

**FLURBİPROFEN'İN GASTRİK İRRİTASYONUNU AZALTMAK VE
ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜ ARTTIRMAK AMACIYLA YAĞSIZ SÜT TOZU
İLE KATI DİSPERSİYONLARININ HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ebru DERİCİ EKER

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
AĞUSTOS- 2017**

**FLURBİPROFEN'İN GASTRİK İRRİTASYONUNU AZALTMAK VE
ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜ ARTTIRMAK AMACIYLA YAĞSIZ SÜT TOZU
İLE KATI DİSPERSİYONLARININ HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ebru DERİCİ EKER

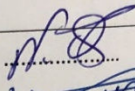
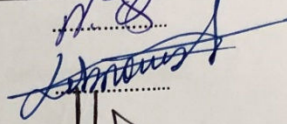
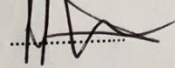
**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN
PROF. DR. NEFİSE ÖZLEN ŞAHİN**

**MERSİN
AĞUSTOS- 2017**

Ebru DERİCİ EKER tarafından Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN danışmanlığında hazırlanan "Flurbiprofen'in Gastrik İrritasyonunu Azaltmak ve Çözünürlüğünü Arttırmak Amacıyla Yağsız Süt Tozu İle Katı Dispersiyonlarının Hazırlanması ve Karakterizasyonu" başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 25 Ağustos 2017 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN	
Üye	Doç. Dr. Tadeusz LIBROWSKI	
Üye	Yrd. Doç. Dr. Selda DOĞAN ÇALHAN	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 06.11.2017 tarih ve 2017/411 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
 - Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
 - Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi
- beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written information and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

25 Ağustos 2017 / 25 August 2017

İmza / Signature

Ebru DERİCİ EKER

ÖZET

FLURBİPROFEN'İN GASTRİK İRRİTASYONUNU AZALTMAK VE ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜ ARTTIRMAK AMACIYLA YAĞSIZ SÜT TOZU İLE KATI DİSPERSİYONLARININ HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Flurbiprofen, glukokortikoid yapısında ve anti-enflamatuar aktiviteye sahip ve suda çözünürlüğü oldukça düşük olan bir ilaçtır. Bunun yanı sıra oral uygulamada gastrointestinal sistemde rahatsızlıklara neden olur. Etkin maddeler gastrointestinal kanalda çözündükten sonra absorbe olmaktadır. Etkin maddenin çözünme hızı absorpsiyon hızından çok yavaş ise bu maddelerin absorpsiyonu ve biyoyararlılığı çözünme hızının bir fonksiyonu olmakta ve maddenin biyoyararlanımını geliştirmek için çözünürlüklerinin artırılması yoluna gidilmektedir. Çalışmamızda son yıllarda etkin maddelerin çözünürlüklerini artırmada etkin olarak kullanılan katı dispersiyon hazırlama yöntemi kullanılmıştır. Taşıyıcı olarak içerdiği aminoasitler ve yüzey etkin özelliğe sahip protein molekülleri nedeniyle, suda çözünürlüğü az olan ilaç moleküllerinin çözünürlüklerini inklüzyon bileşiği yaparak arttıran süt tozu kullanılmıştır. Süt tozunun diğer bir önemli faydası da gastrik yan etkiyi önlemesidir. Çalışmamızın amacı, çözünürlük problemi olan flurbiprofenin çözünme hızını arttırmak ve gastrik yan etkilerini azaltmak için için oral yolla kullanılabilen katı dispersiyonlarını formüle etmektir. Bu amaçla, taşıyıcı olarak süt tozu kullanarak ve eritme yöntemi ile flurbiprofenin katı dispersiyon formülasyonları hazırlanmıştır. Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC), infrared (FT-IR) ve ultraviyole spektrofotometri analizleri ile öncelikle etkin maddenin fizikokimyasal analizleri yapılmıştır. Etkin madde miktar tayini için kullanılan yöntem valide edilmiştir. Daha sonra etkin maddenin çözünürlüğü saptanmıştır. Dezentegrasyon ve çözünme hız profilleri, piyasa preparatları ile kıyaslanarak analiz edilmiştir. Sonuç olarak, hazırladığımız katı dispersiyonların hedeflenen özelliklere ulaşıldığı saptanmıştır. Hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlardan tedavide kolaylık sağlayacak bazı preparat şekillerinin hazırlanabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Flurbiprofen, Katı Dispersiyon, Süt Tozu, Çözünürlük, Validasyon, Miktar Tayini

Danışman: Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN, Mersin Üniversitesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF FLURBIPROFEN OF SOLID DISPERSIONS WITH SKIMMED MILK TO REDUCE GASTRIC IRRITATION AND INCREASING SOLUBILITY

Flurbiprofen is a drug that has glucocorticoid structure and anti-inflammatory activity and is very low in water solubility. In addition, oral administration causes disturbances in the gastrointestinal tract. The active substances are absorbed after dissolving in the gastrointestinal tract. If the dissolution rate of the active substance is much slower than the rate of absorption, the absorbance and bioavailability of these substances is a function of the dissolution rate and the solubility of the substance is increased to improve its bioavailability. In our work, solid dispersion preparation method which is used effectively to increase the solubility of active substances has been used in recent years. Because of amino acids and protein molecules with surface active properties, skimmed milk which increases the solubility of drug molecules with low water solubility by inclusion compound is used. Another important benefit of skimmed milk is the prevention of gastric side effects. The aim of our study is to formulate solid dispersions that can be used orally to increase the dissolution rate of flurbiprofen, which is a solubility problem, and to reduce gastric side effects. For this purpose, solid dispersion formulations of flurbiprofen have been prepared by using skimmed milk as a carrier and by dissolving method. First, physicochemical analyzes of active substance were carried out by differential scanning calorimeter (DSC), infrared (FT-IR) and ultraviolet spectrophotometer analyzes. The method used to quantify the active substance is validated. Then the solubility of the active substance was determined. Disintegration and dissolution rate profiles were analyzed in comparison with market preparations. As a result, it was determined that the targeted properties of the solid dispersions we prepared were reached. From the solid dispersion formulations we have prepared, it is thought that some form of preparations may be prepared which will facilitate the treatment.

Keywords: Flurbiprofen, Solid Dispersion, Skimmed Milk, Solubility, Validation, Quantification

Advisor: Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN, Department of Pharmaceutical Technology, University of Mersin, Mersin.

TEŞEKKÜR

Tezim ve diğer çalışmalarım sırasında benden değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, her zaman desteği ile yanımda olan değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN'e, çalışmalarımın gerçekleştirilmesi için vermiş oldukları desteklerinden dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Selda DOĞAN ÇALHAN'a, etken maddenin temini konusundaki desteklerinden dolayı Drogsan firmasına, FTIR, UV, erime derecesi ve XRD çekimleri sırasında vermiş olduğu destek ve yardımlarından dolayı Uzm. F. Defne YALDIZ, Uzm. Tuncay İNCE ve Uzm. Dr. Serkan YALÇIN'a, DSC ve SEM çekimleri sırasında vermiş olduğu destek ve yardımlarından dolayı Uzm. Seher KURU ve Uzm. Selen ÇALIŞKANTÜRK'e, çalışmalarım süresince yardımları ve destekleri ile her zaman yanımda olan Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında görevli tüm çalışma arkadaşlarıma, bana her zaman güç ve huzur verip, anlayış, destek ve yardımlarını hayatımın her bölümünde olduğu gibi çalışmalarım süresince de benden esirgemeyen anneme ve her zaman yanımda olup, anlayışı, sonsuz sabrı ve koşulsuz desteği için değerli eşim ve çocuklarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. Flurbiprofen	3
2.1.1. Sentezi	3
2.1.2. Fiziksel Özellikleri	4
2.1.2.1. Erime Derecesi	4
2.1.2.2. Çözünürlük	4
2.1.2.3. Görünüm	4
2.1.2.4. Partisyon Katsayısı	5
2.1.2.5. Yarılanma Ömrü	5
2.1.2.6. Dağılım Hacmi	5
2.1.2.7. Klirensi	5
2.1.2.8. Vücuttaki Dispozisyonu	5
2.1.3. Teşhisi	5
2.1.3.1. FTIR ile Teşhis	5
2.1.3.2. UV Spektrofotometre ile Teşhis	6
2.1.3.3. NMR ile Teşhis	7
2.1.3.4. XRD ile Teşhis	7
2.1.4. Miktar Tayini	8
2.1.4.1. Titrimetrik Yöntem	8
2.1.4.2. Kolorimetrik Yöntem	8
2.1.4.3. Spektrofotometrik Yöntem	8
2.1.4.4. Kromatografik Yöntem	8
2.1.5. Farmakolojik Özellikleri	9
2.1.6. Farmakokinetik Özellikleri	10
2.1.7. Yan Etkileri	10
2.1.8. Farmasötik Preparat Şekilleri ve Dozajı	11
2.1.9. Stabilitesi	11
2.2. Süt Tozu	12
2.2.1. Eldesi	12
2.2.2. Özellikleri	13
2.2.3. Camsı Geçiş Sıcaklığı	14
2.2.4. Teşhisi	14
2.2.5. Süt Tozunun Kullanıldığı Alanlar	15
2.2.6. Stabilitesi	15
2.3. Çözünürlüğü Arttırmak İçin Kullanılan Yöntemler	15
2.4. Katı Dispersiyonlar	17
2.4.1. Katı Dispersiyonların Tipleri	18
2.4.1.1. Basit Ötektik Karışımlar	19
2.4.1.2. Katı Çözeltiler	19
2.4.1.2.1. Katı Çözeltilerin Karışabilirlik Derecesine Göre Sınıflandırılması	20

	Sayfa
2.4.1.2.1.1. Devamsız Katı Çözeltiler	20
2.4.1.2.1.2. Devamlı Katı Çözeltiler	20
2.4.1.2.2. Katı Çözeltilerin Kristal Yapılarına Göre Sınıflandırılması	20
2.4.1.2.2.1. Substitüsyonel Katı Çözeltiler	20
2.4.1.2.2.2. İnterstisiyel Katı Çözeltiler	20
2.4.1.3. Camsı Çözeltiler ve Camsı Süspansiyonlar	21
2.4.1.4. Kristal Bir Taşıyıcıda Etkin Maddenin Amorf Presipitatları	21
2.4.1.5. Karma Sistemler	21
2.4.2. Katı Dispersiyonları Hazırlama Yöntemleri	22
2.4.2.1. Ergitme Katılaştırma Yöntemi	22
2.4.2.2. Çözme Buharlaştırma Yöntemi	22
2.4.2.3. Her İki Yöntemin Karışımı	23
2.4.2.4. Diğer Yöntemler	23
2.4.3. Katı Dispersiyonları Hazırlamada Kullanılan Maddeler	24
2.4.3.1. Etken Maddeler	24
2.4.3.2. Taşıyıcılar	24
2.4.3.3. Çözücüler	25
2.4.4. Katı Dispersiyonların Avantajları	25
2.4.5. Katı Dispersiyonların Dezavantajları	27
2.4.6. Katı Dispersiyonları İnceleme Yöntemleri	27
2.4.7. Katı Dispersiyonların Veriliş Yolları	28
3. MATERYAL ve YÖNTEM	30
3.1. Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Cihazlar	30
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	30
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	30
3.1.3. Kullanılan Tampon Çözeltiler	31
3.2. Flurbiprofen Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler	31
3.2.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu	31
3.2.2. Infrared (IR) Spektrumu	31
3.2.3. Erime Derecesi Tayini	32
3.2.4. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi	32
3.2.5. X-Işını Kırınımı Analizi	32
3.2.6. Mikroskopik Çalışmalar	32
3.2.7. Ultraviyole Spektroskopisi ile Standart Eğrisinin Çizimi	32
3.2.7.1. Ultraviyole Spektroskopisi ile pH 1.2 Fosfat Tamponundaki Standart Eğrinin Çizimi	33
3.2.7.2. Ultraviyole Spektroskopisi ile pH 6.8 Fosfat Tamponundaki Standart Eğrinin Çizimi	33
3.2.8. Analitik Yöntem Validasyonu	33
3.2.8.1. Doğrusallık	33
3.2.8.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik	34
3.2.8.3. Kesinlik	34
3.2.8.4. Gözlenebilirlik Sınırı (Limit of Detection - LOD) ve Alt Tayin Sınırı (Limit of Quantification - LOQ)	34
3.3. Katı Dispersiyonlar Üzerine Yapılan Çalışmalar	35
3.3.1. Katı Dispersiyonların Hazırlanması	35
3.3.2. Katı Dispersiyonların Infrared (IR) Spektrumu	35
3.3.3. Katı Dispersiyonların Erime Derecesi Tayini	36
3.3.4. Katı Dispersiyonların Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi	36
3.3.5. Katı Dispersiyonların X-Işını Kırınımı Analizi	36
3.3.6. Katı Dispersiyonlarda Yapılan Mikroskopik Çalışmalar	36
3.4. Fiziksel Karışım Üzerine Yapılan Çalışmalar	36
3.4.1. Fiziksel Karışımın Hazırlanması	36

	Sayfa
3.4.2. Fiziksel Karışımın Infrared (IR) Spektrumu	37
3.4.3. Fiziksel Karışımın Erime Derecesi Tayini	37
3.4.4. Fiziksel Karışımın Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi	37
3.4.5. Fiziksel Karışımın X-Işını Kırınımı Analizi	37
3.4.6. Fiziksel Karışımında Yapılan Mikroskobik Çalışmalar	37
3.5. Elek Analizi	37
3.6. Miktar Tayini	38
3.7. Çözünürlük Çalışmaları	38
3.8. Disolüsyon Çalışmaları	39
3.9. Dezentegrasyon Çalışmaları	39
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	40
4.1. Flurbiprofen Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemelere Ait Bulgular	40
4.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumuna Ait Bulgular	40
4.1.2. Infrared (IR) Spektrumuna Ait Bulgular	40
4.1.3. Erime Derecesi Tayinine Ait Bulgular	41
4.1.4. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizine Ait Bulgular	41
4.1.5. X-Işını Kırınımı Analizine Ait Bulgular	42
4.1.6. Mikroskobik Çalışmalara Ait Bulgular	43
4.1.7. Ultraviyole Spektroskopisi ile Standart Eğrisinin Çizimine Ait Bulgular	44
4.1.7.1. Ultraviyole Spektroskopisi ile pH 1.2 Fosfat Tamponundaki Standart Eğrinin Çizimine Ait Bulgular	44
4.1.7.2. Ultraviyole Spektroskopisi ile pH 6.8 Fosfat Tamponundaki Standart Eğrinin Çizimine Ait Bulgular	44
4.1.8. Analitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular	45
4.1.8.1. Doğrusallık	45
4.1.8.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik	45
4.1.8.3. Kesinlik	47
4.1.8.4. Gözlenebilirlik Sınırı (Limit of Detection - LOD) ve Alt Tayin Sınırı (Limit of Quantification - LOQ)	48
4.2. Katı Dispersiyonlar Üzerine Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	49
4.2.1. Infrared (IR) Spektrumuna Ait Bulgular	49
4.2.2. Erime Derecesi Tayinine Ait Bulgular	50
4.2.3. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizine Ait Bulgular	50
4.2.4. X-Işını Kırınımı Analizine Ait Bulgular	51
4.2.5. Mikroskobik Çalışmalara Ait Bulgular	53
4.3. Fiziksel Karışım Üzerine Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular	55
4.3.1. Infrared (IR) Spektrumuna Ait Bulgular	55
4.3.2. Erime Derecesi Tayinine Ait Bulgular	55
4.3.3. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizine Ait Bulgular	55
4.3.4. X-Işını Kırınımı Analizine Ait Bulgular	56
4.3.5. Mikroskobik Çalışmalara Ait Bulgular	57
4.4. Elek Analizine Ait Bulgular	58
4.5. Miktar Tayinine Ait Bulgular	61
4.6. Çözünürlük Çalışmalarına Ait Bulgular	61
4.7. Disolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular	62
4.8. Dezentegrasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	63
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	71
KAYNAKLAR	72
ÖZGEÇMİŞ	78

TABLÖLER DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Farklı Tipte Süt Tozları ve İçerikleri	12
Tablo 2.2. Yağsız Süt Tozunun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri	13
Tablo 2.3. Süt Tozunun Mikrobiyolojik Özellikleri	14
Tablo 2.4. Katı Dispersiyonla Hazırlanan Piyasa Ürünleri	17
Tablo 4.1. Flurbiprofenin pH 1,2 suni mide vasatındaki doğruluk ve geri elde edilebilirlik bulguları	46
Tablo 4.2. Flurbiprofenin pH 6,8 fosfat tamponundaki doğruluk ve geri elde edilebilirlik bulguları	46
Tablo 4.3. Flurbiprofenin pH 1,2 suni mide vasatındaki gün içi ve günler arası kesinlik parametrelerine ait bulgular	47
Tablo 4.4. Flurbiprofenin pH 6,8 fosfat tamponundaki gün içi ve günler arası kesinlik parametrelerine ait bulgular	48
Tablo 4.5. Flurbiprofenin teşhis ve tayin alt sınırlarına ait bulgular	48
Tablo 4.6. SD1'e ait elek analizi bulguları	59
Tablo 4.7. SD2'ye ait elek analizi bulguları.	60
Tablo 4.8. Etkin madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların distile su ortamındaki çözünürlüğü	61
Tablo 4.9. Etkin madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların dağılma süreleri	63

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Flurbiprofen'in açık formülü	3
Şekil 2.2. Flurbiprofen Sentezi	4
Şekil 2.3. Flurbiprofen'in IR spektrumu	6
Şekil 2.4. Flurbiprofen'in etanoldeki UV spektrumu	6
Şekil 2.5. <i>rac</i> -flurbiprofen'in CDCl ₃ 'deki ¹ H NMR spektrumu	7
Şekil 2.6. Flurbiprofen'in XRD spektrumu	8
Şekil 2.7. Taze ve kristallenmiş süt tozunun DSC spektrumu	15
Şekil 2.8. Katı dispersiyonu hazırlanmış suda az çözünen etkin maddenin konvansiyonel tablet veya kapsüle kıyasla, biyoyararlılık artışının şematik olarak gösterilmesi.	18
Şekil 4.1. Flurbiprofenin pH 6,8 tamponundaki UV spektrumu	40
Şekil 4.2. Flurbiprofenin pH 1,2 tamponundaki UV spektrumu	40
Şekil 4.3. Flurbiprofenin FTIR spektrumu	41
Şekil 4.4. Flurbiprofenin DSC termogramı	42
Şekil 4.5. Flurbiprofenin XRD spektrumu	43
Şekil 4.6. Flurbiprofenin taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı	43
Şekil 4.7. Flurbiprofenin 248 nm dalga boyunda pH 1.2 suni mide vasatındaki standart eğrisi	44
Şekil 4.8. Flurbiprofenin 248 nm dalga boyunda pH 6.8 fosfat tamponundaki standart eğrisi	45
Şekil 4.9. Süt tozunun FTIR spektrumu	49
Şekil 4.10. SD1'in FTIR spektrumu	50
Şekil 4.11. SD2'nin FTIR spektrumu	50
Şekil 4.12. SD1'in DSC termogramı	51
Şekil 4.13. SD2'nin DSC termogramı	51
Şekil 4.14. Süt tozunun XRD spektrumu	52
Şekil 4.15. SD1'in XRD spektrumu	52
Şekil 4.16. SD2'nin XRD spektrumu	53
Şekil 4.17. Süt tozunun taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı	53
Şekil 4.18. SD1'in taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı	54
Şekil 4.19. SD2'nin taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı	54
Şekil 4.20. Fiziksel karışıma ait FTIR spektrumu	55
Şekil 4.21. Fiziksel karışıma ait DSC termogramı	56
Şekil 4.22. Fiziksel karışımın XRD spektrumu	57
Şekil 4.23. Fiziksel karışımın taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı	57
Şekil 4.24. SD1'e ait partikül dağılımı grafiği	58
Şekil 4.25. SD2'ye ait partikül dağılımı grafiği	58
Şekil 4.26. Etkin madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların distile su ortamındaki çözünürlük histogramları (n=3)	61
Şekil 4.27. pH 6.8 için etken madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonlara ait çözünme hız profilleri	62
Şekil 4.28. pH 1.2 için etken madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonlara ait çözünme hız profilleri	62

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
FB	Flurbiprofen
SD	Katı dispersiyon
INC	İnklüzyon
SM	Yağsız süt tozu
PM	Fiziksel karışım
XRD	X-Işını Kırınımı Yöntemi
DSC	Diferansiyel tarama kalorimetrisi
DTA	Diferansiyel termal analiz yöntemi
FTIR	Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre
SEM	Taramalı elektron mikroskobu
UV	Ultraviyole
NSAID	Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar
TS	Türk Standardı
LOD	Gözlenebilme (teşhis) sınırı
LOQ	Tayin alt sınırı
USP	Amerikan Farmakopesi

1. GİRİŞ

Flurbiprofen (FB), glukokortikoid yapısında ve anti-enflamatuar aktiviteye sahip bir ilaçtır [1,2]. Suda çözünürlüğü çok düşüktür ve oral uygulamada gastrointestinal sistemde rahatsızlıklara (bazı durumlarda peptik ülser) neden olur [1,2,3]. Suda çözünmeyen ilaçların emiliminde, hız belirleyici aşama, genellikle, bu maddelerin gastrointestinal sıvıda disolüsyon hızıdır. İlaçların sudaki çözünürlüğünü arttırmak için, ya yüzey aktif madde ilave edilir ya da suda çözünür tuzları oluşturulur. Disolüsyon ve emilim hızlarını arttırmak için ise, partikül büyüklüğü azaltılabilir veya maddenin ıslanabilirliği artırılabilir [4,5,6]. Partikül büyüklüğünün azaltılması, inklüzyonunun (INC) yani katı dispersiyonlarının (SD) hazırlanması ile mümkün olabilir. Katı dispersiyon oluşturmak için, çözme-eritme veya dondurarak kurutma metodu önerilmektedir. Anti-enflamatuar ilaçların neden olduğu gastrointestinal bozukluklar, amino asit tuzlarının ilavesi ile önlenabilir [7,8,9].

Etken maddeler gastrointestinal kanalda çözündükten sonra absorbe olmaktadır. Etken maddenin çözünme hızı absorpsiyon hızından çok yavaş ise bu maddelerin absorpsiyonu ve biyoyararlılığı çözünme hızının bir fonksiyonu olmakta ve maddenin biyoyararlanımını geliştirmek için çözünürlüklerinin artırılması yoluna gidilmektedir [10,11].

Etken maddelerin çözünürlüklerini artırmada kullanılan katı dispersiyon hazırlama yöntemi ilk olarak 1961 yılında Sekiguchi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [12]. Katı dispersiyonlarda çözünmeyi arttırmada ıslanma, polimorfik şekiller, partikül büyüklüğü ve aglomerasyonun azalması, yüksek enerjili durumun oluşumu, amorf şekle dönüşüm ve mikro çevrede çözünür kompleks oluşumu gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir [12,13].

Katı dispersiyon hazırlamada polimerler, yüzey aktif maddeler, poliasitler ve son yıllarda siklodekstrinler, polivinilprolidon, ve fosfolipidler yaygın olarak kullanılmaktadır [14,15]. Bu amaçla kullanılan taşıyıcılardan biri de süt tozudur [16,17]. Süt tozu içerdiği amino asitler ve yüzey etkin özelliğe sahip protein molekülleri nedeniyle, suda çözünürlüğü az olan ilaç moleküllerinin çözünürlüklerini inklüzyon bileşiği yaparak arttırmaktadır [16,17]. Süt tozunun diğer bir önemli faydası da gastrik yan etkiyi önlemesidir. Böylece, hem nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların gastrik yan etkileri önlenmiş olmakta hem de biyoyararlanımları arttırılmaktadır. Maliyeti düşük bir hammadde ve yöntemin kullanılması da endüstriyel açıdan avantaj teşkil etmektedir [16-19]. Şahin ve ark., indometazin, ketoprofen, prednisolon, ibuprofen gibi nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların süt tozu ile katı dispersiyonlarını hazırlayarak ilacın biyoyararlanımının arttırılabildiğini; yapılan *invivo* çalışmalar ilaç molekülünün etkinliğinin katı dispersiyon hazırlama işlemi sırasında olumsuz etkilenmediğini, hatta, anti-enflamatuar etki de artış olduğunu göstermiştir [17-19].

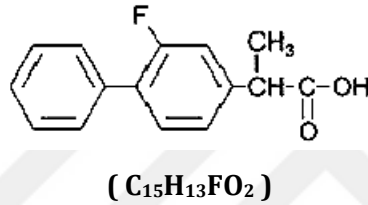
Bu çalışmada, flurbiprofenin biyoyararlanımını arttırmakve gastrik irritasyonunu azaltmak için için, yağsız süt tozu (SM) ile fiziksel karışım (PM) ve katı dispersiyonlarının (SD)hazırlanması ve spektrofotometrik miktar yönteminin geçerliliğinin kanıtlanması için USP XXXVI esas alınarak [18] analitik yöntem validasyonu çalışmaları yapılacaktır. Daha sonra X-ışını difraktometresi, DSC, FTIR, SEM ile karakterizasyonu amaçlanmaktadır. Elek testi, dezentegrasyon ve çözünme hız profilleri, piyasa preparatları ile kıyaslanarak analiz edilecek ve hazırladığımız formülasyonun beklenen hedeflere uygunluğu ölçülecektir. Böylece, oral uygulanacak FB içeren dozaj şekillerinin gastrik yan etkilerini azaltırken, biyoyararlanımını da artacağı beklenmektedir.



2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Flurbiprofen

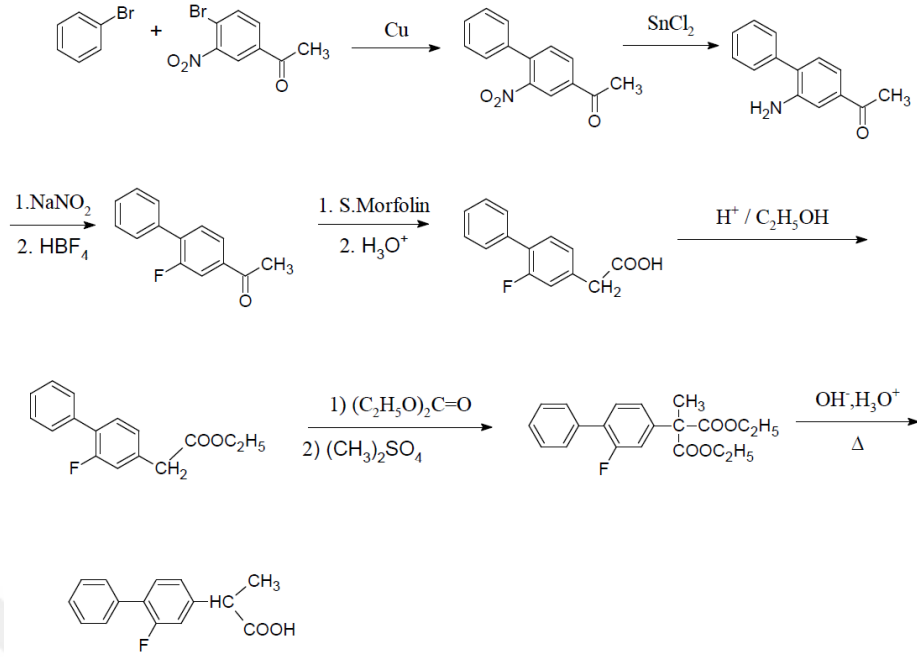
Bu çalışmada etken madde olarak seçilen flurbiprofen, ülkemizde çok fazla kullanılan olan Majezik ilacının etken maddesidir. Farklı ülkelerde farklı isimlerle (Flurwood, Froben, Ansaid, Maxaljin ve Ocufen gibi) piyasada bulunmaktadır. Flurbiprofen'in R ve S olmak üzere iki stereo-izomerik formu vardır. S enantiomeri sikloosjenaz sistemini inhibe ederek farmalojik olarak aktiftir. Oysa R enantiomeri sadece biyolojik olarak aktif olmayıp ayrıca gastrointestinal toksit ve kiral inversiyon olarak negatif etkileri de vardır. Buna rağmen bir rasemik karışımı olarak piyasada satılmaktadır. Flurbiprofenin ((±)- 2- (2-florobifenil-4-il) propiyonik asit) açık formülü Şekil 2.1'de gösterilmiştir [1-3].



Şekil 2.1. Flurbiprofen'in açık formülü [1-3].

2.1.1. Sentezi

Flurbiprofen sentezinde ilk olarak; 4-bromo-3-nitroasetofenondan hareketle elde edilen ürünün Willgerodt-Kindler reaksiyonu ve sonrasında esterleşme reaksiyonu ile etil 2-fluoro-4-bifenilasetat oluşur. Sonra dietil karbonat ve sodyum etoksit ile reaksiyon devam ettirilirken, dimetilsülfatla metilasyon sonucu bir malonat ürünü elde edilir. Bunun da dekarboksilasyonu ile flurbiprofen oluşur [20] .



Şekil 2.2. Flurbiprofen Sentezi [20].

2.1.2. Fiziksel Özellikleri

Flurbiprofen iki hekzagonal halkave bir propiyonik asit içermekte olup moleküler formülü $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{FO}_2$ 'dir. Ayrıca molekül ağırlığı 244.264g/mol'dür [1,20].

2.1.2.1. Erime Derecesi

Erime derecesi 110-117 °C arasındadır [1,20].

2.1.2.2. Çözünürlük

Pratik olarak suda çözünmez; birçok organik çözücünde alkol, aseton, kloroform, eter ve metil alkolde çözünür; asetonitrilde çözünür; alkali hidroksitleri ve karbonatlarının sulu çözeltilerinde çözünür [1,20].

2.1.2.3. Görünüm

Beyaz veya beyaza yakın renkte kristalize bir tozdur [1,20].

2.1.2.4. Partisyon Katsayısı

$\log P$ (octanol/su) 4.2'dir [1,20].

2.1.2.5. Yarılanma Ömrü

Plazma yarı ömrü 2–6 saat (ortalama 3.5 saat) arasındadır [1,20].

2.1.2.6. Dağılım Hacmi

Yaklaşık olarak 0.1L/kg'dır [1,20].

2.1.2.7. Klirensi

Plazma klirensi yaklaşık 0.3mL/min/kg'dır [1,20].

