

11103

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ASETAMİNOFEN'İN KOASERVASYON - FAZ AYRIŞMASI
YÖNTEMİYLE MİKROKAPSÜLLERİNİN HAZIRLANMASI

Ecz. Ayşegül KARATAŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tamer BAYKARA

1989
ANKARA

ÖNSÖZ

Bu çalışma A.Ü. Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında yapılmıştır.

Bu araştırmayı yöneten, bilgi ve tecrübesiyle bana her yönden yardımcı olan, karşılaştığım güçlüklerin aşılmasında ve sonuçlandırılmasında sonsuz özveride bulunan tez yöneticim, Prof.Dr. Sayın Tamer BAYKARA'ya teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarımnda her türlü kolaylığı sağlayan Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Sayın Kandemir CANEFE'ye teşekkürü bir borç bilirim.

Bölümümüzde ders aldığım hocalarım Doç.Dr. Sayın Nilüfer TARIMCI'ya ve Yard.DOÇ.Dr. Sayın Nurten ÜZDEMİR'e teşekkür ederim.

Ayrıca yardımlarından dolayı Uzm.Ecz. Altan YÜKSEL'e, Uzm.Ecz. Nilüfer YÜKSEL'e ve tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm yaşantımda olduğu gibi tez çalışmalarım sırasında sıcak ilgi ve sevgileri ile beni destekliyen Aileme sevgilerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ ve AMAÇ

Sayfa No

I. TEORİK BÖLÜM	2
I.1. MİKROKAPSÜLLERİN TANIMI VE TARİHÇESİ	1
I.1.1. Mikrokapsüllerin Eczacılıkta Uygulama Alanları	3
I.1.2 Mikrokapsüllemenin Diğer Uygulama Alanları	5
I.1.3 Mikrokapsül Hazırlama Yöntemleri	6
I.1.3.1. Faz ayrışması - koaservasyon yöntemi	6
I.1.3.1.1. Polimer solüsyonun sıcaklığını değiştirerek faz ayrışması	77
I.1.3.1.2. İki polimerin geçimsizliğinden yararlanarak faz ayrışması	8
I.1.3.1.3. Ortama polimeri çözmeyen sıvı ilavesi ile faz ayrışması	9
I.1.3.1.4. Ortama tuz ilavesiyle faz ayrışması	10
I.1.3.1.5 Kompleks koaservasyon	11
I.1.3.2. Hava ile süspansiyon yöntemi	12
I.1.3.3. Püskürtmeyle kurutma ve dondurma yöntemi	13
I.1.3.4. Arayüzey polimerizasyonu yöntemi	14
I.1.3.5. Çözücünün buharlaşması yöntemi	15
I.1.3.6 Kazanda kaplama yöntemi	16
I.1.3.7. Çokdelikli santrifüj yöntemi	16
I.1.4. Mikrokapsüllenecek çekirdek materyellerin özellikleri	17
I.1.5. Mikrokapsüllemeye kullanılan kaplama materyelleri	18
I.1.5.1. Kaplama materyellerin sınıflandırılması	19
I.1.5.1.1. Kaplama materyeli olarak kullanılan akrilik reçineler	20
I.1.5.1.1.1. Eudragit E (Katyonik tip)	22

I.1.5.1.1.2.	Eudragit L ve Eudragit S (Anyonik tip)	22
I.1.5.1.1.3.	Eudragit RL ve Eudragit RS (geçirgen tip)	24
I.1.6.	Mikrokapsüllerinin özellikleri	27
I.1.6.1.	Mikroskobik çalışmalar	27
I.1.6.2.	Mikrometritik özellikleri	29
I.1.6.3.	Akış özellikleri	28
I.1.6.4.	Etken madde içeriği tayini	29
I.1.6.5.	Duvar kalınlığı tayini	30
I.1.6.6.	Kaplayıcı polimer kaybının tayini	33
I.1.6.7.	Etken madde salım kinetikleri ve mekanizması	34
I.1.7.	Mikrokapsüllerin Tablet Haline Getirilmesi	38
I.1.7.1.	Ludipress	42
I.1.7.2.	Avicel pH 101	43
I.1.7.3.	Laktoz Ep D 30	44
I.2.	SÜREKLİ ETKİLİ PREPARATLAR	45
I.2.1.	Sürekli Etkili Preparatların Avantajları	46
I.2.2.	Sürekli Etkili Preparatların Dezavantajları	46
I.2.3.	Sürekli Etkili Preparatların Kontrolü	47
I.2.3.1.	İnvivo kontroller	47
I.2.3.2.	İnvitro kontroller	47
I.3.	ÇÖZÜNME HIZI	48
I.3.1.	Çözünme hızı teorileri	48
I.4.	ASETAMİNOFEN	54
I.4.1.	Kapalı Formülü	54
I.4.2.	Açık Formülü	54
I.4.3.	Kimyasal Okunuşu	54
I.4.4.	Özellikleri	54

I.4.5.	Stabilitesi	54
I.4.6.	Tanıma ve Tayin Yöntemleri	55
I.4.7.	Farmakolojik Özellikleri	56
I.4.8.	Farmakokinetik özellikleri	57
II.	DENEYSEL BÖLÜM	59
II.1.	MATERYEL	59
II.1.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler	59
II.1.2.	Kullanılan Aletler	60
II.2.	YÖNTEM	61
II.2.1.	Etken Madde	61
II.2.1.1.	Fiziksel özellikleri	61
II.2.1.2.	Erime noktası tayini	61
II.2.1.3.	Yoğunluk tayini	61
II.2.1.4.	Çözünürlük tayini	62
II.2.1.5.	Etken maddenin partikül büyüklüğü dağılımı analizi	63
II.2.1.6.	Spektroskopik özellikler	63
II.2.1.6.1.	İnfra Red (IR) analizi	63
II.2.1.6.2.	Ultra Viole (UV) analizi	64
II.2.1.6.2.1.	Etken maddenin standart eğrilerinin UV spektroskopik yöntem ile hazırlanması	64
II.2.2.	Kaplayıcı Polimer Madde	64
II.2.2.1.	Fiziksel özellikleri	65
II.2.2.2.	Yoğunluk tayini	65
II.2.3.	İstatistiksel Analiz Yöntemleri	65
II.2.4.	Mikrokapsüllerin Hazırlanması	67
II.2.4.1.	Mikrokapsüllerin değerlendirilmesi	70
II.2.4.1.1.	Etken madde miktar tayini	70

II.4.1.2.	Hazırlanan mikrokapsüllerin optik mikroskofta incelenmesi	71
II.4.1.3.	Mikrokapsüllerin teorik duvar kalınlığı tayini	71
II.2.4.2.	Mikrokapsül tabletlerin hazırlanması	71
II.2.4.2.1.	Tablet basımında kullanılacak yardımcı maddelerin seçimi	71
II.2.4.2.2.	Yardımcı maddeler kullanılarak mikrokapsül tabletlerinin hazırlanması	74
II.2.5.	Çözünme Hızı Tayini	74
II.2.5.1.	Çözünme hızı tayininde kullanılan ortam	74
II.2.5.2.	Sürekli akış hücresiyle deneyin yapılışı	76
III.	BULGULAR	80
III.1.	ETKEN MADDE VE KAPLAYICI POLİMERİN ÖZELLİKLERİNİN TAYİNİ	80
III.1.1.	Etken Madde	80
III.1.1.1.	Erime noktası tayini	80
III.1.1.2.	Yoğunluk tayini	80
III.1.1.3.	Çözünürlük tayini	81
III.1.1.4.	Etken maddenin partikül büyüklüğü dağılımı analizi	81
III.1.1.5.	Spektroskopik özellikleri	84
III.1.1.5.1.	Infra Red (IR) analizi	84
III.1.1.5.2.	Ultra Viole (UV) analizi	84
III.1.1.5.3.	Etken maddenin UV spektroskopik yöntem ile hazırlanan kalibrasyon değerleri ve doğruları	84
III.2.1.	Kaplayıcı Polimer	90
III.2.1.1.	Yoğunluk tayini	90
III.3.	MİKROKAPSÜLLERİN HAZIRLANMASI	90
III.3.1.	Mikrokapsüllerin değerlendirilmesi	91
III.3.1.1.	Etken madde miktar tayini	91

III.3.1.2.	Mikrokapsüllerin optik mikroskopta incelenmesi	91
III.3.1.3.	Mikrokapsüllerin teorik duvar kalınlığı tayini	94
III.3.2.	Mikrokapsüllerin Tablet Halinde Basılması	94
III.3.2.1.	Tablet basımında kullanılan yardımcı maddelerin seçimi	94
III.3.2.2.	Mikrokapsül tabletlerinin hazırlanması	95
III.3.3.	Çözünme Hızı Tayini	96
III.3.3.1.	Sürekli akış hücresi ile çözünme hızı tayininde sıvının akış hızının saptanması	96
III.3.3.2.	Çözünme hızı profilleri	96
III.3.3.3.	Çözünme hızı kinetikleri	96
IV.	TARTIŞMA VE SONUÇ	113
IV.1.	ETKEN MADDEYE AİT ÖZELLİKLER	113
IV.1.2.	Mikrokapsüllerin Hazırlanması	113
IV.1.2.1.	Mikrokapsüllerin etken madde içeriğinin tayin edilmesi	114
IV.1.2.2.	Mikrokapsüllerin optik mikroskopta incelenmesi	114
IV.2.	Çözünme Hızı Tayini	115
	SONUÇ	120
	ÖZET	121
	SUMMARY	122
	KAYNAKLAR	123
	ÖZGEÇMİŞ	135

GİRİŞ VE AMAÇ

Asetaminofen yaygın bir kullanıma sahip analjezik ve antipiretik etkili bir etken maddedir. Hem tek başına hemde diğer etken maddelerle birlikte kombine olarak verilmektedir.

Asetaminofen acı lezzette ve plazma yarı ömrü çok kısa olan (5,106) ($t_{1/2} = 2-3$ saat) bir maddedir. Organizmaya giren Asetaminofen'in iki metaboliti bulunmaktadır. Bunlardan birincisi glukuronik asitle konjuge olmuş ikincisi ise aktif metabolite hidroksitlenmiş durumdadır. Bu ikinci metaboliti yüksek konsantrasyon seviyelerinde hepatotoksiktir. Bu nedenden dolayı Asetaminofen'in absorpsiyon hızının yavaşlatılması gerekmektedir (27).

Bu sebeplerden dolayı Eudragit RL ve Eudragit RS grubu akrilik reçineler kullanılarak, basit koaservasyon metodlarından biri olan, ortama polimeri çözmeyen sıvı (non-solvent) ilavesiyle faz ayrışması yönteminden faydalanarak Asetaminofen'in mikrokapsül şeklindeki dozaj formunun kullanılması düşünülmüştür.

Bunun için üç farklı partikül eşitliği aralığına getirilmiş Asetaminofen'in akrilik reçineler grubundan E-RS ve E-RL kullanılarak mikrokapsüllerin hazırlanması amaçlanmıştır. Ayrıca hazırlanan mikrokapsüllerin çeşitli fonksiyonel farmasötik yardımcı maddelerle tablet şekline getirilmesi, etken madde çıkışının hangi kinetik modele uyduğunun saptanması ve kullanılan yöntemin validasyonu için hangi parametrelerin standardize edilmesi gerekliliği, çalışmamızın başlıca amaçları olmuştur.

I- TEORİK BÖLÜM

I.1 MİKROKAPSÜLLEMENİN TANIMI VE TARİHÇESİ

Son yıllarda katı partiküller ve sıvıların kaplanması için çeşitli metodlar yayınlanmaktadır. Mikrokapsülleme de eczacılık teknolojisine hızla girmektedir. Mikrokapsüllemeyi en kaba şekilde dispersiyonların, sıvı damlacıklarının ve küçük katı partiküllerin kaplanması işlemi olarak tarif edebiliriz. Herhangi bir maddenin sıvı damlacıkları veya katı partikülleri su ve hava geçirmez kapsül duvarı vasıtasıyla örtülebilmektedir. Böylece etken madde çevresinden, kötü atmosferden, aşındırıcılardan ve reaktiflerden isole edilmektedir. Kapsül içeriğinden kapsül duvarının mekanik olarak kırılmasıyla, kapsül duvarının dağılmasını sağlayan elektriksel ve mekanik etkilerle veya kapsül içeriğinin ortam sıvısına diffüzyonuyla faydalanılmaktadır. (4,42,102,112)

Mikrokapsülleme teknolojisi bir çok farklı karakteristikleri, özellikleri ve kapsül yapıları içerisinde oluşabilecek fiziksel durumları içersine alabilecek kadar geniştir. Bu kapasite elde edilmesi diğer yollar ve metodlarla kolay olmayan ve imkansız olan ürünlerin ve arzu edilen özellikteki maddelerin elde edilmesini de sağlamaktadır. (42).

Mikrokapsülleme ve kapsülleme sonucu elde edilen kapsüllerin partikül büyüklüğü bir kaç μm den 4000 μm ye kadar hatta daha büyük olmaktadır. Mikro kelimesinin uygulandığı yerlerde partikül büyüklüğünde farklılaşma olmuştur. Bu büyüklüğün takriben 200 μm olması tercih edilmektedir. (42).

Mekanik kapsülleme teknolojisinin tarihi 1800'lü yıllara dayanmak-

tadır. Eczacılık endüstrisi bu sahada öncülük etmektedir. Bu teknolojiye çalışanlar önce büyük jelatin kapsüller geliştirmişler, sonraları etken madde granüllerini ve pilüllerini kaplama işlemini kesin fizyolojik cevap elde etmek için kullanmışlardır. (42).

Mikrokapsülleme işlemi daha sonraları üç ayrı teknoloji sahasında geliştirilmiştir (129).

1. Wurster işlemi : Mekanik işlem
2. NCR " : Fizikokimyasal işlem
3. Orifice " : Özel bir aletin kombinasyonu işlemi

Wisconsin Üniversitesinden Dale E. Wurster havada süspan de halde bulunan tozları kurutma silindiri ve akışkanlaştırıcı yataktan faydalana-rak mekanik olarak kaplamıştır. Wurster 1949 yılında bu işlemi uygulamaya koyarak eczacılık teknolojisinde geniş olarak kullanılmasına önayak olmuştur.

Koaservasyonla mikrokapsülleme işlemi basınca duyarlı renksiz karbon kağıdı ve kimyasal kaydedici materyelleri geliştirme konusunda NCR (National Cash Register Company) da yaptığı yayınlar sonucu 1953 yılında B.K. Green tarafından icat edilmiştir. Bu mikrokapsülleme işlemi ilk zamanlarda sıvı partiküllerin de kaplanmasıyla çığır açmıştır.

Orifice (delik) işleminde bir körük içerisinde kapsül haline getirilen partiküller çapraz bağlama ile sertleştirilmektedir. Bu işlem Mabs tarafından 1940, Robol ve ark. tarafından 1950 yılında geliştirilmiştir. Genelde bu orijinal işlem sonucu çapı 1 mm olan kapsüller elde edilmiştir. Bu teknoloji sonraları daha küçük partikül büyüklüğünde kapsüller imal etmek için geliştirilmiştir.

I. 1.1- Mikrokapsüllemenin Eczacılıkta Uygulama Alanları

Mikrokapsülasyon teknolojisi aşağıdaki amaçlarla çok değişik uygulama alanlarında yaygın olarak kullanılır duruma gelmiştir (23,50,96,102, 103).

Mikrokapsülleme işlemlerinden

- * Etken maddelerin çevrelerindeki reaktif maddelerden korunmada
- * Zararlı, toksik ve geçimsiz maddelerin uygun şekilde muhafaza edilmesinde
- * Etken maddelerin kontrollü veya sürekli salım göstermelerini sağlamada
- * Sıvı damlacıklarını katı partiküller haline dönüştürmede
- * Acı etken maddelerin tadını maskelemede
- * Maddeleri serbest akan toz halinde hazırlamada
- * Etken maddelerin fiziksel özelliklerinin modifikasyonu için kolloidal ve yüzey özelliklerini değiştirmede
- * Nem ve ışığa duyarlı etken maddelerin korunmasında
- * Maddelerin depolama ömrünü artırmada
- * Kolay alev alıcı maddelerin bu özelliğini azaltmada
- * Emülsiyonları kararlı hale getirmede
- * Uçucu çözeltilerin buharlaşma kaybını azaltmada yararlanılmaktadır.

Mikrokapsülleme maddenin rengini, şeklini ağırlığını, hacmini, çözünürlüğünü, reaktifitesini, basınca, ışığa, ısıya duyarlılığını değiştirmektedir (129).

Mikrokapsülleme ile sıvı damlacıkları katı partiküller haline dönüştürülebilmektedir:

Bir sıvı madde mikrokapsüllendiğinde Psöda - katı adı verilen katı bir toz elde edilmektedir. Dış görünüş katı olmasına rağmen iç faz hala sıvıdır ve sıvı fazın üstün reaktifitesini korumaktadır (129).

Mikrokapsülleme ile maddenin ağırlığı ve hacmi değiştirilebilmektedir:

Bir maddenin ağırlığı mikrokapsülleme ile artırılabilir hacminde kapsül boşluklarının hava içermesinden dolayı artırmaktadır. Böylece örneğin yoğunluğu fazla olan bir katı kapsülleme sonucu suda yüzer bir ürün haline dönüştürülebilmektedir (129).

Mikrokapsülleme ile birbirleriyle geçimsiz maddeler birarada verilmektedir:

İki reaktif madde arasındaki kimyasal reaksiyonlar bileşiklerin fiziksel olarak ayrılmasıyla önlenmektedir. İki reaktif maddeden biri mikrokapsüllendiğinde diğer bileşikle karıştırılabilmektedir ve reaksiyon olması isteninceye kadar saklanabilmektedir. Bu amaçla asetilsalisilik asid, klorfeniramin maleat, bromfeniramin maleat, kalsiyum pantotenat, sistein, B₁, B₂, B₆ ve B₁₂ vitaminleri, C vitamini gibi maddeler mikrokapsül haline getirilebilmektedir (50, 129).

Mikrokapsülleme ile ilaçların hoş olmayan tad ve kokuları değiştirilebilmektedir:

Aspirin, kafein, efedrin, asetaminofen, aminofillin, tetrasiklin, fenilbutazon, meprobumat gibi maddeler uygun polimerlerle kaplanarak hoş olmayan tadları gizlenerek alım kolaylığı sağlamaktadır (50).

Mikrokapsülleme ile ilaçlar oksidasyondan korunmaktadır:

Vitamin A palmitat yağda çözünen ve yağlı çözeltilisi havanın oksijenine karşı çok hassas bir maddedir. Mikrokapsül haline konmuş olan vitamin A toz şeklini alarak, oksidasyona da direnç kazanmaktadır (50). Çocuklara oral olarak damla şeklinde verilen ve oksidasyona uğradığında solüsyonda kırmızı renk oluşturan askorbik asidin mikrokapsülleri hazırlanarak süspansiyon biçiminde verilmektedir (112).

Mikrokapsülleme ile ilaçların sürekli etki sağlaması hakkında bilgi ileride verilecektir.

I.1.2- Mikrokapsüllemenin Diğer Uygulama Alanları:

Mikrokapsülleme işlemlerinden eczacılık teknolojisi dışında bir çok alanlarda faydalanılmaktadır (4,23).

- * Tıpta
- * Veterinerlikte
- * Tarım alanında
- * Besin endüstrisinde
- * Kosmetik alanda
- * Yapıştırıcı madde endüstrisinde
- * Fotoğraf endüstrisinde
- * Baskı ile kayıt işlemlerinde
- * Kağıt ve kağıt ürünlerinde
- * Yakıt endüstrisinde
- * Kauçuk kimyasında

çeşitli amaçlar için kullanılmaktadır.

I.1.3- Mikrokapsül Hazırlama Yöntemleri

Bu yöntemler aşağıdaki şekilde sınıflandırılmaktadır.

* Faz ayrışması - Koaservasyon

Basit koaservasyon

- Polimer solüsyonun sıcaklığının değiştirilmesi
- İki polimerin geçimsizleştiren yararlanması
- Ortama polimeri çözmeyen sıvı ilave edilmesi
- Ortama tuz ilave edilmesi

Kompleks koaservasyon

- * Hava ile süspansiyon
- * Püskürtmeyle kurutma ve dondurma
- * Arayüzey polimerizasyonu
- * Çözücünün buharlaşması
- * Kazanda kaplama
- * Çok delikli santrifüj yöntemi

I.1.3.1 Faz ayrışması - Koaservasyon yöntemi

Koaservasyon terimini kimyacılar tuz etkisiyle sıvı damlacıkları içersindeki liofilik katıların faz ayrışması şeklinde tarif etmektedirler (81). Kolloid kimyasında Bungenberg de Jong ve Kruyt (17,82) ise koaservasyon içersinde kolloidal bir madde bulunan çözeltiden sıvının ayrılması veya flokulasyonu olarak tarif etmektedir.

Basit koaservasyon metodunda kolloidal solüsyona oldukça fazla miktarda hidrofilik katı madde ilave edildiğinde iki faz oluşmaktadır. Birinci faz kolloidal damlalarca zengin faz diğeri ise fakir fazdır. Bu işlemin özelliği ürünlerin hidrasyon derecesine dayanmaktadır (81).

Bu koaservasyon metodunun dezavantajları (57)

- * Fazla miktarda organik solvente ihtiyaç duymaları
- * Memnuniyet verici mikrokapsüller elde etmek için optimum şartlar sağlama zorluğudur.

Koaservasyon metodu ile mikrokapsül hazırlanması genel olarak üç adımdan ibarettir (4).

- * Birbiriyle karışmayan üç kimyasal fazın oluşması
- * Kaplamanın oluşması
- * Kaplama sertleşmesi

Adım I. deki kimyasal fazlar çekirdek materyelden, kaplama materyelinden ve imalattan araç olan sıvıdan ibarettir. Çekirdek materyeli kaplama materyelilerin çözündüğü sıvıda disperse haldedir. Kaplama materyeli faz ayrışması metodlarının birinden yararlanarak mikrokapsül oluşturmaktadır.

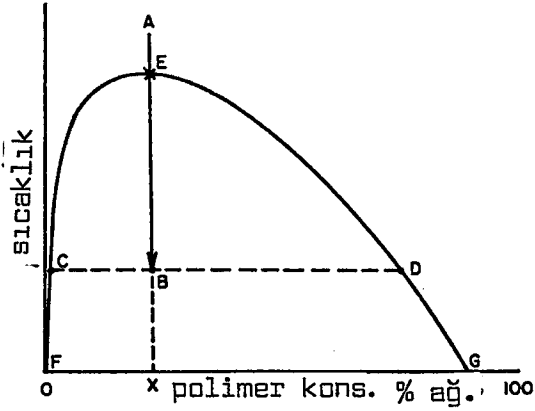
Adım II de ise kaplayıcı materyel bir sıvı içerisinde çekirdek materyel ile birlikte kontrollü bir şekilde fiziksel olarak karıştırılarak çekirdek üzerinde birikmektedir. Çekirdek üzerindeki bu birikme sıvı polimer damlalarının çekirdeğe yapışması esnasında kaplama materyelinin yüzey alanının küçülmesiyle meydana gelen sistemin yüzeylerarası toplam serbest enerjisindeki azalmayla sürekli artmaktadır.

Son adım oluşan mikrokapsüllerin termal çapraz bağlanmayla sertleşmesinden ibarettir.

I.1.3.1.1. Polimer solüsyonun sıcaklığını değiştirerek faz ayrışması

Ortamda bir çekirdek materyel varsa uygun polimer konsantrasyonunda, sıcaklık ve karıştırma şartları altında sıvı polimer damlacıkları or-

tamda disperse haldeki çekirdeğin etrafında toplanır böylece mikrokapsül



Diyagram I

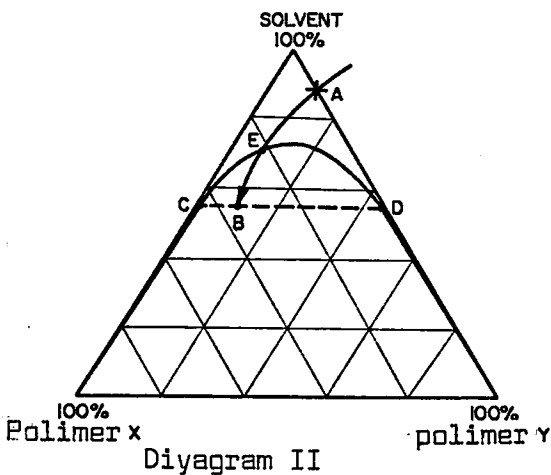
oluşmaya başlar. Diyagram I bir solvent ve polimerden oluşan ikili bir sistem için genel bir sıcaklık faz diyagramını göstermektedir. Apsis üzerindeki X noktası sistemin bileşimini göstermektedir. Apsis üzerindeki X noktası sistemin bileşimini göstermektedir. FED eğrisinin

yani faz sınırınının yukarısındaki tüm noktalarda sistem homojendir. Sistemin sıcaklığı AEB hattı boyunca azalmaktadır ve faz sınırıyla E noktasında çıkışmaktadır ve iki fazlı bölgeye girilmektedir. B noktasından geçen kesikli çizgi üzerindeki C noktasında polimerce fakir faz, D noktasında ise polimerce zengin faz bulunmaktadır (4). Bu yöntemle adriamisin hidroklorürün uzatılmış etkili mikrokapsülleri etil selüloz kullanılarak elde edilmiştir (62).

I.1.3.1.2 iki polimerin geçimsizliğinden yararlanarak

Faz ayrışması

Geçimsiz iki polimer aynı çözücüde eritilerek ve bunların geçimsizliğinden yararlanılarak mikrokapsüller hazırlanmaktadır. Diyagram II de x ve y polimerleri ve bir çözücü içeren üçlü sistemin faz diyagramı görülmektedir.



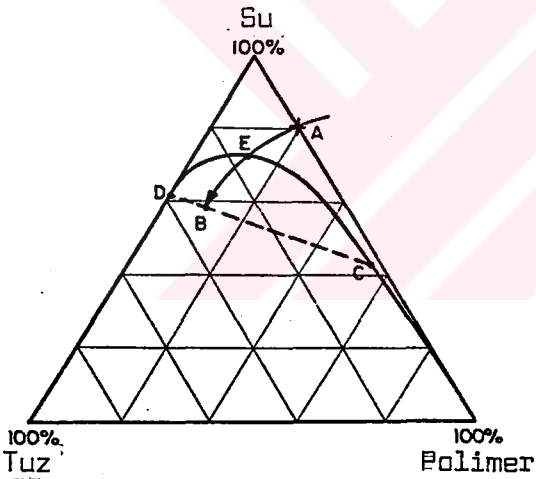
Diyagram II

Çekirdek materyelin disperse halde bulunduğu bir y polimer çözümü üzerine A noktasından itibaren ok yönü boyunca bir x polimeri ilave edildiğinde faz sınırı E noktasında kesilmektedir. İki fazlı bölgeye x polimerinden fazla ilave edil-

selüloz asetat ftalatın mikrokapsülleri (11) ve ilave edilen nonsolventin dielektrik sabitesine bağlı olarak selüloz asetat kaplayıcı polimerinin faz ayrışmasından yararlanılarak uzun etkili mikrokapsüller de bu yöntemle hazırlanmıştır (113).

I.1.3.1.4 Ortama tuz ilavesiyle faz ayrışması:

Polimerin çözüldüğü sulu ortama inorganik bir tuz ilave edilerek polimer fazının ayrılması sağlanır ve polimer ile çekirdek kaplanır. Diyagram IV deki A noktası sistemde sadece polimer ve su olduğunu göstermektedir. Ortama yavaş yavaş tuz ilave edilerek üçgen içinde belirli bir noktaya gelindiğinde faz ayrışması başlamaktadır. Bu nokta CED eğrisinin üzerindedir. Bu eğrinin üst kısmında kalan bölgede sistem tek faz halinde



Diyagram IV

de eğrinin içinde kalan bölgede ise iki faz halindedir. Tuz ilavesi arttığında eğrinin içindeki iki fazlı bölgeye girilmektedir. Eğrinin ST kenarına yakın olan kolu polimerce zengin fazı, eğrinin CBD bağlantı çizgisi ise faz sınırının başlangıcını göstermektedir (4).

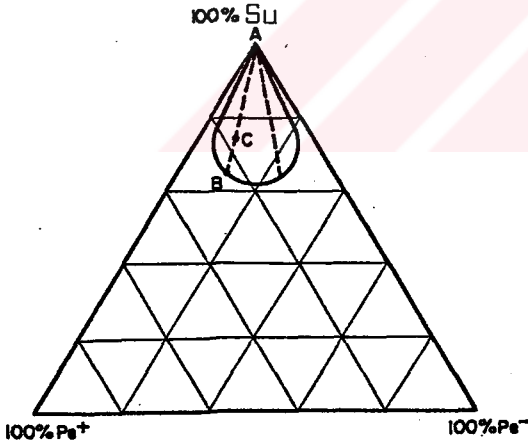
Klofibrate ve klormethiazalinin sodyum sülfat kullanılarak jelatin ile mikrokapsülleri hazırlanmıştır (118,87). Sodyum sülfat ve etanol ile jelatinin koaservasyonu üzerinde PH'nın etkisi Khalil ve ark. (66) tarafından incelenmiştir. Fenasetinin CAP solüsyonuyla sodyum sülfat kullanılarak mikrokapsülleri hazırlanmıştır (92). Oxazepamın etil selüloz kaplayıcı polimeri kullanılarak sodyum sülfat ile geciktirilmiş salım sağlayan

ve fotokimyasal ayrışmadan koruyan mikrokapsülleri hazırlanmıştır (138).

Doğanay, T., (13) Jelatin süksinat kullanarak koaservasyonla mikrokapsülleme koşullarının ve bu mikrokapsüllerden sülfizoksazolun çıkış hızını doktora tezinde incelemiştir.

I.1.3.1.5 Kompleks koaservasyon

Bu yöntem karşıt yüklü polielektrolitlerin birbirleriyle etkileşmesiyle çözünürlüğün azalarak kompleks oluşmasını sağlamak ve faz ayrışması meydana gelmesi şeklinde açıklanmaktadır. Bu etkileşme PH ve sıcaklık değişimiyle olmaktadır. Jelatin ve arap zıncı tipik polielektrolitlerdendir. Jelatin isoelektrik noktasının altındaki PH da pozitif, arap zıncı ise negatif elektrik yüklüdür. Uygun pH, sıcaklık ve konsantrasyonda kompleks oluşarak faz ayrışması sağlanmaktadır (4,81). Bu sistemin faz ayrış-



Diyagram V

ması diyagram V de görülmektedir. ABA faz sınırı eğrisi ile faz ayrışması olmaktadır. Noktalı bağlantı çizgisi üzerindeki C noktası iki fazlı bölgede fazların bileşimini göstermektedir. A noktası polimerce fakir fazı B noktası iki polimerin yaptığı kompleksi göstermektedir (4).

Stearil alkol ve klorotiazidin mikrokapsülleri bu yöntemle hazırlanmıştır (85,96). Çeşitli konsantrasyonlardaki jelatin arap zıncı kompleks koaservasyonu üzerinde kritik misel konsantrasyonun aşağısındaki ve yukarısındaki konsantrasyonlarda polisorbata 20, setrimid ve sodyum lauril sülfatın etkileri konusunda da bir çalışma yapılmıştır (28).

Jelatin arap zamkı mikrokapsülleri aşağıdaki genel amaçlar için kullanılmaktadır (129).

- * Yapıştırıcı band imalatında
- * Isıya duyarlı yazıcı materyelde
- * Poliüretanın biçimlenmesinde komponent olarak
- * Fotokromik bileşiklerin kapsüllenmesinde
- * Sıvı kristallerin (cholestric) kapsüllenmesinde
- * Diş ameliyatlarında gümüşün kapsüllenmesinde
- * Magnetik kapsül imalatında (polyetilenamin)

I.1.3.2 Hava ile süspansiyon yöntemi:

Bu metod genel olarak Wurster işlemi olarak bilinir. Bu işlemde Dale E. Wurster tarafından geliştirilmiş wurster cihazı kullanılmaktadır.

Bu işlemde çekirdek materyelleri akışkanlaştırıcı bir yatak vasıtasıyla katı toz partikülleri şeklinde havada süspande haldedir. Yataktan püsküren kaplama solüsyonu çekirdek materyelin üzerinde birikerek kapsül duvarı oluşmaktadır.

