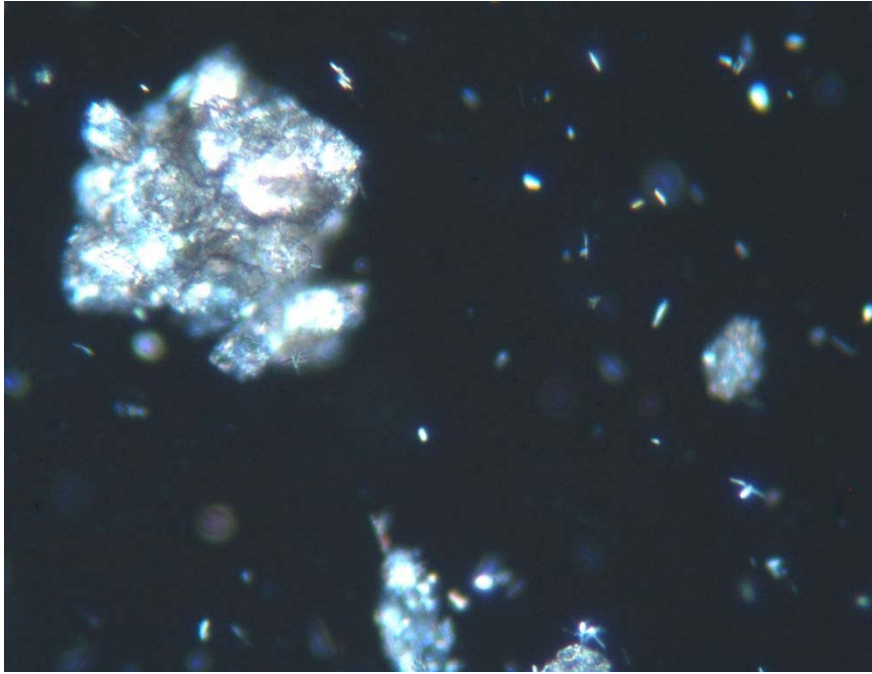
Şekil 4.29. Eudragit[®] RS'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



Şekil 4.30. Eudragit[®] RS ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



Şekil 4.31. HPMC'nin 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri



Şekil 4.32. HPMC ile (1:3) oranında hazırlanan formülasyonun 10x büyütme oranında çekilen polarize ışık mikroskobu görüntüleri

4.4. Çözünme Deneyi

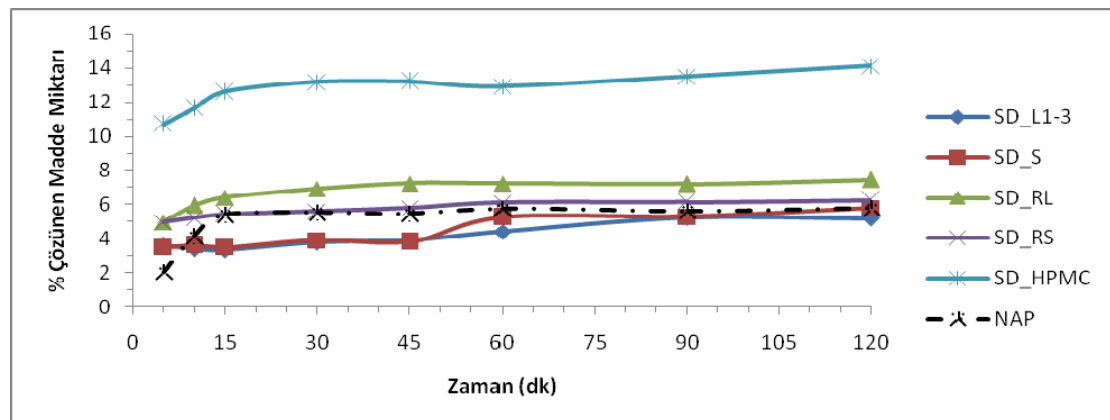
USP 29'da belirtilen geciktirilmiş salım dozaj formları için önerilen metotlardan Metot A kullanılarak formülasyonların in vitro salım özellikleri incelenmiştir. Önerildiği üzere 2 saat süreyle 0,1N HCl'de tutulduktan sonra pH, 5 dk içerisinde 6,8'e ayarlanarak çözünme hızı plato oluşturuncaya kadar pH 6.8 fosfat tamponunda çözünme hızı testi yapılmıştır. USP 29'da pH 6.8 fosfat tamponunda testin devam etmesi gereken süre 45dk ya da madde monografında belirtilen süre olarak verilmiştir. Etkin maddemiz olan naproksenin monografında, 45dk süre içerisinde maddenin %70'inden fazlasının çözünmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak formülasyonların çözünme testleri, maddenin %70'i çözüldükten sonra da, formülasyonların çözünme profillerini karşılaştırmak için pH6,8 tamponunda en az 60dk olacak şekilde devam ettirilmiştir.

Formülasyonların her iki ortamdaki çözünme profilleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Etkin bir karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla farklı polimer türleri içeren ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonların 0,1N HCl ortamındaki çözünme deneyi bulguları ve çözünme profilleri Tablo 4.5 ve Şekil 4.33'te, pH 6,8 tamponundaki çözünme deneyi bulguları ve çözünme profilleri ise Tablo 4.6 ve Şekil 4.34'te verilmiştir.

Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonların 0,1N HCl ortamındaki çözünme deneyi bulguları ve çözünme profilleri Tablo 4.7 ve Şekil 4.35'te, pH 6.8 tamponundaki çözünme deneyi bulguları ve çözünme profilleri ise Tablo 4.8 ve Şekil 4.36'da verilmiştir.

Tablo 4.5. Farklı polimer türleri içeren ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan 0,1N HCl ortamında zamana karşı % çözünen naproksen miktarları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

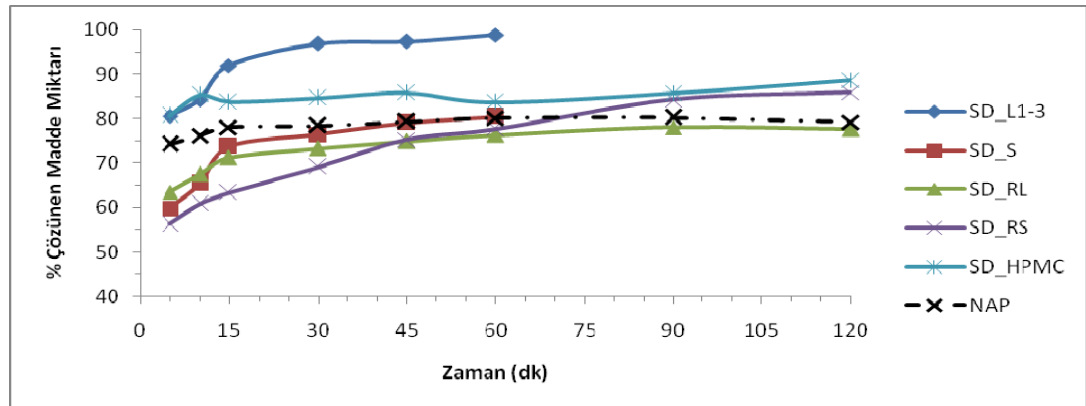
ZAMAN (dk)	HCl fazı	NAP	SD_L1-3	SD_S	SD_RL	SD_RS	SD_HPMC
5	Ort±ss	2,083±0,217	3,640±0,114	3,505±0,170	4,974±0,073	4,987±0,069	10,692±0,061
	%vk	10,417	3,139	4,845	1,474	1,386	0,569
10	Ort±ss	4,188±0,076	3,422±0,141	3,636±0,159	5,963±0,036	5,242±0,177	11,631±0,070
	%vk	1,805	4,124	4,359	0,608	3,380	0,598
15	Ort±ss	5,419±0,285	3,364±0,114	3,507±0,186	6,412±0,083	5,454±0,083	12,601±0,058
	%vk	5,264	3,377	5,306	1,298	1,514	0,458
30	Ort±ss	5,554±0,257	3,795±0,185	3,916±0,251	6,918±0,065	5,616±0,107	13,168±0,474
	%vk	4,625	4,884	6,413	0,937	1,899	3,601
45	Ort±ss	5,471±0,200	3,933±0,037	3,839±0,219	7,248±0,127	5,801±0,065	13,203±0,445
	%vk	3,649	0,934	5,712	1,750	1,117	3,374
60	Ort±ss	5,775±0,096	4,411±0,135	5,261±0,192	7,227±0,069	6,114±0,035	12,923±0,445
	%vk	1,662	3,065	3,653	0,953	0,574	3,446
90	Ort±ss	5,650±0,147	5,243±0,177	5,309±0,109	7,203±0,044	6,148±0,061	13,498±0,301
	%vk	2,609	3,381	2,048	0,616	0,995	2,227
120	Ort±ss	5,783±0,179	5,193±0,087	5,796±0,141	7,454±0,089	6,258±0,060	14,114±0,344
	%vk	3,093	1,678	2,431	1,191	0,963	2,440



Şekil 4.33. Farklı polimer türleri içeren ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan 0,1N HCl ortamında zamana karşı % çözünen naproksen miktarları

Tablo 4.6. Farklı polimer türleri içeren, ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan pH 6.8 fosfat tamponunda zamana karşı % çözünen naproksen miktarları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