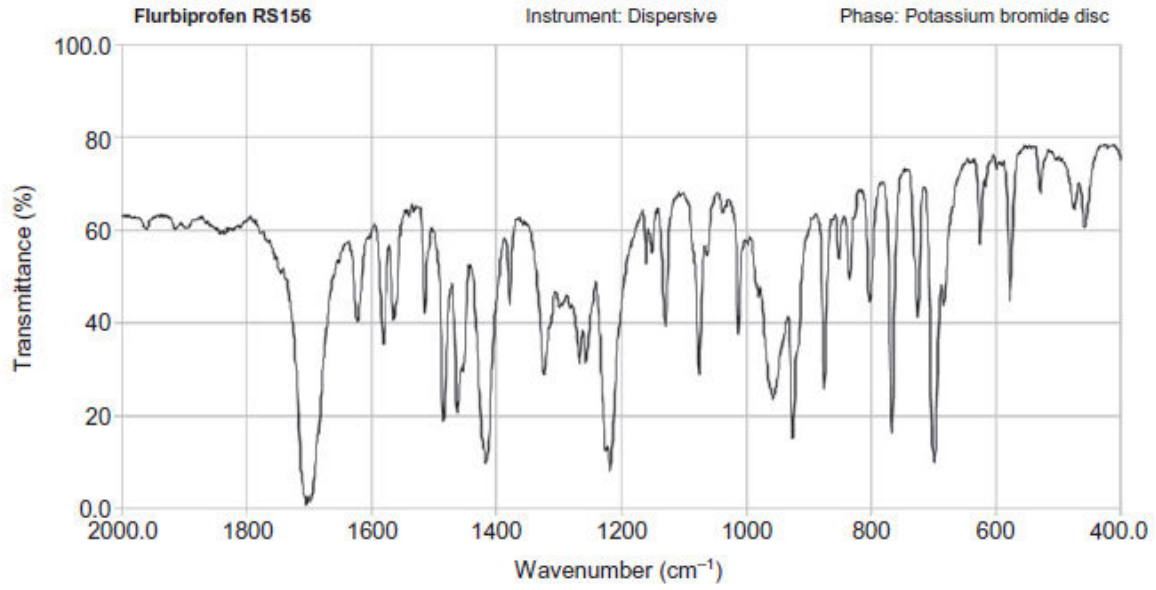
2.1.2.8. Vücuttaki Dispozisyonu

Oral uygulamayı takiben kolaylıkla absorbe olur, dozun yaklaşık %95'i 24 saat içinde idrarla atılır. Dozun yaklaşık %25'ini oluşturan 4'-hidroksi,3',4'-dihidroksi ve 4'-metoksi metabolitleri ise değişmeden atılır [1,20].

2.1.3. Teşhisi

2.1.3.1. FTIR ile Teşhis

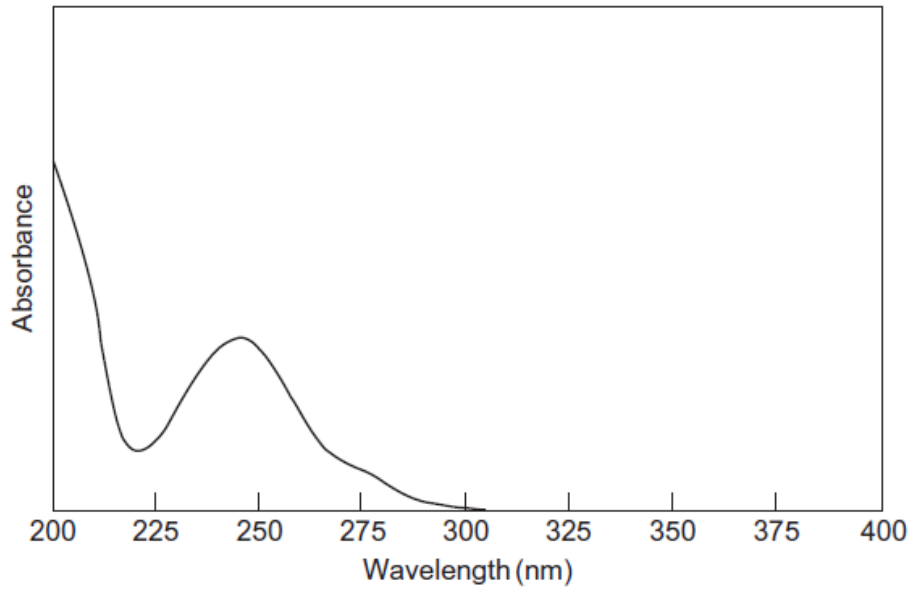
Flurbiprofenin potasyum bromür disk ile çekilmiş IR spektrumu şekil 2.3.'de gösterilmiştir. Ana piklere ait dalga numaraları 1710, 1505, 1596, 1220, 743, 1230cm⁻¹ dir [21-24].



Şekil 2.3. Flurbiprofen'in IR spektrumu [21-24].

2.1.3.2. UV Spektrofotometre ile Teşhis

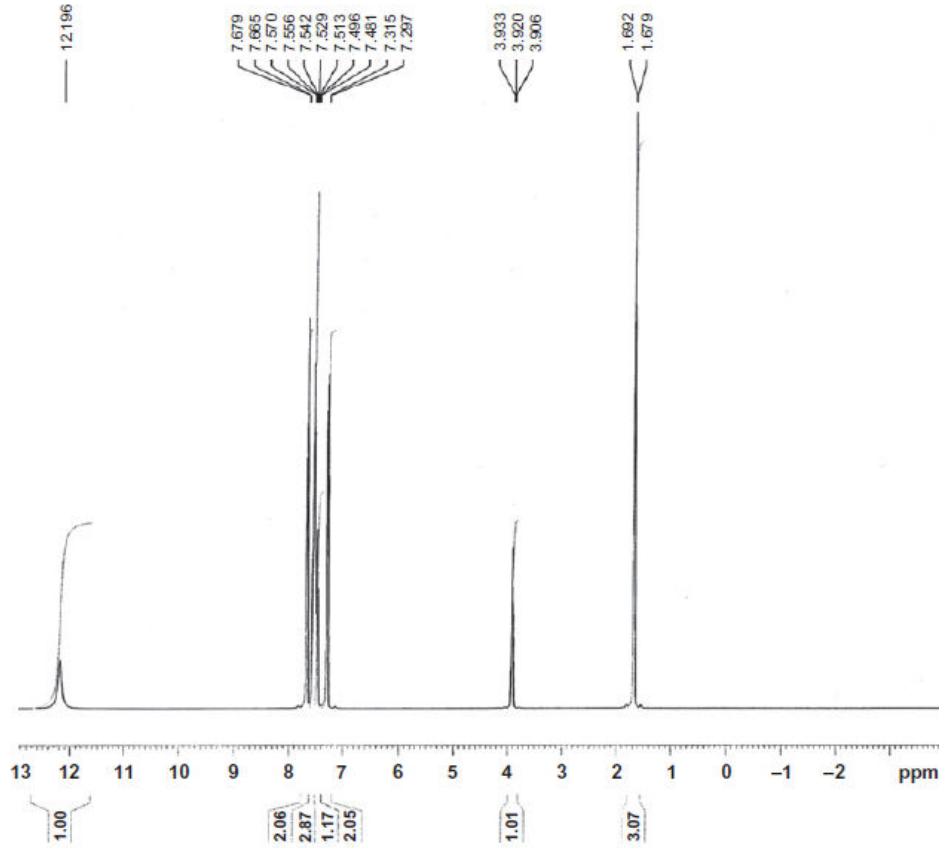
Sulu asit içinde flurbiprofenin UV spektrumu, UV/VIS spektrofotometre kullanılarak 200-400 nm arasında taranmıştır. Flurbiprofen maksimum absorpsiyonu 247 nm'de göstermektedir (Şekil 2.4) [21-25].



Şekil 2.4. Flurbiprofen'in etanoldeki UV spektrumu [21-25].

2.1.3.3. NMR ile Teşhis

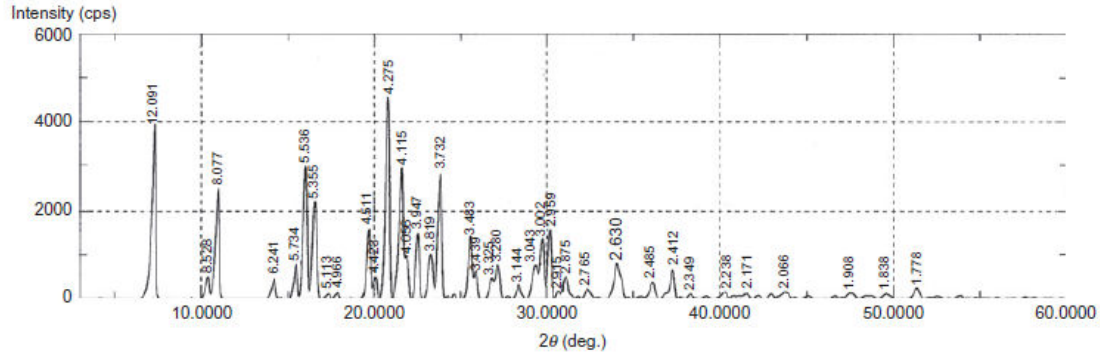
Flurbiprofen'in ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ^1H , ^{13}C NMR ^{19}F için tetrametilsilan sinyale göre milyon başına ifade edilmekte ve kimyasal kaymalar Şekil 2.5.'de gösterilmektedir [1,20,25].



Şekil 2.5. *rac*-flurbiprofen'in CDCl_3 'deki ^1H NMR spektrumu [1,20,25].

2.1.3.4. XRD ile Teşhis

Flurbiprofen'in XRD analizi sonucunda, bir kristal ürünün difraktografik profilini göstermektedir (Şekil 2.6.) [21-26].



Şekil 2.6. Flurbiprofen'in XRD spektrumu [21-26].

2.1.4. Miktar Tayini

2.1.4.1. Titrimetrik Yöntem

Flurbiprofen alkol içinde çözülerek fenolftalein indikatörü eşliğinde 0.1 M sodyum hidroksit ile titre edilerek dönüm noktası tayin edilmekte ve sitokiyometrik faktörden yararlanılarak flurbiprofenin miktar tayini yapılmaktadır [21-27].

2.1.4.2. Kolorimetrik Yöntem

Kolorimetrik analiz renk reaktifi yardımı ile bir çözelti içinde bir kimyasal element ya da bileşiğin konsantrasyonunun belirlenmesi için kullanılan bir yöntemdir. Hem organik bileşikler, inorganik bileşikler için uygulanabilir. Flurbiprofenin miktar tayini bu yöntemle yapılmaktadır [21-27].

2.1.4.3. Spektrofotometrik Yöntem

Spektroskopik yöntemler; atomik ve moleküler spektroskopiye dayanan geniş bir analitik yöntemler grubudur. İnorganik ve organik bileşiklerin kalitatif ve kantitatif analizlerinde spektroskopik yöntemler sıklıkla kullanılmaktadır [21-28].

2.1.4.4. Kromatografik Yöntem

Kromatografi, karışımlarda bulunan birbirine yakın özellik gösteren bileşenlerin ayrılmasında, tanınmasında ve tayininde yaygın olarak kullanılan birçok farklı yöntemi içeren

bir analitik yöntemler topluluğudur. Flurbiprofenetkin maddesinin tayininde kromatografik yöntemler yaygın olarak kullanılmaktadır [21-29].

2.1.5. Farmakolojik Özellikleri

Flurbiprofen, Ankilozan spondilit, osteoartrit, romatoid artrit gibi iskelet-kas sistemi hastalıklarında; incinme, burkulma gibi yumuşak doku zedelenmelerinde; postoperatif ağrılarda; dismenore ve migren ağrılarını azaltmak amacıyla kullanılmaktadır [27,30-31].

Flurbiprofen analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik etki gösterir. Antienflamatuvar etkilerinin görülebilmesi için analjezik etkisi için kullanılan dozlardan daha yüksek dozlarda verilmesi gerekir. Antienflamatuvar etkisi siklooksijenaz enzimini inhibe etmesine bağlıdır. Böylece periferde enflamasyondan sorumlu tutulan prostaglandin sentezini inhibe eder. Siklooksijenaz enzimini irreversibl olarak inhibe eden aspirin'den farklı olarak flurbiprofen ve diğer nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) siklooksijenaz enzimini reversibl yani geri dönüşümlü olarak inhibe ederler. Flurbiprofen aynı zamanda lökositlerin migrasyonunu da inhibe eder. Böylece polimorfonükleer lökositlerin enflamasyon yerine gitmelerine engel olur. Diğer NSAID'ler gibi flurbiprofen de trombositlerde bulunan ve güçlü agregasyon yapan tromboksan A2 yapımını engeller. Sonuçta trombosit agregasyonunu geçici olarak inhibe eder ve bazen kanama zamanını uzatır. In vitro trombin ve kollajene karşı trombosit cevabını inhibe eder; adenosin difosfat veya adrenalin'in yaptığı trombosit agregasyonunun ikinci fazında inhibisyona neden olur [27-31,33].

Flurbiprofen, sağlıklı deneklerde renal fonksiyon üzerinde çok az etkilidir, bununla birlikte flurbiprofen ve diğer NSAID'lar konjestif kalp yetmezliği, asitle birlikte olan hepatik siroz, kronik böbrek yetmezliği veya hipovolemisi olan hastalarda renal kan akımını ve glomerüler filtrasyon hızını düşürürler. Çünkü bu gibi hastalarda renal perfüzyon, vazodilatör prostaglandinlere sağlıklı bireylere göre daha fazla bağımlıdır. NSAID'lar böbreklerdeki hemodinamik etkilerine ek olarak vücutta su ve tuz tutulumunu da arttırabilirler. Bunun nedeni prostaglandinlerin yaptığı klorür reabsorbsiyonu ve antidiüretik hormon etkinliğindeki inhibisyonu azaltmalarıdır [27,31,33].

NSAID'lar gastrik prostaglandinlerin, özellikle gastrik mukozada sitoprotektif etki gösteren prostasiklin (PGI_2) ve PGE_2 'nin sentezini inhibe ederler. Prostasiklin ve PGE_2 mide mukozasında kan akımını arttırarak ve bağırsaklarda sitoprotektif mukus salgılanmasını arttırıcı etki yaparak asit salgılanmasını inhibe ederler. Böylece flurbiprofen ve diğer NSAID'lar gastrik prostaglandinlerin sentezini inhibe etmelerine bağlı olarak gastrik veya intestinal ülserlerin ortaya çıkmasına neden olabilirler [27,31,33].

2.1.6. Farmakokinetik Özellikleri

Flurbiprofen oral ve göze topikal olarak uygulanır. Oral yoldan verilmeye özel tabletleri vardır. Oral yoldan alındığında hızlı ve tama yakın absorbe olur. Doruk plazma konsantrasyonlarına, alınmasından yaklaşık 1,5 saat sonra (0,5-4 saat arası) ulaşır [34,35]. Besinlerle birlikte verilmesi absorpsiyon hızını etkiler fakat absorpsiyon kapsamını değiştirmez. İnsanlara oral olarak verildiğinde bir dağılım göstermez, hayvanlarda ise çoğu dokulara dağılır fakat santral sinir sistemine minimal düzeyde geçer. Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 99'dur [34-36]. Flurbiprofen'in albumin üzerindeki bağlanma yeri varfarin, sülfonamidler veya fenitoin'inkinden farklıdır. Flurbiprofen eritrositlere de bağlanabilir. Olasılıkla başta karaciğer olmak üzere yoğun bir şekilde metabolize edilir. Metabolitlerinden üç tanesi ana metabolit, geri kalanları ise minör metabolitler şeklindedir. Ana metabolitlerinden ikisi hidroksilasyon, üçüncüsü ise hidroksilasyon ve metilasyonla meydana gelir. Ana metaboliti 4'-hidroksiflurbiprofen zayıf prostaglandin inhibitörü olarak aktivite gösterir. Flurbiprofen oral yoldan tek doz halinde verildiğinde verilen dozun % 95 kadarı 24 saat içinde idrarla atılıma uğrar. İdrarda % 20-25 değişmemiş ilaç, % 40-45 4'-hidroksi flurbiprofen, % 5 3',4'-dihidroksi flurbiprofen ve % 20-30 kadar da 3'-hidroksi-4'-metoksi flurbiprofen şeklinde bulunur. Ana ilaç ve metabolitleri idrarla esas olarak glukuronit sülfat konjugatları halinde atılırlar. Flurbiprofen'in eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5,7 saattir (3-9 saat arası) [34,38].

Flurbiprofen oftalmik çözeltisi halinde de bulunur. Göze topikal olarak uygulanmasını takiben oküler doku ve sıvılarda doruk düzeylere yaklaşık 0,5-1 saat içinde ulaşır. İnsanda göz dokusu ve sıvılarında dağılımı tam olarak karakterize edilememiştir [34,38].

2.1.7. Yan Etkileri

- **Bağışıklık sistemi hastalıkları:** anafilaktoid reaksiyonlar
- **Böbrek ve idrar hastalıkları:** dizüri, hematüri, intersitisyel nefrit, nefrotik sendrom, oligüri, poliüri, proteinüri, renal papiller nekroz
- **Deri ve derialtı doku hastalıkları:** alopesi, anjiyoödem, cilt kaşıntısı, diyaforez, ekimoz, ekfoliyatif dermatit, eritema multiforme, fotosensitivite, purpura, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker
- **Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:** enfeksiyon, larenjit, menenjit, sistit, vajinit
- **Gastrointestinal bozukluklar:** abdominal ağrı, ağrılı yutma, bulantı, disfaji, dispepsi, diyare, flatulans, gastrit, gastrointestinal kanama, gastrointestinal perforasyon, geğirme, glossit, hematemez, kolit, konstipasyon, kserostomi, kusma, melena, özofagus darlığı, özofagus ülseri, özofajit, pankreatit, peptik ülser, pirozis, stomatit

- **Genel bozukluklar ve uygulama yeri reaksiyonları:** asteni, ateş, malez, ödem
- **Göz bozuklukları:** bulanık görme, fotofobi, gözde yabancı madde hissi, hifema, konjonktivit, kornea opaklaşması, kseroftalmi, midriyazis, miyozis, oküler ağrı, oküler iritasyon, optik nörit, retina kanaması
- **Hepato-bilier hastalıklar:** hepatik enzim düzeylerinde yükselme, hepatik yetmezlik, hepatit, kolesistit, kolestaz, sarılık
- **Kan ve lenfatik sistem bozuklukları:** agranülositoz, anemi, aplastik anemi, eozinofili, hemolitik anemi, kanama zamanında uzama, lenfadenopati, lökopeni, pansitopeni, trombosit disfonksiyonu, trombositopeni
- **Kardiyak bozukluklar:** anjina, aritmilerde alevlenme, çarpıntı, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, sinüs taşikardisi
- **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik bozuklukları:** Miyasteni
- **Kulak ve iç kulak bozuklukları:** işitme kaybı, tinnitus, vertigo
- **Metabolizma ve beslenme bozuklukları:** anoreksi, hiperglisemi, hiperkalemi, hiperürisemi, hiponatremi, iştahta artma, kilo alma
- **Psikiyatrik bozukluklar:** anksiyete, depresyon, emosyonel değişkenlik, halüsinasyonlar, uykusuzluk
- **Sinir sistemi bozuklukları:** amnezi, aseptik menenjit, ataksi, baş ağrısı, baş dönmesi, hiperrefleksi, hipertoni, inme, koma, konfüzyon, nöbetler, paresteziler, parozmi, senkop, sersemlik hissi, tat alma duyusunda bozulma, tremor, üşüme ve titreme
- **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal bozuklukları:** burun kanaması, dispne, hiperventilasyon, pulmoner embolizm, rinit, solunum depresyonu,
- **Üreme sistemi ve meme hastalıkları:** menstrüel düzensizlik, prostat hipertrofisi, prostatit, vajinal kanama
- **Vasküler bozukluklar:** hipertansiyon, hipotansiyon, periferik vazodilatasyon, vaskülit [31,39-41].

2.1.8. Farmasötik Preparat Şekilleri ve Dozajı

Flurbiprofen farmasötik preparatlarda tablet, film tablet, oftalmik solüsyon ya da pastil şeklinde bulunmaktadır. Tavsiye edilen günlük doz, bölünmüş dozlar halinde 150-200 mg'dır. Semptomların şiddetine göre günlük doz toplam 300 mg'a çıkarılabilir [31,42].

2.1.9. Stabilitesi

Normal şartlar altında stabildir [42].

2.2. Süt Tozu

İnek sütü % 87.5 su, % 4.8 karbonhidrat (ana bileşen laktoz), % 3.5 protein (ana bileşen kazein), % 0.7 eser elementler ve vitaminler, aynı zamanda % 4.2 civarında yağ içerir. Su buharlaştırıldığında süt tozu kalıntı olarak kalır. Süttozu, süt suyunun buharlaştırılıp yoğunlaştırılmasıyla oluşan kuru maddenin toz haline getirilmesiyle elde edilen dayanıklı ve besin değeri yüksek bir süt ürünüdür. Su oranı % 1,5- 4 arasında değişmektedir. Amorf laktoz, süt tozunun ana bileşeni olup yüksek oranda higroskopiktir. Süt tozunun birçok çeşidi vardır. Tablo 2.1. en önemli tiplerin yaklaşık içeriğini genel olarak göstermektedir [43-45].

Tablo 2.1.Farklı Tipte Süt Tozları ve İçerikleri

Ana Bileşen	Tam Yağlı Süt Tozu (%)	Yağsız Süt Tozu (%)
Laktoz	39	53
Proteinler	25	34,5
Yağlar	26	0,5
Mineraller	6	8
Su (nem oranı)	4	4

Gıda Maddeleri Tüzüğü Koyulaştırılmış Süt ve Süttozu Tebliği'ne göre süttozu “Yağlı, yağı kısmen veya tamamen alınmış süttten, kremadan veya bu ürünlerin karışımından suyun doğrudan uzaklaştırılması ile elde edilen ve son üründe nem içeriğinin ağırlıkça en fazla % 5 oranında olduğu katı ürünü” şeklinde tanımlanmaktadır [43-45].

2.2.1. Eldesi

Süt tozu eldesinde ilk basamak sütün koyulaştırılmasıdır. Sütte kuru madde dışında kalan miktar sudur. Toplam kuru madde % 12 olarak kabul edilirse % 88'i sudur. Evaporasyon işlemi, su miktarını azaltarak kuru madde miktarını % 25-50'ye kadar yükseltme esasına dayanır. Süt konsantre edilmeksizin doğrudan kurutulacak olursa daha büyük kurutma kapasitesi ve daha fazla enerji gerekmektedir. Evapore süttten üretilen süttozu daha az hava absorbe eden büyük toz partiküllerini içerir ve uzun depolama süresine sahiptir. Konsantre edilmeksizin doğrudan yapılan kurutmalarda elde edilen tozların kalitesi de daha düşük olmaktadır. Evaporasyon vakum altında 65-70 °C sıcaklıkta gerçekleştirilmektedir [43-46].

Süt pek çok nedenlerle kısa sürede bozulan bir gıdadır. Onu uzun süre dayanıklı ve daha sonra tüketilebilecek hâle getirmenin yolu kurutmadır. Günümüzde kullanılan modern kurutma teknikleri ile süt, besin değerinde herhangi bir kayıp olmaksızın toz haline dönüştürülebilmektedir. Yani tozdan tekrar yapılan süt aynı besin değerine sahiptir. Ancak enerji tüketiminin ve dolayısıyla enerji maliyetinin yüksek olması kurutmanın bir dezavantajıdır. Dayanıklı süt ürünlerinin üretiminde evaporasyonla suyun bir bölümü, kurutma ile de suyun tamamı buhar hâlinde uzaklaştırılarak kurutma işlemi gerçekleştirilmektedir. Kurutulmuş süt ve süt ürünlerinin su içeriği % 4'ten fazla olmamalıdır [43-46].

Gıda maddelerinde farklı miktarlarda bulunan su, erimiş birçok madde içeren bir çözeltilidir. Kurutma anında en önemli olay, suyun kurutulan yüzeyin üstüne çıkması ve buharlaşmasıdır [43-46].

Süt zerrelerinin iç yüzeyindeki suyun yüzeye çıkması ve yüzeyde buhar fazına geçmesi, yalnızca bu suyun buhar basıncının çevredeki kurutucu sıcak havanın nispi buhar basıncından büyük olması ile mümkündür. Süt ürünlerinin kurutulmasında sütteki suyun tamamına yakını uzaklaştırılır. Süttozu üretiminde kurutma işlemi silindir (valsli) ve püskürtmeli (spray-dryer) kurutucularda yapılmaktadır [43-46].

2.2.2. Özellikleri

TS 1329 Süttozu standardına göre, süttozu kendine özgü ve tekrar süt hâline getirildiğinde çiğ süte özgü renk, koku ve lezzette olmalı, gözle görülebilir yabancı madde içermemelidir. Yine aynı standarda göre süttozunun fiziksel ve kimyasal özellikleri Tablo 2.2'deki değerlere mikrobiyolojik özellikleri ise Tablo 2.3.'deki kriterlere uygun olmalıdır [43-46].

Tablo 2.2. Yağsız Süt Tozunun Fiziksel ve Kimyasal Özellikleri

Özellikler	Değer
Çözünbilme Oranı	
A sınıfı, % (ml/ml), en az	98
B sınıfı, % (ml/ml), en az	80
Nem , % (m/m), en çok	5
Titre edilebilir asitlik , % (m/m), en çok	0,17
Yağ , % (m/m), en çok	1,5

Tablo 2.3. Süt Tozunun Mikrobiyolojik Özellikleri

Mikroorganizma	Sınırlar			M
	n	c	m	
Mezofilik aerobik bakteri	5	2	5x10 ⁴	10 ⁵
Koliform	5	1	10	10 ²
<i>Staphylococcus aureus</i>	5	1	10	10 ²
Salmonella	5	0	25 g'da bulunmamalı	25 g'da bulunmamalı

n= Deney numune sayısı
c= "m" ile "M" arasındaki mikroorganizma sayısını bulunduran, kabul edilebilir en fazla örnek sayısı
m= (n-c) deney numunesinde bulunmasına müsaade edilen mikroorganizma sayısı
M= "c" sayısındaki deney numunesinin gramında bulunabilecek kabul edilebilir en fazla mikroorganizma sayısı

2.2.3. Camsı Geçiş Sıcaklığı

Camsı hal, amorf katılarda görülen karakteristik bir durum olup, amorf bir katının kauçuğumsu ve viskoz bir durumdan, camsı ve sert bir duruma geçişidir. Camsı geçiş belirli bir sıcaklık aralığında olmaktadır. Gıda bileşenlerinden karbonhidrat ve proteinler, camsılığa geçiş göstermekte ve hal değişimini etkilemektedir [43-46].

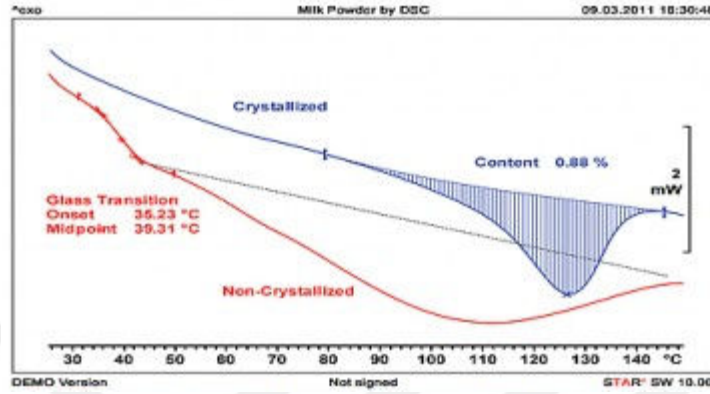
Amorf katı içeren gıdalarda camsılığa geçiş, belirli bir sıcaklık aralığında meydana gelmektedir. Bu nedenle hal değişiminin başladığı sıcaklık veya ölçülen sıcaklık aralığının orta noktasındaki sıcaklık "camsı geçiş sıcaklığı (T_g)" olarak ifade edilmektedir. Camsılığa geçiş bir hal değişimi olduğu için kurutulmuş gıdalarda görülen fiziksel bozulmalarla direk ilişkilidir. Süt tozunda yapının yıkımı (hacim azalması), kekleşme ve yapışkanlık (parçacıkların birleşmesi), hal değişimlerine bağlı olarak meydana gelmektedir [43-46].

Süt tozunda laktoz kristalizasyonu, oda sıcaklığında bağıl nem % 70 olduğunda maksimumdur ve bu % 17 su içeriğine ve 61°C T-T_g sıcaklık farkına karşılık gelmektedir. Süttozunda 24°C'de laktozun kristalizasyonunun başladığı, %37 bağıl nem ve buna karşılık gelen 7,6g/100g km su içeriği değeri, kritik değerler olarak bildirilmiştir [43-46].

2.2.4. Teşhisi

Süt tozunun soğurma ve desorpsiyon davranışı TGA-Soğurma sistemi ve DSC ile incelenebilir. Artan su içeriğiyle süt tozundaki laktozun camsı geçiş sıcaklığı azalır. Eğer camsı geçiş sıcaklığı saklama (depolama) sıcaklığına ulaşırsa, süt tozundaki laktoz yapışkanlaşır, bu süt

tozunda topaklanmaya yol açar. Daha fazla nemin laktoz tarafından alınması o zaman daha çabuk oluşur. Eğer su içeriği yeterince yüksekse, laktoz kristalleşir. Koşullara bağlı olarak (sıcaklık, su içeriği) laktoz monohidrat kristalleri de oluşabilir. Şekil 2.7.'de taze ve kristtalenmiş sütün DSC spektrumu görülmektedir [43-47].



Şekil 2.7. Taze ve kristtalenmiş süt tozunun DSC spektrumu (47).

2.2.5. Süt Tozunun Kullanıldığı Alanlar

Süttozu gıda sanayinde çeşitli süt ürünleri, bebek maması, salam, sosis, çikolata, hazır çorbalar gibi ürünlerin üretimi ve buzağı besleme gibi birçok amaç için kullanılmaktadır. Ayrıca yine şekerli ürünler sanayisinde yapı düzeltici olarak ve unlu mamullerde hacim artırıcı, su bağlama niteliğini iyileştirici ve böylece tazeliği daha uzun süre koruyucu olarak da kullanılmaktadır [43-47].

Yağsız süt tozu gıda sanayi dışında biyoteknolojide, blotlamada kullanılan membranlar (Nitroselüloz, PVDF, Nylon gibi) gibi destek materyallerinin spesifik olmayan bağlanma yerlerini bloke etmek için doygunluk sağlayıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Sütteki ana protein olan kazein, bağlanma bölgesindeki doygunluk etkisinin en önemli sorumlusudur [43-47].

2.2.6. Stabilesi

Yağsız süt tozu higroskopiktir ve kokuları emebilir. Dolayısıyla yeterli korumanın olması gereklidir. Oda ısısında ve % 65'in altındaki bağıl nemde stabildir [43-47].

2.3. Çözünürlüğü Arttırmak İçin Kullanılan Yöntemler

Herhangi bir ilacın emilmesi için öncelikle çözünmesi gereklidir. Tamamen çözünmemiş olan ilaç mide barsak kanalından tam olarak emilmez. Bu nedenle herhangi bir etkin maddenin

sudaki ve vücut sıvılarındaki çözünürlüğünün bilinmesi ve belirlenmesi yeni ilaç keşiflerinde ve formülasyon geliştirme çalışmalarında oldukça önemlidir. Çözünürlük, bir etkin maddenin bir çözücünde normal şartlarda, belli bir sıcaklık derecesinde, çözünebildiği en fazla miktarıdır. Buna doygunluk konsantrasyonu veya çözünürlüğü (saturation solubility) de denilmektedir. Eğer bu değer çözelti içine başka maddelerin ilavesi veya başka etmenlerle (sıcaklık gibi) artırılırsa, o zaman aşırı doygun (super-saturated) çözelti hazırlanmış olur. Çözünme hızı ise belli bir zaman diliminde çözünen miktardır ve dinamik bir olaydır [4-9].

Etken maddeler gastrointestinal kanalda(Gİ) çözüldükten sonra absorbe olmaktadır. Etken maddenin çözünme hızı absorpsiyon hızından çok yavaş ise bu maddelerin absorpsiyonu ve biyoyararlılığı çözünme hızının bir fonksiyonu olmakta ve maddenin biyoyararlanımını geliştirmek için çözünürlüklerinin artırılması yoluna gidilmektedir [4-9].