Bu yöntem ile iyi bir şekilde kapsülleme olması için aşağıdaki noktaların bilinmesi gerekmektedir (4).

- * Çekirdek materyelin dansitesi, yüzey alanı, erime noktası, çözünürlüğü, kırılgenliği, kristal yapısı, yanıcılığı
- * Kaplama materyelinin konsantrasyonu (solüsyon halinde değilse erime noktası)
- * Kaplama materyelinin tatbik süresi ve hızı
- * İhtiyaç duyulan kaplama materyelinin miktarı
- * Çekirdek materyeli akışkanlaştıran havanın hacmi
- * Ürünün kurumasında faydalanılan giriş ve çıkış sıcaklıkları

Bu yöntemde kullanılacak materyeller seçiminde göz önünde tutulması gereken bazı noktalar vardır. Bunlar

- * Kaplama materyelinin uçucu bir solvent içersinde çözünebilmesi
- * Kullanılan çözünenin ortamdaki uzaklaştırılabilmesidir.

Hava ile süspansiyon metodu partikül büyüklüğü 50 - 5000 µm olan katı çekirdek partiküllerde iyi sonuç vermektedir. Bu yöntemle 12 hidroksi stearil alkol ve gliseril di ve mono stearat beyaz balmumu ile sürekli salım için amfetaminin sülfatı pelletle şekline kaplamıştır (112). Kodeinin sürekli etkili pelletleide bu teknikle hazırlanmıştır (21). Selüloz asetat ftalat, gliseril mono stearat ve etil asetat kullanılarak barsakta çözünen kaplama formülleri hazırlanmıştır. Yine bu formülle asetilsalisilik asidin sürekli etkili preparatları tıbbi kömür kullanılarak hazırlanmıştır (112).

Bu kapsülleme işleminin önemli üstünlükleri mükemmel kurutma koşulları her şekildeki katı partikülün kaplanması ve büyük kapasitelerde çalışabilmesidir. En büyük sakıncaları ise çok küçük katı partiküllerin (75 µm den daha küçük) akışkanlaştırılması zorluğu ve partiküllerin kümelermesidir (102).

1.1.3.3. Püskürtmeyle kurutma ve dondurma yöntemi:

Her iki metodta çekirdek materyelin sıvılaştırılmış kaplama maddesinde disperse olmasını ve bu karışımın aynı ortama püskürtülmesini içermektedir. Bu iki metod arasındaki fark kaplamanın sertleşmesiyle ilgilidir.

Püskürtmeyle kurutmada kaplamanın sertleşmesi kaplayıcının içinde çözüldüğü solventin hızla buharlaşmasıyla olur. Püskürtmeyle dondurmada ise erimiş kaplama materyelin donmasıyla sertleşme olmaktadır.

Püskürtmeyle kurutmada çekirdek materyel kaplama solüsyonu içerisinde disperse haldedir bu karışım sıcak püskürtme kazanına püskürtülerek ve kaplama solüsyonunun çözücüsü uçurularak çekirdeğin kaplanması sağlanmaktadır.

Bu işlemde suda çözünmeyen veya suyla karışmayan çekirdek materyel de suda çözünen kaplama materyeliyle kaplanabilmektedir. Sıvı lezzet verici maddeler toz haline getirilebilmektedir ve bu maddeler arabistan zıkkı ile kaplanmaktadır (4,112).

Püskürtmeyle dondurma işleminde ise çekirdek materyel erimiş haldeki kaplama materyeli içerisinde disperse haldedir ve bu sıcak karışım soğuk püskürtme kazanına püskürtülerek kaplama materyelinin çekirdek partikülleri üzerinde katılaşması sağlanmaktadır. Bu işlemde kaplama materyeli olarak mumlar, yağ asitleri, alkoller, polimerler ve oda sıcaklığında katı olup, uygulama sıcaklığında eriyebilen şekerler kullanılabilir. Vitaminlerin tadını maskeleyerek için hazırlanan mikrokapsüllerin hazırlanmasında da kullanılmaktadır (112).

I.1.3.4 Arayüzey polimerizasyonu yöntemi:

Bu metod Chang (112) tarafından geliştirilerek eczacılıkta ve tıpta geniş olarak kullanılmaktadır.

Bu işlem mikrokapsülleme yapılacak sıvıda bir monomerin çözünmesini içermektedir. Bu monomer solüsyonu kendisiyle karışmayan bir faz içerisinde disperse halde bulunan çekirdek materyel fazına ilave edildiğinde monomer çekirdek materyeller yüzeyine adsorbe olur bu karışıma bir katalizör ilave edildiğinde ise çekirdek materyelin yüzeyinde monomer polimerizasyona uğrayarak kaplama maddesi haline geçmektedir. Polimerizasyonun

sürekli olabilmesi için ara yüzeyde oluşan polimer filmin sürekli uzaklaştırılarak monomerlerin sürekli etkileşmesi sağlanmaktadır (4,50).

Arayüzey polimerizasyonu ilk defa 1959 yılında naylon kapsüllerin hazırlanmasında kullanılmıştır.

Bu yöntemle kapsüllemeye en yaygın olarak kullanılan polimer matrisler polimidlerdir (56). Fakat polyamidlerin arayüzey polimerizasyonunda HCl çıktığı ve bunun ilaçların kapsüllemesinde ilacı etkileyebileceği göz önünde tutulmalıdır (102). Sodyum fenobarbital (83), sülfatiazol (90), invertaz (107) içeren mikrokapsüller bu yöntemle hazırlanan polyamid mikrokapsüllere örnektir. Hemoglobın mikrokapsülleride ilk olarak (hang) tarafından bu yöntemle hazırlanmıştır (78).

I.1.3.5. Çözücünün buharlaşması yöntemi:

Bu yöntem kaplama materyelinin, imalatın yapıldığı sıvı faz ile karışmayan uçucu bir solventte çözünmesini içermektedir. Mikrokapsüllemecek çekirdek materyelde kaplayıcı polimer çözeltisi içersinde disperse haldedir. Daha sonra bu karışım ısıtılarak polimerin çözücüsü uçurulmaktadır böylece disperse haldeki polimer solüsyonu çekirdeğin etrafını sararak matris tipi mikrokapsüller oluşmaktadır. İlk önce ortam polimerin tüm çözücüsü uçuruluncaya kadar ısıtılıyor sıcaklık daha sonra sürekli karıştırılmayla istenen dereceye getiriliyor.

Bu yöntem katı, sıvı, suda çözünebilen ve çözünmeyen çekirdek materyellere tatbik edilmektedir (4).

I.1.3.6. Kazanda kaplama yöntemi:

Bu yöntem 600 µm den büyük partikül büyüklüğündeki kaplamalarda kullanılmaktadır (61).

Kaplama materyeli katı çekirdek partiküllere bir solüsyon olarak veya bir atomizer spray olarak tatbik edilmektedir. Ortamda kalan çözücü kaplama materyelleri üzerinden sıcak hava geçirilerek uzaklaştırılmaktadır. Sonuç çözücü artığıda kapsüller kurutulurken ortamdan ayrılmaktadır (112).

Bu metottan kontrollü salım için tiamin hidroklorürün baloncuklarının (bead) hazırlanmasında yararlanılmaktadır (61).

Bu işlem yavaş bir işlemdir bir batch hazırlamak bir kaç gün veya bir kaç hafta sürmektedir. Pan işlemi zamana bağlı bir işlem olduğundan kurumada verim oldukça düşüktür. Mikrokapsüllerden artık solventin tümünün uçurulması ve kurutulması oldukça uzun zaman almaktadır (103).

I.1.3.7 Çokdelikli santrifüj yöntemi

Bu teknik South Western Research Institute (SWRI) tarafından geliştirilmiş mekanik bir işlemdir (42).

Bu işlemde bir mikrokapsül oluşturan membran boyunca çekirdek partiküllerin santrifüj kuvvetiyle savrulmasından yararlanılarak kaplama yapılmaktadır (4).

İşlem değişkenleri çekirdek materyelin yüzey gerilimini, viskozitesini, akış hızını kaplama materyelin viskozitesini, konsantrasyonunu akış hızını ve silindirin dönme hızını içermektedir (4).

Metodla kerosen, sodyum aljinat ve polivinil alkol, jelatin glicerinin ve su karışımı kaplayıcı polimer ile kaplanmıştır. Yine bu metodla sodyum aljinat mentol ve silikonla kaplanmıştır (129).

Mikrokapsülleme teknolojisi bir çok problemleride beraberinde getirmektedir. Mikrokapsülleme işlemi tüm aday çekirdek materyellere ve ürünlerin tatbikine uygulanacak kadar basit bir işlem değildir.

Mikrokapsüllemede kaplamanın yeterli olmaması ve eksik olması, stabilitenin yetersiz olması, dayanıksız etken maddelerin raf ömrü, kaplanmış ürünlerin stabil olmayan salım karakteristikleri gibi istenmeyen durumlar ortaya çıkmaktadır. Çoğu zamanda özel bir mikrokapsülasyon metodunu uygulamak ekonomik nedenlerden dolayı mümkün olmamaktadır (4).

I.1.4. Mikrokapsüllenecek Çekirdek Materyellerin Özellikleri:

Çekirdek materyel sıvı, katı, gaz veya çeşitli şekillerde olmaktadır. Çekirdek materyel sıvı halde ise bulunduğu ortamda çözülmüş veya disperse haldedir, katı halde ise tek bir madde halinde veya seyreltici-ler, stabilizatörler gibi yardımcı maddeler ile salım hızı geciktirici ve benzeri maddelerin karışımı halinde bulunmaktadır (4, 112). Çekirdeğin kendisi kapsüllenecek ilk materyel veya dispersiyon, emülsiyon, solüsyon şeklinde kaplanması arzu edilen materyeli içeren bir araç olmaktadır.

Kapsüllenecek çekirdek materyellerin genel sınıflandırma listesi aşağıda verilmiştir (42).

Bakteriler	Metaller	Yağlar
Boyalar	Monomerler	Yakıtlar
Besin maddeleri	Mürekkepler	Yapıştırıcılar
Çözücüler	Parfümler	

Fotografik ajanlar	Pigmentler
Katalizörler	Stabilizatörler
İlaçlar	Tarım ilaçları
İnsektisitler	Virüsler

I.1.5. Mikrokapsüllemede Kullanılan Kaplama Materyelleri:

Kaplayıcı materyel üzerinde ihtiyaç duyulan ve mümkün olan bazı önemli uygulamalar aşağıda ifade edilmektedir.

* Sonuç kaplamalar ve düzeltici materyeller olarak: Özel bir fonksiyonu olmadığından bu gibi maddeler vücut sıvılarında yeterli derecede çözünmektedirler. Ve boyalar ile pigmentlerin ilavesiyle renklendirilmektedirler.

* Aktif maddelerin korunmasında: Aktif maddeler geçimsiz yardımcı maddelerle karıştırıldığında kaplayıcı materyellere ihtiyaç duyulmaktadır. Gazlar için (O_2 , CO_2 , H_2O) düşük geçirgenlik, değişen şartlar altındaki saklama esnasında yüksek dayanıklılık göstermelidir.

* Aktif maddelerin kontrollü salımında:

a- Sindirim sıvılarında çevresel sınır olmaksızın salımın meydana gelmesi: Bu gibi kaplayıcılar yeterli derecede çözünen ve şişen maddelerdir ve bu kaplayıcıların özellikleri vücuttaki çevresel şartlardan bağımsızdır.

b- Sindirim sisteminin ayrı bölümlerinde salım: Bu gibi maddelerin şişme ve çözünürlük özellikleri vücuttaki çevresel şartlara (enzim, pH) dayanmaktadır ve zamandan bağımsızdır.

c- Zaman kontrollü salım: Bu amaç için kullanılan kaplayıcı materyellerin şişme ve çözünürlük özellikleri sadece zamana dayanmaktadır. Vücuttaki çevresel şartlardan bağımsız olmaktadır.

Kaplama materyellerinin:

- * Bir film biçiminde çekirdek materyele yapışabilme kabiliyetinde olması
- * Çekirdek materyelle herhangi bir reaksiyona girmemesi ve kimyasal olarak geçimli olması
- * Stabilitate, geçirgenlik, optik özellikler, esneklik, sertlik gibi arzu edilen özellikleri sağlanması istenmektedir.

Bunlara ilaveten özel kaplama materyeli seçimi kaplama kalınlığına, çekirdek materyelin partikül büyüklüğüne ve çekirdek kaplayıcı oranına göre değişmektedir (4, 112).

I.1.5.1. Kaplama Materyellerinin sınıflandırılması:

Suda çözünen kaplama polimerleri

Jelatin	Polivirilpirolidon	Metilselüloz
Arap zamkı	Karboksimetilselüloz	Arabinogalakton
Nişasta	Hidroksietilselüloz	Polivinil alkol

Suda çözünmeyen kaplama polimerleri

Etilselüloz	Poliamid (Nylon)	Selüloz nitrat
Poli etilen	Poli [Etilen-Vinil-asetat]	Silikonlar
Polimetakrilat	Poli [Laktid-co-glikolit]	

Mumlar ve Lipidler

Parafin	Balmumu	Gliseril stearat
Karnauba mumu	Stearik asit	
Spermaçeti	Setil alkol	

Barsak ortamında çözünen kaplamalar için kullanılan maddeler

Şellak

Selüloz asetat ftalat

Zein

I.1.5.1.1. Kaplama materyeli olarak kullanılan akrilik reçineler:

Akrilik reçineler temelde, tıbbi kullanım için eczacıların çeşitli ihtiyaçlarını karşılayan, fiziksel, kimyasal ve teknolojik özellikleri tam olarak tayin edilen ayrı yapıda bir kaç tip kaplayıcı reçine olarak geliştirilmiştir.

Bu reçineler arzu edilen kaplayıcı solüsyonlar elde etmek için organik solventlerde çözünebilen granüle şeklinde katı biçimde veya hazır reçine solüsyonları olarak EUDRAGIT^R ticari adı altında piyasaya sürülmektedir (75).

Akrilik reçineler, seyreltilmiş asit baz ve vücut enzimleriyle parçalanmayan hidrokarbon zincirlerinden dolayı sindirim sistemi sıvılarına dayanıklıdırlar ve zararsız inert bileşiklerdir. Bu bileşikler sindirim sisteminde kısıtlı süre kalmaktadırlar ve değişmeden atılmaktadırlar. Parçalanma ürünleri yoktur ve insan organizmasında metabolize olmamaktadırlar (15).

Akrilik reçineler aşağıdaki avantajlara sahiptir (75).

* Tamamen sentetik, tek biçim materyellerdir.

* Enzimlere karşı dayanıklıdırlar.

* Saklama esnasında değişmemektedirler.

* Fizyolojik olarak uyum göstermektedirler.

Film kaplama işlemlerinde ise bazı dezavantajları vardır.

* Kullanılan organik solventler toksiktir, yanıcıdır.

Dikkatle kullanıma ihtiyaç vardır.

* En önemli problemde sadece düşük konsantrasyondaki reçine solüsyonlarının uygulanmasıdır.

Akrilik reçineler;

A- Koruyucu kaplamalarda,

* Şeker kaplamalarda neme karşı korumada,

* Çekirdekten yüzeye doğru bozulmaya karşı korumada,

* Saklama esnasında oksijen ve neme karşı korumada,

B- Enterik kaplamada,

C- Enterik kaplamalarla alakalı iki dozlu preparatlarda,

D- Geciktirici kaplamalarda,

E- İki farklı özellikteki birleştirilmiş kaplamalarda,

kullanılmaktadır (111).

Piyasada bulunan akrilik reçinelerden hazırlanmış Eudragitler temelinde üç grupta incelenmektedir.

I.1.5.1.1.1. Eudragit E (Katyonik tip)

Dimetilaminoetilmetakrilat ile diğer nötral metakrilat esterlerinden sentezlenmiş bir kopolimerdir. Isopropanol : etanol (60:40) içindeki % 12.5 luk solüsyonu ve granülleri şeklinde kullanılmaktadır. Tersiyer amino grupları zayıf bazdır. Asit solüsyonlar ile tuz oluşturmaktadır. Bu yüzden Eudragit E filmlerimide sıvılarında kolayca çözünmektedir. Nötral ve alkali solüsyonlarda çözünmemektedir (pH 5'in yukarısında). Fakat kısa bir şişme zamanından sonra geçirgen olmaktadır (75,77).

Katyonik Eudragitteki E harfi, kaplamanın bir çok durumlarda imalat işlemlerinin sonunda uygulandığı göstermektedir. End kelimesinden gelmektedir (75).

Eudragit E nin tarif edilen özellikleriyle aşağıdaki tatbik sahaları mevcuttur (75).

- * İnce kaplamalarda
paketlenme ve işleme esnasındaki yıpranmayı azaltmada
- * Renklendirilmiş kaplamalarda
şeker kaplamanın yerine film kaplayıcı olarak
- * Tad düzeltici kaplamalarda
tükrük salgısına 10 dak boyunca dayanıklıdır.
- * Atmosferik maddelere karşı korunmada
su buharı, oksijen, karbondioksite karşı
- * Geçimsiz bileşiklerin izolasyonunda

I.1.5.1.1.2. Eudragit L ve Eudragit S (Aniyonik tip)

Eudragit L ve S farklı oranlardaki metakrilat esterleri ve metakrilat asid kopolimerlerinden oluşmuştur. Stabil hidrokarbon zincirleri

parti parti esterleştirilerek karboksilli gruplara eklenmiştir.

Serbest karboksilli gruplar zayıf asidiktir. Tuz oluşturabilmektedir ve böylece bu anyonik polimerler zayıf alkali ve nötral solüsyonlarda çözünmektedir. Eudragit L ve Eudragit S filmleri asidik ortamda çözünmez ve suya geçirgen değildir. Eudragit L yüksek miktarda metakrilik aside sahiptir ve pH 6'nın üzerinde çözünmektedir. Bu pH değeri duodenumda bulunmaktadır. Eudragit S ise düşük miktarda metakrilik aside sahiptir ve pH 7'nin üzerinde çözünmektedir. Bu pH jejunum ve ileum da bulunmaktadır. Eudragit S'nin optimum çözünme hızı daha düşüktür (40,75).

Eudragit L/S'nin karışımlarından elde edilen reçine filmlerin karışımındaki oranlarına bağlı olarak çözünürlük hızları değişmektedir. Karışımlardaki Eudragit S miktarının artmasıyla çözünürlük derece derece pH 6'dan 7'ye doğru artmaktadır. Böylece barsak kanalı boyunca geçiş esnasında etken madde salım hızını ve aralığını etkilemektedir (75).

Anyonik Eudragitteki L ve S harfleri, çözünürlük özelliklerini işaretlemek ve anyonik reçinelerin her iki tipi arasındaki ayrılığı belirtmek için kullanılmaktadır. L almanca "Leicht" ilk harfinden S ise "Schwer" in ilk harfinden gelmektedir. İngilizcede aynı terimleri ve aynı ilk harfleri bulmak zordur. Fakat Eudragit L'nin barsakta düşük (Lower) pH değerlerinde çözündüğü, Eudragit S'nin ise barsakta yüksek pH değerlerinde güçlükle (Scarcely) çözündüğü bilinmektedir (75).

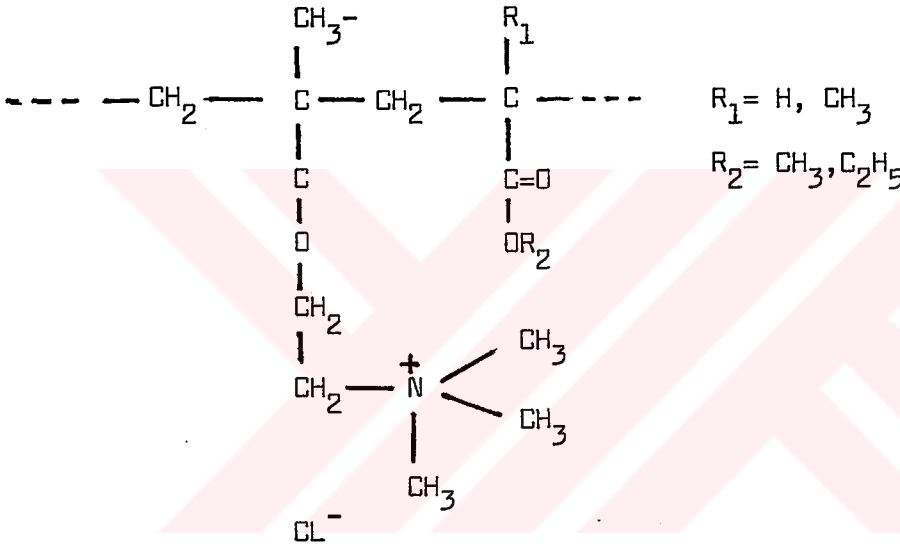
Eudragit L ve Eudragit S aşağıdaki amaçlar için kullanılmaktadır (75).

- * Enterik kaplamalarda
- * Atmosferik maddelere karşı korunmada
- * Higroskopik maddelerin korunmasında
- * Geçimsiz bileşiklerin izolasyonunda

I.1.5.1.1.3. Eudragit RL ve Eudragit RS(geçirgen tip)

Bu kaplayıcı maddeler başlıca e.m. salım özelliklerini geciktiren depo veya retard adı altındaki preparatlar ile granüller, pelletler, piller ve tabletler gibi oral alınan preparatlarda kullanılmaktadır (49).

Eudragit RL/RS düşük miktarda kuaterner amonyum grupları ile akrilik ve metakrilik asit esterlerinden sentezlenmiş kopolimerlerdir (49,.36).



RL Tipi: % 10 trimetilamonyummetakrilat klorür

RS Tipi: % 5 trimetilamonyummetakrilat klorür'den oluşmuştur (40).

Kuaterner amonyum gruplarının değişmeden kalan metakrilik asit esterlerine molar oranı Eudragit RL için 1:20, Eudragit RS için 1:40 dır. Ortalama m.a. yaklaşık 150000 dir. Bu maddelerin film karakteristiklerini artırmak için plastizer ilave edilebileceği tavsiye edilmektedir. % 9 Eudragit RS ile kaplanmış pelletlerden teofinin salım hızının plastizer konsantrasyonu ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur (15).

Eudragit RS de kuaterner amonyum grupları daha düşük miktarda bulunmaktadır. Bu polimer (slightly) az geçirgendir bundan dolayı e.m. salımı nispeten geciktirilmektedir. Eudragit RL polimerlerinde ise kuaterner amonyum grupları daha yüksek miktarlarda bulunmaktadır ve bu polimer (freely) serbestçe geçirgendir. böylece e.m. salımı daha az geciktirilmektedir (14,15,59,76).

Eudragit RL ve RS kopolimerleri doğal olarak stabildir. Bunlar için en büyük stabilizasyon faktörü polimerler üzerindeki kuaterner gruplar dandogan atomlar üzerindeki positif yüklerdir. Çeşitli flokulasyonu, önleyici ajanlar bu polimerlere raf ömrünü daha da artırmak için ilave edilmektedir. Fakat Eudragit filmleri geçirgenliği bu ajanları ilave edilmesiyle değişmektedir (15).

Eudragit RL ve RS % 12.5 lik reçine solüsyonu şeklinde ve solventsiz katı granüller şeklinde verilmektedir.

Eudragit RL ve RS kaplayıcı polimer olarak bazı karakteristikleri içermektedir (109).

* Eudragit RL/RS sindirim sıvılarında ve suda çözünmemektedir. Fakat şişme ve geçirme kabiliyetindedir. Buda diffüzyonla salınan etken maddeye bir araç olmaktadır.

* Film şeklinde bir kaplayıcı olarak Eudragit RL/RS nin geçirgenliği pH dan bağımsızdır. Etken Madde salımı büyük ölçüde sindirim sistemi çarresindeki şartlardaki farklı değişkenlere bağlı olarak yer almaktadır.

* Eudragit RL/RS birbirleriyle herhangi bir oranda karıştırılabilir. Bu özellik etken madde salım hızında geniş limitler sağlamaktadır.

* Eudragit RL/RS reçine filmleri renksiz, şeffaf, parlak kaplayıcılarıdır. Bu durum doldurma ile ilgili problemleri olmayan toz halde bulunmayan dozaj formları için çekicidir. Bu pelletlerin ve granüllerin kaplanmasıda önemli bir ayrıntı oluşturmaktadır.

* Eudragit RL/RS reçine filmlerine pigmentler ilave edilebilmektedir. Bu da ince fakat şeffaf olmayan hatta renkli film şeklinde kaplayıcılar sağlamaktadır.

* Kısa işlem zamanı, ekonomik üretim ve tekrarlanabilir. Sonuç karakteristikleri, Eudragit RL/RS nin sürekli etkili preparatlarının imalatı için modern bir metod olarak kullanılabilirliğini sağlamaktadır.

Eudragit RL tipi geçirgen akrilik reçineler gözlenen aktif yardımcıların ve suyun diffüzyonunun az geciktirici olmasına müsaade etmektedir. Diffüzyon hızı aktif materyelin molekül büyüklüğüne, tabaka kalınlığına, ve konsantrasyon gradientine dayanmaktadır.

Eudragit RS tipi akrilik reçineler daha az geçirgendir. Fakat genel olarak tabaka kalınlığı 30 µm olduğunda çözülmüş etken maddelere geçirgen olmamaktadır.

Eudragit Retard daki L ve S harfleride geçirgen tiplerin özelliğini işaretlemeye aynı anlama sahiptir. Bu harflerde almanca "Leichtdurchlässig" (freely permeable) ve "Schwerdurchlässig" (slightly permeable) anlamına gelmektedir. Eudragit Retard L daha fazla geçirgenliktedir ve düşük geciktirici (Low) etkiyi vermektedir. Eudragit Retard S güçlükle geçirgendir ve yavaş (strong) geciktirici etkiyi vermektedir (109).

Eudragit RL/RS akrilik reçineleri aşağıdaki kaplamalar için kullanılmaktadır (109).

* Tozların ve etken madde kristallerinin kaplanması: Sonradan tablet halinde diğer maddeler ile basıldığında etken madde salımının geciktirilmesi amacı için tamamıyla veya kısmen kaplamada.

* Granüleler, pelletler ve mikrotabletlerin kaplanması: Etken madde salımını geciktiren kaplamalar üretilmesinde

* Pilül ve tabletlerin kaplanması :

a- Salım hızlarını geciktiren kaplamalar üretmede

b- Matris tabletlerde matris yapısını stabilize etmede

c- Matris tablette ilk dozu standardize etmekte.

I.1.6. Mikrokapsüllerin Özellikleri

Aynı formülle üretilen farklı batch lerdeki mikrokapsüllerin aynı özellikleri taşıdığına dair delil sağlayacak ve her bir partikül çevresinde polimerin olduğunu kanıtlayacak tüm fizikokimyasal analizlere tabi tutulmalıdır (7).

I.1.6.1. Mikroskopik çalışmalar=

SEM, scanning elektron mikroskobu mikrokapsüllerin yüzey karakteristiklerini değerlendirilmesinde sıkça kullanılmaktadır. SEM ile kaplayıcı membranın eksikliği veya tam olmaması kolayca görülebilmektedir. SEM ile gözlem, membrandaki herhangi bir eksiklik mikrokapsüllerin salım hareketlerine etki edebileceğinden ve arzu edilen yavaş salım önleneyeğinden oldukça önemlidir. Bazı araştırmacılar membran yüzey karakteristiklerini ortam solüsyona daldırmadan önce ve sonra SEM ile incelemişlerdir (7). Senkoviç ve ark. (115). SEM ile yüzey topografisini inceledikleri mikrokapsüllerden yüzeyi en düzgün olanından etken madde salım hızının diğerlerine göre geciktiğini gözlemişlerdir.

I.1.6.2 Mikromeritik Özellikler:

Mikrokapsülleme işleminden evvel çekirdek materyelin partikül dağılımı analizi optik mikroskop ve (oulter counter gibi klasik metodlar kullanılarak yapılmaktadır. Çekirdek materyelin partikül büyüklüğünün oluşan mikrokapsül özelliklerini etkilediğine şüphe yoktur. Bazı araştırmacılar polidisperse haldeki tozlar ve monodisperse haldeki çekirdek materyelleri mikrokapsülasyon işleminden önce standart mesh lik eleklerle ayırdıktan sonra kullanmışlardır. Kullanılan imalat işlemine göre film tipi ve matris tipi mikrokapsüller oluşmaktadır. Genelde çoklu çekirdek topakcıklarından oluşan mikrokapsüller matris tipi mikrokapsüllerdir(2). Film tipi mikrokapsüller ise genel olarak duvarla çevrilmiş bireysel mikrokapsüllerden ibaret ve serbest alan toz şeklinde ayrılmıştır(9). Bu mikrokapsüllerin duvar kalınlığı değerlendirilmektedir. Bunun için mikrokapsüllerden önce veya sonra çekirdek materyelin partikül büyüklüğü dağılımının ve çapının bilinmesi gerekmektedir (7).

I.1.6.3 Akış özellikleri:

Tabletlerin hazırlanması, esnasında bir delik boyunca akan granüller üzerine partikül büyüklüğünün ve granüller arası çekim kuvvetlerinin etki ettiği bilinmektedir. Granüller 100 µm daha büyük olduğunda kohesyon kuvvetleri etki etmemektedir. Bu partikül büyüklüğünün aşağısında partiküller arası kohesyon kuvvetleride artmaktadır. Granüllerin akışı üzerindeki çalışmalarda granüller yaklaşık olarak deliğin üçte biri büyüklüğünde olduğunda akışta bir engelleme görülmemiştir. Aynı durum mikrokapsülleme de görülmektedir. Akışa etki edebilecek diğer faktörler mikrokapsülün partikül şekli, dansitesi, mikrokapsül yüzeyinin pürüzlü olup olması ve partikül büyüklüğü dağılımıdır.

Mikrokapsüller klasik tablet granüllerinden farklı olarak amorf veya kristal toz şeklindedir. İdeal kuruyan mikrokapsüller tek partikül şeklinde iken bazıları da topaklanmış olarak bulunmaktadır. Bu topaklanmış mikrokapsüller tablet granüllerine benzemektedir. Böylece iyi akış göstermesi mümkün olmaktadır. Mikrokapsül agregatlarının partikül büyüklüğü arttığında yığın açısı değerlerinde de düşme görülmektedir (98).

Bir karışımda iki tozun karıştırılması esnasında genellikle daha büyük tozların yüzeyine ince tozların yapıştığıda gözlenmiştir. Bu sürtme ile oluşan fiziksel yapışma özelliğinden faydalanılarak bir katının yüzeyi kaplanmaktadır. Bu kaplama işleminde santrifüj rotasyon tipi karıştırıcı ile magnezyum stearat gliserilmonostearat, karnauba mumu gibi maddeler kullanılarak patates nişastası kaplanmıştır (72).

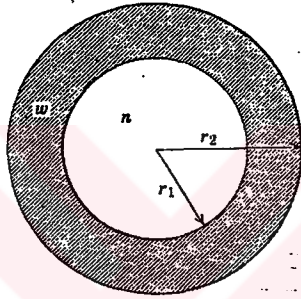
I.1.6.4 Etken madde içeriği tayini

Mikrokapsül etken madde içeriğinin tayini hazırlanan mikrokapsüllerin değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. Tayini çekirdek materyel ve kaplayıcının çözünürlüğüne dayanan iki ana işlemle yapılmaktadır. Birincisinde, eğer her iki materyelde su içermeyen çözücülerde çözünüyorsa etken madde içeren mikrokapsüllerin çözünmesinden sonra uygun organik çözücüler içersinde yaklaşık analitik metodlar kullanılarak miktar tayini yapılmaktadır. İkincisinde, çekirdek materyel sadece suda çözünüyorsa mikrokapsüllerin su içersinde dağılmasından ve çekirdek materyelin tümü açığa çıktıktan sonra yaklaşık analitik tayin metodları kullanılarak miktar tayini yapılmaktadır.

Mikrokapsül etken madde içeriği mikrokapsüllerin duvar kalınlığı ve yüzde polimer kaybı hesaplanmasında gerekli olan bir parametredir (7).