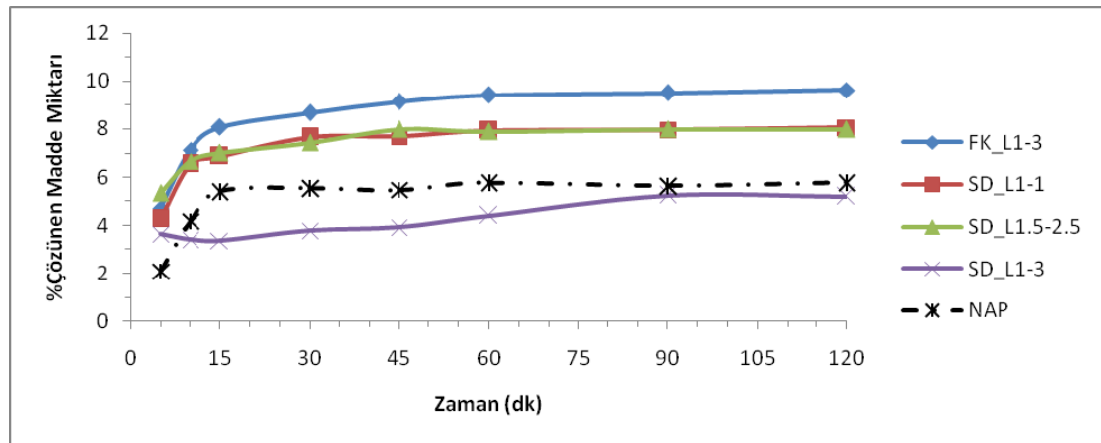
ZAMAN (dk)	Tampon	NAP	SD_L1-3	SD_S	SD_RL	SD_RS	SD_HPMC
5	Ort±ss	74,248±0,519	80,573±6,757	59,739±1,449	63,446±0,595	56,241±0,895	80,632±0,834
	%vk	0,699	8,386	2,426	0,937	1,592	1,034
10	Ort±ss	76,222±0,640	84,307±0,810	65,398±1,696	67,459±0,740	60,821±0,766	85,273±0,899
	%vk	0,840	0,961	2,593	1,096	1,259	1,054
15	Ort±ss	78,003±0,298	91,913±1,361	73,722±1,584	71,204±0,597	63,358±0,532	83,743±1,106
	%vk	0,382	1,481	2,149	0,838	0,839	1,321
30	Ort±ss	78,415±0,462	96,802±1,281	76,405±1,426	73,246±0,825	69,174±1,321	84,553±0,811
	%vk	0,590	1,323	1,867	1,126	1,910	0,959
45	Ort±ss	79,315±0,648	97,336±0,867	79,012±1,008	74,894±0,277	75,276±0,567	85,710±0,728
	%vk	0,817	0,891	1,275	0,370	0,754	0,849
60	Ort±ss	80,089±0,606	98,843±1,697	80,490±1,149	76,328±0,304	77,714±0,697	83,703±1,343
	%vk	0,757	1,717	1,427	0,399	0,897	1,604
90	Ort±ss	80,193±0,296			77,990±0,590	84,287±0,662	85,599±0,763
	%vk	0,369			0,757	0,785	0,892
120	Ort±ss	79,205±1,304			77,680±0,507	85,902±0,430	88,620±1,282
	%vk	1,646			0,652	0,500	1,447



Şekil 4.34. Farklı polimer türleri içeren, ilaç polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan pH 6.8 fosfat tamponunda zamana karşı % çözünen naproksen miktarları

Tablo 4.7. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlardan 0,1N HCl ortamında zamana karşı % çözünen naproksen miktarları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

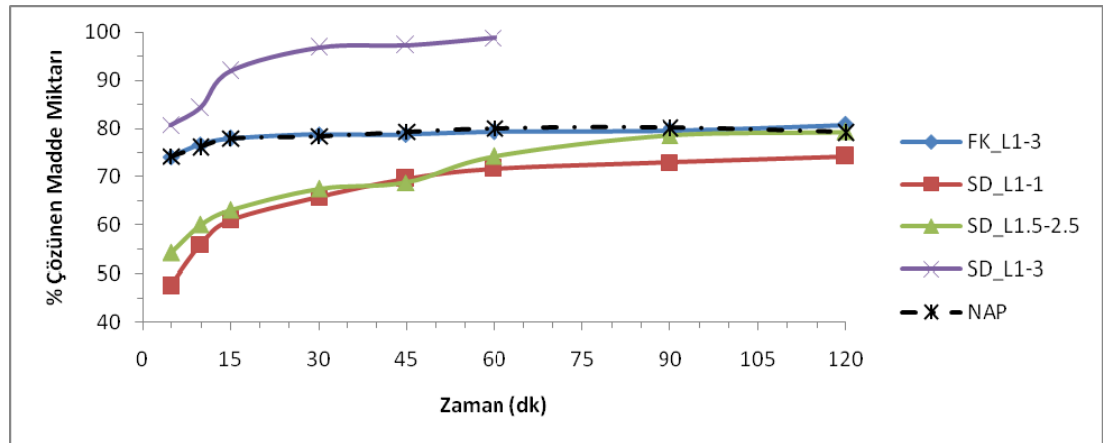
ZAMAN (dk)		NAP	FK_L1-3	SD_L1-1	SD_L1.5-2.5	SD_L1-3
5	Ort±ss	2,083±0,217	4,716±0,136	4,266±0,148	5,337±0,203	3,640±0,114
	%vk	10,417	2,881	3,477	3,800	3,139
10	Ort±ss	4,188±0,076	7,131±0,119	6,542±0,063	6,667±0,129	3,422±0,141
	%vk	1,805	1,672	0,963	1,931	4,124
15	Ort±ss	5,419±0,285	8,084±0,146	6,857±0,108	7,017±0,119	3,364±0,114
	%vk	5,264	1,808	1,570	1,690	3,377
30	Ort±ss	5,554±0,257	8,684±0,072	7,655±0,111	7,435±0,087	3,795±0,185
	%vk	4,625	0,831	1,449	1,176	4,884
45	Ort±ss	5,471±0,200	9,142±0,041	7,692±0,099	7,976±0,119	3,933±0,037
	%vk	3,649	0,445	1,293	1,492	0,934
60	Ort±ss	5,775±0,096	9,409±0,080	7,931±0,094	7,891±0,094	4,411±0,135
	%vk	1,662	0,851	1,186	1,192	3,065
90	Ort±ss	5,650±0,147	9,513±0,057	7,963±0,057	7,979±0,073	5,243±0,177
	%vk	2,609	0,594	0,720	0,910	3,381
120	Ort±ss	5,783±0,179	9,635±0,048	8,050±0,069	7,977±0,148	5,193±0,087
	%vk	3,093	0,497	0,860	1,850	1,678



Şekil 4.35. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlardan 0,1N HCl ortamında zamana karşı % çözünen naproksen miktarları

Tablo 4.8. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlardan pH 6.8 fosfat tamponunda zamana karşı % çözünen naproksen miktarları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

ZAMAN (dk)		NAP	FK_L1-3	SD_L1-1	SD_L1.5-2.5	SD_L1-3
5	Ort±ss	74,248±0,519	74,123±0,951	47,486±0,560	54,124±0,430	80,573±6,757
	%vk	0,699	1,283	1,179	0,795	8,386
10	Ort±ss	76,222 ± 0,640	76,697 ± 0,641	55,894 ± 0,741	59,987 ± 0,425	84,307 ± 0,810
	%vk	0,840	0,835	1,326	0,709	0,961
15	Ort±ss	78,003 ± 0,298	77,936 ± 0,260	60,982 ± 0,701	63,007 ± 0,397	91,913 ± 1,361
	%vk	0,382	0,333	1,150	0,630	1,481
30	Ort±ss	78,415 ± 0,462	78,777 ± 0,008	65,687 ± 0,944	67,419 ± 0,356	96,802 ± 1,281
	%vk	0,590	0,010	1,438	0,528	1,323
45	Ort±ss	79,315 ± 0,648	78,731 ± 0,516	69,574 ± 0,653	68,749 ± 0,346	97,336 ± 0,867
	%vk	0,817	0,656	0,939	0,504	0,891
60	Ort±ss	80,089 ± 0,606	79,390 ± 0,236	71,690 ± 1,052	74,213 ± 0,747	98,843 ± 1,697
	%vk	0,757	0,297	1,467	1,006	1,717
90	Ort±ss	80,193 ± 0,296	79,575 ± 0,460	72,967 ± 0,706	78,547 ± 0,863	
	%vk	0,369	0,578	0,968	1,099	
120	Ort±ss	79,205 ± 1,304	80,792 ± 0,542	74,249 ± 0,727	79,306 ± 0,639	
	%vk	1,646	0,671	0,979	0,806	



Şekil 4.36. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlardan pH 6.8 fosfat tamponunda zamana karşı % çözünen naproksen miktarları

Ayrıca naproksen, Eudragit® L polimeri ile hazırlanan fiziksel karışım ve hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarından naproksenin salım kinetikler GW-Basic programı kullanılarak incelenmiş ve farklı salım kinetiklerine ait korelasyon katsayıları hesaplanmıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Çözünme hızı profillerinin GW-Basic programı kullanılarak elde edilen kinetik hesapları sonuçları (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

	Sıfır (r^2)	Higuchi (r^2)	1. Derece (r^2)	Hixson-Crowel (r^2)
FK_L1-3	0,683743	0,8036066	0,6705588	0,676205
NAP	0,516266	0,6876502	0,5104631	0,5133731
SD_L1-1	0,8363191	0,9391193	0,7785254	0,7987427
SD_1.5-2.5	0,8771179	0,9608447	0,8426178	0,8547026
SD_L1-3	0,7732298	0,8727332	0,7585594	0,7632325
SD_S	0,7731008	0,8710883	0,745584	0,7548335
SD_RL	0,7164991	0,8583831	0,6942127	0,7018706
SD_RS	0,9121499	0,9843415	0,8813142	0,8922276
SD_HPMC	0,5716001	0,5769328	0,5643436	0,5669216

Çözünme hızı deneyi sonuçlarının değerlendirilmesinde f2 benzerlik faktöründen de yararlanılarak formülasyonların çözünme profilleri arasındaki farkın anlamlı olup olmadığı incelenmiştir. Bu amaçla ilaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde farklı polimerlerle hazırlanan formülasyonların naproksenle (Tablo 4.10), farklı polimer oranları kullanılarak hazırlanan formülasyonların naproksenle (Tablo 4.11), Eudragit® L polimeri kullanılarak hazırlanan formülasyonların birbirleriyle

(Tablo 4.12), Eudragit® L polimeri ile hazırlanan formülasyonun diğer polimerlerle hazırlanan formülasyonlarla (Tablo 4.13) ve benzer polimerler kullanılarak hazırlanan formülasyonların birbirleriyle (Tablo 4.14) aralarındaki f2 benzerlik faktörleri hesaplanmıştır.