Çözünme hızı ve çözünürlük, spesifik yüzey alanı ile doğru orantılıdır, bu yüzden partikül boyutu küçültülerek çözünme hızı ve çözünürlük arttırılabilir. Çözünme hızı yavaş olan etkin maddelerin katı halde kullanıldığında, genellikle tamamen absorblanmadığı saptanmıştır. Ancak bunların partikül boyutu küçültüldüğünde yüzey alanı artacağından dolayı absorpsiyon hızı ve absorblanan ilaç oranı artar. Etkin yüzey alanını arttırmak için öğütme [9,48,49], ultrasonik dalga etkisinde çözücü veya sıcaklığın değiştirilmesi ile kontrollü çöktürme, püskürterek kurutma, sindirim sıvılarında çöktürme vb. yöntemlerden yararlanılabilir. Ancak partikül boyutunun küçültülmesi her zaman beklenen sonucu vermeyebilir. Çünkü küçülen etkin madde taneciklerinin yüzey enerjileri belirgin olarak arttığı için ufaktaneciklerde agregasyon ve aglomerasyon eğilimi meydana gelebilir [12,49,50]. Bu durum, etkili yüzey alanının azalmasına ve zayıf ıslanabilirliğe neden olur. Sonuçtaneciklerin yüzeyine hava adsorbe olarak çözünme hızındaki beklenen artış önleyebilir [50-53].

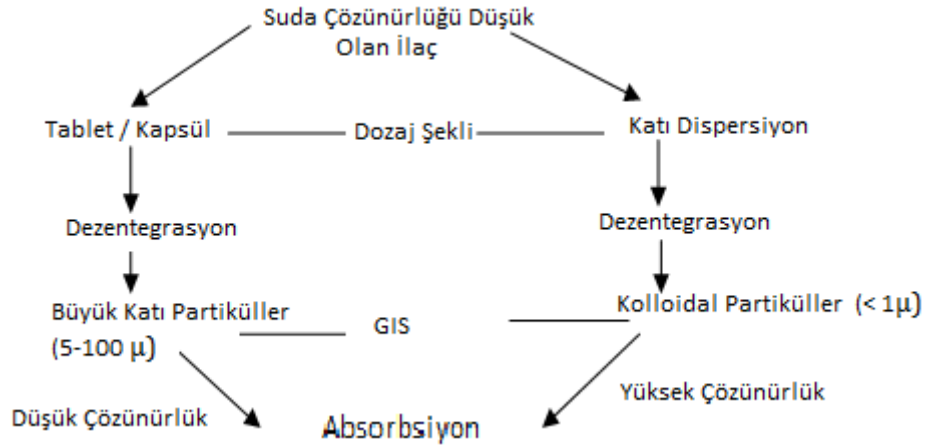
Bunun dışında yüzey etkin maddelerle ıslanabilirlik arttırılarak, etkin maddelerin tuz, solvant veya amorf formu kullanılarak çözünme arttırılabilir. Böyle bileşikler, lipidler veya yağlı yiyeceklerle birlikte verildiğinde biyoyararlanımları genellikle düzeltilebilir. Bu sistemlere alternatif ve daha etkili olan katı dispersiyon teknolojisi, suda çözünürlüğü az olan etkin maddelerin çözünme özelliklerini dolayısıyla biyoyararlanımlarını geliştirmek için yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Katı dispersiyon tekniği ile hazırlanarak piyasaya sunulan ilk ticari preparat, Griseofulvin-PEG 6000 tablet dozaj şeklidir. Piyasada solid dispersiyon tekniği ile hazırlanan ve piyasada bulunan diğer bazı ürünler Tablo 2.4.'de gösterilmiştir [50-54].

Tablo 2.4. Katı Dispersiyonla Hazırlanan Piyasa Ürünleri [52].

Ürün/Madde	Dispersiyon polimer/taşıyıcı	Kullanılan Teknoloji	Firma
Gris-PEG® (Griseofulvin)	Polietilen Glikol	Ergitme,tam yöntem bilinmiyor	Novartis
Sproramax Kapsül (Itraconazole)	Hidroksi Propil Metil Selüloz (HPMC)	Püskürtme tabaka oluşturma	Janseen Phamaceutica
Cesamet® (Nabilone)	Providon	Bilinmiyor	Lilly
Kaletra (Lopinavir ve Ritonavir)	Provinilpirolidon (PVP)/polivinil asetat	Ergitme-çıkartma	Abbot Laboratories
Ibuprofen	Çeşitli	Ergitme-çıkartma	Soliqs
Isoptin SRE-240 (Verapamil)	Çeşitli	Ergitme-çıkartma	Soliqs
LCP-Tacro (Tacrolimus)	HPMC	Ergitme-granülasyon	Life Cycle Pharma
Intelence (Etravirine)	HPMC	Püskürterek kurutma	Tibotec
Certican (Everolimus)	HPMC	Ergitme ya da püskürterek kurutma	Novartis
Afeditab (Nifedipine)	Poloksomer ya da PVP	Ergitme/taşıyıcıda absorbe etme	Elan Corp.

2.4. Katı Dispersiyonlar

Etken maddelerin çözünürlüklerini arttırmada kullanılan katı dispersiyon hazırlama yöntemi ilk olarak 1961 yılında Sekiguchi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir[12]. Bu yöntem, suda çözünen taşıyıcı ve etkin maddenin fiziksel karışımının eritilmesiyle ötektik karışımın elde edilmesini ifade etmektedir ve bu yöntem daha sonra katı dispersiyon olarak ifade edilmiştir [15,74]. Sekiguchi ve Obi etkin maddenin ötektik karışım içinde mikrokristal halde bulunduğunu belirtmişlerdir [12]. Ancak daha sonra Goldberg ve ark. katı dispersiyon içindeki bütün etkin maddenin mikrokristal halde bulunmasına gerek olmadığını belirli kısmının matriks içinde moleküler halde disperse olabileceğini ifade etmişlerdir [56].



Şekil 2.8. Katı dispersiyonu hazırlanmış suda az çözünen etkin maddenin konvansiyonel tablet veya kapsüle kıyasla, biyoyararlılık artışının şematik olarak gösterilmesi [55].

Katı dispersiyonlarda çözünmeyi arttırmada ıslanma, polimorfik şekiller, partikül büyüklüğü ve aglomerasyonun azalması, yüksek enerjili durumun oluşumu, amorf şekle dönüşüm ve mikro çevrede çözünür kompleks oluşumu gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir [5,9,57-65].

Katı dispersiyonlarla çözünme hızını ve çözünürlüğünü arttırmak ile ilk çalışma 1897 yılında Noyes ve Whitney tarafından gerçekleştirilmiştir [66]. Bu araştırmacılar, benzoik asit ve kurşun klorür katı silindirel disklerini su içinde döndürerek ve sudan değişik zamanlarda örnekler alarak analiz edip çalışmışlardır. Çıkdıkları denkleme Noyes-Whitney modeli denilmektedir ve bu eşitlik aşağıda görülmektedir;

$$\text{Çözünme Hızı} = \frac{dC}{dt} = k(C_s - C_t)$$

dC/dt : Ortamdaki derişimin zaman karşı değışim zamanı, yani çözünme hızı

C_s : Maddenin ortamdaki çözünürlüğü

C_t : Ortamdaki ilaç derişimi

k : Birim zamandaki çözünme hızı sabiti

2.4.1. Katı Dispersiyonların Tipleri

Katı dispersiyonlar etkin maddenin taşıyıcı içindeki dağılıma ve açığa çıkma mekanizmasına göre 5 grupta sınıflandırılır [2,66-68]:

1. Basit ötektik karışımlar
2. Katı çözeltiler

I. Karışabilirlik Derecesine Göre Sınıflandırılması

- a) Devamsız katı çözeltiler
- b) Devamlı katı çözeltiler

II. Kristal Yapısına Göre Sınıflandırılması

- a) Substitüsyonel katı çözeltiler
- b) Interstisiyel katı çözeltiler

3. Camsı çözelti veya süspansiyonlar

4. Kristal Bir Taşıyıcıda Etkin Maddenin Amorf Presipitatları

5. Karma sistemler

2.4.1.1. Basit Ötektik Karışımlar

Eriyerek birleşmiş ve tamamen sıvı halde karışmış ya da ihmal edilebilir derecede katı-katı çözünürlüğü olan iki bileşenin hızla soğutulması ile hazırlanmaktadır. Bu işlem sonucunda yeni bir bileşik oluşmayıp, ötektik karışım meydana gelmektedir. Ötektik karışımı oluşturan iki maddenin erime noktaları farklı olduğu halde birlikte eritildiklerinde, her iki maddenin erime noktasından daha düşük bir sıcaklıkta erirler. Ötektik karışımlar suda az çözünen etkin maddenin salım hızını ve dolayısıyla biyoyararlanımını artırmaktadırlar [50,67,68].

Ötektik karışım içinde bileşenler küçük kristaller halinde bulunduğundan, sistem su veya sindirim sıvıları ile temas edince taşıyıcı kısa sürede çözünmekte ve içindeki çok küçük partiküller halinde dağılmış olan etkin madde serbestleşerek daha kolay ortama yayılıp sıvı ile temas etmektedir. Erime derecesindeki düşme ve etkin yüzey alandaki büyümeye bağlı olarak ilacın çözünme hızı ve buna bağlı olarak da absorpsiyonu artar. Ötektik karışım içinde partiküllerin çok ufalmasına bağlı olarak çözünürlüğün artması, etkin maddenin metastabil halde kristallenmesi, suda çözünürlüğü az olan mikronize haldeki etkin maddelerde görülen ıslanmama sorununun, agregasyon ve aglomerizasyon ihtimalinin azalması ötektik karışımlarda çözünme hızını ve buna bağlı olarak absorpsiyonu arttıran faktörlerdir [50,67,68].

2.4.1.2. Katı Çözeltiler

Katı bir çözünenin katı bir çözücüde çözünmesi ile homojen tek bir faz oluşturan sistemlerdir. Sıvı çözeltilerden farkı, katı çözünenin katı çözücüde çözünmüş olmasıdır. Goldberg ve ark.'na göre hızlıçözünen taşıyıcı içindeki suda çözünürlüğü az olan etkin maddenin katı çözeltisi,katı çözelti içindeki etkin madde partikül büyüklüğü minimal dereceye azalmışolduğu için (örneğin moleküler düzeyde) ötektik karışımlara kıyasla daha hızlı çözünme hızı

sağlamaktadır [68].Katı çözeltiler bileşenlerin karışabilirlik derecelerine ve kristal yapılarına göre iki grupta sınıflandırılabilir [50,67,68].

2.4.1.2.1. Katı Çözeltilerin Karışabilirlik Derecesine Göre Sınıflandırılması

2.4.1.2.1.1. Devamsız Katı Çözeltiler

Katı çözünenin katı çözücüdeki çözünürlüğü kısıtlıdır. Bu sistemlerde ötektik sıcaklık üzerinde her bileşen diğerini belirli oranlarda çözebilir. Sıcaklığın düşmesiyle bileşenlerin birbirleri içindeki çözünürlükleri azalacağından katı çözelti oluşumu da azalır [67-69].

2.4.1.2.1.2. Devamlı Katı Çözeltiler

Bu tip katı çözeltilerde, bileşenler belirli sıcaklıktan sonra katı halde ve tüm oranlarda birbirleri ile karışır veya birbirleri içinde çözünürler. Ancak sıcaklık azaldıkça çözünürlük azalacağından belirli bir sıcaklıktan sonra katı çözelti oluşum alanı daralır, kristallenme başlar [67-69].

2.4.1.2.2. Katı Çözeltilerin Kristal Yapılarına Göre Sınıflandırılması

2.4.1.2.2.1. Substitüsyonel Katı Çözeltiler

Katı çözeltilerde çözünen etkin madde molekülleri, katı çözücünün kristal yapısında çözücü moleküllerinin yerini alır. Böylece katı çözücünün kristal yapısındamoleküler olarak dağılan etkin madde, katı çözeltiyi oluşturur.Bu tip katı çözelti oluşumunda çözünen etkin maddenin molekül büyüklüğüönemli rol oynar. Etkin ve taşıyıcı maddenin molekül büyüklüğü birbirine yakınoılmalıdır. Taşıyıcı molekülüne hidroksil, metil, metoksi vb. gruplar takılarakisomorfizm ihmal edilecek kadar az değiştirildiğinde substitüsyonel katı çözelti oluşumukolaylaşır. Bu tip sistemler hem sınırlı hem de sınırsız katı çözeltiler oluşturabilir[67-69].

2.4.1.2.2.2. İnterstisiyel Katı Çözeltiler

Etkin madde molekülleri, taşıyıcı maddenin molekülleri arasındaki boşluklara yerleşmiştir. Genellikle devamsız katı çözelti oluşumu görülür. Yerleşme için çözünenetkin madde molekülleri, taşıyıcı moleküllerinin büyüklüğünün %59'undan ufak olmalıdır. Bu yüzden

interstisiyel katı çözelti hazırlamak için, polietilen glikol gibimolekül ağırlığı büyük olan taşıyıcılar tercih edilir [67-69].

2.4.1.3. Camsı Çözeltiler ve Camsı Süspansiyonlar

Etkin maddenin camsı çözücü içerisinde çözünmesi ile oluşan homojen çözeltilerdir. Camsı çözeltiler kimyasal bağların uzunluklarının ve dolayısıyla kuvvetlerinin farklı olmaları ile karakterize edilebilir. Dolayısıyla bu sistemlerde, bütün bağlar aynı zamanda parçalanmadığından sistemin erime derecesi tam olarak belirlenemez. Camsı çözeltiler için kullanılan taşıyıcılar, şekerler gibi yapısında birçok polihidroksi grubu içerir. Bu taşıyıcılar kuvvetli hidrojen bağları yaparak etkin maddenin kristalleşmesini önleyerek çözünürlüğü arttırmırlar. Camsı çözeltiler metastabil sistemlerdir. X-ışını kırınımı ile diğer kristal sistemlerden kolaylıkla ayırt edilebilirler. Camsı süspansiyonlar da camsı çözelti içinde çökmüş partiküllerin süspande edilmesi ile oluşan karışımlar olarak ifade edilmektedir [50]. Camsı süspansiyonlarda yapı homojen olmadığı için iki faz vardır. Camsı çözeltiler ise moleküler düzeyde homojen olduğu için tek faz halindedir [67-69].

2.4.1.4. Kristal Bir Taşıyıcıda Etkin Maddenin Amorf Presipitatları

Etkin madde kristal taşıyıcı içinde amorf halde çökmektedir. Amorf halde katıların içyapıları düzensizdir ve sistemin enerjisi çok yüksektir, bu nedenle kristal forma göre daha yüksek çözünme hızı ve absorpsiyon hızı sağlamaktadır [67-69].

2.4.1.5. Karma Sistemler

Etkin madde ve suda çözünen inert taşıyıcı arasında kompleks ya da karma sistemlerle dozaj şeklinin modifikasyonu, katı dispersiyon sistemlerin uygulaması altında sınıflandırılmaz. Yine de standart metotlarla katı dispersiyon hazırlanması sırasında sık sık ortaya çıktığı için bu sistemler kısaca gözden geçirilmektedir. Katı çözelti hazırlanması sonucu oluşabilen bu bileşiklerin, çözünürlükleri ve çözünme hızları farklıdır. İnklüzyon bileşikleri de bu gruba girmektedir [67-69].

2.4.2. Katı Dispersiyonları Hazırlama Yöntemleri

Katı dispersiyonlar, multipartiküler bir dağıtım sistemi olduğu için, üretim aşaması, katı dispersiyonun çözünme özellikleri açısından büyük önem taşımaktadır. Katı dispersiyonların hazırlanmasında farklı yöntemler kullanılmaktadır [67-69].

2.4.2.1. Ergitme-Katılaştırma Yöntemi

Eritme yöntemi ilk kez Sekiguchi ve Obi tarafından 1961 uygulanan bir katı dispersiyon hazırlama yöntemidir [12]. Bu yöntemde etkin madde ve suda çözünen taşıyıcı direkt olarak eriyene kadar ısıtılmaktadır. Erimiş karışım hızla karıştırılarak soğutulmakta ve katılaştırılmaktadır. Katılaşmış kütle oda sıcaklığında 1 gün veya daha uzun süre desikatörde bekletilerek sertleşmesi ve daha kolay toz edilmesi sağlanmaktadır. Yöntemin avantajı basit ve ekonomik olmasıdır. Ayrıca çözeltinin kısa sürede soğutularak aşırı doyma sağlanabilmesi de bu yöntemin avantajları arasında sayılabilir. Yöntemin dezavantajı yüksek sıcaklıklarda eritme boyunca etkin madde veya taşıyıcının bozulma olasılığının olmasıdır. İşlem boyunca uygulanan sıcaklığı azaltmak üzere taşıyıcı ve etkin maddenin birlikte eritilmesi yerine, erimiş taşıyıcıya etkin maddenin ilavesi ile süspande edilmesi yaygın olarak kullanılan uyarlanmış yöntemdir [51].

2.4.2.2. Çözme-Buharlaştırma Yöntemi

Bu yöntem iki katının fiziksel karışımının bir çözücü içinde çözüldükten sonra çözücünün buharlaştırılması yöntemine dayanmaktadır. Çözücü olarak kloroform, aseton, etanol, metanol veya bunların karışımı (etanol ve diklorometan karışımı vb.) kullanılabilir. Bu çözücüler içinde etanol, toksik olmaması ve ucuz olması nedeniyle tercih edilir. Çözücü; vakum altında kurutma, sıcak bir kapta karışımın ısıtılması, düşük sıcaklıkta çözücünün yavaşça buharlaştırılması, rotary evaporatör kullanılarak, nitrojen buharı altında, spray-drying yöntemiyle, dondurarak kurutma yöntemiyle ve superkritikal sıvılar yöntemleriyle uzaklaştırılır. Yöntemin avantajı düşük sıcaklıklarda çalışılmasından dolayı etkinmadde veya taşıyıcının bozulmasının engellenmiş olmasıdır. Yöntemin dezavantajları maliyetinin yüksek olması, çözücünün tamamen uzaklaştırılmasının güç olması, ihmal edilebilecek düzeydeki artık çözücünün etkin maddenin kimyasal stabilitesini etkilemesi, uçucu çözücünün seçimi ve kristal formun tekrar elde edilebilirliğindeki zorluklardır [15,50,69].

2.4.2.3. Her İki Yöntemin Karışımı

Termal instabilite ve karışma probleminin olması eritme-çözme yönteminin oluşmasına neden olmuştur. Bu yöntem yüksek erime noktasına sahip veya termolabil olan etkin madde için uygundur [15,50,69]. Etkin madde öncelikle uygun bir çözücüde çözülmekte sonra da çözelti direkt olarak erimiş haldeki taşıyıcı ile karıştırılmaktadır. Eritme ve çözme yöntemlerinin avantajlarına sahiptir. Bu yöntemin dezavantajı, kullanılacak etkin madde miktarının 50 mg veya daha küçük dozlar için sınırlı olmasıdır [15,50,69].

2.4.2.4. Diğer Yöntemler

Sıcakta eriterek kalıpta şekillendirme yöntemi, farmasötik endüstride homojen boyut, şekil ve dansiteye sahip sürekli salım yapan pellet üretiminde kullanılmaktadır. Bu yöntem ile katı dispersiyon hazırlamanın avantajı düşük sıcaklıkta ve kısa sürede üretim yapılması, organik çözücü kullanılmaması ve işlem parametrelerinin iyi kontrol edilebilmesidir [70]. Bu yöntemin katı dispersiyon hazırlamada kullanılması ile büyük ölçekli üretime geçişte önemli bir gelişme kaydedilmiştir.

Doğrudan kapsüle doldurma yöntemi ise, etkin maddenin kristal özelliğini etkileyebilecek olan öğütme aşamasını içermeyen bir yöntemdir [71]. Erimiş katı dispersiyon sert jelatin kapsüllere doldurularak oda sıcaklığında kapsülün içinde sertleşmesi sağlanmaktadır [55,71]. Taşıyıcının erime noktasının 70°C civarını geçmemesi gerekmektedir çünkü daha yüksek sıcaklıklar kapsül kabuğuna zarar verebilmektedir. Kapsül kabuğundan taşıyıcı difüzyonuna engel olmak için taşıyıcı seçimine çok dikkat edilmelidir [55,71].

Elektrostatik bükme yöntemi topikal etkin madde uygulanmasında etkin madde yüklü biyoparçalanır olmayan nanofiber hazırlanmasında kullanılan bir yöntemdir [72]. Nanoteknoloji ile katı dispersiyon teknolojisini birleştiren bir yöntemdir [71]. Yöntemde polimer çözeltisinin buharı yüksek elektriksel alana (5-30 kV) maruz bırakılmakta ve bunun sonucunda elektrik gücü püskürtülen etkin madde/polimer çözeltisinin yüzey gerilimini aşınca nano boyutta lifler meydana gelmektedir. Çözücü buharlaştırılması sonucu dönen milde lifler oluşmaktadır. Suda çözünen polimerlerle hemen salım yapan, çözünmeyen polimerlerle de uzatılmış etkili sistemler hazırlanmaktadır [71].

Superkritik sıvılar, kritik sıcaklık ve basıncın üzerinde tek faz halinde bulunmaktadır. Bu teknoloji çok az organik çözücü içeren, akışkanlığı iyi, geniş yüzey alanına sahip küçük partiküller elde edilmesinde kullanılan yeni bir teknolojidir. Karbondioksit, düşük kritik sıcaklığı ve basıncı nedeniyle en çok kullanılan süper kritik sıvıdır [55,71-73].

Püskürterek kurutma yöntemi çeşitli formülasyon geliştirme basamakları ile kombine olabilen ve katı dispersiyon eldesinde araştırma laboratuvarları yanında endüstride de kullanılabilen bir yöntemdir. Bu yöntem ile bir çözelti, tek bir aşama ile toza çevrilebilmektedir. Uygun parametrelerin seçimi ile püskürtülen damlacıklardan çözücünün hızla uzaklaşması sağlanarak amorf, uçuşmayan, küresel, homojen ve dar bir partikül büyüklüğü aralığına sahip toz kütlesi elde edilebilmektedir[55,71-73].

2.4.3. Katı Dispersiyonları Hazırlamada Kullanılan Maddeler

2.4.3.1. Etkin Maddeler

Genellikle suda iyi çözünmeyen veya az çözünen, miktara bağlı olarak oralkullanımda yetersiz veya düzensiz biyoyararlanım gösteren veya uzun süreli tedavidesorun oluşturan yan etkilere sahip etkin maddeler kullanılır. Katı dispersiyonuhazırlanan ilaçlar arasında antibiyotikler, antienflamatuvarlar, trankilizanlar,barbitüratlar vb. yer alır [50].

2.4.3.2. Taşıyıcılar

İdeal ve istenen özelliklere sahip bir katı dispersiyon toz kütlesinin hazırlanmasında en önemli yapı taşlarından biri taşıyıcı ve taşıyıcının seçimidir. Taşıyıcının çözünme davranışı etkin maddenin çözünme davranışında belirleyici olduğu için taşıyıcı seçimi çok önemlidir. Etkin madde salımı taşıyıcı ve etkin madde arasındaki etkileşimden etkilenmektedir [74]. Katı dispersiyonlarda kullanılan taşıyıcıların şu özelliklere sahip olması gerekir:

- Farmakolojik olarak inert olmalıdır,
- Suda kolay çözünmelidir,
- Toksik olmamalıdır,
- Eritme yönteminde kullanılacaksa erime derecesinin düşük olması gereklidir,
- Çözme yöntemi kullanılacaksa taşıyıcı bir veya birden fazla organik çözücünde çözünebilmelidir,
- Taşıyıcı kimyasal olarak etkin madde ile geçimli olmalı, etkin madde ile çözünme hızını düşürecek şekilde kuvvetli bağlı kompleksler oluşturmamalıdır.

Katı dispersiyon hazırlanmasında kullanılan taşıyıcılar şu şekilde sınıflandırılmıştır:

Polimerler: polivinil piroolidon, polivinil alkol, polietilen glikol türleri, metil selüloz, karboksil metil etil selüloz, pektin, hidroksi propil selüloz, hidroksi propil metil selüloz, siklodekstrinler, polimetakrilat, poliakrilat, selüloz asetat ftalat sayılabilir [13,15,75,76].

Şekerler: dekstroz, mannitol, glikoz, galaktoz, sakkaroz, sorbitol, maltoz, sükroz, laktoz, ksilol sayılabilir [13,15,75-77].

Asitler: sitrik asit, süksinik asit, tartarik asit, kolik asit sayılabilir [77,78].

Yüzey Aktif Maddeler: poloksamer, polioksietilen stearat, polioksietilen sorbitan yağ asit esterleri, deoksikolik asit, sorbitan esterleri, doymuş poliglikolize gliseritler (Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Gelucire 53/10), sodyum dodesil sülfat (SDS), sodyum lauril sülfat, polisorbitatlar (Tweenler) sayılabilir [67,75-78].

Diğerleri: Üre, penta eritrol sayılabilir [75-78].

2.4.3.3. Çözücüler

Katı dispersiyonların hazırlanmasında genellikle kloroform, aseton, etanol, metanol, dimetilformamid gibi organik çözücüler kullanılmaktadır [75-78].

2.4.4. Katı Dispersiyonların Avantajları

Etkin maddelerin suda çözünürlüğünün artmasıyla biyoyararlanımının gelişmesi, kimyasal ya da formülasyon yaklaşımıyla olanaklıdır [13,67,69,73,76,78]. Aktif hedef değişmeksizin biyoyararlanımın değişmesi için kimyasal yaklaşımlar, etkin maddelerin tuz şekliyle ya da temel ilaç yapısındaki iyon ve polargrupların birleşmesi ile sağlanabilir. Katı dispersiyon teknolojisi, ilacın çözünürlüğünü geliştirmek için kullanılan bu yöntemlerden daha iyidir. Çünkü katı dispersiyon tekniği ürün için daha kolay ve daha uygundur. Örneğin, etkin maddenin tuz şeklisadece zayıf asidik veya bazik ilaçlar için kullanılabilir. Ayrıca, etkin maddenin tuz şeklindeki asidik veya bazik şekillerin in vivo dönüşümü nedeniyle katı dispersiyon tekniği daha iyi biyoyararlanım sağlar. Bu yaklaşımların dezavantajları, katı dispersiyonların klinik denemelerinin yapılmasına neden olmuştur [13,67,69,73,76,78].

Formülasyon yaklaşımları ise solvatasyon, partikül boyut küçülme tekniklerini, katı dispersiyonları ve diğerlerini içerir. Katı dispersiyonlar solvatasyon ürünlerindendaha uygundur. Solvant şekil, etkin maddelerin kristal yapıları içinde çözücü molekülü ile birlikte bulunduğu durumdur. Partikül boyutunu küçültmek için kullanılan öğütmeye da mikronizasyon ise, yüzey alanını dolayısıyla çözünürlüğü arttırmak için en çok kullanılan yöntemlerdir [13,67,69,73,76,78]. Bu yöntemlerle partikül boyutunu küçültmek oldukça kolaydır. Fakat bu yöntemler sonucunda partiküller 2-5 µm boyutunda olur ki bu boyut, ince bağırsakta ilaç salımı ya da ilaç çözünürlüğünü dolayısıyla biyoyararlanımı geliştirmek için yeterli değildir. Ayrıca küçük partikül boyutundaki katı tozlar, yavaşakış ve hızlı adezyon gibi kötü mekanik özelliklere sahiptir [13,67,69,73,76,78].

Mikronizasyon tekniğinin katı dispersiyon yöntemine göre tercih edilmemesinin bir diğer sebebi ise, mikronizasyon ürünü, toz ıslanabilirliğinin az olmasıyla sonuçlanan aglomerasyona eğilimlidir ki bu da, etkili yüzey alanının azalmasına yol açar ve mikronizasyon yöntemiyle hedeflenen biyoyararlanım artışı başarılı olamaz. Bu yüzden katı dispersiyon üretimiyle partikül boyutunu küçültmek, dolayısıyla çözünürlüğü arttırmak daha avantajlıdır [59,76].

Katı dispersiyonların en önemli avantajı; hazırlama, optimizasyon ve çoğalabilirliklerinin kolaylığı, ayrıca hızlı çözünme sağlamalarıdır. Katı dispersiyondan etkin maddenin salımı, taşıyıcı ve katı dispersiyon partikül özellikleriyle sağlanır. Taşıyıcının molekül ağırlığı ve bileşimi, ilacın kristallliği, partikül porozitesi ve ıslanabilirliği gibi parametreler başarıyla kontrol edildiği zaman, biyoyararlanımın gelişmesi sağlanabilir [59,76].

Katı dispersiyonlar, suda çözünürlüğü az olan bir etkin madde ile çözünürlüğü yüksek olan taşıyıcının karışımıyla oluşturulur. Burada taşıyıcı olarak gastrointestinal sıvıda çözünebilir hidrofilik maddelerin tercih edilmesinin sebebi, etkin maddelerin gastrointestinal sıvıda parçalanmış halde serbest bırakılabilmesidir. Bunun sonucunda büyük bir yüzey alanı oluşur ve etkin maddenin çözünürlük oranı dolayısıyla biyoyararlanımı artar. Ayrıca hidrofilik taşıyıcı ile yakıntemas sonucu ıslanabilirlik de artar [76-79].

Katı dispersiyonlarda ilacın çözünürlüğünün artmasındaki bir başka neden ise ilacın ıslanabilirliğinin gelişimi ile ilgilidir ve bunun sonucunda yüzey alanı artar [51,57,58,65,76,80,81].

Katı dispersiyon partiküllerinin poroziteleri yüksek bulunmuştur. Porozitenin artışı taşıyıcı özelliklerine bağlıdır. Örneğin, doğrusal polimer içeren katı dispersiyonlar, retiküler polimer içerenlerden daha büyük ve daha gözenekli partiküller üretir. Bu da, çözünürlük oranının yüksek olmasını sağlar. Katı dispersiyon partiküllerinin porozitesindeki artış ilaç salım profiline hız verir [51].

Katı dispersiyonlarda çözünürlük oranının artmasının bir diğer sebebi, ilacın katı dispersiyon içinde kristal yapıya sahip olmamasıdır [59,76-82]. Suda az çözünen kristal yapıdaki ilaçlar, amorf yapıda oldukları zaman yüksek çözünürlüğe sahiptir. İlaç salımının artması, genellikle ilacın amorf şekli kullanılarak sağlanır. Çünkü dissolüsyon süreci boyunca kristal örgünün kırılması için gerekli olan enerji, ilaç amorf halde olduğu zaman gerekmez [51,65,82,83].

Katı dispersiyonlar çözündükten sonra ilaç aşırı doymuş çözelti olarak görülür. Bu durumda, aşırı doymuş çözeltiden ilacın çökmesine engel olmak için taşıyıcı kullanılabilir. Suda az çözünebilir bir etkin madde, tablet veya kapsül gibi klasik katı ilaç şeklinde ya da katı dispersiyon olarak formüle edilebilir. Klasik ilaç şekilleriyle karşılaştırıldığında, katı dispersiyondan ilacın salımı daha iyidir [67,68]. Klasik tablet veya kapsüllerden etkin maddenin çözünme oranı, ilaç şeklinden parçalandıktan sonra oluşan primer katı partikül şekillerinin

boyutları ile sınırlıdır. Yüksek partikül boyutları üretim, formülasyon ve taşıma için tercih edilmesine rağmen, bu durumda 5µm olan ortalama partikül boyutu genellikle alt sınırdadır. Başka bir deyişle eğer katı partikül kullanılırsa, ilacın bir bölümü gastrointestinal kanalda doygunluğa ulaşmak için hemen ve geri kalan ilaç fazlası iyikoloidal partiküller ya da submikron boyutunda yağlı globüller olarak çöküp daha sonra çözünür. Katı dispersiyonlarda partikül boyutunun mikron-altı seviyelere kadar indirilmesi mümkündür. Böylece, klasik tablet veya kapsüllere kıyasla daha yüksek çözünme oranı ve biyoyararlanım sağlanır [67,68].

2.4.5. Katı Dispersiyonların Dezavantajları

Genellikle katı dispersiyonlar formülasyon üretimindeki zorluklar ve stabilite problemleri nedeniyle ticari preparat olarak pek kullanılmaz. Çünkü üretim ya da depolama süresince amorf hal; sıcaklık, nem veya mekanik kuvvetin etkisiyle kristal hale dönüşebilir. Amorf farmasötik ürünlerin stabilitesi üzerinden etkin etkisi oldukça önemlidir. Çünkü ilacın kristallliği ve dolayısıyla ilacın değişkenliği artabilir. Ayrıca katı dispersiyonlarda kullanılan polimerlerin hepsi nemi absorbe edebilir ve bu da faz ayrımına, kristal artışına yani ilacın amorf halden kristal hale geçmesine sebep olabilir ve çözünürlük oranı azalabilir [67-76].

Katı dispersiyonların diğer bir dezavantajı rekristalizasyondur. Amorf sistemler olarak katı dispersiyonlar termodinamik olarak stabil değildir ve rekristalizasyon altında daha stabil durum için değişme eğilimindedir [67-76].

2.4.6. Katı Dispersiyonları İnceleme Yöntemleri

Günümüzde katı dispersiyon inceleme yöntemleri arasında en çok X-ışını kırınım yöntemi, IR spektroskopisi ve çözünme hızı yöntemi kullanılmaktadır. Bu yöntemler katı dispersiyonu karakterize etmelerinin yanında fiziksel karışım, taşıyıcı, katı çözelti (etkin madde moleküler düzeyde disperse olmuştur) ve katı dispersiyon (etkin madde kısmi olarak moleküler düzeyde disperse olmuştur) arasındaki farkları da ayırt etmeye yaramaktadır [67-76].

Termal Analizler: Soğutma eğrisi yönteminde, çeşitli bileşimlere sahip fiziksel karışımlar homojen olana kadar ısıtılmaktadır. Karışımın sıcaklığı zamanın fonksiyonu olarak kaydedilmektedir. Çok zaman alması, çok numune kullanılması, eriyince dekompoze olan maddeler için kullanılamaması gibi dezavantajları fazla olan bir yöntemdir. Diferansiyel termal analiz yöntemi (DTA), saf bileşiklerin veya karışımların faz dengelerini çalışmak için kullanılan etkin termal bir yöntemdir. Fiziksel veya kimyasal değişimlerle ilgili diferansiyel etki, madde

aynı hızda ısıtılırken sıcaklık veya zamanın fonksiyonu olarak kaydedilmektedir. Yöntemin avantajları faz diyagramlarını yüksek tekrarlanabilirlikte elde edilmesi, yüksek sıcaklıklarda çalışılabilmesi ve rezolüsyonun iyi olmasıdır. Diferansiyel tarama kalorimetrisi (DSC), termoanalitik yöntemler arasında en çok kullanılan yöntemdir [76]. Katı dispersiyonun özelliklerinin belirlenmesinde, fiziksel stabilite ve olası etkin madde-yardımcı madde etkileşiminin incelenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yöntem çok düşük miktarda etkin madde içeren karışımları bile karakterize etmek için uygundur [84,85].

X-Işını Kırınımı Yöntemi (XRD): Numuneye X ışınları geldiğinde girişim bantlarının dedekte edilmesi prensibine dayanmaktadır. Dispersiyonların ve saf haldeki etkin maddenin kristal özelliklerinin teşhis edilmesinde kullanılmaktadır. X-ışını kırınımı yöntemi, katı dispersiyonun fiziksel yapısının çalışılmasında çok önemli ve etkili bir yöntemdir [76,86].

Mikroskopik Yöntem: Katı dispersiyonların polimorfizmini ve morfolojisini incelemek için kullanılmaktadır. Elektron mikroskobu ve polarize mikroskop kullanılabilir. Ancak elektron mikroskobu kullanımı yüksek molekül ağırlıklı kimyasallarla sınırlıdır. Taramalı elektron mikroskobu (SEM), maddenin morfolojisini ve partikül büyüklüğünü ve polimerik matriks içindeki dağılımını incelemek için kullanılan bir yöntemdir. [50,73,84,86]

Spektroskopik Yöntem: Etkin maddenin taşıyıcı ile etkileşme durumu UV ve görünür bölge spektrumları incelendiğinde anlaşılabilir. IR spektroskopisinin de aynı amaçla kullanılabileceği belirtilmiştir. Polimer karışımları ve polimer-etkin madde arasındaki reaktif grupların spesifik etkileşimi için çok yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir [50,76].

Çözünme Hızı Yöntemi: Aynı yüzey alanına sahip katı dispersiyon ve fiziksel karışımın in vitro çözünme hızlarının karşılaştırılması esasına dayanmaktadır. Bu yöntem için çözünme hızının yüzey alanı ile orantılı olması ve katı dispersiyon ve fiziksel karışımın maddenin aynı polimorfik şekilde bulunması gerekmektedir [50,67,76].

2.4.7. Katı Dispersiyonların Veriliş Yolları

Formülasyon üretimindeki zorluklar ve stabilite problemleri nedeniyle katı dispersiyonlar, katı dozaj şekli haline kolayca getirilemezler. Direkt basımla tabletleri hazırlanarak ya da sert jelatin kapsüllere doğrudan veya eritilerek hazırlanan tiksotrop formülasyonlar halinde doldurularak kullanılabilirler [15,87-89].

Katı dispersiyon granüllerinin bulunduğu tablet formülasyonlarında yapışkanlığın azaltılması ve akıcılığın düzeltilmesi için kolloidal silisyum dioksit ve talk gibi akıcılığı düzeltici yardımcı maddelerin kullanılması gerekmektedir. Katı dispersiyonlarda taşıyıcı polimerlerin yüksek oranda bulunması tabletlerin basımı sırasında yapışmayı arttırarak bağlayıcı görev

yaptığından sert tabletler elde edilmekte ve böylece bu tabletlerin dağılmaları gecikerek etkin maddenin ortaya çıkış hızı azalmaktadır [15,87-89].

Katı dispersiyonların kullanımlarının düşük dozlu etkin maddelerle sınırlı olması bir diğer problemidir. Tabletleme için tablet yardımcı maddelerinin miktarı, tabletlerin boyutunun büyümesine neden olmaktadır. Yüksek dozlu etkin maddelerde birim dozu içeren katı dispersiyon miktarının zaten fazla olması nedeniyle sonuçta hazırlanan tabletin büyüklüğü çok artmakta ve yutulamayacak boyutlar ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca katı dispersiyonların hastaya verilebilmesi için, mumsu özelliklerinin tabletlere uygulanması da zordur. Bu zorluklardan dolayı genellikle katı dispersiyonların kapsüllere doldurulmaları önerilir [87-89].



3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Cihazlar

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Flurbiprofen	Drogsan, Türkiye
Yağsız Süt Tozu	Pınar, Türkiye
Potasyum Dihidrojen Fosfat	Carlo Erba, İtalya
Sodyum Dihidrojen Fosfat	Merck, Almanya
Disodyum Hidrojen Fosfat	Merck, Almanya
Sodyum Hidroksit	Carlo Erba, İtalya
Sodyum Klorür	Merck, Almanya
Hidroklorik Asit	Merck, Almanya
Etanol	Merck, Almanya
Metanol	Merck, Almanya

3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Spektrofotometre (UV/VIS)	Shimadzu, Japonya
Taramalı Elektron Mikroskobu	Zeiss Supra 55, Almanya
Fourier Dönüştümlü İnfrared Spektrometre	Perkin Elmer, ABD
X Işınları Toz Difraktometresi	Rigaku, Japonya
Kapiller Erime Noktası Tayin Cihazı	Mettler Toledo, İsviçre
Liyofilizatör	Telstar, İspanya
Diferansiyel Taramalı Kalorimetre	Perkin Elmer, ABD
Hassas Terazı	Gibertini Crystal, İtalya
Magnetik Karıştırıcı	Velp Multistirrer, İtalya
Çalkalayıcı Su Banyosu	Memmert, Almanya
Dezintegrasyon Cihazı	Pharma Test, Almanya
Elek Sarsma Cihazı	Fritsch, Almanya
Elek Seti	Fritsch, Almanya
Disolüsyon Cihazı	Aymes, Türkiye
Filtre Whatman No.42	Merck, Almanya
Filtre Tutucu	Sartorius, Almanya

3.1.3. Kullanılan Tampon Çözeltiler

pH 6,8 Tampon

Sodyum Dihidrojen Fosfat.....0,78 g
Disodyum Hidrojen Fosfat.....0,71 g
Distile su k.m.100 ml

Sodyum dihidrojen fosfat (NaH_2PO_4) distile suyun bir kısmında çözüldükten sonra üzerine hesaplı miktar disodyum hidrojen fosfat(Na_2HPO_4) ilave edilmiştir. Elde edilen çözeltinin pH'sı gerektiğinde 1 N HCl çözeltisi veya 1 N NaOH çözeltisi ile 6,8'e ayarlanarak distile su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır.

pH 1,2 Tampon

Hidroklorik asit..... 0,83 ml
Distile su k.m.100 ml

Hidroklorik asit distile suyun bir kısmına ilave edilmiştir. Elde edilen çözeltinin pH'sı gerektiğinde 1 N HCl çözeltisi veya 1 N NaOH çözeltisi ile 1,2'ye ayarlanarak distile su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır.

3.2. Flurbiprofen Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemeler

3.2.1. Ultraviyole (UV) Spektrumu

Flurbiprofen'in pH 1,2 ve 6,8 tamponundaki çözeltilerinin UV spektrumu Shimadzu(Japonya) spektrofotometresi kullanılarak 190-800 nm arasında incelendi ve maksimum absorpsiyon gösterdikleri dalga boyları (λ_{max})tespit edildi.

3.2.2. Fourier Dönüşümlü Infrared (IR) Spektrumu

Flurbiprofen'in Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre ölçümü (FTIR) için FTIR-ATR (Attenuated Total Reflectance-Perkin Elmer, ABD) cihazı kullanılarak 4000-400 cm^{-1} dalga sayıları arasında spektrumu alındı. ATR sistemi, absorpsiyon bantlarının dalga boyunda azalma meydana getirilerek örnek kalınlığından bağımsız olarak soğurganlığı çok fazla olabilen farklı maddelerin spektrum analizlerine olanak sağladığı için tercih edildi.

3.2.3. Erime Derecesi Tayini

Flurbiprofen'in erime noktası tayini için Mettler Toledo (İsviçre) cihazı kullanıldı. Tozetkin madde bir ucu kapalı kılcal cam boruya doldurularak cihaza yerleştirildi. Maddenin fiziksel değişim göstermeye başlayıp eridiği sıcaklık saptandı.

3.2.4. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi

Diferansiyel taramalı kalorimetrik analiz (DSC), Perkin Elmer (ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Cihaza özel alüminyum kaplara yerleştirilen yaklaşık 3 mg flurbiprofen, 10°C/dak ısıtma hızında 25-250°C sıcaklık aralığında azot atmosferi altında ısıtılarak, DSC termogramları çekildi.

3.2.5. X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

Flurbiprofen'in X - ışını kırınımı (XRD) analizi Rigaku (Japonya) cihazı kullanılarak 40kV voltajda, 0,02°/dk tarama hızında, 2θ:5-50° arası taranarak gerçekleştirildi.

3.2.6. Mikroskopik Çalışmalar

Flurbiprofen'in mikroskopik yapısı Taramalı Elektron Mikroskobu'nda (SEM) incelendi. Bunun için flurbiprofen platin ile kaplandı, Zeiss Supra 55 (Almanya) Taramalı Elektron Mikroskobu'nda (SEM) incelendi ve resimler dijital olarak kaydedildi.

3.2.7. Ultraviyole Spektroskopisi ile Standart Eğrisinin Çizimi

Stok çözelti hazırlamak için 25 mg flurbiprofen 10 ml metanol içinde çözüldü ve metanol ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu stok çözeltiden hareketle pH 1.2 ve pH 6.8 fosfat tamponunda uygun seyreltmeler ile 2, 3, 5, 7.5, 10, 12.5 ve 15 ppm olacak şekilde üç seri çözelti hazırlandı. Bu çözeltilerin absorbansları önceden belirlenen λ_{max} değerinde (248 nm) UV spektrofotometresi (Shimadzu, Japonya) kullanılarak okundu. Çalışma, 1 cm kuvartz küvetlerde, 600 nm dk^{-1} dalga boyu tarama hızı ve 2.0 nm spektral bant genişliği kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir konsantrasyon ve bu konsantrasyona karşılık gelen absorbans değerleri grafiğe geçirilerek doğru denklemleri hesaplandı. Daha sonra yapılan tüm analizlerde bulunan bu doğru denklemleri kullanıldı.

3.2.7.1. Ultraviyole Spektroskopisi ile pH 1.2 Fosfat Tamponundaki Standart Eğrinin Çizimi

Flurbiprofen'in 25 ppm'lik stok çözeltisinden hareketle pH 1.2 fosfat tamponunda uygun seyreltmeler ile 2, 3, 5, 7.5, 10, 12.5 ve 15 ppm olacak şekilde üç seri çözelti hazırlandı ve bu çözeltilerin absorbanları önceden belirlenen λ_{max} değerinde UV spektrofotometresi (Shimadzu, Japonya) kullanılarak okundu. Her bir konsantrasyon ve bu konsantrasyona karşılık gelen absorban değerleri grafiğe geçirilerek doğru denklemleri hesaplandı.

3.2.7.2. Ultraviyole Spektroskopisi ile pH 6.8 Fosfat Tamponundaki Standart Eğrinin Çizimi

Flurbiprofen'in 25 ppm'lik stok çözeltisinden hareketle pH 6.8 fosfat tamponunda uygun seyreltmeler ile 2, 3, 5, 7.5, 10, 12.5 ve 15 ppm olacak şekilde üç seri çözelti hazırlandı ve bu çözeltilerin absorbanları önceden belirlenen λ_{max} değerinde UV spektrofotometresi (Shimadzu, Japonya) kullanılarak okundu. Her bir konsantrasyon ve bu konsantrasyona karşılık gelen absorban değerleri grafiğe geçirilerek doğru denklemleri hesaplandı.

3.2.8. Analitik Yöntem Validasyonu

Analitik yöntem validasyonunun amacı, o yöntemin planlanan hedefe uygunluğunun kanıtlanmasıdır. Analitik validasyonun kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametrelerinden; doğrusalılık, kesinlik ve özgüllük incelendi, gözlenebilme (teşhis) sınırı (LOD) ve tayin alt sınırı (LOQ) belirlendi.

3.2.8.1. Doğrusallık

Bir analitik yöntemin doğrusalılığı, belirli bir aralıkta test sonuçlarının örnek içindeki madde konsantrasyonu ile doğrudan orantılı olmasıdır. Validasyonda doğrusalılık parametresini göstermek üzere, flurbiprofenin 25 ppm konsantrasyondaki ana stok çözeltisinden hareketle 2, 3, 5, 7.5, 10, 12.5 ve 15 ppm konsantrasyonlar elde edilecek şekilde 7 farklı dilüsyon yapıldı. UV analizi ile çözeltilerin konsantrasyon değerlerine karşı okunan absorban değerleri, kalibrasyon doğrusunun denklemini oluşturmaktadır. Bu doğru denkleminde elde edilen korelasyon katsayısı (r^2) elde edilen doğrunun doğrusal olup olmadığını göstermektedir.

3.2.8.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik

Analitik yöntemin doğruluğu, o yöntem ile elde edilen sonuçların gerçek değerle veya referans olarak seçilen değerle yakınlığını göstermektedir. Doğruluk, bir örnek içindeki maddenin bilinen miktarlarının yüzde geri elde değerleri ile ifade edilir. Flurbiprofen'in 25 ppm konsantrasyondaki ana stok çözeltisinden hareketle 6 ve 12 ppm konsantrasyon noktasında altı kez hazırlanan numune miktarlarının yüzde geri elde değerleri bulundu, % geri elde değerlerinin ortalaması, standart sapması ve bağıl standart sapması (varyasyon katsayısı) hesaplandı.

3.2.8.3. Kesinlik

Flurbiprofen'in 25 ppm konsantrasyondaki ana stok çözeltisinden hareketle 4, 8 ve 13 ppm'lik konsantrasyon noktasında üçer seri halinde hazırlanan numune miktarlarının her birinden alınan bir seri ölçüm sonuçlarının birbirine yakınlığı olarak ifade edildi ve ölçümlerin standart sapması veya bağıl standart sapması ile verildi. Gün içi kesinlik için birbirinden bağımsız hazırlanan aynı konsantrasyondaki numuneler, aynı gün içinde farklı saatlerdeki analiz sonuçlarının birbirine yakınlığı % bağıl standart sapma olarak verildi. Günler arası kesinlik için ise, birbirinden bağımsız hazırlanan aynı konsantrasyondaki numunelerin üç gün içinde ardı ardına ölçülen analiz sonuçlarının birbirine yakınlığı % bağıl standart sapma olarak verildi.

3.2.8.4. Gözlenebilirlik Sınırı (Limit of Detection - LOD) ve Tayin Alt Sınırı (Limit of Quantitation - LOQ)

UV analizinde 0,1 – 0,9 absorbans değerleri alt ve üst sınırlar kabul edilerek seçilen dalga boyunda **Gözlenebilirlik Sınırı** (limit of detection, LOD) ve **Tayin Alt sınırı** (limit of quantitation, LOQ) değerlerinin hesaplanmasında kullanılmıştır. Kalibrasyondaki minimum konsantrasyon değeri olarak yaklaşık 0,1 absorbans gösteren konsantrasyon olan 10 ppm değeri belirlenmiştir. Her bir ortam için 6 paralel kalibrasyonun 10 ppm değerindeki absorbanlarından standart sapma değerleri belirlendi ve denklemlere göre teşhis ve tayin alt sınırları hesaplandı.

$$LOD = 3,3 \times SS / m$$

$$LOQ = 10 \times SS / m$$

LOD: Limit of Detection (Teşhis Sınırı)

LOQ: Limit of Quantitation (Tayin Alt Sınırı)

m: Eğim

SS: Standart Sapma

3.3. Katı Dispersiyonlar Üzerine Yapılan Çalışmalar

3.3.1. Katı Dispersiyonların Hazırlanması

Öncelikle yağsız süt tozu hazırlandı. Bunun için, 20 g yağsız süt tozu distile suyun bir kısmında çözündürüldü ve 200 ml distile suya tamamlandı. Tamamen homojen oluncaya kadar manyetik karıştırıcıda (Velp Multistirrer, İtalya) karıştırıldı. Yaklaşık 0,5 cm kalınlıkta olacak şekilde petri kaplarına konuldu bir gece derin dondurucuda saklandı. Daha sonra üzerleri streç filmle kaplanarak 72 saat süreyle liyofilize edildi (Telstar, İspanya). 250 µm elekten elenerek, kullanılıncaya kadar desikatörde saklandı.

Katı dispersiyon hazırlamak için, elde edilen 20 g yağsız süt tozu distile suyun bir kısmında çözündürüldü ve 200 ml distile suya tamamlandı. Tamamen homojen oluncaya kadar manyetik karıştırıcıda (Velp Multistirrer, İtalya) karıştırıldı. 1 nolu katı dispersiyon için (SD1) 50 ml hazırlanmış olan süttten alındı ve içerisine 1000 mg flurbiprofen ilave edilerek 50 °C'de tamamen homojen oluncaya kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Yaklaşık 0,5 cm kalınlıkta olacak şekilde petri kaplarına konuldu bir gece derin dondurucuda saklandı. Daha sonra üzerleri streç filmle kaplanarak 72 saat süreyle liyofilize edildi (Telstar, İspanya). 250 µm elekten elenerek verim hesabı yapıldı, kullanılıncaya kadar desikatörde saklandı.

2 nolu katı dispersiyon için (SD2) 50 ml hazırlanmış olan süttten alındı ve içerisine 1000 mg flurbiprofen ilave edilerek 50 °C'de tamamen homojen oluncaya kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Yaklaşık 0,5 cm kalınlıkta olacak şekilde petri kaplarına konuldu bir gece derin dondurucuda saklandı. Daha sonra üzerleri streç filmle kaplanarak 72 saat süreyle liyofilize edildi (Telstar, İspanya). 250 µm elekten elenerek verim hesabı yapıldı, kullanılıncaya kadar desikatörde saklandı.

3.3.2. Katı Dispersiyonların Infrared (IR) Spektrumu

Hazırlanan SD1 ve SD2'nin ve süt tozunun Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre ölçümü (FTIR) için FTIR-ATR (Attenuated Total Reflectance-Perkin Elmer, ABD) cihazı kullanılarak 4000-400 cm⁻¹ dalga sayıları arasında spektrumları alındı.

3.3.3. Katı Dispersiyonların Erime Derecesi Tayini

Süt tozu, SD1 ve SD2'nin erime noktası tayini için Mettler Toledo (İsviçre) cihazı kullanıldı. SD1 ve SD2 bir ucu kapalı kılcal cam boruya doldurularak cihaza yerleştirildi ve fiziksel değişim göstermeye başlayıp eridiği sıcaklıklar saptandı.

3.3.4. Katı Dispersiyonların Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi

Diferansiyel taramalı kalorimetrik analiz (DSC), Perkin Elmer (ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Cihaza özel alüminyum kaplara yerleştirilen yaklaşık 3 mg süt tozu, SD1 ve SD2, 10°C/dak ısıtma hızında 25-250°C sıcaklık aralığında azot atmosferi altında ısıtılarak, DSC termogramları çekildi.

3.3.5. Katı Dispersiyonların X-Işını Kırınımı Analizi

Süt tozu, SD1 ve SD2'nin X - ışını kırınımı (XRD) analizi Rigaku (Japonya) cihazı kullanılarak 40kV voltajda, 0,02°/dk tarama hızında, 2θ:5-50° arası taranarak gerçekleştirildi.

3.3.6. Katı Dispersiyonlarda Yapılan Mikroskopik Çalışmalar

Süt tozu, SD1 ve SD2'nin mikroskopik yapısı Taramalı Elektron Mikroskobu'nda (SEM) incelendi. Bunun için SD1 ve SD2 platin ile kaplandı, Zeiss Supra 55 (Almanya) Taramalı Elektron Mikroskobu'nda (SEM) incelendi ve resimler dijital olarak kaydedildi.

3.4. Fiziksel Karışım Üzerine Yapılan Çalışmalar

3.4.1. Fiziksel Karışımların Hazırlanması

1 nolu fiziksel karışımın (PM1) hazırlanması için 100 mg yağsız süt tozu havana alındı ve üzerine 100 mg flurbiprofen (FB) ilave edildi. Tamamen homojen oluncaya kadar karıştırıldı ve kullanılıncaya kadar desikatörde saklandı.

2 nolu fiziksel karışımın (PM2) hazırlanması için 100 mg yağsız süt tozu havana alındı ve üzerine 200 mg flurbiprofen (FB) ilave edildi. Tamamen homojen oluncaya kadar karıştırıldı ve kullanılıncaya kadar desikatörde saklandı.

3.4.2. Fiziksel KarışımınInfrared (IR) Spektrumu

Hazırlanan fiziksel karışımların (PM1 ve PM2) Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometre ölçümü (FTIR) için FTIR-ATR (Attenuated Total Relectance-Perkin Elmer, ABD) cihazı kullanılarak $4000-400\text{ cm}^{-1}$ dalga sayıları arasında spektrumları alındı.

3.4.3. Fiziksel KarışımlarınErime Derecesi Tayini

Fiziksel karışımların erime noktası tayini için Mettler Toledo (İsviçre) cihazı kullanıldı. Hazırlanan PM1 ve PM2 bir ucu kapalı kılcal cam boruya doldurularak cihaza yerleştirildi ve fiziksel değişim göstermeye başlayıp eridiği sıcaklıklar saptandı.

3.4.4. Fiziksel KarışımlarınDiferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi

Diferansiyel taramalı kalorimetrik analiz (DSC), Perkin Elmer (ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Cihaza özel alüminyum kaplara yerleştirilen yaklaşık 3 mg PM1 ve PM2, $10^{\circ}\text{C}/\text{dak}$ ısıtma hızında $25-250^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında azot atmosferi altında ısıtılarak, DSC termogramları çekildi.

3.4.5. Fiziksel Karışımların X-Işını Kırınımı Analizi

Fiziksel karışımların X – ışını kırınımı (XRD) analizi Rigaku (Japonya) cihazı kullanılarak 40kV voltajda, $0,02^{\circ}/\text{dk}$ tarama hızında, $2\theta:5-50^{\circ}$ arası taranarak gerçekleştirildi.

3.4.6. Fiziksel Karışımlarda Yapılan Mikroskopik Çalışmalar

Fiziksel karışımların mikroskopik yapısı Taramalı Elektron Mikroskobu'nda (SEM) incelendi. Bunun için PM1 ve PM2 platin ile kaplandı, Zeiss Supra 55 (Almanya) Taramalı Elektron Mikroskobu'nda (SEM) incelendi ve resimler dijital olarak kaydedildi.

3.5. Elek Analizi

Elek analizinde amaç, toz örnek içerisinde partiküllerin büyüklükleri ve yüzdelerini hesaplamaktır. Uygulamada standart eleklerin bir dizisi, en küçük delikli elek en altta ve en büyük delikli elek en üstte olmak üzere üst üste yerleştirilir. Analiz, örneği en üst eleğe konularak üst kapak kapatılır. Elek seti belirli bir süre mekanik olarak titreştirilerek eleme

gerçekleştirilir. Eleme sonrasında eleklerde kalan partiküller alınır, tartılır ve her bir elekte ayrı ayrı kalan kütleler, toplam örneğin kütlesine bölünerek toz partiküllerin % çapları hesaplanır.

Bu çalışmada hazırlanan katı dispersiyonların partikül büyüklüğü tayini için elek analizi yöntemi kullanıldı. Eleklerin gözenekçapları 20 µm, 63 µm, 125 µm, 250 µm, 500 µm ve 1 mm'dir. Elekler, enbüyük gözenekli en üstte, en küçük gözenekli en altta yer alacak şekilde büyükten küçüğe doğru üstüste yerleştirilip elek sarsma cihazına (Fritsch, Almanya) kondu. Hassas olarak tartılan 10 g SD1 en üstteki eleğe konup cihazın kapağı kapatılarak vidaları sıkıldı. Cihaz 5 dakika boyunca uygun titreşimde çalıştırıldı. Eleme işlemi sonucunda elek seti sarsma makinasından alınarak, her elek üstünde kalan toz miktarı tartılıp veriler kaydedildi. Aynı işlemler SD2 için de gerçekleştirildi. Her bir analiz üçer kez tekrarlandı.

3.6. Miktar Tayini

Hazırlanan katı dispersiyonlardaki flurbiprofen miktarı spektrofotometrik olarak yapıldı. pH 1,2 suni mide vasatı ve pH 6,8 fosfat tamponunda katı dispersiyon 1 ve 2'deki flurbiprofen miktar tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir. Kullanılacak dalga boyu seçiminde maddenin spektrumunda bulunan pikler göz önünde bulundurularak 248 nm'de çalışılmasına karar verilmiştir. Yöntem her iki ortam için valide edilmiştir.

SD1 miktar tayini için; 0.1 g SD1 alındı pH 1.2 suni mide vasatı ile 10 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan stok çözeltilerden belli seyreltmeler yapılarak bir seri numune hazırlandı. Önceden belirlenen dalga boyunda ve köre karşı okumalar yapılarak SD1 içindeki etken madde miktarı % olarak hesaplandı. Aynı işlemler pH 6.8 fosfat tamponu için de gerçekleştirildi.

SD2 miktar tayini için; 0.1 g SD2 alındı pH 1.2 suni mide vasatı ile 10 ml'ye tamamlandı. Hazırlanan stok çözeltilerden belli seyreltmeler yapılarak bir seri numune hazırlandı. Önceden belirlenen dalga boyunda ve köre karşı okumalar yapılarak SD2 içindeki etken madde miktarı % olarak hesaplandı. Aynı işlemler pH 6.8 fosfat tamponu için de gerçekleştirildi.

3.7. Çözünürlük Çalışmaları

Flurbiprofen'in distile suda çözünürlüğünü tayin etmek için beş farklı kapaklı erlen hazırlandı. Bir nolu erlene 100 mg FB eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. İki nolu erlene 100 mg FB içeren SD1 eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Üç nolu erlene 100 mg FB içeren SD2 eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Dört nolu erlene 100 mg FB içeren PM1 eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Beş nolu erlene 100 mg FB içeren PM2 eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Erlenler çalkalayıcı su banyosunda 25°C'de 24 saat

çalkalandı. Bu sürenin sonunda mavi bantlı filtre kağıdından süzüldü, çözünmüş madde miktarı önceden belirlenen λ_{max} değerinde (248 nm) UV spektrofotometresi (Shimadzu, Japonya) kullanılarak spektrofotometrik olarak tespit edildi. Kalibrasyon doğru denklemi ile etkin madde miktarı hesaplandı. Her bir madde için analizler üçer kez tekrarlandı.

3.8. Disolüsyon Çalışmaları

Disolüsyon çalışmaları USP XXXVI palet ve döner sepet yöntemine göre, çözünme ortamı pH 1.2 suni mide vasatı ve pH 6.8 fosfat tamponu kullanılarak yapıldı [22]. Deneyin yapıldığı, in vitro disolüsyon tayin aletinin 25–200 devir dakika⁻¹ arasında ayarlanabilen motoru ve deney süresince ortamı 37°C’de tutan termostatlı su banyosu vardır. Aletin ve paletin boyutları USP XXXVI’nınverdiği boyutlara uygundur.

Sepet ve paletli karıştırıcı, haznenin dibinden 25±2 mm yükseklikte olacak şekilde sistemin shaftına takıldı. Aparenin camdan yapılmış haznesine 900 mL çözünme ortamıkonarak, sistemin sıcaklığı 37±0.5°C’ye ve paletin dönüşhızı 100 rpm’e ayarlandı. 100mg FB, 100 mg FB içeren PM1, 100 mg FB içeren PM2, 100 mg FB içeren SD1, 100 mg FB içeren SD2 ve ticari preparat olan Majezik tablet hassas olarak tartıldı ve çözünme ortamına belirli nokta veyükseklikten bırakıldı. Çözünme ortamına bağlı olarak, 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 ve 120. dakikalarda ucuna membran filtre takılmış enjektör yardımıyla aynı noktadan 5’er ml örnek alındı ve metanol ile 10 ml’ye tamamlandı. Her örnek alınışından sonra aynı hacimde taze ortam sıvısı ortama ilave edildi.Spektrofotometrede önceden belirlenen λ_{max} değerinde (248 nm) UV spektrofotometresi (Shimadzu, Japonya) kullanılarak tampona karşı absorbansları tespit edildi ve kalibrasyon denklemi yardımıyla çözünmüş FB miktarları hesaplandı. Her bir ortam için analizler altışar kez tekrarlandı. Zamana karşı % çözünen etkin madde miktarları çizilen standart eğriler yardımıyla hesaplanarak çözünme hızı profilleri çizildi.

3.9. Dezentegrasyon Çalışmaları

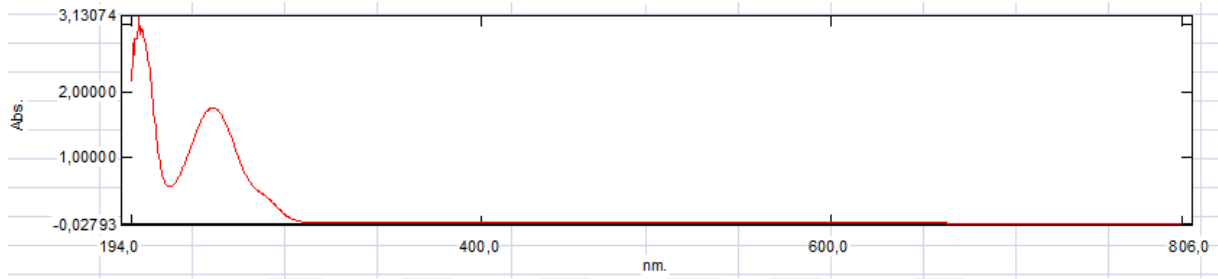
Dezentegrasyon Çalışmaları, PharmaTest (Almanya) dezentegrasyon cihazında farklı pH'lara sahip çözeltilerde (pH 1.2, ve pH 6.8) 37 ± 0.5°C’da sürekli karıştırılarak (100 rpm) dağılma süresi tayin edildi. Bu çalışmada, hazırlanan SD ve PM’ler sert kapsül içinde doze edilmiş halde kullanıldı ve analizler altı tekrarlı olarak yapıldı.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

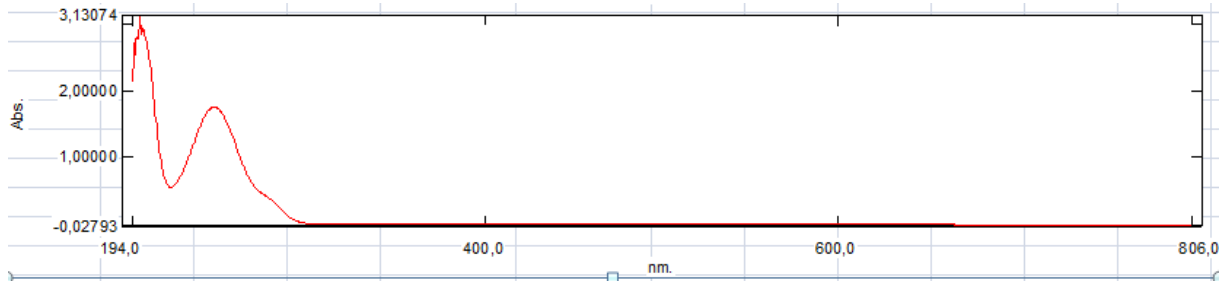
4.1. Flurbiprofen Üzerinde Yapılan Fizikokimyasal İncelemelere Ait Bulgular

4.1.1. Ultraviyole (UV) Spektrumuna Ait Bulgular

Flurbiprofenin UV spektrumu Bölüm 3.2.1.'de belirtilen şekilde alındı. pH 1,2 ve 6,8 tamponundaki çözeltilerinin maksimum absorpsiyon gösterdikleri dalga boylarını (λ_{max}) saptamak için yapılan dalga boyu taraması sonucunda bu değerin 248 nm olduğu belirlendi. Bu değer literatürverileriyle uyumludur (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2) [21-25]. Bundan sonraki tüm analizler bu dalga boyunda gerçekleştirildi.



Şekil 4.1. Flurbiprofenin pH 6,8 tamponundaki UV spektrumu.

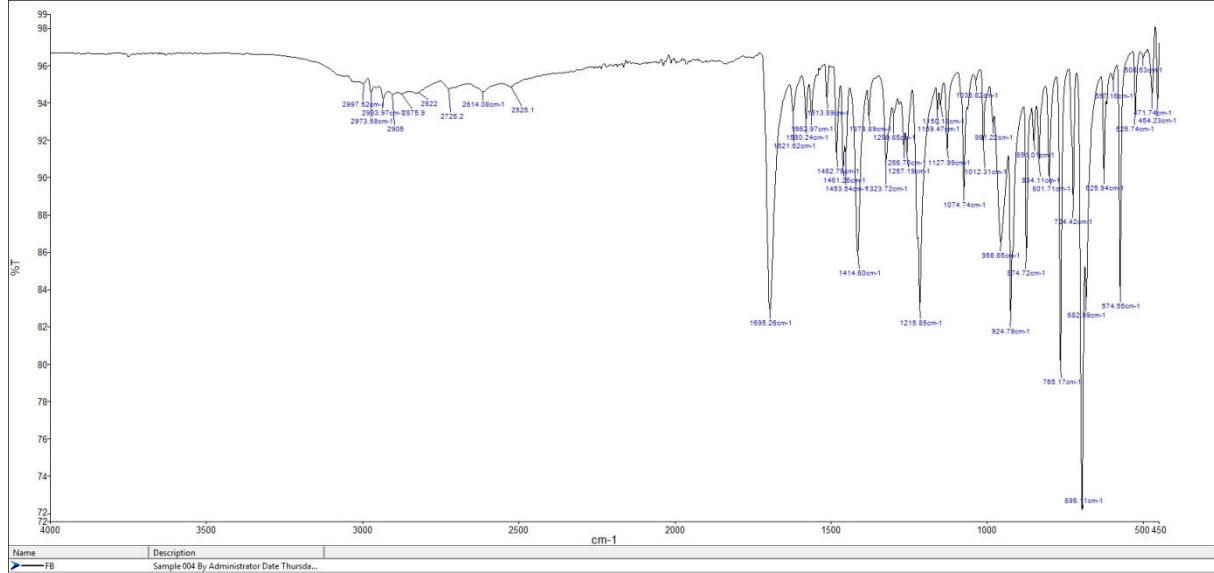


Şekil 4.2. Flurbiprofenin pH 1,2 tamponundaki UV spektrumu.

4.1.2. Infrared (IR) Spektrumuna Ait Bulgular

Bölüm 3.2.2.'de anlatıldığı şekilde elde edilen flurbiprofenin IR spektrumunda, maddenin fonksiyonel gruplarına ait bantlar Şekil 4.3'de gösterildi. Alınan IR spektrumu ile etkin maddenin açık kimyasal formülü karşılaştırıldığında, etkin maddenin açık formülünde görülen belirleyici kimyasal gruplarını ifade eden absorpsiyon bantlarının elde edilen IR spektrumunda yer aldığı saptandı.

Flurbiprofen'in infrared spektrumunda C=O gerilme bandı 1695.26 cm^{-1} ($1800\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ arası), aromatik C=C gerilme bandı 1513.89 cm^{-1} ($1500\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ arası), C-F gerilme bandı 1215.85 cm^{-1} , aromatik C-H gerilme bandı 2997 cm^{-1} ($3000\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$ arası) olarak saptandı.



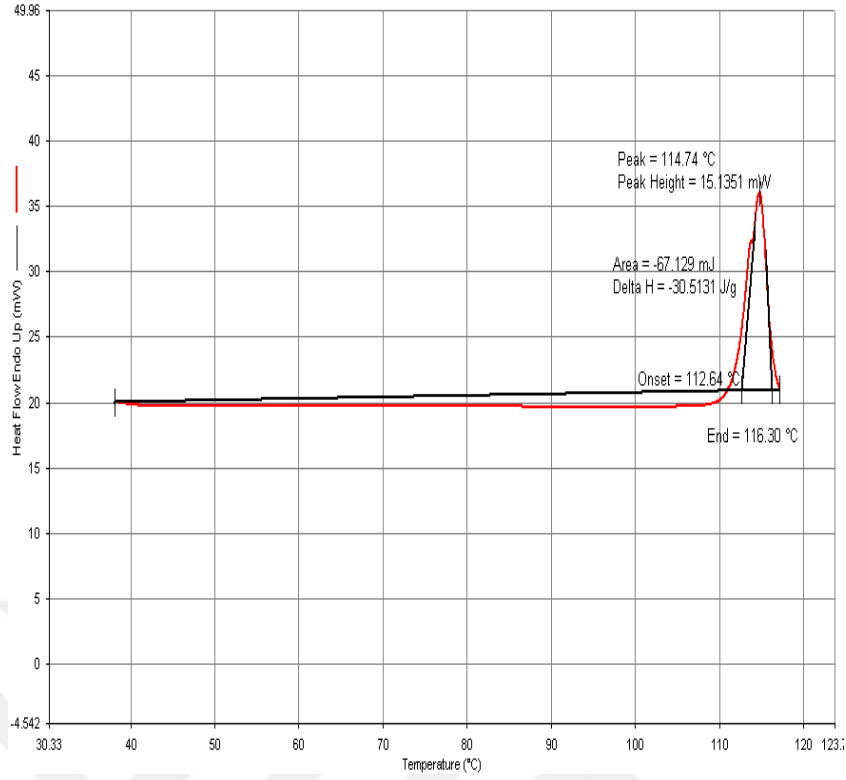
Şekil 4.3. Flurbiprofenin FTIR spektrumu.

4.1.3. Erime Derecesi Tayinine Ait Bulgular

Bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi erime derecesi tayin cihazı ile yapılan deneylerde flurbiprofenin $116,9\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de eridiği bulundu. Bu değer literatür verileriyle uyumludur [1].

4.1.4. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizine Ait Bulgular

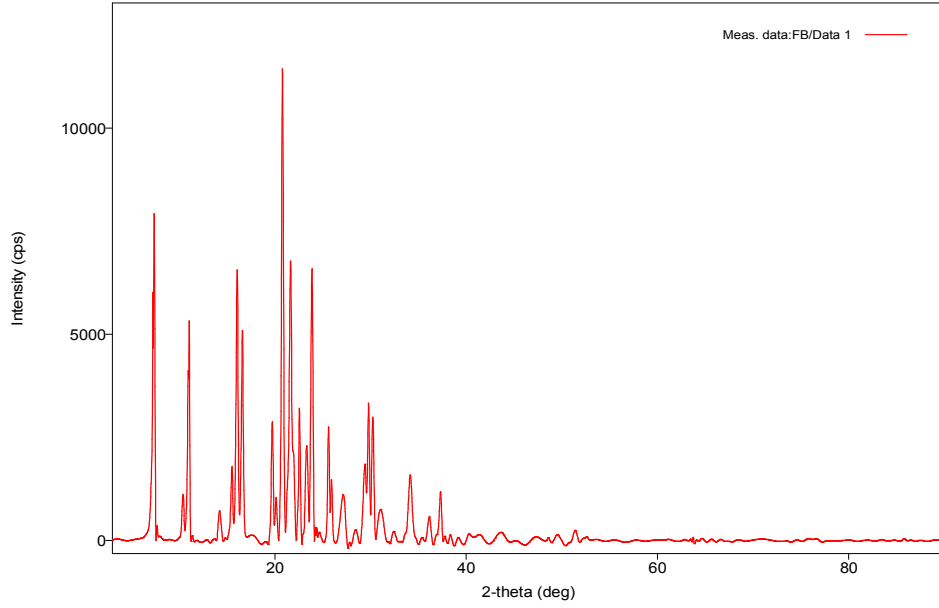
DSC analizi, formülasyonun hazırlanmasında kristallik özelliğinde meydana gelebilecek bir değişikliğin belirlemesi amacıyla maddenin erime derecesinin saptanması için yapılır. DSC termogramları, ayrıca, etkin madde ile yardımcı maddelerin geçimliliği konusunda da bilgi verir. Bölüm 3.2.4'de anlatıldığı gibi yapılan flurbiprofene ait DSC termogramı, $114,74^{\circ}\text{C}$ 'de keskin bir pik vermiştir ki bu, maddenin erime noktasını gösterir ve literatür değeri ($117\text{ }^{\circ}\text{C}$) ile uygunluk arz eder (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Flurbiprofenin DSC termogramı

4.1.5. X-Işını Kırınımı (XRD) Analizine Ait Bulgular

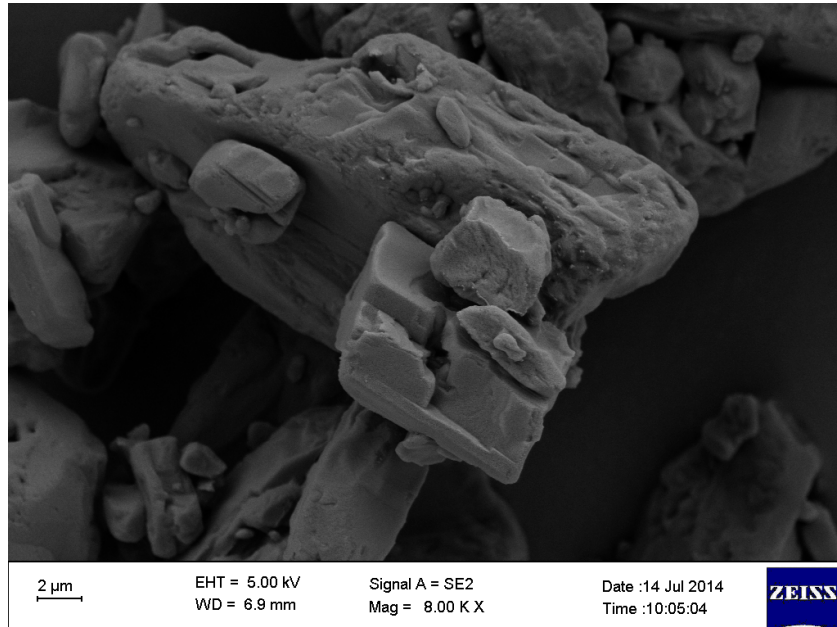
Bölüm 3.2.5’de anlatıldığı gibi yapılan Flurbiprofene ait XRD spektrumunda çeşitli kırınım açılarında (7.220, 10.452, 15.508, 16.059, 20.14, 23.31 (2 θ)) karakteristik difraksiyon piklerine rastlandı. Bu bilgiler yapının kristal yapıda olduğunu gösterdi (Şekil 4.5.).



Şekil 4.5. Flurbiprofenin XRD spektrumu

4.1.6. Mikroskobik Çalışmalara Ait Bulgular

Flurbiprofen'in mikroskobik yapısı bölüm 3.2.6.'da belirtildiği şekilde taramalı elektron mikroskopunda (SEM) incelendi ve kristal yapıda olduğu saptandı (Şekil 4.6.).

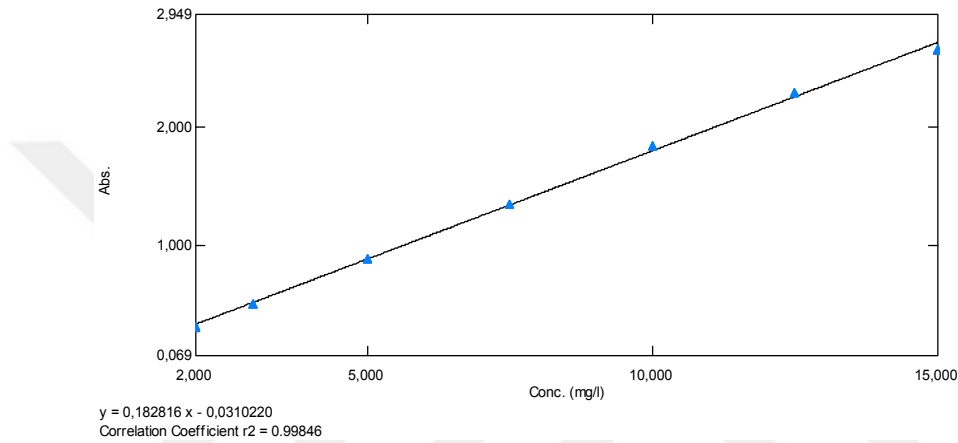


Şekil 4.6. Flurbiprofenin taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı.

4.1.7. Ultraviyole Spektroskopisi ile Standart Eğrisinin Çizimine Ait Bulgular

4.1.7.1. Ultraviyole Spektroskopisi ile pH 1.2 Fosfat Tamponundaki Standart Eğrinin Çizimine Ait Bulgular

Flurbiprofenin standart eğrisinin çizimi Bölüm 3.2.7.1.'de anlatıldığı gibi yapıldı. Şekil 4.7.'de flurbiprofenin 248 nm dalga boyunda pH 1.2 suni mide vasatındaki standart eğrisi görülmektedir.



Şekil 4.7. Flurbiprofenin 248 nm dalga boyunda pH 1.2 suni mide vasatındaki standart eğrisi

Standart eğrinin denklemini:

$$y = 0,182816x - 0,0310220$$

x = absorbans

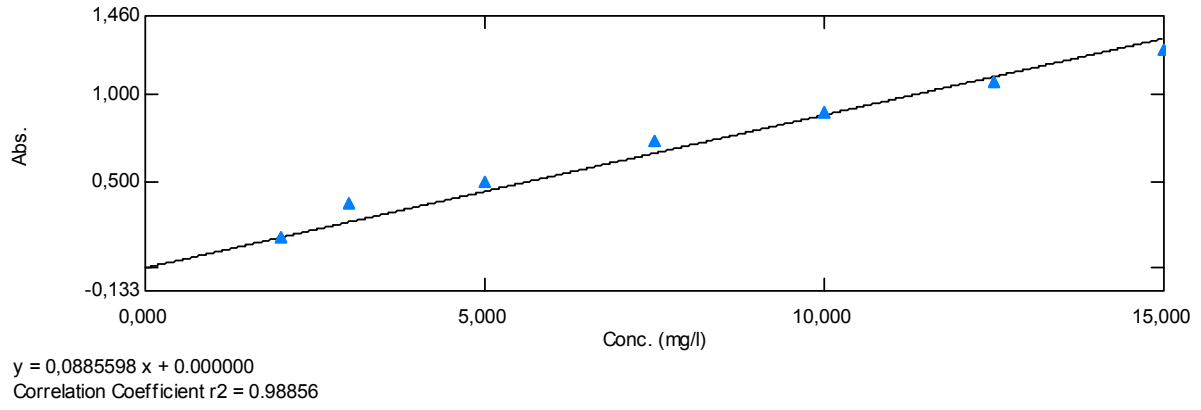
y = konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)

Eğim = 0,182816

Determinasyon katsayısı $r^2 = 0,99846$ olarak bulundu.

4.1.7.2. Ultraviyole Spektroskopisi ile pH 6.8 Fosfat Tamponundaki Standart Eğrinin Çizimine Ait Bulgular

Flurbiprofenin standart eğrisinin çizimi Bölüm 3.2.7.2.'de anlatıldığı gibi yapıldı. Şekil 4.8.'de flurbiprofenin 248 nm dalga boyunda pH 6.8 fosfat tamponundaki standart eğrisi görülmektedir.



Şekil 4.8. Flurbiprofenin 248 nm dalga boyunda pH 6.8 fosfat tamponundaki standart eğrisi

Standart eğrinin denklemi:

$$y = 0,0885598x + 0,000000$$

x = absorbans

y = konsantrasyon (µg/mL)

Eğim = 0,0885598

Determinasyon katsayısı $r^2 = 0.98856$ olarak bulundu.

4.1.8. Analitik Yöntem Validasyonuna Ait Bulgular

4.1.8.1. Doğrusallık

Flurbiprofenin Bölüm 3.2.8.1.'de anlatıldığı gibi pH 1.2 suni mide vasatında ve pH 6.8 fosfat tamponunda standart eğrisi çizildi. Elde edilen standart eğri ve determinasyon katsayısı (r^2) Şekil 4.7 ve Şekil 4.8'de gösterildi.

4.1.8.2. Doğruluk ve Geri Elde Edilebilirlik

Flurbiprofenin pH 1,2 suni mide vasatı ve pH 6,8 fosfat tamponunda yapılan doğruluk testi için 2 farklı konsantrasyon noktasında altı kez hazırlanan numunelerin bulunan konsantrasyon, % geri elde, %geri elde edilebilirlik değerlerine ait ortalama, standart sapma ve bağlı standart sapma değerleri Tablo 4.1 ve Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.1. Flurbiprofenin pH 1,2 suni mide vasatındaki doğruluk ve geri elde edilebilirlik bulguları

Çözünme Ortamı: pH 1.2			
Teorik konsantrasyon 6 ppm		Teorik konsantrasyon 12 ppm	
Bulunan konsantrasyon	% Geri kazanım	Bulunan konsantrasyon	% Geri kazanım
6,74	89	12,55	95,62
6,74	89	12,57	95,46
6,46	92,88	12,68	94,64
6,57	91,32	12,68	94,64
6,57	91,32	12,65	94,86
6,58	91,19	12,63	95,01
Ortalama % Geri kazanım	90,79	Ortalama % Geri kazanım	95,04
Standart Sapma	1,51	Standart Sapma	0,42
Bağıl standart sapma	1,66	Bağıl standart sapma	0,44

Tablo 4.2. Flurbiprofenin pH 6,8 fosfat tamponundaki doğruluk ve geri elde edilebilirlik bulguları

Çözünme Ortamı: pH 6.8			
Teorik konsantrasyon 6 ppm		Teorik konsantrasyon 12 ppm	
Bulunan konsantrasyon	% Geri kazanım	Bulunan konsantrasyon	% Geri kazanım
6,1	98,36	13,17	91,11
6,1	98,36	13,2	90,9
5,99	100,1	12,63	95,01
5,99	100,1	12,6	95,08
6,16	97,4	13,15	91,25
6,16	97,4	13,15	91,25
Ortalama % Geri kazanım	98,62	Ortalama % Geri kazanım	92,43
Standart Sapma	1,22	Standart Sapma	2,02
Bağıl standart sapma	1,24	Bağıl standart sapma	2,18

4.1.8.3. Kesinlik

Flurbiprofenin pH 1,2 suni mide vasatı ve pH 6,8 fosfat tamponunda yapılan kesinlik testi için 3 farklı konsantrasyon noktasında üçer seri hazırlanan numunelerin gün içi ve günler arası kesinlik parametrelerine ait bulgular Tablo 4.3 ve Tablo4.4.'de verildi.

Tablo 4.3. Flurbiprofenin pH 1,2 suni mide vasatındaki gün içi ve günler arası kesinlik parametrelerine ait bulgular

Gün içi					
Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon	Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon	Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon
4	4,50	8	8,47	13	13,48
4	4,48	8	8,47	13	13,56
4	3,84	8	8,16	13	13,51
Ortalama ± Standart Sapma	4,27±0,38	Ortalama ± Standart Sapma	8,37±0,18	Ortalama ± Standart Sapma	13,52±0,04
% Bağlı hata	6,75	% Bağlı hata	4,62	% Bağlı hata	4
Günler Arası					
Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon	Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon	Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon
4	4,06	8	7,20	13	13,46
4	4,27	8	8,63	13	14,25
4	4,27	8	8,37	13	13,52
Ortalama ± Standart Sapma	4,2±0,12	Ortalama ± Standart Sapma	8,06±0,76	Ortalama ± Standart Sapma	13,74±0,44
% Bağlı hata	5	% Bağlı hata	4,62	% Bağlı hata	5,69

Tablo 4.4. Flurbiprofenin pH 6,8 fosfat tamponundaki gün içi ve günler arası kesinlik parametrelerine ait bulgular

Gün içi					
Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon	Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon	Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon
4	4,85	8	8,39	13	12,32
4	3,74	8	7,45	13	11,26
4	4,41	8	7,84	13	12,10
Ortalama± Standart Sapma	4,33±0,55	Ortalama± Standart Sapma	7,8±0,47	Ortalama ± Standart Sapma	11,90± 0,55
% Bağıl hata	8,25	% Bağıl hata	2,5	% Bağıl hata	8,4
Günler Arası					
Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon	Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon	Teorik konsantrasyon	Bulunan konsantrasyon
4	3,95	8	7,96	13	14,19
4	4,17	8	7,23	13	12,90
4	4,29	8	7,74	13	13,49
Ortalama ± Standart Sapma	4,13±0,17	Ortalama ± Standart Sapma	7,64±0,37	Ortalama ± Standart Sapma	13,52±0,64
% Bağıl hata	3,25	% Bağıl hata	4,5	% Bağıl hata	4

4.1.8.4. Gözlenebilirlik Sınırı (Limit of Detection - LOD) ve Alt Tayin Sınırı (Limit of Quantification - LOQ) 3.2.8.4.

Bölüm 3.2.8.4.'te belirtildiği gibi yapılan flurbiprofenin gözlenebilirlik sınırı (LOD) ve alt tayin sınırı (LOQ) değerleri Tablo 4.5'de gösterildi.

Tablo 4.5. Flurbiprofenin teşhis ve tayin alt sınırlarına ait bulgular

	Teşhis ve Tayin Alt Sınırları	
	LOD (µg/ml)	LOQ (µg/ml)
pH 6.8	11,855	13,745
pH 1.2	10,96	10,35

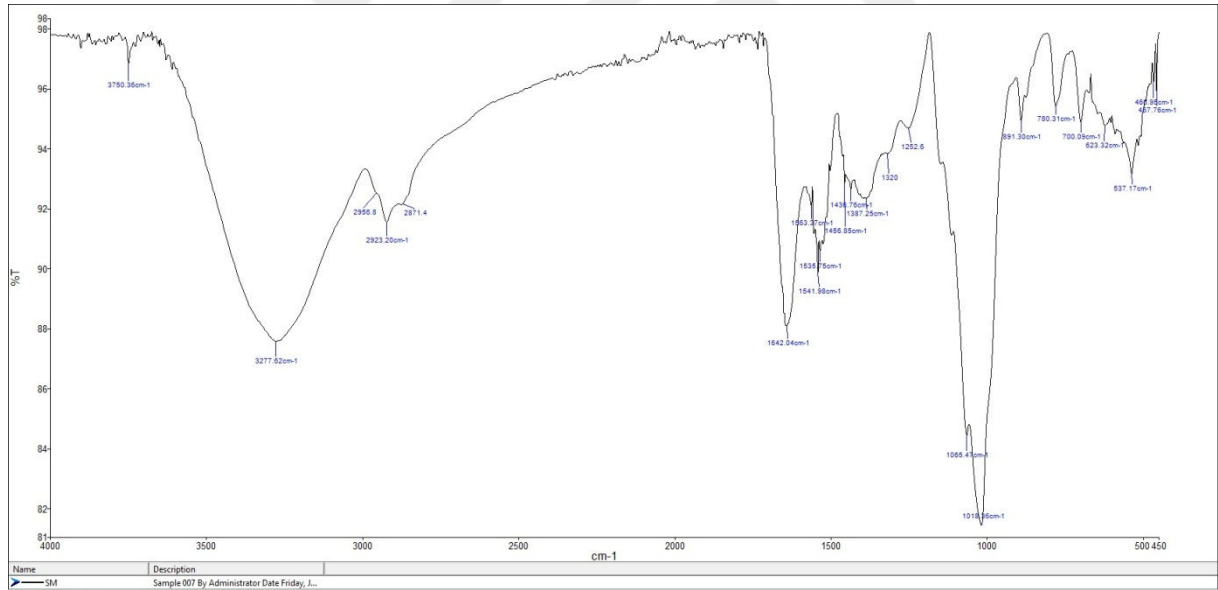
4.2. Katı Dispersiyonlar Üzerine Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.2.1. Infrared (IR) Spektrumuna Ait Bulgular

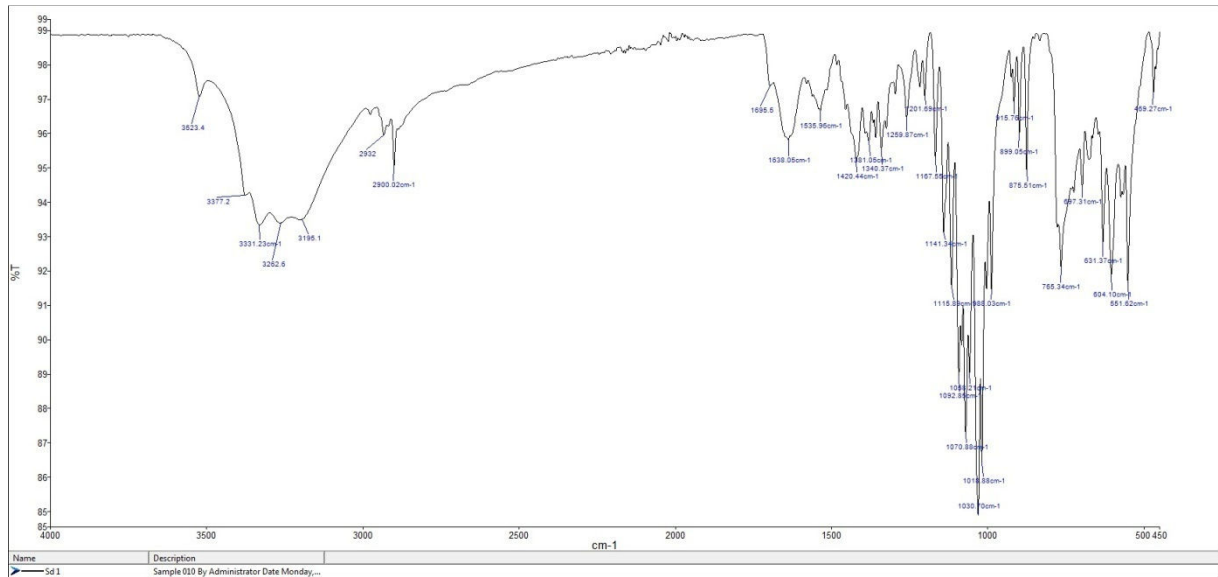
Olası ilaç ve taşıyıcı etkileşimlerinin araştırılması için süt tozu, katı dispersiyon 1, ve katı dispersiyon 2'nin FTIR spektrumları incelenmiştir. Katı dispersiyon 1 ve katı dispersiyon 2'nin FTIR spektrumlarında da karakteristik pikler de herhangi bir değişim gözlenmedi (Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11).

Katı dispersiyon 1 ve katı dispersiyon 2 de (suda çözündüğü için) flurbiprofenden farklı olarak hidrojen bağı O-H gerilmesi 3100 cm^{-1} -3500 cm^{-1} arasında geniş bir bant şeklinde gözlemlendi.

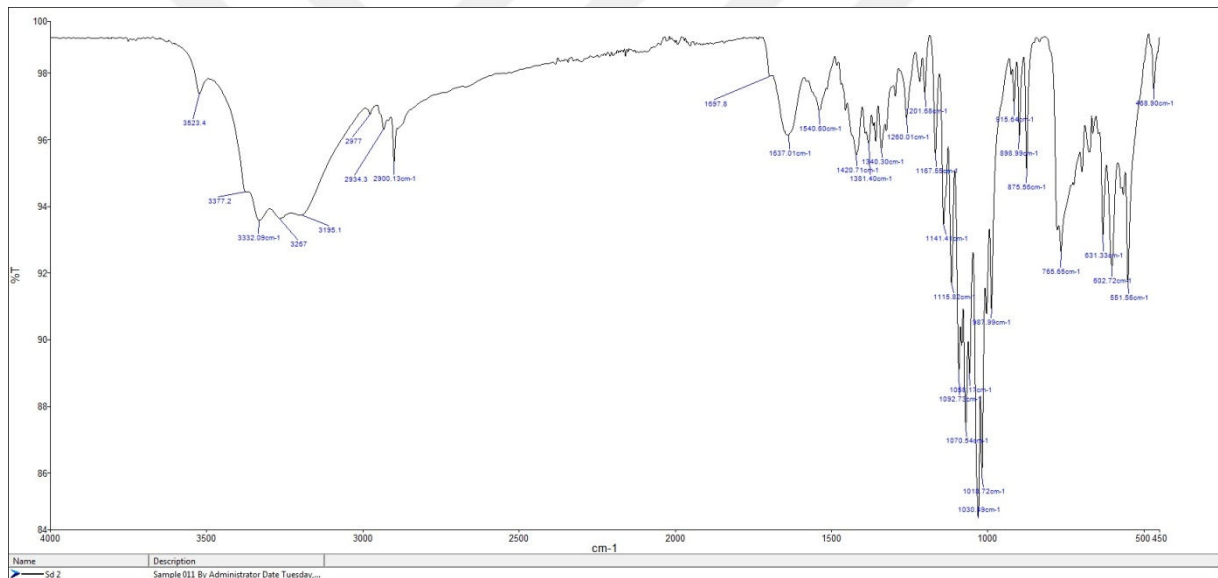
Bunun yanında katı dispersiyonlar ve flurbiprofen karşılaştırıldığında karakteristik piklerde kayda değer bir değişimin olmadığı ancak pik genişliklerinde artış olduğunu görülmektedir. Dolayısıyla ilaç ve taşıyıcı arasında kayda değer bir kimyasal etkileşimin olmadığı sonucuna varıldı.



Şekil 4.9. Süt tozunun FTIR spektrumu.



Şekil 4.10. SD1'in FTIR spektrumu.



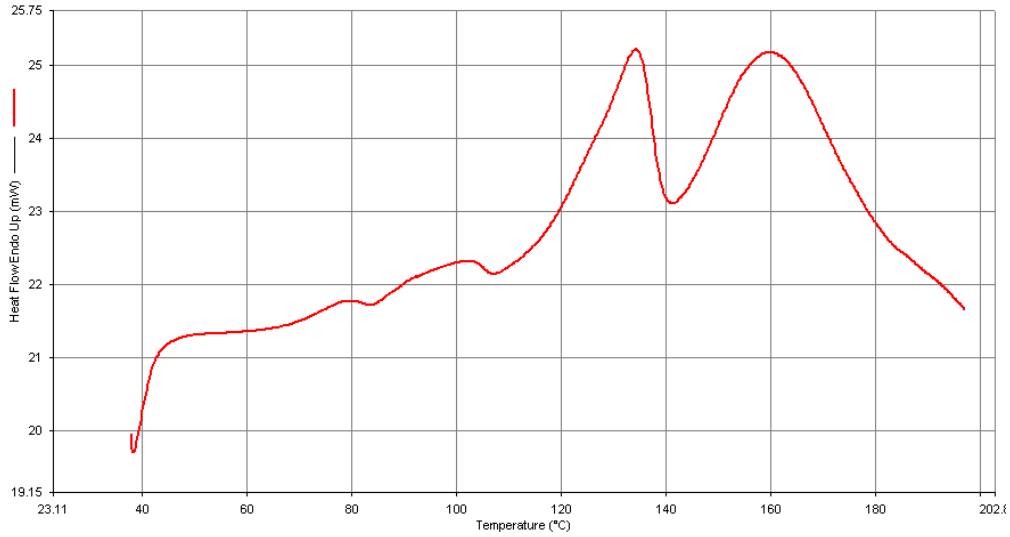
Şekil 4.11. SD2'nin FTIR spektrumu.

4.2.2. Erime Derecesi Tayinine Ait Bulgular

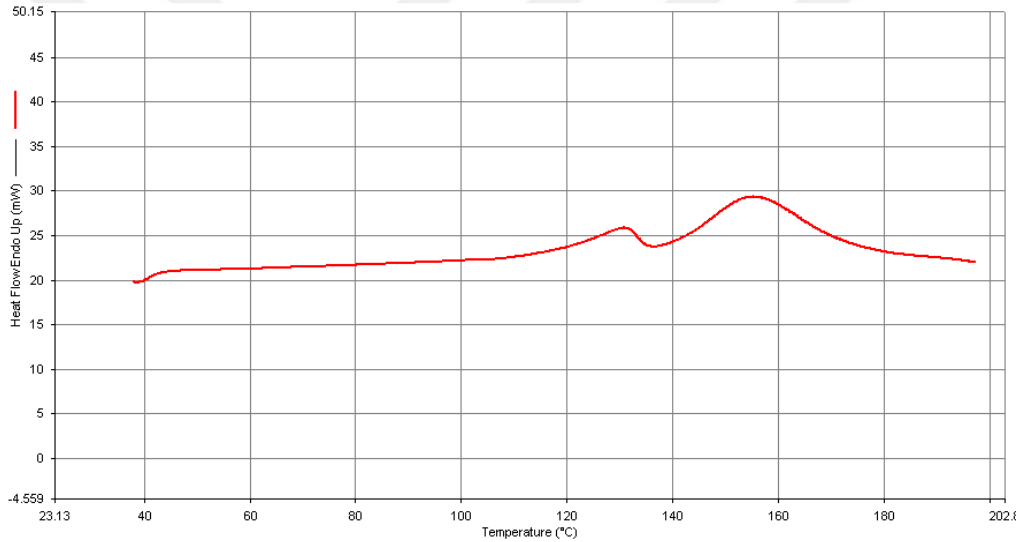
Bölüm 3.3.3.'de anlatıldığı gibi erime derecesi tayin cihazı ile yapılan deneylerde SD1 ve SD2'nin 128 °C'de, süt tozunun ise 172 °C'de eridiği bulundu.

4.2.3. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizine Ait Bulgular

SD 1 ve SD 2'ye ait Bölüm 3.3.4'de anlatıldığı şekilde çekilen DSC termogramları Şekil 4.12 ve Şekil 4.13'de gösterildi.



Şekil 4.12. SD1'in DSC termogramı

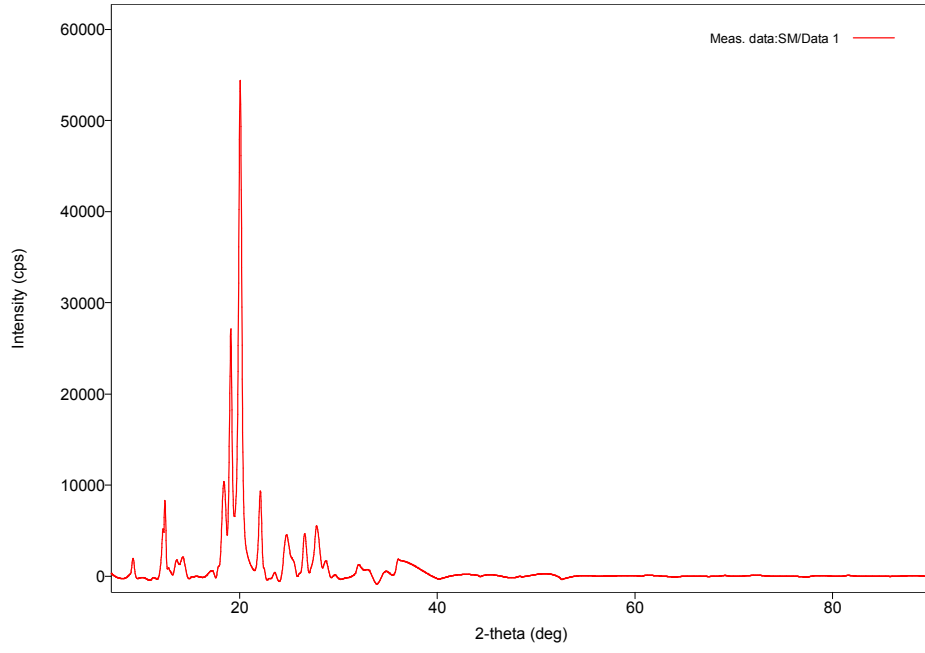


Şekil 4.13. SD2'nin DSC termogramı

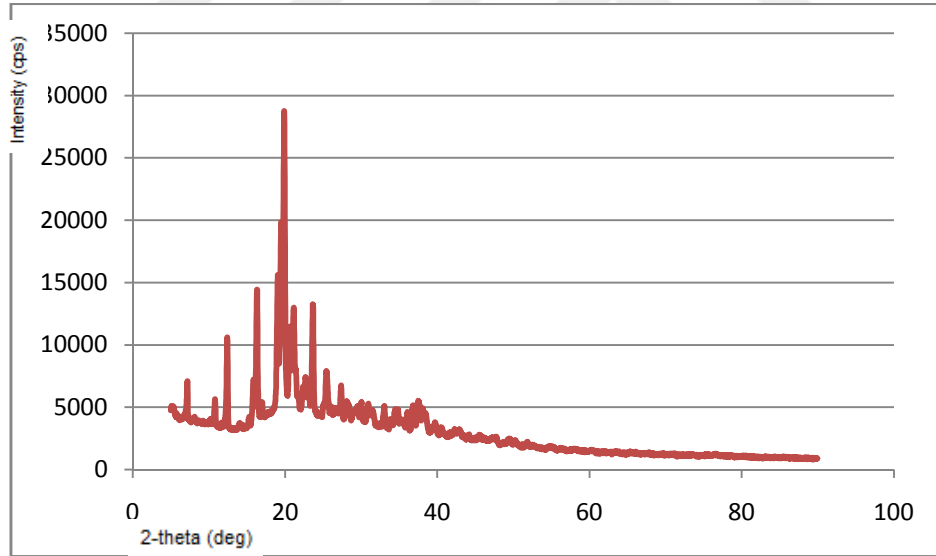
4.2.4. X-Işını Kırınımı Analizine Ait Bulgular

Süt tozu, SD 1 ve SD 2'ye ait Bölüm 3.3.5'de anlatıldığı şekilde çekilen XRD analizine ait bulgular Şekil 4.14, Şekil 4.15 ve Şekil 4.16'da gösterildi.

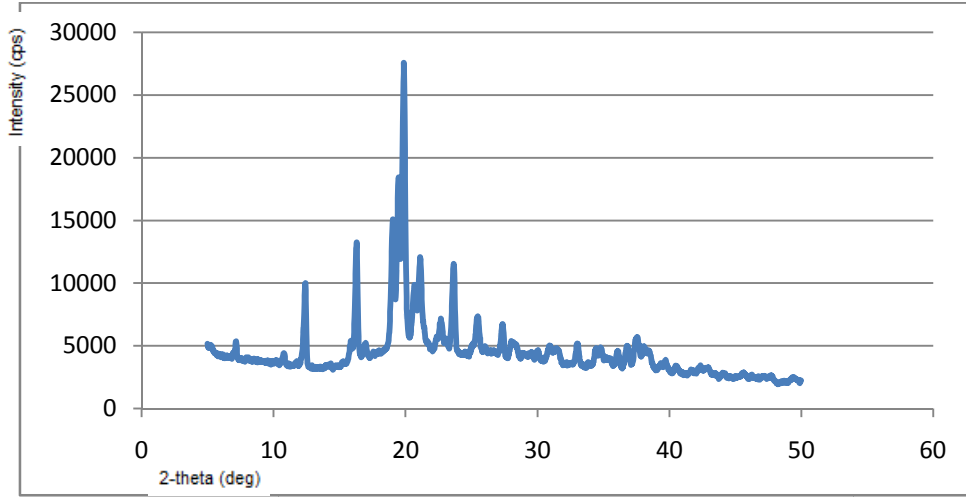
Karakteristik XRD deseni vermeyen süt tozunun amorf yapıda olduğu saptandı. Katı dispersiyonların XRD spektrumu incelendiğinde ise flurbiprofene ait karakteristik XRD desenlerinin SD1 ve SD2'de de olduğu ancak daha düşük yoğunlukta olduğunu görüldü.



Şekil 4.14. Süt tozunun XRD spektrumu.



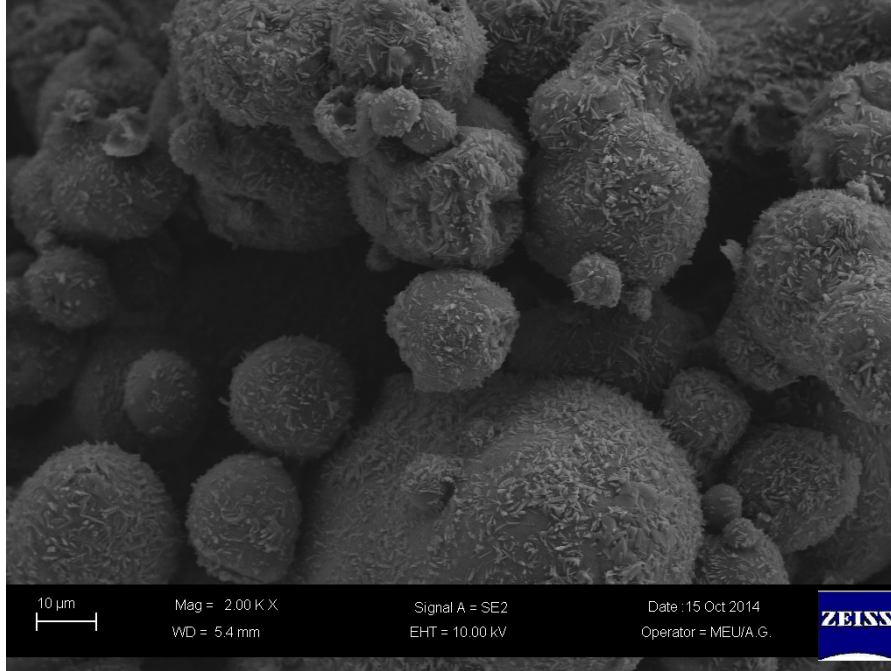
Şekil 4.15. SD1'in XRD spektrumu.



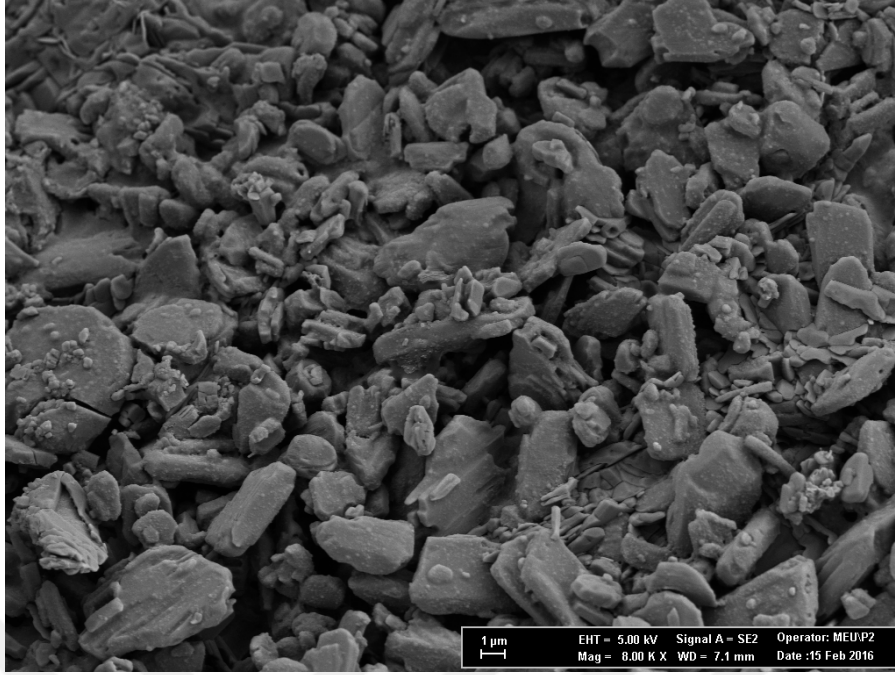
Şekil 4.16. SD2'nin XRD spektrumu.

4.2.5. Mikroskopik Çalışmalara Ait Bulgular

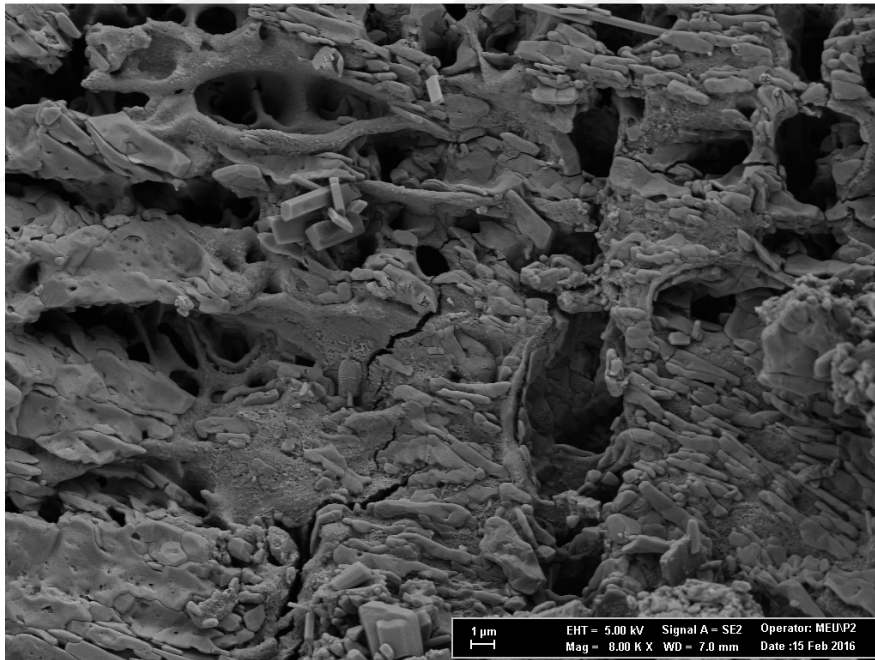
Süt tozu, SD1 ve SD2'nin mikroskopik yapısı Bölüm 3.3.6'da belirtildiği şekilde SEM ile incelenmiştir. Sonuçlar Şekil 4.17, Şekil 4.18 ve Şekil 4.19'da gösterildi.



Şekil 4.17. Süt tozunun taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı.



Şekil 4.18. SD1'in taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı.



Şekil 4.19. SD2'nin taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı.

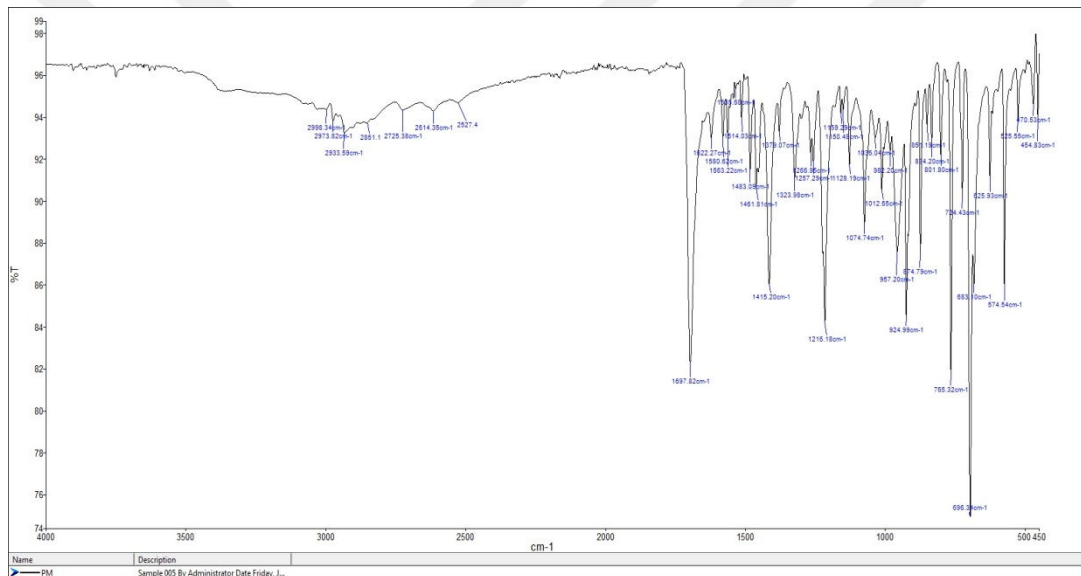
SEM görüntüleri, flurbiprofenin fiziksel karışımdaki parçacık boyutunun saf ilacinkine benzediğini ortaya koymaktadır. Aksine, katı dispersiyonların boyutu saf ilacinkinden daha küçüktür. Parçacık boyutu ne kadar küçükse, ıslak yüzey alanı da o kadar büyük olur ve bu nedenle çözünürlük o kadar iyi olmaktadır. Ayrıca, flurbiprofenin yüzey morfolojisi, fiziksel karışımı ve katı dispersiyonları SEM ile araştırılmıştır. Mikrograflar, saf ilacın kristal formda

olduğunu, ancak fiziksel karışımın çoğunlukla amorf parçacıklara ve bazı ilacın kristallerine sahip olduğunu göstermektedir. Katı dispersiyon durumunda, ilaç partikülleri neredeyse amorf bir haldedir.

4.3. Fiziksel Karışım Üzerine Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.3.1. Infrared (IR) Spektrumuna Ait Bulgular

Bölüm 3.4.2.'de anlatıldığı şekilde elde edilen fiziksel karışımın IR spektrumunda, maddenin fonksiyonel gruplarına ait bantlar Şekil 4.20'de gösterildi. Karakteristik piklerin yerlerinin ufak kaymalar dışında değişmediği gözlemlendi.



Şekil 4.20. Fiziksel karışıma ait FTIR spektrumu.

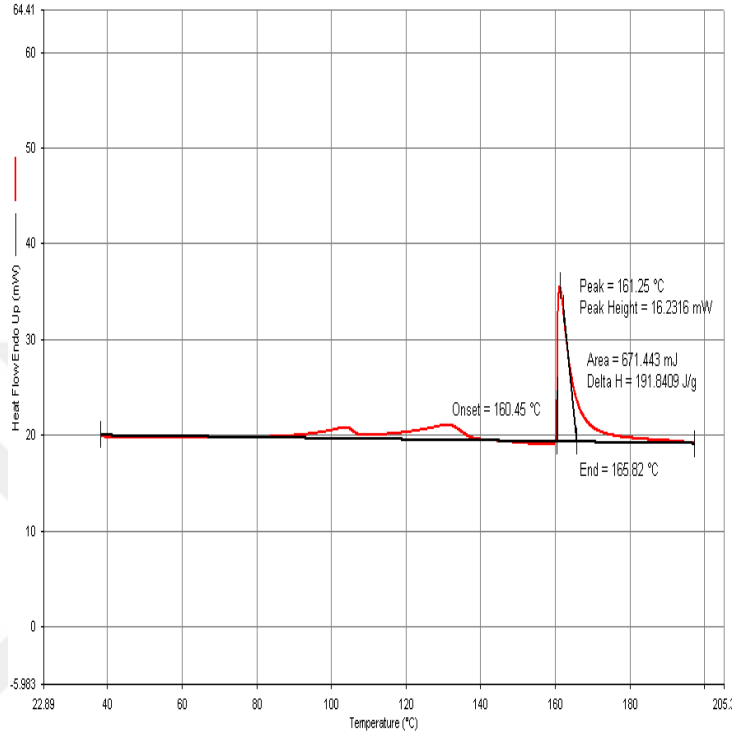
4.3.2. Erime Derecesi Tayinine Ait Bulgular

Bölüm 3.4.3.de anlatıldığı gibi erime derecesi tayin cihazı ile yapılan deneylerde fiziksel karışımın 164 °C'de eridiği bulundu.

4.3.3. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizine Ait Bulgular

Fiziksel karışıma ait Bölüm 3.4.4'de anlatıldığı şekilde çekilen DSC termogramları Şekil 4.21'de gösterildi. Flurbiprofen erime piki, fiziksel karışımda şiddeti azalttı. Yağsız süt, 139 °C'de endotermik bir pik gösterdi. DSC termogramında yaklaşık 161 °C'de sadece bir geniş pik

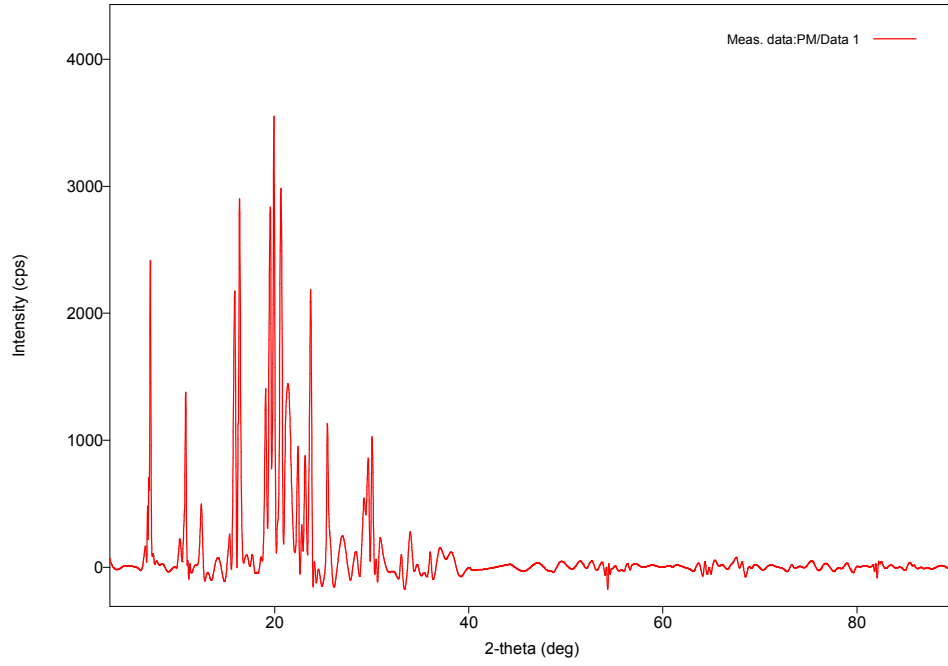
görüldü. DSC pik değeri flurbiprofen erime noktasından (FB) fazla olduğu için SM ve FB arasında bir etkileşimin olduğu sonucuna varıldı.İlacın spesifik pik noktasının kaybolması, ilacın taşıyıcı ile etkileşime girdiğini gösterdi.Bu, amorf oluşum, FB'nin SM boşluğunun içine girdiğini göstermektedir.



Şekil 4.21. Fiziksel karışıma ait DSC termogramı.

4.3.4. X-Işını Kırınımı Analizine Ait Bulgular

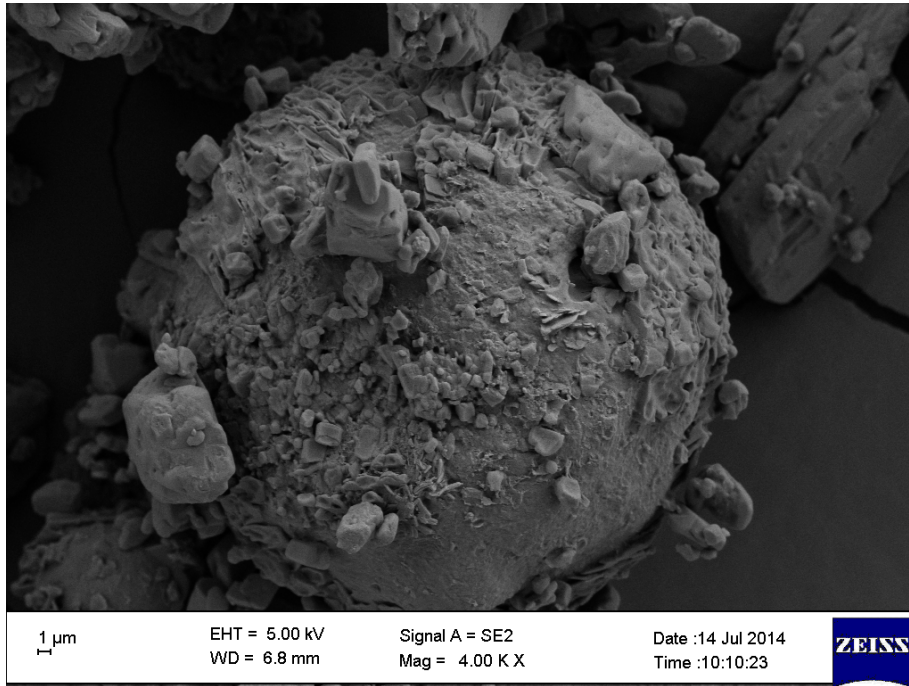
Fiziksel karışıma ait Bölüm 3.4.5’de anlatıldığı şekilde çekilen XRD analizine ait bulgular Şekil 4.22’de gösterildi.



Şekil 4.22. Fiziksel karışımın XRD spektrumu.

4.3.5. Mikroskobik Çalışmalara Ait Bulgular

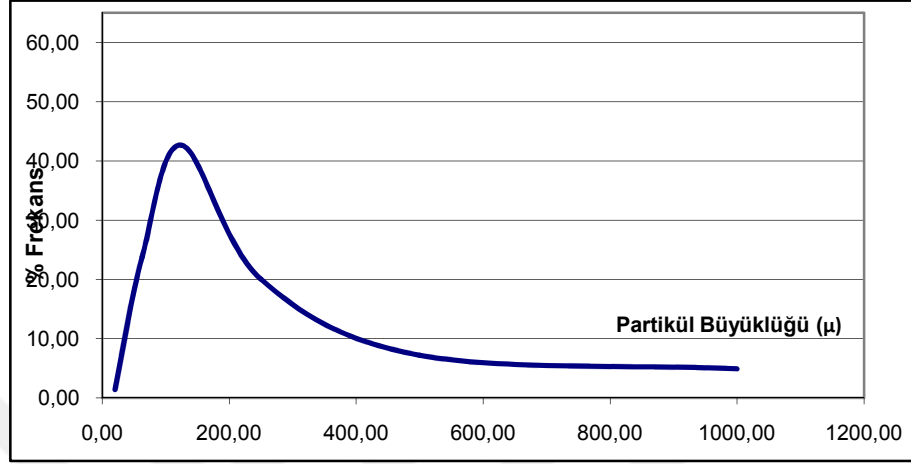
Fiziksel karışımın mikroskobik yapısı Bölüm 3.4.6'da belirtildiği şekilde SEM ile incelenmiştir. Sonuçlar Şekil 4.23'de gösterildi.



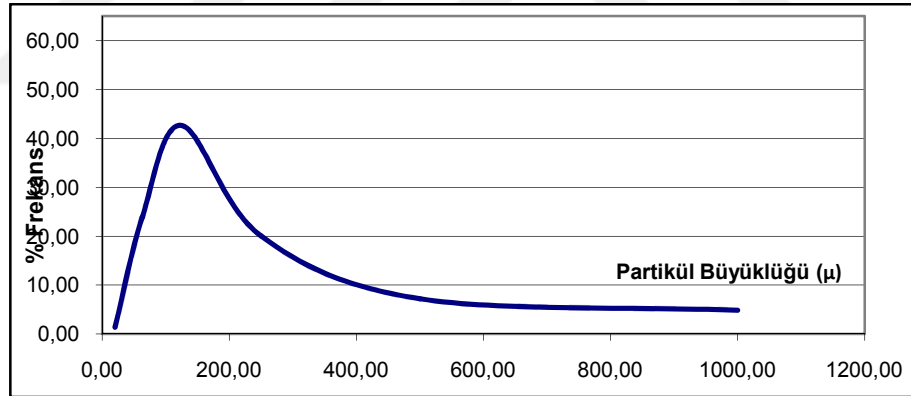
Şekil 4.23. Fiziksel karışımın taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı.

4.4. Elek Analizine Ait Bulgular

Bölüm 3.5. anlatıldığı şekilde yapılan elek analizine ait bulgular Tablo 4.6. ve Tablo 4.7’de gösterildi. Partikül büyüklüğüne ait grafikler ise Şekil 4.24 ve Şekil 4.25’de gösterildi.



Şekil 4.24. SD1’e ait partikül dağılımı grafiği.



Şekil 4.25. SD2’ye ait partikül dağılımı grafiği.

Tablo 4.6. SD1'e ait elek analizi bulguları.

Gözenek Çapı (µm)	Elekten geçen miktar (g)											
	1.seri				2.seri				3.seri			
	Ağırlık (g)	% Ağırlık (g)	% Kümülatif ağırlık (g)	Log % km	Ağırlık (g)	% Ağırlık (g)	% Kümülatif ağırlık (g)	Log % km	Ağırlık (g)	% Ağırlık (g)	% Kümülatif ağırlık (g)	Log % km
20	0,11	1,17	1,17	0,07	0,118	0,14	0,14	-0,86	0,120	1,29	1,29	0,11
63	2,70	28,42	29,59	1,47	2,55	2,95	3,09	0,49	2,58	27,77	29,06	1,46
125	4,04	42,52	72,11	1,86	4,07	4,71	7,79	0,89	4,06	43,70	72,77	1,86
250	1,94	20,42	92,53	1,97	1,96	2,27	10,06	1,00	1,95	20,99	93,76	1,97
500	0,40	4,21	96,74	1,99	0,30	0,35	10,41	1,02	0,31	3,23	96,99	1,99
1000	0,31	3,26	100,00	2,00	0,25	0,29	10,70	1,03	0,28	3,01	100,00	2,00
Toplam miktar (g)	9,501				9,248				9,30			
Verim (%)	95,01				92,48				93			

Tablo 4.7. SD2'ye ait elek analizi bulguları.

Gözenek Çapı (µm)	Elekten geçen miktar (g)											
	1.seri				2.seri				3.seri			
	Ağırlık (g)	% Ağırlık (g)	% Kümülatif ağırlık (g)	Log % km	Ağırlık (g)	% Ağırlık (g)	% Kümülatif ağırlık (g)	Log % km	Ağırlık (g)	% Ağırlık (g)	% Kümülatif ağırlık (g)	Log % km
20	0,11	1,30	1,30	0,11	0,1250	1,36	1,36	0,13	0,1300	1,38	1,38	0,14
63	2,70	23,22	24,52	1,39	2,3000	25,04	26,40	1,42	2,2500	23,86	25,24	1,40
125	4,04	42,79	67,32	1,83	4,0600	44,20	70,60	1,85	4,0200	42,63	67,87	1,83
250	1,94	19,46	86,78	1,94	1,7500	19,05	89,66	1,95	1,8900	20,04	87,91	1,94
500	0,40	6,24	93,01	1,97	0,6500	7,08	96,73	1,99	0,6800	7,21	95,12	1,98
1000	0,31	6,99	100,00	2,00	0,3000	3,27	100,00	2,00	0,4600	4,88	100,00	2,00
Toplam miktar (g)	9,30				9,18				9,43			
Verim (%)	93				91,8				94,3			

4.5. Miktar Tayinine Ait Bulgular

Bölüm 3.6'da anlatıldığı şekilde yapılan miktar tayini sonucunda SD1 için pH 1,2 suni mide vasatında içerisindeki ilaç etken maddesinin % 70-85 arasında değiştiği gözlemlendi. SD1 pH 6,8 fosfat tamponu içerisindeki ilaç etken maddesinin ise % 90-95 arasında değiştiği gözlemlendi.

SD2 için pH 1,2 suni mide vasatı içerisindeki ilaç etken maddesinin % 75-85 arasında değiştiği gözlemlendi. SD2 pH 6,8 fosfat tamponu içerisindeki ilaç etken maddesinin ise % 90-95 arasında değiştiği gözlemlendi.

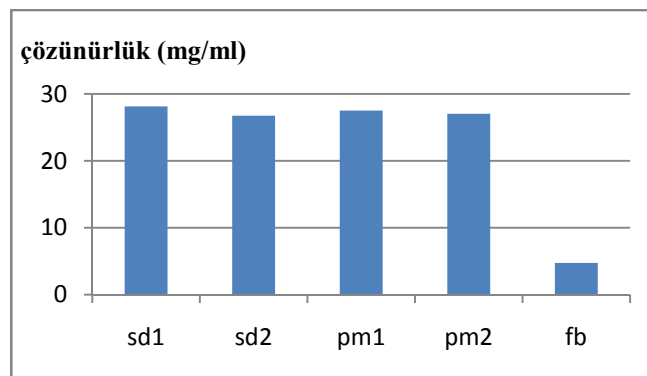
4.6. Çözünürlük Çalışmalarına Ait Bulgular

Bölüm 3.7' de anlatıldığı gibi yapılan çözünürlük çalışmaları sonucunda etkin maddenin, fiziksel karışımların ve katı dispersiyonların distile sudaki çözünürlük değerleri, standart sapma değerleri ve standart hataları Tablo 4.8'de ve çözünürlük histogramları Şekil 4.26'da verildi.

Tablo 4.8. Etkin madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların distile su ortamındaki çözünürlüğü

	Çözünürlük (mg/ml)	SS*	SH**
FB	4,724924	0,022998	0,013278
PM1	27,51823	0,665776	0,384386
PM2	27,01563	0,129084	0,074527
SD1	28,13004	0,12983	0,074957
SD2	26,73626	0,453455	0,261802

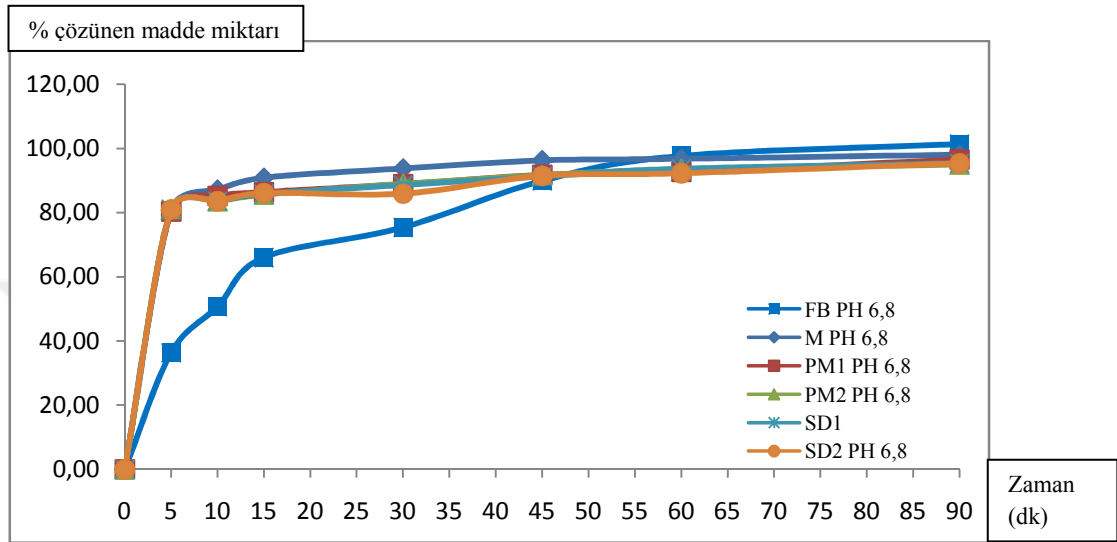
*Standart sapma, **Standart hata, n=3 (paralel sayısı)



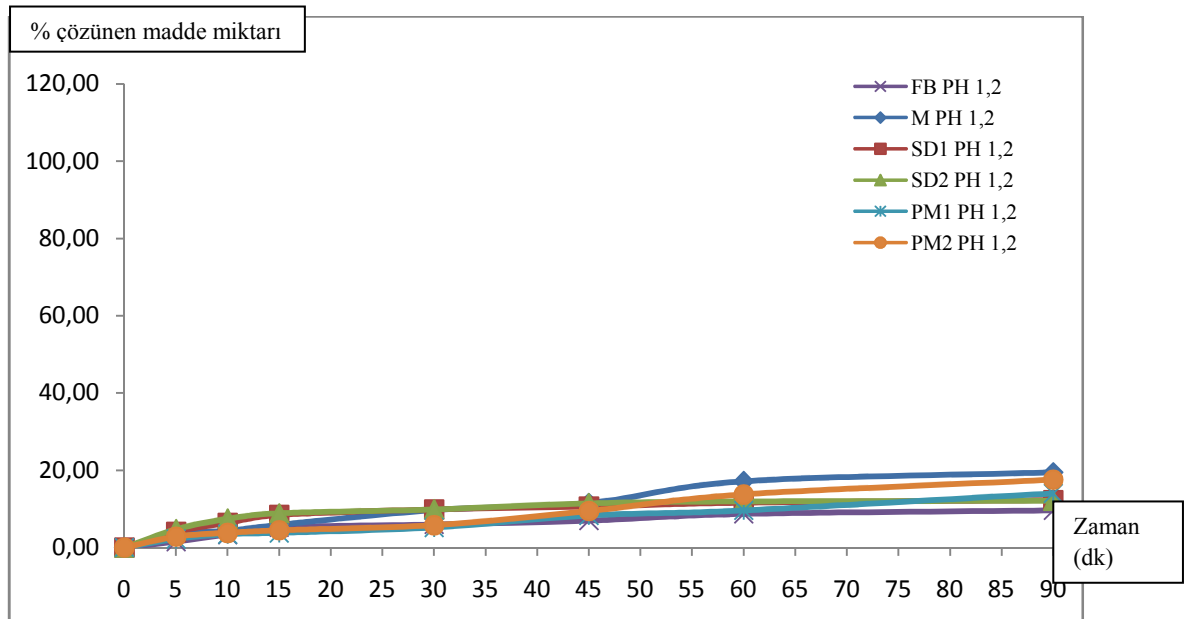
Şekil 4.26. Etkin madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların distile su ortamındaki çözünürlük histogramları (n=3)

4.7. Disolüsyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Bölüm 3.8’de belirtildiği şekilde döner sepet yöntemi kullanılarak etkin maddenin, fiziksel karışımların ve katı dispersiyonların pH 6.8 ve pH 1.2’deki çözünme hızı profilleri elde edildi (Şekil 4.27, 4.28).



Şekil 4.27. pH 6.8 için etken madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonlara ait çözünme hız profilleri



Şekil 4.28. pH 1.2 için etken madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonlara ait çözünme hız profilleri

4.8. Dezentegrasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Bölüm 3.9’da anlatıldığı gibi, etken madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların pH 1.2 suni mide vasatı ve pH 6.8 fosfat tamponu içerisindeki dağılma süreleri belirlendi. Dağılma süreleri Tablo 4.9’da verildi.

Tablo 4.9. Etken madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların dağılma süreleri

	Ortamdaki dağılma süresi (dk)	
	pH 1.2	pH 6.8
Majezik	2,03	1,54
Flurbiprofen	6,38	3,89
Fiziksel Karışım 1	6,98	3,68
Fiziksel Karışım 2	6,92	3,50
Katı dispersiyon 1	4,28	4,08
Katı dispersiyon 2	4,40	4,03

Bu çalışmada etkin madde olarak seçilen flurbiprofen, fenilpropionik asit türevi olan profen grubuna dahil, analjezik, antienflamatuvar ve antipiretik etkili nonsteroidal antienflamatuvardır. İskelet-kas sistemi hastalıklarında, yumuşak doku zedelenmelerinde, postoperatif ağrılarda ve migren ağrılarını azaltılmasında endike bir maddedir. Dokularda, inflamasyon bölgesinde, arasıdonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksigenaz enzimlerini (COX-1 ve COX-2) inhibe etmektedir [1-9].

Suda çözünürlüğü çok düşük olan flurbiprofen, gastrik yan etkilere sahiptir. Düşük çözünürlük ve yüksek permeabilite özellikleri nedeni ile flurbiprofenin biyoyararlanımı çözünme hızı ile sınırlıdır [1-9]. Terapötik hedefe ulaşılmasını zorlaştıran bu olumsuz etkilerin ortadan kaldırılabilmesi için değişik yöntemler önerilebilir [4-9]. Genel olarak suda çözünmeyen ilaçların emiliminde hız belirleyici aşama, bu maddelerin gastrointestinal sıvıda disolüsyon hızıdır. Bu maddelerin sudaki çözünürlüğünü arttırmak için, ya yüzey aktif madde ilave edilir ya da suda çözünür tuzları oluşturulur. Emilim ve disolüsyon hızlarını arttırmak için ise, partikül büyüklüğü azaltılabilir veya maddenin ıslanabilirliği artırılabilir. Partikül büyüklüğünün azaltılması, inklüzyonunun hazırlanması ile mümkün olabilir. Inklüzyon oluşturmak için, çözme-eritme veya dondurarak kurutma metodu önerilmektedir [9,48,50,53].

Çeşitli formülasyon çalışmalarında hedef öncelikli olarak, çözünürlüğü düşük etkinmaddelerin çözünme hızları ve buna bağlı olarak biyoyararlanımlarını arttırmaktır. Yapılan birçok çalışmada çözünme hızının artırılmasında, yüzey etkinmaddelerle ıslanabilirliğin artırılması, partikül boyutunun küçültülmesi, etkin maddelerin tuz veya amorf formunun kullanılması gibi yöntemlerin kullanıldığı gösterilmiştir. Fakat bu yöntemlerin her birinin çeşitli

dezavantajlara sahip olduğunun saptanması, alternatif çalışmalara doğru araştırmacıları yönlendirmiştir. 1961 yılında Sekiguchi ve arkadaşları, suda zor çözünen etkin maddelerin çözünme hızlarını ve buna bağlı olarak absorpsiyon hız ve miktarını arttırmak için, diğer yöntemlerin dezavantajlarına sahip olmayan ve çoğunlukla bu yöntemlere oranladaha etkili olan yeni bir sistem geliştirmişlerdir. Etkin madde olarak çözünürlüğü düşük olan Sülfatiazol ve taşıyıcı olarak üre kullanarak yaptıkları çalışmada yeni bir sistem olarak katı dispersiyon kavramını ortaya atmışlardır [12].

Katı dispersiyon hazırlanmasında en önemli yapı taşlarından biri de taşıyıcı ve taşıyıcının seçimidir çünkü etkin madde salımı, taşıyıcı ve etkin madde arasındaki etkileşimden etkilenmektedir [74]. İstenen çözünme özelliğine sahip katı dispersiyon elde etmek için taşıyıcı, yüksek ıslanabilirlik ve suda çok çözünebilme gibi özelliklere sahip olmalıdır [90]. Katı dispersiyon hazırlamada polimerler, yüzey aktif maddeler, poliasitler ve son yıllarda siklodekstrinler, polivinilprolidon, ve fosfolipidler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan taşıyıcılardan biri de süt tozudur [17].

Süt tozu içerdiği amino asitler ve yüzey etkin özelliğe sahip protein molekülleri nedeniyle, suda çözünürlüğü az olan ilaç moleküllerinin çözünürlüklerini inklüzyon bileşiği yaparak arttırmaktadır. Süt tozunun diğer bir önemli yararı da gastrik yan etkiyi önlemesidir. Böylece, hem nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların gastrik yan etkileri önlenmiş olmakta hem de biyoyararlanımları arttırılmaktadır. Maliyeti düşük bir hammadde ve yöntemin kullanılması da endüstriyel açıdan avantaj teşkil etmektedir. Topaloğlu ile Şahin ve ark., indometazin, ketoprofen, prednisolon, ibuprofen gibi nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların süt tozu ile katı dispersiyonlarını hazırlayarak ilacın biyoyararlanımının arttırılabildiğini; *in vivo* çalışmalarında ilaç molekülünün etkinliğinin katı dispersiyon hazırlama işlemi sırasında olumsuz etkilenmediğini, hatta, anti-enflamatuar etki de artış olduğunu göstermiştir [17,19].

İlaç formülasyonu geliştirme çalışmalarında ilaç etkin maddesi ile yardımcı maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin ve bunların geçimliliğinin incelendiği ön formülasyon çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmalar neticesinde, kullanılacak formülasyon içeriği, hazırlama koşulları belirlenmektedir. Fizikokimyasal çalışmalar kapsamında FTIR, XRD, DSC ve SEM analizleri gibi yöntemlerden yararlanılabilir.

Çalışmamızda katı dispersiyonların hazırlanmasında, kolay üretim koşulları ve çözücü uzaklaştırma aşamasının olmaması nedeniyle uygun ve ekonomik bir yöntem olan ergitme-katılaştırma yöntemi kullanılmıştır. Öncelikli olarak çalışmamızda flurbiprofenin fizikokimyasal incelemeleri yapılmış, elde edilen sonuçların literatür bulgularına uygun olduğu görülmüştür [1,21-25].

Flurbiprofenin pH 6,8 ve 1,2 tamponlarındaki UV spektrumları incelenmiştir. Şekil 4.1 ve 4.2’de görüldüğü üzere flurbiprofen her iki ortamda da 248 nm dalga boyunda maksimum absorbans vermektedir. Bu sebeple yapılan analizler, literatür ile uyumlu olarak bu dalga boyunda gerçekleştirilmiştir [1,21-25]. Çözünme hızı deneylerinde kullandığımız bu iki ortam ile hazırlanan, 7 farklı konsantrasyonda çizilen kalibrasyon doğruları ve bu doğrulara ait denklemler Şekil 4.7 ve 4.8’de gösterilmiştir. Analitik yöntem validasyonu parametrelerinden regresyon katsayısı (r^2) pH 1,2 ve pH 6,8 ortamları için sırası ile 0,99846 ve 0,98856 olarak hesaplanmıştır. Bu da bağıntının doğrusal olduğunu göstermektedir. Ayrıca geri elde edilebilirlik, gün için ve günler arası kesinlik, doğruluk ile gözlenebilirlik sınırı ve alt tayin sınırı saptanmıştır. Bütün bu değerler yapılan analizlerin hassas ve tekrarlanabilir olduğunu ispatlamıştır. Bunun yanı sıra formülasyonlarda kullanılan maddelerin tayin üzerinde etki yapmadıkları gösterilmiştir.

Hazırlanan solid dispersiyon formülasyonlarının FT-IR spektrumlarında da flurbiprofenin fonksiyonel gruplarına ait karakteristik pikler gözlenmiştir [21-25]. Bu ve yapılan diğer fizikokimyasal incelemeler hazırlanan formülasyonlarda flurbiprofenin kimyasal olarak bir değişime uğramadığını göstermektedir. Ayrıca bu fonksiyonel gruplarda bir değişim olmaması katı dispersiyon formülasyonlarının bileşiminin ya da hazırlama yönteminin, flurbiprofenin kimyasal stabilitesi üzerine bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Flurbiprofenin erime derecesi ise, literatürlerle uyumlu olarak [1]116,9°C olarak bulunmuştur. Hazırlanan solid dispersiyon formülasyonlarının erime derecesi ise 128°C olarak saptanmıştır.

Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) analizi ile flurbiprofenin literatür ile uyumlu olarak [1,21-25] 114,7 °C’de pik verdiği saptanmıştır. SD1 formülasyonu 160°C’de pik verirken, SD2 formülasyonunun ise 155°C’de pik verdiği saptanmıştır.

X-ışını kırınımı analizi sonucunda ise flurbiprofenin elde edilen kırınım açıları verileri maddenin kristal yapıda olduğunu göstermiştir. Taşıyıcı olarak kullandığımız süt tozunun ise amorf yapıda olduğu saptanmıştır. Hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlarında ise flurbiprofene ait karakteristik XRD desenlerinin varlığı saptanmış olmakla birlikte daha düşük yoğunlukta olduğu tespit edilmiştir.

Flurbiprofenin SEM analizi sonucunda kristal yapıda olduğu saptanmıştır. Ancak hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlarının amorf olduğu saptanmıştır.

Hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlarında elek analizi yapılmıştır ve elde edilen bulgular, partikül büyüklüğünün 200µm dolaylarında olduğunu göstermiştir.

Hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlarında yapılan miktar tayini analizlerine göre, SD1 formülasyonunda flurbiprofen miktarı pH 1,2 için % 70-85, pH 6,8 için % 90-95 olarak bulunmuştur. SD2 formülasyonunda ise flurbiprofen miktarı pH 1,2 için % 75-85, pH 6,8 için % 90-95 olarak bulunmuştur. Hazırlanan her iki formülasyonda da flurbiprofen içeriğinin % 70-95 arasında olması ve teorik % etkin madde içeriği ile benzer sonuçların bulunması sebebiyle eritme yönteminin flurbiprofen ile süt tozunun katı dispersiyonlarının hazırlanması için uygun olduğu sonucuna varılmıştır.

Yapılan çözünürlük çalışmaları sonucunda, flurbiprofenin çözünürlüğü 4,72mg/ml olarak saptanırken, SD1 ve SD2 formülasyonlarının çözünürlüğü ise sırasıyla 28,13 ve 26,73 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar da bize, hazırladığımız formülasyonlarda beklentimiz doğrultusunda çözünürlük artışı olduğunu göstermiştir.

Hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlarından etkin maddenin in vitro salımının incelenmesi amacıyla USP XXXVI'da kayıtlı palet yöntemi kullanılmıştır [22]. Disolüsyon çalışmaları pH 1.2 suni mide vasatı ve 6.8 fosfat tamponunda gerçekleştirilmiştir. Literatürle uyumlu olarak pH 6.8 için çözünme hız profillerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Flurbiprofen, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların pH 1.2 suni mide vasatı ve pH 6.8 fosfat tamponu içerisindeki dağılma sürelerinin incelenmesi sonucunda piyasa preparatı olan Majezik sırası ile 2,03 ve 1,54 dakikada dağılma gösterirken, flurbiprofen 6,38 ve 3,89 dakikada dağılmıştır. Fiziksel karışım 1 pH 1.2 pH 6.8'de sırasıyla 6,98 ve 3,68 dakika, fiziksel karışım 2 ise 6,92 ve 3,50 dakikada dağılmıştır. Katı dispersiyon 1 pH 1.2 pH 6.8'de sırasıyla 4,28 ve 4,08 dakika, katı dispersiyon 2 ise 4,40 ve 4,03 dakikada dağılmıştır. Literatürle uyumlu olarak pH 6.8'de daha hızlı bir dağılma söz konusudur.

Literatür taramaları sonucunda da, katı dispersiyonlarla yapılan çözünme hızı çalışmalarında, kullanılan taşıyıcı cinsinin ve etkin madde-taşıyıcı oranının çözünme hızına etkili olduğu görülmüştür. Literatürlerde aynı etkilerin vurgulandığı birçok katı dispersiyon çalışmasına rastlanmıştır [9,65,91]. Bobe KR ve ark. hiperlipidemi üzerine yapmış oldukları bir çalışmada atorvastatinin katı dispersiyonlarını hazırlamışlar ve formülasyonda taşıyıcı olarak manitol, PEG 4000 ve PVP-K30 kullanmışlardır. PEG4000 ile hazırladıkları formülasyonun yüksek çözünürlük gösterdiğini ve atorvastatinin çözünme oranının, PEG ile katı dispersiyon tekniği ile önemli ölçüde artırılabilirliğini ortaya koymuşlardır [92].

Akiladevi ve ark. çözünürlüğü düşük olan ve piyasada oldukça yaygın olarak kullanılan parasetamolün katı dispersiyonlarını hazırlamışlardır. Taşıyıcı olarak formülasyonlarında PEG

4000, PEG 6000 ve üre kullanmışlardır. Sonuç olarak parasetamolün katı dispersiyon formülasyonlarının çözünme hızının, özellikle PEG 6000 taşıyıcısı kullanıldığında saf ilaca göre belirgin bir artış gösterdiğini saptamışlardır [93].

Prajapati ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada flurbiprofen'in, PVP K25, PVP K30, PVP K29-32 ve PEG 6000 gibi farklı oranlarda (1:1-1:5) polimerlerle katı dispersiyonlarını solvent evaporasyonu yöntemi ile hazırlayarak formüle etmişler ve disolüsyon, IR, DSC, TLC gibi parametreleri değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda ilaç ve polimerler arasında etkileşim olmadığı saptanmıştır. Ayrıca solvent yöntemi ile hazırlanan ilaç-PVPK29-32 sistemi için DSC taramalarını incelemişler ve saf flurbiprofenin keskin erime noktasının 114°C olduğunu bulmuşlardır, ancak PVP K9-32 ile hazırlanan katı dispersiyonda böyle bir pik gözlemlenmemişlerdir. Bu durumun flurbiprofenin moleküler olarak dağılmış olduğunu ve amorf bir biçimde olduğu kanısına varmışlardır [94].

Santosh ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada ise, çözünürlüğü arttırmak için flurbiprofenin mukoadeziv buccal yamaları formüle etmişlerdir. Çözünürlüğü arttırmayı, flurbiprofenin siklodekstrin taşıyıcısıyla yapılan katı dispersiyonlarıyla sağlamışlardır. Bukkal yamaları, polivinil alkol, sodyum karboksimetil selüloz ve hidroksipropil metilselüloz gibi polimerler kullanarak çözücü döküm tekniği ile hazırlamışlardır. Hazırlanan yamaları, ağırlık değişimi, kalınlık, katlanma dayanıklılığı, pH, şişme indeksi, in vitro kalış süresi, in vitro permeasyon çalışmaları, ilaç içeriği tekdüzeliği ve biyoadhezyon testi için değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak HPMC'yi siklodekstrin ile içeren formülasyonun, diğer formülasyonlara kıyasla daha iyi salım profiline sahip olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bu ikili sistemin, iyi esneklik, uygun kalınlık, uzun süre in vitro kalış süreleri, iyi şişme özellikleri ve ilaç salınımının daha yüksek değere sahip olduğunu, dolayısıyla biyoyararlanımı artırmak ve GIS yan etkilerini önlemek için etkili bir sistem olduğunu ileri sürmüşlerdir [95].

Yamashita ve ark. yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise suda az çözünür bir ilaç olan takrolimusun diklorometan içermeyen katı dispersiyon formülasyonu hazırlamışlardır. Uygun taşıyıcıyı seçmek için polietilen glikol 6000, polivinilpirolidon ve hidroksipropilmetilselüloz içeren üç farklı katı dispersiyonu, konvansiyonel solvent yöntemi ile hazırlamışlardır. XRD ve DSC paternleri, üç katı dispersiyonda da takrolimusun amorf bir durumda olduğunu göstermiş, takrolimusun süper doymuş çözünme profillerini tüm katı dispersiyonlarda da gözlemişlerdir [96].

Vyas ve ark. suda çözünürlüğü az olan diğer bir ilaç olan tadalafilin, poloksamer 407 ile katı dispersiyon sistemlerinden çözünme davranışını araştırmışlardır. Tadalafil'in katı dispersiyonunu poloksamer 407 ile, 1:0.5, 1:1.5 ve 1:2.5 oranlarında ve eritme yöntemini

kullanarak hazırlamışlardır. FTIR ve XRD çalışmalarıyla ikili sistemlerin karakterizasyonu, güçlü hidrojen bağlanma etkileşimlerinin varlığını, kristallikte belirgin bir azalmanın ve ilacın amorf yapılarının var olma olasılığının olduğunu göstermişlerdir. Test edilen ikili sistemlerde, tadalafil/poloksamer 407'nin 1:0.5 oranı tadalafilin hızlı çözünmesi ($DE_{30} 70.9 \pm \% 3.6$) göstermişlerdir. Aksine, poloksamer 407'nin (1: 1.5 ve 1: 2.5) daha yüksek oranlarının, tadalafilin salınım oranını geciktirebilen, polimerin yüksek konsantrasyonunda değiştirilmiş reolojik özelliklerini belirten ilacın çözünme artırma yönünde hiçbir avantaj sağlamadığını saptamışlardır [97].

Patel ve ark., hiperlipidemi tedavisinde kullanılan, suda çözünmeyen ve gastrik sıvıdaki absorpsiyonu düşük olan bir lipid düşürücü ilaç olan Fenofibrat ile çalışmışlardır. İlacın gastrik sıvıdaki çözünürlüğünü, ağız yoluyla emilimini ve çözünme hızını arttırmak için katı dispersiyonlarını formüle etmişlerdir. Fenofibratın solid dispersiyonlarını hazırlamada taşıyıcı olarak, PEG 6000, Poloksamer 407 ve PEG 6000-Poloksamer 407 karışımı kullanmışlardır. Eriyik ve çözücülerin katı dispersiyon hazırlama yöntemlerinin çözülme davranışına etkisini de araştırmışlardır. Çözünürlük çalışmaları, Fenofibratın PEG6000 ve Poloxamer 407 içinde dağılma zaman çözünürlüğünde belirgin bir artış olduğunu göstermişlerdir. PEG 6000 ve Poloxamer 407 içeren fiziksel karışımların, aynı zamanda saf ilaç ile karşılaştırıldığında Fenofibratın daha iyi bir şekilde çözündüğünü ortaya koymuşlardır. Fenofibrat/Poloksamer 407, 1:8 içeren solid dispersiyonların, 60 dakika sonra çözünmenin 14 kat arttığını, Fenofibrat/PEG 6000, 1:10 içeren başka bir dispersiyonun çözünürlüğü 8 kat arttırdığını göstermişlerdir [98].

Wagh ve ark. suda çözünürlüğü zayıf olan bir diğer ilaç olan glimepirid ile çalışmışlardır. Glimepirid zayıf suda çözünür ilaçtır, çözünürlük, oral biyoyararlanımı için kısıtlayıcı olduğu için çalışmalarında katı dispersiyon tekniği kullanarak glimepirid'in çözünürlüğünün artırılmasını amaçlamışlardır. Bu amaçla katı dispersiyon hazırlamışlar ve taşıyıcı olarak poloxamer 188 ve poloxamer 407 kullanmışlardır. Hazırlanan katı dispersiyonlardain vitro çözünürlük çalışması, % ilaç içeriği, FTIR ve disolüsyon testlerini yapmışlardır. Poloksamer 188 ile hazırlanan katı dispersiyonun, Poloxamer 407 ile hazırlanan katı dispersiyona kıyasla daha iyi ilaç salınımı gösterdiğini saptamışlardır [99].

AppaRao ve ark. ise anti-inflamatuar ve analjezik özelliklere sahip, romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilit tedavisinde yaygın kullanılan, steroidal olmayan anti-inflamatuar bir ilaç olan aceclofenac ile çalışmışlardır. Bu ilacın en büyük problemlerinden birisi, biyolojik sıvılardaki çözünürlüğünün düşük olması ve oral uygulamadan sonra biyoyararlanımının kötü olmasıdır. Bu nedenle, aceclofenacın çözünürlüğünü arttırmak için katı dispersiyonlarını laktöz, manitol ve üre kullanarak hazırlamışlardır. Çalışma

sonucunda aceclofenacin katı dispersiyonunun çözünürlüğünün arttığını ve böylece sistemik kullanılabilirliğinin arttırdığı sonucuna varmışlardır [100].

K. Arun Prasad ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışma ise terbinafin hidroklorürün katı dispersiyon tabletini formüle etmek amacıyla yapıldı. Çalışmada katı dispersiyon formülasyonlarında polietilen glikol 6000 ve polivinil pirrolidon K30 taşıyıcılarını kullandılar. Hazırlanan katı dispersiyonlar, ilaç içeriği, termal incelemeler, kızılötesi spektral araştırmalar, diferansiyel taramalı kalorimetrik çalışmalar, sulu çözünürlük çalışmaları ve in vitro salım çalışmaları için karakterize ettiler. Sonuçta katı dispersiyon formülasyonunun saf ilaç ve fiziksel karışımdan daha iyi bir çözünme oranı sergilediğini ortaya koydular [101].

Mishra ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada etkin madde olarak, romatoid artrit ve osteoartrit tedavisinde kullanılan non steroid antiinflatuar bir ilaç olan, suda çözünürlüğü oldukça düşük ve gastrik yan etkilere sahip olan meloksikam seçilmiştir. Analjezik, antiinflatuar ve ülseratif etkileri değerlendirirken saf meloksikamı fiziksel karışım ve katı dispersiyona kıyaslayarak değerlendirmişlerdir. Katı dispersiyonları hazırlarken taşıyıcı olarak yağsız süt tozu kullanmışlardır. Analjezik etki için ratlarda asetik asit ile indüklenen abdominal writhing testi, antiinflatuar etki için ise carrageenan ile indüklenen pençe ödem testi yapmışlardır. Sonuçta solid dispersiyon formülasyonlarını saf meloksikam ile kıyasladıklarında, katı dispersiyonların daha iyi analjezik ve antiinflatuar etki gösterirken, daha az ülseratif potansiyele sahip olduğunu saptamışlardır [102].

Sonar ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise simvastatinin katı dispersiyonlarının formülasyonları hedeflenmiştir. Simvastatin, düşük oral çözünürlüğe (% 5) ve düşük suda çözünürlüğe sahiptir ve bu nedenle uygun bir dozaj formu formüle edilememiştir. Yaptıkları çalışmada suda çözünürlüğünün artırılması için, simvastatinin katı dispersiyon formülasyonunu, taşıyıcı olarak yağsız süt kullanılarak hazırlamışlardır. Değişken oranlardaki ilaç ve taşıyıcı ile altı farklı formülasyon hazırlamışlardır ve buna karşılık gelen fiziksel karışımlar hazırlanmıştır. Katı dispersiyon yoluyla amorf halin gelişimini, diferansiyel tarama kalorimetresi ve X-ışını difraksiyonu ile teyit etmişlerdir. 1:9'luk ilaç-taşıyıcı oranının optimum olduğunu saptamışlar ve saf ilaca kıyasla çözünürlüğün yaklaşık 30 kat arttırdığını göstermişlerdir. İn vitro ilaç salım çalışmalarında, % 86.69'luk bir kümülatif salım olduğunu, saf ilaç için % 25.19 olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, taramalı elektron mikroskopisi çalışmalarında simvastatinin kristalin formdan amorf forma dönüştüğünü saptamışlardır. Elde ettikleri bu sonuçların, yağsız süt tozu ile hazırlanan simvastatinin katı dispersiyonlarının oral yolla verilmesi için umut verici bir yaklaşım olduğunu ileri sürmüşlerdir [103].

Şahin ve ark. tarafından hazırlanan ve bizim çalışmamızın çıkış noktasını oluşturan çalışmada etken madde olarak prednisolon seçmişlerdir [17,19]. Prednisolon inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan antiinflamatuvar bir ajandır. Bu maddenin çözünürlüğünü arttırmak için yağsız süt tozu kullanarak katı dispersiyonlarını hazırlamışlardır. Çalışmalarının ilk aşamasında elde ettikleri solid dispersiyon formülasyonlarından validasyon, DSC, XRD ve SEM analizlerini gerçekleştirmişlerdir [nefise hoca part I]. Sonuçların karşılaştırılması ile prednisolonla yağsız süt komponentinin özellikleri belirlenmiştir. XRD desenleri ve SEM mikrografları, katı dispersiyon için inklüzyon kompleksi oluştururken yağsız süt ile prednisolon arasında kimyasal etkileşimin olduğunu, saf ilaçların fiziksel karışımının SEM mikrograflarının ve katı dispersiyonun bu bulguyu desteklediğini göstermektedir amorf hal ve katı dispersiyonun parçacık boyutunun azaltılmış olması, çözünürlüğü, in vitro çözünmeyi ve dolayısıyla ilacın oral yoldan uygulandığında biyoyararlanımını artırabilir sonucuna varmışlardır. Çalışmalarının ikinci kısmında ise prednisolonun süt tozu ile hazırlanan katı dispersiyonlarından analjezik ve antiinflamatuvar aktivite testlerini gerçekleştirmişlerdir. Bu amaçla hazırladıkları prednisolon katı dispersiyonlarından, ratlarda antiinflamatuvar etki için carrageenan ile indüklenen pençe ödem testi analjezik etki için ise asetik hot plate testi yapmışlardır. Sonuçta prednisolonun yağsız süt tozu ile hazırlanan katı dispersiyonlarının oral dozaj biçimleri olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu çünkü bu preparatlarda formüle edilen ilacın farmakolojik aktivitelerini kaybetmediklerini saptamışlardır ve bu modifiye bileşiklerin gastrik mukoza gibi diğer dokulardaki etkilerini daha iyi tanımlamak için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir [17,19].

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Katı dispersiyon hazırlama tekniği, çözünürlüğü düşük etkin maddelerin inert taşıyıcılar içinde, katı halde dispers edilerek çözünürlüğünün ve buna bağlı olarak çözünme hızlarının ve biyoyararlanımlarının artırıldığı sistemlerdir. Çalışmamızda bu amaca yönelik olarak çözünürlüğünü dolayısıyla biyoyararlanımını arttırmayı amaçladığımız antienflamatuvar etkili flurbiprofen etkin maddesi model olarak seçilmiştir. Katı dispersiyon teknolojisinden faydalanan flurbiprofenin katı dispersiyon formülasyonu geliştirilmiş, süt tozu taşıyıcısı ile hazırladığımızdan dolayı gastrointestinal yan etkilerini azaltmanın yanı sıra çözünme hızını artırarak daha hızlı etki eden formülasyonlarının hazırlanması hedeflenmiştir.

Çalışmada, flurbiprofenin fizikokimyasal incelemeleri yapılmış, elde edilen sonuçların literatür bulgularına uygun olduğu görülmüştür. Spektrofotometrik miktar yönteminin geçerliliğinin kanıtlanması için, USP XXXVI esas alınarak analitik yöntem validasyonu çalışmaları yapılmıştır. Validasyon için yapılan çalışmalarda doğruluk, doğruluk ve geri elde edilebilirlik, kesinlik ve tekrarlanabilirlik parametreleri incelenmiş olup, bu deneylerden elde edilen bulgulara dayanarak analitik yöntem valide edilmiştir. Daha sonra flurbiprofenin süt tozu ile katı dispersiyon formülasyonları hazırlanmıştır. Katı dispersiyon formülasyonlarında da FTIR, erime derecesi, DSC, XRD ve SEM analizleri yapılmıştır. Eleme analizi, miktar tayini, çözünürlük, disolüsyon ve dezentegrasyon parametreleriyle çalışmanın güvenilirliğini arttırılmıştır. Yapılan tüm analizler sonucunda, bütün formülasyonlarda etkin madde ile taşıyıcı arasında bir etkileşimin olmadığı görülmüştür.

Sonuç olarak flurbiprofenin katı dispersiyon formüllerinin hazırlanması ile etkin maddenin hızlı çözünmesi, buna bağlı olarak biyoyararlanımının artması, hazırlama kolaylığı, kullanılan yardımcı maddelerle herhangi bir etkileşime girmemesi, taşıyıcı olarak süt tozu gibi nontoksik ve gastrik irritasyonu olmayan bir madde kullanılması gibi avantajlara sahip olması nedeniyle piyasada bulunan klasik dozaj formlarına göre üstünlük sağlayacağı düşünülmektedir. Bu nedenle hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlardan tedavide kolaylık sağlayacak bazı preparat şekillerinin hazırlanabileceği hedeflenmektedir. Ayrıca, daha fazla etken madde, daha farklı formülasyonlar ve yapılacak in vivo testlerle çalışmalarımızı daha ileriye taşımamız gerektiği kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- [1]. Abdel-Aziz, A., Al-Badr, A., Hafez, G.A. (2012). Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology. *Elsevier Inc.*,USA.
- [2]. Paradkar, A., Maheshwari, M., Tyagi, A.K., Chauhan, B., Kadam, S.S. (2003). Preparation and characterization of flurbiprofen beads by melt solidification technique. *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 4: Article 65.
- [3]. FDA access data Ocufen (2017). 20.09.2017 tarihinde https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/019404s026lbl.pdf adresinden erişildi.
- [4]. Breitenbach, J. (2002). Melt extrusion: from Process to Drug Delivery Technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54, 107-117.
- [5]. Dong, Z., Chatterji, A., Sandhu, H., Choi, D. S., Chokshi, H., Shah, N. (2008). Evaluation of Solid State Properties of Solid Dispersions Prepared by Hot-Melt Extrusion and Solvent Co-Precipitation. *International Journal of Pharmaceutics*, 355, 141-149.
- [6]. Marin, M. T., Margarit, M. V., Salcedo, G. E. (2002). Characterization and Solubility Study of Solid Dispersions of Flunarizine and Polyvinylpyrrolidone. *II Farmaco*, 57, 723-727.
- [7]. Ohara, T., Kitamura, S., Kitagawa, T., Terada, K. (2005). Dissolution Mechanism of Poorly Water-Soluble Drug from Extended Release Solid Dispersion System with Ethylcellulose and Hydroxypropylmethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 302, 95-102.
- [8]. Abu, T., Serajuddin, M. (1999). Solid Dispersion of Poorly Water – Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, 1058-1066.
- [9]. Patel, R., Patel, M. (2008). Preparation Characterization and Dissolution Behavior of a Solid Dispersion of Simvastatin with Polyethylene Glycol 4000 and Polyvinylpyrrolidone K30. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 29(2), 193-204.
- [10]. Patil, P. R., Praveen, S., Shobha Rani, R. H., Paradkar, A. R. (2005). Bioavailability Assessment of Ketoprofen Incorporated in Gelled Self-Emulsifying Formulation: A Technical Note. *AAPS Pharmaceutical Science Technology*, 6(1), 9-13.
- [11]. Perng, C. Y., Kearney, A. S., Patel, K., Palepu, N. R., Zuber, G. (1998). Investigation of Formulation Approaches to Improve the Dissolution of SB-210661 a Poorly Water Soluble 5-Lipoxygenase Inhibitor. *International Journal of Pharmaceutics*, 176, 31-38.
- [12]. Sekiguchi, K., Obi, N. (1961). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and Hat of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 9, 866-872.
- [13]. Craig, D. Q. M. (2002). The Mechanisms of Drug Release from Solid Dispersions in Water Soluble Polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 231, 131-144.
- [14]. Jannin, V., Pochard, E., Chambin, O. (2006). Influence of Poloxamers on the Dissolution Performance and Stability of Controlled-Release Formulations Containing Precirol ATO 5. *International Journal of Pharmaceutics*, 309, 6-15.
- [15]. Ford, J. L. (1986). The Current Status of Solid Dispersion. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 61, 69-88.
- [16]. Sonar, P. A., Behera, A. L., Banerjee, S. K., Gaikwad, D. D., Harer, S. L. (2015). Preparation and characterization of Simvastatin solid dispersion using skimmed milk. *Drug Dev Ind Pharm*, 41(1),22-7
- [17]. Sahin, N.O., Arslan, H. (2007). Inclusion complex of prednisolone with skimmed milk. Part I: Physicochemical characterization. *Yakugaku Zasshi*, 127(8),1255-61.
- [18]. Vijaya Kumar, S.G., Mishra, D.N. (2006). Preparation and evaluation of solid dispersion of meloxicam with skimmed milk. *Yakugaku Zasshi*, 126(2),93-7.
- [19]. Sahin, N.O., Librowski, T. (2003). Investigations of anti-inflammatory and analgesic activities of prednisolone solid dispersionprepared with skimmed milk. *Pol J Pharmacol*, 55(2),261-5.

- [20]. Mishra, A., Veerasamy, R., Jain, P.K., Dixit, V.K., Agrawal, R.K. (2008). Synthesis, Characterization and Pharmacological Evaluation of Amide Prodrugs of Flurbiprofen. *J. Braz. Chem. Soc.*, 19(1), 89-100.
- [21]. Knadler, M.P., Brater, D.C., Hall, S.D. Stereoselective disposition of flurbiprofen in uraemic patients. (1992). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 33, 377-383.
- [22]. United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 36-NF 31), Vol 2 3248-50 (2013). United States Pharmacopeia Convention.
- [23]. Chandubhai, P., Abraham, S., Bharath, S., Madhavan, W. (2013). Compression coated tablets of Flurbiprofen: A chronotherapeutic approach. *Journal of Scientific and Innovative Research*, 2 (5), 914-926.
- [24]. Spizzo, P., Basso, A., Ebert, C., Gardossi, L., Ferrario V., Romano, D., Molinari, F. (2007) Resolution of (R, S)-flurbiprofen catalysed by dry mycelia in organic solvent. *Tetrahedron*, 63, 11005-11010.
- [25]. Anthony, C., Moffat, M., Osselton, D., Widdop, B. (2004). Clarke's Analysis of Drugs and Poisons in Pharmaceuticals, Body Fluids and Postmortem Material. *Pharmaceutical Press*, London, UK1056.
- [26]. Pignatello, R., Ferro, M., Puglisi, G. (2002). Preparation of solid dispersions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with acrylic polymers and studies on mechanisms of drug-polymer interactions. *AAPS PharmSciTech*, 3, 35-45.
- [27]. Aarons, L., Salisbury, R., Alam-Siddiqi, M. (1986). Plasma and synovial fluid kinetics of flurbiprofen in rheumatoid arthritis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 21, 155-163.
- [28]. El-Bagary, R. (2000). First Derivative Spectrophotometric and Fluorimetric Methods for the Determination of Flurbiprofen and Floctafenine in Tablets. *Bull. Fac. Pharm. Cairo Un.*, 38(3), 67- 73.
- [29]. Dhavse, V.V., Parmar, D.V., Devarajan, P.V. (1997). High-performance thin-layer chromatographic determination of flurbiprofen in plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci*, 4, 694(2), 449-53.
- [30]. Van Sorge, A. A., Van Delft, J. L., Bodelier, V. M. W. (1998). Specificity of flurbiprofen and enantiomers for inhibition of prostaglandin synthesis in bovine iris/ciliary body. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators*, 55, 169-177.
- [31]. Kayaalp, O. (2002). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. *Feryal Matbaacılık San. Tic. Ltd.*, Ankara.
- [32]. Martindale: The Complete Drug Reference (2006). 20.09.2017 tarihinde <http://www.phimhoctienganh.com/download/martindale-the-complete-drug-reference-35th-edition-2-volume-set.pdf> adresinden erişildi.
- [33]. Davies, N. M. (1995). Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. *Clin. Pharmacokinet.*, 28, 100-114.
- [34]. Kaiser, D.G., Brooks, C.D., Lomen, P.L. (1986). Pharmacokinetics of flurbiprofen. *Am J Med.*, 24;80(3A), 10-5.
- [35]. Kumpulainen, E., Väitalo, P., Kokki, M., Lehtonen, M., Hooker, A., Ranta, V.P., Kokki, H. (2010). Plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of flurbiprofen in children. *Br J Clin Pharmacol*, 70(4), 557-66.
- [36]. Caillé, G., du Souich, P., Vézina, M., Pollock, S.R., Stalker, D.J. (1989). Pharmacokinetic interaction between flurbiprofen and antacids in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos*, 10(6), 607-15.
- [37]. Szpunar, G.J., Albert, K.S., Bole, G.G., Dreyfus, J.N., Lockwood, G.F., Wagner, J.G. (1987). Pharmacokinetics of flurbiprofen in man. I. Area/dose relationships. *Biopharm Drug Dispos.*, 8(3), 273-83.
- [38]. Mathy, F.X., Preat, V., Verbeeck, R.K. (2001). Validation of subcutaneous microdialysis sampling for pharmacokinetic studies of flurbiprofen in the rat. *J Pharm Sci*, 90(11), 1897-906.
- [39]. Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., Avery, G.S. (1979). Flurbiprofen: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs*. 18(6), 417-38.

- [40]. Flurbiprofen (2016). 20.09.2016 tarihinde <http://www.webmd.com/drugs/2/drug-13459/flurbiprofen-oral/details> adresinden erişildi.
- [41]. Flurbiprofen (2016). 20.09.2016 tarihinde <https://www.drugs.com/sfx/flurbiprofen-side-effects.html> adresinden erişildi.
- [42]. Rx Media Pharma İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (2017). Sürüm 17.04.13.
- [43]. TS 1329 Süttozu Standardı (2005). Türk Standartları Enstitüsü, Ankara.
- [44]. Türk Gıda Kodeksi (2005). Koyulaştırılmış Süt ve Süttozu Tebliği, 12.04.2005 tarih ve 25784 Sayılı Resmi Gazete, Tebliğ Nu.: 2005/18.
- [45]. Süt tozu (2006). 20.09.2016 tarihinde <http://www.gidadernegi.org/TR/Genel/BelgeGoster.aspx?F6E10F8892433CFF7A2395174CFB32E19B0E7BBD288055C7> adresinden erişildi.
- [46]. Süt tozu teknolojisi (2016). 20.09.2016 tarihinde <http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=sut-tozu-tekn.pdf> adresinden erişildi.
- [47]. Pugliese, A., Paciulli, M., Chiavaro, E., Mucchetti, G. (2016). Characterization of commercial dried milk and some of its derivatives by differential scanning calorimetry. *J Therm Anal Calorim*, 123,2583–2590.
- [48]. Pouton, C. W. (2006). Formulation of Poorly Water Soluble Drugs for Oral Administration: Physicochemical and Physiological Issues and the Lipid Formulation Classification System. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 26, 278-287.
- [49]. Weuts, I., Kempen, D., Verreck., G., Peeters, J., Brewster, M., Blaton, N., Mooter, G.V.D. (2005). Salt formation in solid dispersions consisting of polyacrylic acid as a carrier and three basic model compounds resulting in very high glass transition temperatures and constant dissolution properties upon storage *European J. Pharm. Sci.*, 25, 387-393
- [50]. Chiou, W. L., Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60, 1281-1302.
- [51]. Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P. (2007). Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs, *Drug Discovery Today*, 12, 1068-1075.
- [52]. Shah V (2013). Performance Tests for Novel Formulations. IPC-USP Science & Standards Symposium Partnering Globally for 21st Century Medicines Track I, Session II: Chemical Medicines and Excipients- Consideration of Novel Formulation, India.
- [53]. Sekiguchi, K., Obi, N., Ueda, Y. (1964). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. II. Absorption of Fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 12, 134-144.
- [54]. Barrett, W. E., Bianchine (1975). The Bioavailability of Ultramicrosize Griseofulvin Tablets in Man, *Current Therapeutic Research*, 18, 501-505.
- [55]. Serajuddin, A.T.M., (1999). Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *J. Pharm. Sci.*, 88(10),1058-1066.
- [56]. Goldberg, A.H., Gibaldi, M., Kanig, J. L. (1966). Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixture II, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, 482-487.
- [57]. Charumanee, S., Okonoki, S., Sirithunyalug, J. (2004). Improvement of the Dissolution Rate of Piroxicam by Surface Solid Dispersion, *Chiang Mai University Journal*, 3(2), 77-84.
- [58]. Patil, A. N., Shinkar, D. M., Saudagar, R. B. (2017). Solubility enhancement by solid dispersion. *Int J Curr Pharm Res*, 9(3), 15-18.
- [59]. Janssens, S., Roberts, C., Smith, E. F., Van den Mooter, G. (2008). Physical Stability of Ternary Solid Dispersions of Itraconazole in Polyethylene Glycol 6000/Hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 Blends, *International Journal of Pharmaceutics*, 355, 100-107.
- [60]. Liu, C., Desai, K. G. H., Liu, C. (2005). Enhancement of Dissolution Rate of a Valdecoxib Using Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 4000, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 31, 1-10.
- [63]. Liu, L., Wang, X. (2007). Improved Dissolution of Oleanolic Acid with Ternary Solid Dispersions, *AAPS Pharmaceutical Science Technology*, 8(4), 113.

- [64]. Marin, M.T., Margarit, M.V., Rosasco, M.A. (2007). Physical Characterization and Dissolution Properties of Solid Dispersions of the Oxazepam with Carbomer 934P. *Ars Pharmaceutica*, 48 (3), 311-322.
- [65]. Patel, R. P., Patel, M. M. (2007). Physicochemical Characterization and Dissolution Study of Solid Dispersions of Lovastatin with Polyethylene Glycol 4000 and Polyvinylpyrrolidone K30. *Pharmaceutical Development and Technology*, 12, 21-33.
- [66]. Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., Çelebi, N., Değim, T., Değim, Z., Doğanay, T., Takka, S. Ve Tırnaksız, F. (2007). Modern farmasötik teknoloji. Ankara:Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını.
- [67]. Drooge, D. J. V. (2006). Combining the incompatible: inulin glass dispersions for fast dissolution, stabilization and formulation of lipophilic drugs. 20.09.2017 tarihinde <http://www.rug.nl/research/portal/files/2842529/c1.pdf> adresinden erişildi.
- [68]. Goldberg, A. H., Gibaldi, M., Kanig, J. L. (1965). Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixture I. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 54, 1145-1148.
- [69]. Kalia, A., Poddar, M. (2011). Solid dispersions: an approach towards enhancing dissolution rate. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 3(4), 9-19.
- [70]. Sethia, S. (2004). In vitro-in vivo evaluation of carbamazepine solid dispersions formulated by supercritical and conventional solvent evaporation method. *Doctor of Philosophy Dissertation, ST. John's University. New York*.
- [71]. Sethia, S., Squillante E. (2004). Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. *Int. J. Pharm.*, 272, 1-10.
- [72]. Verreck, G., Vandecruys, R., Conde, V., Baert, L., Peeters, J., Brewster, M.E. (2003). The use of three different solid dispersion formulations –melt extrusion, film coated beads and a glass thermoplastic system- to improve the bioavailability of a novel microsomal triglyceride transfer protein inhibitor. *J. Pharm. Sci.*, 93, 1217-1228.
- [73]. Won, D.H., Kim, M.S., Lee, S., Park, J.S., Hwang, S.J. (2005). Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. *Int. J. Pharm.*, 301, 199-208.
- [74]. Tanno, F., Nishiyama, Y., Kokubo, H., Obara, S. (2004). Evaluation of HPMCAS as a carrier in solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30(1), 9-17.
- [75]. Hülsmann, S., Backensfeld, T., Keitel, S., Bodmeier, R. (2000). Melt Extrusion an Alternative Method for Enhancing the Dissolution Rate of 17 β -Estradiol Hemihydrate. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 49, 237-242.
- [76]. Leuner, C., Dressman, J. (2000). Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 47-60.
- [77]. Modi, A., Tayade, P. (2006). Enhancement of Dissolution Profile by Solid Dispersion (Kneading) Technique. *AAPS Pharmaceutical Science Technology*, 7 (3), 68.
- [78]. Nadia, S., Riaz, U., Naz, H.H., Kumar, B. S. (2011). Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1 (7), 13-20.
- [79]. Gilles, D., Jean Louis, G., Florence, A., Jean Claude, C. (2006). A review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics, *Pharmaceutical Research*, 23, 2709-2728.
- [80]. Kim, E. J., Chun, M. K., Jang, J. S., Lee, I. H., Lee, K. R., Choi, H. K. (2006). Preparation of a Solid Dispersion of Felodipine Using a Solvent Wetting Method. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 64, 200-205.
- [81]. Verheyen, S., Blaton, N., Kinget, R., Van den Mooter, G. (2002). Mechanism of Increased Dissolution of Diazepam and Temazepam from Polyethylene Glycol 6000 Solid Dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 249, 45-58.
- [82]. Goddeeris, C., Van den Mooter, G. (2008). Free Flowing Solid Dispersions of the Anti-HIV Drug UC 781 with Poloxamer 407 and a Maximum Amount of TPGS 1000: Investigating the Relationship between Physicochemical Characteristics and Dissolution Behaviour. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35, 104-113.

- [83]. Kohda, Y., Kobayashi, H., Baba, Y., Yuasa, H., Ozeki, T., Kanaya, Y., Sagara, E. (1997). Controlled Release of Lidocaine Hydrochloride from Buccal Mucosa-Adhesive Films with Solid Dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*, 158, 147-155.
- [84]. Arias, M.J., Moyano, J.R., Gines, J.M. (1998). Study by DSC and HSM of the oxazepam-PEG 6000 and oxazepam-D-mannitol systems: Application to the preparation of solid dispersions. *Thermochimica Acta*. 321, 33-41.
- [85]. Bikiaris, D., Papageorgiou, G.Z., Stergiou, A., Pavlidou, E., Karavas, E., Kanaze, F., Georgarakis, M. (2005). Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs. Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica Acta*, 439, 58-67.
- [86]. Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A., Georgarakis, E. (2005). Miscibility behaviour and formation mechanism of stabilized felodipine-polyvinylpyrrolidone amorphous solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 31, 473-489.
- [87]. Dordunoo, S. K., Ford, J. L., Rubinstein, M. H. (1991). Preformulation Studies on Solid Dispersions Containing Triamterene or Temazepam in Polyethylene Glycols or Gelucire 44/14 for Liquid Filling of Hard Gelatin Capsules. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(12), 1685-1713.
- [88]. Khan, K. A. (1981). Application of Techniques for Improving Efficacy of Solid Dosage Forms, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 7, 421-438.
- [89]. Kattige, A., Rowley, G. (2006). Influence of Rheological Behaviour of Particulate/Polymer Dispersions on Liquid-Filling Characteristics for Hard Gelatin Capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 316, 74-85.
- [90]. Urbanertz, N.A., Lippold, B.C. (2005). Solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000: dissolution properties and physico-chemical characterisation. *European J. Pharm. Biopharm.*, 59, 107-118.
- [91]. Bhattacharyya, M., Basu, S. K., Gupta, B. K., Ghosal, S. K., Mandal, S.C., Chattaraj, S. C. (1993). Formulation and In Vitro-In Vivo Characterization of Solid Dispersions of Piroxicam. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 19(6), 739-747.
- [92]. Bobe, K. R., Subrahmanya, C.R., Suresh, S., Gaikwad, D.T., Patil, M.D., Khade, T.S., Gavitre, B.B., Kulkarni, V.S., Gaikwad, U.T. (2011). Formulation and evaluation of solid dispersion of atorvastatin with various carriers. *Int J Compr Pharm*, 1, 1-6.
- [93]. Akiladevi, D., Shanmugapandiyan, P., Jebasingh, D., Sachinandhan B. (2011). Preparation and evaluation of paracetamol by solid dispersion technique. *Int J Pharm Pharm Sci*, 3(1), 188-191.
- [94]. Prajapati, A. K., Singh, A.K., Bajpai, M., Chaturvedi, Ammeduzaffer, A. (2010). To evaluate the effectiveness of solid dispersion in formulation of fast disintegrating tablets. *IJPSR*, 1(9), 47-52.
- [95]. Mishra, S.K., Garud, N., Singh, R. (2011). Development And Evaluation Of Mucoadhesive Buccal Patches Of Flurbiprofen. *Acta Poloniae Pharmaceutica N Drug Research*, 68(6), 955-964.
- [96]. Yamashita, K., Nakate, T., Okimoto, K., Ohike, A., Tokunaga, Y., Ibuki, R., Higaki, K., Kimura, T. (2003). Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus. *Int J Pharm*, 28, 267(1-2), 79-91.
- [97]. Vyas, V., Sancheti, P., Karekar, P., Shah, M., Pore, Y. (2009). Physicochemical characterization of solid dispersion systems of tadalafil with poloxamer 407. *Acta Pharm*, 59(4), 453-61.
- [98]. Patel, T., Patel L. D., Patel, T., Makwana, S., Patel, T. (2010). Enhancement of dissolution of Fenofibrate by Solid dispersion Technique. *Int. J. Res. Pharm. Sci*, 1(2), 127-132.
- [99]. Wagh, V. T., Jagtap, V.A., Shaikh, T.J., Nandedkar, S. Y. (2012). Formulation and Evaluation of Glimepiride Solid Dispersion Tablets for Their Solubility Enhancement. *J Adv Sci Res*, 3(4), 36-41.
- [100]. AppaRao, B., Shivalingam, M. R., Kishore Reddy Y. V., Rao, S., Rajesh, K., Sunitha, N. (2010). Formulation and Evaluation of Aceclofenac Solid Dispersions for Dissolution Rate Enhancement. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(2), 146-150.

- [101]. Prasad, K. A., Narayanan, N., Rajalakshmi, G. (2010). Preparation and evaluation of solid dispersion of terbinafine hydrochloride. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 3(1), 130-134.
- [102]. Mishra, D.N., Vijaya Kumar, S.G., (2006). Investigations on analgesic, anti-inflammatory and ulcerogenic potential of meloxicam solid dispersion prepared with skimmed milk. *Yakugaku Zasshi*, 126(7), 495-8.
- [103]. Sonar, P.A., Behera, A.L., Banerjee, S.K., Gaikwad, D.D., Harer, S.L. (2013). Preparation and characterization of Simvastatin solid dispersion using skimmed milk. *Drug Dev Ind Pharm.*, 41(1), 22-7.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı :Ebru DERİCİ EKER
Doğum Tarihi :17.08.1978
E-mail :edeker@mersin.edu.tr
Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyoloji	Mersin Üniversitesi	1994-1998
Yüksek Lisans	Tıbbi Biyoloji	Mersin Üniversitesi	2000-2003
Doktora	Tıbbi Biyoloji	Mersin Üniversitesi	2003-2007

Görevler :

Görev Ünvanı	Görev Yeri	Yıl
Araştırma Görevlisi	Mersin Üniversitesi	2000-2007
Yardımcı Doçent Doktor	Mersin Üniversitesi	2009-

ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

- Hydzik, P., Krosniak, M., Francik, R., Gomolka, E., Derici Eker, E., Zagrodzki, P. (2016). Serum Antioxidant Parameters in Patients Poisoned by Different Xenobiotics. *Acta Polonae Pharmaceutica*, 73(2), 337-344.
- Derici Eker, E., Koyuncu, H., Şahin, NÖ., Yüksel, A., Berköz, M., Budak-Diler, S., Altan Akgül, S. (2016). Determination of Genotoxic Effects of Hookah Smoking by Micronucleus and Chromosome Aberration Methods. *Medical Science Monitor*, 22, 4490-4494.
- Budak-Diler, S., Derici Eker, E., Polat F., Yaraş, S. (2016). Association Between CARD15/NOD2 Gene Polymorphisms and Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease In Turkish Population. The European Human Genetics Conference, İspanya.
- Yüksek, ND., Şahin, NÖ., Yılmaz, E., Akkaya, G., Derici Eker, E. (2015). Enzim Replasman Tedavisinde Kullanılmak Üzere Tripsin İçeren Boncukların Hazırlanması ve Karakterizasyonu. 18. Ulusal Biyoteknoloji Kongresi, Konya.