I.1.6.5. Duvar kalınlığı tayini

Bu parametreni değerlendirilmesi sadece film tipi mikrokapsüllerde anlamlıdır. Mikrokapsüllerin duvar kalınlıkları çekirdek ve duvar materyelin bağıl dansitelerinden ve çekirdek materyelin partikül büyüklüğünden hesaplanmaktadır. İlişkinin kantitatif ifadesi bir şekil faktörünün kullanımını gerektirmektedir. Bu düşünceden hareketle mikrokapsülün şeklinin aşağıdaki diyagramda şematik olarak görüldüğü gibi iki kürenin bileşiminden oluştuğu kabul edilmektedir (7,42).



w: Duvar materyeli

n: Çekirdek materyeli

Uygun ilişki kurularak aşağıda verilen formül kullanılmaktadır.

$$\frac{w_w}{w_n} = \frac{4/3 \int (r_2^3 - r_1^3) dw}{4/3 \int r_1^3 dn}$$

w_w = Duvar polimerin miktarı

w_n = Çekirdek materyelin miktarı

r_2 = Mikrokapsülün yarıçapı

r_1 = Çekirdek materyelin yarıçapı

dw = Duvar materyelin dansitesi

dn = Çekirdek materyelin dansitesi

$$\frac{w_w dn}{w_n d_w} = \frac{r_2^3 - r_1^3}{r_1^3} = \frac{r_2^3}{r_1^3} - 1 \quad (2)$$

$$\left(\frac{w_w dn}{w_n d_w} + 1 \right)^{1/3} = \frac{r_2}{r_1} \rightarrow \frac{r_2^{-r_1}}{-r_1} = \left(\frac{w_w dn}{w_n d_w} + 1 \right)^{1/3} - 1 \quad (3)$$

$$r_2^{-r_1} = \left[\left(\frac{w_w dn}{w_n d_w} + 1 \right)^{1/3} - 1 \right] r_1 \quad (4)$$

Eşitlik 4 te kapsül içeriği oranı, w_{wdn}/w_{ndw} , sabit olduğundan kapsül duvar kalınlığı çekirdek partikül büyüklüğünün bir fonksiyonu olduğu görülmektedir. Diğer yandan çekirdeğin partikül büyüklüğü sabit olduğunda kapsül duvarının kalınlığı kapsül içeriği oranının küp kökünün bir fonksiyonudur. Bu durum bir mikrokapsülün stabilite ve salım ihtiyaçları için tatbikinde oldukça önemlidir. Örneğin kapsül duvarı boyunca olan herhangi bir diffüzyon kapsül kalınlığının bir fonksiyonudur (42).

$w_w = w_o$ olduğunda

$$w_w = w_T - w_o = w_o / F - w_o = w_o \left(\frac{1}{F} - 1 \right)$$

$w_n = w_o$ olduğunda

Duvar kalınlığı

$$r_2^{-r_1} = \left[\left(\frac{dn}{dw} \frac{w_o \left(\frac{1}{F} - 1 \right)}{w_o} + 1 \right)^{1/3} - 1 \right] r_1$$

$$r_2^{-r_1} = \left[\left(\frac{dn}{dw} \left(\frac{1}{F} - 1 \right) + 1 \right)^{1/3} - 1 \right] r_1$$

olmaktadır.

Kapsülün çekirdek kısmının ağırlığı genellikle toplam kütlenin % 70-99'unu teşkil etmektedir. Buna dayanarak ta duvar kalınlığı 0.1-200 µm arasında olmaktadır (39).

Bir çok araştırmacılar mikrokapsüllerin duvar kalınlıkları yukarıda verilen formülle hesaplanmıştır (10,42,89).

Belirli partikül büyüklüğündeki mikrokapsüllerde duvar kalınlığı tayin yöntemlerinden biride lafont ve ark. (119) tarafından ortaya atılan Lafont eşitliğidir. Bu eşitlikte

Çekirdek materyel miktarı:

$$m_1 = n \frac{4}{3} \Pi (\bar{r} - h)^3 d_1$$

Kaplayıcı miktarı:

$$m_2 = \left[n \frac{4}{3} \Pi \bar{r}^3 - \frac{4}{3} \Pi (\bar{r} - h)^3 \right] d_2$$

P ile belirtilen ilişki:

$$P = \frac{\text{çekirdek materyel miktarı}}{\text{Mikrokapsül miktarı}}$$

Duvar kalınlığı:

$$h = \frac{\bar{r} (1-p) d_1}{Pd_2 + (1-p)d_1}$$

bu formülden hesaplanmaktadır.

m = Bir batch te n sayıdaki mikrokapsüllerin ağırlığı (g)

\bar{r} = Mikrokapsülün ortalama partikül büyüklüğü

d_1 = Çekirdek materyelin dansitesi

d_2 = Kapsül materyelin dansitesi

Bu yöntemi Pronab ve ark (100), Yoshiyuku ve ark (69,70,71) hazırladıkları mikrokapsüllerde kullanmışlardır.

Katı stearyl alkol partiküllerinin kompleks koaservasyon yöntemiyle elde edilerek mikrokapsüllerin duvar kalınlığı Madan ve ark (86) tarafından ortaya atılan eşitlikte hesaplanmıştır.

Çekirdek duvar materyel oranı sabit tutulduğunda, çekirdek materyelin partikül büyüklüğü küçüldüğünde yüzey alanı genişlediğinden duvar kalınlığı azalmaktadır, dolayısıyla salım hızıda artmaktadır (10,99,121).

I.1.6.6 Kaplayıcı polimer kaybının tayini

Mikrokapsüllerden etken madde içeriğinin tayininden sonra kaplayıcı polimerin yüzde kaybı hesaplanabilmektedir. Bu parametre spesifik şartlar altında yapılan kaplama işleminin uygun olup olmadığını belirtmektedir. Her bir batch hazırlandıktan sonra değerlendirilmelidir ve kaplayıcı polimer kaybını en aza indiren metod kullanılmalıdır (7).

Genel olarak film tipi mikrokapsüllerde kaplayıcı polimerin bir kısmı çekirdek materyelin çevresinde tam birikmemesi sonucunda israf olmaktadır. Bu durum bir koruyucu kolloid varlığında etilselülüzla mikrokapsülleme işleminde gözlenmiştir (9).

Her bir batch için yüzde kayıt kayıp aşağıdaki eşitlikle hesaplanmaktadır (7,9).

$$W_T = W_0 / F$$

W_T = Mikrokapsüllenen ürünün toplam ağırlığı

W_0 = Kullanılan etken maddenin başlangıçtaki miktarı

F = İsole edilen ürünün kesirli etken madde içeriği (Ağırlık olarak deneysel tayin edilmiştir).

Etken maddenin hespinin kaplandığı tahmin edilerek ürün içinde kaplayıcının ağırlığı, w_{EC} şu eşitlikle verilmektedir.

$$w_{EC} = w_T - w_0$$

Mikrokapsülasyon için mevcut kaplayıcı polimerin başlangıç miktarı w_{EO} ise,

$$\begin{aligned} \text{yüzde polimer kaybı} &= \frac{100 (w_{EO} - w_{EC})}{w_{EO}} \\ &= 100 \left(1 - \frac{w_0}{w_{EO}} \right) (1 - 1/F) \end{aligned}$$

$w_0 = w_{EO}$ olduğunda ise,

$$= 100 (2 - 1/F) \text{ olmaktadır}$$

I.1.6.7 Etken madde salım kinetikleri ve mekanizması

Kapsüllenen materyelden etken maddenin salım mekanizmasının geniş bir kısmı kapsül duvarının mekanik olarak, enzim, ışık, ısı etkisiyle, çözücü veya su içindeki solüsyonuyla ve kimyasal ajanlar vasıtasıyla oluşturulan iç basınç etkisiyle parçalanarak gerçekleşmektedir. Kapsül duvarı termal, mekanik ve kimyasal etkilerle çabuk olarak veya erimeyle aşınmayla çözünmeyle yavaş olarak parçalanabilmektedir.

Etken madde salımı kapsül bir sıvı içerisine atıldığında çekirdek materyelin ortam sıvısına diffüzyonuyla da gözlenmektedir. Örneğin, suda çözünen bir çekirdek materyel suya geçirgen duvar materyali ile kapsüllendiğinde kapsül içeriği sulu ortama diffüze olmaktadır. Bu salım mekanizması arzu edilen kontrollü ve sürekli salımda kullanılmaktadır. Çekirdeğin salım hızı kapsülün partikül büyüklüğü, duvar kalınlığı, kaplayıcı materyalin tipi gibi faktörlerle kontrol edilmektedir (42,52,102).

Bir çok araştırmacılar (2,22,53,55,131) geşitli mikrokapsüllerden etken madde salım hızın etkileyen faktörleri inceliyerek sonuçlarını yayınlamışlardır. Bu mikrokapsüller bir matris-diffüzyon kontrollü model olarak belirtilen $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiğine uyum sağlayan salım profilleri gösterdiğini alışmalarında ifade etmişlerdir. Bazı araştırmacılar (58, 138) mikrokapsüllerden etken madde salımının klasik birinci derece kinetik eşitliğine uyum gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Bir tek mikrokapsül partikülünden salım sıfırını derece kinetiğe uyum gösterirken, iki veya daha fazla mikrokapsülden oluşan kümeden salımın birinci derece matris-diffüzyon (zamanın kare kökü) ve çözünme (kütlenin küp kökü) gibi kinetiklere uyduğu belirtilmektedir (26). Bir tek mikrokapsül partikülünden salımın membran kontrollü olduğunu ve sıfırını derece kinetik modele uyduğunu Hoffman ve ark. (47)alışmalarında yayınlamışlardır.

Benita ve Donbrow (9) son zamanlarda etilselüloz duvarlı mikrokapsüllerin özellikleri ve karakteristikleri üzerinde poliisobutilenin yani koruyucu kolloidin etkisini analiz ederek kaplanmış partiküllerin bu koruyucu kolloidin varlığında dahi düzensiz agregasyonuyla matris tipi mikrokapsül oluşturduklarını kabul etmişlerdir ve yeterli poliisobutilen konsantrasyonunda çekidek partiküllerin filmle kaplandığını bulmuşlardır.

Jun ve Lai (60) etilselülozla kaplanmış nitrofurantoin mikrokapsüllerinden etken maddenin salımının sekiz saatlik çözünme zamanı boyunca tümünün salınmamasına rağmen sıfırını derece kinetiğe uyduğunu göstermişlerdir ve salım hızının büyük ölçüde kaplayıcının geçirgenliğiyle kontrol edildiğini belirtmişlerdir.

Suda orta derecede çözünen etken maddelerin film tipi etilselüloz mikrokapsüllerindeki kinetik çıktılarının $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiğine, hemde birinci derece salım modeline uyduğu görülmektedir.

Eğer hız tayin eden işlem diffüzyon ise, çözünmeyen inert bir matristen etken madde salımı Higuchi eşitliği ile (30,43,114) tarif edilmektedir.

$$Q = K_H t^{1/2} \quad (1)$$

$$K_H = \left[\frac{\epsilon}{\tau} D (2A - \epsilon C_s) C_s \right]^{1/2}$$

Q = Birim alandan t süresi sonunda salınan etken madde miktarı

K_H = Çözünme hız sabitesi

ϵ = Matrisin porozitesi

τ = Kapiler sistemin igri-büğürlük (tortuosity) katsayısı

D = Etken maddenin diffüzyon katsayısı

A = Matrisin birim hacimdeki etken madde imktarı

C_s = Etken maddenin ortam sıvısındaki çözünürlüğü

Bu mekanizma polimeri kuşatan bir ortam sıvısıyla çekirdek materyelin bu sıviya geçmesini içermektedir. Etken madde kapiller ve çatlaklar boyunca kaplayıcı polimerden diffüze olduğu ve diffüzyon solüsyon içerisinde yavaşça çözüldüğü tahmin edilmektedir. 1 numaralı eşitlik salım işlemi esnasında denge durumunun varlığına etken madde partiküllerinin diffüzyon mesafesine oranla küçük olduğu ve matris içinde tek tür olarak dağıldığı varsayımına dayanmaktadır.

Birinci derece salım kinetiği ise aşağıdaki eşitlikle ifade edilmektedir.

$$\text{Log}W = \text{Log}W_0 - \frac{k_1 t}{2.303}$$

$W = t$ zamanda mikrokapsülde kalan etken madde miktarı

W_0 = Mikrokapsülde başlangıçta bulunan etken madde miktarı

k_1 = Birinci derece salım hız sabitesi

Bu mekanizmaya dahil olan işlemler ortam solüsyonuyla duvar polimerin geçilmesi, içerdeki çekirdek partiküllerin çözülmesi ve membran ceket boyunca etken madde partiküllerinin diff üzyonudur.

Mikrokapsüllerden etken madde salımı hem matris modeli hem de birinci derece modele uyduğundan bu mekanizmaları birbirinden ayırmak için doğru ve sıkı bir teste ihtiyaç olduğu Benita ve Donbrow (8,24) tarafından kabul edilmektedir. Birinci derece ve matris eşitliklerinin yerine tutan hız eşitlikleri son zamanlarda mikrokapsüller üzerinde de kullanılmaktadır.

Mikrokapsüllerden etken madde salım hızı üzerine mikrokapsül partikül büyüklüğünün etki ettiği belirtilmektedir. Jalsenjak ve ark. (53), Öner ve ark (99) küçük mikrokapsüllerden etken maddenin salım hızının yüzey alanının artarak duvar kalınlığı incelendiği için hızlı olduğunu fakat Alpar ve Walters (2) küçük mikrokapsül topakcıklarından oluşan büyük mikrokapsüllerden etken madde salımın daha hızlı olduğunu belirterek onların asimetric yapılarının yüzey alanlarını artması kadar önemli olduğunu ifade etmişlerdir.

Etken madde salım hızının çekirdek materyelin partikül büyüklüğünün ve mikrokapsül duvar kalınlığının bir fonksiyonu olduğunu araştırmacılar yayınlarında belirtmektedirler (8,10,24).

I.1.7. Mikrokapsüllerin tablet haline getirilmesi

Mikrokapsüllerin tablet şeklinde basılması konusunda araştırmacılar bir çok çalışmalar yapmışlardır.

Jalsenjak ve ark (54) sodyum fenobarbitonun etilselüloz kaplanmış mikrokapsüllerinin 3.9 ve 358.9 MPa arasındaki basınçlarla tabletlerini hazırlamışlardır. Tabletlerden etken maddenin salım hızı mikrokapsül partikül büyüklüğü ve çekirdek duvar oranıyla ilişkilidir fakat hazırlama esnasındaki düşük basım kuvveti dışında tüm basım kuvvetlerinden bağımsızdır. Düşük basım kuvvetlerinde tabletler çok kırılabilir olmasına rağmen çözünme esnasında dağılmadan hızla salınmaktadır. Yüksek basım kuvvetlerinde salım hızı artmaktadır. Buna sebep olarak mikrokapsül duvarının basım esnasında harap olması değil, tablet içindeki mikrokapsüller arası boşlukların azalması gösterilmektedir. Böylece belirli partikül büyüklüğünde ve çekirdek duvar materyeli arasındaki bir mikrokapsülün duvarı boyunca difüzyon hızı daima tatbik edilen basınçtan bağımsız ve tablettten etken maddenin salımında hızı saptayan adım olmaktadır. Matris biçiminde oluşan tablettten çözünme esnasında olduğu gibi kalmaktadır ve Higuchi tarafından geliştirilen $Q \rightarrow \sqrt{t}$ eşitliğine uyum göstermektedir.

Sabit basınç ve çekirdek: duvarı oranına sahip mikrokapsül tabletlerinde mikrokapsüllerin partikül büyüklüğü arttıkça salım hızı azalmaktadır.

Oya Alpar ve Walter (2) etilselüloz duvarlı potasyum fenetisilin mikrokapsüllerinin tablet haline getirilmesiyle çözünme hızının, ortalama mikrokapsül partikül büyüklüğü 605 μm ve çekirdek: duvar materyel oranı 1:1 olan tabletlerde anlamlı bir şekilde arttığını belirtmişlerdir. Etken maddenin % 80 ninin 5 saat sonra salındığını ve salım kinetiğininde $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiğine uyduğunu göstermişlerdir.

Jalsenjak ve ark (55) farklı teknikler kullanarak hazırlanan etil-selüloz duvarlı isoniazid mikrokapsüllerinin tablet halinde basılmasıyla etken madde salım hızınının hem sıfırıncı derece hemde $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiğine uyum gösterdiğini belirtmişlerdir.

Nixon ve ark. (97) tablet halinde basılan tiabendazolun jelatin-arap zamkı mikrokapsüllerinin salımı üzerine formülasyonda kullanılan yardımcı maddelerin etkisini incelemişlerdir. Bu etkinin kompleks ve birbiriyle alakalı olduğunu görmüşlerdir. Doğal olarak mikrokapsül duvarının bağlayıcı etkisi olmadığından tablet haline getirme esnasında yardımcı maddelerin kullanılması ihtiyacı olduğunu belirterek her iki durumda da etken maddenin salımı üzerine etkileri tayin etmişlerdir.

Fouli ve ark. (33) salisilik asidin metakrilat kopolimerleriyle hazırlanan mikrokapsüllerden basılan tabletlerin mikrokapsüllere göre daha yavaş salım gösterdiğini yayınlarında açıklamışlardır. Etken madde salımından sonra tabletlerde değişme ve şişme gözlenmemiştir. Katyonik ve anyonik kopolimerlerden oluşan salisilik asidin mikrokapsüllerinden basılan tabletler bir matris kontrollü mekanizma olan $Q \rightarrow \sqrt{t}$ eşitliğine uymaktadır. Anyonik metakrilat kopolimerlerinden hazırlanan tabletler sıfırıncı derece salım hızı göstermektedir. Bunu ise polimerin etken madde partiküllerinin çevresini sarmaya uygun olmaması dolayısıyla etken maddenin Chien ve Lambert (20) tarafından ortaya atılan partitasyon kontrollü mekanizma ile salınması şeklinde açıklamışlardır. Her iki durumda, etken madde partiküllerini kaplayan polimerin basımı esnasında, birbirine yapışarak kaplanan partikülleri bir ağ gibi sararak matris biçimini aldığını kanıtlamaktadır.

Püskürtmeyle kurutma tekniğiyle hazırlanan barsakta çözünen kaplama yapılan mikrokapsüllerin tablet haline getirilerek ve tabletlerden sülfametoksazol un salımı konusunda Takenaka ve ark (122) çalışma yapmışlardır. Partikül büyüklüğü, dansite gibi özellikleri, ürünün basılabilirliği ve basılan tabletin in vitro salım karakteristikleri üzerine yardımcı maddelerin etkisi incelenmiştir. Formülasyonlardaki yardımcı maddelerin konsantrasyonunun artmasıyla tablet sertliğinin ve dağılma hızının arttığını ve bu yardımcı maddelerin tablettten etken madde salım hızını kullanılan tüm çözünme ortamlarda başlangıçta artırdığını gözlemişlerdir.

Chemtob ve ark (19) etilselülozla hazırlanan metranidazol mikrokapsüllerinden hazırlanan tabletlerin salım karakteristikleri üzerine mikrokapsül hazırlama işleminin etkisinin tayini üzerinde çalışmışlardır. Mikrokapsül tabletlerinden etken maddenin % 80 nin 8 saat, mikrokapsüllerden ise 3 saat sonra salındığını gözlemişlerdir. Salım kinetikleri sıfırıncı derece ve zamanın karekökü ile ilişkili olan $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiğine uyduğunu belirtmişlerdir.

Shan - Yang Lin (79) teofilin içeren etilselüloz mikrokapsüllerini yardımcı maddelerle ve bu maddeler olmadan tablet haline getirerek çözünme hareketlerini ve tablet özellikleri üzerinde yardımcı maddelerin etkisini incelemişlerdir. Tabletlerin çözünme özellikleri, kalınlıkları ve kırılma kuvvetleri üzerine kullanılan yardımcı maddelerin tipinin etki ettiğini bulmuşlardır. Yardımcı madde olarak hidroksipropil içeren tabletlerden teofilinin salım hızının sıfırıncı derece kinetiğe uyum sağladığını belirtmişlerdir.

Tabletlerin gerilme direncinin mikrokapsüllerden etken madde salımına etki ettiği düşünüldüğünden burada bahsedilecektir.

Tabletlerin gerilme direncinin ölçülmesinde Fel ve Newton (32) tarafından tasarlanan formül kullanılmaktadır.

$$\sigma_D = \frac{2P}{\pi Dt}$$

σ_D = Maksimum gerilmeye karşı direnç

P = Tatbik edilen basınç

D = Tablet çapı

t = tablet kalınlığı

Jalsenjak ve ark (54) tabletlerin gerilme direncinin mikrokapsül büyüklüğü ve çekirdek: duvar materyel oranıyla doğrusal olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Daha büyük mikrokapsüllerden oluşan tabletler daha büyük gerilme direncine sahiptir ve salım hızı yavaştır. Çekirdek: duvar materyel oranı küçüldükçe gerilme direnci artmaktadır. Daha ince ve kesif tabletler yüksek gerilme direnci göstermektedir. basım gücü 92.6 MPa dan daha küçük olan tabletlerin gerilme dirençlerinde hızlı bir düşme ve tablet kalınlığında hızlı bir artış görülmektedir. Tablet kalınlığında değişme olmayan yüksek basım kuvvetlerindeki gerilme dirençlerinde çok az artış olmaktadır. Gerilme dirençleri sonuçlarından etilselüloz oranı daha büyük olan mikrokapsüllerin daha küçük oranını içerenler kadar kuvvetli bağlara sahip olmadığı gözlenmiştir.

Rak ve Chalabala (105) parasetamolun etilselülozla hazırlanmış mikrokapsüllerini 30 ve 60 MPa da tablet şeklinde basarak mekanik özelliklerinin uygunluğunu göstermişlerdir. 60 MPa basınç altında dahi mikrokapsüllerinin yapısının değişmediğini ve mikrokapsül duvarının kırılmadığını çalışmalarında ifade etmişlerdir. Hazırlanan tabletlerden asetaminofen

salımının düzenli olduğunu ve mikrokapsülün partikül büyüklüğü ile çekirdek materyel: duvar oranına dayandığını belirterek bu tabletlerin asetaminofenin sürekli etkili dozaj şekillerinin hazırlanması için uygun bir metod olduğunu ilave etmişlerdir.

Bu çalışmada da hazırlanan mikrokapsüller tablet halinde basılmıştır. Yaptığımız tabletleme işleminde kullanılan farmasötik fonksiyonel yardımcı maddeler hakkında genel bilgiler aşağıda verilmektedir.

I.1.7.1 Ludipress

Ludipress, modern farmasötik preparatların imalatında yardımcı olarak hazırlanan laktoz bazlı bir doğrudan tabletleme ajanıdır. Klasik tablet imalatında denenerek doğruluğu tesbit edilen materyellerden hazırlanmıştır (29,31).

Ludipress aşağıda verilen oranlardaki madde karışımlarından oluşmuştur.

% 93.4	Laktoz monohidrat	Dolgu maddesi
% 3.2	Kollidon 30	Yüksek saflıkta Polivinil Pirrolidon, Bağlayıcı
% 3.4	Kollidon CL	Krospovidon, Dağıtıcı

Ludipressin aşağıda belirtilen özellikleri doğrudan tabletleme üstün bir yardımcı materyel olduğunu göstermektedir (29).

- * Ludipress tümüyle yeni tip hazırlama ürünüdür.
- * Ludipress aşırı derecede düzgün akan bir tozdur.
- * Ludipress optimum partikül büyüklüğü dağılımına sahiptir.
- * Higroskopik değildir.
- * Kolayca işlenebilmektedir.
- * Basılan tabletleri yüksek sertliğe sahiptir.
- * Tabletlerin çabucak dağılmasını sağlamaktadır.

Tüm Ludipress partikülleri 500 µm den daha küçüktür. Ve sadece % 10'u 50 m den küçüktür (31).

Kollidon CL tabletlerin saniye veya dakika süresinde dağılmasına sebep olmaktadır. Bu yüzden Ludipressin çığneme tabletlerinde ve yavaş salım gösteren tabletlerde kullanılması tercih edilmemektedir (31).

* Ludipress, tablet teknolojisinde, özellikle doğrudan tabletleme yönteminde ortaya çıkacak validasyon problemlerinin çözümü için geliştirilmiş multi komponentli ama davranışı tek komponentli olan bir doğrudan tabletleme ajanıdır (5).

I.1.7.2 Avicel pH 101

Avicel (Mikrokristalin selüloz) doğrudan basımda selülozun temel özelliklerinin çarpıcı bir şekilde değerini artıran imalat işlemi esnasında yapılan fizikokimyasal modifikasyona bir örnektir (117).

Beyaz, çözünmeyen, nötral, reaktifite göstermeyen, kolayca akan bir maddedir ve genellikle %20 oranında kullanılmaktadır. Doğrudan basımla hazırlanan tabletlerde dolgu maddesi olarak kullanılan tüm yardımcı maddeler arasında en iyi basım özelliğine sahip olanıdır (117).

Avicelin 4 tipi vardır (104)

Avicel pH 101 (Düzenli tabletleme tipi)

Avicel pH 102 (Granüllü tipi)

Avicel pH 103 (Düşük nem içerikli tipi)

Avicel pH 105 (Özel tipi)

Avicel pH 101'in partikül büyüklüğü 50 µm civarındadır.

Avicel pH 101'in " " 100 µm " (101).

Avicel pH 101 ve pH 102 tablet formülasyonlarında, dağıtıcı, bağlayıcı, glid nt ve dolgu maddesi olarak görev yapmaktadır (2).

Avicel, laktoz, nişasta gibi diğer doğrudan tabletleme ajanlarıyla birlikte veya yalnız olarak kullanılmaktadır.

Avicelin küçük miktardaki elastik deformasyonu ona dağılma etkisi kazandırmaktadır (104).

I.1.7.3 Laktoz Ep D 30

Tablet imalatında, toz teknolojisinde ve kapsül doldurmada kullanılan bir doğrudan tabletleme ajanıdır. Partikül büyüklüğü % 20 si 63 µm den küçük, % 75' ise 63 µm ile 200 µm arasında bulunmaktadır. Küme dansitesi 720 g/lt. , sıkıştırılmış dansitesi 850 g/lt dir. Higroskopisi çok düşük olan bir maddedir (91).

I.2. SÜREKLİ ETKİLİ PREPARATLAR

Genel olarak geleneksel ilaç şekilleri dışında etken madde salıveren sistemler dört grupta toplanabilmektedir.

* Geciktirilmiş etkili preparatlar (delayed release)

* Sürekli etkili preparatlar (sustained release)

Kontrollü salım yapan preparatlar (controlled release)

Uzatılmış etkili preparatlar (prolonged release)

* Etki yerine özgü salım preparatlar

(Site - specific release)

* Reseptöre salım yapan preparatlar (receptör release)

Geciktirilmiş etkili preparatlar tek bir dozaj şekli içinde birleştirilmiş bir veya daha fazla sayıda derhal salım yapan birimlerden, etken maddenin tetrarlamalı, aralıklı olarak dozlamalarının yapıldığı sistemlerdir. Bu sistemlere tekrarlanan etkili tabletler ve kapsüller ile enterik kaplı tabletler örnek olarak verilebilir.

Sürekli etkili preparatlar içerdikleri etken maddeyi uzun bir süre boyunca yavaş bir şekilde salıveren sistemlerdir. Bunlardan kontrollü salım yapan preparatlar istenen farmakolojik etkiyi mümkün olduğu kadar hızlı bir şekilde oluşturmak için etken maddeyi vücuda veren yükleme dozu kısmı ile etken maddeyi daha yavaş ve sabit hızda vücuda vererek farmakolojik etkinin belirli bir süre devamını sağlayan sürdürme dozu kısmını içerirler. Sürdürme dozunun salım hızı etken maddenin eliminasyonla vücuttan atılan miktarını yeniden sağlayacak şekilde düzenlenmiştir. Uzatılmış etkili preparatlar ise içerdikleri etken maddeyi sabit hızla değil fakat

uzun bir süre boyunca ve yavaş yavaş salıverecek şekilde hazırlanmışlardır. Pratikte kontrollü salım yapan preparatları hazırlamak güçtür ve bu nedenle piyasada bulunan sürekli etkili preparatların çoğu uzatılmış etkili preparatlar şeklindedir.

Etki yerine özgü salım yapan ve reseptöre salım yapan preparatlar da ise belirli bir biyolojik bölgeye doğrudan etken maddenin hedeflenmesi söz konusudur. Etki yerine özgü salımda hedef belirli bir organ veya dokudur; reseptöre salımda ise hedef bir organ veya doku içinde etken maddeye özel bir reseptördür (140).

I.2.1. Sürekli Etkili Preparatların Avantajları

Sürekli salım yapan sistemler klasik formülasyonlardan daha pahalıya mal olduğundan pratik ve klinik avantajlara sahip olmadıkça tercih edilmektedir. Bazı avantajlar aşağıda belirtilmektedir (135).

- * Etken madde dozu düşürülmektedir.
- * Kandaki etken madde seviyesinin düzensiz değişimi önlenmektedir.
- * Hastalara kullanım kolaylığı sağlamaktadır.
- * Gastrointestinal kanalda tahriş ve doza bağlı yan etkiler düşürülmektedir.

İdeal kontrollü salım yapan sistemlerin tüm bu avantajlara sahip olması istenmektedir.

I.2.2. Sürekli Etkili Preparatların Dezavantajları:

Bu sistemler yukarıda bahsedilen avantajlar yanında bazı dezavantajlara sahiptirler (135).

- * Pahalıya mal olmaktadır.
- * Önceden tahmin edilmeyen zayıf invitro-invivo ilişkisi gösterebilmektedir.
- * Dozun tümüyle açığa çıkma ihtimali vardır.
- * İlk geçip etkisi için hem potansiyel hemde genelde zayıf olan sistemik yararlılık artabilmektedir.

I.2.3. Sürekli Etkili Preparatların Kontrolü

I.2.3.1. İn vivo kontroller

İdeal sürekli etkili bir preparatta, preparattan etken maddenin açığa çıkma hızı organizmadan atılma hızına eşit olmalıdır. İlacın başlıca atılma yolu idrar ise idrar analizlerinin yapılması invivo kontrollerde önemli rol oynamaktadır. Kan analizleri sürekli etkili preparatlar hakkında kesin sonuç vermemektedir. Düşük dozlu ilaçlarla çalışırken alınabilecek örnek hacminin azlığı dolayısıyla analiz zorlukları ortaya çıkmaktadır (64).

I.2.3.2. In vitro kontroller

Yapılacak in vitro test sonuçlarının in vivo sonuçları iyi yansıtabilmesi için deney şartlarının in vivo ortamı mümkün olduğu kadar taklit etmesi istenmektedir.

Oral kullanılan katı dozaj şekillerinin in vitro kontrolü için önerilen yöntem çözünme hızıdır. Bunun için NF XIV döner şişe yöntemini, USP XXI döner sepet ile ilk kez Poole tarafından keşfedilen palet yöntemini vermiştir. Ayrıca sürekli akış hücresi veya kolon yöntemi olarak bilinen yöntem de sürekli etkili preparatların çözünme hızı deneylerinde kullanılmaktadır (73,100).

1.3 ÇÖZÜNME HIZI

Çözünme hızı ortam bileşimi, sıcaklık, sıvı/katı ara yüzeyi gibi standardize edilmiş şartlar altında katı bir ilaç şeklinde birim zamanda çözünen etken madde miktarı şeklinde tarif edilmektedir (41).

Bir ilacın biyoyararlılığı yani içerdiği etken maddenin absorbe olarak etki yapacağı doku veya organa ulaşma hızı ve miktarının tayini açısından çözünme hızı anlamlıdır (51).

1.3.1. Çözünme Hızı Teorileri

1. Fick kanunu: Bu kanuna göre bir katının çözeltiliye geçme hızı (1) numaralı eşitlik ile ifade edilmektedir (132).

$$\frac{dw}{dt} = - DA \frac{dc}{dx} \quad (1)$$

dw = Sabit sıcaklıkta bir A alanına difüze olan madde miktarı

dt = Belirli bir zaman

D = Diffüzyon sabitesi

A = Maddenin difüze olduğu alan

dc = Konsantrasyon değişim miktarı

dx = A yüzeyine dikey olarak geçiş mesafesi

2. Noyes-Whitney kanunu: Bu kanun 1897 yılında formüle edilmiştir(108)

$$\frac{dc}{dt} = k (C_s - C) \quad (2)$$

$$\frac{dc}{dt} = \text{konsantrasyon değişim hızı}$$

$k = L/\text{zaman boyutundaki sabite}$

$C_s = \text{Etken maddenin ortam sıvısındaki doymunluk konsantrasyonu}$

$C = t \text{ anındaki etken madde konsantrasyonu}$

Noyes-Whitney çözünme işleminin katının yüzeyinde çok ince bir doyma çözelti tabakası oluşturduğunu ve katının çözünme hızının bu doymun tabakadan solüsyonun ana çözelti kısmına difüzyonla yönetildiğini ileri sürmüşlerdir (132,133).