Tablo 4.10. İlaç – polimer oranı (1:3) olarak farklı polimer türleri ile hazırlanan formülasyonların naproksen ile f2 benzerlik faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

f2 faktörleri	NAP- FK	NAP- SD_L1-3	NAP- SD_S	NAP- SD_RS	NAP- SD_HPMC	NAP- SD_RL
0,1N HCl	72,916	88,503	90,212	91,047	55,346	84,672
pH 6,8 tamponu	95,503	41,445	55,660	48,101	58,281	60,109

Tablo 4.11. Farklı oranlarda Eudragit® L polimeri içeren formülasyonların ve fiziksel karışımın naproksen ile f2 faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

f2 faktörleri	NAP - FK	NAP - SD_L1-1	NAP - SD_L1.5-2.5	NAP - SD_L1-3
0,1N HCl	72,916	81,283	79,716	88,503
pH 6,8 tamponu	95,503	41,008	45,861	41,445

Tablo 4.12. Farklı oranlarda Eudragit® L polimeri içeren formülasyonların f2 faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

f2 faktörleri	SD_L1-1 - SD_L1.5-2.5	SD_L1-1 - SD_L1-3	SD_L1.5-2.5 - SD_L1-3
0,1N HCl	98,336	74,052	73,519
pH 6,8 tamponu	68,950	26,263	28,319

Tablo 4.13. İlaç – polimer oranı (1:3) olarak hazırlanan formülasyonlardan Eudragit® L polimeri ile hazırlanan formülasyonun diğer polimerlerle hazırlanan formülasyonlarla arasındaki faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

f2 faktörleri	L – S	L - RS	L - RL	L - HPMC
0,1N HCl	98,484	80,826	73,181	50,144
pH 6,8 tamponu	36,468	32,497	38,314	58,103

Tablo 4.14. Benzer özellikteki polimerlerle hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarının f2 faktörlerinin karşılaştırılması tablosu (Kısaltmalar için bkz. Tablo 3.1)

f2 faktörleri	SD_RL-SD_RS	SD_L1-3-SD_S
0,1N HCl	91,811	98,484
pH 6,8 tamponu	60,964	35,809

5. TARTIŞMA

Etkin madde olarak naproksenin seçildiği çalışmamızda başlıca hedefimiz naproksenin enterik salım sağlayan katı dispersiyon formülasyonunu geliştirmektir. Katı dispersiyon teknolojisinden faydalanarak naproksenin enterik salım sağlayan formülasyonunu geliştirerek lokal gastrointestinal yan etkilerini azaltmanın yanısıra barsak ortamında çözünme hızını artırarak daha hızlı etki eden formülasyonlarının hazırlanması hedeflenmiştir.

Tez kapsamında öncelikle etkin maddenin karakterizasyon çalışmaları yapılmıştır. Bu amaçla etkin maddenin FTIR spektrumu kaydedilmiş, x-ışını kırınımı analizi yapılmış ve diferansiyel taramalı kalorimetrik analizi gerçekleştirilmiştir. Maddenin saflığının incelenmesi amacıyla ayrıca erime derecesi tayin edilmiş ve maddenin temini sırasında firma tarafından verilen analiz sertifikasında verilen bilgilere ve literatüre uygun sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca UV spektrumu kaydedilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler literatüre uygun olduğu için etkin madde ile ilgili çalışmalar tartışma kısmında ayrıca verilmeyecektir. Ancak formülasyonlarla karşılaştırma yapılması amacıyla formülasyonlarla ilgili incelemeler başlığı altında tartışılacaktır.

Naproksenin UV spektrumu Şekil 4.5'te verilmiştir. Görüldüğü üzere naproksen 261,9 ve 271,3 nm dalga boylarında maksima vermektedir. Bunlardan pH'dan daha az etkilenen ve formülasyonda kullanmayı amaçladığımız maddeler ile etkileşme göstermeyen 271,3'deki maksima spektrofotometrik tayinlerde tercih edilmiştir.

Bu dalga boyunda, çözünme hızı deneylerinde kullanılan iki ortam olan 0,1N HCl ve pH 6,8 fosfat tamponu ile hazırlanan, 8 farklı konsantrasyonda çizilen kalibrasyon doğruları ve bu doğrulara ait denklemler Şekil 4.6 ve 4.7'de verilmiştir. Validasyon parametrelerinden regresyon katsayısı (r^2) sırası ile 0,1N HCl ve pH 6,8 fosfat tamponu için 0,9992 ve 0,9999 olarak hesaplanmıştır. Bu da bağıntının doğrusal olduğunu göstermektedir. Ayrıca tekrar edilebilirlik, tekrar elde edilebilirlik ve günler arası farklılık ile analiz süresince stabilite, gözlenebilirlik sınırı ve alt tayin limiti saptanmıştır. Bütün bu değerler tayinin hassas ve tekrarlanabilir olduğunu

kanıtlamıştır. Ayrıca formülasyonlarda kullanılacak maddelerin tayin üzerinde etki yapmadıkları kanıtlanmıştır.

Elde edilen katı dispersiyon formülasyonlarının katı durum özelliklerinin incelenmesi amacıyla x-ışını kristalogramları çekilmiş, diferansiyel taramalı kalorimetrik analizleri yapılarak termal davranışları incelenmiş, polarize ışık mikroskobu kullanılarak morfolojik özellikleri incelenmiştir. Formülasyonlardaki değişimin incelenmesi amacıyla etkin maddenin karakterizasyon çalışmalarında elde edilen bulgularıyla karşılaştırmalı olarak Bölüm 5.1’de incelenmiştir.

Karakterizasyon çalışmalarının yanı sıra teorik olarak beklenen çözünme profillerinin elde edilip edilmediği incelenmek üzere çözünme hızı çalışmaları yapılmıştır. Yapılan çözünme hızı çalışmalarında geciktirilmiş salım preparatları için USP 29 tarafından önerilen metot kullanılmıştır. Bu metotta yer alan iki farklı ortamdan 0,1N HCl ortamı, mide ortamındaki pH değerini yansıtmaktadır. İki saat süreyle asit ortamda çözünme hızı deneyine devam edildikten sonra barsak ortamındaki pH değerini yansıtabilmek için 5 dk içerisinde ortam pH’sı 6,8’e çıkarılmış ve çözünme hızı çalışmaları çözünme tamamlanana kadar bu ortamda sürdürülmüştür. Çözünme hızı değişiminin incelenebilmesi amacıyla üretilen formülasyonlardan amacımıza en uygun çözünme profili gösteren polimerle hazırlanan fiziksel karışımın çözünme hızı tayinleri yapılmıştır. Sonuçlar üzerinde etkili olan faktörler Bölüm 5.2’de detaylı olarak incelenmiştir.

5.1. Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

5.1.1. FTIR Spektrumları

Bölüm 4. Şekil 4.8 - 4.12’de gösterildiği üzere, formülasyonların FT-IR spektrumlarında da naproksen molekülünün fonksiyonel gruplarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir (84). Bu ve yapılan diğer fizikokimyasal incelemeler hazırlanan formülasyonlarda naproksenin kimyasal olarak bir değişime uğramadığını göstermektedir. Ayrıca bu fonksiyonel gruplarda bir değişim olmaması katı dispersiyon formülasyonlarının bileşiminin ya da hazırlama yönteminin, naproksenin kimyasal stabilitesi üzerine bariz bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Kristal yapının FTIR spektroskopisi ile değerlendirilmesi amacımızın dışında olduğundan üzerinde durulmamıştır.

5.1.2. X – Işını Kırınımı Analizleri

Bu analiz, katı dispersiyon formülasyonlarında etkin maddenin kristal halinde bulunup bulunmadığının ve kristal miktarında azalma olup olmadığının tespit edilmesi amacıyla yapılmıştır.

Eudragit[®] L'nin amorf yapıda olduğu Şekil 4.13'te görülmektedir. Bu polimer değişik oranlarda kullanılarak hazırlanan katı dispersiyonların kristalogramları incelendiğinde polimer oranındaki artışa bağlı olarak kristal yapıya ait intensitenin azaldığı görülmektedir. Ancak polimer miktarının en çok olduğu [ilaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde hazırlanan] formülasyonda bile az da olsa kristal yapının mevcut olduğu açıktır. Pignatello ve diğ. (74) tarafından yapılan bir çalışmada Eudragit[®] RL ve RS kullanılarak hazırlanan katı dispersiyonlarda da benzer bir şekilde polimer oranındaki artışa bağlı olarak X-ışını kristalogramlarında kristal yapıya ait intensitenin azaldığı gösterilmiştir. Özellikle ilaç:polimer oranı (1:5) olarak hazırlanan formülasyonlarında flurbiprofen katı dispersiyonlarının x-ışını kristalogramlarının büyük ölçüde amorf karakter gösterdiği bildirilmiştir. Yine benzer bir durum Bikiaris ve diğ. (14) tarafından yapılan bir çalışmada gözlenmiştir. Felodipin kullanılarak hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarında PVP içerisindeki ilaç yüzdesi azaldıkça kristal yapıya ait piklerin azaldığı, %1 (a/a) oranında felodipin içeren formülasyonda ise kristal yapıya ait piklerin tamamen kaybolduğu ve amorf yapı elde edildiği gözlenmiştir. Biz, elde edilecek karışım yutulamayacak kadar büyük miktar olacağı için, formülasyonlarda (1:3) oranının üzerine çıkmayı düşünmedik. Oysa belirli seyrelmeden sonra yapının tamamen amorf şekle dönüşeceği açıktır.

Kullanılan tüm polimerlerin ve de bu polimeriler kullanılarak ilaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonlarının kristalogramları Şekil 4.14'te verilmiştir. Bu kristalogram incelendiğinde açıkça görüldüğü üzere, kullanılan diğer polimerler de Eudragit[®] L gibi amorf yapıda bulunmaktadır. Üretilen katı dispersiyon formülasyonlarında ise kristalitenin

devam ettiği ancak büyük ölçüde azaldığı gözlenmektedir. Ancak aynı oranda farklı polimerler kullanılarak hazırlanan katı dispersiyonların x-ışını kristalogramlarında belirgin bir farklılık olmadığı görülmüştür. Janssens ve diğ. (50) tarafından 2008 yılında yapılan bir çalışmada itrakonazolün %40, %25 ve %10 oranlarında etkin madde içerecek şekilde hazırlanan formülasyonların x-ışını kristalogramları çekilmiştir. Etkin madde yüzdesi %40 olan formülasyonda itrakonazole ait kristal pikleri görülürken %25 ve %10 oranlarında itrakonazol içeren formülasyonlarda tamamen amorf yapının elde edildiği gösterilmiştir.

Hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlarının x-ışını kristalogramlarını içeren Şekil 4.13 ve 4.14 incelendiğinde, naproksene ait kristalogramlarda 2 teta açısı 25-30 dereceler arasında olan kristal pikinin intensitesi 2 teta açısı 20 derecede görülen kristal piklerinin intensitesinden daha yüksek olduğu halde, hazırlanan formülasyonlarda 25-30 derece arasında görülen kristal piklerinin önemli ölçüde kaybolduğu gözlenmektedir. Buna karşılık 20 derecede gözlenen daha düşük intensiteye sahip piklerin intensitelerinde azalma görülmeyle birlikte tamamen yok olmadıkları gözlenmektedir.