3. Nernst-Brunner difüzyon teorisi

1904 yılında Nernst-Brunner (134) film teorisini ortaya koymuşlardır. Bu denklem Noyes-whitney denkleminin geliştirilmiş şeklidir ve katının bir difüzyon kontrollü işlemlle çözünmesini içermektedir. Aşağıdaki eşitlikle ifade edilmektedir (132).

$$\frac{dw}{dt} = \frac{D}{h} S (C_s - C) \quad (3)$$

$$\frac{dw}{dt} = \text{Çözünme hızı}$$

$D = \text{Difüzyon sabitesi}$

$h = \text{Difüzyon tabakası kalınlığı}$

$S = \text{Etken maddenin yüzey alanı}$

$C_s = \text{Difüzyon tabakasındaki doymunluk kons.}$

$C = t \text{ anındaki çözelti kons.}$

4. Hixson-crowell küp kök kanunu:

1931 yılında hixon ve crowell (137) bir katının çözünme hızında en önemli faktörün yüzey alanı ve karıştırma olduğunu ileri sürerek kendi adlarıyla anılan küp kök kanununu ortaya atmışlardır.

Bu kanunun basitleştirilmiş şekli aşağıda verilmektedir.

$$K_4 t = W_0^{1/3} - W^{1/3} \quad (4)$$

K_4 = Spesifik çözünme hız sabitesi

W_0 = t=0 anındaki kristalin ağırlığı

W = t anında kristalin ağırlığı

Bu kanun bazı varsayımlar içermektedir (46,134)

1. Çözünme ortamının karıştırılması katının her yanında aynı güç ve şekildedir.
2. Sıvı hiçbir noktada durgun değildir.
3. Katı parçacıklar küresel şekildedir ve çözünme sırasında bu şekillerini korurlar.

5. Langenbucher eşitliği

Langenbucher (73) 1969 yılında sürekli akış hücresinde tek tür, çap ve şekildeki dağılmayan granülelerin çözünmesini incelemiş ve aşağıdaki eşitliği ifade etmiştir.

$$\left(\frac{M_t}{M_0}\right)^{1/3} = 1 - \frac{t}{T} \quad (5)$$

M_t = t anında çözünmeden kalan etken madde miktarı

M_0 = Başlangıç etken madde miktarı

t = Süre

T = Etken maddenin çözünmesinin tamamlaması için geçen süre

Bu eşitlik $(M_t/M_0)^{1/3}$ değerleri t ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi $-\left(\frac{1}{T}\right)$ olan bir doğru elde edilir.

Ağabeyoğlu (1) yaptığı çalışmada (5) numaralı denklemin değerlerinin grafiğe geçirilmesi sonucunda bir doğru yerine parabolik bir eğri elde edileceğini belirtmiş bu eğride t nin üssünün 1 den farklı olması halinde 5 numaralı eşitliği aşağıdaki şekilde ifade etmiştir.

$$\left(\frac{M}{M_0}\right)^{1/3} = 1 - (bt)^a \quad (6)$$

Buradaki terimlerin yerleri değiştirilip her iki tarafın doğal logaritması alınarak

$$Y = \left[\ln \left(1 - \frac{M}{M_0} \right)^{1/3} \right] \quad X = \ln t \quad (7)$$

Şeklinde ifade edilmektedir ve denklem son durumunu almaktadır.

$$Y = ax + a \ln b$$

Bu doğru denkleminde doğrunun eğimi a'yı doğrudan verirken, ordinatı kesme değerinden b hesaplanabilir.

6. RRSBW: (Rosin - Rammler - Sperling - Bennett - Weibull kinetiği)

Dağılım kinetiği olup, granüler materyalin dağılımı ile ilgili olarak geliştirilmiştir (74).

$$\log \left[\ln \left(\frac{1}{1-\Phi} \right) \right] = \beta \log \tau - B \log \tau d \quad (9)$$

Φ = Çözünen etken madde yüzdesi

B = Şekil faktörü

τ = Süre

τd = Etken maddenin % 63.2 sinin çözünmesi için geçen süre

Bu eşitlik $Y = \beta x + \alpha$ şeklinde bir doğru denklemi olup

$$X \equiv \text{Log } Z \quad \text{ve} \quad Y = \log \left[\text{Ln} \left(\frac{1}{1-\Phi} \right) \right] \quad \text{dir.} \quad (10)$$

Doğrunun eğimi β ve ordinat kesişimi $\alpha = -\beta \log Z_d$ dir.

7: Kitazawa eşitliği

Kitazawa tarafından 1977 yılında ortaya konan kuramda çözünme hızı verilerini değerlendirmek için aşağıdaki denklem verilir (67).

$$\text{Ln} \frac{w^\infty}{w^\infty - w} = K' t \quad (11)$$

w^∞ = Sonsuz zamanda çözünmüş olacak etken madde miktarı

w = t anında çözünen etken madde miktarı

K' = Çözünme hızı sabitesi

Bu eşitlik $\text{Ln} \frac{w^\infty}{w^\infty - w}$ değeri t'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğim K_1' ve K_2' olan iki aşamalı bir doğru elde edilmektedir. Bir doğrudaki $K_2' > K_1'$ dir.

8. Sıfır derece ve 1. derece kinetikler

Sıfır derece hız ifadesi (34,64)

$$- \frac{dc}{dt} = k_0 \quad (12)$$

bu denklemin integrali alındığında aşağıdaki şekle dönüşür.

$$C = C_0 - k_0 t \quad (13)$$

1.derece hız ifadesi

$$- \frac{dc}{dt} = k_c$$

bu denklemin integrali alındığında aşağıdaki şekle dönüşür

$$\ln C = \ln C_0 - k_0 t \quad (15)$$

$C = t$ anında çözünmeden kalan etken madde miktarı

C_0 = Başlangıçtaki etken madde miktarı

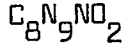
k_0 = Sıfırıncı derece çözünme hızı sabitesi

k = Birinci derece çözünme hızı sabitesi

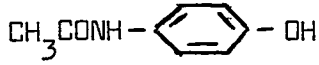


I.4. ASETAMİNOFEN

I.4.1 Kapalı Formülü



I.4.2. Açık Formülü



I.4.3 Kimyasal Okunuşu

N-Acetyl-p-aminophenol

Acetamide, N-(4-hydroxyphenyl)

4'-Hydroxyacetanilide

I.4.4. Özellikleri

Beyaz, kokusuz, acı lezzette, kristal toz şeklindedir. 1 kısım 70 kısım suda, 20 kısım kaynar suda, 7-10 kısım alkolde, 13 kısım aseton-
da, 40 kısım gliserolde çözünmektedir. Petrol eteri, benzen ve heksan'da
çözünmemektedir. pKa sı 9.51 (25^o), sudaki doygun solüsyonunun pH sı 5.1-
6.5 arasındadır. Erime noktası 168^o-172^o arasındadır, ışıktan korunmalı-
dır. Sıkı kapalı kapalı hava geçirmez kaplarda saklanmalıdır (6,12,124,
125,126,127,128).

I.4.5. Stabilitesi

Asetaminofen sulu solüsyonlarda oldukça stabildir. Tampon solüsyon-
lardaki yarı ömrü pH 6'da 21.9yıl, pH 2'de 0.73 yıl ve pH 9'da 2.28 yıldır.
Asit ve baz katalizörlerle parçalanmaktadır. Parçalama ürünleri p-aminophe-
nol ve asetik asittir (38,123).

I.4.6 Tanıma ve Tayin yöntemleri

1. Renk testleri: Demir klorürle mavi, Liebermann testi ile viole, Nessler reaktifiyle kahverengi renk vermektedir (93).

2. Ultraviyole Spektrumu: Asit sıvılarda 245 nm dalga boyunda alkali sıvılarda 257 nm dalga boyunda pik vermektedir (93).

3. Infra-red Spektrumu: Başlıca 1506, 1657, 1565, 1263, 1227, 1612 dalga boylarında potasyum bromürle oluşturulan diksi pik vermektedir (93).

4. Analitik tayin yöntemleri: Çoğunluğu, asetaminofenin p-aminofenol'e hidrolizi esasına dayanmaktadır. En eski ve en çok kullanılan yöntemlerden biri Brodie ve Axelrod'un yöntemidir. Bu yöntemde biyolojik materyelde direkt asit hidrolizi ile total asetaminofen (serbest aminofen + asetaminofen metabolitleri) tayini yapılırken biyolojik materyelin eterle ekstraksiyonu sonucu serbest aminofen de tayin edilmektedir (44).

Asetaminofen ve dozaj formları benzen-metanol içersinde sodyum metoksit ile titrasyonu yapılarak analiz edilmektedir. titrasyon solventi dimetil formamiddir. Titrasyonlar bir kalomel ,platin elektrod sistemi kullanılarak potansiyometrik olarak yapılmaktadır (48).

5. Kolorimetrik yöntemler: Asetaminofenin kolorimetrik miktar tayini genellikle vanilin reaktifi kullanılarak yapılmıştır. Vanilin reaktifi ile hidroliz sonucu oluşan ürün p-aminofenol, fotometrik ölçümler için uygun bir sarı renk vermektedir.

Asetaminofenin ortokrezol ve amonyak çözeltisi ile verdiği renge dayanarak miktar tayini yapılmaktadır (44).

Diazolanmış o-nitroanilin ile asetaminofenin bağlamasına dayanarak

kalorimetrik tayin için farklı yaklaşımlar Belal ve ark.(6) tarafından tarif edilmektedir.

Sulu solüsyonlarda asetaminofen ile nitroz asidin reaksiyonuyla oluşturulan 2nitro-4asetamido fenol alkali solüsyonlarda renk vererek kalorimetrik tayini yapılmaktadır (16).

6. Kromatografik yöntemler: İdrardan serbest aminofen tayini için yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) (44) gaz kromatografisi GC (36) ince tabaka kromatografisi (ITK) çift yatak sistemli yüksek performanslı sıvı kromatografisi kullanılmaktadır (68).

I.4.7. Farmakolojik özellikleri

Narkotik olmayan analjeziklerin para-aminofenol türevleri grubundadır. Antipiretik ve analjezik etkili bir ilaçtır. Fakat antienflamatuvar etkisi oldukça düşüktür ve bu tür etkinlik gerektiren endikasyonlarda kullanılmaktadır. Fakat antienflamatuvar ilaçların analjezik etkisini artırmak için onlarla birlikte kullanılabilir (63,88).

Analjezik etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. S.S. sisteminde prostaglandin sentezini inhibe ettiği ve daha az olarakta çift etki blokajıyla oluşan periferel etkiden dolayı ağrıyı durdurduğu sanılmaktadır.

Asetaminofen'in ısı kaybı ve şişme ile deriden kan akışının artmasıyla sonuçlanan periferel vasodilatasyon, hipotalamus üzerindeki ısı düzenleme merkezine santral olarak etkiyerek antipiretik etki doğmaktadır. Santral etki hipotalamusta prostaglandin sentezinin inhibisyonunu içermektedir (35, 127).

Asetaminofen'in diğ er etken maddeler ile etkileşti ğ ine dair bir rapor yoktur. Penobarbital fenasetinin etkisini güç lendirmektedir ve met-hemoglobinem 'nin artmasına sebep olmaktadır.

Parasetamolün toksik etkileri nadirdir ve oldukça hafiftir, Fenasetin asitaminofenin en önemli metabolitidir ve toksisite göz önünde tutulduğ unda ikisi arasında ayırım yapmak zor olmaktadır.

Toksisite için en büyük alanlar

1. Kan (methemoglobinemi)
2. Böbrek (nefrit)
3. Deri

Böbrek üzerinde fenasetinin toksik etkisi uzun periyotlar boyunca büyük miktarlarda etken madde alımıyla ortaya çıkmaktadır. Fenasetinin kan üzerindeki toksik etkisi 1 g veya daha fazla dozda peşpeşe alındığı nda methemoglobinemi ve hemolitik anemi yaparak gözlenmektedir (89).

Dozu Yetişkinlerde, her 4-6 saatte 500-1000 mg (1-2 tablet veya kapsül) olarak belirlenir. Günlük dozu 4 g'ı (8 tb) geçmemelidir. Tablet ve kapsül formülasyonları su ile alınmalıdır. Pediatrik dozu, 7-12 yaşındaki çocuklar için 4-6 saatte 250-500 mg olarak verilir. Günlük dozu 2 g'ı geçmemelidir (3).

I.4.8. Farmakokinetik özellikleri

1. Absorpsiyonu: Oral veriliş ten sonra Asetaminofen inde barsaklardan tamamiyle ve hızlı olarak absorbe edilmektedir. Max.plasma konsantrasyonuna veriliş ten sonraki 30-60 dak içinde ulaşılmaktadır (35).

2. Biyoyararlılığı : Gastrointestinal kanaldan Asetaminofen tamamiyle absorbe olmasına rağmen oral biyoyararlılığı verilen dozun % 10'u ilk geçiş eliminasyonuna uğradığından tam değildir (3).

3. Dağılımı: Tüm vucut sıvılarında tek biçim olarak dağılmaktadır. Görünür dağılım hacmi 1-1.2 lit/kg dır (3).

4. Metabolizması: Asetaminofen karaciğerin mikrozomal enzimi tarafından metabolize edilmektedir. Yetişkinlerde terapötik dozlarda başlıca sülfat (% 20-30) ve glukozit (% 45-55) ile konjüge haldedir (3).

5. Proteine bağlanması: Gazzard ve ark (1973) 60 µg/ml den (terapötik plazma düzeyi) daha az plazma düzeyindeki asetaminofenin proteine bağlanmadığını gözlemişlerdir (124).

6. Atılımı: Asetaminofen aktif tubular salgı vasıtasıyla atılmaktadır. Verilen etken maddenin % 85-90 nın mideye girdikten sonra ilk 24 saat sonra idrar ile atıldığı gözlenmiştir (3).

7. Yarı ömrü: Yarı ömrü hepatik hastalıklar, midenin boşaltım hızı gibi faktörler etki etmektedir. Genel olarak yetişkinlerde ve çocuklarda asetaminofen 3.5 saatlik bir yarı ömre sahiptir. Yeni doğmuş bebeklerde yarı ömrü 2.2-5.0 saat olarak gözlenmiştir (3).

II. DENEYSEL BÖLÜM

II.1. MATERYEL

II.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Asetaminofen	: Atabay (Bp80)
Eudragit RL/RS 100	: Rhöm Pharma
Poliisobutilen	: BASF
Kloroform	: GPR
Metanol	: Merck
Siklohekzan	: Rhöm Pharma
Mikrokristalin selüloz (MCC) (Avicel pH 101)	: FMC. Corp.
Ludipress	: BASF
Laktoz Ep D 30	: Meggle
Çapraz bağlı karboksimetil Selüloz (Ac-Di-Sol)	: FMC. Corp.
Çapraz bağlı Polivinilpirolidin (Kollidon Cl)	: BASF
Sıvı vazelin	: Merck
Sodyum hidroksit	: Merck
Primer potasyum fosfat	: Merck
Petrol eteri	: J.J. Baker

II.1.2. Kullanılan Aletler

Spektrofotometre (UV)	: Pye-unicam Sp 8-100
Spektrofotometre (IR)	: Perkin-elmer 1333
pHmetre	: Orion 701, Bechman H ₄
Magnetik karıştırıcı	: Heidolph
Doldurma termostatlı ısıtıcı	: Haake
Termostatlı su banyosu	: Grant Instruments
Damlatma hunisi	: İldama yaptırılmıştır
Üç boyunlu balon	: İldama yaptırılmıştır
Vakum pompası	: Medvak
Vakumlu etüv	: Heraeus
Sürekli akış hücresi	: Desaga
Peristaltik pompa	: Desaga
Elektrikli hassas teraziler	: Mettler H10, Mettler p200, Sartorius
Optik mikroskop	: Nikon
Vibrasyon için işletici motor	: Retsch RV
Elek takımı	: Retsch
Erime noktası tayin aleti	: Büchi
Cam malzeme	: İldam, teknik cam
Cam pipetler	: Witeg-Diffico, Assistent
Süzgeç kağıdı	: Whatman No 42
Programabilir hesap makinası	: Casio fx-3600 P
Bilgisayar	: Epson QX-10

II. 2. YÖNTEM

II.2.1. Etken madde

Bu çalışmada model etken madde olarak asetiminofen (Parasetamol) kullanılmıştır.

II.2.1.1. Fiziksel özellikleri

Asetaminofen molekül ağırlığı 151, 16 olan beyaz kokusuz, acı lezzette bir tozdur.

II.2.1.2. Erime noktası tayini

Asetaminofenin erime noktası Büchi aleti ile ölçülmüştür. Toz madde 7 cm boyundaki bir kılcal boruya 1 cm kadar doldurularak içinde ısıtma sıvısı olarak silikon yağı bulunan alete yerleştirilmiştir. Etken maddenin erimeye başladığı sıcaklık tespit edilmiştir. İşlem üç kez tekrarlanmıştır.

II.2.1.3. Yoğunluk Tayini

25⁰C de 25 ml lik bir piknometre kullanılarak etken maddenin çözünmediği ve yoğunluğu daha düşük olan bir dispersiyon ortamı olarak seçilen petrol eteri ile yapılmıştır. Petrol eterinin yoğunluğu aynı piknometre ile suya karşı tespit edilmiştir (Tablo II.1).

Tablo II.1. Dispersiyon ortamının yoğunluk tayini sonuçları (n=3)

Dispersiyon ortamı	$(\bar{X} \text{ g/ml})$	S	$\bar{X} \pm \bar{S} \times t_{0.05}$
Petrol eteri	0.6376	6.961×10^{-4}	1.728×10^{-3}

Daha sonra bu değer kullanılarak aşağıdaki formüle göre etken maddenin yoğunluğu hesaplanmıştır (80).

$$K = \frac{(b-a) P}{(b-a)+(d-c)}$$

K = Tozun yoğunluğu (g/ml)

a = Piknometrenin ağırlığı (g)

b = Piknometrenin ağırlığı + tozun ağırlığı (g)

c = Piknometre, toz ve sıvının toplam ağırlığı (g)

d = Piknometre ve sıvının toplam ağırlığı (g)

P = Dispersiyon ortamının yoğunluğu (g/ml)

Tüm işlemler üç kere tetrarlanmış ve Dixon-Massey testi uygulanarak atılması gereken değerler olup olmadığı saptanmıştır (45).

II.2.1.4 Çözünürlük tayini

Bu araştırmada kullanılan çözücü ortamında etken maddesinin çözünürlüğü $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$ sıcaklıkta yapılmıştır.

Bu amaçla termostatize edilmiş bir su banyosu içersinde 250 ml lik kapaklı erlenlere bir miktarı deney boyunca çözünmemiş halde kalacak şekilde madde konulmuştur. Su banyosu altına yerleştirilen magnetik karıştırıcılar ve erlenlerin içersindeki magnetler aracılığıyla çözücü ortamları

sürekli karıştırılmıştır. Belirli zaman aralıklarında ucunda süzgeç tutucusu ve süzgeç bulunan ve ortamla aynı sıcaklıktaki bir enjektörle örnekler çekilmiştir ve aynı çözücüyle uygun seyretmeler yapılarak spektrofotometrede absorpsanları okunmuştur. Bu işleme alınan son örneklerin aynı konsantrasyonu vermesine kadar devam edilecek denge anında okunan absorpsan değerlerinden standart eğri yardımıyla çözeltilerin konsantrasyonu saptanmıştır.

II.2.1.5 Etken maddenin partikül büyüklüğü dağılımı analizi:

Etken maddenin partikül büyüklüğü dağılımı tayini elek analiz yöntemiyle yapılmıştır. Bunun için Retsch firmasının elek takımı kullanılmıştır.

Bu eleklerin 707, 500, 420, 354, 250, 177 ve 88 µm delik genişliğinde olanları seçilmiştir. Önce bu eleklerin daraları alınmıştır ve üstüste dizilmiştir. En üstteki eleğe 80 g asetaminofen konarak elek titreşim aletine yerleştirilmiştir. Alet 1 mm 'lik titreşim genliğinde 10 dakıda kesintili olarak çalıştırılmıştır ve daha sonra elekler tartılarak farklı fraksiyonlardaki asetaminofen miktarı bulunmuştur. Kullanılan kütle 100 alınarak fraksiyon ağırlıkları yüzde miktara çevrilmiştir.

II.2.1.6 Spektroskopik özellikler

II.2.1.6.1. Infra Red (IR) analizi:

Bu amaçla bir agat havanda % 1-2 oranında etken içerecek şekilde KBr ile karışım hazırlanmıştır. Bu karışım hidrolik prese aktarılarak basınç 12 tona kadar çıkarılmış ve bu basınçta 3-4 dakika sabit tutulmuştur, Oluşan pellet IR spektrofotometresine yerleştirilerek 4000 ile 200 nm

dalga boyları arasında spektrumu alınmıştır.*

II.2.1.6.2 Ultra Viole (UV) analizi

Asetaminofenin çözünme hızı deneyinde kullanılan ortam pH 5.8 fosfat tamponu, mikrokapsüllerin miktar tayini için kullanılan ortam da metanoldür. Asetaminofen'in pH 5.8 fosfat tamponu içersinde 100 mg/lt lik stok çözeltisi ve metanol içersindeki 160 mg/0.1 lt lik stok çözeltisi seyreltilerek etken maddenin 0.1 mg/ml ve 1.6 mg/ml konsantrasyonundaki çözeltileri elde edilmiştir. Bu çözeltilerin 200-350 nm arasındaki maksimumabsorbans gösterdikleri dalga boyu saptanarak UV spektrumları alınmıştır.

II.2.1.6.2.1. Etken maddenin standart eğrilerinin UV spektroskopik yöntem ile hazırlanması

Etken maddenin pH 5.8 fosfat tamponu ve metanol içersinde hazırlanan belirli konsantrasyonlardaki stok çözeltilerinden uygun seyreltmeler yapılarak pH 5.8 fosfat tamponu ve metanol için bir seri farklı konsantrasyonda çözelti elde edilmiştir. Bu çözeltiler bölüm II.2.1.6.2 deki yöntemle bulunan maksimum absorbans gösterdiği dalga boylarında okunmuştur. Her iki konsantrasyon (x) ve ona karşı gelen absorbans (y) değerleri kullanılarak en küçük kareler yöntemine göre doğru denklemleri hesaplanmıştır. Bu doğru denklemleri çözünme hızı ve mikrokapsül etken madde içeriği tayinlerinde konsantrasyon hesabı için kullanılmıştır.

II.2.2. Kaplayıcı polimer madde

Bu çalışmada kaplayıcı polimer olarak Eudragit RL/RS 100 kullanılmıştır.

*Çalışmamda, etken maddenin IR spektrumunu alabilmem için bana imkan sağlayan Doç.Dr. Sayın Fatma Gümüş'e teşekkür ederim.

II.2.2.1 Fiziksel özellikleri

Eudragit RL/RS molekül ağırlığı 100.000 nin üzerinde olan şeffaf granüle şeklinde bir maddedir.

II.2.2.2. Yoğunluk tayini:

25°C de 25 ml lik bir piknometre kullanılarak kendisinin çözünmediği ve yoğunluğu daha düşük olan bir dispersiyon ortamı olarak seçilen sıvı vazelin ile yapılmıştır. Sıvı vazelinin yoğunluğu aynı piknometre ile suya karşı tespit edilmiştir. Bu değer tablo II.2 de verilmektedir.

Tablo II.2 Dispersiyon ortamının yoğunluk tayini sonuçları (n=3)

Dispersiyon ortamı	\bar{X} (g/ml)	S	$\bar{X} \pm (S_{\bar{X}} \cdot t_{0.05})$
Sıvı Vazelin	0.8767	2.317×10^{-3}	5.749×10^{-3}

II.2.3. İstatistiksel Analiz Yöntemleri

Yapılan deneylerde elde edilen paralel verilere öncelikle Dixon Massey testi uygulanarak aşağıdaki formüle güç atılması gereken değerler olup olmadığı tespit edilmiştir.

$$r_n = \frac{X_n - X_{n-1}}{X_n - X_1}$$

X_n = Şüpheli değer

X_{n-1} = Şüpheli değere en yakın değer

X_1 = Şüpheli değere en uzak değer

r_n değeri paralel deney sayısına göre % 95 olasılık düzeyindeki kritik değerler tablosundaki değerden büyük çıktığı takdirde şüpheli değer atılmıştır. Daha sonra sırasıyla paralel verilerin aritmetik ortalaması, standart sapması, standart hatası ve % 95 güvenilirlik sınırları aşağıdaki formüller ile hesaplanmıştır (120).

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{x}_i^2}{n}$$
$$S = \frac{\sum_{i=1}^n \bar{x}_i^2 - \frac{(\sum_{i=1}^n \bar{x}_i)^2}{n}}{n-1}$$

$$S_x = \frac{S}{\sqrt{n}}$$

$$GS = \bar{x} \pm \left[S_x \cdot t_{0.05} \right]$$

\bar{X} = Aritmetik ortalama

\bar{x}_i Örneklerin toplamı

n = Örneklerin sayısı

S = Standart sapma

S_x = Standart hata

GS = Güvenirlik sınırları

$t_{0.05}$ = $n-1$ serbestlik derecesinde % 95 olasılık düzeyinde t cetvelinden alınan "student t" değeri

Çözünme hızı deneylerindeki verilerin değerlendirilmesi ve mikrokapsül etken madde içeriğinin tayini için gerekli olan doğrusal regresyon denklemi aşağıda verilmiştir.

$$Y = m x + n$$

Burada y bağımlı değişkeni, m doğrunun eğimini (regresyon katsayısı), X bağımsız değişkeni, n ise doğrunun ordinatı kestiği noktayı tanımlamaktadır.

m, n, r değerleri,

$$m = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$n = \frac{\sum y \sum x^2 - \sum x \sum xy}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

$$r = \frac{\sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}}{\sqrt{\left[\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n} \right] \left[\sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n} \right]}}$$

eşitlikleri ile hesaplanmaktadır.

r (korelasyon katsayısının) karesinin alınmasıyla r^2 (determinasyon katsayısı) hesaplanmaktadır.

4 paralel olarak yapılan çözünme hızı deneylerinde elde edilen verilere ait kinetik hesaplar programabilir bir hesap makinesi ile yapılmıştır. Regresyon denklemi için bir bilgisayar programı kullanılmıştır(139).

II.2.4. Mikrokapsüllerin Hazırlanması

Bu çalışmada ortama kaplayıcı polimeri çözmeyen ikinci bir sıvı (non-solvent) ilavesiyle faz ayrışması-koaservasyon yöntemi kullanılmıştır (10).

Mikrokapsüllerin oluşturulması: % 6 a/a Poliisabutilen ve % 8 a/a Eudragit RL içeren 20 g. kloroform solüsyonu üç boyunlu 250 ml'lik balona konulmuştur. Üzerine partikül büyüklüğü önceden belirlenmiş 5 g Asetaminofen ilave edilmiştir.* Non-solvent solüsyonu olarak % 6 a/a poliisobutilen içeren 60 g sikloheksan solüsyonu bir damlatma hunisi yardımıyla 0.9 g.dak⁻¹ sabit hızda balona ilave edilmiştir. Bu balon 25°C ve termostatize edilmiş bir su banyosu içersinde bulunmaktadır ve 1.23 x 2.74 mm boyutlarındaki oval bir magnet yardımıyla 300 dev dak⁻¹ lik hızda karıştırılmaktadır. Bu ilave işlemi bitirildikten iki dakika sonra mikrokapsüllerin oluşması tamamlanmaktadır. (Resim II.1 II.2)

Mikrokapsüllerin ayrılması: oluşan mikrokapsüller 100 ml lik porsiyonlar halindeki sikloheksan ile mikrokapsül yüzeyinde poliisebutilen artığı ve boş koaservat kabukları kalmaması için iki kere yıkanmıştır. Daha sonra 50 ml sikloheksan ilave edilerek bir vakum pompası yardımıyla filtre edilerek bir porselen süzgeçe aktarılmıştır. Ve en sonra ürün kuruması için oda sıcaklığında, kağıt üzerinde 2 saat bekletilmiştir.

* Bu işlemde partikül büyüklükleri 88-177 µm, 250-355 µm ve 420-500 µm aralığında olan asetaminofen kullanılmıştır.. Ve tüm işlemler Eudragit RS ile tekrarlanmıştır.

Partikül büyüklüğü farklı olan çekirdek materyeller ile Eudragit RL ve Eudragit RS kullanılarak elde edilen mikrokapsüller ve kodlanması Tablo II.3 de verilmiştir.

Kullanılan kaplayıcı polimer	etken madde partikül büyüklüğü		
	0.088-0.177 (mm)	0.250-0.354 (mm)	0.420-0.500 (mm)
Eudragit RL	FL1	FL2	FL3
Eudragit RS	FS1	FS2	FS3

Tablo II.3. Elde edilen mikrokapsüllerin kodlanması



Resim II.1. Mikrokapsül hazırlama esnasında kullanılan düzenek



Resim II.2. Mikrokapsül hazırlama esnasında kullanılan demlatma hunisi ve üç boyunlu balon

II.2.4.1. Mikrokapsüllerin değerlendirilmesi:

II.2.4.1.1. Etken Madde Miktar tayini

Mikrokapsüllerin etken madde içeriklerinin tayininde çözücü olarak metanol kullanılmıştır. Her imalat işleminden sonra elde edilen mikrokapsül kütlelerine üç farklı yerinden tartımı bilinen miktarda mikrokapsül alınmıştır ve 100 ml metanol içerisinde çözülmüştür. Bu stok çözeltiden uygun dilüsyon yapılarak, asetaminofenin metanol solüsyonu içerisinde, bölüm

II.2.1.6.2 deki yöntemle bulunan maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyunda okunmuştur. Ve Bölüm II.2.1.6.2.1. de anlatıldığı şekilde elde edilen regresyon denkleminde uygulanacak mikrokapsüllerin etkin madde içeriği tayin edilmiştir. Ve yüzde miktara geçilmiştir. Bu tayin üç defa tekrarlanmıştır.

II.2.4.1.2. Hazırlanan mikrokapsüllerin optik mikroskopta incelenmesi

Her imalattan sonra mikrokapsüllerden alınan örnekler bir lam üzerinde optik mikroskopta 1/10 luk objektif kullanılarak incelenmiştir. Bu incelemede mikrokapsüllerin şekli, yüzey özellikleri, kaplamanın verimi ve homojenliği hakkında bilgiler edinilmiştir.

II.2.4.1.3. Mikrokapsüllerin teorik duvar kalınlığı tayini:

Mikrokapsüllerin teorik duvar kalınlığı, çekirdek materyelin partikül büyüklüğünden (r_1), çekirdek ve duvar materyelin (dn , dw) bağıl dansitelerinden ve mikrokapsüllerin etkin madde içeriğinden (F) aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanmıştır.

$$r_2 - r_1 = \left[\left(\frac{dn}{dw} \left(\frac{1}{F} - 1 \right) + 1 \right)^{1/3} - 1 \right] r_1$$

II.2.4.2. Mikrokapsül tabletlerinin hazırlanması

II.2.4.2.1. Tablet basımında kullanılacak yardımcı maddelerin seçimi.

Mikrokapsüllerin çözünme hızı deneyleri için tablet tabletlerinin hazırlanmasına karar verildikten sonra farklı nitelikte ve bileşiminde doğrudan tabletleme ajanları denendikten sonra içlerinden üç tanesi mikrokapsül tabletlerin hazırlanmasında yardımcı madde olarak kullanılmıştır.

Tablo II.4 Mikrokapsül tabletlerinin hazırlanması için denenen yardımcı maddeler ve kodlanması *

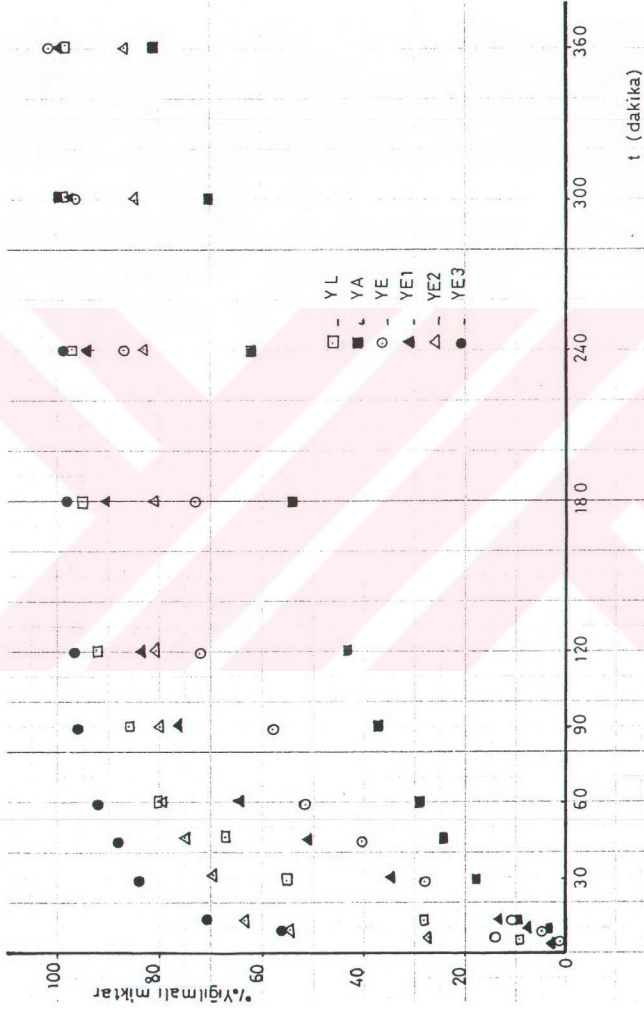
Yardımcı Madde	Kodu
Ludipress	YL
Avicel pH 101	YA
Laktoz Ep D 30	YE
Laktoz Ep D 30+%0.5 Kollidon CL	YE ₁
Laktoz Ep D 30+%1 Ac-dı-Sol	YE ₂
Laktoz Eo D 30+%3Ac-Dı-sol	YE ₃

* Bu kodlama işlemi daha sonra uygun yardımcı maddeler seçilerek hazırlanan mikrokapsül tabletlerinde iptal edilerek esas şeklini almıştır.

Tablo II.4 de verilen yardımcı maddelerin hep aynı tip mikrokapsül-ye aynı basınçlarda tabletleri hazırlanarak çözünme hızı tayinleri yapıldıktan sonra elde edilen salım profillerinden hangi yardımcı maddelerin kullanılacağına karar verilmiştir (Şekil II.1.)

Tablo II.5. Mikrokapsül tabletlerinin hazırlanması için seçilen yardımcı maddeler.

Yardımcı Madde
Ludipress
Avicel pH 101
Laktoz Ep D 30+%0.5 Kollidon CI



Şekil II.1 : Tablo II.4 de verilen yardımcı maddeler kullanılarak hazırlanan mikrokepsül tabletlerinin çözünme hızı profilleri.

II.2.4.2.2 yardımcı maddeler kullanılarak mikrokapsül tabletlerinin hazırlanması

Her imalat işleminden sonra elde edilen mikrokapsüllerin etken madde içeriği tayin edilerek 160 mg Asetaminofen'e karşılık gelen mikrokapsül miktarı hesaplanmıştır. Bir tabletlik kütle hesaplı miktar Asetaminofen ve 200 mg table II.4. de verilen yardımcı maddelerin birisinden oluşmuştur. Bu karışım 10 mm çapında düz yüzlü tablet zımbası kullanılarak hidrolik presste 15 s n 1105 kgf/cm² lik basınç altında basılmıştır.

Mikrokapsüllerin 552, 1105, 1657 ve 2200 kgf/cm² lik basınçlar uygulanarak elde edilen tabletlerden 552 kgf/cm² basınç altında basılanların uygun table formu oluşturmayarak dağıldığı görülmüştür. 1657 ve 2209 kgf/cm² basınç altında basılanlarda ise mikrokapsül duvarının parçalanacağı düşünülerek 1105 kgf/cm² lik basıncın uygulanmasına karar verilmiştir.

Farklı partikül büyüklüğündeki çekirdek materyeller ile hazırlanan tablet formülleri tablo II.6. de verilmiştir.

II.2.5. Çözünme Hızı Tayini:

II.2.5.1. Çözünme hızı tayininde kullanılan ortam

Bu çalışmada çözünme hızı ortamı olarak pH 5.8 fosfat tamponu kullanılmıştır. Asetaminofen asit ve bazların katalizörlüğünde p.aminefol ve asetik aside parçalandığından bu ortam seçilmiştir.

Formül	FL1A	FL1B	FL1C	FL2A	FL2B	FL2C	FL3A	FL3B	FL3C	FS1A	FS1B	FS1C	FS2A	FS2B	FS2C	FS3A	FS3B	FS3C	
	mg																		
FL1	219	219	219																
FL2				206	206	206													
FL3							217	217	217										
FS1										220	220	220							
FS2													212	212	212				
FS3																215	215	215	215
Ludipress	200			200			200			200			200			200			
Avicel [®] pH 101		200			200			200			200			200			200		
Lektoz Ep D_30			200			200			200			200			200				200
Kollidon Cl			2			2			2			2			2				2

Tablo II.6. Yardımcı maddelerle tablet halinde basılan mikrokapsüllerin kodlanması

pH 5.8 fosfat tamponu:

primer potasyum fosfat 34 g
su y.m..... 1.25 lt.
0.2 M Sodyum hidroksit (pH 5.8 için)..y.m 5 lt.

Hazırlanışı: primer potasyum fosfat bir miktar suda çözündüktan sonra suyla 1.25 litreye tamamlanmıştır. 0.2 M Sodyum hidroksit ile pH 5.8'e ayarlanmıştır. Sonrada su ile 5 litreye tamamlanmıştır.

II.2.5.2. Sürekli akış hücresi ile deneyin yapılışı:

Çözünme hızı tayini için Desaga firması tarafından standart olarak imal edilen sürekli akış hücresi kullanılmıştır. Bu sistemde $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$ deki pH 5.8 fosfat tamponundan oluşan çözünme hızı ortamında bir peristaltik pompa vasıtasıyla çekilen çözelti sürekli akış hücresinin alt ucundan girerek hücre içersinde bulunan tablet ile temas ettikten sonra üst uçtan çıkmakta ve peristaltik pompadan geçerek 5,10,15,33,45,60,90,123,180,240, 300,360 ve 420. dakikalarda birikmektedir. Ve uygun dilüsyonları yapılarak UV spektrofotometresinde absorbansları ölçülmüştür. Her preparat için 4 paralel çözünme hızı deneyi yapılmıştır. (Resim II.3)

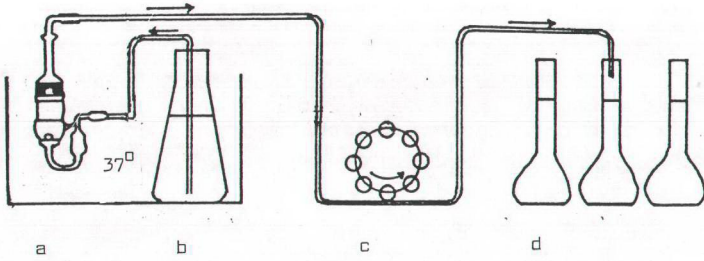
Sürekli akış hücresi veya kolan yöntemi Avrupa farmakopelerine girmekte olan bir metodtur. Sıvı ortamı hemen doygunluğa getirip sink koşulu sağlayamıyacak maddeler için önerilmektedir. Sürekli olarak istenen miktarda taze sıvıyı preparat üzerinden geçirmekte olduğundan sink koşulu sağlamak problem değildir. Özellikle çözünürlüğü düşük ilaçlar için idealdir (13,41,65).



Resim II.3 Çözünme hızı tayininde kullanılan sürekli akış hücresi düzeneği

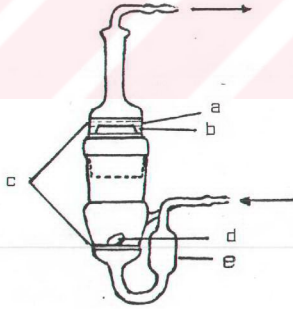
Avantajları:

- * Filtrasyonu kendisi yapmaktadır.
- * Çözünme hızı deneyi boyunca pH değişikliği yapılabilmektedir.
- * Tekrarlanabilir deneyler için sabit tutulması gereken eksternal değişkenler ve alete ait parametreler azdır.
- * Sıvı akımına engel olmaksızın numune alımını sağlar ve numune alma pozisyonu problemi yoktur.
- * Hidrodinamik olarak homojen sıvı akışı matematiksel olarak gösterilebilmektedir.
- * Sistem hem kapalı hemde açık olarak çalışmaya müsaittir.



Şekil II.2. Çözünme hızının tayininde kullanılan sürekli akış hücresi sistemi

- a = Sürekli akış hücresi
- b = Çözünme ortamı
- c = Peristaltik pompa
- d = Numune kapları



Şekil II.3. Sürekli akış hücresi

- a = Kağıt filtre
- b = Filtre tutucu lastik halka
- c = Cam filtreler
- d = Tablet
- e = Hava kabarcığı tutucu

Bu sistemin kritik olan noktaları

- * Hücresinin $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}$ lik sıcaklığı koruması problemi vardır.
- * Pompa ile yaklaşık 10-50 ml/dak da akış sağlanırken akışı sabit tutmak zordur.

II.2.5.3 Sürekli akış hücresi ile çözünme hızı tayininde sıvının akış hızının saptanması

Bu yöntemde sıvının debisi 160 mg etken madde ile 2 ml/dak, 6 ml/dak ve 10 ml/dak debilerde pH 5.8 fosfat tamponunda çözünme hızı tayinleri yapılmış ve elde edilen verilerin farklı kinetiklere uyumu incelenmiştir.

II.2.6. Kinetik Hesaplamalar ve Sonuçların Değerlendirilmesi

Parasetamolun mikrokapsüllerinden hasırlanan tabletlerden çözünme hızı deneyleri sonucu ölçümler absorbanlarından etken madde konsantrasyonları hesaplandıktan sonra etken madde çıkışının hangi matematiksel modelle uyduğu ve hangi çözünme hızı kinetiğine daha fazla uyum sağladığı incelenmiştir.

III - BULGULAR

III.1. ETKEN MADDE VE KAPLAYICI POLİMERİN ÖZELLİKLERİNİN TAYİNİ

III.1.1. Etken Madde

III.1.1.1. Erime noktası tayini

Etken maddenin erime derecesi Bölüm II.1.1.2. de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Erime derecesi tayin sonuçları tablo III.I. de görülmektedir.

Tablo III.1. Etken maddenin erime noktası tayin sonuçları (n=3)

Etken madde	\bar{X} (°C)	S	$\bar{X} \pm (S_{\bar{X}} t_{0.05})$
Asetaminofen	164	1	2.991

III.1.1.2. Yoğunluk tayini

Asetaminofenin yoğunluk tayini Bölüm II.2.1.3. de anlatıldığı şekilde yapılması sonucu elde edilen değerleri Tablo III.2. de görülmektedir.

Tablo III.2. Etken maddenin yoğunluk tayini sonuçları (n=3)

Etken madde	\bar{X} (g/ml)	S	$\bar{X} \pm (S_{\bar{X}} t_{0.05})$
Asetaminofen	1.231	0.05112	0.1524

III.1.1.3. Çözünürlük tayini:

Etken maddenin Bölüm II.2.1.4. de anlatıldığı şekilde yapılan pH 5.8 fosfat tamponu içerisindeki çözünürlük tayinlerinin sonucu Tablo III.3. de görülmektedir. Shangraw ve Walkling (116) asetaminofenin pH 6.0 tamponda çözünürlüğü 23.8 mg/ml olarak bularak pH 6.0 tampon sisteminde bulunan elektrolitlerin sistemin dielektrik özelliklerini artırdığını ve tampon kapasitesinin de asetaminofenin az çözünmesini sağlayabileceğini ifade etmişlerdir.

Tablo III.3. Etken maddenin çözünürlük tayini sonuçları (n=3)

Etken madde	\bar{X} (mg/ml)	S	$\bar{X} \pm (S_{\bar{X}} \cdot t_{0.05})$
Asetaminofen	21.19	1.879	4666

III.1.1.4. Etken maddenin partikül büyüklüğü dağılımı analizi

Etken maddenin yaklaşık partikül büyüklüğü dağılımının elek analizi yöntemiyle tayini Bölüm II.2.1.5. de anlatıldığı gibi yapılarak elek genişliğine göre etken maddenin yüzde partikül büyüklüğü dağılımı Tablo III.4. de görülmektedir.

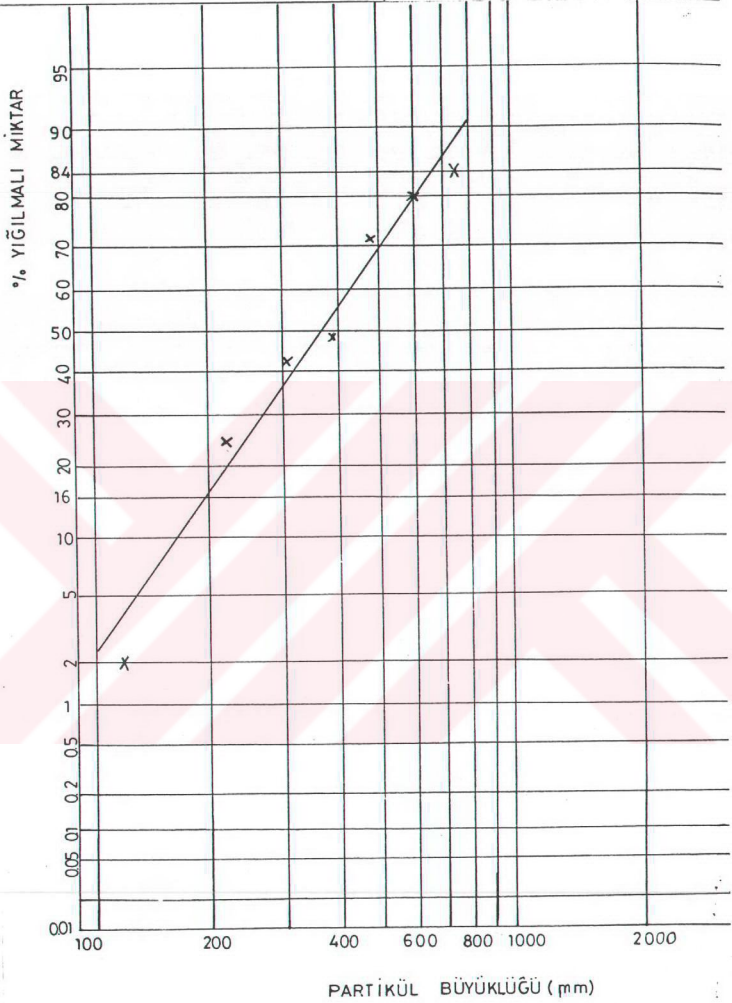
Tablo III.4. Etken maddenin partikül büyüklüğü dağılımı

Elek genişliği (μm)	Elek üzerinde kalan Madde miktarı(% a/a)	Yığılmalı madde miktarı (%)
.707	18.21	99.99
500	9.34	81.79
420	28.54	72.45
354	2.31	43.91
250	16.50	41.60
177	22.95	25.10
74	1.89	2.15
taban	0.26	0.26

Ortalama elek genişliğine karşı yığılmalı madde miktarı Logaritmik-olasılık kağıdına geçirilerek (Şekil III.1.), t_{84}/t_{50} veya t_{50}/t_{16} değerlerinden doğrunun eğimi dolayısıyla standart sapması bulunmuştur.

$$\text{Eğim} = \text{Standart sapma} = 1.746$$

Grafikteki doğrunun dikliği veya yatıklığı yani eğimi bize maddenin partikül büyüklüğü dağılımı hakkında fikir verebilmektedir. Bu çalışmada kullanılan asetaminofen'in partikül büyüklüğü dağılımı eğimi dikliğinde anlaşılacağı gibi dör sınırlar içersindedir. Geometrik ortalama çap ise % 50 ye karşılık gelen çaptır. Asetaminofen için 358 μm olarak bulunmuştur.



Şekil III.1. Asetaminofen'in partikül büyüklüğü dağılımı

III. 1.1.5. Spektroskopik özellikleri

III.1.1.5.1. Infra Red (IR) analizi

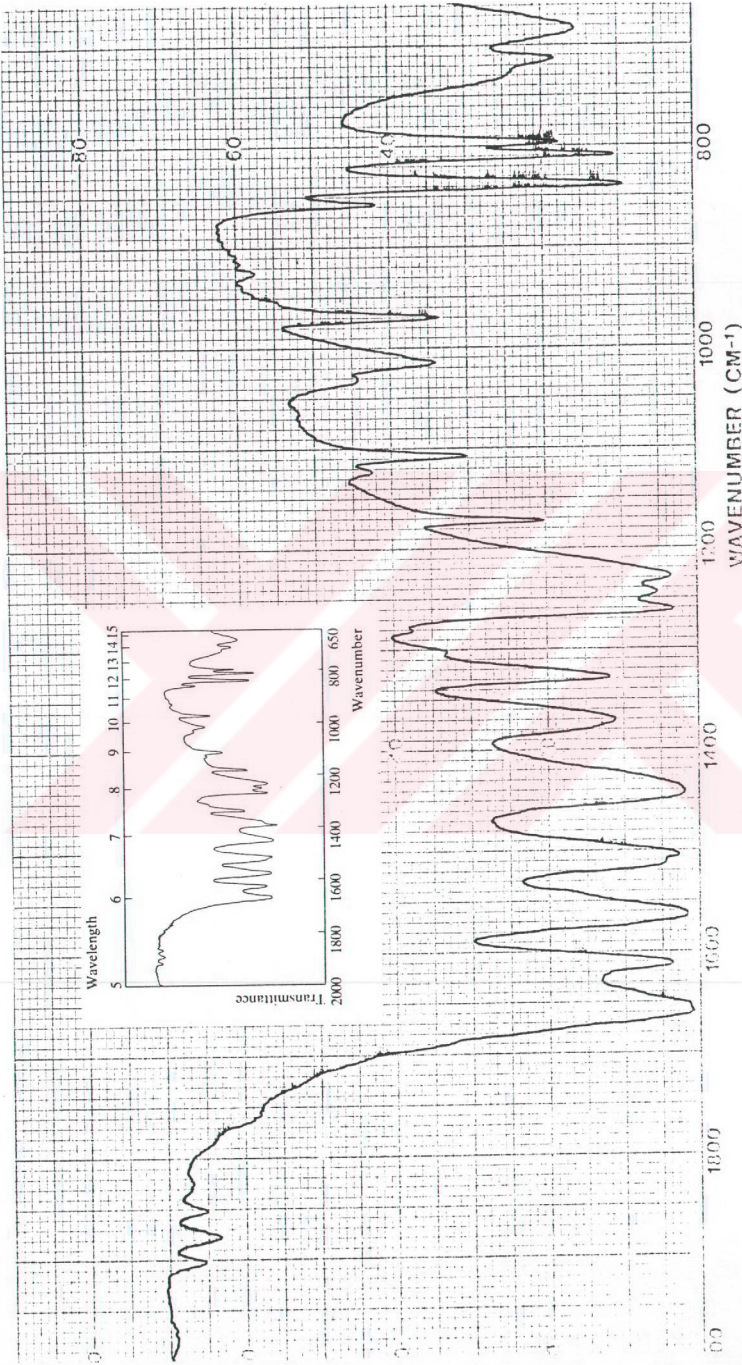
Etken maddenin IR spektrofotometresinde alınan spektrumu şekil III.2. de görülmektedir. Etken maddenin literatürde verilen IR spektrumunda küçük şekille gösterilmektedir (93). Karşılaştırılan bu iki spektrum piklerinden etken maddenin saf olduğu anlaşılmaktadır.

III.1.1.5.2. Ultra Viole (UV) analizi

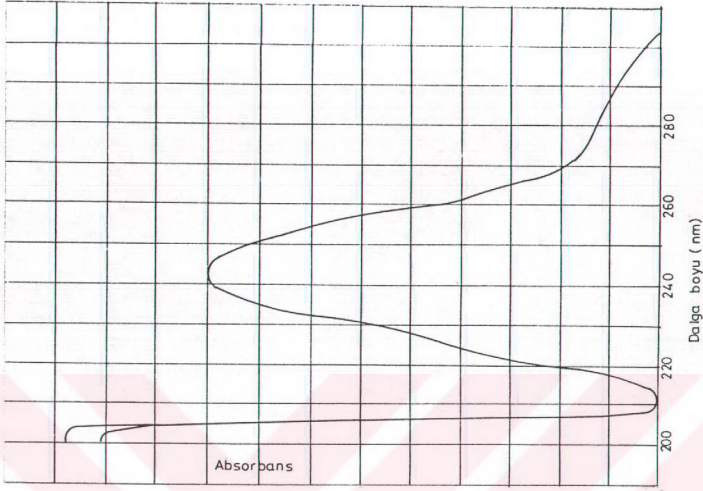
Asetaminofen'in pH 5.8 fosfat tamponu ve metanol içerisinde Bölüm II.2.1.6.2 de anlatıldığı şekilde alınan UV spektrumları şekil III. 3 a ve Şekil III.3.b de görülmektedir. Bu analiz sonucunda etken maddenin pH 5.8 fosfat tamponu için maksimum absorbanans gösterdiği dalga boyu, 240.5 nm, metanol için ise 246 nm olarak bulunmuştur.

III.1.1.5.3. Etken maddenin UV spektroskopik ile hazırlanan Kalibrasyon değerleri ve doğruları:

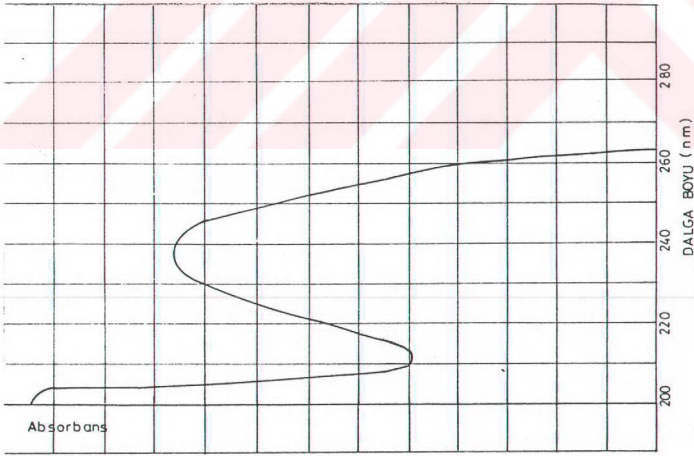
Etken maddenin pH 5.8 fosfat tamponu ve metanol içerisinde Bölüm II.2.1.6.2.1. de anlatıldığı biçimde yapılan ölçümlerden sonra elde edilen kalibrasyon değerleri pH 5.8 fosfat tamponu için Tablo III.5a.da, metanol için tablo III.5.b.de verilmiştir. Kalibrasyon doğruları ise Şekil III.4.a.ve III.4.b.de görülmektedir.



Şekil III.2 Asetaminofen'in IR spektrumu (Küçük şekilde Asetaminofen'in literatürde verilen IR spektrumu görülmektedir. Kaynak 93)



Şekil III.b. Asetaminofen'in metanol içerisinde alınan UV spektrumu



Şekil III.a. Asetaminofen'in pH 5.8 fosfat tamponu içerisinde alınan UV spektrumu

ASETAMİNOFEN (PH 5.8 FOSFAT TAMPONU)

EN KUCUK KABELER YONTENİ

REGRESYON SONUÇLARI :

BGM: 62.8615

BGMINSTANDART HATASI: -.275959

KESİTİM: 6.74666E-03

KESİTİMİNSTANDART HATASI: .0018414

VERİLER :

NO.	X	Y	YSAPMA	SAPMA(%)
1	.001	-.067	.0686081	-3.89271
2	.002	.135	.13247	1.87441
3	.0025	-.16	.1639	-2.43768
4	.004	.259	.258192	.311797
5	.005	.322	.321054	-.293812
6	.006	.388	.383915	1.05274
7	.007	.45	.446777	.716256
8	.008	-.509	.509638	-.125392
9	.01	.63	.635361	-.850984
10	.012	.762	.761084	-.120195

SAPMA KABELERİ TOPLAMI : 8.70264E-05

AGİRLİKLİ SAPMA KABELERİ TOPLAMI: 3.62942E-04

1/√2 AGİRLİKLİ SAPMA KABELERİ TOPLAMI: .0027168

ARA KENİN BİLGİ OLCUTU:-89.493

DETERMINASYON KATSAYISI: .999807
 KORELASYON KATSAYISI: .999904
 REGRESYONIN STANDART SAPMASI: 9.34297E-03

Tablo III.5.a Asetaminofen'in pH 5.8 fosfat tamponunda elde edilen kalibrasyon değerleri

ASETAMİNOFEN (METANOL)

EN KÜÇÜK KARELER YÖNTEMİ

REGRESYON SONUÇLARI:

EGİM: 91.3771

EGİMİN STANDART HATASI: 2.15009

KESİTİM: 6.95309E-03

KESİTİMİN STANDART HATASI: 0.104451

DETERMINASYON KATSAYISI: .995591

KORRELASYON KATSAYISI: .997793

REGRESYONUN STANDART SAPMASI: .0388828

DOĞRU OBLİJİNDEN GEÇİYOR

ORJİJİNDEN GEÇEN DOĞRUNUN EGİMİ: 92.6441

EGİMİN STANDART HATASI: 1.00049

EGİMİN %95 OLASILIKLI GÜVENLİK SINIRLARI: 90.196 - 95.0922

VERİLER:

NO.	X	Y	Y SAPMA	SAPMA(%)
1	.0008	.085	.0741153	12.8056
2	.0016	.163	.148231	9.06103
3	.0032	.269	.236461	-10.2086
4	.004	.375	.370576	1.17966
5	.0048	.461	.444692	3.53761
6	.0056	.522	.518807	.611724
7	.0064	.579	.592922	-2.4045
8	.008	.745	.741153	.51644

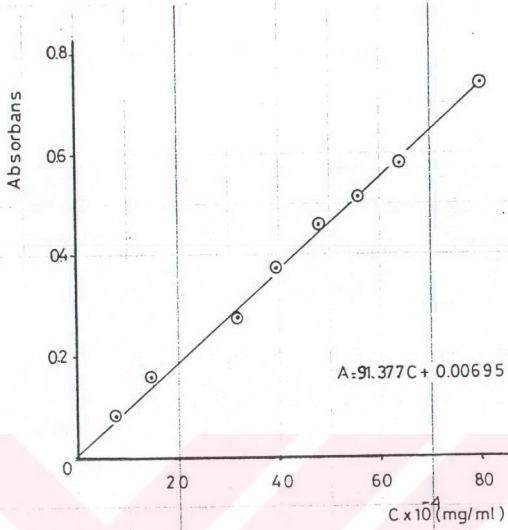
SAPMA KARELERİ TOPLAMI : 1.59508E-03

AGİRELİKLİ SAPMA KARELERİ TOPLAMI: 6.53877E-03

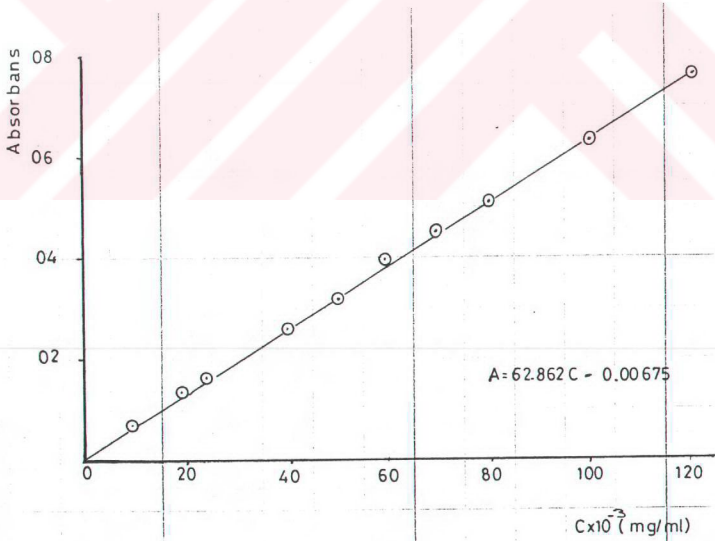
1/4'2 AGİRELİKLİ SAPMA KARELERİ TOPLAMI: .0370629

AKAİNİN BİLGİ OLCUTU: -49.5267

Tablo III.5.6. Asetaminofen'in metanol de elde edilen kalibrasyon değerleri



(a)



(b)

Şekil III.4 Asetaminofen'in (a) metanolde ve (b) pH 5.8 fosfat tamponundaki kalibrasyon doğruları

III.2.1. Kaplayıcı Polimer

III.2.1.1. Yoğunluk tayini

Bu çalışmada kullanılan Eudragit'in yoğunluğu Bölüm II .2.2.2.de anlatıldığı şekilde yapılarak elde edilen sonuçları tablo III.5. de verilmektedir.

Tablo III.5. Eudragit yoğunluk tayini sonuçları

Kaplayıcı madde	\bar{X} (g/ml)	S	$\bar{X} \pm (S_{\bar{X}} \cdot t_{0.05})$
Eudragit	1.169	0.04854	7.025×10^{-3}

III.3. MİKROKAPSÜLLERİN HAZIRLANMASI

Ortama kaplayıcı polimeri çözmeyen bir sıvı ilavesiyle faz ayrışması yöntemi kullanılarak Bölüm II.2.4. de anlatıldığı gibi mikrokapsüller hazırlanmıştır. Koaservasyona, non-solvent ilavesi etki etmektedir. Kaplayıcı materyel ve polyisobutilen kloroform içerisinde çözülmüştür ve çekirdek materyel solüsyon içerisinde süspansiyon haldedir. PIB içeren sikloheksan kontrollü bir hızda solüsyon ilave edilmiştir. Eudragitin kloroform içerisindeki çözünürlüğün azalmasıyla sikloheksan çalışmanın valide edilmiş şartları altında faz ayrışmasına sebep olmuştur (25).

III.3.1. Mikrokapsüllerin Değerlendirilmesi

III.3.1.1. Etken madde miktar tayini:

Mikrokapsüllerin etken madde içeriğinin tayini Bölüm II.2.4.1.1. de anlatıldığı gibi yapılmıştır. 160 mg asetaminofene karşılık gelen mikrokapsül miktarı ve yüzde etken madde içeriği tespit edilmiştir (Tablo III.6)

Teorik olarak mikrokapsül içeriği, mikrokapsülleme işleminde kullanılan çekirdek materyel ve kaplayıcı materyelin ağırlığından hesaplanabilmektedir. Bu çalışmada kullanılan çekirdek materyel: kaplayıcı miktarı 5:1.6 dır. Buradan da çekirdek materyel içeriğinin en fazla % 75.8 olacağı bulunmaktadır. Tabloda görülen değerlerden yalnız bir tanesi bu miktarın üzerine çıkmaktadır. Diğerleri ise bu değer in aşağısında kalmaktadır.

Tablo III.6. Mikrokapsüllerin yüzde etken madde içeriği

	Mikrokapsül kodu					
	FL1	FS1	FL2	FS2	FL3	FS3
Çekirdek materyel içeriği (% a/a)	73.02	72.6	77.4	75.3	73.2	74.4

III.3.1.2. Mikrokapsüllerin optik mikroskopta incelenmesi

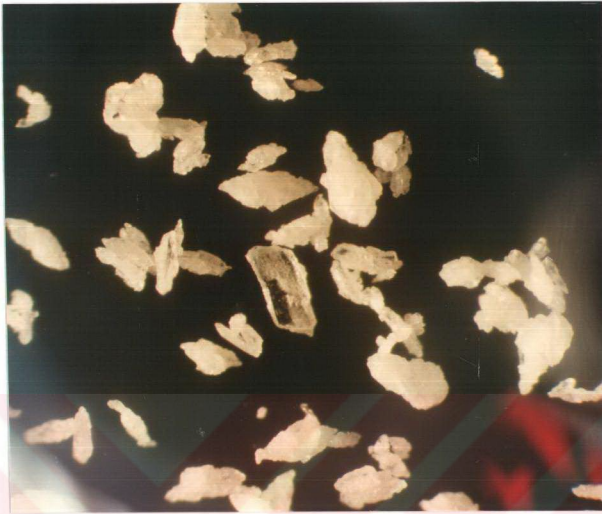
Her imalat sonrasında elde edilen mikrokapsüller optik mikroskopta incelenmiştir. Mikrokapsüllerin şekli etken maddenin kristal yapısına bağlı olarak küresel şeklindedir. (Resim III.1. ve Resim III.2. de kaplanmış

partiküllerin yanında kaplanmamış etken madde partikülünde görülmektedir. Bu da bize kaplamanın veriminin tam olmadığını, polimer kaybının varlığını göstermektedir.