Plastizer olarak kullanılan gliserinin sıvı bir madde olması ve kullanılan polimerlerle temas ettiği durumda polimeri geri dönüşsüz olarak plastikləştirmesi nedeniyle değişik polimerlere ait fiziksel karışımlar hazırlanarak karakterizasyon çalışmaları yapılamamıştır. Ancak literatür bilgisine dayanarak fiziksel karışımların konsantrasyon değişimine bağlı olarak kristal piklerinin intensitesini azaltıcı etkisi olmasına karşın spesifik olarak belli bölgelerdeki pikleri yok edici özellikleri bulunmadığı söylenebilir (25). Van den Mooter ve diğ. (91) tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada itrakonazolün yeni bir polimerik bir sürfaktan olan Inutec SP1 ile hazırlanan katı dispersiyon formülasyonu hazırlanmış ve fiziksel karışımı ile x-ışını kristalogramları karşılaştırılmıştır. Hazırlanan katı dispersiyon formülasyonunda tamamen amorf yapı gözlenirken fiziksel karışımda, intensitesi azalmakla beraber, kristal yapıyı gösteren keskin piklerin korunduğu gözlenmiştir.

Bütün bu açıklamalardan anlaşılacağı üzere x-ışını kırınımı analizlerine dayanarak etkin maddenin tamamen amorf halde bulunduğu katı dispersiyon

formülasyonları elde etmek için kullanılan polimer miktarının artırılması gerektiği, hazırlanan formülasyonlarda kristal yapıda azalma olduğu söylenebilir.

5.1.3. Diferansiyel Taramalı Kalorimetrik Analiz

Diferansiyel kalorimetrik analiz, geliştirilen katı dispersiyon formülasyonlarındaki bileşenlerin birbiri üzerine termal etkisinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Bu gaye ile, formülasyonların ve formülasyon bileşenlerinin DSC termogramları karşılaştırmalı olarak alınmıştır. Bölüm 4. Şekil 4.15 – 4.20’de görüldüğü gibi naproksen molekülüne ait 160°C’de görülen keskin erime derecesi pikinde katı dispersiyon formülasyonlarında belirgin bir azalma ve kayma meydana gelmiştir. Şekil 4.15’te verilen, farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonların DSC termogramları karşılaştırıldığında, naproksenin erime derecesi pikinin belirgin bir şekilde azalmasının yanı sıra naproksenin erime derecesinde de belirgin bir düşüş gözlenmektedir. Ayrıca, hazırlanan formülasyonlardaki polimer oranının artmasına bağlı olarak formülasyonda görülen erime pikinin şiddetinde azalma meydana geldiği açıktır. Bikiaris ve diğ. (14) tarafından 2005 yılında yapılan bir çalışmada da felodipin ve hesperidin etkin maddelerinin PVP ile katı dispersiyonları hazırlanmış, ve DSC termogramlarında benzer bir kayma ve şiddet azalması gözlenmiştir. Enterik polimerler kullanılarak Overhoff ve diğ. (71) tarafından yapılan başka bir çalışmada da farklı ilaç:polimer oranları kullanılarak hazırlanan formülasyonların DSC termogramları karşılaştırılmış ve benzer bir değişim burada da gözlenmiştir. Bunlara benzer pek çok çalışma da literatürde bulunmaktadır (14, 19, 20, 40, 47).

Kullanılan ilaç:polimer oranı (1:3) olan diğer katı dispersiyonlarda da Eudragit® L’de görülen azalmaya benzer şekilde erime derecesinde azalma meydana gelmektedir (Şekil 4.20). Erime derecesi pikleri karşılaştırıldığında Eudragit® L kullanılarak hazırlanan formülasyonda erime derecesi pikinin şiddetindeki azalma diğer polimerlerle hazırlanan formülasyonlarda oluşan azalmaya göre daha az bulunmuştur. Eudragit S kullanılarak hazırlanan formülasyondaki erime derecesi piki Eudragit® L ile hazırlanan formülasyona ait termogramda görülen erime derecesi pikine yakın şiddettedir. Eudragit® RL ve RS kullanılarak hazırlanan formülasyonların benzer şekilde erime derecesi değişimi gösterdiği, en düşük

şiddette piklerin ise HPMC kullanılarak hazırlanan formülasyonun termogramında elde edildiği görülmektedir. Bu verilere dayanarak benzer polimerler kullanılarak hazırlanan formülasyonların termal davranışlarındaki değişikliklerin de benzer nitelikte olduğunu, ayrıca geliştirilen tüm formülasyonlarda kristal yapıya ait erime derecesi piklerinin şiddetinin, kristal yapıdaki azalmaya bağlı olarak önemli ölçüde azaldığını söyleyebiliriz.

5.1.4. Polarize Işık Mikroskobu Analizi

Chiou ve Riegelman (25) 1971 yılında yayınladıkları bir derlemede katı dispersiyonların morfolojisinin incelenmesi amacıyla kullanılan bu yöntemde özellikle camsı matriks içerisindeki kristal yapıların kolaylıkla tespit edilebileceğini bildirmiştir.

Formülasyonlarda bulunan etkin maddenin kristal yapıda olup olmadığının incelenmesi amacıyla yapılan bu analiz sonucunda Şekil 4.4'te görülen naproksene ait polarize ışık mikroskobu görüntüsünde var olan kristallerin formülasyonlarda da var olduğunu görülmektedir (Şekil 4.22, 4.23, 4.24, 4.26, 4.28, 4.30, 4.32). Ancak görüntülerden de anlaşılacağı gibi kristal boyutunda küçülme gözlenmektedir. Ayrıca ilaç kristallerinin polimer içerisinde hapsolmuş durumda bulunduğu açıkça görülmektedir.

Farklı oranlarda Eudragit® L kullanılarak hazırlanmış katı dispersiyon formülasyonlarına ait görüntüler incelendiğinde, polimer miktarındaki artışa bağlı olarak serbest haldeki naproksen kristallerinin miktarında belirgin bir azalma görülmektedir (Şekil 4.22, 4.23, 4.24). Bu sonuçlar DSC ve X-ışını kırınımı analizlerine ait verilerle de desteklenmektedir. Huang ve diğ. (47) tarafından polarize ışık mikroskobu kullanılarak yapılan bir çalışmada hazırlanan katı dispersiyonlardaki nifedipin yüzdesi %16 ve üzerine çıktığında mikroskop görüntülerinde serbest nifedipin kristalleri gözlenmeye başlamıştır.

Şekil 4.28 ve 4.30'da Eudragit® RL ve RS ile hazırlanan katı dispersiyonlardaki serbest naproksen kristali miktarlarının diğer polimerlerle hazırlanan katı dispersiyonlardaki (Şekil 4.24, 4.26 ve 4.32) serbest kristal miktarından daha fazla olduğu görülmektedir. Bu sonuçlar da, DSC ve X-ışını

kırınımı analizlerinin sonuçlarıyla uyumlu olarak, ilaç-polimer etkileşiminin Eudragit® RL ve RS polimerleri ile hazırlanan formülasyonlarda diğer formülasyonlardaki etkileşime oranla daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Polimerlerin polarize ışık mikroskobu görüntüleri incelendiğinde amorf halde olan polimerler genellikle siyah görünmektedir (Şekil 4.21, 4.25, 4.27 ve 4.29). Ancak HPMC polimerine ait görüntü incelendiğinde (Şekil 4.31) diğer polimerlerin aksine polarize ışığı çeviren yapıların gösterdiği aydınlık bölgeler görülmektedir. HPMC polarize ışığı çeviren oksijen atomları içermektedir (55). Ayrıca hidroksiopropil selüloz esterlerinin sıvı kristal yapılı polimerler olduğu belirtilmektedir (12, 82). Bu nedenle HPMC polimerine ait polarize ışık mikroskobu görüntüsü (Şekil 4.31), kristal yapıların gösterdiği Şekil 4.4'te görülene benzer şekilde düzgün ve keskin hatlı yüzeyler yerine daha belirsiz hatlara sahiptir.

5.2. Çözünme Hızı Deneyi

Çözünme hızı deneylerinde, hazırlanan formülasyonların 0,1N HCl ve pH6.8 fosfat tamponundaki çözünme profilleri karşılaştırılmıştır. Formülasyon geliştirirken amacımız mide ortamında çözünmeyen ancak barsak ortamında hızlı çözünen katı dispersiyon formülasyonları geliştirmek olduğu için çözünme hızı çalışmalarında mide ve barsak ortamlarındaki pH değerlerini yansıtmak üzere 0,1N HCl ve pH 6,8 tamponları kullanılmıştır. Farklı polimerlerin ve farklı ilaç:polimer oranlarının naproksenin çözünme profili üzerine etkisi ayrı ayrı incelenmiştir. Bulgulara bakılarak, genel olarak kullanılan polimerin çözünürlüğünün hazırlanan formülasyonların çözünme profilini de etkilediği görülmüştür. Polimerin çözünürlüğünün formülasyonlar üzerine etkisi Craig tarafından da belirtilmiştir (30). Kullanılan polimer türünün etkisi ve kullanılan polimer oranlarının etkisi detaylı bir biçimde incelenmiş ve aşağıda verilmiştir.

5.2.1. Farklı polimer türleri kullanılarak hazırlanan formülasyonların karşılaştırılması

İlaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde farklı polimerler kullanılarak hazırlanan formülasyonlar ve naproksenin 0,1N HCl ortamındaki çözünme profilleri Şekil 4.33'te görülmektedir. Eudragit® S ve L ile hazırlanan formülasyonlar naproksene göre daha düşük çözünme profili gösterirken HPMC ile hazırlanan formülasyon naproksene oranla oldukça yüksek çözünme profili göstermektedir. Bu fark kristaliniteye bağlı olabilir ve literatürde de benzer çalışmalar kaydedilmiştir (30, 25). Albendazol üzerinde Kohri ve diğ. tarafından yapılan bir çalışmada HPMC ile hazırlanan katı dispersiyonlarda biyoyararlanımın arttığı gözlenmiştir (57). Bunun nedeninin HPMC polimerinin albendazol moleküllerinin tekrar kristalize olmasını engellemesinden kaynaklandığı tespit edilmiştir. Aynı çalışmada pH1,2'de enterik olmayan polimerlerle hazırlanan formülasyonlar %20'nin üzerinde salım sağlarken, enterik kaplamada sıklıkla kullanılan bir polimer olan hidroksipropil metil selüloz ftalat ile hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarında %5'in altında salım gözlenmiştir. Buna bağlı olarak sadece kristalinitenin azalmasının değil, kullanılan taşıyıcı özelliklerinin de çözünme hızı üzerine etkisi olduğu görülmektedir. Bu da enterik polimerler olan Eudragit® L ve S'nin 0,1N HCl fazında neden daha düşük çözünme profili gösterdiği sorusunu yanıtlamaktadır.

Kullanılan Eudragit® türlerinden L ve S türevleri pH'a bağlı olarak çözünmektedir. 0,1N HCl ortamında çözünmediği için katı dispersiyonlarda bulunan naproksen çözünmediğinden toz naproksene oranla daha düşük salım göstermektedir. Ancak 120 dk sonunda % çözünen madde miktarları eşitlenmektedir. Çözünme profillerinin zamana bağlı değişimi incelendiğinde ilk 5dk içerisinde katı dispersiyon formülasyonlarında bulunan serbest haldeki naproksenin çözüldüğü görülmektedir. Naproksende ise 15.dk'ya kadar çözünme profilinde artış gözlenmektedir. Benzer bir değişim kontrollü salım sağlayan HPMC ile hazırlanan formülasyonda da görülmektedir. Hazırlanan katı dispersiyonların tümünde ilk 5dk'da çözünen madde miktarlarının toz naprokseninkinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum formülasyonlarda bulunan yardımcı maddelerin serbest haldeki naproksenin çözünürlüğünü artırıcı etkisinden kaynaklanıyor olabileceği gibi formülasyonlarda mevcut olan amorf haldeki naproksenden de kaynaklanıyor olabilir.

Eudragit[®] RL ve RS ile hazırlanan katı dispersiyonların 0,1N HCl'deki çözünme profillerine bakıldığında (Şekil 4.33) Eudragit[®] RL ile hazırlanan formülasyonun Eudragit[®] RS ile hazırlanan formülasyondan daha yüksek bir çözünme profili gösterdiği görülmektedir. Eudragit[®] RL ve RS'nin yapıları incelendiğinde, Eudragit[®] RL'nin daha yüksek oranda kuaterner amonyum grubu içerdiği görülmekte, bu özelliğine bağlı olarak Eudragit[®] RS polimerine oranla su geçirgenliğinin daha yüksek olduğu bilinmektedir. Bu fark benzer yapıda olmalarına rağmen bu iki polimerin kullanıldığı katı dispersiyon formülasyonlarının çözünme profilleri arasındaki farkın nedenini açıklamaktadır. Pignatello ve diğ. (74) tarafından Eudragit[®] RL ve RS polimerlerinin taşıyıcı olarak kullanıldığı, model ilaç olarak flurbiprofen, diflunisal ve piroksikam kullanılarak yapılan bir çalışmada da benzer şekilde Eudragit[®] RL içeren formülasyonlarda, üç ilaç etkin maddesi için de Eudragit[®] RS içeren formülasyonlara kıyasla daha yüksek çözünme profilleri gözlenmiştir.

Farklı polimerlerin kullanıldığı formülasyonların pH6,8 fosfat tamponundaki çözünme profillerine bakıldığında ise en yüksek çözünme profiline sahip formülasyonun Eudragit[®] L kullanılarak hazırlanan formülasyon olduğu görülmektedir (Şekil 4.34). Hasegawa ve diğ. (44) tarafından yapılan bir çalışmada Eudragit[®] L kullanılarak digoksin ve dipiridamol etkin maddelerinin katı dispersiyonları hazırlanmış. Hazırlanan katı dispersiyon formülasyonları asit pH'da baskılanmış bir çözünme profili gösterirken nötral pH'da formülasyonların çözünme profillerinin doygunluğa ulaştığı belirlenmiştir.

Eudragit[®] S polimeri de Eudragit[®] L polimeri gibi enterik kaplamada kullanılan pH'a bağlı olarak çözünen bir polimerdir. 0,1N HCl ortamında benzer çözünme profilleri göstermelerine karşılık 6,8 fosfat tamponunda çözünme profilleri arasında fark görülmektedir (Şekil 4.34). Bu Eudragit[®] L ve S nin çözündükleri pH değerlerinin farklı olmasından kaynaklanmaktadır. Eudragit[®] L pH 6'nin üzerinde çözünürken, Eudragit[®] S pH 7'nin üzerinde çözünmektedir. Çözünme hızı testinin yapıldığı ortam pH 6,8 tamponu olduğu için Eudragit[®] S içeren formülasyon Eudragit[®] L içeren formülasyondan daha düşük çözünme profiline sahiptir.

Formülasyon geliştirmekteki amacımız midede naproksenin yaptığı lokal irritasyonu ortadan kaldırmaktı. Bu amaçla kullandığımız kontrollü salım polimeri olan HPMC ile asit pH'da gözlenen yüksek çözünme profili bu polimerin kullanım amacımıza uygun olmadığını göstermektedir. Eudragit® RL ve RS polimerleri geciktirilmiş salım sağlayan polimerler olmalarına karşın bu polimerlerle hazırlanan katı dispersiyonlardan toz naproksene kıyasla daha yüksek oranda madde çözünmüştür. Mide ortamında toz naproksene kıyasla daha düşük çözünme profili gösteren formülasyonlar pH'a bağımlı salım sağlayan enterik polimerler olan Eudragit® L ve S ile hazırlanan formülasyonlardır. Ancak pH 6,8 fosfat tamponunda sadece Eudragit® L polimeri ile hazırlanan katı dispersiyonda çözünme hızında artışı olmuştur. Diğer Eudragit® türleri ile hazırlanan formülasyonlarda % çözünen madde miktarı ilk 60 dakikada %80'in üzerine çıkamazken Eudragit® L ile hazırlanan formülasyonda bu oran %98'dir. Gerek asit ortamda, gerekse nötral ortamda gösterdiği çözünme profilleri nedeniyle çalışmalarımızda hedeflerimize en yakın sonuç veren polimerin Eudragit® L olduğuna karar verilmiştir.

5.2.2. Farklı ilaç:polimer oranları kullanılarak hazırlanan formülasyonların karşılaştırılması

Çalışmalarımızın hedefi mide enterik salım sağlayan bir sistem geliştirmek, ayrıca barsak ortamında maddenin çözünürlüğünü artırmaktı. Bu amaca en uygun salım profili gösteren formülasyonun Eudragit® L ile hazırlanan formülasyon olduğu görölmektedir(Şekil 4.33, 4.34). Farklı oranlarda polimer kullanılarak istenen sonuçların elde edilip edilemeyeceğini araştırmak üzere Eudragit® L içeren, ilaç:polimer oranı (1:1) ve (1.5:2.5) olacak şekilde formülasyonları da hazırlanmıştır. Polimer oranı artırıldığı zaman katı dispersiyonlarda daha verimli sonuçlar elde edileceği bilinmektedir (58). Ancak kullanılan etkin maddenin oral kullanılan piyasa preparatlarının sahip olduğu en düşük doz 250mg olduğundan polimer miktarı artırıldığı taktirde toplam formülasyon ağırlığı oral kullanıma uygun olmayan miktarlara çıkacaktır. Bu nedenle polimer miktarında artış tercih edilmemiştir. Bunun yerine daha düşük oranlarda istenilen çözünme profillerinin elde edilip edilemeyeceği araştırılmıştır. Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonlar,

naproksen ve ilaç polimer oranı (1:3) olacak şekilde Eudragit® L ile hazırlanmış fiziksel karışımın 0,1N HCl ortamındaki çözünme profilleri karşılaştırılmıştır (Şekil 4.35). Şekilde de görüldüğü gibi fiziksel karışımdan 0,1N HCl ortamında yapılan analiz süresince % çözünen madde miktarı diğer katı dispersiyonlardan ve de naproksenden daha yüksek bulunmuştur. İlaç:polimer oranı (1:1) ve (1.5:2.5) olarak hazırlanan formülasyonlarda naproksene benzer bir çözünme profili gözlenmiştir. Hazırlanan formülasyonlardan sadece ilaç:polimer oranı (1:3) olan formülasyonun naproksenden daha düşük bir çözünme profili sağladığı gözlenmiştir. Bu da hazırlanan katı dispersiyonlarda ilaç:polimer oranının (1:3)'ten daha yüksek olduğu formülasyonlarda ilaç ile polimer arasındaki etkileşimin amorf yapı sağlayabilecek kadar olmadığını ve de kristal yapıdaki kısıtlı azalmanın ise çözünme hızı üzerinde belirgin etkisi olmayacağını göstermektedir. Karakterizasyon çalışmalarına ait sonuçlarda da benzer durumun gözlenmiş olması bu yargıyı doğrular niteliktedir.

Farklı oranlarda Eudragit® L içeren formülasyonların naproksenle ve ilaç polimer oranı (1:3) olacak şekilde Eudragit® L ile hazırlanmış fiziksel karışımın pH6,8 fosfat tamponu ortamındaki çözünme profilleri Şekil 4.36'da karşılaştırılmıştır. Elde edilen çözünme profilleri incelendiğinde, ilaç:polimer oranı (1:3) olan formülasyonun en yüksek çözünme profilini gösterdiği tespit edilmiştir. Katı dispersiyon teknolojisinin çözünürlüğü artırıcı etkisi ilaç:polimer etkileşiminin en yüksek olduğu (1:3) oranında polimer içeren formülasyonda belirgin bir şekilde gözlenmektedir. İlaç:polimer oranının daha yüksek olduğu (1:1) ve (1.5:2.5) oranında hazırlanmış olan formülasyonlarda etkin madde moleküllerinin birbirleriyle etkileşimleri daha fazla olduğundan dolayı bu kadar belirgin çözünürlük artışı gözlenememiştir. Ahuja ve diğ. (6) tarafından model ilaç olarak rofekoksib kullanılarak yapılan bir çalışmada da, taşıyıcı oranı düşük olduğunda çözünme hızında göreceli bir düşme gözlemlendiği belirtilmiştir. Vippagunta ve diğ. (93) tarafından 2006 yılında, aralarında naproksenin de bulunduğu suda çözünürlüğü düşük beş farklı etkin madde ile yapılan çalışmalarda ötektik bileşim için uygun olan miktarın üzerinde etkin madde içeren sistemlerde ötektik bileşim için uygun miktarlarda etkin madde içeren sistemlere göre çözünme hızında düşüş olduğu gösterilmiştir. Yine bunlara benzer bir durum Karavas ve diğ. (54) tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada, felodipin etkin maddesinin PVP ile hazırlanan katı

dispersiyonlarında görülmüştür. İlaç:polimer oranı arttıkça çözünme hızında belirgin bir azalma gözlenmiştir.

0,1N HCl ortamında fiziksel karışımın çözünme profilinin daha yüksek olması (Şekil 4.35) formülasyonda bulunan diğer maddelerin çözünürlük üzerine etkisinin bir sonucudur. İlk 5dk içerisinde çözünen madde miktarlarına bakıldığı zaman hazırlanan katı dispersiyon formülasyonlarında da fiziksel karışımda da toz haldeki naproksenden daha yüksek miktarda madde çözüldüğü görülmektedir (Şekil 4.33, 4.35). Bu durum formülasyonlardaki diğer maddelerin naproksenin çözünürlüğü üzerinde çözünürlüğü artırıcı etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Asit pH'da çözünme problemi olan maddelerin çözünme hızı çalışmalarında % varyasyon katsayısının yüksek olduğu bilinmektedir. Tablo 4.5, 4.6, 4.7 ve 4.8 incelendiğinde 0,1N HCl fazında elde edilen bulguların % varyasyon katsayılarının tampon fazındaki % varyasyon katsayılarına kıyasla daha yüksek olmasının nedeninin maddenin sahip olduğu düşük çözünürlük olduğu söylenebilir. Ancak genel olarak varyasyon katsayıları kabul edilebilir sınırlar içerisinde kalmıştır. Bu da formülasyonların ilaç:polimer dağılımlarının homojen olduğunu ve her çözünme hızı hücresinde eşit miktarda etkin madde bulunduğunu göstermektedir.

5.2.3. Kinetik Hesaplamaları

Tablo 4.9'da yer alan GW-Basic programı kullanılarak elde edilmiş pH 6,8 fosfat tamponu fazında yapılan kinetik hesaplarının sonuçları korelasyon katsayısı (r^2) olarak belirtilmiştir. Sonuçlar incelendiğinde tüm formülasyonların en fazla Higuchi kinetiğine uyduğu gözlenmektedir. Ancak r^2 değerlerine bakıldığı zaman HPMC ile hazırlanan formülasyondaki doğrusallığın oldukça düşük olduğu gözlenmektedir. Diğer taraftan formülasyonlarda çözünme profilleri çok kısa sürede (~15dk) platoya ulaştığı için salım yavaşlamaktadır. Bu nedenle sink koşulda yapılmayan bu deneylere ait kinetik hesaplamalar gerçeği yansıtmamaktadır. Çözünme profilleri platoya ulaşmadan önce elde edilen az sayıda örnek olduğu için doğru bir kinetik hesabı yapılamamaktadır. Bu doğrultuda çözünme hızı hesaplamaları yapılarak çözünme hız sabiti tayin edilmemiştir.

5.2.4. Benzerlik faktörü hesaplamaları ve karşılaştırmaları

Tablo 4.10’da ilaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde farklı polimerler kullanılarak hazırlanan katı dispersiyon formülasyonları ile naproksenin çözünme profillerinin benzerlik faktörleri karşılaştırılmıştır. 0,1N HCl ortamında HPMC ile hazırlanan formülasyon dışında tüm formülasyonların çözünme profilleri naproksenin çözünme profili ile yüksek oranda benzer bulunmuştur. HPMC ile hazırlanan katı dispersiyon formülasyonunda yüksek çözünme hızı nedeniyle Şekil 4.33’te görülen farklılık f2 faktörüne de yansımaktadır. pH 6,8 tamponunda fiziksel karışım hariç tüm formülasyonlarda f2 faktörleri azalmıştır. Fiziksel karışımın çözünme profili yüksek oranda naprokseninkine benzer bulunurken, Eudragit® L ile hazırlanan formülasyonda f2 faktörü oldukça düşük bulunmuştur. Bu da Şekil 4.34’te görülen farkın anlamlı bir fark olduğunu doğrulamaktadır.

Tablo 4.11’de farklı oranlarda Eudragit® L polimeri içeren katı dispersiyon formülasyonu ile fiziksel karışımın naproksen ile çözünme profilleri karşılaştırılmıştır. Eudragit® L kullanılarak hazırlanan tüm katı dispersiyon formülasyonları 0,1N HCl ortamında naproksenle benzer çözünme profili göstermektedir. Bu da enterik kaplamanın yetersiz olduğunu ve serbest ilaç moleküllerinin varlığını göstermektedir. Yapılan karakterizasyon çalışmaları da serbest ilaç moleküllerinin varlığını doğrulamaktadır. Fiziksel karışımın çözünme profili de 0,1N HCl fazında naproksenle benzer bulunmuştur. Şekil 4.35’e bakıldığında naproksenle aralarında 120. Dakikada yaklaşık %4 çözünmüş madde miktarı farkı görülmektedir. Ancak hesaplanan f2 faktörüne göre bu fark anlamsız bulunmuştur. pH 6,8 tamponundaki f2 faktörleri incelendiğinde katı dispersiyon formülasyonlarının naproksenle benzer profillere sahip olmadığı görülürken fiziksel karışımın büyük ölçüde benzer çözünme profili gösterdiği tespit edilmiştir. Şekil 4.35’te de bu benzerlik açıkça görülmektedir.

Eudragit® L ile hazırlanan formülasyonlar birbirleri ile karşılaştırıldığında ilaç:polimer oranı (1:1) olan formülasyon ile (1.5:2.5) olan formülasyonun her iki ortamda da benzer çözünme profili oluşturduğu bulunmuştur (Tablo 4.12). (1:3) oranında hazırlanan formülasyon 0,1N HCl ortamında diğer oranlardaki

formülasyonlarla benzer bulunurken, pH6,8 tamponunda oldukça farklı olduğu saptanmıştır. Bu durum Şekil 4.36'da da açıkça görülmektedir.

Eudragit® L polimeri ile ilaç:polimer oranı (1:3) olacak şekilde hazırlanan katı dispersiyon formülasyon diğer polimerlerle hazırlanan formülasyonlarla karşılaştırıldığında (Tablo 4.13) 0,1N HCl ortamında HPMC dışındaki tüm polimerlerle benzer bulunurken, HPMC katı dispersiyonunda benzerlik faktörü %50 sınırında kalmıştır. Tampon fazında ise bunun aksi durum gerçekleşmiş, çözünme profili bakımından HPMC katı dispersiyonu dışındaki tüm formülasyonlarla %40'ın altında benzerlik bulunmuştur. Ancak bu durumda da HPMC ile var olan çözünme profili benzerliği %58 olarak tespit edilmiştir. Bu da yüksek bir benzerlik oranına sahip olmadıklarını göstermektedir.

Benzer özelliklerdeki polimerlerin katı dispersiyonlarının aralarındaki f2 faktörlerine bakıldığında Eudragit® RL ve RS arasında her iki ortamda da benzerlik var olduğu gözlenirken Eudragit® L ve S ile hazırlanan formülasyonlar arasında tampon fazında bir benzerlik bulunamamıştır.

Hazırlanan formülasyonlar üzerinde yapılan karakterizasyon ve çözünme hızı çalışmaları incelendiğinde, karakterizasyon çalışmalarında ilaç-polimer etkileşiminin en az olduğu polimer olmasına karşın çözünme hızı çalışmalarında en iyi sonuçlar Eudragit® L kullanılarak hazırlanan katı dispersiyon formülasyonunda elde edilmiştir. Farklı oranlarda polimerler kullanılarak hazırlanan formülasyonların karakterizasyon ve çözünme hızı çalışmalarının sonuçları ilaç oranı yükseldikçe çözünme hızının düştüğünü göstermiştir. Diğer taraftan ilaç:polimer (Eudragit® L) oranı (1:3) olan dispersiyonlardan, pH 6,8 fosfat tamponunda çözünen madde miktarında yaklaşık % 20'lik bir artış olması (15 dakikada naproksenin % 95'in üzerinde çözünmesi) hızlı etki beklenen preparatların enterik kaplanmaları için katı dispersiyon tekniğinin iyi sonuç verdiğini göstermektedir.

Önerilen formülasyonun biyoyararlanım üzerinde etkisi ile fiziksel ve kimyasal stabilite konuları daha sonra yapılacak çalışmalarda incelenecektir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Elde edilen bulgular ışığında;

- Katı dispersiyon teknolojisinin çözünürlüğü artırmanın yanısıra, uygun polimer türü kullanılarak salım özelliklerinin kontrolünde kullanılabileceği,
- Enterik salım sağlayan polimerler kullanılarak, katı dispersiyon teknolojisi ile, midede çözünmeyen ancak barsakta hızlı çözünen formülasyonların geliştirilebileceği,
- Aynı oranda polimer kullanılarak hazırlanan farklı türdeki polimerlerin katı dispersiyonlarında, enterik polimerler beklendiği şekilde midede çözünen madde miktarında azalmaya neden olurken, geciktirilmiş salım polimerleri ve kontrollü salım polimerinin beklenen etkisinin aksine özellik gösterebileceği,
- Katı dispersiyonların polimer miktarındaki artış ile orantılı olarak amorf yapı ve buna da bağlı olarak çözünme hızı artışı ve yüksek biyoyararlanım sağlanabilir. Polimer miktarı yeterli olmadığında sadece kristal yapıda azalma söz konusudur.

Çözünme hızı artırılmasında sıklıkla başvurulan bir yöntem olan katı dispersiyon teknolojisinin kullanımını kısıtlayan en büyük sıkıntılardan biri çoğunlukla ilacın kristal formuna dönüşmesi şeklinde görülen fiziksel stabilite problemi. Maddenin moleküler dispersiyon ya da amorf halinden kristal formuna doğru gerçekleşen dönüşüm üretilen formülasyonun piyasaya çıkabilmesi için gerekli olan çözünme hızı bilgisinin değişken olmasına neden olmaktadır. Üretilen katı dispersiyon formülasyonların bekleme ve saklama koşullarına bağlı fiziksel stabilitesi incelenmelidir. Çözünme hızı absorpsiyonu için hız kısıtlayıcı aşama olan maddelerin çözünme hızı artışının biyoyararlanım üzerine etkisi bilinmektedir. Ancak bu etki her zaman doğrusal olmamaktadır. Bu nedenle önerilen formülasyonun biyoyararlanım üzerinde etkisi ile fiziksel ve kimyasal stabilite konuları daha sonra yapılacak çalışmalarda incelenecektir.

KAYNAKLAR

1. Adhoum, N., Monser, L., Toumi, M. ve Boujlel, K. (2003). Determination of naproxen in pharmaceuticals by differential pulse voltammetry at a platinum electrode. *Analytica Chimica Acta*, 495, 69–75.
2. (Ed.) Habib, M. J., (2001) *Pharmaceutical solid dispersion technology*, Amerika Birleşik Devletleri, Technomic Publishing Company, Inc.
3. (Ed.) Moffat, A.C. (1986), *Clarke's Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material*, Londra, The Pharmaceutical Press.
4. (Ed.) Reynolds, J. E. F. (1989) *Martindale the Extra Pharmacopeia*, Londra, The pharmaceutical Press.
5. (Ed.) Tüzün, F., Eryavuz, M. ve Akarırnak, Ü. (1997). *Hareket Sistemi Hastalıkları*, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.
6. Ahuja, N., Katare, O. P. ve Singh B. (2007) Studies on dissolution enhancement and mathematical modelling of drug release of a poorly water-soluble drug using water-soluble carriers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65, 26-38.
7. Allen, D.J. ve Kwan, K.C. (1969) Determination of the degree of crystallinity in solid-solid equilibria. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 58(10), 1191-1193.
8. Ambike, A.A., Mahadik, K.R. ve Paradkar, A. (2004). Stability study of amorphous valdecoxib. *International Journal of Pharmaceutics*, 282, 151–162.
9. Arancibia, J. A., Escandar, G. M. (2001). Determination of naproxen in pharmaceutical preparations by room-temperature phosphorescence. A comparative study of several organized media. *Analyst*, 126, 917–922.

10. Banna, H.M ve Ismail, A.A. (1975) Dissolution studies on paracetamol solidified melt prepared under different cooling rates. *Pharmazie*, 30(4), 226-228.
11. Bebawy, L.I., El-Kousy, N.M. (1999). Simultaneous determination of some multicomponent dosage forms by quantitative thin layer chromatography densitometric method. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 20, 663–670.
12. Bhadani, S.N., Gray, D.G. (1983). Cellulose-based liquid crystalline polymers; esters of (hydroxypropyl) cellulose. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, 99, 29-38.
13. Bhandari, H.K., Newa, M., Kim, J.A., Yoo, B.K., Woo, J.S., Lyoo, W.S., Lim, H.T., Choi, H.G. ve Yong, C.S. (2007) Preparation, characterization and evaluation of coenzyme Q10 binary solid dispersions for enhanced solubility and dissolution. *Biological of Pharmaceutical Bulletin*, 30(6), 1171-1176.
14. Bikiaris, D., Papageorgiou, G. Z., Stergiou, A., Pavlidou, E., Karavas, E., Kanaze, F. ve Georgarakis, M. (2005) Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs. Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica Acta*, 439, 58-67.
15. Broman, E., Khoo, C. ve Taylor, L. S. (2001) A comparison of alternative polymer excipients and processing methods for making solid dispersions of a poorly water soluble drug. *International Journal of Pharmaceutics*, 222, 139-151.
16. Campiglio, A. (1998) Determination of naproxen with chemiluminescence detection. *Analyst*, 123, 1571–1574.
17. Carretero, A.S., Cruces-Blanco, C., Garcia, M. I. R., Diaz, B. C., Gutierrez, A. F. (1999). Simple and rapid determination of the drug naproxen in pharmaceutical preparations by heavy atom-induced room temperature

- phosphorescence. *Talanta*, 50, 401–407.
18. Chan, K. L. A., Kazarian, S. G. (2004) FTIR Spectroscopic Imaging of Dissolution of a Solid Dispersion of Nifedipine in Poly(ethylene glycol). *Molecular Pharmaceutics*, 1(4), 331-335.
 19. Chauhan, B., Shimpi, S. ve Paradkar, A. (2005) Preparation and Characterization of Etorocoxib Solid Dispersions Using Lipid Carriers by Spray Drying Technique. *AAPS PharmSciTech*, 6(3), E405-E412.
 20. Chen, D., Tsay, R. J., Lin, H. I., Chen, H., Chao, S. C. ve Ku, H. (2000) Stabilization and sustained-release effect of misoprostol with methacrylate copolymer. *International Journal of Pharmaceutics*, 203, 141-148.
 21. Chen, L.L., Deibert, T. (2002). Sildenafil citrate solid dispersions having high water solubility, WO 02/05820 A1. Dünya patenti, Lavipharm Laboratories Inc.
 22. Chen, Y., Zhang, G. G. Z., Neilly, J., Marsh, K., Mawhinney, D., Sanzgiri, Y.D. (2004). Enhancing the bioavailability of ABT-963 using solid dispersion containing Pluronic F-68. *International Journal of Pharmaceutics*, 286, 69–80.
 23. Chiou, W.L. ve Niazi, S. (1971) Phase diagram and dissolution-rate studies on sulfathiazole-urea solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(9), 1333-1337.
 24. Chiou, W.L. ve Smith, L.D. (1971) Solid dispersion approach to the formulation of organic liquid drugs using polyethylene glycol 6000 as a carrier. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(1), 125-127.
 25. Chiou, WL, Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.*, 60(9),1281-302.
 26. Cid Carcamo, E.ve Gana, I.M. (1974) Mezclas eutecticas y soluciones solidas de acido acetilsalicilico y urea. *Anales de La Real Academia de Farmacia*. 3-

4, 487-493

27. Cid, E.ve Jaminet F. (1973) Mezclas eutecticas y soluciones solidas como medio de acelerar la velocidad de disolucion de medicamentos. Estudio del sistema acido acetilsalicilico-urea. *Anales de La Real Academia de Farmacia*, 3, 361-370.
28. Cirri, M., Maestrelli, F., Corti, G. ve Furlanetto, P. M. (2006) Simultaneous effect of cyclodextrin complexation, pH, and hydrophilic polymers on naproxen solubilization. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 42, 126-131.
29. Council of Europe, (2005). *European Pharmacopeia*, Fifth Ed., Strasburg Cedex, Fransa.
30. Craig, D.Q.M. (2002) The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 231, 131-144.
31. Crowley, M. M., Zhang, F., Repka, M. A., Thumma, S., Upadhye, S. B., Battu ve diğ. (2007) Pharmaceutical Applications of Hot-Melt Extrusion: Part I. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 33, 909–926
32. Damian, F., Blaton, N., Naesens, L., Balzarini, J., Kinget, R., Augustijns, P., Mooter, G. V. (2000). Physicochemical characterization of solid dispersions of the antiviral agent UC-781 with polyethylene glycol 6000 and Gelucire 44/14. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10, 311–322.
33. Damiani, P., Bearzotti, M. ve Cabezón, M.A. (2002). Spectrofluorometric determination of naproxen in tablets. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 29, 229–238.
34. Dong, Z., Chatterji, A., Sandhu, H., Choi, D.S., Chokshi, H. ve Shah, N. (2008) Evaluation of solid state properties of solid dispersions prepared by hot-melt extrusion and solvent co-precipitation. *International Journal of*

- Pharmaceutics*, 355, 141-149.
35. Drooge D.J., Hinrichs, W.L.J., Visser, M.R. ve Frijlink, H.W. (2006). Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *International Journal of Pharmaceutics*, 310, 220–229.
 36. FDA / Center for Drug Evaluation and Research, approved draft labelling, app.no: 75-390.
 37. FDA / Naproxen - Patient Information Sheet / www.fda.gov
 38. Fernandez, M., Rodriguez, I. C., Margarit, M. V., Cerezo, A. (1992). Characterization of solid dispersions of piroxicam/polyethylene glycol 4000. *International Journal of Pharmaceutics*, 84, 197-202.
 39. Fillet, M., Fotsing, L., Bonnard, J. ve Crommen, J. (1998). Stereoselective determination of S-naproxen in tablets by capillary electrophoresis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 18, 799–805.
 40. Forster, A., Hempenstall, J., Tucker, I. ve Rades, T. (2001) Selection of excipients for melt extrusion with two poorly water-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 226, 147-161.
 41. Ghebre-Sellassie, I., Reisch, R., Parikh, R., Fawzi, M. B. ve Nesbitt, R. U. (2004). Solid pharmaceutical dispersions, US 6 677 362 B1. Amerikan patenti, Warner-Lambert Company.
 42. Greenhalgh, D.J., Williams, A.C., Timmins, P. ve York, P. (1999). Solubility parameters as predictor of miscibility in solid dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(11), 1182-1189.
 43. Guermouche, M. H., Atik, N., Chader, H. (2000). Assay of Naproxen in Rat Serum by High-Performance Thin-Layer Chromatography / Densitometry.

Journal of AOAC International, 83(6), 1489-1492.

44. Hasegawa, A., Kawamura, R., Nakagawa, H. ve Sugimoto, I. (1986) Application of solid dispersions with enteric coating agents to overcome some pharmaceutical problems. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 34, 2183-2190.
45. Hoelgaard, A. and Moller, N., (1975) Solid dispersion systems of testosterone. *Archiv der Pharmazie Chemical Sciences*, 3, 34–37.
46. Hosie, G., Field, M. ve Brandon, M. (2002) *Shared care for Rheumatology*, Birleşik Krallık, Martin Dunitz Ltd.
47. Huang, J., Wigent, R. J., Bentzley, C. M. ve Schwartz, J., B. (2006) Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery. Effect of drug loading on release kinetics. *International Journal of Pharmaceutics*, 319, 44-54.
48. Jachowicz, R., Nürnberg, E., Pieszczyk, B., Kluczykowska, B. ve Maciejewska, A. (2000). Solid dispersion of ketoprofen in pellets. *International Journal of Pharmaceutics*, 206, 13–21.
49. Jafari, M. R., Danti, A. G., Ahmed, I. (1988). Comparison of polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone and urea as excipients for solid dispersion systems of miconazole nitrate. *International Journal of Pharmaceutics*, 48, 207-215.
50. Janssens, S., Nagels, S., Armas, H.N, D’Autry, W., Schepdael, A. V., Mooter, G. V. (2008). Formulation and characterization of ternary solid dispersions made up of Itraconazole and two excipients, TPGS 1000 and PVPVA 64, that were selected based on a supersaturation screening study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 69, 158–166.
51. Joshi, H.N., Tejwani, R.W., Davidovich, M., Sahasrabudhe, V.P., Jemal, M.,

- Bathala, M.S. ve diğ. (2004). Bioavailability enhancement of a poorly water-soluble drug by solid dispersion in polyethylene glycol–polysorbate 80 mixture. *International Journal of Pharmaceutics*, 269, 251–258.
52. Kapsi, S. G., Ayres, J. W. (2001). Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 229, 193–203.
53. Karavas, E., Georgarakis, E., Sigalas, M.P., Avgoustakis, K. ve Bikiaris, D. (2007). Investigation of the release mechanism of a sparingly water-soluble drug from solid dispersions in hydrophilic carriers based on physical state of drug, particle size distribution and drug–polymer interactions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 66, 334–347.
54. Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A. ve Georgarakis, E. (2006) Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 63, 103-114.
55. Kidane, A. (2005). Sustained release of positively charged pharmacologically active molecules from a matrix containing polymers with polarized oxygen atoms, WO 2005/046655 A1. Dünya patenti, Shire Laboratories Inc.
56. Koga, A., Yonemochi, E., Machida, M., Aso, Y., Ushio, H. ve Terada, K. (2004) Microscopic molecular mobility of amorphous AG-041R measured by solid-state ¹³C NMR. *International Journal of Pharmaceutics*, 275, 73-83.
57. Kohri, N., Yamayoshi, Y., Xin, H., Iseki, K., Sato, N., Todo, S. ve ark. (1999) Improving the oral bioavailability of albendazole in rabbits by the solid dispersion technique. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 51, 159-164.
58. Leuner, C. ve Dressman, J. (2000) Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 47-60.

59. Martin, M. J., Pablos, F., Gonzalez ve A.G. (1999). Simultaneous determination of caffeine and non-steroidal anti-inflammatory drugs in pharmaceutical formulations and blood plasma by reversed-phase HPLC from linear gradient elution. *Talanta*, 49, 453–459.
60. Mashru, R. C., Sutariya, V. B., Sankalia, M. G. ve Yagnakumar, P. (2005) Characterization of solid dispersions of rofecoxib using differential scanning calorimeter. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 82, 167-170.
61. Material Safety Data Sheet Naproxen MSDS / www.sciencelab.com chemicals&laboratory equipment
62. Menjoge, A. R. ve Kulkarni, M. G. (2007) Coating compositions for bitterness inhibition, US 7 294 347 B2, Amerikan patenti, Council of Scientific and Industrial Research.
63. Moneghini, M., Bellich, B., Baxa, P. ve Princivalle, P.(2008). Microwave generated solid dispersions containing Ibuprofen. *International Journal of Pharmaceutics*, 361, 125-130.
64. Monser, L. ve Darghouth, F. (2003) Simultaneous Determination Of Naproxen And Related Compounds By HPLC Using Porous Graphitic Carbon Column. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 32, 1087-1092
65. Mooter, G. V., Augustijns, P., Bleton, N. ve Kinget, R. (1998). Physico-chemical characterization of solid dispersions of temazepam with polyethylene glycol 6000 and PVP K30. *International Journal of Pharmaceutics*, 164, 67–80.
66. Mortensen, R. W., Corcoran, O., Cornett, C. Sidemann, U. G., Lindon, J. C. ve ark. (2000) S-Naproxen- β -1-O-Acyl glucuronide degradation kinetic studies by stopped-flow high-performance liquid chromatography- ^1H NMR and high-performance liquid chromatography-UV. *Drug Metabolism and Disposition*, 29(4), 375-380.

67. Mummaneni, V. ve Vasavada, R.C. (1990). Solubilization and dissolution of famotidine from solid glass dispersions of xylitol. *International Journal of Pharmaceutics*, 66, 71-77.
68. Nakamichi, K., Izumi, S. ve Yasuura, H. (1995). Method of manufacturing solid dispersion, 5 456 923, Amerikan patenti, Nippon Shinyaku Company, Ltd.
69. Navalón, A., Blanc, R., Olmo M. ve Vilchez, J.L. (1999). Simultaneous determination of naproxen, salicylic acid and acetylsalicylic acid by spectrofluorimetry using partial least-squares (PLS) multivariate calibration. *Talanta*, 48, 469–475.
70. Ohara, T., Kitamura, S., Kitagawa ve T. ve Terada, K.(2005) Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethyl cellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 302, 95-102.
71. Overhoff, K. A., Moreno, A., Miller, D. A., Johnston, K. P. ve Williams, R. O. (2007) Solid dispersions of itraconazole and enteric polymers meda by ultra-rapid freezing. *International Journal of Pharmaceutics*, 336, 122-132.
72. Patterson, J. E., James, M. B., Forster, A. H., Lancaster, R. W., Butler, J. M. ve Rades, T. (2007). Preparation of glass solutions of three poorly water soluble drugs by spray drying, melt extrusion and ball milling. *International Journal of Pharmaceutics*, 336, 22–34.
73. Pharma-polymers EVONIK Röhm GmbH, (2007), <http://www.pharmapolymers.com/pharmapolymers/en/>
74. Pignatello, R., Ferro, M. ve Puglisi, G. (2002) Preparation of solid dispersions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with acrylic polymers and studies on mechanisms of drug-polymer interactions. *AAPS PharmSciTech*, 3(2), 1-11.
75. Qi, S., Gryczke, A., Belton, P. ve Craig, D. Q.M. (2008). Characterisation of

- solid dispersions of paracetamol and EUDRAGIT® E prepared by hot-melt extrusion using thermal, microthermal and spectroscopic analysis. *International Journal of Pharmaceutics*, 354, 158–167.
76. Sekiguchi K, Obi N. (1961). Studies on absorption of eutectic mixture-I. *Chem. Pharm. Bull.*, 9,866-872.
 77. Sekiguchi, K. ve Noboru, O. (1961) Studies on absorption of eutectic mixture. I. A comparison of the behaviour of eutectic mixture of sulfathiazole and that of ordinary sulfthiazole in man.
 78. Sekiguchi, K., Noboru, O. ve Yoshio, U. (1964) Studies on absorption of eutectic mixture. II. Absortion of fused conglomerates of choloramphenicol and urea in rabbits. *Chemical of Pharmaceutical Bulletin*, 12(2), 134-144.
 79. Sekiguchi, K., Ueda, Y. ve Nakamori Y. (1963). Studies on the method of thermal analysis of organic medicinals. III. Relations between methods of sample preparation and obtained phase diagrams. *Chemical of Pharmaceutical Bulletin*, 11(9), 1108-1122.
 80. Sekikawa, H., Nakano, M. ve Arita, T. (1978). Inhibitory effect of polyvinylpyrrolidone on the crystallization of drugs. *Chemical of Pharmaceutical Bulletin*, 26(1), 118-126.
 81. Serajuddin, A.T. (1999). Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88(10), 1058-66.
 82. Shimamura, K., White, J.L., Fellers, J.F. (2003). Hydroxypropylcellulose, a thermotropic liquid crystal: Characteristics and structure development in continuous extrusion and melt spinning. *Journal of Applied Polymer Science*, 26(7),2165-2180.
 83. Simonelli, A.P., Mehta, S.C.ve Higuchi, W.I. (1970). Inhibition of sulfathiazole crystal growth by polyvinylpyrrolidone. *Journal of*

Pharmaceutical Sciences, 59(5), 633-637.

84. Skoog, D., Holler, F. J. ve Nieman, T. A. (1998) *Principles of instrumental analysis*, (Ed) Kılıç, E., Köseoğlu, F. ve Yılmaz, H., Ankara, Bilim yayıncılık.
85. Stott, P. W., Williams, A. C. ve Barry, B. W. (1998) Transdermal delivery from eutectic systems: enhanced permeation of a model drug, ibuprofen. *Journal of Controlled Release*, 50, 298-308.
86. Sugimoto, I., Kuchiki, A., Nagagawa, H. (1981). Stability of nifedipine-polyvinylpyrrolidone coprecipitate. *Chem. Pharm. Bull.*, 29(6),1715-1723.
87. Takafumi, H. (2007) Solid preparation comprising enteric solid dispersion, EP 1 847 257 A2, Avrupa patenti, Shin-Etsu Chemical Co. Ltd.
88. Takano, N., Kawashima, H., Shinoda ve Y., Inagi, T. (2004) Solid dispersion composition. US 6 753 330 B2, Amerikan patenti, Kowa Co., Ltd.
89. The United States Pharmacopeial Convention Inc., 'United States Pharmacopeia'(USP 29), Rockville, MD, USA, 2006.
90. Urbanetz, N.A ve Lippold, B.C. (2005). Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: dissolution properties and physico-chemical characterisation. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59, 107–118.
91. Van den Mooter, G., Weuts, I., Ridder, T.ve Blaton, N. (2006) Evaluation of Inutec SPI as a new carrier in the formulation of solid dispersions for poorly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*, 316, 1-6.
92. Villiers, M.M., Wurster, D.E., Watt, J.G. ve Ketkar, A. (1998) X-Ray powder diffraction determination of the relative amount of crystalline acetaminophen in solid dispersions with polyvinylpyrrolidone. *International Journal of Pharmaceutics*, 163, 219–224.
93. Vippagunta, S. R., Wang, Z., Hornung, S. ve Krill, S. L. (2007) Factors

affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behaviour. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 96(2), 294-304.

94. Vijaya Kumar, S. G. ve Mishra, D. N. (2006). Preparation, characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersion of meloxicam with PEG 6000. *The Pharmaceutical Society of Japan*, 126(8), 657-664.
95. Weuts, I., Kempen, D., Verreck, G., Decorte, A., Heymans, K., Peeters, J. ve diğ. (2005). Study of the physicochemical properties and stability of solid dispersions of loperamide and PEG6000 prepared by spray drying. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 59, 119–126.
96. Zahedi, P. ve Lee P.I. (2007). Solid molecular dispersions of poorly water-soluble drugs in poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 65, 320-328.
97. Zerrouk, N., Chemtob, C., Arnaud, P., Toscani, S. ve Dugue, J. (2001). In vitro and in vivo evaluation of carbamazepine-PEG 6000 solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 225, 49–62.
98. Zhu, G. ve Ju, H. (2004). Determination of naproxen with solid substrate room temperature phosphorimetry based on an orthogonal array design. *Analytica Chimica Acta*, 506, 177–181.