Mikrokapsül hazırlama işlemi esnasında agregasyonu önleyici madde olarak poliisobutilen kullanılmasına rağmen inceleme esnasında yer yer mikrokapsül agregatlarının oluştuğu gözlenmiştir. Buda bize hazırlama esnasındaki fiziksel şartların yetersiz olduğunu düşündürmektedir. (resim III.3.).



Resim 1



Resim 2



Resim 3

III.3.1.3. Mikrokapsüllerin teorik duvar kalınlığı tayini:

Mikrokapsüllerin duvar kalınlığı Bölüm II.2.4.1.3. de verilen formülle teorik olarak hesaplanmıştır. Bu formül mikrokapsüllerin küresel olduğu farz edilecek ortaya atılmıştır. Tablo III.7. de bu formülden hareketle mikrokapsüllerden teorik olarak hesaplanan duvar kalınlıkları görülmektedir.

	Mikrokapsül kodu					
	FL1	FS1	FL2	FS2	FL3	FS3
Duvar Kalınlığı (µm)	7.68	7.83	14.2	15.7	26.1	25.1

Tablo III.7. Farklı partikül büyüklüğündeki mikrokapsüllerin duvar kalınlıkları

III.3.2. Mikrokapsüllerin Tablet Halinde Basılması

III.3.2.1. Tablet basımında kullanılan yardımcı maddelerin seçimi .

Bölüm II.2.4.2.1. de şekil I de verilen çözünme hızı profilinde görüldüğü gibi en uzun sürede en yavaş salımı Avicel pH 101 den sonra laktoz EP D 30 göstermiştir. Dağıtıcı herhangi bir fonksiyonu olmayan bu maddenin alternatifleri olan Avicel pH 101 ve Ludipress e uyumunu temin etmek için, bu özelliğini düzeltmek amacıyla bir süper dağıtıcı ajanı katkısına ihtiyaç duyulmuştur. Bu amaçla Ac-Di-Sol ve Kollidon CI kullanılmıştır. Yalnız şekil I de de izlendiği gibi % 1 ve % 3 oranda Ac-Di-Sol

katkısı çıkışı amacımızın dışında hızlandırmıştır. Bu nedenle Ac-Di-Sol ün kullanılmasından vazgeçilip yerine Kollidon CI % 0.5 oranında kullanılmış, böylece analizlerde karşımıza çıkabilecek sorunlara karşı, Ludipresin içeriği olan Kollidon CI ile özdeş bir durum yaratılmıştır.

III.3.2.2. Mikrokapsül tabletlerin hazırlanması:

Elde edilen mikrokapsüllerin etken madde içeriği tayin edildikten sonra 160 mg asetaminofen'e karşılık gelen mikrokapsül miktarı hesaplanmıştır ve Bölüm II.2.4.2.2. de anlatıldığı gibi tabletleri basılmıştır. Bu tablet şekline getirilmiş mikrokapsüllerin kodları Tablo III.8 de verilmiştir.

Tablo III.8. Tablet haline getirilmiş mikrokapsüllerin kodlanması

Mikrokapsül kodu	Kullanılan yardımcı maddeler		
	Ludipress	Avicel pH 101	Laktoz Ep-D 30 + Kollidon CL
FL1	FL1A	FL1B	FL1C
FL2	FL2A	FL2B	FL2C
FL3	FL3A	FL3B	FL3C
FS1	FS1A	FS2B	FS2C
FS2	FS2A	FS2B	FS2C
FS3	FS3A	FS3B	FS3C

III.3.3. Çözünme Hızı Tayini:

Çözünme hızı tayini Bölüm II.2.5.1. de yer alan sistem ile Bölüm II.2.5.2 de belirtildiği şekilde yapılmıştır.

III.3.3.1. Sürekli akış hücresi ile çözünme hızı tayininde sıvının akış hızının saptanması

Bölüm II. 2.5.2 de belirtildiği şekilde etken madde ile 2 ml/dak, 6ml/dak, 10 ml/dak lik debilerde, sürekli akış hücresi yöntemi ile çözünme tayini yapılarak etken madde konsantrasyonları hesaplanmıştır ve zamana karşı çözünen yüzde yağılmalı miktarlar grafiğe geçirilmiştir (şekil III.5.) Elde edilen verilerin determinasyon katsayıları da karşılaştırılarak farklı kinetikler, uyumları incelenmiş ve çözünme hızı deneylerinin 2 ml/dak debide yapılmasına karar verilmiştir (tablo III.8).

III.3.3.2. Çözünme hızı profilleri

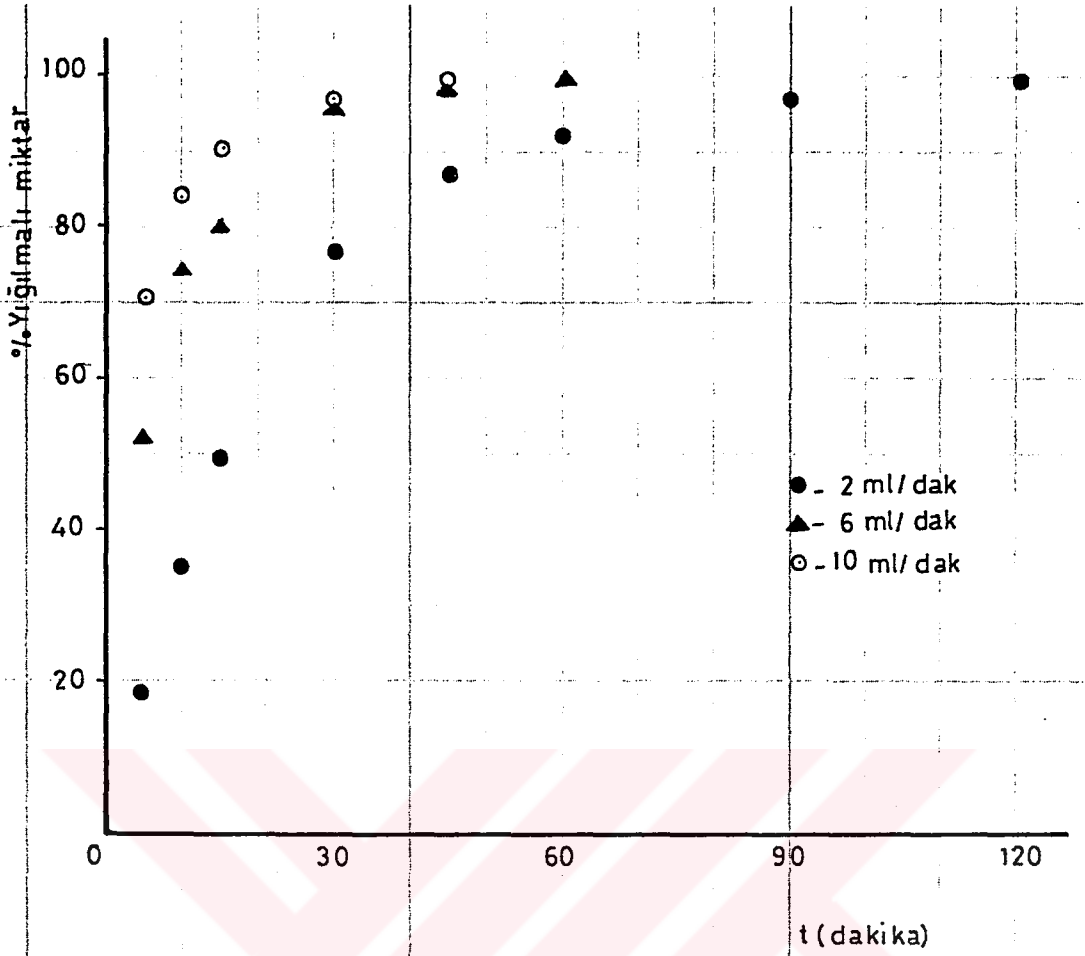
Çözünme hızları tayin edilmiş preparatların zamana karşı çözünen yüzde yağılmalı etken madde miktarlarının grafiğe geçirilmesiyle elde edilen çözünme hızı profilleri şekil III.6.a, b, c, d, e, f, de görülmektedir.

III.3.3.3. Çözünme hızı kinetikleri

Preparatlarda etken madde çıkışının hangi kinetikleri uyum sağladığını saptamak için 4 ayrı kinetik eşitliği göre hesaplanan parametreler Tablo III. 9a, b, c de verilmektedir. Tabloda geçen kısaltmaların açıklamaları şöyledir.

- k_{r^0} = sıfır derece çözünme hızı sabitesi (%/dak)
 k_r = Birinci derece çözünme hız sabitesi (dak^{-1})
 k_H = Matris kinetiği için çözünme hız sabitesi ($\text{mg.dak}^{-1/2}$)
 a = şekil faktörü
 b = Hız sabiti ile ilgili parametre
 m = Eğim
 r^2 = Determinasyon katsayısı

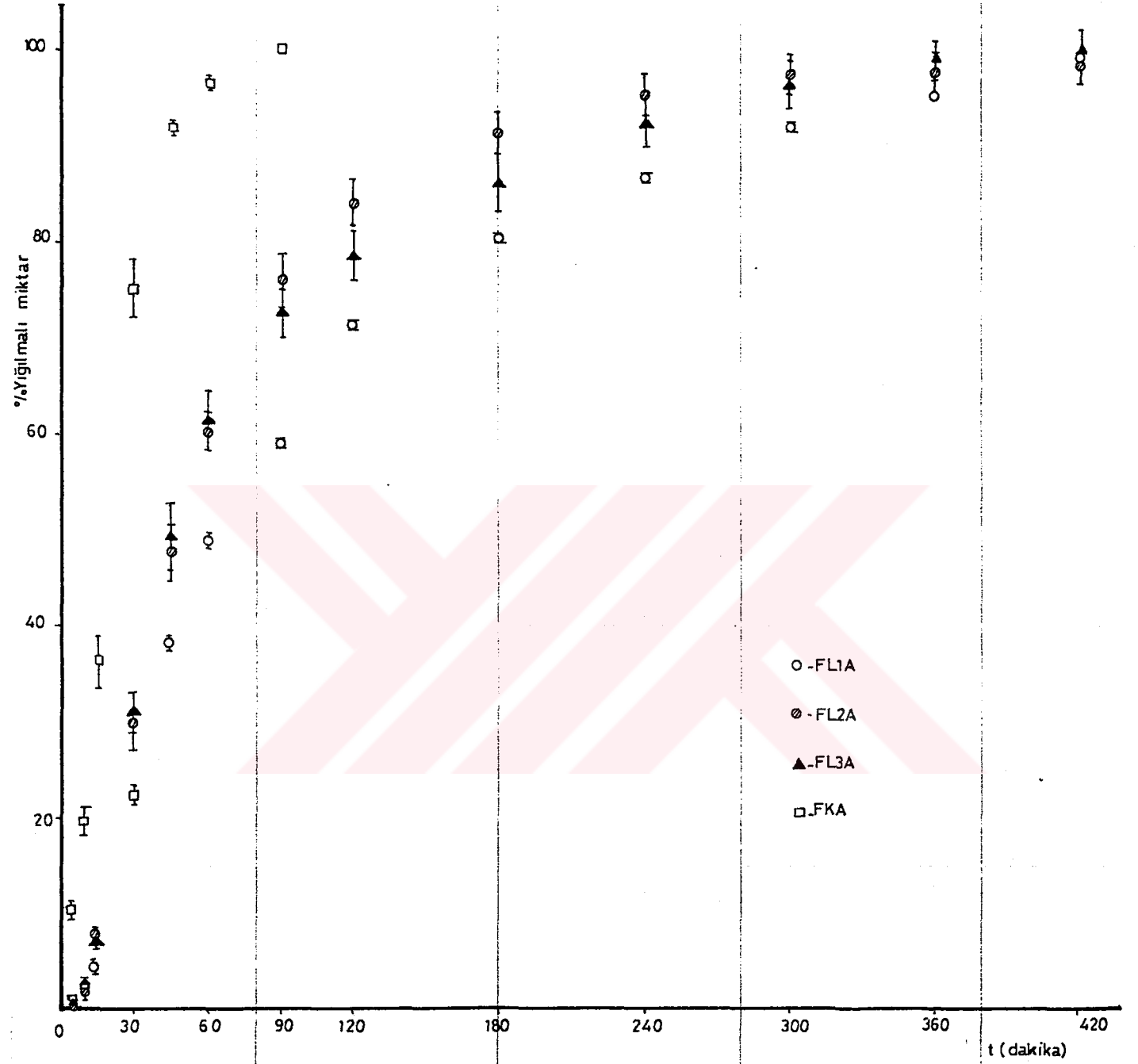




Şekil III.5. Asetaminofenin farklı debilerdeki çözünme hızı profilleri

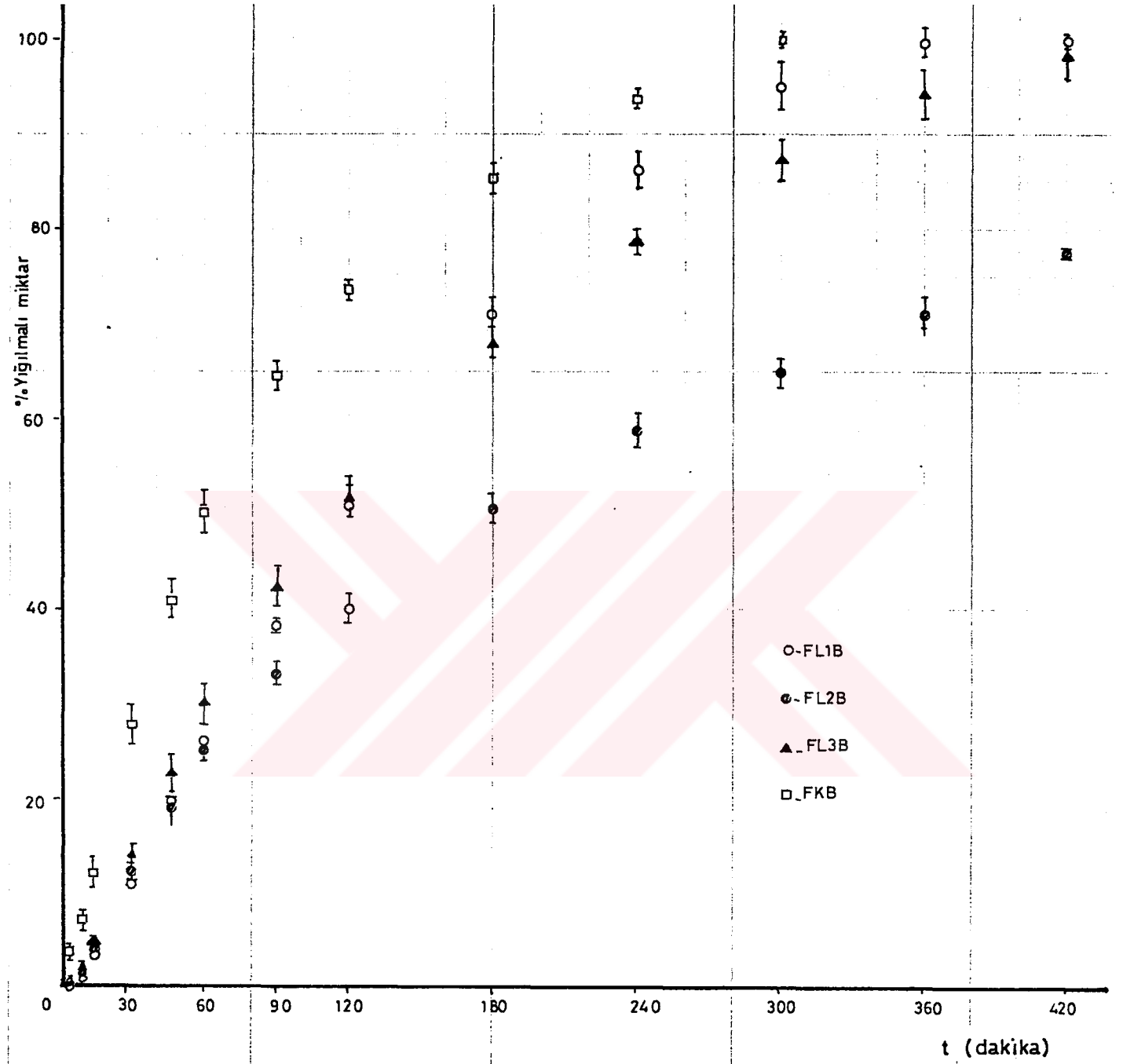
	Akış hızı		
	2 ml/dak	6ml/dak	10 ml/dak
kinetikler			
0 derece	0.7261	0.6013	0.7190
1.derece	0.5919	0.5446	0.6828
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	0.8724	0.7572	0.8337
$(bt)^a$	0.9879	0.9309	0.9877

Tablo III.8. Farklı debilerde uygulanan kinetik eşitliklerin determinasyon katsayıları



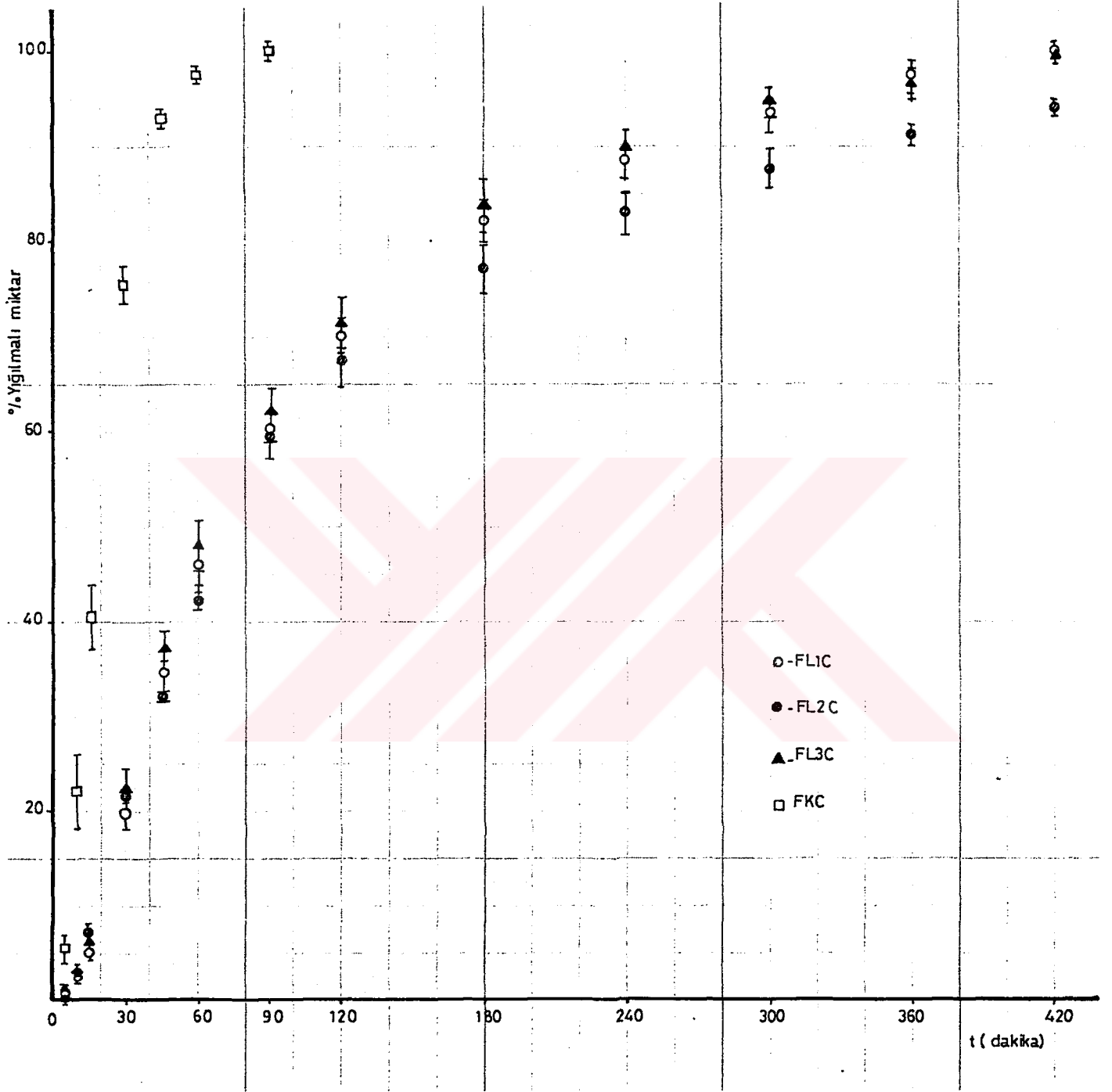
Şekil III.6 a Preparatların çözünme hızı profilleri

FKA:kaplanmamış etken maddenin Ludipress yardımıyla basılan tabletleri



Şekil III.6 b Preparatların çözünme hızı

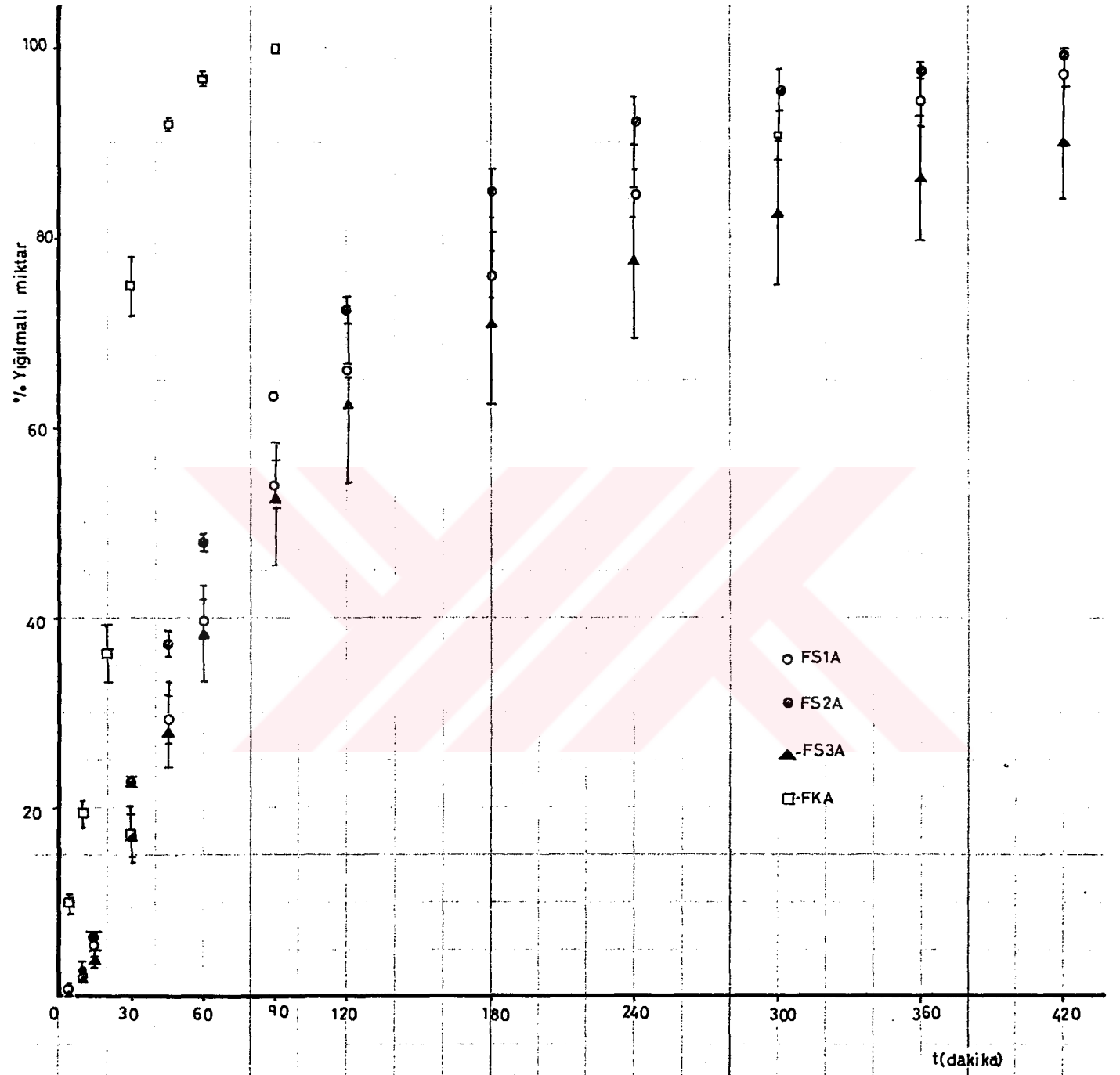
FKB: kaplanmamış etken maddenin Avicel pH 101 yardımıyla
basılan tabletleri



Şekil III.6 c. Preparatların çözünme hızı profilleri

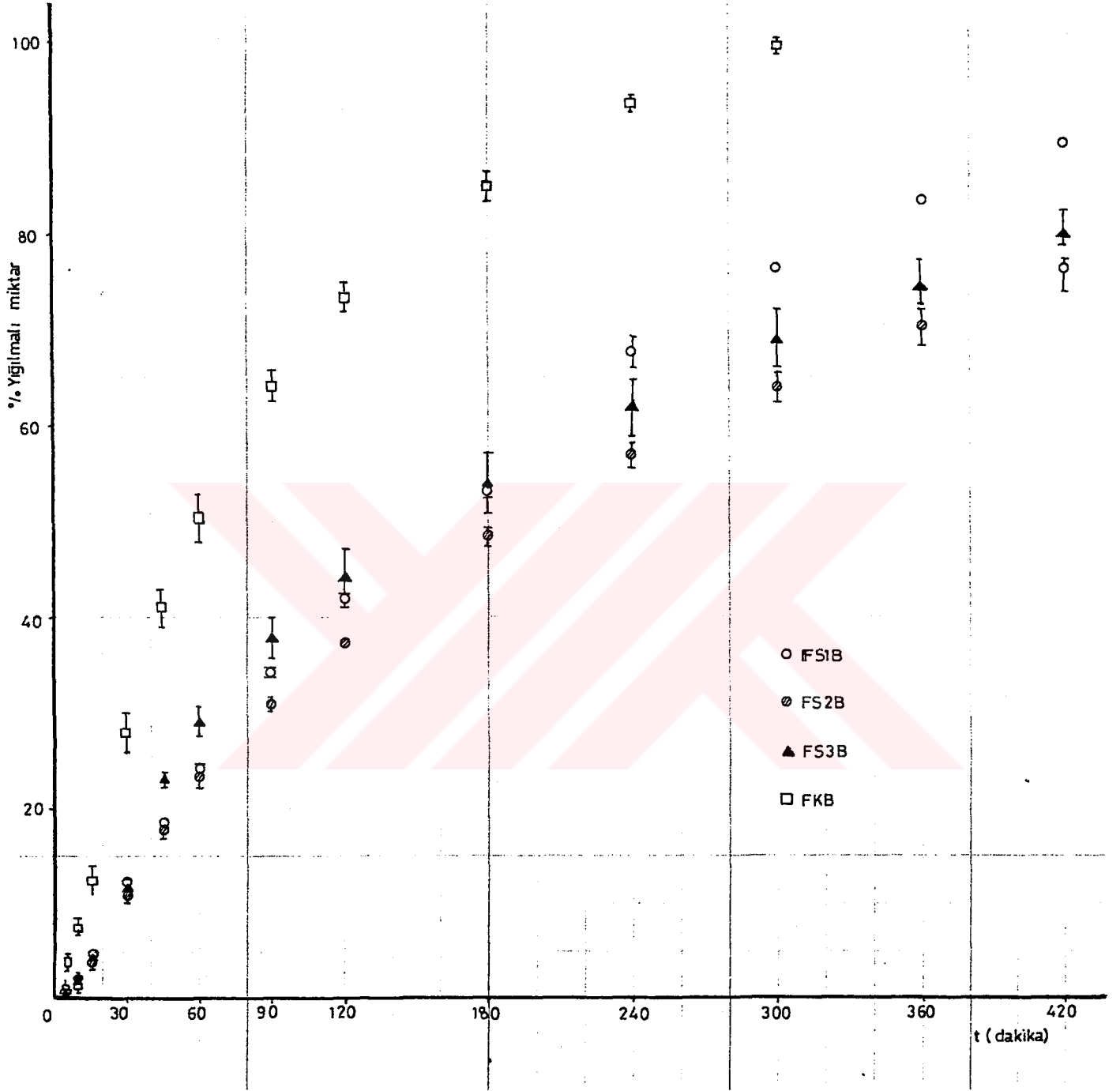
FKC: kaplanmamış etken maddenin Laktoz EP D 30+%0.5 Kollidon CL

yardımlıyla basılan tabletleri



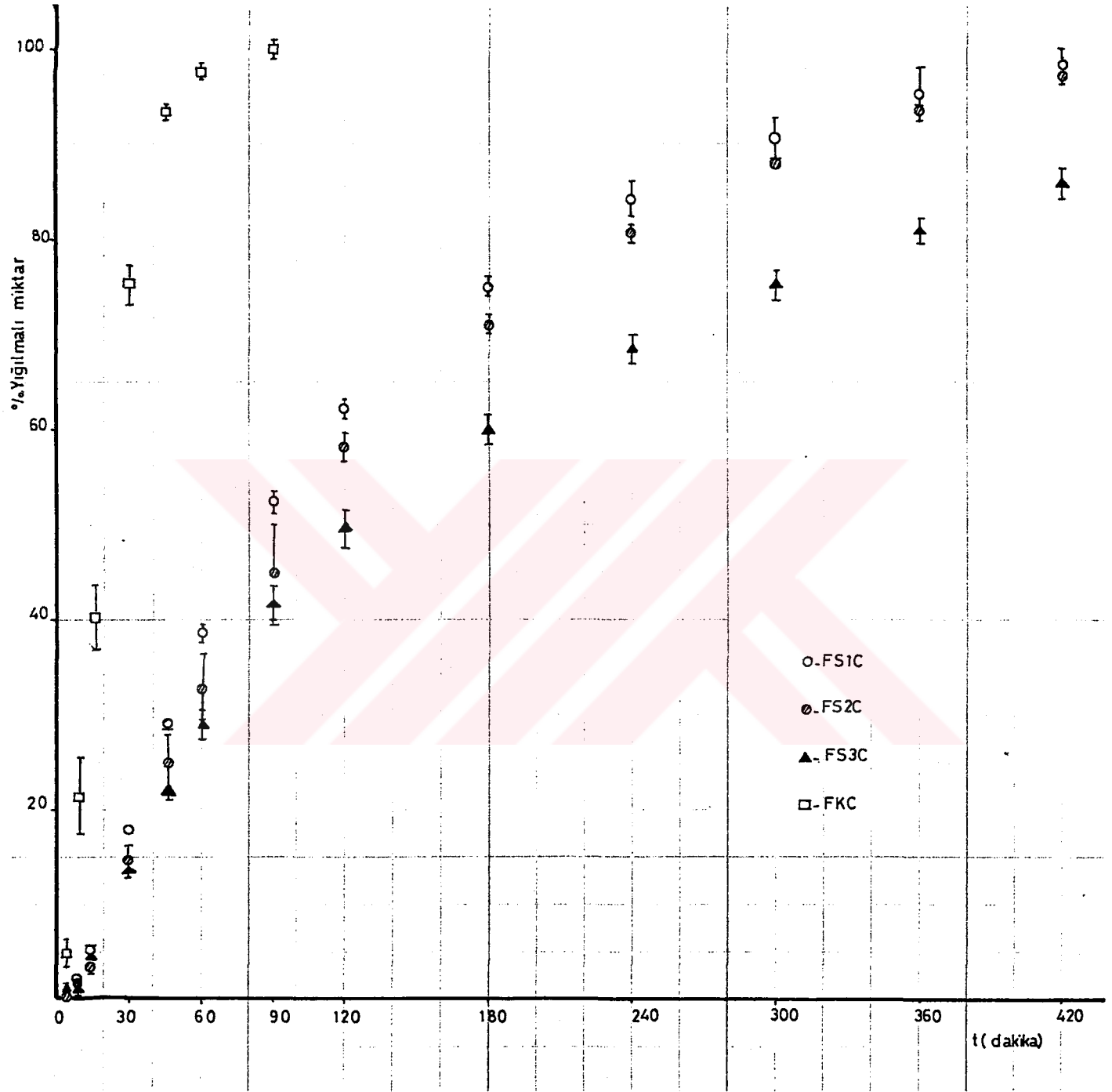
Şekil III.6 d Preparatların çözünme hızı profilleri

FKA: kaplanmamış etken maddenin Ludipress yardımıyla
basılan tabletleri



Şekil III.6 e Preparatların çözünme hızı profilleri

FKB: kaplanmamış etken maddenin Avicel pH 101 yardımıyla
basılan tabletleri



Şekil III.6 f Preparatların çözüme hızı profilleri

FKC: kaplanmamış etken maddenin Laktoz EP D 30+% 0.5 Kollidon yardımıyla basılan tabletleri

Formül		FL1A	FL1B	FL1C	FS1A	FS1B	FS1C
0 derece	kinetikler						
	k_T^0	0.2302	0.2663	0.2403	0.2371	0.2202	0.2382
	τ^2	0.7888	0.9285	0.8161	0.8516	0.9558	0.8665
1. derece	k_T	7.837×10^{-3}	9.045×10^{-3}	7.731×10^{-3}	7.827×10^{-3}	8.294×10^{-3}	7.766×10^{-3}
	τ^2	0.4595	0.6044	0.5041	0.5243	0.6147	0.5333
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	k_H	9.154	9.998	8.481	9.247	8.258	9.310
	τ^2	0.9261	0.9887	0.9429	0.9623	0.9971	0.9726
	a	1.249	1.362	1.253	1.192	1.151	1.280
(bt) ^a	b	2.763×10^{-3}	2.578×10^{-3}	2.858×10^{-3}	2.422×10^{-3}	1.622×10^{-3}	2.986×10^{-3}
	τ^2	0.9301	0.9935	0.9579	0.9620	0.9835	0.9697

Tablo III. 9a. kinetik parametreler

Formül		FS2A	FS2B	FS2C	FL2A	FL2B	FL2C
Kinetikler							
0 derece	k_T^0	0.2376	0.1848	0.2416	0.2229	0.1842	0.222
	t^2	0.7942	0.9470	0.9018	0.6797	0.9330	0.8121
1. derece	k_T	7.306×10^{-3}	8.120×10^{-3}	8.151×10^{-4}	7.193×10^{-3}	7.846×10^{-3}	7.184×10^{-3}
	t^2	0.4825	0.5947	0.5511	0.4207	0.5691	0.5091
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	k_H	9.436	6.027	9.214	9.171	9.961	8.769
	t^2	0.9307	0.9978	0.9795	0.8506	0.9963	0.9412
(bt) ^a	a	1.184	1.108	1.212	1.220	1.126	1.137
	b	2.874×10^{-3}	1.286×10^{-3}	2.330×10^{-3}	3.235×10^{-3}	1.380×10^{-3}	2.305×10^{-3}
	t^2	0.9582	0.9715	0.9609	0.9038	0.9536	0.9399

Tablo III. 9b. Kinetik parametreler

Formül		FL3A	FL3B	FL3C	FS3A	FS3B	FS3C
kinetikler							
0 derece	k_T^0	0.2235	0.2445	0.2380	0.2159	0.1962	0.2068
	r_T^2	0.7802	0.9278	0.8056	0.8340	0.9269	0.9059
1. derece	k_T	6.722×10^{-3}	8.164×10^{-3}	7.174×10^{-3}	7.798×10^{-3}	8.483×10^{-3}	7.501×10^{-3}
	r_T^2	0.4338	0.5828	0.5009	0.5103	0.5701	0.5735
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	k_H	9.097	9.303	9.710	8.469	7.439	7.919
	r_T^2	0.8824	0.9929	0.9376	0.9526	0.9923	0.9866
(bt) ^a	a	1.162	1.194	1.178	1.175	1.206	1.088
	b	3.175×10^{-3}	2.169×10^{-3}	2.828×10^{-3}	2.119×10^{-3}	1.589×10^{-3}	1.600×10^{-3}
	r_T^2	0.9318	0.9829	0.9628	0.9447	0.9589	0.9702

Tablo III. 9c Kinetik parametreler

Tüm formüller için uygulanan farklı kinetiklere ait determinasyon katsayıları tablo III.10 da verilmiştir.

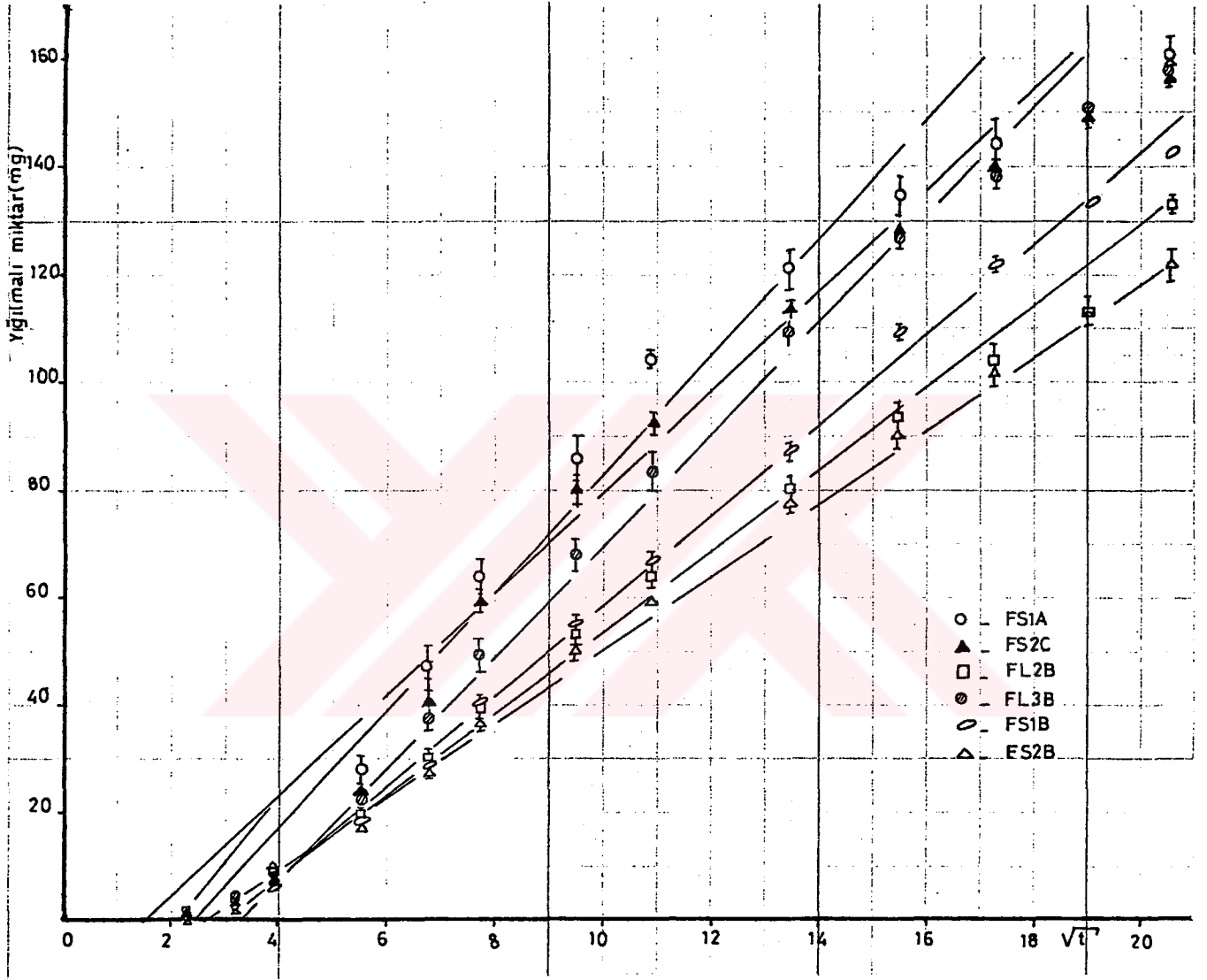
Tablo III.10. Determinasyon katsayıları

Formül	Uygulanan kinetikler			
	0 derece	1.derece	$Q \rightarrow \sqrt{t}$	(bt) ^a
FL1A	0.7888	0.4595	0.9261	0.9301
FL2A	0.6797	0.4207	0.8506	0.9038
FL3A	0.7202	0.4338	0.8824	0.9318
FS1A	0.8516	0.5243	0.9623	0.9620
FS2A	0.7942	0.4825	0.9307	0.9582
FS3A	0.8340	0.5103	0.9526	0.9447
FL1B	0.9285	0.6044	0.9837	0.9935
FL2B	0.9330	0.5691	0.9963	0.9536
FL3B	0.9278	0.5828	0.9929	0.9829
FS1B	0.9558	0.6147	0.9971	0.9835
FS2B	0.9470	0.5947	0.9978	0.9715
FS3B	0.9269	0.5701	0.9923	0.9589
FL1C	0.8161	0.5041	0.9429	0.9579
FL2C	0.8121	0.5091	0.9412	0.9399
FL3C	0.8056	0.5009	0.9376	0.9628
FS1C	0.8665	0.5333	0.9726	0.9697
FS2C	0.9018	0.5511	0.9795	0.9609
FS3C	0.9059	0.5735	0.9866	0.9702

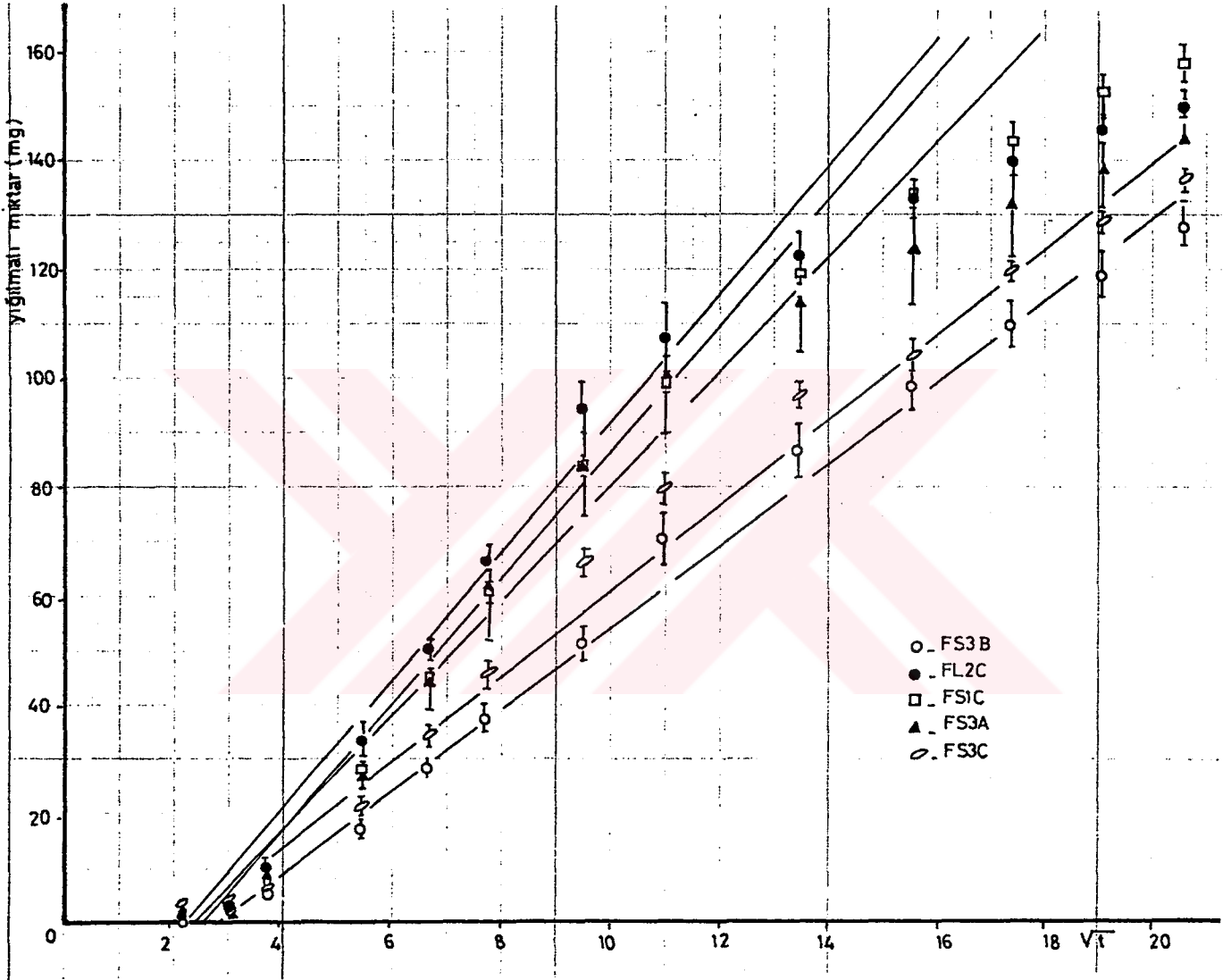
Hazırlanan preparatlar iki tane kinetiğe büyük ölçüde uymaktadır. Tablo III.11. de en büyük determinasyon katsayılarını gösteren kinetikler verilmiş ve bu kinetiklere uyumlarını gösteren grafikleride şekil III.7, a,b,c de gösterilmiştir.

Tablo III.11. Herbir preparat için en büyük determinasyon katsayılarının elde edildiği kinetikler

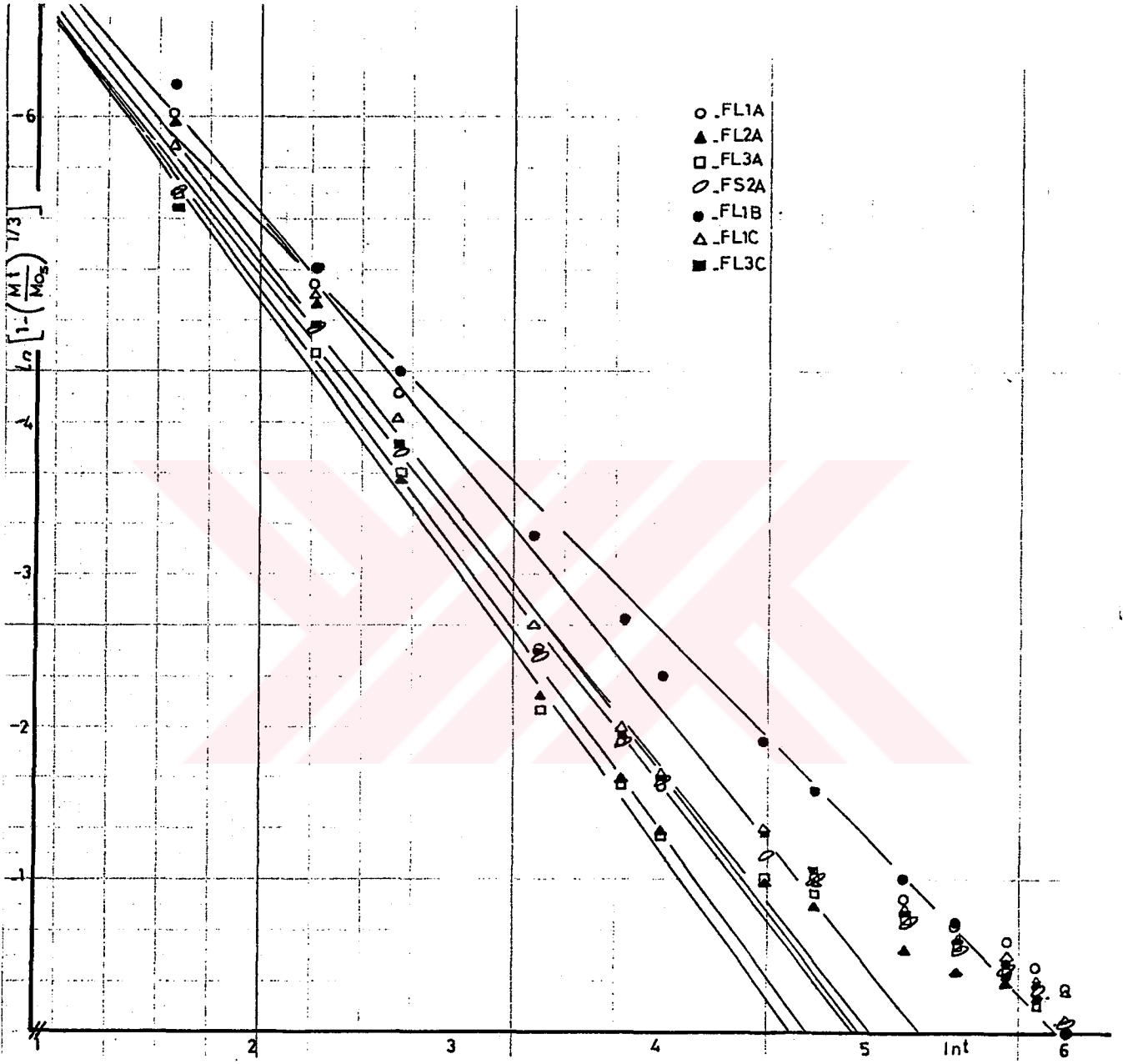
Uygulanan kinetikler				
Formül	0 derece	1.derece	$Q \rightarrow \sqrt{t}$	$(bt)^a$
FL1A				0.9301
FL2A				0.9038
FL3A				0.9318
FS1A			0.9623	
FS2A				0.9582
FS3A			0.9526	
FL1B				0.9935
FL2B			0.9963	
FL3B			0.9929	
FS1B			0.9971	
FS2B			0.9978	
FS3B			0.9923	
FL1C				0.9579
FL2C			0.9412	
FL3C				0.9628
FS1C			0.9726	
FS2C			0.9795	
FS3C			0.9866	



Şekil III.7 a Preparatların $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiğine uyumlarını gösteren grafik



Şekil III. 7.b Preparatların $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiğine uyumlarını gösteren grafik



Şekil III. 7 c Preparatların $(bt)^a$ kinetiğine uyumlarını gösteren grafik

IV- TARTIŞMA VE SONUÇ

IV.1. ETKEN MADDEYE AİT ÖZELLİKLER

Asetaminofen'in erime noktası, yoğunluk tayini, çözünürlük tayininin yapılmasıyla ve UV, IR spektrumlarında incelenmesi sonucunda elde edilen verilerin literatür bulgularıyla uyum içersinde olduğu görülmüştür.

IV.1.2. Mikrokapsüllerin Hazırlanması

Mikrokapsüllerin imalatı esnasında kullanılan etkinliğini optimum düzeyde tutmak gerekmektedir. Bu olay laboratuvarımız koşullarında bir magnetik karıştırıcı ile sağlanmaktadır. Bu nedenle karıştırıcının dön-
dürebileceği uygunlukta bir magnet ve buna uygun bir koaservasyon kabı yaptırılmıştır. (Resim II.2). Bu nedenle her imalat aşamasında ancak 5 g etken madde ve 1.6 g polimer madde kullanılmış böylece verim her batch de ancak 6.6. g lık teorik miktarda gerçekleştirilmiştir. Her batch deki miktar azlığı mikrokapsüllerin akış özellikleri, küme dansitesi gibi testle-
ri yapamamamıza neden olmaktadır.

Bir damlatma hunisi yardımıyla aglomerasyonu önleyici olarak bir non-solvent ilavesinin sabit bir hızda olmasıyla etken madde partiküllerini kaplayıcı polimerle kaplanması sağlanmaktadır. Fakat bu sabit hızı sağlamak oldukça zor olmaktadır. Çünkü bu çözelti sikloheksan içersinde poliisobutilenin % 6 lık solüsyonun içeren viskoz bir sıvıdır. Bu viskoz sıvı damlatma esnasında zaman zaman damlalığı tıkayarak damlatma hızını değiştirmektedir. Bu da mikrokapsüllerin eşit duvar kalınlığında olmasını engelliyerek mikrokapsüllerin oluşmasını olumsuz yönde etkilemektedir.

Yukarıdaki nedenlerden ötürü non-solventin damlatma hızının optimize edilmesi için koaservasyon kabı içersindeki kütlenin karışımdaki etkinliğinin optimize edilip bunun değiştirilmemesi ve reaksiyon süreci içinde de sabit tutulması gerekmektedir. Bu şartların valide edilip, ona göre damlatma hızının saptanması gerekir. Halbuki, Asetaminofen'in üç farklı partikül büyüklüğü aralığında olması validasyon şartlarını bozmaktadır ve kritik bir parametre olarak karışıma çıkıp işlemin tekrar valide (Revalidation) edilmesini gerektirmektedir. Bu durumda bazı partiküllerin yetersiz kaplanmasına neden olmaktadır. Bu olgu Resim III.1, III.2 deki fotoğraflarla görülmektedir. Bu durumun yani karıştırmadaki parametrelerin validasyonunun belirlenmesi için olay aynı bir çalışma ile aydınlatılmalıdır.

IV.1.2.1. Mikrokapsüllerin Etken Madde İçeriğinin Tayin Edilmesi

Mikrokapsüllerin etken madde içeriği Bölüm II de tayin edildikten sonra Bölüm III. de görülen tablo sonuçlarından FL₂ kodlu mikrokapsül preparatın en fazla olması gereken miktarın (% 75.8) üzerinde bir değerde olduğu görülmektedir. Bu durumda sebep olarak bu imalat işlemi esnasında homojen olarak kaplama yapılmamasından dolayı kaplanmış partiküllerin miktarında bir artış söylenebilir. FL1, FS1, FS2, FL3, FS3 kodlu preparatların miktar tayini sonuçları ise Tablo III.6 da görüldüğü gibi uygunluk göstermektedir.

IV.1.2.2. Mikrokapsüllerin Optik Mikroskopta İncelenmesi

Optik mikroskopta incelenen mikrokapsüllerin Resim III.1 ve Resim III.2 de görüldüğü gibi partiküllerin büyük ölçüde kaplandığı, kaplanmamış etken madde kristalleriyle mukayese edildiğinde anlaşılmaktadır. Bu

sonuçta amacımıza büyük ölçüde ulaştığımızı göstermektedir. Fakat Resim III.3. de mikrokapsüllerin aglomerasyonu önleyici yeterli konsantrasyonda poliisobutilen içeren çözelti varlığında dahi yer yer mikrokapsül kümelerinin oluştuğu görülmektedir. Buna sebep olarak Bölüm IV.2. de bahsedildiği gibi kullanılan karıştırma biçiminin koaservasyon kabınının her tarafına homojen olarak ulaşamaması ve non-solvent olarak kullanılan faz ayrışmasını sağlayan çözeltinin damlama esnasında sabit olması gereken hızı gösterilebilir.

IV.2. Çözünme Hızı Tayini

Hazırlanan preparatların çözünme hızları sürekli akış hücresi ile tayin edilmiştir. Uygun debinin saptanması amacıyla 2 ml/dak, 6 ml/dak, 10 ml/dak lık farklı debilerde etken maddenin çözünme hızı tespit edilmiştir. Şekil III.5. deki çözünme hızı profilleri incelendiğinde çözünen madde miktarının 2 ml/dak debinde en az 10 ml/dak debide ise en fazla gözlenmiştir. Bu ise 10 ml/dak deside sıvı hareketinin artması sonucunda çözünen madde miktarının yükseldiğini göstermektedir.

Farklı debilerde yapılan çözünme tayininde elde edilen verilerin farklı kinetiklere uyumunu göstermek amacıyla determinasyon katsayılarının yer aldığı Tablo III incelendiğinde bu determinasyon katsayılarının çoğunlukla 2 ml/dak hızda en yüksek değeri aldığı görülmektedir. Dolayısıyla bu araştırmada debinin 2 ml/dak olmasına karar verilmiştir.

Eudragit RL ve Eudragit Rs ile kaplanmış partiküllerin Bölüm I.1.3. de anlatıldığı gibi ortam pH sında bağımsız olarak birbirlerinden farklı ve Eudragit Rs de biraz daha yavaş salım hızı göstermesi isteniyor.

Bu araştırmada Eudragit Rs ile kaplanan FS1, FS2 ve FS3 preparatların çözüme hız sabitelerinin Eudragit R1 ile kaplanan FL1, FL2 ve FL3 preparatlarından daha yavaş olduğu Tablo IV.1. de görölmektedir. Tablo IV.1. de farklı partikül büyüklüğündeki preparatların Eudragit RL ve RS için en büyük ve birbirine en yakın determinasyon katsayılarını gösterdikleri, kinetik model için hesaplanan çözüme hız sabiteleri verilmiştir.

Tablo IV.1. Preparatların en büyük uyumu gösterdikleri $Q \rightarrow \sqrt{t}$ kinetiği için hesaplanan çözüme hız sabiteleri

Mikrokapsül kodu						
$Q \rightarrow \sqrt{t}$	FL1B	FL2B	FL3B	FS1B	FS2B	FS3B
r^2	0.9837	0.9963	0.9929	0.9971	0.9978	0.9923
k_H mg. dak ^{-1/2}	9.9978	6.9607	9.3033	8.2575	6.0269	7.4391

Tablo IV.1.de görölen bu çözüme hız sabitelerinde FL1B ve FS1B ile FL3B ve FS3B formülleri arasında mikrokapsüllerden etken madde salım hızında fark görölmektedir. Eudragit RS ile kaplanmış partiküllerden salım hızı daha yavaş olmaktadır. Bu fark FL2B ve FS2B formüllerinde biraz daha az görölmektedir. Bu durumda FL2 formülünde normalin üzerine çıkan etken madde içeriğiyle bağlantılı olduğu sanılmaktadır.

Çözüme hızı sonuçlarının kinetik açıdan değerlendirirken genelde tüm formüllerin gerek Eudragit RL gerekse Eudragit RS ile hazırlanmış ve üç doğrudan tabletleme ajanının özelliklerine bağlı olmaksızın birinci derece kinetiğe uymadıkları gözlenmiştir. Tablo III.10. da göröldüğü gibi

en iyi uyum gösteren kinetikler sırasıyla $Q \rightarrow \sqrt{t}$, $(bt)^a$ ve sıfır derece kinetiklerdir. Birinci derece kinetiği uyum göstermemesi nedeni olarak çekirdek materyelin kabuk nedeniyle ıslanmasının gecikmesi böylece çekirdekte aşırı bir gözünmeye meyil olmaması sebebiyle etken madde salımının çekirdek içi konsantrasyona bağlı olmamasındandır.

Tüm mikrokapsüllerden salımın gözünmeyen poröz matrislerden etken madde salımı için Higuchi (1963) tarafından ortaya atılan diffüzyon kontrollü bir işlem vasıtasıyla gözlenmiştir. Salım profilleri zamanın kareköküne dayanan bir doğru vasıtasıyla tarif edilmektedir. Jalsenjak ve ark. (53,55) Oya Alper ve Walter (2) etil selüloz mikrokapsüllerinden etken madde salımında en iyi uyumun $Q \rightarrow \sqrt{t}$ eşitliğinde olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada da en iyi kinetik uyumun $Q \rightarrow \sqrt{t}$ eşitliğine olduğu görülmüştür.

Yine gözünme hızı profillerinde partikül büyüklükleri birbirleriyle mukayese edildiğinde, formül kodları FS3A ve FS3B olan ve Eudragit RS ile hazırlanan mikrokapsüllerde etken madde salım hızının partikül büyüklüğü 420-500 μm arasında olan etken maddeden hazırlanan mikrokapsüllerin Ludipress ve Laktoz EP \emptyset 30 yardımcı maddeleriyle basılanlarında en fazla olduğu görülmüştür. Etken maddenin partikül büyüklüğü arttığında yüzey alanı küçüleceğinden paklayıcı polimerin miktarı aynı kaldığı halde mikrokapsül duvar kalınlığı artacaktır. Böylece etken maddenin salım hızı artacaktır. Eudragit RL den hazırlanan mikrokapsüllerde ise böyle anlamlı bir sonuç ortaya çıkmamaktadır. Bunun nedeni ise açıklanamamaktadır.

Çözünme hızı testleri, her bir mikrokapsül belli bir kompakt yapıya sahip tabletleri haline getirildikten sonra yapılmıştır. Bu nedenle her ne kadar basınç 1105 kgf/cm^{-2} lik bir değerde sabit tutulmuş olmasına karşın her birinde farklı doğrudan tabletme ajanlarının kullanılması (Ludipress, Avicel pH 101, Laktoz Ep D 30 + % 0.5 Kollidon CL) sonucu onların özelliklerinden gelen farklılıklarda çözünme hızı profillerinin oluşmasında etken olmuştur. Buna göre, terkinbinde % 3.4 Kollidon CL içeren Ludipress de en hızlı çıkış gözlenmiştir. Laktoz Ep D 30 un daha az dağıtıcı madde (% 0.5 Kollidon Cl) içermesi nedeniyle çıkış daha yavaş olmuştur. Avicel pH 101 de ise kendi kapiller etkili dağıtıcı etkisi diğerleri kadar etkin olmamıştır. Ve sonuçta etken madde çıkışı yavaş olmuştur (Şekil II.1.)

Bu sonuç çözünme hızı kinetiklerinde de kendini göstermekte, hem Eudragit RL hemde Eudragit RS kaplayıcı polimerleri için partikül iriliği farkının etkisi olmaksızın tüm kinetiklere Avicel pH 101 ile basılan mikrokapsül tabletlerinin çıkışının daha iyi uyum sağladığı r^2 değerlerinin yüksek çıkmasıyla gözlenmektedir.

Eudragit RL ve Eudragit RS ile farklı partikül iriliği sınıf aralıklarında oluşturulan mikrokapsüllerin 160 mg etken madde içerecek ilaç şekli haline getirilmesi için önce sert jelatin kapsül formundan yararlanılması düşünülmüştür. Ancak sert jelatin kapsüle tek tek dolgu maddesi ile birlikte kaplanmış etken maddenin doldurulması zorluğu ve kapsülün çözünme hızı testinde flotüle olması nedeniyle bundan vazgeçilmiştir. İkinci alternatif olarakta mikrokapsüllerin doğrudan basım ajanları yardımıyla tablet haline getirilmesi düşünülmüştür.

Zira bu şekilde doze etme hem daha sağlıklı olmakta ve hemde basınç sabit tutulduğu zaman daha tekrarlanabilir sonuçlar alınacağı düşünülmektedir. Ancak tek bir doğrudan tabletme ajanının etkisine bağımlı kalınmasın diye, bir sellüloz kökenli ik tane de laktoz kökenli doğrudan tabletleme ajanı bu olay için özellikle seçilmiştir. Her bir doğrudan tabletleme ajanının kendine has özelliği, etken maddenin salıverilmesinde yorumu güçleştiren bazı sonuçları da beraberinde getirmiştir.

Çalışmamızın sonuçları göstermiştir ki, asetaminofen, ortama polimeri çözmeyen sıvı (non-solvent) ilavesi yöntemi ile mikrokapsüllenebilmektedir. Ancak;

- * Seçilen herbir partikül irilği sınırına göre ve reaksiyon kabının geometrisine bağlı olarak karıştırmanın etkinliğinin optimize edilip, validasyonunun bu şartlara göre gerçekleşmesi ,
- * Yavaş salım için duvar kalınlığının daha kalın oluşması,
- * Özellikle Asetaminofen 'in en ince fraksiyonunda oluşan aglomerasiyona herhangi bir şekilde engel olunması gerekmektedir.

SONUÇ

Basit koaservasyon yöntemlerinden biri olan, ortama polimeri çözmeyen sıvı (non-solvent) ilavesi metodu ile hazırlanan Asetaminofen mikrokapsüllerden etken maddesi salım hızının amacımıza uygun olarak geciktirildiği, kaplanmamış partiküllerle mukayese edildiğinde görülmektedir. Eudragit RS ile hazırlanan mikrokapsüllerde etken madde salım hızının Eudragit RL ile hazırlanan mikrokapsüllere göre daha da geciktirildiği gözlenmiştir.

Üç ayrı partikül büyüklüğü aralığına sahip etken maddeden hazırlanan Mikrokapsüllerde, partikül büyüklüğüne göre salım hızlarının birbirinden farklılık göstermesi konusunda anlamlı bir sonuç elde edilebilmiştir. Buna sebep olarakta, mikrokapsül hazırlama esnasında partikül iriliği sınırına göre ve reaksiyon kaybının geometresine bağlı olarak karıştırmanın etkinliğinin optimize edilememesi ve hazırlanan mikrokapsüllerin üç ayrı tip teki doğrudan tabletleme ajanı kullanılarak basılması sonucunda etken maddenin salım hızının, kendine has farklı özelliklere sahip olan bu doğrudan tabletleme ajanları tarafından değiştirilmiş olma ihtimali gösterilebilir.

ÖZET

Bu çalışmada, kısa yarı ömürlü bir etken madde olan Asetaminofen'in koaservasyon-faz ayrışması yöntemlerinden biri olan ortama polimeri çözmeyen sıvı (non-solvent) ilavesi metodu kullanılarak uzatılmış etkili mikrokapsüllerin hazırlanması amaçlanmıştır.

Bu amaçla, etken maddenin 88-177 µm, 250-354 µm ve 420-500 µm olan üç farklı partikül büyüklüğü aralığı kullanılmıştır. Non-solvent olarak % 6 a/a poliisobutilen'in sikloheksan içersindeki 60 gr çözeltisi 0.9 g. dak⁻¹'lik bir sabit hızda bir magnet aracılığıyla 300 dev/dak. hızda karıştırılan koaservasyon kabına ilave edilmiştir. Kaplayıcı polimer olarak Eudragit RL ve Eudragit RS kullanılmıştır. Hazırlanan mikrokapsüllerin Ludipress, Avicel pH 101, Laktoz EP d 30 gibi farklı tipteki doğrudan tabletleme ajanları kullanılarak tabletleri basılmıştır.

Elde edilen mikrokapsüllerin etken madde içerikleri, teorik duvar kalınlıkları tespit edilmiş, basılan tabletlerinde ise sürekli akış hücresi (kolon yöntemi) ile çözünme hızları incelenmiştir.

Çözünme hızı deneylerinden elde edilen veriler dört kinetiğe uyumları yönünden incelenmiş ve hazırlanan mikrokapsüllerde etken maddenin partikül büyüklüğünün ve kaplayıcı polimer olarak kullanılan Eudragit RL ile Eudragit RS nin etken madde salımı üzerine etkisi incelenmiştir.

Sonuçta, Eudragit RS ile hazırlanan mikrokapsüllerden etken madde salım hızının Eudragit RL ile hazırlanan mikrokapsüllere göre daha da geciktiği gözlenmiştir. Etken maddenin partikül büyüklüğü farkının salım hızı üzerine etkisi konusunda ise anlamlı bir sonuç elde edilmiştir.

SUMMARY

In this study, it was aimed to prepare prolonged action microcapsules of Acetaminophen with short biological half-life by using non-solvent addition method that is one of the coarservation/phase separation techniques.

For this purpose; three different particle size ranges (88-177 μm , 250-354 μm , 420-500 μm) were used. 60 g of a 6 % w/w solution of polyisobuthylene in cycl hexan as non-solvent was added to coarservation container which was mixed with a magnetic stirrer at the constant rate, 300 rpm. Eudragit RL and Eudragit RS were used as coating polymers. Tablets of microcapsules prepared were pressed using different types of direct tableting agents such as Ludipress, Avicel pH 101, Lactose Ep D 30.

The content uniformity and theoretical wall thickness values of microcapsules prepared were determined. Also, dissolution rates of tablets pressed with these microcapsules were examined flow through cell (column method).

The results obtained from the dissolution tests were applied to four different kinetics and, the effect of particle size of drug and Eudragit RL, Eudragit RS used as coating polymers on the release of the drug were observed.

The results of this study showed that the drug release from microcapsules prepared with Eudragit RS delayed more than microcapsules prepared with Eudragit RL. Also, the meaningful result was not obtained concerning the effect of different particle size ranges on the drug release rate.

KAYNAKLAR

- 1- AĞABEYOĞLU, İ.: Sürekli Etkili Sülfametizol Preparatının Biyofarmasötik Açıdan Tasarımı ve Gerçekleştirilmesi. A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Kürsüsü Doçentlik Tezi, Ankara, 1978.
- 2- ALPAR, O.H., WALTERS, V.: The Prolongation of the in vitro dissolution of Q soluble drug (phenethicillin potassium) by microencapsulation with ethyl cellulose. J. Pharm.Sci. 33: 419-422, 1981.
- 3- Austr. J. Pharm., 857-863, November, 1984.
- 4- BAKAN, J.A.: Microencapsulation. In: LACHMAN, L., LIEBERMAN, H.A., KANIG, J.L.: The Theory and practice of Industrial pharmacy. Philadelphia, Lea and Febiger, 1986.
- 5- BAYKARA, T., ÖZŞENER, K., ORDU, Ş., DUMAN, G., ÖZATEŞ, B.: Comparing the compressibility of Ludipress with the other direct tableting agents by using acetaminophen as an active ingredient. APGI, 5th International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris, 1989.
- 6- BELLAL, S., ABDEL-HADY ELSAYED, M., EL-WALIELY- A., ABDINE, H.: Colorimetric acetaminophen determination in pharmaceutical formulations. J.Pharm. Sci. 68: 750-752, 1979.
- 7- BENITA, S.: Microcapsules new applications and characterization. Labo-Pharma-Probl. Tech., 32: 694-701, 1984.
- 8- BENITA, S., DONBROW, M.: Release kinetics of sparingly soluble drugs from ethyl cellulose-walled microcapsules: Theophylline microcapsules, J.Pharm. Pharmacol. 34: 77-82, 1982.
- 9- BENITA, S., DONBROW, M.: Effect of polyisobutylene on ethylcellulose-walled microcapsules: Wall structure and thickness of salicylamide and theophylline microcapsules. J.Pharm. Sci. 71: 205-210, 1982.
- 10- BENITA, S., HOFFMAN, A., DONBROW, A.: Microencapsulation of paracetamol using polyacrylate resins (Eudragit Retard), kinetics of drug release and evaluation of kinetic model. J.Pharm. Pharmacol, 37:391-395, 1985.

- 11- BEVGER, J.W., NAIRN, J.G.: Some factors affecting the microencapsulation of pharmaceuticals with cellulose acetate phthalate. J.Pharm. Sci, 75: 573-578, 1986.
- 12- British pharmacopoeia 1980 (BP 1980). Volume I. Cambridge, University of Printing House, AL 14, 1980.
- 13- CANEFE, K.: Amoksisilin Trihidrat Tabletlerinin Formülasyon Parametreleri, Stabilite Kinetiği ve Çözünme Hızı Kinetiği ile ilgili Çalışmalar. A.Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Bilim Dalı Doçentlik Tezi, Ankara, 1980.
- 14- CHANG- R.K., HSIAD. C.: Eudragit RL ve Rs Pseudolatices properties and performance in pharmaceutical coating as a controlled release membran for theophylline pellets. Drug Dev. and Ind. Pharmacy, 15: 187-196, 1989.
- 15- CHANG, R.K., RRICE, J.C., HSIAD, C.: Preparation and preliminary evaluation of Eudragit RL and RS pseudolatices for controlled drug release.: Drug Dev. and Ind. Pharmacy., 15: 361-372, 1989.
- 16- CHAFETZ, L., DALY, R.E., SCHRIFTMAN, H., LOMNER, J.J.: Selective colorimetric determination of acetaminophen J.Pharm.Sci. 60: 463-466, 1971.
- 17- CHEMTOB, C.: Microencapsulation par coacervation, Labo-Pharma-Probl. Tech., 32: 702-709, 1984.
- 18- CHEMTOB, C., CHAUMEIL, J.C., N'DONGO, M.: Microcapsulation by ethylcellulose phase separation: microcapsule characteristics. Int.J. Pharm., 29: 1-7, 1986.
- 19- CHEMTOB, C., CHAUMEIL, J.C., N'DONGO, M.: Tablets of metranidazole microcapsules: release characteristics. Int. J. Pharm., 29: 83-92, 1986.
- 20- CHIEM Y.W., LAMBERT, J.H.: Controlled drug release from polymeric delivery devices II: differentiation between partition-controlled and matrix-controlled drug release mechanisms. J.pharm.Sci. , 63: 515-519, 1974.

- 21- CORDES, G.: The preparation and testing of a sustained-release codeine preparation. *Drugs Made Germ.*, 13: 85-124, 1970.
- 22- DEASY, P.B., BROPHY, R.M., ECANOW, B., JOY, M.M.: Effect of ethylcellulose grade and sealant treatments on the production and in vitro release of microencapsulated sodium salicylate, *J.Pharm. Pharmacol.*, 32: 15-20, 1980.
- 23- DOĞANAY, T.: Jelatin Süksinat Türevi Kullanılarak Koaservasyonla Mikrokapsülleme Koşullarının ve Bu Mikrokapsüllerden Etken Maddenin Çıkış Hızının İncelenmesi. A.Ü.Eczacılık Fakültesi, Galenik Kürsüsü, Doktora tezi, Ankara, 1975.
- 24- DONBROW, M., BENITA, S.: Release kinetics of sparingly soluble drugs from ethylcellulose-walled microcapsules: salicylamide microcapsules. *J.Pharm. Pharmacol.*, 34: 547-551, 1982.
- 25- DONBROW, M., BENITA, S., HOFFMAN, A.: Microencapsulation of dichromate and paracetamol with eudragit retard polymers using phase separation by nonsolvent addition, *Appl. Bio. Biotech.*, 10: 245-249, 1984.
- 26- DONBROW, M., HOFFMAN, A., BENITA, S.: Variation of population release kinetics in polydisperse multiparticulate systems (microcapsules, microspheres, droplets, cells) with heterogeneity of one, two or three parameters in the population of individuals. *J.Pharm. Pharmacol.*, 40: 93-96, 1988.
- 27- DUCKOVA, K., CHALABALA, M., BALUCH, J., RAK, J.: Die herstellung von mikrokapseln mit hilfe der wirbelschichttechnik *Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae*, xxxviii, 5-15, 1984.
- 28- DUQUEMIN, S-I., NIXON, J.R.: The effect of sodium lauryl sulphate, cetrimide and polysorbate 20 surfactants on complex coacervate volume and droplet size. *J.Pharm. Pharmacol.*, 37: 698-702, 1985.
- 29- Facts About Ludipress, BASF
- 30- FARHADIEH, B., BORODKIN, S., BUDDENHAGEN, J.O.: Drug release from methyl acrylate-methyl methacrylate copolymer matrix I: kinetics of release. *J.Pharm. Sci.*, 60: 209-212, 1971.

- 31- Feinchemikalien Market Information, No: 64/86, BASF
- 32- FELL, J.T., NEWTON, J.M.: Determination of tablet strength by the diametral-compression tablet. J.Pharm. Sci., 59: 688-691, 1970.
- 33- FOULI, A.M., EL-SAYED, A.A., BADAWI, A.A.: Release of drugs from microcapsules of methacrylate polymers. Int. J.Pharm., 14: 95-102, 1983.
- 34- GIBALDI, M., FELDMAN, S.: Establishment of sink conditions in dissolution determinations. J.Pharm.Sci., 56:1238-1242, 1967.
- 35- GOODMAN, L., GILMAN, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 4th Ed., New-York, The Macmillan Company pp. 29-331, 1970.
- 36- GROVE, J.: Gas Liquid chromatography of N-acetyl-p-aminophenol (paracetamol) in plasma and urine. J.Chromatogr., 59:289-295, 1971.
- 37- GÜLER, E., ŞUMNU, M., YAZAN, Y., Öner, L.: Studies on the microencapsulation of dextropropoxyphene hydrochloride. Part I. Preparation and the in vitro evaluation. Drug Dev. Ind. Pharm., 15: 283-293, 1989.
- 38- GÜNEBAK, N.: Türk İlaç Piyasasında Mevcut Katı İlaç Şekillerinden Asetaminofenin Çözünme Hızı Üzerinde Araştırmalar, Hacettepe Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 1982.
- 39- GÜVEN, K.C.: İlaç Endüstrisi Teknolojisi Volume II. Katı Preparatlar, İstanbul, Hüsnütabiat Matbaası, s.59-66, 1979.
- 40- Handbook of Pharmaceutical Excipients. Polymethacrylates, A Joint Publication of the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain, pp. 214-216.
- 41- HANSON, W.A.: Handbook of Dissolution Testing. Springfield, Pharmaceutical Technology Publications. pp. 13-25, 45-61, 1982.
- 42- HERBIG, J.A., Microcapsulation Technology, in Encyclopaedia of Chemical Technology, 2nd ed., Volume 13, New-York, Willey and Sons Inc. pp. 436-456, 1967
- 43- HIGUCHI, T.: Mechanism of sustained-action medication. Theoretical analysis of rate of release of solid drug dispersed in solid matrices. J.Pharm.Sci., 52:1145-1149, 1963.

- 44- HINCAL, A.A., HEKİMOĞLU, S.: Asetaminofen (Parasetamol). FABAD, J. Pharm.Sci., 10: 143-150, 1985.
- 45- HINCEN, J.B.: Practical Statistics for Chemical Research. 1 st. ed., Methuen and Co., Ltd., pp. 26-27, 1969.
- 46- HIXSON, A.W., CROWEL, J.H.: Dependence of reaction velocity upon surface and agitation. Ind. Eng.Chem., 23: 923-931, 1931.
- 47- HOFFMAN, A., DONBROW, M., BENİTA, S.: Direct measurements on individual microcapsule dissolution as a tool for determination of release mechanism. J.Pharm. Pharmacol. 38: 764-766, 1986.
- 48- HUNT, J., RHODES, H.I., BLAKE, M.I: The Determination of Acetaminophen in Several Dosage Forms by Ion Exchange and Nonaqueous Titration. Can.J.Pharm. Sci., 6: 20-21,1971.
- 49- Informations, "Eudragit retard" of the Röhm and Haas Pharma GmbH, Darmstadt.
- 50- İZGÜ, E.: Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji II. Ankara, A.Ü. Basımevi, s. 197-211, 1983.
- 51- İZGÜ, E.: Genel ve Endüstriyel Farmasötik Teknoloji -I. Ankara, A.Ü. Basımevi, s. 42-50, 1984.
- 52- İZGÜ, E., DOĞANAY, T.: Jelatin süksinat kullanılarak koaservasyonla mikrokapsülleme koşullarının ve bu mikrokapsüllerden sülfizoksazolun çıkış hızının incelenmesi. Ankara Acz.Fak.Mec., 6, 54-86, 1976.
- 53- JALSENJAK, I., NICOLAİDOUS, C.F., NIXON, J.R.: The in vitro dissolution of phenobarbitone sodium from ethyl cellulose microcapsules. J.pharm. pharmacol., 28: 912-914, 1976.
- 54- JALSENJAK, I., NICOLAIDOU, C.F., NIXON, J.R.: Dissolution from tablets prepared using ethyl cellulose microcapsules J.pharm. pharmacol., 29: 169-172, 1977.
- 55- JALSENJAK, I., NIXON, J.R., SENJKOVIC, R., STIVIC, I.: Sustained-release dosage forms of microencapsulated isoniazid. J.Pharm.Pharmacol., 32: 678-680, 1980.

- 56- JENKINS, A.W., FLORENCE, A.T.: Scanning elektron microscopy of nylon microcapsules. J.Pharm. Pharmacol., 25: 57P-61P, 1973.
- 57- JIROMOTO, H.: Phase separation induced in gelatinbase coacervation systems by addition of water-soluble non ionic polymers I: microencapsulation. J.Pharm.Sci., 73: 879-882, 1984.
- 58- JOHN, P.M., MINATOYA, H., ROSENBERG, F.J.: Microencapsulation of bitolterol for controlled release and its effect on bronchodilator and heart rate activities in dogs. J.Pharm.Sci., 68:475-481, 1979.
- 59- JONES, L.E., NEWTON, J.M., O'NEILL, R.C.: Release of metranidazole from eudragit polymer films. J.Pharm. Pharmacol., 39:42P, 1987.
- 60- JUN, H.W., LAI, I.W.: Preparation and in vitro dissolution tests of egg albumin microcapsules of nitrofurantoin. Int. J.Pharm., 16: 65-77, 1983.
- 61- KASSEM, A.A., BADAWEY, A.A., EL-SAYED, A.A., EL-MAHROUK, G.M.: Preparation of non-pareil seeds of thiamine hydrochloride. Pharm. Ind., 40: 396-399, 1978.
- 62- KAWASHIMA, Y., LIN, S.Y., KASAI, A., TAKENAKA, H., MATSUNAMI, K., NOCHIDA, Y., HIROSE, H.: Drug release properties of the microcapsules of adriamycin hydrochloride with ethylcellulose prepared by a phase separation technique. Drug Dev. Ind.pharm., 10: 467-479, 1984.
- 63- KAYAALP, S.O.: Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Cilt 2. 2.baskı, Ankara, 1982.
- 64- KAYNAR, (ÜZDEMİR), N.: Matris Tipi preparatlardan Salıverilme Kinetiği Üzerinde Araştırmalar. A.Ü.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara, 1984.
- 65- KAYNAR, N.: İlaçlardan Salım Kinetikleri-I. Yüksek Lisans Ders Notları, 1987.
- 66- KHALIL, S.A.H., NIXON, J.R., CARLESS, I.E.: Role of pH in the coacervation of the systems: gelatin-water-ethanol and gelatin-water-sodium sulphate. J.pharm. Pharmacol., 28: 215-225, 1968.
- 67- KITAZAWA, S., TOHNO, I., MINOUCHI, T., OKADA, J.: Interpretation of dissolution rate data from in vitro testing of compressed tablets. J.Pharm. Pharmacol., 29: 453-459, 1977.

- 68- KNOX, J.H., JURAMD, J.: Determination of paracetamol and its metabolites in urine by high-performance liquid chromatography using Ion-Pair Systems. *J.Chromatogr*, 149: 297-312, 1978.
- 69- KOIDA, V., KOBAYASHI, M., SAMEJIMA, M.: Studies on microcapsules. IV. Influence of properties of drugs on microencapsulation and dissolution behavior. *Chem. Pharm. Bull.*, 34: 3354-3361, 1986.
- 70- KOIDA, Y., KOBAYASHI, M., HIRATA, G., Samejima, M.: Studies on microcapsules. III. Influence of molecular weight of polyisobutylene in the microencapsulation of ascorbic acid. *Chem.Pharm. Bull.* 32: 4971-4973, 1984.
- 71- KOIDA, Y., TAKAHATA, H., KOBAYASHI, M., SAMEJIMA, M.: Studies on dissolution mechanism of drugs from ethylellulose microcapsules. *Chem. pharm. Bull.*, 35: 1538-1545, 1987.
- 72- KOISHI, M., ISHIZAKA, T., NAKAJIMA, T.: Preparation and surface properties of encapsulated powder pharmaceuticals. *Appl. Bio . Biotech.* 10: 259-262, 1984.
- 73- LANGENBUCHER, F.: In vitro assessment of dissolution kinetics: Description and evaluation of a column-type method. *J.pharm.Sci.*, 58: 1265-1272, 1969.
- 74- LANGENBUCHER, F.: Parametric representation of dissolution-rate curves by the RRSBW distribution. *Pharm.Ind.*, 88: 472-477, 1976.
- 75- LEHMANN, K.: Acrylic resin coatings for drugs. *Drugs Made Germ.* 11: 34-41, 1968.
- 76- LEHMANN, K., DREHER, D.: Permeable acrylic resin coatings for the manufacture of depotpreparations of drugs. *Drugs Made Germ.*, 12: 59-71, 1969.
- 77- LEHMANN, K.: Acrylic resin coatings for the manufacture of depot Preparations of drugs. *Drugs Made Germ.* 12: 115-118, 1969.
- 78- LEVY, M.C., RAMBOURG, P., LEVY, J., POTRON, G.: Microencapsulation IV: Cross-Linked hemoglobin microcapsules.

- 79- LIN, S.Y.: Effect of excipients on tablet properties and dissolution behavior of theophylline-tableted microcapsules under different compression forces. J.Pharm. Sci., 77: 229-232, 1988.
- 80- LIST, P.H.: Arzneiformenlehre: 4. Auflage, Stuttgart Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mb , pp.42, 1985.
- 81- LUZZI, A.L.: Microencapsulation. J.Pharm. Sci. 59: 1367-1376, 1970.
- 82- LUZZI, A.L., GERRAUGHTY, R.V.: Effects of selected variables on the extractability of oils from coacervate capsules. J.Pharm.Sci., 53: 429-431, 1964.
- 83- LUZZI, L.A., ZOGLIO, M.A., MAULDING, H.V., Preparation and evaluation of the prolonged release properties of nylon microcapsules. J.Pharm. Sci., 59: 338-341, 1970.
- 84- MADAN, P.L., SHANBHAG, S.R.: Cellulose Acetate phthalate microcapsules: Method of preparation. J.Pharm. Pharmacol 30: 65-67, 1978.
- 85- MADAN, P.L., LUZZI, L.A., PRICE.: Factors influencing, microencapsulation of a waxy solid by complex coacervation. J.Pharm.Sci., 61:1586-1588, 1972.
- 86- MADAN, P.L., LUZZI, L.A., PRICE, J.C.: Microencapsulation of a waxy solid: wall thickness and surface appearance studies. J.Pharm. Sci., 63: 280-284, 1974.
- 87- MADAN, P.L., MADAN, D.K., PRICE, J.C.: Clofibrate microcapsules: preparation and release rate studies. J.Pharm.Sci., 65: 1476-1479, 1976.
- 88- MARTINEZ, T.T., MCNEILL, J.H.: Acetaminophen: A Review. Can. J.Pharm. Sci., 6: 222-224, 1974.
- 89- MATTOK, G.L., McGILVERAY, I.J., COOK, D.: Acetaminophen I. A Protocol for the comparison of physiological availabilities of ten different dosage forms. Can. J.Pharm. Sci., 6: 35-38, 1971.
- 90- McGINITY, J.W., COMBS, A.B., MARTIN, A.N.: Improved method for microencapsulation of soluble pharmaceuticals. J.Pharm.Sci., 64:889-890, 1975.
- 91- Meggle Produkt Description, 70-030, 1983.
- 92- MERKLE, H.P. SPEISER, P.: Preparation and in vitro evaluation of cellulose acetate phthalate coacervate microcapsules. J.Pharm.Sci., 62: 1444-1448, 1973.

- 93- MOFFAT, A.C. (Ed): Clarke's Isolation and Identification of Drugs. 2nd ed., London, The Pharmaceutical Press, pp. 849-850, 1986.
- 94- NESBITT, R.U., GOODHART, F.W., GORDON, R.H.: Evaluation of polyvinyl acetate phthalate as an enteric coating material. Int.J.pharm., 26: 225-226, 1985.
- 95- NIXON, J.R.: Microencapsulation. New-York and Basel, Marcel Dekker Inc. pp. 77-109, 1976.
- 96- NIXON, J.R.: In vitro and in vivo release of microencapsulated clolorothiazide. J.Pharm.Sci., 70: 376-378, 1981.
- 97- NIXON, J.R., HASSAN, MUNA.: The effect of tableting on the dissolution behaviour of thiabendazole microcapsules. J.Pharm.Pharmacol., 32: 857-859, 1980.
- 98- NIXON, J.R., HARRIS, M.S.: Flow characteristics of microcapsules. Acta Pharm. Tech., 29: 41-44, 1983.
- 99- ÖNER, L., YALABIK-KAŞ, S., GAVE, G., HINCAL, A.A.: Microencapsulation and in vitro dissolution kinetics of dihydralazine sulphate. Labo-Pharma-Probl.Tech., 32: 690-693, 1984.
- 100-PAL, P.R., PAL, T.K.: Study of apparent diffusion coefficient for zero-order release kinetics of sulphamethoxazole in gelatin-acacia microcapsules. Acta Pharm. Technol., 34: 204-207, 1988.
- 101-PALLACE, T.W., CAPOZZI, J.T., SHANGRAW, R.F.: Performance of pharmaceutical filler-binders as related to methods of powder characterization. Pharmaceutical Technology, 1983.
- 102-PİŞKİN, E.: Mikrokapsüller ve Mikroküreler.: GÜRSOY, A., PİŞKİN, E., DORTUNÇ, B., PEPPAS, N.A.: Kontrollü İlaç Serbestleştirilen sistemler. İstanbul, Tekno Grafik ve Ada ofset 1989.
- 103-PORLI, S., KOWARSKI, C.R., FELO, K.M., GRIM, W.M.: Recent advances in microencapsulation technology and equipment. Drug Dev. Ind.Pharm., 14: 353-376, 1988.
- 104-Problem solver and reference manual presented to the pharmaceutical industry, FMC Corporation Litha in USA, 1977.

- 105- RAK, J., CHALABALA, M.: Studies on drug microforms I. Preparation of paracetamol dosage form from ethylcellulose microcapsules. Farm. obzor, 9: 385-394, 1980.
- 106- RAK, J., CHALABALA, M., WALTERS, V.: The in vitro dissolution of paracetamol from ethylcellulose microcapsules. Acta Fac. Pharm. Univ. Comenianae Pharmaceuticae Tom. XXXV. 7-21, 1980.
- 107- RAMBOURG, P., LEVY, J., LEVY, M.C.: Microencapsulation III.: preparation of invertase microcapsules. J.pharm.Sci., 71: 753-758, 1982.
- 108- Remington's Pharmaceutical Sciences. 17th ed., Easton, Mack Publishing Co. pp 653-665, 1111, 1985.
- 109- Rhöm pharma: Eudragit RL and RS Application in the Production of Pharmaceutical Preparations, GmbH, Weiterstadt.
- 110- ROTHE, W., SCHELLHORN, J.: Propasal for a pharmacopoeial method for testing of the dissolution rate of active ingredients, Drugs Made Germ. 20: 81-128, 1977.
- 111- ROTHGANG, G.: The Technic of application of eudragit lacquers. Drugs Made Germ. 11: 117-120, 1968.
- 112- SALIB, N.N.: A review of microencapsulation. Pharm. Ind. 39:506-512, 1977.
- 113- SALIB, N.S., EL-MENSHAWY, M.E., ISMAIL, A.A.: Preparation and in vitro evaluation of potentially long-acting cellulose acetate microcapsules. Pharm. Ind., 39: 1278-1280, 1977.
- 114- SCHWARTZ, J.B., SIMONELLI, P.A., HIGUCHI, W.I.: Drug release from wax matrices I. analysis of data with first order kinetics and with the diffusion-controlled model. J.pharm.Sci., 57: 274-277, 1968.
- 115- SENJKOVIĆ, R., JALSENJAK, I.: Surface topography of microcapsules and the drug release. J.Pharm. Pharmacol. 33: 665-666, 1981.
- 116- SHANGRAW, R.F., WALKLING, W.D.: Effect of vehicle dielectric properties on rectal absorption of acetaminophen. J.Pharm.Sci., 60: 600-602, 1971.

- 117- SHETH, B.B., BANDOLIN, F.J., SHANGRAW, R.F.: Compressed Tablets. In: LIEBERMAN, A., LACHMAN, L., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets vol. I.
- 118- SIDDIQUI, O., TAYLOR H., Physical factors effecting microencapsulation by simple coaservation of gelatin. J.Pharm.Pharmacol., 35: 70-73,1983.
- 119- SI-NANG, L., CARLIER, P.F., DELORT, P., GAZZOLA, J., LAFONT, D.: Determination of coating thickness of microcapsules and influence upon diffusion. J.Pharm.Sci., 62: 452-455, 1973.
- 120- SÜMBÜLOĞLU, K., Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik. 1. baskı, Ankara, Matis Yayınları, 1978.
- 121- TAKENAKA, H., KAWASHIMA, Y., LIN, S.Y.: The effect of wall thickness and amount of hardening agent on the release characteristics of sulfamethoxazole microcapsules prepared by gelatin-acacia complex coacervation. Chem.Pharm. Bull., 27: 3054-3060, 1979.
- 122- TAKENAKA,H., KAWASHIMA, Y., LIN, S.Y.: Preparation of enteric-coated microcapsules for tableting by spraydrying technique and in vitro simulation of drug release from the tablet in GI tract. J.Pharm.Sci., 69: 1388-1392, 1980.
- 123- The Extra pharmacopoeia Martindale. 28th ed., London, The pharmaceutical Press, pp. 268-271, 1982.
- 124- The Extra pharmacopoeia Martindale. 29th ed., London, The Pharmaceutical Press, pp. 32-34, 1989.
- 125- The Merck Index. 10th ed., Rahway N.I. USA, Merck and Co. Inc., 1983.
- 126- The United States Pharmacopeia XXI (USP XXI) Easton, Mack Publishing Co., pp. 11-14, 1985.
- 127- The United States Pharmacopeia DI (USP DI). 8th Ed., Easton, Mack Publishing Co., Volume IA, pp 1-6, 1988.
- 128- Türk Farmakopesi 1974 (T.F. 1974), İstanbul, Milli Eğitim Basimevi, s. 487, 1974.
- 129- WALKENBURG, I.W.V.: Microcapsule Processing and Technology. New-York and Basel, Marcel Dekker Inc. pp. 1-17,27,59-96, 141, 1979.

- 130- VAUGHAN, J.B.: Colorimetric Determinations of Acetaminophen. J.pharm. Sci., 58: 469-470, 1969.
- 131- VOELLMY, C., SPEISER, P., SOLIVAN, M.: Microencapsulation of phenobarbital by spray polycondensation. J.Pharm. Sci., 66: 631-633, 1977.
- 132- WAGNER, J.G.: Biopharmaceutics: Absorption aspects.J. Pharm. Sci., 50: 359-387, 1961.
- 133- WAGNER, J.G.: Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules. J.Pharm. Sci., 58: 1253-1257, 1969.
- 134- WAGNER, J.G.: Biopharmaceutics 18-Rate of dissolution Part III. Methods of measuring and interpreting in vitro rates. Drug. Intell. Clin. Pharm., 4: 77-82, 1970.
- 135- WELLING, P.G., DOBRINSKA, M.R.: Dosing considerations and Bioavailability Assessment of controlled Drug Delivery systems. In: ROBINSON, J.R., LEE, V.H.L.: Controlled Drug Delivery. New-York and Basel, Marcel Dekker, Inc., 1987.
- 136- WILDING, I.R., MELIA, C.D., PALIN, K.J., KHAN, K.A., HANSRAI, B.R.: A Sensitive Colorimetric Assay Method for Eudragit RS in Sustained Release Dosage Forms. J.Pharm. Pharmacology, 39:46P, 1987.
- 137- WURSTER, D.E., TAYLOR, P.W.: Dissolution rates. J.pharm. Sci., 54: 169-175, 1965.
- 138- YALABIK, H., KAŞ, S.: Microencapsulation and in vitro dissolution of oxazepam from ethyl cellulose microcapsules. Drug. Dev. Ind.Pharm. 9: 1047-1060, 1983.
- 139- YÜKSEL, A., BAYRIŞ, G.: Ekkar Gül (Bilgisayar Programı). A.Ü.Eczacılık Fakültesi Bilgisayar Merkezi, Ankara, 1988.
- 140- YÜKSEL, N.: Tiksokap ve Termokap Yöntemlerinden Yararlanarak Oksiprendol'ün Sert Jelatin Kapsüller İçinde Jel-Matris Şeklinin Hazırlanması. A.Ü.Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 1988.

ÖZGEÇMİŞ

1960 yılında Ankara'da doğdum. İlk, orta ve lise tahsilimi Ankara'da yaptım. 1983 yılında A.Ü. Eczacılık Fakültesinden mezun oldum. 1983-1984 tarihleri arasında dört ay süre ile S.S.Y.B. tarafından açılan gözlükçülük kursuna katıldım. 1985-1986 tarihleri arasında sekiz ay süreyle Biem bilgisayar Programcısı yetiştirme kursuna devam ettim. 1987 yılından itibaren Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisans öğrenimine başladım. Halen sözü edilen Fakültede Araştırma Görevlisi olarak çalışmalarımı sürdürmekteyim. Yabancı dilim İngilizce'dir.

Y. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi