

**Y.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**



ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**DİLTİAZEM HİDROKLORÜR YÜKLENMİŞ
MİKROKÜRELER VE MODİFİYE SALIM YAPAN
TABLET FORMÜLASYONLARININ
GELİŞTİRİLMESİ**

**TC. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DENEYİMANTASYON MERKEZİ**

Ecz. Ceyda Tuba SENGEL

724087

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

124087

DANIŞMAN

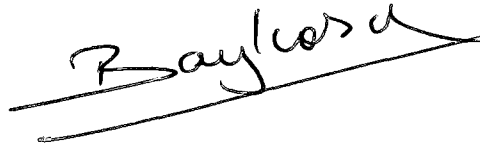
Prof. Dr. Nurşin GÖNÜL

Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Müdürlüğü tarafından 2003.08.03.038 Proje numarası ile desteklenmiştir.

2003 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu
çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 25.08.2003



Prof. Dr. Tamer BAYKARA

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Nurşin GÖNÜL

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Prof. Dr. Nilüfer TARIMCI

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Doç. Dr. Asuman BOZKIR

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Doç. Dr. Dz. Ecz. Kd. Bnb. Yalçın ÖZKAN

GATA Eczacılık Bilimleri Merkezi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı gibi bilimselliğin ve aile sıcaklığının bir arada olduğu bir anabilim dalında yüksek lisans eğitimi yapabilmemi sağlayan ve her zaman engin hoşgürüsünü, desteğini ve ilgisini gördüğüm, bilimsel kişiliğini kendime örnek aldığım Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tamer BAYKARA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Üç yılı bulan yüksek lisans tez çalışmam boyunca her türlü bilimsel desteği sağlayan, bilimsel katkı ve tecrübeleri ile karşılaştığım her zorlukta ilgisi ve desteği ile bana yön veren değerli hocam Prof. Dr. Nurşin GÖNÜL'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmam boyunca, önüme çıkan her türlü zorluğu aşmamda bana güç veren, desteği, ilgisi ve bilimselliği ile hep yanımda olduğunu hissettiren ve güleryüzü ile beni her durumda rahatlatan, yoğun çalışma temposunda dahi ilgisini ve desteğini üzerimden eksik etmeyen, sevecenliğini ve bilimsel kişiliğini örnek aldığım Öğr. Gör. Dr. Ecz. Canan OĞAN HASÇİÇEK'e teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca gösterdikleri ilgi, destek ve bilimsel katkılarından dolayı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hocalarıma çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında bana sıcak ilgileri ile destek olan ve bir çok konuda yardımlarını gördüğüm Yard. Doç. Dr. Nilüfer YÜKSEL'e, Yard. Doç. Dr. Ayşegül KARATAŞ'a, Dr. Ecz. Müge KILIÇARSLAN'a, Dr. Ecz. Tangül ŞEN'e ve Dr. Ecz. Tansel ÇOMOĞLU'na çok teşekkür ederim.

Lisans eğitimimin ardından yüksek lisans eğitimimde de birlikte olduğum, her türlü zorlukta bana güç veren, destek olan, en zor dönemlerimde bile sıcak gülümsemeleri ile beni rahatlatan değerli arkadaşlarım Ecz. Ebru KURUL'a ve Ecz. Neslihan ÖZTÜRK'e birlikte geçirdiğimiz yedi yıl için teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimime birlikte başladığım, aynı odayı ve aynı zorlukları paylaştığım, varlığı bile bana huzur veren, değerli arkadaşım Ecz. Ulya NUMANOĞLU'na sınırsız dostluğu için; hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, sıcacık ilgileri ve destekleri ile bana moral veren, ihtiyacım olan her an yanımda olan değerli arkadaşlarım Uzm. Ecz. Betül Bahar HOROZ'a, Uzm. Ecz. Esin ÖZMENER'e, Uzm. Ecz. Özge İNAL'a ve Uzm. Ecz. Fatih KAYSERİLİOĞLU'na gösterdikleri sonsuz ilgi ve güleryüzleri için; arkadaşlıkları ile bana destek olan değerli çalışma arkadaşlarım Uzm. Ecz. Ongun SAKA'ya, Ecz. Burcu DEVRİM'e, Ecz. Zerrin SEZGİN'e ve Ecz. Feray SAATÇİ'ye sıcak arkadaşlıkları için teşekkür ederim.

Tez çalışmamda; etkin maddemin sağlanmasında bana yardımcı olan Dr. Ecz. Muharrem ÖLÇER ve NOBEL İlaç A.Ş.'ye, IR spektrumlarımı almamda sıcak ilgisi

ile bana yardımcı olan değerli arkadaşım Ecz. Hacer KARATAŞ'a, partikül büyüklüğü analizlerimin yapılmasında yardımcı olan Yard. Doç. Dr. Zeliha Gül DEĞİM'e, SEM mikrograflarımın çekilmesini sağlayan Uzm. Müh. Abdullah ÖNER'e, DSC analizlerimin yapılması sırasında yardımcı olan Uzm. Kimyager Serkan TÜRK'e çok teşekkür ederim.

Yüksek lisans tez çalışmamı verdikleri burs ile destekleyen TÜBİTAK Bilim Adamı Yetiştirme Grubu Başkanlığı'na ve araştırma projesi kapsamında da Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'ne teşekkürü bir borç bilirim.

Varlıkları ile bana destek olan, hiçbir zaman sevgi ve ilgilerini üzerimden eksik etmeyen, her zorlukta yanımda olup bana güç ve moral veren sevgili ablam ve enişteme, her zaman yanımda oldukları için çok teşekkür ederim.

Hayata adım attığım ilk günden beri sonsuz ilgi ve sevgileri ile verdiğim her kararda bana destek olan, bana her zaman inanan, güvenen, hep yanımda olan anneme ve babama, yaşamıma kattıkları tüm güzellikler için çok teşekkür ederim.

C. Tuba ŞENGEL
Ağustos 2003, ANKARA

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Kabul ve Onay	ii
Önsöz	iii
İçindekiler	v
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xiv
Resimler Dizini	xvi
1. GİRİŞ	
Giriş ve Amaç	1
Genel Bilgiler	3
1.1. Modifiye Salım Yapan İlaç Şekilleri	3
1.1.1. Terminoloji	3
1.1.2. Modifiye Salım Yapan İlaç Şekillerinin Avantajları	4
1.1.3. Modifiye Salım Yapan İlaç Şekillerinin Dezavantajları	5
1.2. Mikropartiküler İlaç Şekilleri	5
1.2.1. Mikrokürelerin Tanımı	5
1.2.2. Mikrokürelerin Avantajları	6
1.2.3. Mikrokürelerin Dezavantajları	7
1.2.4. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler	7
1.2.4.1. Çalışmamızda Kullanılan Polimerler	8
1.2.4.1.1. Etilselüloz	9
1.2.4.1.2. Eudragit RS 100	10
1.2.5. Mikroküre Hazırlama Yöntemleri	12
1.2.5.1. Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi	13
1.2.5.1.1. Su İçinde Yağ (Y / S) Tipi Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi	13
1.2.5.1.2. Yağ İçinde Su (S / Y) Tipi Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi	14
1.2.5.1.3. Modifiye (S / Y / S Tipi) Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi	15
1.2.5.2. Emülsiyon Çözücü Buharlaştırma Yönteminde Final Ürün Üzerine Etki Eden Faktörler	17
1.2.5.2.1. Etkin Maddenin Çözünürlüğü	17
1.2.5.2.2. Etkin Madde/Polimer Oranı	18
1.2.5.2.3. Çözücü Seçimi ve Çözücünün Buharlaşma Hızı	19
1.2.5.2.4. Polimer/Çözücü Oranı	21
1.2.5.2.5. Emülgatör Tipi ve Konsantrasyonu	22
1.2.5.2.6. Plastizer Oranı ve Etkisi	24
1.2.5.2.7. Karıştırma ile İlgili Parametreler	27
1.2.6. Mikrokürelerde Yapılan Kontroller	28
1.2.6.1. Ürün Verimi	28
1.2.6.2. İşlem Etkinliği ve Etkin Madde Yükleme Kapasitesi	29
1.2.6.3. Partikül Büyüklüğü Analizi	29
1.2.6.4. Şekil ve Yüzey Morfolojisi	31

1.2.6.5.	X-Işını Kırınımı Yöntemi (X-Işını Toz Difraktometre Analizi)	31
1.2.6.6.	Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi	32
1.2.6.7.	Infrared (IR) Spektrometresi Analizi	32
1.2.6.8.	Çözünme Hızı Tayini	33
1.3.	Mikropartiküler Sistemlerin Tablet Formunda Tasarımı (Dizaynı)	34
1.3.1.	Doğrudan (Direkt) Basım	35
1.3.2.	Doğrudan Basımın Avantajları	36
1.3.3.	Doğrudan Basımı Sınırlayan Faktörler	36
1.3.4.	Doğrudan Basımda Kullanılan Yardımcı Maddeler	37
1.4.	Tabletlerde Yapılan Kontroller	39
1.4.1.	Çap ve Kalınlık Kontrolü	39
1.4.2.	Sertlik Tayini	39
1.4.3.	Ağırlık Sapması Tayini	40
1.4.4.	Çözünme Hızı Tayini ve Verilerin Değerlendirilmesi	40
1.5.	Doz Tasarımı	43
1.6.	Etkin Madde	46
1.6.1.	Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri	46
1.6.2.	Etkin Maddenin Farmakolojik Özellikleri	47
1.6.3.	Etkin Maddenin Metabolizması	49
1.6.4.	Etkin Maddenin Yan Etkileri	50
1.6.5.	Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri ve Biyoyararlanımı	50
1.6.6.	Etkin Maddenin Miktar Tayin Yöntemleri	51
1.6.7.	Etkin Maddenin Sürekli Etkili Dozaj Formları ve Piyasa Preparatları	52
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	
2.1.	Gereçler	54
2.1.1.	Kullanılan Kimyasal Maddeler	54
2.1.2.	Kullanılan Aletler	55
2.2.	Yöntemler	57
2.2.1.	Etkin Maddenin Özelliklerinin Belirlenmesi	57
2.2.1.1.	Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini	57
2.2.1.2.	Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımı Analizi	57
2.2.1.3.	Etkin Maddenin İnfrared (IR) Spektrumunun İncelenmesi	57
2.2.1.4.	Etkin Maddenin Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizi	58
2.2.1.5.	Etkin Maddenin X-Işını Kırınım Deseninin Toz Difraktometre ile Analizi	58
2.2.1.6.	Etkin Maddenin Ultraviole (UV) Spektrumunun İncelenmesi	58
2.2.1.7.	Etkin Maddenin Standart Doğrularının Hazırlanması	59
2.2.1.8.	Etkin Madde ile Farklı Polimerlerin Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizi	59
2.2.1.8.1.	Etkin Madde ve Etilselüloz'un Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizi	59
2.2.1.8.2.	Etkin Madde ve Eudragit RS 100'un Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizi	60

2.2.1.9.	Etkin Madde ve Farklı Polimerlerin Fiziksel Karışımlarının Infrared (IR) Spektrumlarının İncelenmesi	60
2.2.1.9.1.	Etkin Madde ve Etilselüloz'un Fiziksel Karışımlarının Infrared (IR) Spektrumlarının İncelenmesi	60
2.2.1.9.2.	Etkin Madde ve Eudragit RS 100'un Fiziksel Karışımlarının Infrared (IR) Spektrumlarının İncelenmesi	60
2.2.1.10.	Seçilen Analitik Yöntemin Validasyonu	61
2.2.1.10.1.	Seçicilik	62
2.2.1.10.2.	Doğrusallık ve Aralığı	63
2.2.1.10.3.	Doğruluk	63
2.2.1.10.4.	Keskinlik, Tekrarlanabilirlik ve Tekrar Elde Edilebilirlik	64
2.2.2.	Formülasyon Çalışmaları	64
2.2.2.1.	Mikrokürelerin Hazırlanması	64
2.2.2.2.	Mikroküre Formülasyonlarının Kodlanması	67
2.2.3.	Mikrokürelerde Yapılan Kontroller	73
2.2.3.1.	Mikrokürelerde Ürün Verimi	73
2.2.3.2.	Mikrokürelerde İşlem Etkinliği	74
2.2.3.3.	Mikrokürelerde Partikül Büyüklüğü ve Büyülük Dağılımının Saptanması	74
2.2.3.4.	Mikrokürelerin Şekil ve Yüzey Morfolojileri	75
2.2.3.5.	X-Işını Toz Difraktometre Analizi	75
2.2.3.6.	Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi	75
2.2.3.7.	Infrared (IR) Spektrometresi Analizi	76
2.2.3.8.	Mikrokürelerde Çözünme Hızı Tayini	76
2.2.3.8.1.	Çözünme Hızı Tayininde Kullanılan Ortamlar	76
2.2.3.8.2.	Mikroküre Formülasyonlarının Çözünme Hızı Tayini	77
2.2.3.8.3.	Mikrokürelerden Etkin Madde Salım Kinetiğinin İncelenmesi	77
2.2.4.	Doz Tasarımı	78
2.2.5.	Mikrokürelerden Hareketle Tablet Formülasyonlarının Geliştirilmesi	79
2.2.5.1.	Etilselüloz İçeren Farklı Mikroküre Formülasyonlarının Tablet Formunda Tasarımı	79
2.2.5.2.	Eudragit RS 100 İçeren Mikroküre Formülasyonlarının Tablet Formunda Tasarımı	80
2.2.5.3.	Tablet Formülasyonlarının Kodlanması	80
2.2.5.4.	Mikrokürelerin Tablet Formülasyonlarının Basılması	84
2.2.6.	Hazırlanan Tabletlerde Yapılan kontroller	85
2.2.6.1.	Çap ve Kalınlık Kontrolü	85
2.2.6.2.	Sertlik Tayini	85
2.2.6.3.	Ağırlık Sapması Tayini	86
2.2.6.4.	Tabletlerde Çözünme Hızı Tayini	86
2.2.6.4.1.	Çözünme Hızı Tayininde Kullanılan Ortamlar	86
2.2.6.4.2.	Tabletlerin Çözünme Hızı Tayini	88
2.2.6.4.3.	Tabletlerden Etkin Madde Salım Kinetiklerinin İncelenmesi	88
2.2.6.4.4.	Diltiazem Hidroklorür'ün Mikropellet Kapsül Formundaki Piyasa Preparatının Çözünme Hızı Tayini	89

3.	BULGULAR	
3.1.	Etkin Maddenin Özelliklerinin Belirlenmesine Ait Bulgular	90
3.1.1.	Etkin Maddenin Erime Noktası	90
3.1.2.	Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımı Verileri	90
3.1.3.	Etkin Maddenin İnfrared (IR) Spektrumu	91
3.1.4.	Etkin Maddenin DSC Termogramı	92
3.1.5.	Etkin Maddenin X-Işını Kırınım Deseni	92
3.1.6.	Etkin Maddenin Ultraviyole (UV) Spektrumu	93
3.1.7.	Etkin Maddenin Standart Doğrularına Ait Bulgular	95
3.1.8.	Etkin Madde ve Farklı Polimerlerin Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizine İlişkin Bulgular	97
3.1.8.1.	Etkin Madde ve Etilselüloz'un Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizine İlişkin Bulgular	97
3.1.8.2.	Etkin Madde ve Eudragit RS 100'ün Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizine İlişkin Bulgular	97
3.1.9.	Etkin Madde ve Farklı Polimerlerin İnfrared (IR) Spektrumları	100
3.1.9.1.	Etkin Madde ve Etilselüloz'un Fiziksel Karışımlarının İnfrared (IR) Spektrumları	100
3.1.9.2.	Etkin Madde ve Eudragit RS 100'ün Fiziksel Karışımlarının İnfrared (IR) Spektrumları	101
3.1.10.	Seçilen Analitik Yöntemin Validasyonuna İlişkin Bulgular	102
3.1.10.1.	Seçicilik	102
3.1.10.2.	Doğrusallık ve Aralığı	102
3.1.10.3.	Doğruluk	102
3.1.10.4.	Kesinlik, Tekrarlanabilirlik ve Tekrar Elde Edilebilirlik	106
3.2.	Mikroküre Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	107
3.2.1.	Mikrokürelerde Ürün Verimine Ait Bulgular	107
3.2.2.	Mikrokürelerde İşlem Etkinliğine Ait Bulgular	107
3.2.3.	Mikrokürelerde Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımına Ait Bulgular	111
3.2.4.	Mikrokürelerin Şekil ve Yüzey Morfolojilerine Ait Bulgular	111
3.2.5.	X-Işını Toz Difraktometre Analizine Ait Bulgular	111
3.2.6.	Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizine Ait Bulgular	128
3.2.7.	İnfrared (IR) Spektrometresi Analizine Ait Bulgular	131
3.2.8.	Mikrokürelerde Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulgular	134
3.2.8.1.	Mikroküre Formülasyonlarının Çözünme Hızı Profilleri	134
3.2.8.2.	Mikroküre Formülasyonlarının Çözünme Hızı Verilerin Kinetik Açısından Değerlendirilmesi	142
3.3.	Tablet Formülasyonlarına Ait Bulgular	148
3.3.1.	Çap ve Kalınlık Kontrolü	148
3.3.2.	Sertlik Tayini	149
3.3.3.	Ağırlık Sapması Tayini	149
3.3.4.	Tabletlerde Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulgular	150
3.3.4.1.	Diltiazem Hidroklorür'ün Mikropellet Kapsül Formundaki Piyasa Preparatının Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulgular	157

3.3.4.2.	Hedef Profil ile Tablet Formülasyonlarının Çözünme Hızı Profilleri Açısından Karşılaştırılması	157
3.3.4.3.	Hedef Profilin ve Tabletlerin Çözünme Hızı Tayinine Ait Verilerin Kinetik Açıdan Değerlendirilmesine Ait Bulgular	160
4.	TARTIŞMA	
4.1.	Etkin Maddeye Ait Bulguların Değerlendirilmesi	170
4.2.	Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi	172
4.2.1.	Mikroküre Formülasyonlarının Hazırlanmasına Ait Bulguların Değerlendirilmesi	172
4.2.1.1.	Etilselüloz İçeren Mikroküre Formülasyonlarının Değerlendirilmesi	175
4.2.1.2.	Eudragit RS 100 İçeren Mikroküre Formülasyonlarının Değerlendirilmesi	179
4.2.1.3.	Mikroküre Formülasyonlarından Etkin Madde Salım Hızı Sonuçlarının Değerlendirilmesi	180
4.2.1.4.	Mikroküre Formülasyonlarından Etkin Madde Salım Hızı Sonuçlarının Kinetik Açıdan Değerlendirilmesi	188
4.2.2.	Etkin Madde-Polimer Etkileşimine Ait Bulguların Değerlendirilmesi	190
4.2.3.	Tablet Formülasyonlarının Hazırlanmasına Ait Bulguların Değerlendirilmesi	193
4.2.3.1.	Tablet Formülasyonlarının Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulguların Değerlendirilmesi	196
4.2.3.2.	Diltiazem Hidroklorür'ün Mikropellet Kapsül Formundaki Piyasa Preparatının Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulguların Değerlendirilmesi	198
4.2.3.3.	Hedef Profil ile Tablet Formülasyonlarının Çözünme Hızı Profilleri Açısından Karşılaştırılmasına Ait Bulguların Değerlendirilmesi	199
4.2.3.4.	Hedef Profil ile Tablet Formülasyonlarının Çözünme Hızı Tayinine Ait Verilerin Kinetik Açıdan Değerlendirilmesi	201
5.	SONUÇ	205
	ÖZET	207
	SUMMARY	208
	KAYNAKLAR	209
	ÖZGEÇMİŞ	217

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa no	
Şekil 1.1.	Etilselülozun sentezinde reaksiyon denklemi	9
Şekil 1.2.	Diltiazem hidroklorür'ün açık kimyasal formülü	46
Şekil 3.1.	Etkin maddenin partikül büyüklüğü ve dağılımına ait bulgular	90
Şekil 3.2.	Diltiazem hidroklorür'ün IR spekturumu	91
Şekil 3.3.	Diltiazem hidroklorür'ün DSC termogramı	92
Şekil 3.4.	Diltiazem hidroklorür'ün X-ışını kırınım deseni	92
Şekil 3.5.	Diltiazem hidroklorür'ün a- pH 1.2 b- pH 4.2 c- pH 6.8 d- Distile su e- Metanol, ortamlarındaki UV Spektrumları	94
Şekil 3.6.	Diltiazem hidroklorür'ün a- pH 1.2 b- pH 4.2 c- pH 6.8 d- Distile su e- Metanol, ortamlarındaki kalibrasyon doğruları	95
Şekil 3.7.	a- Etilselüloz'un DSC termogramı b- Etkin madde ile etilselülozun 1/1 oranındaki fiziksel karışımına ait DSC termogramı	98
Şekil 3.8.	a- Eudragit RS 100'ün DSC termogramı b- Etkin madde ile Eudragit RS 100'ün 1/1 oranındaki fiziksel karışımına ait DSC termogramı	99
Şekil 3.9.	a- Etilselüloz'un IR spektrumu b- Etkin madde ile Etilselülozun 1/1 oranındaki fiziksel karışımına ait IR spektrumu	100
Şekil 3.10.	a- Eudragit RS 100'ün IR spektrumu b- Etkin madde ile Eudragit RS 100'ün 1/1 oranındaki fiziksel karışımına ait IR spektrumu	101
Şekil 3.11.	Doğrusallık ve aralığının saptanmasında farklı ortamlara ait lineer regresyon grafikleri a- pH 1.2 b- pH 4.2 c- pH 6.8 d- Distile su e- Metanol	104

Şekil 3.12.	a- F1B b- F1C c- F1D, mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri	113
Şekil 3.13.	a- F1E b- F1F c- F2B, mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri	114
Şekil 3.14.	a- F2C b- F2D c- F2E, mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri	115
Şekil 3.15.	a- F2F b- F3B c- F3C, mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri	116
Şekil 3.16.	a- F3D b- F3E c- F3F, mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri	117
Şekil 3.17.	a- F4C b- F4D c- F4E, mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri	118
Şekil 3.18.	a- F4F b- F7B c- F7C, mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri	119
Şekil 3.19.	a- F7D b- F7E c- F7F, mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri	120
Şekil 3.20.	a- Etilselüloz b- Eudragit RS 100'ün X-ışını kırınım desenleri	126
Şekil 3.21.	a- F2C b- F4C c- F7C, mikroküre formülasyonlarının X-ışını kırınım desenleri	127
Şekil 3.22.	a- F2C fiziksel karışımına ait DSC termogramı b- F2C mikroküre formülasyonuna ait DSC termogramı	128
Şekil 3.23.	a- F4C fiziksel karışımına ait DSC termogramı b- F4C mikroküre formülasyonuna ait DSC termogramı	129
Şekil 3.24.	a- F7C fiziksel karışımına ait DSC termogramı b- F7C mikroküre formülasyonuna ait DSC termogramı	130

Şekil 3.25.	a- F2C fiziksel karışımına ait IR spektrumu b- F2C mikroküre formülasyonuna ait IR spektrumu	131
Şekil 3.26.	a- F4C fiziksel karışımına ait IR spektrumu b- F4C mikroküre formülasyonuna ait IR spektrumu	132
Şekil 3.27.	a- F7C fiziksel karışımına ait IR spektrumu b- F7C mikroküre formülasyonuna ait IR spektrumu	133
Şekil 3.28.	F1 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	134
Şekil 3.29.	F2 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	134
Şekil 3.30.	F3 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	135
Şekil 3.31.	F4 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	135
Şekil 3.32.	F7 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	135
Şekil 3.33.	F1B, F2B ve F3B mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	136
Şekil 3.34.	F1C, F2C ve F3C mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	136
Şekil 3.35.	F1D, F2D ve F3D mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	137
Şekil 3.36.	F1E, F2E ve F3E mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	137
Şekil 3.37.	F1F, F2F ve F3F mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	138
Şekil 3.38.	F2C ve F4C mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	138
Şekil 3.39.	F2D ve F4D mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	139
Şekil 3.40.	F2E ve F4E mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	139
Şekil 3.41.	F2F ve F4F mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	140
Şekil 3.42.	F4C ve F7C mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	140
Şekil 3.43.	F4D ve F7D mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	141
Şekil 3.44.	F4E ve F7E mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	141
Şekil 3.45.	F4F ve F7F mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri	142
Şekil 3.46.	TS3A ve TS3B tablet formülasyonlarının pH 4.2 asetat tamponundaki çözünme hızı profilleri	151
Şekil 3.47.	TS3C tablet formülasyonunun farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri	151
Şekil 3.48.	TS4A ve TS4B tablet formülasyonlarının pH 4.2 asetat tamponundaki çözünme hızı profilleri	152

Şekil 3.49.	TS4C tablet formülasyonunun farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri	152
Şekil 3.50.	TE1A tablet formülasyonunun farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri	153
Şekil 3.51.	TE1B tablet formülasyonunun farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri	153
Şekil 3.52.	Cardizem® CD piyasa preparatının farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri	157
Şekil 3.53.	Hedef profil ile 4 tablet formülasyonunun pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısında gösterdikleri çözünme hızı profilleri	158
Şekil 3.54.	Hedef profil ile 4 tablet formülasyonunun pH 4.2 asetat tamponunda gösterdikleri çözünme hızı profilleri	158
Şekil 3.55.	Hedef profil ile 4 tablet formülasyonunun pH 6.8 fosfat tamponunda gösterdikleri çözünme hızı profilleri	159
Şekil 3.56.	Hedef profil ile 4 tablet formülasyonunun distile suda gösterdikleri çözünme hızı profilleri	159

TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa no
Tablo 1.1. Mikroküre hazırlamada kullanılan polimerler	8
Tablo 1.2. Etilselülozun g/ml cinsinden farklı çözücülerdeki çözünürlük değerleri	10
Tablo 1.3. Eudragit RS 100'ün 15 g'ının 100 g çözücünde 20°C' de laboratuvar tipi bir karıştırıcıda karıştırılması ile elde edilen çözünme süreleri	11
Tablo 1.4. Etilselülozun için çeşitli çalışmalarda yer alan polimer/çözücü oranları ve çözücü tipleri	21
Tablo 1.5. Eudragit RS 100 için çeşitli çalışmalarda yer alan polimer/çözücü oranları ve çözücü tipleri	22
Tablo 1.6. Diltiazem hidroklorür'ün 37.5°C'de farklı pH değerlerindeki tampon ortamlarında yapılan çözünürlük çalışmalarına göre elde edilen ortalama çözünürlük verileri	47
Tablo 1.7. Diltiazem hidroklorür'ün Türkiye ilaç piyasasında bulunan preparatları	53
Tablo 1.8. Diltiazem hidroklorür'ün dünya ilaç piyasasında bulunan preparatları	53
Tablo 2.1. Analiz yöntemleri ve validasyon parametreleri	62
Tablo 2.2. F1 Formülasyonları	70
Tablo 2.3. F2 Formülasyonları	70
Tablo 2.4. F3 Formülasyonları	71
Tablo 2.5. F4 Formülasyonları	71
Tablo 2.6. F5 Formülasyonu	72
Tablo 2.7. F6 Formülasyonu	72
Tablo 2.8. F7 Formülasyonları	73
Tablo 2.9. Diltiazem hidroklorür'e ait farmakokinetik parametreler	78
Tablo 2.10. TS1 Formülasyonları	81
Tablo 2.11. TS2 Formülasyonları	82
Tablo 2.12. TS3 Formülasyonları	83
Tablo 2.13. TS4 Formülasyonları	83
Tablo 2.14. TE1 Formülasyonları	84
Tablo 2.15. Tablet basımında hidrolik preste uygulanan 3000 kgf/cm ² 'lik basıncın cihazın skalasında okunan değeri ve M Pa cinsinden ifadesi	85
Tablo 3.1. Diltiazem hidroklorür'ün metanol, distile su ve farklı pH ortamları içinde maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyları (λ_{max})	93

Tablo 3.2.	Etkin maddenin farklı ortamlarda elde edilen kalibrasyon verileri	97
Tablo 3.3.	Doğrusallık ve aralığının saptanmasında farklı ortamlara ait veriler	103
Tablo 3.4.	Doğruluk saptanmasında farklı ortamlara ait veriler	106
Tablo 3.5.	Tekrarlanabilirlik tespiti için farklı ortamlara ait veriler	107
Tablo 3.6.	Tekrar elde edilebilirlik tespiti için farklı ortamlara ait veriler	108
Tablo 3.7.	Elde edilen mikroküre formülasyonlarına ait % ürün verimi	109
Tablo 3.8.	Elde edilen mikroküre formülasyonlarına ait % işlem etkinliği (n=3)	110
Tablo 3.9.	Mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü ve dağılımına ait veriler	112
Tablo 3.10.	F1 formülasyonlarına ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	143
Tablo 3.11.	F2 formülasyonlarına ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	144
Tablo 3.12.	F3 formülasyonlarına ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	145
Tablo 3.13.	F4 formülasyonlarına ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	146
Tablo 3.14.	F7 formülasyonlarına ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	147
Tablo 3.15.	Çözünme hızı tayininden önceki çap ve kalınlık verileri (n=3)	148
Tablo 3.16.	Çözünme hızı tayininden sonraki çap ve kalınlık verileri (n = 3)	148
Tablo 3.17.	Tabletlerde sertlik tayinine ait veriler (n = 3)	149
Tablo 3.18.	Tabletlerde ağırlık sapması verileri (n = 20)	150
Tablo 3.19.	Farklı pH ortamlarında hedef profile ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	161
Tablo 3.20.	pH 4.2 asetat tamponunda TS3A tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	162
Tablo 3.21.	pH 4.2 asetat tamponunda TS3B tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	163
Tablo 3.22.	Farklı pH ortamlarında TS3C tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	164
Tablo 3.23.	pH 4.2 asetat tamponunda TS4A tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	165
Tablo 3.24.	pH 4.2 asetat tamponunda TS4B tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	166
Tablo 3.25.	Farklı pH ortamlarında TS4C tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	167
Tablo 3.26.	Farklı pH ortamlarında TE1A tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	168
Tablo 3.27.	Farklı pH ortamlarında TE1B tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi	169

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa no
Resim 3.1. F1 mikroküre formülasyonunun mikrografları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi; 4- mikroküre kesiti) (a- F1B; b- F1F)	121
Resim 3.2. F2 mikroküre formülasyonunun mikrografları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi) (a- F2C; b- F2F)	122
Resim 3.3. F3 mikroküre formülasyonunun mikrografları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi; 4- mikroküre kesiti) (a- F3B; b- F3C; c- F3F)	123
Resim 3.4. F4 mikroküre formülasyonunun mikrografları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi) (a- F4C; b- F4F)	124
Resim 3.5. F7 mikroküre formülasyonunun mikrografları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi) (a- F7B; b- F7C; c-F7F)	125
Resim 3.6. TE1A tablet formülasyonunun resimleri (1- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, 2- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası)	154
Resim 3.7. TE1B tablet formülasyonunun resimleri (1- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, 2- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası)	154
Resim 3.8. TS3C tablet formülasyonunun resimleri (1- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, 2- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası)	155
Resim 3.9. TS4C tablet formülasyonunun resimleri (1- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, 2- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası)	155
Resim 3.10. TE1A tablet formülasyonunun mikrografları (a- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, b- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası)	156

1. GİRİŞ

Giriş ve Amaç

Sürekli etkili dozaj formları ile yapılan tedavilerde amaç; konvansiyonel dozaj formlarının günde üç ya da daha fazla alınması ile elde edilen etkinin günde bir veya iki defa alınmasının sağlanması ile gerçekleştirilmesidir (Özdemir ve Ağabeyoğlu, 1987). Modifiye salım yapan sistemlerde alınan doz sayısının azaltılmasının yanı sıra salımın yeri ve/veya hızının da değişimi söz konusudur (Gennaro, 2000, Bölüm 35). Temel amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini ve hasta uyuncunu artırarak, minimum dozla başarılı terapötik etkiyi sağlamaktır (Takeuchi ve ark., 1989). Bu amaçla ilaç taşıyıcı partiküler sistemlerden yararlanılır. İlaç taşıyıcı partiküler sistemlerden mikroküreler; etkin maddeyi kontrollü veya modifiye bir şekilde salması, etkin maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmemesi, etkin maddenin lokal irritasyon riskini azaltması, *in-vitro* ve *in-vivo* koşullarda dayanıklı olması, düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması ve düşük doza bağlı olarak toksisiteyi azaltması, biyolojik sistemle uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması ile diğer partiküler sistemlerden ayrılmaktadır (Bhalerao ve ark., 2001; Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4).

Mikroküre, mikropellet, mikrokapsül, mikrosünger gibi partiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin tablet formunda dizayn edilmesi ve geliştirilmesi, sert jelatin kapsüller içinde verilmelerine oranla; mikropartiküler sistemlerden etkin madde çıkışının kontrol edilebilmesinin yanı sıra etkin madde salımının uzatılabilmesi ve oral uygulamayı takiben daha uzun bir süreçte alt ünitelere ayrılan bir kompakt yapının oluşmasına bağlı olarak etkin maddenin vücutta daha uniform (tekdüze) konsantrasyonlara ulaşmasının sağlanabilmesi nedeniyle giderek önem kazanmıştır (Shaikh ve ark., 1991; Akbuğa, 1992; Vilivalam ve Adeyeye, 1994; Sellassie-Ghebre, 1994, Bölüm 9; Çelik ve Maganti, 1994).

Diltiazem hidroklorür; arteriyel, pulmoner ve sistemik hipertansiyon, koroner kalp hastalıkları, supraventriküler aritmi ve anjina pectoris gibi kardiyovasküler hastalıkların kronik tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan benzotiazepin grubuna dahil bir kalsiyum kanal blokörüdür. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde günde 3–4 kez bölünmüş dozlar şeklinde yer alan kullanımı açısından öncelikli konulardan biri, günlük tek doz uygulamaya izin veren modifiye veya kontrollü salım yapan farmasötik dozaj formunun geliştirilmesidir. Farmasötik formülasyonlardan salım hızının kontrolü için daha yavaş eliminasyon gösteren yapısal analogları klinik kullanım için henüz hazır olmadığından; tek uygun strateji günde bir veya iki kez kullanılan dozaj formlarının tasarımı ve geliştirilmesidir (Thiercelin ve ark., 1990; Kelly ve ark., 1991; Physicians' Desk Reference®, 57th Ed., 2003, p.:1010-1012).

Çalışmamızın temel amacı; çeşitli kardiyovasküler hastalıkların kronik tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan ve benzotiazepin grubuna dahil bir kalsiyum kanal blokörü olan diltiazem hidroklorür'ün klinik çalışmalarda tercih edilen ve Türkiye ilaç piyasasında bulunmayan, günde iki kez 90 mg veya üç kez 60 mg'lık ilaç verilmesini günde bir kez uygulanmak üzere tasarımı, 180 mg diltiazem hidroklorür yüklenmiş mikroküre içeren modifiye salım yapan tablet formülasyonlarının geliştirilmesidir.

Genel Bilgiler

1.1. Modifiye Salım Yapan İlaç Şekilleri

1.1.1. Terminoloji

Konvansiyonel dozaj şekilleri, hızlı ve tam bir sistemik emilim sağlayabilmek için etkin maddeyi hızlı salacak şekilde tasarlanan sistemlerdir. Ancak bu tip dozaj şekillerinin uygulanması ile sık ve tekrarlanan dozların verilmesi, etkin madde konsantrasyonunun etkili düzeyin altına düşmesi veya toksik düzeyin üstüne çıkması ve buna bağlı olarak da yan etkilerin veya yan etki şiddetinin artması gibi bazı sorunlar ortaya çıkmaktadır. Bu sorunlar, etkin maddeyi hemen salan dozaj şekillerine göre daha uzun sürede salarak sistemik emilimi ve etkin maddenin biyolojik etkinliğini uzatan sistemler yardımıyla ortadan kaldırılabilir. Etkin maddeyi hemen salan konvansiyonel dozaj şekillerine karşın, salım işlemini daha uzun bir süreçte yapan bu tip dozaj şekillerine *kontrollü salım dozaj şekilleri* denmektedir (Dortunç ve ark., 1989, Giriş; Çapan, 1993; Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 1).

Kontrollü salım sistemleri, *modifiye (değiştirilmiş) salım sistemleridir* (Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 20). Modifiye salım yapan dozaj formları; çözeltiler, merhemler, tabletler veya kapsüller gibi aynı yolla uygulanan konvansiyonel dozaj formlarından farklı yer ve/veya hızda etkin madde salan sistemlerdir (Gennaro, 2000, Bölüm 35; European Pharmacopeia, 2002, p.: 562). Amerikan Farmakopesi (USP XXIV) modifiye salım sistemlerini iki grup altında toplamıştır.

1. Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems)
2. Uzatılmış salım sistemleri (extended release systems)
 - a) Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems)
 - b) Sürekli salım sistemleri (sustained release systems)

Modifiye salım sistemleri adı altında tanımlanan, değişik isimlerle ifade edilen ve etkin madde salımları birbirlerinden farklı olan bu sistemler kısaca şu şekilde tanımlanabilirler;

Geciktirilmiş salım sistemleri (delayed release systems) : Uygulandıktan belirli bir zaman sonra salım yapan sistemlerdir. Etkin maddenin sistemden salımı belli bir bölgede olmaktadır. Genellikle enterik kaplı dozaj şekilleri için kullanılır.

Uzatılmış salım sistemleri (extended release systems) : Konvansiyonel dozaj formları ile karşılaştırıldığında dozlama sıklığının en az iki defa azalmasına imkan veren sistemlerdir. Kontrollü ve sürekli salım sistemlerini içermektedir.

Kontrollü salım sistemleri (controlled release systems) : Salım hızları önceden planlanabilen ve sıfırıncı derece kinetikle etkin madde salabilen sistemlerdir.

Sürekli salım sistemleri (sustained release systems) : Bu sistemler etkin maddenin plazma veya doku düzeyini konvansiyonel dozaj formlarına oranla çok daha uzun süre devam ettirebilirler. Ancak sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilenebildiği için salım mekanizmasını önceden belirlemek güçtür. Genelde salım hızı birinci derece kinetikle uyumludur (Gennaro, 2000, Bölüm 35; Gürsoy ve ark, 2002, Giriş).

1.1.2. Modifiye Salım Yapan İlaç Şekillerinin Avantajları

Konvansiyonel dozaj formlarına göre;

- Dozlama sıklığı azaltılmaktadır.
- Hasta uyuncu artırılmaktadır.
- Kullanılan toplam etkin madde miktarı azaltılmaktadır.
- Etkin maddenin kan düzeyindeki dalgalanmalar ortadan kaldırılmakta ve daha uniform (tekdüze) bir kan konsantrasyonu elde edilmektedir.
- Etkin maddenin sistemik ve lokal uygulamada görülen yan ve toksik etkileri azaltılabilmekte ya da ortadan kaldırılabilir.
- Gastrointestinal kanalın irritasyonu azaltılabilmekte ya da önlenmektedir.
- Daha uniform bir farmakolojik yanıt sağlanabilmektedir.
- *In vivo* yarılanma ömrü kısa olan etkin maddelerin parçalanması önlenerek yarılanma ömrü uzatılmaktadır.

1.1.3. Modifiye Salım Yapan İlaç Şekillerinin Dezavantajları

- Hasta tarafından ilacın uygulanmasında bir veya iki dozun unutulması, tedavide etki kaybına yol açabilir.
- Dozaj şeklinin formülasyonu konvansiyonel dozaj şekillerine oranla daha zor ve pahalıdır.
- Bu tip dozaj formlarının kompleks yapıları nedeniyle stabilite problemleri ile karşılaşılabilir.
- İlacın hastaya uygulanması ile bir sonraki doza kadar etkin madde salımı durdurulamaz (Welling, 1983; Malinowski, 1983; Ritschel, 1989).

1.2. Mikropartiküler İlaç Şekilleri

Modifiye salım yapan dozaj formlarında temel amaç; hastanın tedavisinin yanısıra yaşam kalitesini ve hasta uyuncunu artırmak, minimum dozla başarılı terapötik etkiyi sağlamaktır (Takeuchi ve ark., 1989). Bu amaçla ilaç taşıyıcı mikropartiküler ve nanopartiküler sistemlerden yararlanılabilir. İlaç taşıyıcı sistemler; bir bileşenin bir başka kimyasal ile oluşturduğu, ilaç uygulama süreci boyunca salım hızını, dokulara dağılımını ya da her ikisini de kontrol eden sistemlerdir. İlaç taşıyıcı yeni sistemler üzerinde çalışma nedenlerinin başında konvansiyonel ürünlerin ya da yeni moleküllerin güvenlik ve etkinliğini artırmak ve doz sayısını azaltarak hasta uyuncunu artırmak gelmektedir. İlaç taşıyıcı sistemler olarak mikropelletler, mikrokapsüller, nanoküreler, nanokapsüller, mikroküreler ve mikrosüngerler sayılabilir (Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4).

1.2.1. Mikrokürelerin Tanımı

Mikroküreler, içlerinde etkin maddenin moleküler düzeyde ya da makroskopik partiküller halinde disperse edildiği, çapları birkaç μm 'den birkaç yüz μm 'ye kadar

değişebilen, monolitik yapıda, katı, küresel partiküller şeklindeki mikro taşıyıcılardır (Yüksel ve Baykara, 1991; Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4). Mikroküreleri, mikropellet, mikrokapsül gibi ilaç taşıyıcı mikropartiküler sistemlerden ayıran en önemli fark; mikrokürelerde etkin maddenin taşıyıcı matriks içerisinde çözünmüş veya dağılmış halde bulunmasıdır. Mikroküre sistemleri bu yapıları nedeniyle matriks ilaç dağıtım sistemlerine örnektir (Dortunç ve ark., 1989, Bölüm 9).

1.2.2. Mikrokürelerin Avantajları

- Gastrointestinal sistemde tek birimli dozaj şekillerine oranla çok daha homojen ve geniş yüzey alanları nedeniyle de hızlı bir şekilde dağılmaktadır. Bu nedenle bireyler arası değişkenlik gösteren etkin madde absorpsiyonu daha uniform bir şekil almaktadır.
- Tek birimli dozaj formlarına oranla gastrik geçiş zamanına daha az bağımlıdır.
- Etkin maddenin kontrollü veya modifiye salımı sağlanabilmektedir.
- Etkin maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmemektedir.
- Düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlamakta ve düşük doza bağlı olarak toksisiteyi azaltmaktadır.
- *In-vitro* ve *in-vivo* koşullarda dayanıklıdır.
- Biyolojik sistemle uyumludur.
- Biyolojik olarak parçalanabilir ve parçalanma ürünleri toksik değildir.
- Minimum toksik etkiye sahiptir.
- Nonantijeniktir.
- Akış ve basım özellikleri kötü bazı etkin maddelerin mikroküre formları hazırlanarak bu özellikleri iyileştirilebilmektedir..
- Etkin maddenin lokal irritasyon riskini azaltmaktadır.
- Dozlama sıklığını azaltmaktadır. Böylece hasta uyuncu artmaktadır.

1.2.3. Mikrokürelerin Dezavantajları

- Karmaşık ve komplike üretim teknikleri ve işlemleri nedeniyle tek birimli dozaj formlarına göre üretimleri daha zor ve pahalıdır.
- Hastaya uygulanabilmesi için mikroküre formunda hazırlandıktan sonra uygun bir dozaj formu haline getirilmesi gerekmektedir.
- Tablet formunda basılması durumunda belirli bir basınç değerinin üstünde matriks yapısı deforme olabilmektedir.(Gürkan ve Kaş, 1986; Li ve ark., 1988; Follenier ve Doelker, 1992; Vilivalam ve Adeyeye, 1994; Bhalerao ve ark., 2001).

1.2.4. Mikroküre Hazırlamada Kullanılan Polimerler

Modifiye salım yapan sistemlerde taşıyıcı matriksin oluşturulması için genellikle polimerler kullanılır. Polimer en basit tanımıyla, çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu, yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir. Mikroküre hazırlanmasında kullanılan polimerler de genel olarak doğal ve sentetik polimerler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1.1.).

Sentetik ve doğal polimerler kullanılarak hazırlanan mikropartiküler ilaç taşıyıcı sistemler daha iyi ilaç etkinliği, azalmış toksisite ve gelişmiş hasta uyuncu sağlar. Mikroküre hazırlamada sıklıkla tercih edilen doğal polimerler, biyolojik olarak parçalanabilme özelliklerinin daha iyi olması, metabolize edilebilmeleri, retikülo endotelial sistem (RES)'e taşınabilmeleri, stabil olmaları ve büyüklük dağılımlarının kolay kontrol edilebilir olmaları ve suda çözünübilirliği yüksek olan etkin maddeler için yüksek yükleme kapasitesine sahip olmaları nedeniyle tercih edilirler. Ancak büyük ölçeklerde ticari üretim için kullanımlarının sınırlı olması ve saflaştırma zorluğu başlıca dezavantajlarıdır. Sentetik polimerler ise, istenilen özelliklere (molekül büyüklüğü, yük dağılımı, hidrofobisite ve ilaç yükleme kapasitesi) göre sentezlenebilmeleri, hazırlama ve saklama süresince dayanıklı olmaları, düşük immünojeniteye sahip olmaları, fazla miktarda ve yüksek saflıkta

kolay ve ucuz bir şekilde üretilebilmeleri gibi avantajlarından dolayı tercih edilirler. Başlıca dezavantajları ise, siyanoakrilat partikülleri için bildirilen toksisite ve uzun süren biyoparçalanabilirlik, basınç uygulayarak şekillendirilmiş örneklerde tekdüze olmayan etkin madde dağılımı ve mikroporöz yapı nedeniyle polimerin etkin madde salımını engelleyememesidir (Erden ve Çelebi, 1993; Tunçay ve Çalış, 1999; Selek ve ark., 1999; Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4).

Tablo 1.1 Mikroküre hazırlamada kullanılan polimerler (Erden ve Çelebi, 1993; Tunçay ve Çalış, 1999; Selek ve ark., 1999; Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4).

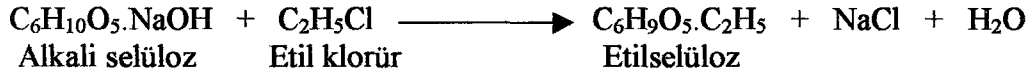
Doğal Polimerler	Sentetik Polimerler
Agar	Akrilik polimerler
Albumin	Alifatik poliestерler
Aljinat	Polihidroksivalerat
Fibrinojen	Poli orto esterler
Gluten	Poli ürethanlar
Zein	Poliakrilamidler
Dekstroz	Poliamidler
Kazein	Polietilen
Kitozan	Polietilen vinil asetat
Arap zımkı	Polietilenglikol
Mum	Poliglikolik asit
Lipidler	Polilaktik asit
Hıyaluronik asit	Polilizin
Jelatin	Polistiren
İmmünoglobülinler	Polivinil alkol
İnülin	Polivinil prolidon
Kollajen	Selüloz ve selüloz türevleri
Nışasta	Silikonlar
Pektin	Şellaklar

1.2.4.1. Çalışmamızda Kullanılan Polimerler

Çalışmamızda S/Y tipi emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi kullanılarak mikroküre üretilmiştir. Bu amaçla; etilselüloz gibi bir selüloz türevi ve Eudragit RS 100 gibi polimetilmetakrilat türevi iki farklı polimer kullanılmıştır. Bu bölümde sadece çalışmamızda kullanılan bu polimerlerden bahsedilecektir.

1.2.4.1.1. Etilselüloz

Modifiye salım yapan dozaj formlarının tasarımında geniş bir şekilde kullanılan etil selüloz, selülozun etil eteridir ve alkali selülozun etil klorürle reaksiyonu sonucunda elde edilir.



Şekil 1.1. Etilselülozun sentezinde reaksiyon denklemi (Rekhi ve Jambhekar, 1995).

Etilselüloz, farmasötik teknolojide modifiye salım yapan dozaj formlarının tasarımında;

- Suda çözünmeyen bir polimer olması,
- Etkin madde salımını modifiye etmesi,
- Formülasyonun stabilitesini düzenlemesi,
- Tabletlerin matriks oluşumunu sağlaması,
- Molekül ağırlığı ve viskozluk açısından geniş bir aralığa sahip olması,
- Farklı organik çözücülerde veya organik çözücü karışımlarında çözünebilmesi,
- Esnek kaplama yapılmasına olanak veren çok iyi film oluşturma yeteneğine sahip olması gibi nedenlerden özellikle film kaplamak, mikropartiküler sistemleri hazırlamak ve tablet granülasyonu için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır.

Tatsız, kokusuz, beyaz veya açık sarımsı kahverengi granüler toz şeklinde olan etilselüloz; gliserin, propilen glikol ve suda çözünmez. Organik çözücülerdeki çözünürlüğü etoksi içeriğinin bir fonksiyonudur. Buna karşılık aromatik hidrokarbonlar, alkoller ve ketonlar gibi pek çok çözücüde çözünabilmektedir (Lund ve ark., 1986, p.:113-115; Porter, 1989; Rekhi ve Jambhekar, 1995; Kibbe, 2000, p.:195-200).

Sert ve camsı polimerlerin, yumuşak ve kauçuğumsu durumdaki haliyle dengede olduğu sıcaklığa camsı geçiş sıcaklığı (Tg) denir ve polimerin esnekliğini gösteren bir değerdir. Polimer kauçuğumsu haldeyken viskozite artmaktadır ve polimer zincirleri hareketlidir, dolayısıyla etkin maddenin difüzyonu kolay olur. Camsı polimerlerde ise zincir hareketi çok azdır çünkü zincirlerin Brown hareketi

durmuştur ve madde difüzyonu çok yavaşlamıştır. Polimerin aşınma ile içindeki etkin maddeyi salabilmesi için camsı geçiş sıcaklığının 37°C'den büyük olması gerekir (Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 2). Etilselülozun camsı geçiş sıcaklığı 140°C'dir. Yüksek camsı geçiş sıcaklığı etil selülozu ideal bir polimer yapmaktadır.

Tablo 1.2. Etilselülozun g/ml cinsinden farklı çözücülerdeki çözünürlük değerleri (Lund ve ark., 1986, p.:113-115).

Çözücü	Çözünürlük Değerleri (g / ml)
Su (25°C)	0,010
Su (37°C)	0,012
Alkol (25°C)	0,015
Alkol (37°C)	0,025
Propilen glikol (25°C)	0,025
Propilen glikol (37°C)	0,025
Hekzan (25°C)	<0,002
Hekzan (37°C)	<0,006

Etilselüloz, selüloz türevleri içinde en stabil olanıdır. Dilüe ve konsantre alkalilere karşı dayanıklı fakat asitlere duyarlıdır. Nemden çok az etkilenir. Işık, görünür ya da ultraviole ışınları etilselüloz üzerinde belirgin bir etkiye sahip değildir (Rekhi ve Jambhekar, 1995).

1.2.4.1.2. Eudragit RS 100

Polimetilakrilatlar, çeşitli oranlardaki dimetilaminoetilmetakrilatların, metakrilik asit ve metakrilik asit esterlerinin katyonik ve anyonik sentetik polimerleridir. Eudragit RS 100, % 5 oranında fonksiyonel kuaterner amonyum gruplarını içeren akrilik ve metakrilik asit esterlerinden oluşan bir kopolimerdir. Eudragit RS 100'ün içerdiği amonyum grupları tuz formunda bulunduğu için polimerin geçirgenliği pH'dan bağımsızdır ve bu polimer ile hazırlanan matriks formundaki tabletlerde etkin madde çıkışı difüzyon mekanizması ile gerçekleşir. Camsı geçiş sıcaklığı 65°C olan Eudragit RS 100; suda çözünmemesi, çözünürlüğünün pH'dan bağımsız olması, düşük geçirgenliğe sahip olması ve *in vivo* ortamda çok daha linear etkin madde salımı sağlaması nedeniyle sürekli salım yapan dozaj formlarında;

- Suda çözünmeyen film kaplama oluşturmak amacıyla,
- Direkt basım ya da yaş granülasyon kullanılarak etkin maddenin matris formda tabletinin basılabilmesi amacıyla,
- Bağlayıcı ve sürekli salım ajanı olarak,
- Kristaller, granüller ve tozlar gibi küçük partiküllü aktif materyallerin ve pellet, mikroküre, mikrokapsül gibi mikropartiküler sistemlerin kaplanması amacıyla,
- Sürekli salım yapan partiküler formların tablet şeklinde basılabilmesi amacıyla, kullanılmaktadır (Bauer ve ark., 1998, Bölüm 4; Pignatello ve ark., 2000; Kibbe, 2000, p.:401-406; Röhm Pharma Kataloğu, 2001).

Katı, saydam granüller halindeki Eudragit RS 100; 100–140°C’de petrol eterinde, karbon tetraklorürde, perkloroetilen ve petrol ruhunda çözünmemesine karşın alkol sınıfı çözücülerin çoğunda, aseton, diklorometan, etil asetat ve başka pek çok çözücüde çözünebilmektedir (Kristmundsdottir ve ark., 1996; USP XXIV, 2000, p.:2477-2478; Kibbe, 2000, p.:401-406; Röhm Pharma Kataloğu, 2001).

Tablo 1.3. Eudragit RS 100’ün 15 g’ının 100 g çözücüde 20°C’de laboratuvar tipi bir karıştırıcıda karıştırılması ile elde edilen çözünme süreleri (Röhm Pharma Kataloğu, 2001).

Çözücü	Çözünme Süresi (dakika)
Metanol	25
Etanol	105
Metil glikol	60
Bütil glikol	210
Aseton	20
Metil etil keton	75
Sikloheksan	120
Metilen klorür	10
Kloroform	20
Trikloroetilen	210
Etil asetat	135
Bütil asetat	>840
Metil glikol asetat	90
Toluen	150

1.2.5. Mikroküre Hazırlama Yöntemleri

Mikroküre hazırlama yöntemleri pek çok çalışmada derlenmiş, yöntemlerin esasları, üretim prosesleri, avantaj ve dezavantajları genel hatlarıyla tanımlanmıştır. Mikroküre üretim yöntemleri en genel şekliyle şu şekilde listelenebilir.

- 1- Polimerizasyon Yöntemi
 - a- Emülsiyon Polimerizasyonu
 - b- Süspansiyon Polimerizasyonu
 - c- Misel Polimerizasyonu
- 2- Koaservasyon Yöntemi (Faz Ayırma Yöntemi)
 - a- Basit Koaservasyon
 - b- Kompleks Koaservasyon
- 3- Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi
 - a- Su İçinde Yağ (Y / S) Tipi Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi
 - b- Yağ İçinde Su (S / Y) Tipi Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi
 - c- Modifiye (S / Y / S Tipi) Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi
- 4- Polikondenzasyon Yöntemi
 - a- Süspansiyon Polikondenzasyonu
 - b- Emülsiyon Polikondenzasyonu
- 5- Püskürterek Dondurma Yöntemi
- 6- Püskürterek Kurutma Yöntemi
- 7- Sıcakta Eritme Yöntemi
- 8- Kuasi-Emülsiyon Çözücü Difüzyon Yöntemi
- 9- Delik (Orifice) Yöntemi
- 10- İn-Situ Yöntem
- 11- Dispers Fazda Jelleşme ve Çapraz Bağlanma Yöntemi (Gürkan ve Kaş, 1986; Li ve ark., 1988; Arshady, 1990; Yüksel ve Baykara, 1991; Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4; Hasçıçek ve ark., 2003).

1.2.5.1.Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminin genel üretim prensibine göre ilk olarak polimer organik bir çözücünde çözülür ve etkin madde bu çözelti içinde disperse edilir ya da çözülür. Etkin madde/polimer çözeltisi veya dispersiyonu, sürekli faz olarak tanımlanan ortama emülsifiye edilerek karıştırılır. Emülsiyon oluşumunun sağlanabilmesi için uygun bir emülgatör niteliğindeki maddenin, içinde disperse olduğu veya çözüldüğü ortama ilave edilmesi gerekir. Karıştırma ile etkin maddeyi, polimeri ve organik çözücüye içeren damlacıklar oluşurken bu damlacıkların içerdikleri organik çözücü de ortamdan buharlaşarak uzaklaşır. Organik çözücü buharlaştıkça mikroküreler katı halde ortaya çıkar ve filtrasyon ya da santrifüj ile katı haldeki mikroküreler ortamdan ayrılır, yıkanır ve kurutulur.

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi, yüksek etkin madde yükleme kapasitesi ve üretim verimi ile diğer mikroküre hazırlama yöntemlerinden ayrılmaktadır. Bu yöntemle hazırlanan mikroküreler üzerinde etkili olan başlıca faktörler; etkin maddenin çözünürlüğü, etkin madde/polimer oranı, kullanılan emülgatörün tipi ve konsantrasyonu, organik çözücünün tipi ve buharlaşma hızı ile ortamın karıştırılma hızıdır (Yüksel ve Baykara, 1991; O'Donnell ve McGinity, 1997).

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi, yağ içinde su (S / Y), su içinde yağ (Y / S) ve su içinde yağ içinde su (S / Y / S) emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemleri olmak üzere 3 temel gruba ayrılır.

1.2.5.1.1. Su İçinde Yağ (Y / S) Tipi Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

Bu yöntemin esası, polimeri içeren çözeltinin sulu bir dispersiyon ortamında emülsifiye edilmesidir. Polimer organik çözücünde çözülür. Bu çözeltiye etkin madde ilave edilerek çözelti veya süspansiyon hazırlanır. Etkin madde/polimer çözeltisiyle karışmayan ikinci bir sıvıda emülgatör çözülür. Etkin madde/polimer çözeltisi, emülgatör içeren dispersiyon ortamına (sürekli faza) ilave edilir. Etkin madde/polimer çözeltisinin dispersiyon ortamıyla karıştırılmasıyla oluşan

damlacıklar, organik çözücünün sıcaklık ya da vakum uygulanarak ortamdan uzaklaştırılması ile katılaşır. Bu şekilde oluşan mikroküreler, filtrasyon veya santrifüjle ayrılarak yıkanıp kurutulur.

Su içinde yağ tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi klorpromazin, hidrokortizon, isosorbid dinitrat, nifedipin, aspirin, ketoprofen, indometazin, vitamin D₃, progesteron ve prednisolon gibi suda az çözünen, suda çözünmeyen ya da lipofilik karakterdeki etkin maddelerin enkapsülasyonunda tercih edilir. Bu sistemlerde dış faz su olduğundan suda çözünen nitelikteki etkin maddeler için bu yöntem tercih edilmez. Çünkü etkin maddenin organik fazdan su içeren dış faza doğru hızlı bir penetrasyonu söz konusudur ve bu durumda da etkin madde yükleme etkinliği oldukça düşüktür. Su içinde yağ tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde genel olarak kullanılan emülgatör maddeler; hidroksipropilmetil selüloz, jelatin, polivinil alkol, metilselüloz, polisorbitat 20 ve sodyum oleat'tır. Organik çözücü olarak özellikle metilen klorür, etilen klorür, kloroform ve diklorometan kullanılmaktadır. Dispersiyon ortamı olarak ise çoğunlukla su, nadiren de sıvı parafin ve gliserol tercih edilir (Yüksel ve Baykara, 1991; Pavanetto ve ark., 1992; Benita, 1996, Bölüm3; O'Donnell ve McGinity, 1997; Yang ve ark., 2000; Dinarvand ve ark., 2002; Palmieri ve ark., 2002).

1.2.5.1.2. Yağ İçinde Su (S / Y) Tipi Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

Bu yöntem yağ içinde yağ (Y / Y) veya susuz emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi olarak da adlandırılır. Yağ içinde su tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi daha çok suda yüksek oranda çözünen timolol maleat, verapamil hidroklorür, salbutamol sülfat, diltiazem hidroklorür, teofilin, nikardipin hidroklorür ve terbutalin sülfat gibi etkin maddeler için tercih edilir. Bu yöntemin esası, polar bir çözücüde bulunan polimer ve etkin maddenin, lipofilik yapıda polar olmayan bir dispersiyon ortamında emülsifiye edilmesine dayanmaktadır. Polimer; aseton, metanol ve asetonitril gibi dielektrik sabiti 10 ya da üzerinde olan bir organik çözücüde çözülür. Organik çözücünün dielektrik sabiti 10 veya üzerinde ise bu takdirde dispersiyon ortamı olarak polar olmayan sıvı parafin, gliserol, susam yağı,

mineral ve bitkisel yağlar kullanılmaktadır. Organik çözücü olarak aseton ve metanol asetonitrile göre oda sıcaklığında buharlaşabilmeleri nedeniyle daha çok tercih edilmektedir. Uygun bir organik çözücünde çözülen polimer üzerine etkin madde ilave edilir. Bu şekilde oluşan çözelti veya süspansiyon, dispersiyon ortamına oda sıcaklığında eklenir. Oluşan mikroküreler organik çözücünün buharlaşmasıyla katılaşır ve vakum uygulanarak ya da filtrasyon veya santrifüj ile ortamdan ayrılır.

Bu yöntemde dış fazın yağ olmasından dolayı suda yüksek çözünürlüğe sahip etkin maddelerin enkapsülasyonu başarıyla ve yüksek yükleme etkinliği ile gerçekleştirilmesine karşın mikrokürelerin n-hekzan gibi bir organik çözücü ile yıkanıp yağın mikroküre yüzeyinden uzaklaştırılması yöntemin en önemli dezavantajını oluşturur. Yağ içinde su tipi emülsiyon çözücü buharlaştırma yönteminde emülgatör olarak en çok sorbitan monopalmitat 40, sorbitan monooleat 80, magnezyum stearat, alüminyum tristearat, sorbitan seskioleat, sükröz stearat, polisorbitat 80 kullanılmaktadır. Bunlardan alüminyum tristearat, magnezyum stearat ve sükröz stearat daha çok dispers faza (iç faza) ilave edilirken; sorbitan esterleri ve polisorbitat 80 ise daha çok dispersiyon ortamına (dış faza) eklenmektedir (Kawata ve ark., 1986; Huang ve Sellassie, 1989; Kim ve ark., 1994; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Benita, 1996, Bölüm3; Yüksel ve ark., 1996; O'Donnell ve McGinity, 1997; Pignatello ve ark., 2000; Bhalerao ve ark., 2001; Soppimath ve ark., 2001; Mateovic ve ark., 2002; Kılıçarslan ve Baykara, 2003).

1.2.5.1.3. Modifiye (S / Y / S Tipi) Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yöntemi

Modifiye emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi daha çok suda çözünen peptit, protein, oligopeptit ve diğer makromoleküllü maddeler ile propranolol hidroklorür, somatostatin asetat, teofilin, salbutamol sülfat, leuprolid asetat, pseudoefedrin hidroklorür, klorfeniramin maleat gibi etkin maddelerin enkapsülasyonuna imkan verir. Suda yüksek oranda çözünürlüğe sahip olan etkin maddelerin su içinde yağ tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemiyle enkapsülasyonu, etkin maddenin su olan dış faza penetre olması nedeniyle başarısız

olmuştur. Bu amaçla dış fazın yağ olduğu, yağ içinde su tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi geliştirilmiştir. Bu yöntem kullanılarak mikrokürelere yüksek oranlarda etkin madde yüklenebilmesi için etkin maddenin dış fazda çözünürlüğünün olmaması gerekmektedir. Ayrıca dış faz içeriği yağ olduğundan elde edilen mikrokürelere yüzeyinden bu yağın n-hekzan gibi organik bir solvanla yıkanarak uzaklaştırılması gerekir. Bu durum ise yağ içinde su tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminden hareketle modifiye emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminin geliştirilmesiyle çözümlenmiştir (Ogawa ve ark., 1988; Alex ve Bodmeier, 1990; Das, 1991; Jones ve Pearce, 1995; Çelebi ve ark., 1996; Couvreur ve ark., 1997; O'Donnell ve McGinity, 1997). Burada, etkin maddenin sulu çözeltisi (iç su fazı) polimer çözeltisinde (organik fazda) dağıtılır ve böylece primer emülsiyon (S / Y) oluşur. Bu primer emülsiyon, uygun bir emülgatör içeren dış su fazına eklenir. Bu şekilde oluşan çoklu (S / Y / S) emülsiyonda etkin madde çözeltisini içeren polimer çözeltisi damlacıkları oluşur. Çözücünün buharlaşmasıyla etkin maddenin sulu çözeltisini içeren mikroküre süspansiyonu elde edilir. Bu süspansiyon filtre edilir. Elde edilen mikrokürelere santrifüjlenir, yıkanır ve kurutulur. Bu yöntemde yer alan organik faz; suda yüksek oranda çözünen etkin maddelerin dış su fazına penetrasyonunu engeller. Kullanılan emülgatör, süspand edilen polimer damlacıklarının kısa süreli stabilizasyonunu sağlar ve bu şekilde agregasyon ve koalesans önlenir. Bu yöntemde en çok kullanılan emülgatörler jelatin, polivinil alkol, polisorbitat 80, sodyum oleat, sodyum dodesil sülfat, poli izobütlen, dekstran T70 ve metilselülozdur. İç ve dış su fazı olarak çoğunlukla distile ya da deiyonize su ve çeşitli tampon çözeltileri; organik faz olarak benzen, kloroform, metilen klorür, etil asetat, toluen, asetonitril ve diklorometan kullanılır. (Alex ve Bodmeier, 1990; Das, 1991; Jones ve Pearce, 1995; Çelebi ve ark., 1996; Benita, 1996, Bölüm 3; Couvreur ve ark., 1997; O'Donnell ve McGinity, 1997). Bu yöntemin en büyük dezavantajı ise kullanılan emülgatörlerin etkin maddenin çözünürlüğünü artırmasıdır (Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4). Yapılan bir çalışmada emülgatör olarak kullanılan polivinil alkol ve metilselüloz, etkin maddenin çözünürlüğünü artırmış ve bunun sonucunda dış su fazında ve mikroküre yüzeyinde etkin madde kristalleri görülmüştür (Benita ve ark., 1984).

1.2.5.2. Emülsiyon-Çözücü Buharlaştırma Yönteminde Final Ürün Üzerine Etki Eden Faktörler

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemiyle elde edilen final üründe etkin madde içeriği ve etkin madde salım hızı üzerine etkili olan başlıca faktörler; üretim işleminde kullanılan etkin madde ile tüm yardımcı maddelerin fizikokimyasal özellikleri, formülasyondaki oranları ve birbirleriyle olan etkileşimleridir. Ayrıca karıştırma hızı, karıştırma süresi, üretim sıcaklığı, dispers faz çözücüsünün buharlaştırılma hızı gibi işlem parametreleri de final ürünün oluşumu üzerinde etkin rol oynarlar (Watts ve ark., 1990; Yüksel ve Baykara, 1991; Mateovic ve ark., 2002).

1.2.5.2.1. Etkin Maddenin Çözünürlüğü

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde etkin maddenin sudaki çözünürlüğü yöntemin farklı tiplerinden (su içinde yağ , yağ içinde su veya modifiye emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi) hangisinin kullanılacağına saptanmasında ve buna bağlı olarak da formülasyonda yer alacak emülgatörlerin, dispers ve sürekli faz çözücülerinin belirlenmesinde etkin bir rol oynar. Bu seçimlerin yanı sıra yapılan bazı çalışmalar etkin maddenin çözünürlüğünün oluşan mikrokürelerin partikül büyüklüğü, yüzey özellikleri, etkin madde yükleme kapasitesi ve etkin madde salım hızı üzerinde de etkili olduğunu göstermektedir. Hidrofilik ve hidrofobik iki ayrı madde ile yapılan bir çalışmada hidrofobik maddenin enkapsülasyonu sonucunda oluşan mikrokürelerden etkin madde sudaki düşük çözünürlüğüne bağlı olarak daha yavaş bir salım hızı göstermiş; mikrokürelerin partikül büyüklüğünün ise hidrofilik yapıdaki etkin maddeden hareketle hazırlanan mikrokürelerin partikül boyutundan daha büyük olduğu saptanmıştır. (Huang ve Sellassie, 1989; Porter, 1989; Lee ve ark., 2000; Soppimath ve ark., 2001).

1.2.5.2.2. Etkin Madde/Polimer Oranı

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde işlem etkinliğini ve oluşan mikrokürelerin özelliklerini etkileyen parametrelerden biri de etkin madde/polimer oranıdır. Etkin madde/polimer oranının etkin maddenin mikrokürelerden in vitro salım hızına ve mikrokürelerin morfolojik özelliklerine etkisi üzerine yapılan çalışmalar, etkin maddeye göre polimerin oranı artırıldıkça etkin maddenin mikrokürelerden salım hızının yavaşladığını, mikrokürelerin partikül büyüklüğünün azaldığını ve polimer/çözücü oranının sabit kaldığı durumlarda formülasyondaki polimer oranının artması ile mikroküre yüzeyindeki çatlakların derinleştiğini göstermektedir (Kim, 1994; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Bhalerao ve ark., 2001; Kılıçarslan ve Baykara, 2003).

Etkin madde/polimer oranı üzerine yapılan çalışmalarda iç faz/dış faz oranı, polimer/çözücü oranı gibi diğer formülasyon parametrelerinin sabit kalması gerekmektedir. İşlem kolaylığı açısından etkin madde/polimer oranı değiştirilirken formülasyondaki polimer miktarının sabit kalması, etkin madde miktarının azaltılması tercih edilir. Böylece hem iç faz hem de dış faz çözücü miktarları her etkin madde/polimer oranı değişiminde polimer miktarındaki artış ya da azalışa bağlı olarak değişmemekte hep sabit miktarlarda kalmaktadır. Bu tarzdaki etkin madde/polimer oranı değişiminde etkin maddeye göre polimer oranı arttıkça mikroküre partikül boyutunun küçülmesinin nedeni etkin maddeye göre polimer oranı artışı ile polimer çözeltisi içindeki katı madde konsantrasyonunun azalması ve buna bağlı olarak iç faz viskozitesinin düşmesi gösterilmektedir. Etkin maddeye göre polimer oranının azalması emülsifikasyon boyunca sürekli faz içinde daha zor disperse olan daha viskoz bir iç faz oluşturur. Bu nedenle polimere göre yüksek etkin madde oranı partikül büyüklüğü daha yüksek olan mikroküre oluşumuna neden olur (Manekar ve ark., 1992; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b).

1.2.5.2.3. Çözücü Seçimi ve Çözücünün Buharlaşma Hızı

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde etkin madde ve polimerin fizikokimyasal özelliklerine uygun iki sıvı fazın seçimi yöntemin önemli parametrelerinden biridir. Bu iki sıvı faz, etkin madde ve polimeri içeren dispers faz ile çoğunlukla emülgatör özellikte bir madde içeren dispersiyon ortamı yani sürekli fazdır.

Bu yöntemde kullanılacak dispers faz çözücüsü

- Polimeri ve ideal olarak da etkin maddeyi çözebilmelidir.
- Dispersiyon ortamı ile karışmamalıdır.
- Kaynama derecesi dispersiyon ortamını oluşturan çözücünün kaynama derecesinden düşük olmalıdır.
- Toksik olmamalıdır (Watts ve ark., 1990; Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4).

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde polimer olarak Eudragit RS 100'un kullanıldığı çalışmalar incelendiğinde dispers faz çözücüsü olarak genellikle asetonun ya da aseton-metanol karışımının kullanıldığı görülmüştür. Bu seçimin temel nedeni olarak polimerin bu çözücülerde yüksek oranda çözünmesi ve bu çözücülerin oda sıcaklığında hızla buharlaşmaları gösterilmektedir. Çalışmalarda aseton-metanol karışımının tercih edilmesinin sebebi ise kullanılan etkin maddenin çözünürlüğü ile ilişkilendirilmiştir (Kawata ve ark., 1986; Kim ve ark., 1994; Yüksel ve ark., 1996; Das ve Das, 1998; Pignatello ve ark., 2000; Mateoğlu ve ark., 2002; Kılıçarslan ve Baykara, 2003).

Etilselüloz için yapılan bir çalışmada dispers faz olarak aseton, isopropil alkol ve etanol olmak üzere üç farklı çözücü kullanılmış ve aseton gibi hızlı buharlaşan bir çözücünün kullanılması sonucunda yavaş buharlaşan etanol ve isopropil alkol gibi çözücülerin oluşturduğu mikrokürelere oranla daha küçük mikrokürelerin oluştuğu ve her bir çözücü ile elde edilen mikrokürelerin geniş bir partikül büyüklüğü dağılımı gösterdiği saptanmıştır. Yine aynı çalışmada etkin madde içeriğinin de dispers fazı oluşturan çözücünün buharlaşma hızından etkilendiği belirlenmiştir. Yavaş buharlaşan çözücülerden hareketle elde edilen mikrokürelerin etkin madde yükleme kapasitelerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık aseton gibi hızla

buharlaşan çözücünden elde edilen mikrokürelerin etanol ve isopropil alkol ile hazırlanan mikrokürelerle karşılaştırıldıklarında daha pürüzlü bir yüzeye ve daha derin porlara sahip oldukları görülmüştür (Manekar ve ark., 1992).

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde dispers fazı oluşturan çözücünün buharlaştırılması işlemi temel olarak 3 yöntemle yapılabilir. Bu yöntemlerle;

- Oda sıcaklığında karıştırma yapılarak, (Huang ve Sellassie, 1989; Manekar ve ark., 1992; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Das ve Das, 1998; Bhalerao ve ark., 2001; Soppimath ve ark., 2001; Dinarvand ve ark., 2002)
 - Farklı sıcaklık dereceleri uygulanarak, (Kawata ve ark., 1986; Kim ve ark., 1994; Yüksel ve ark., 1996; Pignatello ve ark., 2000; Mateoviç ve ark., 2002; Kılıçarslan ve Baykara, 2003)
 - Vakum uygulanarak, (Yang ve ark., 2000)
- buharlaşma sağlanabilir.

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde kullanılmak üzere seçilecek dispersiyon ortamı ise,

- Polimeri ve etkin maddeyi çözmemelidir.
- Dispers faz çözücüsü ile karışmamalıdır.
- Kaynama derecesi dispers faz çözücüsünün kaynama derecesinden yüksek olmalıdır.
- Toksisitesi düşük olmalıdır.
- Mikroküre yüzeyinden kolaylıkla temizlenebilmelidir (Watts ve ark., 1990; Gürsoy ve ark., 2002, Bölüm 4).

Dispers faz olarak aseton, metanol gibi dielektrik sabiti 10 veya üzerinde olan (asetonun dielektrik sabiti 20.7'dir) polar çözücülerin kullanıldığı çalışmalarda dispersiyon ortamı olarak genellikle polar nitelikte olmaması sebebiyle sıvı parafinin tercih edildiği görülmüştür (Kawata ve ark., 1986; Manekar ve ark., 1992; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Yüksel ve ark., 1996; Das ve Das, 1998; Pignatello ve ark., 2000; Bhalerao ve ark., 2001; Mateoviç ve ark., 2002; Kılıçarslan ve Baykara, 2003).

Dispersiyon ortamı olarak sıvı parafinin kullanıldığı tüm çalışmalarda, oluşan mikrokürelerin yüzeyinden sıvı parafinin uzaklaştırılması için mikrokürelerin n-hekzan gibi bir organik çözücü ile yıkanması gereği önemle vurgulanmış ve uygulanmıştır (Kawata ve ark., 1986; Manekar ve ark., 1992; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Yüksel ve ark., 1996; Das ve Das, 1998; Pignatello ve ark., 2000; Bhalerao ve ark., 2001; Mateović ve ark., 2002; Kılıçarslan ve Baykara, 2003).

1.2.5.2.4. Polimer/Çözücü Oranı

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde polimer/çözücü oranı mikroküre oluşumu üzerine etki eden önemli bir parametredir. Yapılan çalışmalarda kullanılan polimerin cinsine ve dispers fazdaki çözünürlüğüne göre sistemin polimer/çözücü oranları değişmektedir. Polimer olarak etil selülozun kullanıldığı çeşitli çalışmalarda polimer/çözücü oranı olarak farklı oranlar ve farklı çözücüler kullanılmıştır.

Tablo 1.4. Etil selüloz için çeşitli çalışmalarda yer alan polimer/çözücü oranları ve çözücü tipleri.

Çözücü Tipi	Polimer/Çözücü Oranı	Referans
Metilen klorür	1/13.3	Dinarvand ve ark., 2002
Metilen klorür	1/6.7	Dinarvand ve ark., 2002
Metilen klorür	1/4.4	Dinarvand ve ark., 2002
Metilen klorür	1/3.3	Dinarvand ve ark., 2002
Etil asetat	1/20	Soppimath ve ark., 2001
Metanol	1/150	Bhalerao ve ark., 2001
Metanol	1/25	Bhalerao ve ark., 2001
Aseton	1/16.7	Amperiadou ve Georgarakis, 1995a
Aseton	1/16.7	Amperiadou ve Georgarakis, 1995b
Aseton	1/8.3	Manekar ve ark., 1992
İsopropil alkol	1/8.3	Manekar ve ark., 1992
Etanol	1/8.3	Manekar ve ark., 1992
Etanol	1/100	Huang ve Sellassie, 1989
Etanol	1/133.3	Huang ve Sellassie, 1989
Etanol	1/83.3	Huang ve Sellassie, 1989

Aynı şekilde polimer olarak Eudragit RS 100'ün kullanıldığı çeşitli çalışmalarda da polimer/çözücü oranı olarak farklı oranlar ve farklı çözücülerden yararlanılmıştır.

Tablo 1.5. Eudragit RS 100 için çeşitli çalışmalarda yer alan polimer/çözücü oranları ve çözücü tipleri.

Çözücü Tipi	Polimer/Çözücü Oranı	Referans
Aseton-Metanol	1/5	Kılıçarslan ve Baykara, 2003
Aseton	1/5	Mateoviç ve ark., 2002
Aseton	1/80	Pignatello ve ark., 2000
Aseton	1/5	Das ve Das, 1998
Aseton-Metanol	1/5	Yüksel ve ark., 1996
Aseton	1/5	Kim ve ark., 1994
Aseton	1/5	Kawata ve ark., 1986

Polimer/çözücü oranının incelendiği bir çalışmada; iç faz çözücü oranının artması ile mikroküre yüzeyinin porozitesinin de arttığı belirlenmiştir (Dinarvand ve ark., 2002).

1.2.5.2.5. Emülgatör Tipi ve Konsantrasyonu

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemiyle mikroküre üretiminde emülgatörlerin rolü süspande haldeki polimer damlacıklarının kısa süreli stabilizasyonunu temin etmektir. Kısa süreli stabilizasyon ile agregasyon ve koalesans engellenir. Dispers fazı oluşturan çözücü yeterli düzeyde buharlaşınca etkin madde/polimer damlacıkları katılaşmaya başlar ve bu andan itibaren agregasyon ve koalesans meydana gelmez (Watts ve ark., 1990). Hidrofilik ve lipofilik fazlar arasındaki yüzey gerilimini düşürerek emülsiyon oluşumunu kolaylaştırmaları nedeniyle emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde etkin bir kullanıma ve öneme sahiptirler (Horoz ve ark., 2002). Dispers faz olarak asetonun ya da metanolün, dispersiyon ortamı olarak ise sıvı parafinin tercih edildiği çalışmalarda, kullanılan polimerlere göre farklı emülgatör maddelerin kullanıldıkları belirlenmiştir. Polimer olarak etilselülozun kullanıldığı çalışmalarda emülgatör madde olarak genellikle sorbitan monopalmitat 40, sorbitan monooleat 80, polisorbitat 80 kullanılmış ve üretim esnasında dispersiyon ortamına (dış faza) ilave edildikleri

belirlenmiştir (Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Bhalerao ve ark., 2001). Polimer olarak Eudragit RS 100'ün kullanıldığı çalışmalarda ise emülgatör madde olarak çoğunlukla alüminyum tristearat, magnezyum stearat ve sükroz stearat tercih edilmiş ve üretim esnasında dispers faza (iç faza) eklenmişlerdir (Kawata ve ark., 1986; Kim ve ark., 1994; Yüksel ve ark., 1997; Pignatello ve ark., 2000; Horoz ve ark., 2002; Mateović ve ark., 2002; Kılıçarslan ve Baykara, 2003). Bu bölümde sadece çalışmamızda kullandığımız iki emülgatör madde hakkında bilgi verilecektir.

Sorbitan Monooleat 80 (Span 80)

Sorbitan esterleri (sorbitan monoesterleri ve sorbitan diesterleri), yağ asitlerinin sorbitol veya sorbitol anhidritleri (mono- ve dianhidriti) ile oluşturduğu kısmi esterlerin karışımından oluşan seri halindeki esterlerdir. Sorbitan monooleat, $C_{24}H_{44}O_6$ kapalı formülü ile ifade edilen bir sorbitan esteridir ya da bir başka deyişle sorbitan doymuş asit esteridir. Molekül ağırlığı 429'dur. Sarı, viskoz bir sıvıdır (Kibbe, 2000, p.:511-514). HLB değeri 4.3 olan sorbitan monooleat 80 diğer sorbitan esterleri gibi lipofilik karakterdedir (Gönül, 2000, Bölüm 3; Kibbe, 2000, p.:511-514). Bir çok bitkisel ve mineral yağda çözünürken, eterde az çözünmekte, suda disperse olmakta, asetonda ise çözünmemektedir (Gennaro, 2000, p.:1033; Sweetman, 2002, p.:134). Özellikle kozmetikte geniş bir kullanımı olan sorbitan esterlerinden Farmasötik Teknoloji'de emülsiyon yapıcı ajan, noniyonik surfaktant, çözünürleştirici ajan, ıslatıcı ve dispersiyon/süspansiyon ajanı olarak yararlanılmaktadır. Topikal uygulamalarda daha çok emülsiyon yapıcı ajan olarak kremlerin, losyonların ve merhemlerin hazırlanışında kullanılmaktadır. Farmasötik formülasyonlarda %1-10 konsantrasyon aralığında hidrofilik karakterdeki polisorbitatlarla çeşitli oranlarda kombineli olarak kullanılması ile su içinde yağ tipi emülsiyonlar oluştururlar. Yine %1-10 konsantrasyon aralığında zayıf çözünürlüğe sahip lipofilik bazlı aktif maddeler için çözünürleştirici ajan olarak ve merhemlerin su tutma kapasitelerini artırma amacıyla kullanılırlar. Lipofilik bazlı suda çözünürlüğü olmayan aktif materyaller için ise ıslatıcı ajan olarak %0.1-3 konsantrasyon aralığında kullanımları vardır (Kibbe, 2000, p.:511-514). Farmasötik Teknoloji'de özellikle tek başlarına %1-15 konsantrasyon aralığında stabil yapıda

yağ içinde su tipi emülsiyon oluşturmak amacıyla kullanılan sorbitan esterlerinden sorbitan monooleat 80, yağ içinde su tipi emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi ile mikroküre elde edilmesinde sıklıkla tercih edilen bir emülgatördür (Huang ve Sellassie, 1989; Kibbe, 2000, p.:511-514, Lee ve ark., 2000; Sweetman, 2002, p.:1344).

Alüminyum Tristearat

Alüminyum trisitearat hidrofobik karakterde ve surfaktan yapısında bir dispersiyon ajanıdır (Horoz ve ark., 2002). Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile mikroküre eldesinde polimer olarak Eudragit RS 100'un kullanıldığı çalışmalarda flokülasyonun ve elektrifikasyonun önlenmesi amacıyla emülgatör madde olarak kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda üretim işlemine alüminyum tristearatın ilave edilmemesi durumunda ortamda flokülasyonun meydana geldiği görülmüştür. Alüminyum tristearat ilavesi ile mikroküre oluşumu gözlenmiş ve küresel yapıda mikroküre oluşumu için alüminyum tristearat varlığının gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Yine aynı çalışmalarda farklı oranlarda (%0.72-%20.00 arasında) alüminyum tristearat kullanımının etkileri de incelenmiştir. Alüminyum tristearat miktarının artışı ile küresel mikrokürelerin partikül boyutunun küçüldüğü, çok düzgün olan yüzey özelliklerinin bozulduğu, mikrokürelerden etkin madde salım hızının arttığı gözlenmiştir. Yüksek miktarda (%10-20) alüminyum tristearat ilavesi geniş boyutlarda agregat oluşumu ile sonuçlanmıştır. Yapılan bu çalışmalarda, düzgün yüzey özelliklerine, yüksek etkin madde yükleme kapasitesine ve yavaş etkin madde salım hızına sahip küresel, katı mikrokürelerin, düşük miktarlarda (%3-5) alüminyum tristearat kullanımı ile hazırlanabileceği sonucuna varılmıştır (Kawata ve ark., 1986; Kim ve ark., 1994).

1.2.5.2.6. Plastizer Oranı ve Etkisi

Plastizerler, farmasötik formülasyonlarda özellikle de farmasötik amaçla yapılan kaplamalarda etkin bir kaplamanın yapılabilmesi ve polimerik materyalin esnekliğini artırmak amacıyla, polimerik yapıdaki çözeltilere ve dispersiyonlara eklenerek

kullanılan farmasötik yardımcı maddelerdir (Porter, 1989; Gutierrez-Rocca ve McGinity, 1994). Farmasötik amaçlarla kullanılan plastizerler

- Renksiz olmalıdır.
- Kokusuz olmalıdır.
- Termal açıdan stabil olmalıdır.
- Kimyasal olarak dayanıklı olmalıdır.
- Fizyolojik açıdan zararlı olmamalıdır.
- Uçucu nitelikte olmamalıdır.

Farmasötik amaçlarla kullanılacak plastizerlerin seçiminde plastizerden beklenen en önemli etki, plastizerin olabilecek en küçük konsantrasyonda polimerin camsı geçiş sıcaklığını etkin bir şekilde düşürebilmesidir. Camsı geçiş sıcaklığında meydana gelen bu azalma kullanılan plastizerin tipine ve kullanılma oranına bağlıdır (Bauer ve ark., 1998, Bölüm 4). Plastizerin, polimer materyalinin camsı geçiş sıcaklığı üzerine olan bu etkisi, polimerin dış çekimini azaltması ve polimerin serbest enerjisini artırması sonucunda ortaya çıkar. Camsı geçiş sıcaklığında meydana gelen bu azalma da polimer moleküllerinin daha serbest hareket etmesine ve polimerin esnekliğinin artmasına neden olmaktadır (Gutierrez-Rocca ve McGinity, 1994).

Yapılan çeşitli çalışmalar formülasyonlarda kullanılan polimerlere yönelik uygun plastizer seçiminin önemini ve etkinliğini kanıtlar niteliktedir. Polimer olarak etilselülozun kullanıldığı çalışmalar, uygun plastizer ilavesinin etilselülozun bariyer etkinliğini düzenlediğini ve bu durumun formülasyondan etkin madde salım hızının azalmasıyla sonuçlandığını göstermektedir (Rowe, 1986; Porter, 1989).

Plastizer kullanımının etilselüloz üzerine etkinliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan bazı çalışmalar etilselülozun tek başına kullanıldığında ancak çok yüksek sıcaklık derecelerinde yumuşamasından ötürü pratikte pek çok uygulamada iyi bir termo-plastik etkinin sağlanabilmesinin zorluğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle termo-plastikliğin düzenlenebilmesi, yumuşama noktasının düşürülmesi, uygun ve yeterli düzeyde bir elastikiyetin oluşturulabilmesi için etilselüloz içeren formülasyonlarda ortama % 5 - 30 oranlarında plastizer ilave edilebileceği sonucuna varılmıştır. (Huang ve Sellassie, 1989; Rekhi ve Jambhekar, 1995).

Huang ve Sellassie tarafından yapılan ve polimer olarak etilselülozun kullanıldığı bir çalışmada emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemiyle elde edilen

mikrokürelerin yüzey morfolojisi ve etkin madde salım hızı üzerine plastizer kullanımının etkisi incelenmiştir. Plastizer olarak polimer miktarının % 20'si oranında trietilsitratın ve dietilftalatın kullanıldığı bu çalışmada, plastizer kullanımı ile oldukça porlu olan yüzey özelliklerinin iyileştiği, matriks yapının porozitesinin azalmasına bağlı olarak da etkin madde salım hızının anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir (Huang ve Sellassie, 1989).

Farmasötik alanda sadece etilselüloz ile değil Eudragit RS 100 polimeri ile de plastizer kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Eudragit RS 100 polimeri için çeşitli kaynaklarda belirtilen plastizer kullanım oranı % 10 - 20'dir (Siepmann ve ark., 1999; Röhm Pharma Katoloğu, 2001; Çomoğlu ve ark., 2002). Bu alanda yapılan bir çalışmada Eudragit RS 100 polimeri kullanılarak hazırlanan mikropartiküler sistemlerden hareketle modifiye salım yapan tablet şeklindeki dozaj formlarında polimerin elastikiyetini temin edebilmek amacıyla plastizer kullanımı tercih edilmiş ve bu amaçla ortama polimer miktarının % 20'si oranında plastizer (trietilsitrat) ilave edilmiştir. Böylece mikropartiküler sistemlerin tablet formunda basımı daha kolay ve daha rahat bir şekilde gerçekleştirilebilmiştir (Çomoğlu ve ark., 2002).

Yine bu alanda yapılan ve formülasyonda kullanılan plastizer tipinin ve kullanılma oranının etkin madde salım hızı ve kinetiği üzerine etkinliğinin araştırıldığı bir diğer çalışmada etkin madde salım kinetiği ve salım hızı üzerine plastizer tipinin belirgin bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Film materyali olarak etilselüloz ve Eudragit RS 100'ün kullanıldığı çalışmada etkin madde salım hızı üzerine plastizer oranının etkinliğinin incelenebilmesi amacıyla farklı kimyasal yapılarından dolayı etilsellüloz için % 10 - 40 gibi geniş bir aralık, Eudragit RS 100 için ise % 10 - 20 gibi bir aralık belirlenmiştir. Yapılan bu çalışmanın sonucunda her iki polimer için de en yavaş etkin madde çıkışının % 10 oranındaki plastizer ilavesi ile gerçekleştiği saptanmıştır (Siepmann ve ark., 1999). Bu bölümde sadece çalışmamızda plastizer olarak kullandığımız madde hakkında bilgi verilecektir.

Trietilsitrat

Katalizör bir madde varlığında sitrik asit ile etanolün esterifikasyonu sonucunda oluşan, $C_{12}H_{20}O_7$ kapalı formülü ile gösterilen, molekül ağırlığı 276.29 olan

trietilsitrat berrak, kokusuz, renksiz, yağimsı bir sıvıdır. Aseton, isopropil alkol ve etanol ile karışabilirken 1 : 125 oranında yerfistığı yağında ve 1 : 15 oranında da suda çözünmektedir. Kuvvetli alkaliler ve oksidasyona yol açan maddelerle geçimsizdir. Farmasötik Teknoloji’de özellikle tabletlerin, kapsüllerin, mikropartiküler sistemlerin ve granüllerin tatlarının maskelenmesi amacıyla ve konvansiyonel salım yapan dozaj formlarına, sürekli salım yapan dozaj formlarına ve farklı amaçlara yönelik kaplamalarda plastizer olarak kullanılır. Bu kullanımlarının yanı sıra tatlandırıcı niteliği ile besin katkı maddesi olarak ve yüzey etkin madde olarak kullanılır. Nontoksik ve nonirritan özellikte bir madde olmasından dolayı oral farmasötik formülasyonlarda geniş bir kullanıma sahiptir (Kibbe, 2000, p.:574-575).

1.2.5.2.7. Karıştırma İle İlgili Parametreler

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde oluşan mikrokürelerin partikül büyüklüğü üzerinde etkili olan temel faktörlerden bir diğeri ise iki sıvı fazın karıştırılması için kullanılan kabın geometrisi, karıştırmanın yapıldığı karıştırıcının tipi ve karıştırma hızıdır. Bu faktörlerden karıştırma yapılan kabın dizaynı yani hacmi ve geometrisi oluşan mikrokürelerin hem boyutları hem de etkin madde yükleme kapasitesi üzerinde etkilidir (Watts ve ark., 1990). Kullanılan karıştırıcı tipi üzerine yapılan çalışmalarda ise mikrokürelerin partikül büyüklükleri, etkin madde yükleme etkinlikleri ve yüzey morfolojileri üzerine magnetik karıştırıcı ile palet karıştırıcının etkisi incelenmiştir. Bu çalışmalara göre palet tipteki karıştırıcılar kullanılarak hazırlanan mikrokürelerin partikül büyüklüklerinin daha az olduğu, karıştırıcı tipinin mikrokürelerin etkin madde yükleme kapasitesi ve yüzey porozitesi üzerine belirgin bir etkisinin bulunmadığı tespit edilmiştir (Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b).

Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminde karıştırma hızının oluşan mikrokürelerin partikül boyutu üzerine olan etkisi pek çok çalışmada incelenmesine karşın çok azında partikül morfolojisi, enkapsülasyon etkinliği ve etkin madde salım hızı üzerine olan etkilerinden bahsedilmektedir. Bu yöntemde tercih edilen karıştırma hızı genel olarak 200-1600 rpm arasındadır (Bhalerao ve ark., 2001; Dinarvand ve

ark., 2002; Mateovic ve ark., 2002). Karıştırma hızı arttıkça oluşan mikrokürelerin partikül büyüklüğü de azalmaktadır. Bu durum en basit ifadeyle iç emülsiyon fazında daha küçük boyutlu mikrokürelerin oluşumuna neden olan daha küçük damlacıkların oluşması ile açıklanır. Bu alanda yapılan çalışmalar karıştırma hızının artışı ile daha dar bir partikül büyüklüğü dağılımına sahip mikrokürelerin oluştuğunu göstermektedir (Huang ve Sellassie, 1989; Watts ve ark., 1990; Sansdrap ve Moes, 1993; Bhalerao ve ark., 2001; Dinarvand ve ark., 2002; Mateovic ve ark., 2002). Bu çalışmalarda ayrıca yüksek karıştırma hızlarında (1000 ve 1200 rpm) kayma (shear) kuvvetinin büyümesi nedeniyle çok daha iyi emülsiyon oluştuğu belirlenmiştir (Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Bhalerao ve ark., 2001; Mateovic ve ark., 2002). Buna karşılık yüksek karıştırma hızlarında (~1600 rpm) oluşan mikrokürelerin yüzeyinin çok daha porlu bir yapıda olduğu ve buna bağlı olarak da mikrokürelerden etkin madde salım hızının arttığı tespit edilmiştir (Mateovic ve ark., 2002).

1.2.6. Mikrokürelerde Yapılan Kontroller

Mikrokürelerin karakterizasyonunda partikül büyüklükleri, yüzey morfolojileri, ürün verimi, etkin madde yükleme kapasitesi ve işlem etkinliği ile etkin madde salım hızı incelenir (Watts ve ark., 1990).

1.2.6.1. Ürün Verimi

Ürün verimi, mikroküre üretimi sonucunda elde edilen mikroküre miktarının formülasyonda yer alan toplam katı madde miktarına oranlanması ile elde edilir. Buna göre ürün verimi % cinsinden Eşitlik 1.1. ile hesaplanır (Soppimath ve ark., 2001; Kılıçarslan ve Baykara, 2003).

$$\% \text{ Ürün Verimi} = \frac{\text{Elde edilen total mikroküre miktarı}}{\text{Formülasyonda yer alan toplam katı madde miktarı}} \times 100$$

(Eşitlik 1.1.)

1.2.6.2. İşlem Etkinliği ve Etkin Madde Yükleme Kapasitesi

Etkin madde yükleme kapasitesi tayini ile mikroküre formülasyonu sırasında çeşitli polimerler kullanılarak elde edilen mikrokürelere yüklenen etkin madde miktarı, kullanılan polimerlerin ve etkin maddelerin çözünürlükleri ve kullanılan çözücülerle, uygulanan yöntemin etkisi bulunmaktadır. Mikrokürelerde etkin madde yükleme kapasitesi Eşitlik 1.2’de verilmiştir.

$$\% \text{ Etkin madde yükleme kapasitesi} = \frac{\text{Mikroküre içindeki etkin madde miktarı}}{\text{Mikroküre miktarı}} \times 100$$

(Eşitlik 1.2.)

İşlem etkinliği mikroküre formülasyonu için tayin edilen etkin madde yükleme kapasitesinin; dispers fazda yer alan etkin madde miktarının dispers fazdaki tüm katı madde miktarına oranı ile ifade edilen teorik etkin madde miktarına oranlanması ile elde edilir. İşlem etkinliği Eşitlik 1.3’de, teorik etkin madde miktarı da Eşitlik 1.4’de verilmiştir (Soppimath ve ark., 2001; Kılıçarslan ve Baykara, 2003).

$$\% \text{ İşlem etkinliği} = \frac{\% \text{ Etkin madde yükleme kapasitesi}}{\% \text{ Teorik etkin madde miktarı}} \times 100 \text{ (Eşitlik 1.3)}$$

$$\% \text{ Teorik etkin madde miktarı} = \frac{\text{Dispers fazdaki etkin madde miktarı}}{\text{Dispers fazdaki katı madde miktarı}} \times 100$$

(Eşitlik 1.4)

1.2.6.3. Partikül Büyüklüğü Analizi

Partikül büyüklüğü analizi dayandığı esaslara göre farklı yöntemlerle yapılmaktadır.

- 1) Geometrik esasa dayalı yöntemler
 - a) Elek analizi

- b) Mikroskop analizi
 - i) Optik mikroskop
 - ii) Elektron mikroskobu (SEM, TEM)
- 2) Hidrodinamik esasa dayalı yöntemler
 - a) Gaz-sıvı içinde sedimentasyon yöntemi
- 3) Yüzeysel özelliklere dayalı yöntemler
 - a) Gaz permeabilitesi ve adsorpsiyon yöntemi
- 4) Elektronik yöntemler
 - a) Coulter-Counter yöntemi
 - b) HIAC yöntemi
- 5) Dar açılı lazer ışığı kırınımı yöntemi (LALLS)

Dar Açılı Lazer Işığı Kırınımı Yöntemi (LALLS)

Cihazın çalışma prensibi, partikül kenarlarından ışığın yayılması şeklinde ifade edilir. Genellikle süspansiyon ortamı içinde bulunan partiküllerin dispersiyonu içinden lazer ışığı geçer ve kırılan ışık halka şeklindeki dedektöre odaklanır. Yöntem kırınım açısının partikül büyüklüğü ile ters orantılı olması esasına dayanır. Bir başka deyişle partiküller ne kadar büyük olurlarsa kırınım açıları da o kadar küçük olur. Bu yöntemde tüm örnek ölçülür. Analizde kuru tozlar için 4-10 g, süspansiyonlar için 1-2 g'lık örnek yeterli olup tüm örnek lazer demetinden geçer ve kırınım tüm partiküllerden elde edilir.

Bu yöntemin başlıca avantajları şunlardır.

- Yöntem temel bilimsel prensiplere dayalı olduğundan cihazın bir standarda karşı kalibrasyonuna gerek yoktur. Ancak ekipman valide edilebilir.
- 0.05-3500 μm aralığında ölçüme olanak veren geniş bir ölçüm aralığına sahiptir.
- Kuru tozlar direkt ölçülebilirken sıvı süspansiyonlar ve emülsiyonlar bir hücre içinde ölçülebilirler ve bu durum yüksek tekrarlanabilirlik sağlar.
- Bir dakikadan daha az bir zamanda sonucun alınabildiği hızlı bir yöntemdir.
- Yüksek tekrarlanabilirliğe sahip güvenilir bir yöntemdir (Lieberman ve Lachman, 1981, Bölüm 3; Barber, 1993, Bölüm 3, 4, 5; Martin, 1993, p.: 423-452; Malvern Instruments Kitapçığı).

1.2.6.4. Şekil ve Yüzey Morfolojisi

Mikrokürelerin yüzey özellikleri ve gözenek yapısı, yüzeyindeki etkin madde kristalleri, şekli ve iç yapısı, ışık ve elektron mikroskobu (SEM) ile incelenebilir. Işık mikroskobu, mikroküre şeklinin, genel partikül büyüklüğü dağılımının ve agregatların varlığının tayininde kullanışlı olmasına rağmen yüzeyin detaylı incelenmesi ve görüntülenmesi için taramalı elektron mikroskobu (SEM) kadar kullanışlı ve uygun değildir. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) ile mikroküre yüzeyindeki porlar, çıkıntılar, çukurlar ve etkin madde kristalleri görüntülenmektedir (Watts ve ark., 1990).

1.2.6.5. X-Işını Kırınımı Yöntemi (X-Işını Toz Difraktometre Analizi)

Mikroküre yapısında polimer matriks içinde yer alan etkin maddenin fiziksel durumu - amorf veya kristal yapısının varlığı - x-ışını toz difraktometre yöntemi ile incelenir. Etkin maddenin mikroküre yapısı içindeki fiziksel durumu etkin maddenin polimer matriks içindeki çözünürlüğüne bağlıdır. Etkin madde matriks yapı içinde ya tamamen çözünür ya da bir kısmı çözünürken bir kısmı disperse olur. Mikrokürelerden etkin madde salım kinetiği mikroküre içindeki etkin maddenin fiziksel durumu ile ilişkilidir. Yöntemin esası, kristal yapıdaki maddeye x-ışınları gönderildiğinde kristal yapı şeklindeki moleküler düzene özgü kırınım deseni elde edilebilmesine dayanır. Kristal yapıdaki etkin madde varlığının tayini için mikrokürelerin direkt analiz edilebilmesi, aşındırıcı nitelikte olmaması, kristal yapıdaki etkin madde içeriğinin oda sıcaklığında tayin edilebilmesi, dozaj formundan etkin maddenin ekstraksiyonunun gerekmemesi ve analizin oda sıcaklığında yapılabilmesi nedeniyle ısıya duyarlı etkin madde içeren mikrokürelerin analizine olanak vermesi, bu yöntemin başlıca avantajlarını oluşturmaktadır (Watts ve ark., 1990; Barber, 1993, Bölüm 5; Dash ve ark., 2002).

1.2.6.6. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi

Tüm dozaj formlarında olduğu gibi mikropartiküler ilaç şekillerinde de etkin madde-polimer etkileşmesi çok sık karşılaşılan problemler arasındadır. Bu durumun belirlenebilmesi ancak etkin madde ile polimer arasındaki etkileşimin incelenmesi ile mümkün olabilir. Bu analiz ise genellikle diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) analizi, x-ışını toz difraktometresi (XRD) ve infrared spektrumu (IR) ile yapılır (Watts ve ark., 1990; Jenquin ve McGinity, 1994; Yüksel ve ark., 1996). Bu yöntemlerden diferansiyel tarama kalorimetresi genellikle saf haldeki etkin maddenin ve formülasyonların termal davranışlarının açıklanması amacıyla kullanılır (Yüksel ve ark., 1996). DSC, etkin maddenin erime derecesinde termal bir olayın meydana gelip gelmediğini tayin ederek mikroküre formülasyonlarının termal özelliklerini tanımlar (Watts ve ark., 1990). DSC analizi ile elde edilen termogramlar analiz sırasında uygulanan ısı ile meydana gelen çeşitli değişiklikleri ve bunlar sonucunda etkin maddenin polimorflarının oluşup oluşmadığını ifade eder. (Watts ve ark., 1990; Jenquin ve McGinity, 1994). Etkin madde-polimer arasındaki etkileşimin mekanizmasının açıklanabilmesi için öncelikle etkin madde-polimer kompleksinin fiziksel ve kimyasal özelliklerinin incelenmesi gerekir. Bu amaçla yapılan bir çalışmada Eudragit RS ve RL polimerleri ile çalışmada kullanılan asit karakterli etkin maddeler arasındaki etkin madde-polimer etkileşiminin mekanizması, DSC, XRD ve IR kullanılarak matriks filmin ve etkin madde adsorpsiyonunun karakterizasyonu ile açıklanabilmektedir (Jenquin ve McGinity, 1994).

1.2.6.7. Infrared (IR) Spektrometresi Analizi

Polimer-etkin madde etkileşiminin belirlenebilmesi ve hazırlanan mikroküre formülasyonu içinde yer alan etkin maddenin varlığının, etkin maddenin ana fonksiyonel gruplarını ifade eden absorpsiyon bantları vasıtasıyla izlenebilmesi amacıyla kullanılan analiz yöntemi ise infrared spektrometresidir. Genel olarak diferansiyel tarama kalorimetresi ve x-ışını toz difraktometresi ile yapılan

çalışmaların desteklenmesi amacıyla gerçekleştirilen, aynı amaçla yapılan bir analizdir ve diğer yöntemlerle yapılan analizlere geçişte, yapılan çalışmalardaki polimer-etkin madde etkileşimleri ve hazırlanan formülasyonlardaki etkin madde varlığının belirlenmesi ve etkin maddenin fiziksel durumu hakkında ön bir bilgi edinilmesi amacıyla yararlanılır (Ergenç ve ark., 1984; Watts ve ark., 1990; Barber, 1993, Bölüm 5; Jenquin ve McGinity, 1994). IR spektrometresi ile yapılan analizde Disk yönteminden yararlanılır. Bu yöntemin tek dezavantajı ise maddenin toz haline getirilmesi esnasında fiziksel ve kimyasal değişikliğe uğrayabilmesi ve buna bağlı olarak da beklenmeyen bir spektrumun görülebilmesidir (Ergenç ve ark., 1984).

1.2.6.8. Çözünme Hızı Tayini

Çözünme hızı en basit tanımıyla dozaj formundan birim zamanda açığa çıkan etkin madde miktarıdır. Oral yolla verilen katı bir dozaj formundan etkin maddenin absorpsiyonu, etkin maddenin dozaj formundan salım hızına bağlıdır ve salım hızının azalması ile azalır. Pek çok katı dozaj formunda olduğu gibi modifiye salım yapan katı dozaj formlarından da etkin maddenin salım hızı çözünme hızına dayanır. Modifiye salım yapan dozaj formlarında temel amaç etkin maddenin salım hızını ve/veya salım yerini değiştirerek etkin maddenin biyoyararlılığını artırmaktır. Bu nedenle dozaj formuna bağlı olarak çözünme hızı; yardımcı maddelerle, üretim teknolojisiyle ve formülasyonla modifiye edilebilir (Banakar, 1992, Bölüm 8). Oral yolla verilen katı dozaj formlarının çözünme hızı tayininde USP'de belirtilen yöntemler baz alınır. Bu yöntemlerden en çok kullanılanları; döner sepet (Apparatus 1), döner palet (Apparatus 2), inip çıkan silindir (Apparatus 3) ve sürekli akış hücresi (Apparatus 4)'dir. Tablet ve kapsül gibi katı dozaj formlarının çözünme hızı tayinleri için USP XXIV, döner palet yöntemini önermektedir (USP XXIV, 2000, p.: 1941-1951).

1.3. Mikropartiküler Sistemlerin Tablet Formunda Tasarımı (Dizaynı)

Çok birimli dozaj formlarının tablet formunda dizayn edilmesi ve geliştirilmesi, sert jelatin kapsüller içinde verilmesine oranla giderek büyük bir önem kazanmaktadır. Mikropartikül içeren sert jelatin kapsüller üstün dozaj formları olmalarına rağmen tabletleri ile karşılaştırıldıklarında yüksek üretim maliyetleri, düşük üretim oranları ve deformasyon potansiyelleri gibi bazı dezavantajlara sahiptirler (Sellassie-Ghebre, 1994, Bölüm 9; Çelik ve Maganti, 1994). Mikropartiküler sistemlerin tablet formunda geliştirilmesi ile;

- Mikropartiküler sistemlerin hastaya verilmesi sağlanabilir.
- Mikropartiküler sistemlerden etkin madde çıkışı kontrol edilebilirken aynı zamanda etkin madde salımının süresi uzatılabilir.
- Oral yolla uygulandıktan sonra daha uzun bir süreçte alt ünitelere ayrılan bir kompakt yapının oluşması nedeniyle etkin maddenin vücutta daha uniform konsantrasyonlara ulaşması sağlanabilir.
- Mikropartiküler sistemlerin basınç karşısındaki davranışları saptanabilir ve basınç özellikleri incelenebilir (Shaikh ve ark., 1991; Akbuğa, 1992; Vilivalam ve Adeyeye, 1994; Sellassie-Ghebre, 1994, Bölüm 9; Çelik ve Maganti, 1994; Schwartz ve ark., 1994).

Mikropartiküler sistemlerin üretimi için kullanılan polimerin tipi ve konsantrasyonu, oluşan mikropartiküllerin partikül büyüklükleri ve tablet formunda dizaynları için uygulanan basıncın büyüklüğü ile kullanılan polimerin esnekliği, mikropartiküler sistemlerden etkin madde salım hızını etkileyen kritik parametrelerdir. Mikropartiküler sistemlerin tablet formunda basılmalarında araştırmacılar tarafından üzerinde önemle durulan noktalardan biri, basım sırasında uygulanan basınç altında sahip oldukları matris yapının zarar görmemesi ve bir diğeri ise formülasyonda kullanılan polimerin tablet formunda basım için uygun bir elastikiyete sahip olmasıdır (Sellassie-Ghebre, 1994, Bölüm 9; Schwartz ve ark., 1994). Mikrokürelerin basım karakteristiği üzerine yapılan çalışmaların çoğu uygulanan basıncın önemini göstermektedir. Uygulanan basıncın belirli bir düzeyin üzerine artırılmasıyla mikrokürelerden etkin madde salım hızının arttığı saptanmıştır.

Bunun nedeninin sıkıştırma esnasında mikroküre yüzeyinde meydana gelen çatlaklar olduğu belirlenmiştir (Çelik ve Maganti, 1994). Mikropartiküler sistemlerin tablet formunda basımına yönelik optimum basınç değerinin belirlenebilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada 1000, 2000, 3000 ve 3800 kgf/cm² gibi farklı basınç değerleri denenmiş ve etkin madde salım hızı ile basınç değerleri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Yapılan bu çalışmada, 3800 kgf/cm²'lik basınçta basılan tabletlerde mikropartiküler yapının deformasyonuna bağlı olarak etkin madde çıkışının arttığı, buna karşılık 1000 - 2000 - 3000 kgf/cm²'lik basıncın mikropartiküler sistemin tablet formunda basımı için uygun olduğu sonucuna varılmıştır (Çomoğlu ve ark., 2002). Mikropartiküler sistemlerin tablet şeklinde basılmalarında rol oynayan temel faktörlerden biri olan polimer elastikiyeti üzerinde ise henüz yeterli derecede çalışma bulunmamaktadır. Bu alanda yapılan bir çalışmada formülasyonda kullanılan polimerin uygun elastikiyette olmaması sonucunda basınç altında mikropartiküler yüzeydeki kaplamanın parçalandığı ve etkin madde salımının kontrol edilemediği belirlenmiştir (Schwartz ve ark., 1994).

Çok birimli dozaj formlarının tablet şeklinde basımlarında doğrudan (direkt) basım yönteminden ve istenen amaca yönelik özellikleri taşıyan çeşitli doğrudan tabletleme ajanlarından (DTA) yararlanılır (Shaikh ve ark., 1991; Akbuğa, 1992; Vilivalam ve Adeyeye, 1994; Chiao ve Price, 1994; Sellassie-Ghebre, 1994, Bölüm 9; Çelik ve Maganti, 1994; Schwartz ve ark., 1994; Chuo ve ark., 1998; Çomoğlu ve ark., 2002; Giunchedi ve ark., 2002).

1.3.1. Doğrudan (Direkt) Basım

Tablet basımında granülasyon işleminin temel amacı; tablet kütlesini oluşturan etkin madde ile yardımcı madde karışımının akış özelliklerini ve basılabilirliğini sağlamaktır. Özellikle bağlayıcılar ve dolgu maddelerine yönelik olarak yeni yardımcı maddeler veya eski yardımcı maddelerin yeni formlarının geliştirilmesi ve tablet makinalarındaki modifikasyon ile direkt basım giderek önem kazanmıştır. Doğrudan (direkt) basım terimi uzun yıllar, yardımcı hiçbir madde içermeyen sadece tek bir kristal yapıli bileşiğin (sodyum klorür, potasyum bromür veya sodyum

bromür gibi inorganik bir tuzun) basımının tanımlanması için kullanılmıştır. Günümüzde ise etkin madde ve dolgu maddeleri, dağıtıcı maddeler, glidant ve lubrikantlar gibi akışı düzenleyen ve sert bir kompakt yapının oluşmasını sağlayan uygun yardımcı madde karışımlarının direkt olarak tablet formunda basım işlemini ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır (Lieberman ve Lachman, 1980, Bölüm 3).

1.3.2. Doğrudan Basımın Avantajları

Doğrudan basımın, yaş granülasyon ve kuru granülasyon gibi diğer tablet üretim yöntemlerine göre başlıca avantajları şunlardır:

- Ekonomiktir.
- Isı ve neme karşı duyarlı etkin maddeler bu yöntemle tablet formunda basılabilirler.
- Tablet dağılımını optimize eder.
- Stabildir.
- Uniform bir partikül büyüklüğü sağlar (Lieberman ve Lachman, 1980, Bölüm 3).

1.3.3. Doğrudan Basımı Sınırlayan Faktörler

Doğrudan basım, sahip olduğu bu avantajların yanı sıra kullanımını sınırlayan bazı dezavantajlara da sahiptir. Doğrudan basım yöntemini sınırlayan faktörler ise şu şekilde özetlenebilir:

- Etkin maddenin bir tablette bulunması gereken dozu,
- Etkin maddenin basılabilirliğini ve uygun akış özelliklerini sağlamak için kullanılan yardımcı maddelerin oranı ve sayısı,
- Karıştırmanın etkinliği (Lieberman ve Lachman, 1980, Bölüm 3).

1.3.4. Doğrudan Basımda Kullanılan Yardımcı Maddeler

Doğrudan basım yönteminde formülasyonların başarısı özellikle dolgu maddeleri ve bağlayıcılar gibi yardımcı maddelerin fonksiyonel davranışları ile ilişkilidir. Doğrudan basımda dolgu maddeleri, bağlayıcılar, dağıtıcı maddeler, lubrikantlar ve glidantlar gibi bir çok yardımcı maddeler kullanıldığı gibi doğrudan tabletleme ajanları (DTA) adı verilen hem dolgu maddesi hem de bağlayıcı olmak üzere her iki fonksiyona da sahip olan maddeler de kullanılır.

Günümüzde doğrudan basımda yaygın bir şekilde yardımcı madde olarak tercih edilen doğrudan tabletleme ajanlarının taşımaları gereken özellikler şunlardır:

- Akış özelliği iyi olmalıdır.
- Düşük basınç değerlerinde basılabilmeli, basılabilirliği yüksek olmalıdır.
- Fizyolojik olarak inert olmalıdır.
- Etkin maddenin tüm tipleriyle geçimli olmalıdır.
- Hava, nem ve ısı gibi faktörlere karşı stabil olmalı, zamanla fiziksel veya kimyasal herhangi bir değişikliğe uğramamalıdır.
- Dilüsyon kapasitesi yüksek olmalıdır.
- Renksiz, kokusuz ve iyi bir tada sahip olmalıdır.
- Ucuz olmalıdır
- Etkin maddenin biyolojik yararlanımını olumsuz yönde etkilememelidir.
- Pek çok etkin madde ile eşit partikül büyüklüğü aralığında olmalıdır.
- İyi bir basınç ve sertlik profiline sahip olmalıdır (Lieberman ve Lachman, 1980, Bölüm 3).

Bu bölümde sadece çalışmamızda kullanılan direkt basım yardımcı maddeleri ve doğrudan tabletleme ajanları hakkında bilgi verilecektir.

Compritol® 888 ATO

Kimyasal adı atomize gliseril behenat olan Compritol® 888 ATO, gliserolün behenik asitle esterleşmesi sonucunda sentezlenir. Tablet ve kapsül formülasyonları için

% 1-3 oranlarında inert bir lubrikant ve bağlayıcı ajan olarak kullanılır. Lubrikant etkinliği 20-30 dakikalık karıştırılma ile oluşur. Mumsu bir materyal olması nedeniyle Farmasötik Teknoloji’de yarı ömrü kısa etkin maddeler için kontrollü salım ajanı olarak da kullanılır. Tablet formülasyonlarında % 10 - 20 ve daha yüksek oranlarda vücutta erozyon / difüzyon kontrollü yavaş etkin madde salımı yapan inert bir matriks yapı oluşturur. % 2-6 oranlarında ise tozların, granüllerin ve mikropartiküler sistemlerin ısı ile eritme yöntemiyle kaplanmasında kullanılır (Shaikh ve ark., 1991; Barthelémy ve ark., 1999; Zhang ve Schwartz, 2000; Obaidat ve Obaidat, 2001; Gattefosse, 2003).

Kollidon® SR

Kollidon® SR, % 80 polivinil asetat, % 19 povidon (Kollidon 30), % 0.8 sodyum lauril sülfat ve % 0.6 silisyumun püskürtülerek kurutulmuş fiziksel bir karışımıdır. Suda çözünürlüğü bulunmayan ve tabletler, pelletler, granüller gibi sürekli salım yapan matriks yapısındaki dozaj formlarının geliştirilmesinde kullanılan Kollidon® SR mükemmel basılabilirliği ve akış özellikleri ile diğer doğrudan tabletleme ajanlarından ayrılan yeni bir DTA’dır. Tablet içeriğindeki kullanım oranı etkin maddenin çözünürlüğüne bağlıdır ve tablet formülasyonları için % 15 – 55 oranlarında 12 – 24 saatlik sürekli salım yapan matriks formların geliştirilmesinde kullanılır (BASF AG, 2003).

Cellactose® 80

Cellactose® 80, % 75 α -laktoz monohidrat ve % 25 toz selüloz karışımından oluşan, püskürtülerek kurutulmuş bir direkt tabletleme ajanıdır. Zayıf basılabilirliğe sahip etkin maddeler için mükemmel bir basılabilirlik sağlayan, dolgu maddesi ve bağlayıcı özellikleri olan, düşük segregasyon eğilimi nedeniyle yüksek içerik uniformluğu (tekdüzeliği) gösteren, kolay ve ekonomik kaplama yapılmasına olanak veren ideal bir tablet yüzeyi oluşturan, mikrokristal selüloz ve laktozun fiziksel karışımına oranla daha düşük su içeriğine ve dar bir partikül büyüklüğü dağılımına sahip olan ideal bir “one-body compound” bileşiğidir (Meggles Pharmaceuticals, 2003).

Ludipress®

% 93 laktoz monohidrat, % 3.5 Kollidon 30 ve % 3.5 Kollidon CL karışımından oluşan Ludipress®; serbest akış gösteren, beyaz renkli, kokusuz, tatsız, suda ve etanolde kısmen çözünen bir direkt tabletleme ajanıdır. Dar bir partikül büyüklüğü dağılımı göstermesi ve yüksek oranda basılabilirliğinin bulunması nedeniyle direkt tabletlemede yaygın kullanılan bir “one-body compound” bileşiğidir (BASF AG, 2003).

1.4. Tabletlerde Yapılan Kontroller

1.4.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

Tabletlerin çapı, basım için kullanılan zımbanın çapı ile orantılı olmasına ve sürekli aynı zımbanın kullanılması nedeniyle anlamlı bir değişkenlik göstermemesine rağmen tablet kalınlığı, tozun matris boşluğuna dolumu ile ilişkilidir ve toz kütlesinin akış özelliğine bağlıdır. Tabletlerin içerdiği etkin maddenin dağılımı ve bu dağılımın homojenliği hakkında bilgi edinmek amacıyla yapılan ve farmakopelerde yer almayan bir kontroldür. Çap ve kalınlık, Kumpas ile ölçülerek belirlenir.

1.4.2. Sertlik Tayini

Tablet sertliği, her tablet için kendine özgü bir değerdir ve Strong – Cobb aleti ile tayin edilir. Bu tayinin amacı tabletlerin belirli koşullar altındaki fiziksel dayanıklılığı hakkında bilgi edinmektir.

1.4.3. Ağırlık Sapması Tayini

Basılan tabletlerdeki etkin madde miktarı hakkında bilgi veren ve farmakopelerde de yer alan bir tayindir. Her bir tabletin içerdiği etkin madde miktarı tablet ağırlığı ile orantılıdır ve doz doğruluğu açısından aynı olmalıdır.

1.4.4. Çözünme Hızı Tayini ve Verilerin Değerlendirilmesi

Mikrokürelerde olduğu gibi tabletlerden etkin madde çıkışının değerlendirilmesinde yine çözünme hızı tayininden yararlanılır. Çözünme hızı verilerinin değerlendirilmesinde ise hazırlanan dozaj formundan etkin maddenin salım mekanizmasını matematiksel modellemelerle tanımlayan çözünme hızı kinetiklerinden faydalanılır. Bu bölümde çözünme hızı kinetiklerinden sadece çalışmamızda kullanılanlar hakkında bilgi verilecektir.

➤ Sıfıncı Derece Kinetik

Sıfıncı derece kinetiğe ait hız ifadesi Eşitlik 1.5 ile verilmektedir.

$$-dc / dt = k_0 \quad (\text{Eşitlik 1.5})$$

Bu eşitlik integre edildiğinde Eşitlik 1.6 elde edilir.

$$C = C_0 - k_0t \quad (\text{Eşitlik 1.6})$$

Bu eşitlikte,

C : t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarını

C₀ : Başlangıçtaki etkin madde miktarını

k₀ : Sıfıncı derece çözünme hız sabitini

t : Zamanı; ifade etmektedir.

Sıfıncı derece kinetikte t'ye karşı C değerleri grafiğe geçirildiğinde eğimi k₀ olan bir doğru elde edilmektedir. Bu kinetiğe göre dozaj formundan her bir zaman aralığında çözeltiye geçen etkin madde miktarı sabittir. Salım hızının modifiye edildiği pek çok dozaj formunda, özellikle kontrollü veya sürekli salım yapan formlarda bu çözünme kinetiğine uyum sağlanması hedeflenmektedir (Banakar, 1992, Bölüm 8).

➤ Birinci Derece Kinetik

Bu kinetiğe uyan hız ifadesi Eşitlik 1.7 ile gösterilmiştir.

$$-dc / dt = k_1 \cdot c \quad (\text{Eşitlik 1.7})$$

Bu eşitliğin integrali alındığında Eşitlik 1.8 elde edilmektedir.

$$\ln C = \ln C_0 - k_1 t \quad (\text{Eşitlik 1.8})$$

Bu eşitlikte,

C : t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarını

C_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarını

k_1 : Birinci dereceden hız sabitini

t : Zamanı; ifade etmektedir.

Birinci derece kinetikteki $\ln C$ değerleri t 'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi k_1 olan bir doğru elde edilmektedir. Bu kinetikte, zamana bağlı olarak çözünen etkin madde miktarı üssel şekilde azalmaktadır. Klasik dozaj formlarının çoğu bu çözünme mekanizmasını göstermekte ve sürekli salım yapan formülasyonlar da bu çözünme kinetiğine uyum sağlamaktadır (Banakar, 1992, Bölüm 8).

➤ Hixson-Crowell Küpkök Kanunu

Bu kanuna göre çözünme hızı Eşitlik 1.9 ile verilmektedir.

$$W_0^{1/3} - W^{1/3} = k_4 t \quad (\text{Eşitlik 1.9})$$

Bu eşitlikte,

W_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarını

W : t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarını

k_4 : Spesifik çözünme hızı sabitini

t : Zamanı; ifade etmektedir.

$W_0^{1/3} - W^{1/3}$ değerleri t 'ye karşı grafiğe geçirildiğinde eğimi k_4 olan bir doğru elde edilmektedir. Hixson-Crowell tarafından geliştirilen bu kanun mikropartiküler sistemlerin çözünme hızını kinetiğini ifade etmektedir (Banakar, 1992, Bölüm 7, 8).

➤ RRSBW (Rosin – Ramler – Sperling – Bennett – Weibull) Kinetiği

Çözünme hızı eğrilerinin doğrusallaştırılması ve parametrelerle tanımlanması amacıyla uygulanan diğer bir modelleme ise RRSBW Kinetiği veya Weibull Dağılımı'dır. Bu modelin hız ifadesi Eşitlik 1.10 ile verilmektedir.

$$\log[\ln (1 / 1 - Q)] = \beta \log \tau - \beta \log \tau_d \quad (\text{Eşitlik 1.10})$$

Bu eşitlikte;

Q : Çözünen etkin maddenin yüzdesini

β : Şekil faktörünü

τ : Zamanı

τ_d : Etkin maddenin % 63.2'sinin çözünmesi için geçen süreyi; göstermektedir.

Sistemi tanımlayan iki önemli parametre, β ve τ_d 'dir. β parametresi orijinal çözünme profillerinin şekillerini sayısal olarak karakterize etmektedir. $\beta > 1$ olması başlangıçta yavaş etkin madde salımını takiben hızla bir platoya ulaşılması şeklinde oluşan çan eğrilerini tanımlamaktadır. $\beta \leq 1$ olduğunda ise başlangıçta hızla etkin madde salımını takiben basit birinci derece eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşılması söz konusudur (Langenbucher, 1976).

➤ Matris Tipi Preparatlardan Etkin Madde Çıkış Kinetiği

Etkin madde salımı modifiye edilmiş dozaj formlarının çoğu bir matris sistemi şeklindedir. Higuchi, kontrollü salım yapan katı matrisler içinde disperse edilmiş etkin maddelerin salım hızlarına yön veren matematiksel ilişkileri teorik olarak incelemiştir. Bu teoriğe göre matris çözünmemekte, etkin madde matris içinde uniform bir şekilde dağılmaktadır. Matris yüzeyinden etkin maddenin salımı ideal sink koşulları altında Eşitlik 1.11 ile tanımlanmaktadır.

$$Q = [DtC_s (2W - C_s)]^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.11})$$

Bu eşitlikte;

Q : Birim yüzeyden t zamanında salınan etkin madde miktarını

D : Homojen matris ortamı içindeki etkin maddenin difüzyon katsayısını

W : Matrisin birim hacmindeki etkin madde miktarını

C_s : Etkin maddenin matris maddesindeki çözünürlüğünü; ifade etmektedir.

Bu eşitlik zamanla yeniden ifadelendirilmiş ve Eşitlik 1.12'deki şeklini almıştır.

$$Q = kt^{1/2} \quad (\text{Eşitlik 1.12})$$

Bu eşitlik, etkin madde salımının zamanın kareköküne bağımlı olduğunu ifade etmektedir. Karekök kanunu şeklinde de bilinen bu eşitlikte salınan etkin madde

miktarı zamanın kareköküne karşı grafiğe geçirildiğinde, etkin madde salımı difüzyon kontrollü ise eğimi k sabitine eşit olan bir doğru elde edilmektedir. Modifiye veya kontrollü salım yapan dozaj formları ile özellikle matris yapısındaki sistemler bu kinetiğe uyum sağlamaktadır (Higuchi, 1963; Banakar, 1992, Bölüm 8).

1.5. Doz Tasarımı

Sürekli etkili dozaj formları ile yapılan tedavilerde amaç; konvansiyonel dozaj formlarının günde üç ya da daha fazla alınması ile elde edilen etkinin günde bir veya iki defa alınmasının sağlanması ile gerçekleştirilmesidir. Modifiye salım yapan sistemlerde alınan doz sayısının azaltılmasının yanı sıra salımın yeri ve/veya hızının da değişimi söz konusudur. Bu amaçla salım yapan dozaj formlarından istenen; etkin maddenin kan konsantrasyonunu, amaçlanan süre boyunca tedavi aralığında tutabilmektir. Bütün bunların gerçekleştirilebilmesi için doz tasarımından yararlanılır (Özdemir ve Ağabeyoğlu, 1987; Gennaro, 2000, Bölüm 35).

Modifiye salım yapan dozaj formlarında da kontrollü salım yapan dozaj formlarında olduğu gibi k_d ve k_a , etkin maddeye ait özgün uzaklaşma ve absorpsiyon hız sabitleri iken k_r , preparattan etkin maddenin salım hızı sabitidir ve absorpsiyon hız sabitinden (k_a) çok daha küçük olduğu için ($k_a \gg k_r$) hız saptayan adımdır.

Modifiye salım yapan dozaj formları ve diğer sürekli etkili preparatlar “ilk doz” ve “sürdürme dozu” olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. İlk doz kısmı, ilacın kan düzeyini hemen tedavi edici düzeye çıkarmayı sağlarken, sürdürme dozu da kan düzeyini ilk doz tarafından sağlanan düzeyde istenilen süre kadar tutmayı sağlamaktadır. Etkin maddenin dozaj formundan salımı kinetik açıdan birinci veya sıfırıncı dereceden olmaktadır. Gerçek sürekli etkili preparatlar pratik olarak yapılmaları çok zor dahi olsa, etkin maddeyi sıfırıncı derece kinetikle veren sistemlerdir. Böyle bir sistemde birim zamanda dozaj formundan açığa çıkan etkin madde miktarı değişmez. Bu diferansiyel olarak aşağıdaki eşitlikle ifade edilir.

$$- dS / dt = k_r^0 \quad (\text{Eşitlik 1.13})$$

Bu eşitlikte,

- dS / dt : Dozaj formu içindeki etkin maddenin azalma hızını

- dS / dt : Dozaj formu içindeki etkin maddenin azalma hızını

k_r^0 : Etkin maddenin sıfırıncı derece kinetikle açığa çıkma hız sabitini; göstermektedir.

Eşitlik 1.13'nin integrali alındığında;

$$S = D_s - k_r^0 \cdot t \quad (\text{Eşitlik 1.14})$$

elde edilmektedir. Burada;

S : t anında dozaj formunda kalan etkin madde miktarını

D_s : $t = 0$ anında dozaj formunda bulunan sürdürme dozunu ; ifade etmektedir.

D_i , istenen kan düzeyine hemen ulaşmayı sağlayan ilk doz; D_s ise sürdürme dozu olmak üzere, toplam etkin madde miktarı D_T 'dir.

$$D_T = D_i + D_s \quad (\text{Eşitlik 1.15})$$

Dozaj formundan etkin maddenin salım hızı sabiti k_r^0 olup, Eşitlik 1.16 ile hesaplanmaktadır.

$$k_r^0 = k_d \cdot C_p \cdot V_d \quad (\text{Eşitlik 1.16})$$

Burada;

C_p : Etkin kan konsantrasyonu

V_d : Görünür dağılma hacmi

k_d : Uzaklaşma hız sabiti'dir.

k_r^0 hız sabiti ile h saat etkin madde salımı yapacak bir dozaj formunda olması gereken sürdürme dozu D_s ise Eşitlik 1.17'da gösterilmiştir.

$$D_s = k_r^0 \cdot h \quad (\text{Eşitlik 1.17})$$

Maximum plazma düzeyinin elde edileceği zaman (t_{max}) Eşitlik 1.18'de verilmiştir.

$$t_{max} = \frac{1}{k_a - k_d} \ln \frac{k_a}{k_d} \quad (\text{Eşitlik 1.18})$$

h salım süresi sonunda dozaj formundaki etkin maddenin tamamı salınmıştır. Bu sürenin sonunda t ile gösterilen kısa bir süre daha mide-barsak kanalında etkin maddenin kalan son miktarları da emilir. Bu süreye Δt süresi denir ve Eşitlik 1.19 ile hesaplanmaktadır.

$$\Delta t = \frac{1}{k_d} \ln \frac{k_a}{k_a - k_d} \quad (\text{Eşitlik 1.19})$$

Δt süresinin sonunda kandaki etkin madde düzeyi, birinci derece kinetiğe bağlı olarak azalmaya başlar ve bu düşüşe minimum etkin konsantrasyonun üzerinde olacak kan düzeylerine kadar izin verilir. N değeri, düşmesine izin verilen kan düzeyinin yüzdesidir ve Eşitlik 1.20 ile hesaplanır.

$$N = \frac{C_{\min}}{C_{\max}} \quad (\text{Eşitlik 1.20})$$

Kan düzeyinin belirli bir yüzdeye kadar düşmesine izin verilen süreye T_d denir ve Eşitlik 1.21 ile hesaplanır.

$$T_d = \frac{1}{k_d} \ln \frac{1}{1-N} \quad (\text{Eşitlik 1.21})$$

Sonuçta dozlama aralığı yani iki doz arasında geçen süre (τ), bu üç sürenin yani seçilen (h), hesaplanan T_d ve Δt değerlerinin toplamından oluşmaktadır. Dozlama aralığı Eşitlik 1.22 ile hesaplanır.

$$\tau = h + T_d + \Delta t \quad (\text{Eşitlik 1.22})$$

Ancak ilk dozun alınmasından τ kadar süre sonra, ikinci doz alındığında kan düzeyi, istenen düzeyin üzerine çıkacaktır. Çünkü ilk alınan doz, sıfır olan kan düzeyini istenen düzeye çıkarmak için tasarlanmıştır. Buna karşılık ikinci dozun alındığı zamanki kan düzeyi sıfır olmayacaktır. Bu durumun düzeltilmesi için Eşitlik 1.23 ile düzeltilmiş ilk doz, Eşitlik 1.24 ile de düzeltilmiş ikinci doz hesaplanır.

$$D_{i \text{ düz}} = D_i - k_r^0 \cdot t_{\max} \quad (\text{Eşitlik 1.23})$$

$$D_{21} = (1 - N) D_i - k_r^0 \cdot t_{\max} \quad (\text{Eşitlik 1.24})$$

Burada;

D_i : İstenen kan düzeyini sağlayan ilaç miktarı yani ilk verilen dozaj formunun ilk dozu

D_{21} : İkinci ve daha sonraki dozlardaki ilk dozu ifade etmektedir.

Toplam doz (D_T) ise;

$$D_T = D_{i \text{ düz}} + k_r^0 \cdot h \quad (\text{Eşitlik 1.25})$$

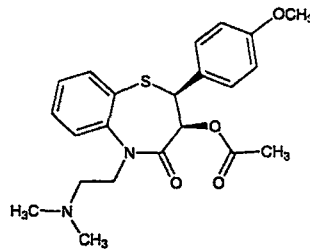
ile hesaplanır (Özdemir ve Ağabeyoğlu, 1987; Gürsoy ve ark, 2002, Bölüm 1).

1.6. Etkin Madde

Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçları kapsayan major sınıflardan olan kalsiyum antagonistleri, yapıca birbirinden farklı etkin maddeleri içeren dört temel gruptan oluşmaktadır (Kayaalp, 2000, Bölüm 38). Bunlardan benzotiazepin grubuna dahil bir kalsiyum kanal blokörü olan Diltiazem HCl; arteriyel, pulmoner ve sistemik hipertansiyonun, koroner kalp hastalıklarının, supraventriküler aritmilerin ve anjina pectorisin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan güçlü bir vazodilatördür (Smith ve ark., 1983; Echizen ve Eichelbaum, 1986; Sweetman, 2002).

1.6.1. Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri

Kimyasal yapısı (+)-5-(2-(dietilamino)etil)-cis-2,3-dihidro-3-hidroksi-2-(p-metoksifenil)-1,5-benzotiazepin-4(5H)-(bir) asetat (ester) monohidroklörür ya da 1,5-benzotiazepin-4(5H)-(bir),3-(asetoksi)-5-(2-(dimetil-amino)etil)-2,3-dihidro-2-(4-metoksifenil) -, monohidroklörür, (+)-cis-'dir (USP XXIV, 2000, p.:573-576; O'Neil ve ark., 2001; European Pharmacopeia, 2002, p.:1052-1053).



Şekil 1.2. Diltiazem hidroklörür'ün açık kimyasal formülü.

Molekül ağırlığı 450.98 olan Diltiazem hidroklorür; kristal yapılı, beyaz, kokusuz bir tozudur. Suda, kloroformda, diklorometanda, formik asitte ve metil alkolde serbestçe çözünür. Etanolde güç çözünür. Eterde çözünmez (USP XXIV, 2000, p.:573-576; Sweetman, 2002; Physicians' Desk Reference®, 57th Ed., 2003, p.:1010-1012). 37.5 °C'de, farklı pH değerlerindeki tampon ortamlarında yapılan çözünürlük çalışmalarına göre elde edilen çözünürlük verileri Tablo 1.6'da verilmektedir.

Tablo 1.6. Diltiazem hidroklorür'ün 37.5 °C'de, farklı pH değerlerindeki tampon ortamlarında yapılan çözünürlük çalışmalarına göre elde edilen ortalama çözünürlük verileri (Sood ve Panchagnula, 1998).

Tampon Ortamı	Çözünürlük (mg/ml) $\pm$ SD*
HCl Tamponu (pH 1.2)	658.83 $\pm$ 4.40
Fosfat Tamponu (pH 5.0)	597.51 $\pm$ 1.54
Fosfat Tamponu (pH 7.4)	593.20 $\pm$ 3.67
Fosfat Tamponu (pH 8.0)	511.06 $\pm$ 3.94

* SD: standart sapma.

213°C'de dekompoze olarak eriyen ve spesifik rotasyonu +115 ile +120 arasında olan diltiazem hidroklorür'ün sudaki %1'lik çözeltisinin pH değeri 4.3-5.3 arasında değişir (European Pharmacopeia, 2002, p.:1052-1053; Sweetman, 2002). 7.70 olan pKa değeri ile zayıf bazik yapıda, oktanol:pH 7.4 tampon sisteminde 158 olan partiyon katsayısı ile de lipofilik özellikte bir maddedir (Piepho ve ark., 1982; Buckley ve ark., 1990).

1.6.2. Etkin Maddenin Farmakolojik Özellikleri

Kalsiyum kanal blokörleri, koroner damar düz kas hücrelerinin ve miyokard hücrelerinin membranındaki voltaja-bağımlı kalsiyum kanallarından ekstrasellüler kalsiyumun depolarizasyon sırasında hücre içine girişini bloke eden ilaçlardır (Kayaalp, 2000, Bölüm 40). Kalsiyum iyonunun bir çok fizyolojik olayda (kemik metabolizması, kontraksiyon, salgılama, pıhtılaşma, dolaşım homeostazı, enzimatik reaksiyonlar gibi) rol oynaması nedeniyle hücre içindeki miktarı çok önemlidir (Ünlü ve ark., 1995).

Benzotiazepin grubuna dahil bir kalsiyum kanal blokörü olan Diltiazem HCl; farmakolojik etkinliğini sino-atriyel ve atriventriküler düğümlerde kardiyak iletimi inhibe ederek göstermektedir (Sweetman, 2002). Etkisini hem sarkoplazmik retikulumde depolanan kalsiyumun serbest bırakılmasını hem de miyokardiyum ile vasküler düz kasların yavaş kanal kalsiyum aktivitesini inhibe ederek gösterir (Hermann ve ark., 1983). Bir başka deyişle; terapötik etkisinin kardiyak ve vasküler düz kasların membran depolarizasyonları boyunca kalsiyum iyon akımını inhibe etme yeteneği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Physicians' Desk Reference®, 57th Ed., 2003, p.:1010-1012). Diltiazem hidroklorür, kalsiyum iyonunun akışını ve eliminasyonunu eşit hale geçirerek hücre içi sıvısının normal seviyede kalsiyum ile yüklenmesini sağlayarak nekrozları önler, perifer damarları genişleterek kalbin pompalama gücüne karşı direncini azaltır ve kalbin elektriksel impuls yapısını değiştirerek aritmileri önler. Oral yolla uygulanmasından sonra kalp hızı ve yükselmiş arteriyel kan basıncında uzun süreli bir düşme gözlenir (Ünlü ve ark., 1995).

Arteriyel, pulmoner ve sistemik hipertansiyonun, koroner kalp hastalıklarının, supraventriküler aritmilerin ve anjina pektorisin tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan güçlü bir vasodilatör madde olan Diltiazem hidroklorür; anjina pektoris ve hipertansiyon tedavisinde oral yoldan ve çeşitli formülasyonlar şeklinde, günde 1 – 3 kez uygulanır (Smith ve ark., 1983; Echizen ve Eichelbaum, 1986; Sweetman, 2002). Formülasyonlardaki çeşitlilik dozajın ilaç kullanımına bağımlılığını ifade etmektedir. Anjina pektoris'in tedavisinde başlangıç oral dozu günde üç kez 60 mg'dır. Gerekli olduğunda doz günde 360 mg'a kadar, hatta günde 480 mg'a kadar artırılabilir. Formülasyonlar günde bir veya iki kez uygulamaya uygundur. Hipertansiyonda, Diltiazem HCl, modifiye salım yapan kapsül ya da tablet şeklinde verilebilir. Formülasyona bağlı olarak başlangıç dozu günde iki kez 60-90-120 mg olup dozaj formları günde bir kez uygulamaya elverişlidir ve benzer günlük dozlar şeklinde verilebilir (Sweetman, 2002; USP DI®, 19th Ed., Vol. I, 1999, p.:720-728).

1.6.3. Etkin Maddenin Metabolizması

Diltiazem hidroklorür; oral yoldan hızla ve tamamen absorbe olur. Oral yoldan uygulanan bir dozun yaklaşık % 90'ı gastrointestinal kanaldan absorbe olmaktadır. Diltiazem HCl'ün metabolizmasında karaciğer, metabolizmanın major yeridir ve major yol olarak tanımlanan oksidatif deaminasyonla; O-deasetilasyon, N-demetilasyon ve O-demetilasyonun dahil olduğu yollarla en az 8 bazik ya da asidik metaboliti oluşturmak üzere oral uygulamayı takiben önemli ölçüde ilk geçiş metabolizmasına uğramaktadır (Buckley ve ark., 1990). Primer metabolik reaksiyonu olan O-deasetilasyon dışında N-demetilasyon ve O-demetilasyon başlıca diğer metabolizma yollarıdır. İlk etapta oluşan deasetillenmiş metabolit daha sonra fenolik metabolitlerin N- ve O- demetilasyonu ve/veya glukuronidasyonu ile metabolize olur. Sugihara ve arkadaşları deasetilasyondan önce meydana gelen ve N-monodemetilasyonla oluşan yeni bir metabolitin varlığını bildirmişlerdir (Echizen ve Eichelbaum, 1986). Oluşan tüm metabolitleri içinde en önemlileri Diltiazem hidroklorür'ün etkinliğinin tahmini %20'sini gösteren N-monodemetil diltiazem ve ana bileşiğin yarısı kadar etkili olan deasetil diltiazem'dir. N-monodemetil diltiazem, deasetil diltiazem ve N-demetil deasetil diltiazem; diltiazemin uygulanışını takiben otuz dakika içinde plazmada tayin edilmektedirler. Bu metabolitlerin plazma konsantrasyonları ana bileşiğin %50'sinin 30'u; %30'unun 10'u ve %20'sinin 10'u kadardır (Buckley ve ark., 1990). Eldeki veriler, deasetil metabolitin; ana bileşiğin vazodilatör etkinliğinin %40-50'sine, N-monodemetil diltiazem'in ise vazodilatör etkinliğin ancak %20'sine sahipken; O- ve N- demetil asetil diltiazem'in hiçbir farmakolojik etkinliğe sahip olmadığını göstermektedir. Deasetil diltiazem; çoklu oral dozların uygulanması sırasında plazmada birikmekte ve bazı durumlarda da plazma konsantrasyonu, ana bileşiğinkini geçmektedir. Deasetil metabolit, ana bileşiğin hipotansif etkisinin yaklaşık %30'una sahip olduğundan; bu metabolitin etkin maddenin terapötik etkisine katkıda bulunduğu sanılmaktadır (Buckley ve ark., 1990).

1.6.4. Etkin Maddenin Yan Etkileri

Genellikle iyi tolere edilen Diltiazem hidroklorür; baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, gastrointestinal rahatsızlıklar, deri döküntüleri ve iştahsızlık gibi kalsiyum kanal blokörlerinde görülebilen yan etki profiline sahip bir maddedir. Bunların yanısıra bradikardiye, atrioventriküler ve sinüs blokajına yol açabileceğinden özellikle hipotansiyon hastalarında, hamile bayanlarda ve yaşlılarda dikkatli kullanılmalıdır (Akgün ve ark., 2000, Bölüm 37; Physicians' Desk Reference®, 57th Ed., 2003, p.:1010-1012).

1.6.5. Etkin Maddenin Farmakokinetik Özellikleri ve Biyoyararlanımı

Diltiazem hidroklorür, oral uygulamayı takiben hızla ve tamamen gastrointestinal kanaldan absorbe olur, fakat önemli ölçüde ilk geçiş hepatik metabolizmaya uğramaktadır; buna bağlı olarak da biyoyararlanımı, plazma konsantrasyonu, biyolojik yarı ömrü ve klirensi bireysel değişiklikler göstermektedir (Kelly ve O'Malley, 1992; Ünlü ve ark., 1995). Buna karşılık uzun tedavi dönemi boyunca hepatik ilk geçiş metabolizmasının doygunluğa ulaşmasından dolayı biyoyararlanımı artmakta ve oral klirensi azalmaktadır (Echizen ve Eichelbaum, 1986). Bununla birlikte metabolik yolların doygunluğu nedeniyle artan dozlarla organizmada birikmemektedir (Buckley ve ark., 1990). Hepatik ilk geçiş metabolizmasının major etkisi, dozla plazma konsantrasyonu arasındaki non-lineer ilişkidir. Buna rağmen pek çok durumda araştırmacılar lineerlikten bahsederler. Kontrollü salım yapan formülasyonlarda doz-plazma konsantrasyon ilişkisinde lineerlikten sapma olup olmadığı henüz kesinlik kazanmamıştır (Kelly ve O'Malley, 1992). Organizmadaki davranışı pek çok literatürde iki kompartmanlı model olarak tanımlanırken (Hermann ve ark., 1983; Höglund ve Nilsson, 1989) bazı yayınlarda ise üç kompartmanlı model olarak betimlenmiştir (Kölle ve ark., 1983). Oral biyoyararlanımı yaklaşık % 40 olan Diltiazem hidroklorür lipofilik yapısından dolayı yaklaşık 208 litre gibi geniş bir dağılım hacmine sahiptir (Physicians' Desk Reference®, 57th Ed., 2003, p.:1010-1012). Plazma proteinlerine % 80-90 oranında bağlanmaktadır. Öncelikle albumine

(yaklaşık % 35-40); geri kalanı ise α_1 -asit glikoproteine ve çeşitli δ -globülinlere bağlanır (Buckley ve ark., 1990). Biyolojik yarı ömrü 2-6 saattir (Hermann ve Morselli, 1985) ve yaşa bağımlı olarak artmaktadır. Buna karşılık pik plazma konsantrasyonu (151 ng/ml) ve total klirens (11.8 ml/min.kg) gibi parametrelerin yaşa bağımlı olup olmadıkları kesin değildir (Buckley ve ark., 1990; Goodman Gilman, 2001, Bölüm 32). Terapötik kan konsantrasyonu 50-200 ng/ml'dir (Physicians' Desk Reference®, 57th Ed., 2003, p.:1010-1012). Tepe kan konsantrasyonuna ulaşma süresi ise 4.4 saat olarak bildirilmiştir (Goodman Gilman, 2001, Bölüm 32; Physicians' Desk Reference® 57th Ed., 2003, p.:1010-1012). Diltiazem hidroklorür'ün farmakokinetiği renal hastalıklardan etkilenmemektedir (Buckley ve ark., 1990). Çeşitli renal fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda Diltiazem ve major metaboliti deasetil diltiazemin farmakokinetiği normal renal fonksiyonlara sahip hastalardakine benzerdir. Bununla beraber, renal bozukluğun söz konusu olduğu hastalarda azaltılmış dozların uygulanması gerekli olabilir (Sweetman, 2002).

1.6.6. Etkin Maddenin Miktar Tayin Yöntemleri

Diltiazem Hidroklorür'ün miktarı; titrimetri, spektrofotometri, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve gaz kromatografisi yöntemleri ile tayin edilmektedir (Ünlü ve ark., 1995).

Biyolojik sıvılarda Diltiazem ile deasetil diltiazem başta olmak üzere diğer major metabolitlerinin tayininde UV detektörlü ince tabaka kromatografisi, UV detektörlü yüksek basınçlı sıvı kromatografisi, azot-spesifik detektörlü gaz kromatografisi, alev termiyonikli gaz kromatografisi ve elektron yakalama detektörlü gaz kromatografisi kullanılmaktadır (Echizen ve Eichelbaum, 1986; Kelly ve O'Malley, 1992). Spektrofotometri ve ince tabaka kromatografisi detaylı farmakokinetik çalışmalar için gerekli duyarlılığa sahip değildir. Gaz kromatografisi ile yapılan miktar tayinleri, hem duyarlıdır (tayin sınırı : 1-2 μ l) hem de spesifiktir fakat örnek hazırlama sırasında türevleştirmeye ihtiyaç vardır. UV detektörün kullanıldığı çeşitli HPLC metotları biyolojik sıvılarda Diltiazem ve metabolitlerinin birlikte tayinine imkan

vermektedir. Bununla birlikte; plazma için 10 µl ve idrar için 100 µl olan tayin sınırlarından dolayı, bu metotlar tek dozlu uygulamalara yönelik kesinlik taşıyan farmakokinetik çalışmalar için uygun değildir. Son yıllarda Diltiazem ve dört metabolitinin birlikte tayinine imkan veren bir HPLC metodu bildirilmiştir. Bu metodun tayin sınırı 0.1-0.2 µl olup, tek dozlu uygulamaların detaylı farmakokinetik çalışmaları için uygundur (Echizen ve Eichelbaum, 1986).

1.6.7. Etkin Maddenin Sürekli Etkili Dozaj Formları ve Piyasa Preparatları

Arteriyel hipertansiyon ve anjina pectoris'in kronik tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan kalsiyum kanal blokörü etkin maddelerin ortak farmakokinetik özellikleri, günlük bölünmüş dozlar şeklinde uygulanmalarına neden olan kısa eliminasyon yarı ömürleridir (Kelly ve ark., 1991; Hutt ve ark., 1993). Benzotiazepin grubundan bir kalsiyum kanal blokörü olan Diltiazem hidroklorür'ün anjina pectoris tedavisinde başlangıç oral dozu günde üç kez 60 mg iken arteriyel hipertansiyon tedavisinde formülasyona bağlı olarak başlangıç dozu günde iki kez 60-90-120 mg'dır (Sweetman, 2002). Model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'ün anjina pectoris ve arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanımı açısından öncelikli konulardan biri, günlük tek doz uygulamaya izin veren sürekli salım yapan farmasötik dozaj formunun geliştirilmesidir (Thiercelin ve ark., 1990). Daha yüksek bir hasta uyuncunun sağlanmasına izin veren ve uzun süre etki edebilen sürekli veya kontrollü salım yapabilen sistemlerin geliştirilmesine olanak veren çalışmalara duyulan ilgi gün geçtikçe artmaktadır (Khan, 1995). Diltiazem hidroklorür'ün daha yavaş eliminasyon gösteren yapısal analogları klinik kullanım için henüz hazır olmadığından, farmasötik formülasyonlardan salım hızının kontrolü için tek uygun strateji günde bir veya iki kez kullanılan dozaj formlarının tasarımı ve geliştirilmesidir. Bu nedenle Diltiazem hidroklorür'ün 24 saat salım yapabilen sürekli etkili dozaj formlarına yönelik çalışmalar yoğunluk kazanmıştır. Farmakokinetik ve farmakodinamik prensiplere göre; Diltiazem hidroklorür, antianjinal ve antihipertansif kullanım için günde tek doz uygulamaya yönelik şekilde formüle edilebilir (Kelly ve ark., 1991).

Diltiazem hidroklorür'ün çeşitli referans kitaplarda bulunan ve Türkiye ile dünya ilaç piyasasında yer alan konvansiyonel ve sürekli salım yapan katı dozaj formları Tablo 1.7 ve 1.8'de verilmiştir.

Tablo 1.7. Diltiazem hidroklorür'ün Türkiye ilaç piyasasında bulunan preparatları (Vademecum Modern İlaç Rehberi + ATC Index, 2002).

Piyasa Preparatı	Dozaj Formu	Dozu
Altizem-SR	Mikropellet kapsül	60 ve 120 mg
Dilticard	Tablet	30 ve 60 mg
Diltizem	Tablet	30 ve 60 mg
Diltizem-SR	Tablet	90, 120 ve 240 mg
Kardil-SR	Film tablet	60 ve 120 mg
Tildiem-SR	Mikropellet kapsül	60 ve 120 mg

Tablo 1.8. Diltiazem hidroklorür'ün dünya ilaç piyasasında bulunan preparatları. (Physicians' Desk Reference® 57th Ed., 2003; FDA Web sayfası, 2002).

Piyasa Preparatı	Dozaj Formu	Dozu
Cardizem® CD	Mikropellet kapsül	120, 180, 240, 300 ve 360 mg
Tiazac®	Mikropellet kapsül	120, 180, 240, 300, 360 ve 420 mg
Diltiazem HCl	Mikropellet kapsül	60, 90, 120, 180, 240 ve 300 mg
Cartia XT	Mikropellet kapsül	120, 180, 240 ve 300 mg
Cardizem SR	Mikropellet kapsül	60, 90 ve 120 mg
Diltiazem HCl	Tablet	30, 60, 90 ve 120 mg
Cardizem	Tablet	30, 60, 90 ve 120 mg

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Gereçler

2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Diltiazem Hidroklorür	Nobel
Cardizem® CD	Aventis
Etilselüloz	Sigma
Eudragit RS 100	Röhm-Pharma
Sorbitan Monooleat (Span) 80	Sigma
Aluminyum Tristearat	Merck
Trietilsitrat	Morflex
Compritol® 888 ATO	Gattefosse
Kollidon® SR	BASF
Cellactose® 80	Meggle
Ludipress®	BASF
Flow-Lac 100®	Meggle
Precirol® ATO-5	Gattefosse
Primojel®	Mendell
Mikrokristal Selüloz	Emcocel
Stearik Asit	Merck
Magnezyum Stearat	Merck
Metanol	Merck
Aseton	Merck
n-Hekzan	Merck
Hidroklorik Asit	Merck

Sıvı Parafin	Selçuk Medikal
Anhidr Sodyum Asetat	Merck
Sodyum Klorür	Merck
Asetik Asit	Merck
Potasyum Dihidrojen Fosfat	Merck
Sodyum Hidroksit	Merck
Potasyum Bromür	Merck

2.1.2. Kullanılan Aletler

Dijital Karıştırıcı	Stir-pak®
Manyetik Karıştırıcı	Heidolph
Hassas Terazı	Sartorius BL 210 S
Üstten Kefeli Terazı	Sartorius
Ultraviöle Spektrofotometre	Shimadzu 1202 UV Visible
pH-metre	Meterlab PHM 201
Çözünme Hızı Cihazı	Sotax AT 7 Smart
Etüv	Heraeus
Mikro Değırmenı	Janke&Kunkel KG Ikawerk
Mikroelek Takımı	Erweka, DIN 4188
Desikatör	Pyrex / İldam
Hidrolik press	Ayaşlı Üçler
Cam Malzemeler	İldam, Bomex
Cam Pipetler	Precicolor
Plastik Enjektör	Ayset
Filtre Tutucu	Sartorius
Filtre Kağıdı	Whatman No: 42
Tygon Borular	Norton, Ohio
Termometre	Sınar
Sert Jelatin Kapsül	Shionogi Qualicaps
Tablet Sertlik Cihazı	Strong-Cobb

Kumpas

Erime Noktası Tayin Cihazı

Taramalı Elektron Mikroskobu

X-Işını Toz Difraktometresi

IR Spektrometresi

Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC)

Lazer Kırınım Cihazı

Hesap Makinesi

Bilgisayar

Yazılım Programı

Yazıcı

Somet INOX

Büchi SMP 20

JEOL JSM-840 A

Rigaku D-Max / 2200

Jasco FT / IR-420

Netzsch DSC 204

Sympatec Helos (HO728)

Casio fx-3600Pv

Pentium III, 933

Windows 98

HP Deskjet 845c



2.2. Yöntemler

2.2.1. Etkin Maddenin Özelliklerinin Belirlenmesi

2.2.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası Tayini

Büchi SMP 20 Erime Noktası Tayin Cihazı ile Diltiazem Hidroklorür'ün erime noktası tayin edildi. Bu amaçla toz haldeki etkin madde kılcal bir cam boruya doldurularak erime noktası tayin cihazındaki ilgili bölmeye yerleştirildi. Etkin maddenin erime noktası, cihazda yer alan ve sıcaklığı kontrol eden sıvı vazelin banyosu yardımıyla tespit edildi ($n = 3$).

2.2.1.2. Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımı Analizi

Bu amaçla Lazer Kırınım Granülometresi (Sympatec HELOS (HO728) particle size analyzer) kullanılmış ve yaş yöntemle çalışılmıştır. Analizin yapılacağı sıvı ortam olarak yapılan ön denemeler sonucunda n-hekzan'a karar verilmiştir. Cihazın küvetine 500 mL n-hekzan doldurulmuş ve yaklaşık 100 mg numune burada disperse edilmiştir. Ölçüm 3 kez tekrarlanmıştır.

2.2.1.3. Etkin Maddenin İnfrared (IR) Spektrumunun İncelenmesi

Etkin maddenin infrared spektrumunun incelenmesi amacıyla agat havanda potasyum bromür ile Diltiazem hidroklorür'ün % 1'lik karışımı hazırlanmıştır. Bu homojen karışım hidrolik preste 10 000 kg/cm² basınçta beş dakika boyunca sıkıştırılarak disk haline getirilmiştir. Hazırlanan diskin 400–4000 cm⁻¹ dalga sayıları arasında spektrumu alınmıştır.

2.2.1.4. Etkin Maddenin Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizi

Saf haldeki etkin maddenin termal davranışını tanımlamak amacıyla yapılan DSC analizi için model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'den 4.2 mg hassas olarak tartılarak kapaklı bir alüminyum pan içine yerleştirilmiştir. Isıtma işlemi sırasında alüminyum kapağın atmaması için kapakta çok küçük delikler açılmıştır. Kapak sıkıca kapatıldıktan sonra preslenen pan cihaza yerleştirilmiş ve 20-300 °C sıcaklık aralığında 5°C /dak hızda ısıtılarak model etkin maddemizin termal davranışını ifade eden termogramı alınmıştır.

2.2.1.5.Etkin Maddenin X-Işını Kırınım Deseninin Toz Difraktometre ile Analizi

Model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'ün X-Işını kırınım deseni C hedefli X-Işını tüpü yardımıyla Rigaku D-Max / 2200 marka toz difraktometre cihazı kullanılarak, 40 kv, 30mA'de, 0.01 step aralığında, 0-55° aralık ve 20 difraksiyon açısı ile ölçüm yapılarak analiz edilmiştir.

2.2.1.6. Etkin Maddenin Ultraviole (UV) Spektrumunun İncelenmesi

Diltiazem hidroklorür'ün metanol, distile su, pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısı, pH 4.2 asetat tamponu ve pH 6.8 fosfat tamponu içinde 50 mg/100 mL'lik stok çözeltileri hazırlanmıştır. Bu stok çözeltilerden hareketle 1.4×10^{-2} mg/mL konsantrasyonda çözeltileri elde edilmiştir. Bu çözeltilerin UV Spektrofotometresinde 220-300 nm arasında spektrumları alınmış ve maksimum absorpsiyon gösterdikleri dalga boyları (λ_{max}) tespit edilmiştir.

Formülasyon aşamasında kullanılan Eudragit RS 100 ve etilselüloz polimerleri, alüminyum tristearat ve Span 80 gibi çeşitli yardımcı maddeler ile etkin maddenin bu ortamlarda maksimum absorpsiyon görülen dalga boylarında bir girişim yapıp

yapmadığının tespiti için bu maddelerin yine metanol içinde etkin madde ile aynı konsantrasyondaki çözeltileri hazırlanmış ve 220-300 nm dalga boylarında spektrumları alınmıştır. Bu çalışma polimerlerin ve yardımcı maddelerin çözündüğü tek ortam olan metanol içinde gerçekleştirilmiş ve alınan spektrumlar etkin maddenin metanolde verdiği spektrum ile karşılaştırılmıştır.

2.2.1.7. Etkin Maddenin Standart Doğrularının Hazırlanması

Diltiazem hidroklorür'ün standart doğru denklemlerinin oluşturulabilmesi amacıyla etkin maddenin metanol, distile su, pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısı, pH 4.2 asetat tamponu ve pH 6.8 fosfat tamponu içindeki 50 mg/100 mL konsantrasyondaki stok çözeltilerinden hareketle uygun seyreltmeler yapılarak bir seri farklı konsantrasyonda çözeltiler elde edilmiştir. Bu çözeltilerin absorbans değerleri Bölüm 2.2.1.6.'da tayin edilen maksimum dalga boylarında UV Spektrofotometresinde okunarak belirlenmiştir. Her bir konsantrasyon değerine (x) karşı elde edilen absorbans değerleri (y) grafiğe geçirilerek çalışmamızda kullanılacak tüm ortamlar için standart doğru denklemleri hesaplanmıştır.

2.2.1.8.Etkin Madde ile Farklı Polimerlerin Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizi

Etkin madde ile kullanılan polimerler arasında herhangi bir etkileşmenin olup olmadığı DSC yöntemi ile incelenmiştir.

2.2.1.8.1. Etkin Madde ve Etilselüloz'un Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizi

Etkin madde ile etilselüloz arasında herhangi bir etkileşmenin olup olmadığını saptamak için etkin madde ile etilselülozun 1/1 oranında fiziksel karışımları hazırlanmış ve Bölüm 2.2.1.4'de anlatıldığı şekilde model etkin

Diltiazem hidroklorür'ün yanı sıra hem etil selülozün hem de hazırlanan fiziksel karışımın termal davranışı 20-300 °C aralığında 5°C/dakika ısıtma hızıyla termogramları alınarak incelenmiştir.

2.2.1.8.2. Etkin Madde ve Eudragit RS 100'ün Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizi

Bölüm 2.2.1.8'de belirtilen amaç doğrultusunda etkin madde ile Eudragit RS 100'ün 1/1 oranındaki fiziksel karışımları hazırlanarak hem bu karışımın hem de Eudragit RS 100'ün DSC analizi Bölüm 2.2.1.4 ve 2.2.1.8.1'de anlatılan şekilde yapılmış ve elde edilen termogramlar etkin maddenin termal davranışını ifade eden termogram ile karşılaştırılmıştır.

2.2.1.9. Etkin Madde ve Farklı Polimerlerin Fiziksel Karışımlarının Infrared (IR) Spektrumlarının İncelenmesi

2.2.1.9.1. Etkin Madde ve Etil selüloz'un Fiziksel Karışımlarının Infrared (IR) Spektrumlarının İncelenmesi

Etkin madde ile etil selüloz'un 1/1 oranındaki fiziksel karışımı hazırlanarak hem etil selüloz'un hem de fiziksel karışımın IR spektrumları Bölüm 2.2.1.3.'de anlatıldığı şekilde 400-4000 cm⁻¹ dalga sayısı aralığında alınmıştır. Elde edilen spektrumlarla model etkin maddenin aynı dalga boyları arasındaki IR spektrumu ana fonksiyonel gruplara ait absorpsiyon bantlarının karşılaştırılması ile incelenmiştir.

2.2.1.9.2. Etkin Madde ve Eudragit RS 100'ün Fiziksel Karışımlarının Infrared (IR) Spektrumlarının İncelenmesi

Bölüm 2.2.1.3'de anlatıldığı şekilde, hem Eudragit RS 100'ün hem de model etkin madde ile Eudragit RS 100'ün 1/1 oranında hazırlanan fiziksel karışımlarının IR

spektrumları $400-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında alınmış ve etkin maddeye ait IR spektrumundaki etkin maddenin ana fonksiyonel gruplarını ifade eden absorpsiyon bantları ile karşılaştırılmıştır.

2.2.1.10. Seçilen Analitik Yöntemin Validasyonu

Analitik bir yöntemin validasyonu, analitik uygulamaların tasarımı için gereken yöntemin performans karakteristiğini ifade eden bir işlemdir. Performans karakteristikleri analitik parametreler şeklinde tanımlanır. Bir etkin maddenin çeşitli formülasyonlardaki miktar tayininde veya dozaj formundan salım hızının tespitinde kullanılan ortamdaki miktarının belirlenmesinde seçilen analiz yönteminin validasyonu için öngörülen analitik parametreler şunlardır;

- Doğruluk (accuracy)
- Kesinlik (precision)
- Seçicilik-özelliklik (specificity)
- Teşhis sınırı (limit of detection)
- Tayin sınırı (limit of quantitation)
- Doğrusallık ve aralığı (linearity and range)
- Tutarlılık (ruggedness)

USP XXIV'e göre analiz yöntemleri üç kategoriye ayrılmıştır.

- I. Kategori : Hammadde veya bitmiş ürün içindeki etkin maddenin (koruyucular dahil) tayininde kullanılan yöntemler.
- II. Kategori : Etkin maddedeki safsızlıkların veya bitmiş ürünlerdeki parçalanma ürünlerinin tayininde kullanılan yöntemler.
- III Kategori : Performans karakteristiklerinin (çözünme hızı, etkin madde içeriği) tayininde kullanılan yöntemler.

Bu kategorilere ait analiz yöntemlerinde valide edilmesi gereken analitik performans parametreleri ise Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1.: Analiz yöntemleri ve validasyon parametreleri (USP XXIV, 2000, p.: 2149-2152).

Analitik Performans Parametresi	I. Kategori	II. Kategori		III. Kategori
		Kantitatif Tayin	Limit Testi	
Doğruluk	+	+	*	*
Kesinlik	+	+	-	+
Seçicilik	+	+	+	*
Teşhis Sınırı	-	-	+	*
Tayin Sınırı	-	+	-	*
Doğrusallık	+	+	-	*
Aralık	+	+	*	*
Tutarlılık	+	+	+	+

*Monografında belirtilen maddeler için geçerlidir

2.2.1.10.1. Seçicilik

Bir analitik yöntemin seçiciliği, ortamda yer alan çeşitli yardımcı maddelerin varlığında, etkin maddenin tayin edilen yöntemle doğru ve özgün bir şekilde tespitinin ölçüsüdür. Amaç; seçilen analitik yöntemin sadece etkin maddeye özgü olduğunun ispatıdır ve formülasyonu oluşturan her bir yardımcı maddenin formülasyonda kullanılan oranlarda hazırlanan çözeltileri üzerinden saptanır (USP XXIV, 2000, p.: 2149-2152). Seçiciliğin tayininde formülasyonda yer alan tüm yardımcı maddelerin formülasyonlarda kullanıldıkları oranlardaki çözeltilerinin yanısıra etkin madde içermeyen mikroküre formülasyonları da hazırlanmış ve 200-400 nm dalga boylarında spektrumları alınarak etkin maddeye ait spektrumla karşılaştırma yapılmış ve herhangi bir girişimin olup olmadığı tespit edilmeye çalışılmıştır.

2.2.1.10.2. Doğrusallık ve Aralığı

Bir analitik yöntemin doğrusallığı deney sonuçlarının doğrudan veya çok iyi tanımlanan bir matematiksel transformasyon neticesinde örnek içindeki madde konsantrasyonu ile belirli bir aralıkta olabilmelidir. Doğrusallık örnek içindeki madde konsantrasyonunun deney sonuçları ile olan orantısını ifade etmektedir ve verilen bir aralıkta, numunede bulunan madde konsantrasyonu ile elde edilen enstrümantal cevap arasındaki ilişkiyi belirlemek için lineer regresyon analizi yapılır. Analitik bir yöntemin aralığı ise kullanılan yöntemle göre etkin maddenin yer aldığı alt ve üst limitler arasındaki oranın kesinlik, doğruluk ve doğrusallık açısından tayin edildiği aralıktır (USP XXIV, 2000, p.: 2149-2152).

Doğrusallığın tespitinde Instat paket programı kullanılarak en küçük kareler yöntemiyle konsantrasyona karşı elde edilen absorbans değerlerinden regresyon doğru denklemi hesaplanır. Doğrunun eğimi, madde konsantrasyonu ile bulunan deney sonuçları arasındaki matematiksel ilişkiyi verir. Yapılan hesaplamalar sonucunda bulunan artık kareler toplamı ve ortalamanın artık kareler toplamı küçük, korelasyon katsayısı ise 1'e yakın olmalıdır.

2.2.1.10.3. Doğruluk

Analitik bir yöntemin doğruluğu, deneysel verilerin gerçek değerlere yakınlığını ifade eder. Doğruluk, analitik yöntemin hatasızlığının bir ölçüsüdür (USP XXIV, 2000, p.: 2149-2152).

Doğruluğun tespiti için farklı stok çözeltilerden hareketle hazırlanan, 8 ayrı konsantrasyondaki etkin madde çözeltilerinin absorbans değerleri 6 kez ölçülmüş ve bu şekilde saptanan konsantrasyon verilerinin, bilinen teorik konsantrasyon verilerinden % geri elde değerleri hesaplanmıştır. % geri elde değerlerinin ortalaması alınarak bu dağılımın standart sapması, % bağıl standart sapması (varyasyon katsayısı) belirlenmiştir. Bu şekilde elde edilen % bağıl standart sapma değerinin % 2'den küçük olması gerekmektedir. Böylece yöntemin doğruluğu tayin edilmiş olur.

2.2.1.10.4. Kesinlik, Tekrarlanabilirlik ve Tekrar Elde Edilebilirlik

Bir analitik yöntemin kesinliği, normal deney koşulları altında yöntemin tekrarlanabilirliğinin ve tekrar elde edilebilirliğinin bir ölçüsüdür ve birbirini izleyen ölçümler arasındaki yakınlığın derecesini ifade eden bir parametredir. Analitik bir yöntemin kesinliği standart sapma ve % bağıl standart sapma ile ifadelendirilir. Bir analitik yöntemin tekrar elde edilebilirliğinin tespiti için aynı analiz, aynı yöntemle farklı zamanlarda ve mümkünse farklı kişiler ve farklı araç-gereçlerle tekrarlanır (USP XXIV, 2000, p.: 2149-2152). Bir analitik yöntemin tekrarlanabilirliği ise farklı stok çözeltilerden hareketle 6-10 adet farklı konsantrasyonda çözeltinin oluşturulması ve bu çözeltilerin absorpsiyon değerlerinin en az 6 defa okunması ile tayin edilir. Yöntemin tekrarlanabilir ve tekrar elde edilebilir olabilmesi için okunan absorpsiyon değerlerine karşılık gelen konsantrasyon değerlerinin bağıl standart sapma değerinin % 2'den küçük olması gerekmektedir. Tekrar elde edilebilirliğin değerlendirilmesinde ayrıca ortalamalar arası farkın önemlilik testi yapılmalıdır.

2.2.2. Formülasyon Çalışmaları

2.2.2.1. Mikrokürelerin Hazırlanması

Mikroküre hazırlanmasına yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde pek çok farklı yöntemin bulunduğu görülür. Bunlar arasından emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi kolay uygulanabilirliği, yüksek etkin madde yükleme kapasitesi ve üretim verimi ile diğer yöntemlerden ayrılmaktadır. Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemiyle mikroküre eldesinde formülasyonun başarısı için etkin olan parametrelerden en önemlisi model etkin maddenin sahip olduğu fizikokimyasal özelliklerdir. Suda çözünürlüğü bulunmayan ya da suda az çözünürlüğe sahip olan etkin maddelerin mikrokapsülasyonu için su içinde yağ (Y/S) tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi önerilirken, hidrofilik karakterdeki etkin maddelerin

mikroenkapsülasyonu için ise daha çok yağ içinde su (S/Y) tipi ya da modifiye emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemleri tercih edilmektedir. Bu yöntemlerden yağ içinde su (S/Y) tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi, modifiye emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemine oranla daha kolay uygulanabilir olması ve kullanılan emülgatörlere bağımlı olarak etkin maddenin çözünürlüğünde herhangi bir artışa yol açmaması nedeniyle, özellikle formülasyonda kullanılacak polimerler, yardımcı maddeler, laboratuvar koşulları ve etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri de göz önüne alındığında mikroküre formülasyonlarının hazırlanmasında tercih ettiğimiz yöntem olmuştur.

Yağ içinde su (S/Y) tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile yapılan ön formülasyon çalışmalarında ilk etapta dispers faz olarak metanolün, dispersiyon ortamı olarak sıvı parafinin, emülgatör madde olarak ise Span 40'ın kullanıldığı literatür çalışması baz alınmıştır (Bhalerao ve ark., 2001). Bu amaçla etkin madde ve polimer metanol içinde çözülmüş ve 25°C'de, 1200 rpm hızda, emülgatör madde olarak Span 40 içeren sıvı parafin içinde emülsifiye edilmiştir. Literatürde belirtildiği şekilde elde edilen mikroküreler petrol eteri kullanılarak sertleştirilmiş, vakum altında filtrasyonla ortamdan alınmış, n-hekzan ile yıkanarak yüzeylerindeki sıvı parafinden arındırılmış ve 24 saat oda sıcaklığında kurutulmuştur. Ancak bu şekilde hazırlanan mikrokürelerin yeterli sertliğe sahip olmadığı, elde ufalandığı tespit edilmiştir. Bu nedenle bu üretim yönteminden vazgeçilmiş ve dispers faz çözücüsü olarak % 95'lik etanolün, dispersiyon ortamı olarak heptan içeren sıvı parafinin (1:2) (heptan:sıvı parafin) kullanıldığı başka bir yöntem denenmiştir (Huang ve Sellassie, 1989). Bu amaçla polimer etanol içinde çözülmüş, etkin madde bu polimer çözeltisine ilave edilmiştir. Hazırlanan dispers faz 25°C sıcaklıkta ve 200 rpm hızda karışmakta olan ve emülgatör madde olarak Span 80 içeren heptan + sıvı parafin ortamına eşit porsiyonlar halinde eklenmiş ve 2 saat boyunca karıştırılmıştır. Ancak denenen bu yöntemin sonucunda da mikroküre oluşumu sağlanamamıştır.

Yapılan bu ön formülasyon çalışmaları sonucunda yağ içinde su (S/Y) tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile başarılı mikroküre formülasyonlarının hazırlanabilmesi için dispers (iç) faz olarak diğer organik çözücülere oranla oda sıcaklığında hızla buharlaşması ve hem model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'ün hem de çalışmamızda kullanılan polimerler olan Eudragit RS 100 ve

etilselüloz'un ortak çözücüler olması nedeniyle aseton tercih edilmiştir. Aseton polar bir yapıya sahip olduğundan (dielektrik sabiti 20.7) dispersiyon ortamı olarak polar nitelikte olmaması sebebiyle sıvı parafinin kullanılmasına karar verilmiştir. Etilselülozlu formülasyonlarda dispersiyon ajanı olarak Span 80 tercih edilmiştir. Eudragit RS 100 ile yapılan formülasyon çalışmalarında ise Span 80 ile mikroküre oluşumu sağlanamamış ve dispersiyon ajanı olarak alüminyum tristearatın kullanılmasına karar verilmiştir. Her iki polimerin kullanıldığı mikroküre formülasyonları ile farklı emülgatör maddeler arasında bir kıyaslamının yapılabilmesini sağlamak için polimer olarak etilselülozun; dispersiyon ajanı olarak ise alüminyum tristearat kullanıldığı mikroküre formülasyonları da hazırlanmıştır. Mikroküre formülasyonlarının tablet formunda dizaynının gerçekleştirilebilmesi amacıyla tüm mikroküre formülasyonlarına plastizer bir madde olması sebebiyle trietilsitrat farklı oran gruplarında ilave edilmiştir.

Emülgatör madde olarak Span 80'in kullanıldığı mikrokürelerin üretiminde Span 80 dispersiyon ortamına ilave edilirken, alüminyum tristearat'ın kullanıldığı formülasyonlarda ise alüminyum tristearat dispers faza ilave edilmiştir.

Üretim aşamasında ilk olarak hesaplı miktarda polimer, belirli miktarda aseton içeren bir beherde magnetik karıştırıcı üzerinde 500 rpm dönü hızında 20°C'nin altındaki bir sıcaklıkta karıştırılarak çözülmüştür. Asetonun bu esnada buharlaşmasını engellemek için ortam sıcaklığı 20°C'nin altına getirilip, beherin ağzı parafilm ile sıkıca kapatılmıştır. Bu işlemde kullanılan beherin boyutu dispers faz çözücüsü olan asetonun miktarına göre ayarlanmış ve üretim koşullarının değişmezliğinin sağlanması açısından hep aynı beher kullanılmıştır. Polimer tamamen çözündükten sonra ortama hesaplı miktarda trietilsitrat ilave edilmiş ve beherin ağzı yine parafilm ile sıkıca kapatılarak aynı sıcaklık değerinde 10 dakika boyunca magnetik karıştırıcıda 500 rpm dönü hızında karıştırılmıştır. Hazırlanan polimer çözeltisine hesaplı miktarda etkin madde ilave edilmiş ve aynı şartlar altında 20 dakika boyunca magnetik karıştırıcıda 500 rpm dönü hızında karıştırılarak disperse edilmiştir. Emülgatör madde olarak alüminyum tristearatın kullanıldığı mikroküre formülasyonlarında dispers faza etkin maddenin ilavesinden önce emülgatör madde eklenmiş, aynı koşullarda 10 dakika karıştırıldıktan sonra ortama etkin madde ilave edilmiştir.

Süspansiyon görünümündeki dispers faz bu şekilde magnetik karıştırıcıda karıştırırken diğer taraftan 400 ml'lik bir behere hesaplı miktardaki sıvı parafin ve belirli orandaki Span 80 alınmıştır. Hazırlanan dispersiyon ortamı Stir-pak® dijital karıştırıcıya karıştırılmak üzere yerleştirilmiştir. Her üretimde aynı etkin karıştırmanın sağlanabilmesi için karıştırıcı pervanesinin yüksekliği belirlenmiş ve dispersiyon ortamında türbülans oluşturmayacak şekilde etkin bir karıştırma yapılabilmesi için pervanenin beherin taban kısmına yakın olacak şekilde ayarlanmasına karar verilmiştir. Karıştırıcıya ait ayarlar yapıp dispersiyon ortamı da hazırlandıktan sonra üretimin yapılacağı ortamın sıcaklığı 25°C'ye getirilerek süspansiyon tarzındaki dispers fazın bir-iki dakika bu sıcaklıkta magnetik karıştırıcıda 500 rpm dönü hızında karışması sağlanmıştır.

Stir-pak® dijital karıştırıcıya yerleştirilen dispersiyon ortamı 1200 rpm dönü hızında 25°C'de karıştırılmaya başlanmış ve karışmakta olan dispersiyon ortamının üzerine dispers faz yavaş yavaş ilave edilerek 25°C'de 5 saat boyunca 1200 rpm dönü hızında karıştırılmıştır. İlk karıştırma anında emülsiyon görünümünde olan karışım 15. dakikadan itibaren dispers fazı oluşturan asetonun buharlaşmaya başlamasıyla birlikte katı partiküller halinde mikrokürelerin oluşmasıyla bir süspansiyon görünümünü almıştır. 1200 rpm dönü hızında 5 saat boyunca karışan mikroküreler karıştırma süresinin sonunda Whatman No.42 süzgeç kağıdı kullanılarak bir porselen süzgeç yardımıyla ortamdan filtrasyonla alınmıştır. Mikroküreler 400 ml n-hekzan ile 200 ml'lik iki porsiyon halinde yıkanarak yüzeylerindeki sıvı parafinden arındırılmıştır. Elde edilen mikroküreler desikan madde olarak CaCl₂ içeren desikatörlerde, oda sıcaklığında 12 saat boyunca kurutulmuş ve daha sonra kapaklı cam kavanozlara yerleştirilerek yine CaCl₂ içeren desikatörlerde muhafaza edilmiştir.

2.2.2.2. Mikroküre Formülasyonlarının Kodlanması

Tüm formülasyon gruplarında (F1, F2, F3, F4, F7) etkin madde/polimer oranının mikroküre oluşumu üzerine olan etkisi incelenmiştir. Ancak etkin madde/polimer

oranında polimer miktarındaki değişiklik, çözücü miktarının değişmesine (polimer/çözücü oranının sabit kalabilmesi için), buna bağlı olarak da iç faz/dış faz oranının sabit kalabilmesi için de dış faz çözücüsünün miktarının değişmesine yol açacağından işlem kolaylığı açısından etkin madde/polimer oranında değişken parametre olarak etkin madde miktarı seçilmiştir.

F1 Formülasyonları : Polimer olarak etilselüloz'un; plastizer olarak polimer miktarının % 30'u (a/a) oranında trietilsitrat'ın; emülgatör madde olarak % 1.35 (a/a) oranında Span 80'in kullanıldığı formülasyon grubudur. Bu grup formülasyonlarda polimer miktarı, emülgatör oranı, emülgatör tipi, plastizer oranı sabit tutulmuş; sadece etkin madde miktarı değiştirilmiştir (Tablo 2.2).

F2 Formülasyonları : Polimer olarak etilselüloz'un; plastizer olarak polimer miktarının % 10'u (a/a) oranında trietilsitrat'ın; emülgatör madde olarak % 1.35 (a/a) oranında Span 80'in kullanıldığı formülasyon grubudur. Bu grup formülasyonlarda polimer miktarı, emülgatör oranı, emülgatör tipi, plastizer oranı sabit tutulmuş; sadece etkin madde miktarı değiştirilmiştir (Tablo 2.3).

F3 Formülasyonları : Polimer olarak etilselüloz'un; emülgatör madde olarak % 1.35 (a/a) oranında Span 80'in kullanıldığı; trietilsitratın ise kullanılmadığı formülasyon grubudur. Bu grup formülasyonlarda polimer miktarı, emülgatör oranı, emülgatör tipi sabit tutulmuş; sadece etkin madde miktarı değiştirilmiştir (Tablo 2.4).

F4 Formülasyonları : Polimer olarak etilselüloz'un; plastizer olarak polimer miktarının % 10'u (a/a) oranında trietilsitrat'ın; emülgatör madde olarak % 3 (a/h) oranında alüminyum tristearat'ın kullanıldığı formülasyon grubudur. Bu grup formülasyonlarda polimer miktarı, emülgatör oranı, emülgatör tipi, plastizer oranı sabit tutulmuş; sadece etkin madde miktarı değiştirilmiştir (Tablo 2.5).

Polimer olarak etilselüloz'un kullanıldığı mikroküre formülasyonlarında incelenen literatür verileri ve yapılan ön denemeler sonucunda polimer/çözücü oranı olarak 1/16.7 oranının uygun olduğu saptanmıştır. F1, F2, F3 ve F4 formülasyonlarında da polimer/çözücü oranı olarak bu oran kullanılmıştır.

F5 Formülasyonu : Polimer olarak Eudragit RS 100'ün; emülgatör madde olarak Span 80'in; plastizer olarak polimer miktarının % 10'u (a/a) oranında trietilsitrat'ın; kullanıldığı mikroküre formülasyonlarında ise polimer olarak etilselüloz içeren F1, F2, F3 ve F4 formülasyonlarında kullanılan 1/16.7 oranındaki polimer/çözücü oranı denenmiş ancak mikroküre oluşumu sağlanamamıştır. Sadece 1/1 oranındaki etkin madde/polimer oranında çalışılmıştır (Tablo 2.6).

F6 Formülasyonu : Bu alandaki literatürlerin değerlendirilmesi ve yapılan ön formülasyon çalışmaları neticesinde Eudragit RS 100 polimerinin kullanıldığı formülasyonlar için en uygun polimer/çözücü oranının 1/5 olduğu belirlenmiştir. F6 formülasyonunda polimer olarak Eudragit RS 100; plastizer olarak polimer miktarının % 10'u (a/a) oranında trietilsitrat; emülgatör madde olarak ise Span 80 kullanılmış ancak mikroküre elde edilememiştir. Mikroküre oluşumunun gerçekleşmemesinin emülgatör madde olarak kullanılan ajandan kaynaklandığı düşünülmüş ve F7 Formülasyonları geliştirilmiştir. F6 formülasyonu olarak sadece 1/1 oranındaki etkin madde/polimer oranı ile çalışılmıştır (Tablo 2.7).

F7 Formülasyonları : Polimer olarak Eudragit RS 100'ün; plastizer olarak polimer miktarının % 10'u (a/a) oranında trietilsitrat'ın; emülgatör madde olarak % 3 (a/h) oranında alüminyum tristearat'ın kullanıldığı formülasyon grubudur. Bu grup formülasyonlar da polimer miktarı, emülgatör oranı, emülgatör tipi, plastizer oranı sabit tutulmuş; sadece etkin madde miktarı değiştirilmiştir (Tablo 2.8).

Tablo 2.2. F1 Formülasyonları.

İçerik	F1A*	F1B	F1C	F1D	F1E	F1F
Diltiazem HCl	10.80 g	7.20 g	3.60 g	1.80 g	1.20 g	0.90 g
Etilselüloz	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g
Trietilsitrat	1.08 g	1.08 g	1.08 g	1.08 g	1.08 g	1.08 g
Aseton	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml
Span 80	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g
Sıvı Parafin	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml
Etkin madde / polimer	3 / 1	2 / 1	1 / 1	1 / 2	1 / 3	1 / 4
Polimer / çözücü	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7
% Trietilsitrat	% 30	% 30	% 30	% 30	% 30	% 30
% Span 80	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35

* Mikroküre elde edilememiştir.

Tablo 2.3. F2 Formülasyonları.

İçerik	F2A*	F2B	F2C	F2D	F2E	F2F
Diltiazem HCl	10.80 g	7.20 g	3.60 g	1.80 g	1.20 g	0.90 g
Etilselüloz	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g
Trietilsitrat	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g
Aseton	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml
Span 80	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g
Sıvı Parafin	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml
Etkin madde / polimer	3 / 1	2 / 1	1 / 1	1 / 2	1 / 3	1 / 4
Polimer / çözücü	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7
% Trietilsitrat	% 10	% 10	% 10	% 10	% 10	% 10
% Span 80	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35

* Mikroküre elde edilememiştir.

Tablo 2.4. F3 Formülasyonları.

İçerik	F3A*	F3B	F3C	F3D	F3E	F3F
Diltiazem HCl	10.80 g	7.20 g	3.60 g	1.80 g	1.20 g	0.90 g
Etilselüloz	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g
Aseton	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml
Span 80	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g	2.20 g
Sıvı Parafin	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml
Etkin madde / polimer	3 / 1	2 / 1	1 / 1	1 / 2	1 / 3	1 / 4
Polimer / çözücü	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7
% Span 80	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35	% 1.35

* Mikroküre elde edilememiştir.

Tablo 2.5. F4 Formülasyonları.

İçerik	F4A*	F4B*	F4C	F4D	F4E	F4F
Diltiazem HCl	10.80 g	7.20 g	3.60 g	1.80 g	1.20 g	0.90 g
Etilselüloz	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g
Trietilsitrat	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g
Alüminyum tristearat	1.80 g	1.80 g	1.80 g	1.80 g	1.80 g	1.80 g
Aseton	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml	60 ml
Sıvı Parafin	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml
Etkin madde / polimer	3 / 1	2 / 1	1 / 1	1 / 2	1 / 3	1 / 4
Polimer / çözücü	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7	1 / 16.7
% Trietilsitrat	% 10	% 10	% 10	% 10	% 10	% 10
% Alüminyum tristearat	% 3	% 3	% 3	% 3	% 3	% 3

* Mikroküre elde edilememiştir.

Tablo 2.6. F5 Formülasyonu.

İçerik	F5*
Diltiazem HCl	3.60 g
Eudragit RS 100	3.60 g
Trietilsitrat	0.36 g
Aseton	60 ml
Span 80	2.20 g
Sıvı Parafin	200 ml
Etkin madde / polimer	1 / 1
Polimer / çözücü	1 / 16.7
% Trietilsitrat	% 10
% Span 80	% 1.35

* Mikroküre elde edilememiştir.

Tablo 2.7. F6 Formülasyonu.

İçerik	F6*
Diltiazem HCl	3.60 g
Eudragit RS 100	3.60 g
Trietilsitrat	0.36 g
Aseton	18 ml
Span 80	2.20 g
Sıvı Parafin	200 ml
Etkin madde / polimer	1 / 1
Polimer / çözücü	1 / 5
% Trietilsitrat	% 10
% Span 80	% 1.35

* Mikroküre elde edilememiştir.

Tablo 2.8. F7 Formülasyonları.

İçerik	F7A*	F7B	F7C	F7D	F7E	F7F
Diltiazem HCl	10.80 g	7.20 g	3.60 g	1.80 g	1.20 g	0.90 g
Eudragit RS 100	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g	3.60 g
Trietilsitrat	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g	0.36 g
Alüminyum tristearat	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g	0.54 g
Aseton	18 ml	18 ml	18 ml	18 ml	18 ml	18 ml
Sıvı Parafin	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml	200 ml
Etkin madde / polimer	3 / 1	2 / 1	1 / 1	1 / 2	1 / 3	1 / 4
Polimer / çözücü	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5	1 / 5
% Trietilsitrat	% 10	% 10	% 10	% 10	% 10	% 10
% Alüminyum tristearat	% 3	% 3	% 3	% 3	% 3	% 3

* Mikroküre elde edilememiştir.

2.2.3. Mikrokürelerde Yapılan Kontroller

2.2.3.1. Mikrokürelerde Ürün Verimi

Mikrokürelerde yapılan kontrollerin başında gelen ürün verimi ve işlem etkinliği hakkında geniş bilgi Bölüm 1.2.6.1 ve 1.2.6.2’de verilmiştir. Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemiyle hazırlanan mikrokürelerde her üretim sonunda elde edilen katı mikroküre miktarı tartılarak belirlenmiş ve her bir mikroküre formülasyonu için ürün verimi % cinsinden Bölüm 1.2.6.1’de verilen Eşitlik 1.1. ile hesaplanmıştır.

2.2.3.2. Mikrokürelerde İşlem Etkinliği

Yağ içinde su (S/Y) tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile elde edilen mikrokürelerin içerdikleri etkin madde miktarının belirlenebilmesi için her formülasyondan teorik olarak 5 mg etkin madde içerecek şekilde hesaplı miktarda mikroküre bir beherin içine hassas olarak tartılarak alınmış; etkin maddenin, polimerlerin ve diğer yardımcı maddelerin ortak çözücüsü olan metanolde, beherin ağzı parafilm ile sıkıca kapatılarak magnetik karıştırıcı üzerinde 300 rpm dönü hızında mikroküreler tamamen çözününceye ve berrak bir çözelti elde edilinceye kadar oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Mikroküreler tamamen çözündükten sonra 50 ml'lik bir balojoje içine Whatman No.42 süzgeç kağıdından süzülerek alınmış ve 50 ml'ye metanolla tamamlanmıştır. Bu çözeltiden 1 ml alınarak 10 ml'lik bir balonjojenin içine aktarılmış ve metanol ile 10 ml'ye tamamlanmıştır. Etkin maddenin metanol içindeki çözeltisinden hareketle tespit edilen maksimum absorbans verdiği dalga boyunda UV Spektrofotometresinde absorbansı okunmuş ve bulunan absorbans değerleri etkin maddenin metanol içindeki çözeltisine ait kalibrasyon denkleminde yerine konularak, mikrokürelerin içerdiği etkin madde miktarı belirlenmiş ve % işlem etkinliği üç paralel üzerinden yapılarak hesaplanmıştır. % işlem etkinliğinin hesaplanmasına ait eşitlikler Bölüm 1.2.6.2'de, Eşitlik 1.2., 1.3. ve 1.4. ile verilmiştir.

2.2.3.3. Mikrokürelerde Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımının Saptanması

Mikrokürelerin partikül büyüklükleri ve büyüklük dağılımlarının saptanmasında Lazer Kırınım Granülometresi (Sympatec HELOS (HO728) particle size analyzer) cihazı kullanılmıştır. Yapılan ön denemeler sonucunda analizin yapılacağı sıvı ortam olarak distile suya karar verilmiştir. Bu amaçla cihazın su tankına 500 ml distile su doldurulmuş ve yaklaşık 100 mg numune burada disperse edilmiştir. Bu analiz elde edilen tüm mikroküre formülasyonları için her bir ölçüm üç kez tekrarlanarak yapılmıştır.

2.2.3.4. Mikrokürelerin Şekil ve Yüzey Morfolojileri

Mikrokürelerin yüzey özelliklerinin (gözenek yapısının, şekillerinin, iç yapısının) incelenmesi amacıyla taramalı elektron mikroskobu (SEM) kullanılmıştır. Elde edilen tüm mikroküre formülasyonlarından çalışmamızda incelediğimiz çeşitli işlem parametrelerini en iyi ifade eden mikroküre formülasyonlarına SEM analizi uygulanmıştır. Bu amaçla öncelikle mikroküreler silindirik yapıdaki bir örnek tutucuya, iletken çift taraflı bir bant üzerine yayılarak tutturulmuş ve soğuk saçılımlı kaplayıcı kullanılarak altın ile kaplanmıştır. Kaplanan numuneler SEM cihazına yerleştirilerek elektron mikrografları çekilmiştir.

2.2.3.5. X-Işını Toz Difraktometre Analizi

Elde edilen mikroküre formülasyonlarından tablet formunda dizaynını hedeflediğimiz F2C, F4C ve F7C formülasyonları agat havanda ezilerek toz edilmiş ve Bölüm 2.2.1.5’de tanımlanan koşullarda X-Işını kırınım desenleri elde edilmiştir.

2.2.3.6. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizi

Mikroküre formülasyonlarının DSC analizi için öncelikle tablet formunda dizaynını hedeflediğimiz F2C, F4C ve F7C mikroküre formülasyonları ile bu formülasyonları oluşturan yardımcı maddelerin formülasyonlarda kullanıldıkları oranlardaki fiziksel karışımları hazırlanmıştır. Hazırlanan bu numunelerin DSC analizi için Bölüm 2.2.1.4’de belirtilen şekilde ve koşullarda termogramları alınmıştır.

2.2.3.7. Infrared (IR) Spektrometresi Analizi

Bölüm 2.2.1.3’de; Bölüm 2.2.1.9.1’de ve Bölüm 2.2.1.9.2’de belirtildiği gibi hem model etkin maddenin hem polimerlerin hem de model etkin madde ile polimerlerin 1/1 oranındaki fiziksel karışımlarının IR spektrumları $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısı aralığında alınmıştır. Hazırlanan mikroküre formülasyonlarındaki etkin madde varlığının tespiti ve etkin maddeye ait ana fonksiyonel grupların formülasyonda yer alan yardımcı maddelerle herhangi bir etkileşime uğrayıp uğramadığının belirlenmesi amacıyla F2C, F4C ve F7C mikroküre formülasyonları ile bu formülasyonları oluşturan yardımcı maddelerin formülasyonlarda kullanıldıkları oranlardaki fiziksel karışımları hazırlanmıştır. Mikroküre formülasyonları agat havanda ezilmiş ve her bir numune % 1 oranında potasyum bromür ile karıştırılarak $10\ 000\text{ kg/cm}^2$ ’lik basınç altında beş dakika sıkıştırılmış ve disk haline getirilmiştir. Hazırlanan disklerin $400\text{--}4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayıları aralığında IR spektrumları alınmıştır. Alınan bu spektrumlar model etkin maddeye ait IR spekturumu ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

2.2.3.8. Mikrokürelerde Çözünme Hızı Tayini

2.2.3.8.1. Çözünme Hızı Tayininde Kullanılan Ortamlar

Hazırlanan mikrokürelerde yapılan çözünme hızı tayininde; etkin maddenin USP XXIV’de yer alan monografında belirtilen “Diltiazem hidroklorür uzatılmış salım kapsülleri (24 saatte bir kez dozlama yapılan ürünler için)” şeklinde adlandırılmış olan alt monografa yönelik hazırlanmış çözünme hızı yöntemi, şartları ve çözünme hızı ortamları baz alınmıştır. Monografa göre; çözünme hızı tayininin yapıldığı ortamlar, distile su, pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısı ve pH 4.2 asetat tamponu olarak bildirilmiştir (USP XXIV, 2000, p.:573-576). Elde edilen tüm mikroküre formülasyonları için çözünme hızı ortamı olarak etkin maddeye ait monografa

dayanılarak distile su seçilmiş; hazırlanan tablet formülasyonları için ise pH 4.2 asetat tamponunun kullanılmasına karar verilmiştir.

2.2.3.8.2. Mikroküre Formülasyonlarının Çözünme Hızı Tayini

Bu amaçla Sotax AT 7 Smart çözünme hızı test cihazı ve etkin maddenin ilgili monografında belirtildiği gibi palet yöntemi kullanılmıştır. 180 mg etkin madde içerecek şekilde hesaplanarak tartılan mikroküre formülasyonları; etkin maddenin USP XXIV, NF XIX’da yer alan monografında belirtilen “Diltiazem hidroklorür uzatılmış salım kapsülleri (24 saatte bir kez dozlama yapılan ürünler için)” şeklinde adlandırılmış olan alt monografta yer alan, belirli zaman değerlerinde mikropellet içeren kapsüllerden açığa çıkması gereken etkin madde miktarlarına ait veriler ile bir karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla 00 numaralı sert jelatin kapsüllere konulmuştur. Kapsüllere doldurulan mikroküreler 37 ± 0.5 °C sıcaklıkta 900 ml distile su içeren çözünme ortamına bırakılmış, 100 rpm dönü hızında etkin maddenin tamamı açığa çıkana kadar deneye devam edilmiştir. Ortamdan belirli zaman aralıklarında Whatman No.42 filtre kağıdı içeren filtrelerden geçirilerek alınan numuneler gerekli oranlarda seyreltilerek etkin maddenin distile sudaki çözeltisi için belirlenen maksimum absorbans verdiği dalga boyunda absorbansı okunarak, ortamdaki etkin madde konsantrasyonu hesaplanmıştır. Deney esnasında çözünme ortamı, alınan numune miktarı oranında aynı sıcaklıktaki taze ortam ile tamamlanmıştır.

2.2.3.8.3. Mikrokürelerden Etkin Madde Salım Kinetiğinin İncelenmesi

Mikroküre formülasyonlarından etkin maddenin salım kinetiğinin belirlenebilmesi için çözünme hızı deneyleri sonucunda mikroküre formundan birim zamanda açığa çıkan etkin madde miktarı hesaplanmış ve etkin maddenin mikrokürelerden salımının Bölüm 1.4.4’de yer alan çözünme hızı kinetiklerinden hangi kinetik modele uyduğu SPSS 9.0 paket programı kullanılarak saptanmıştır. Bu amaçla tüm mikroküre

formülasyonlarına yönelik olarak hesaplanan kinetik parametreler oluşturulan tablolardan incelenmiştir.

2.2.4. Doz Tasarımı

Yapılan literatür incelemeleri sonucunda Diltiazem hidroklorür'e ait farmakokinetik parametreler belirlenmiş (Goodman ve Gilman, 2001, Bölüm 32; Physicians' Desk Reference® 57th Ed., 2003, p.:1010-1012) ve Bölüm 1.5'de verilen doz tasarımına ilişkin eşitlikler kullanılarak 24 saatlik dozlama aralığına göre ve 180 mg'lık etkin madde dozuna yönelik olarak hesaplanarak doz tasarımı yapılmıştır. Etkin maddeye ait farmakokinetik parametreler ve hesaplanarak bulunan tek doz değerleri Tablo 2.9'da verilmiştir.

Tablo 2.9. Diltiazem hidroklorür'e ait farmakokinetik parametreler (Goodman Gilman, 2001, Bölüm 32; Physicians' Desk Reference® 57th Ed., 2003) ve hesaplanarak bulunan tek doz değerleri.

Farmakokinetik Parametreler	Hesaplanan Tek Doz Değerleri
$k_a : 0.67 \text{ saat}^{-1}$	$\tau : 24 \text{ saat}$
$k_d : 0.158 \text{ saat}^{-1}$	$\tau_d : 3.23 \text{ saat}$
$C_{max} : 151 \text{ ng / ml}$	$\Delta t : 1.70 \text{ saat}$
$C_p : 125 \text{ ng / ml}$	$k_r^0 : 4.11 \text{ mg / saat}$
$V_d : 208 \text{ l}$	$h : 19.07 \text{ saat}$
$t_{1/2 \beta} : 4.4 \text{ saat}$	$D_i : 26 \text{ mg}$
	$D_{i \text{ düz}} : 9.56 \text{ mg}$
	$D_s : 78.09 \text{ mg}$
	$D_T : 104.09 \text{ mg}$

2.2.5. Mikrokürelerden Hareketle Tablet Formülasyonlarının Geliştirilmesi

Mikropartiküler sistemlerin tablet formunda dizaynı gün geçtikçe ilgi duyulan bir alan haline gelmiştir. Hazırlanan mikroküre formülasyonlarının tablet formunda dizaynı ile hem mikrokürelerin basınç karşısında gösterdikleri davranışlarının incelenmesi hem mikroküre sistemlerin oral yolla kullanımlarının sağlanması hem de hedeflenen 24 saatlik salım profilinin gerçekleştirilmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle çeşitli direkt tabletleme ajanları kullanılarak direkt basım tekniği ile tablet formülasyonları denenmiş ve hazırlanmıştır.

Bölüm 2.2.4'de görüldüğü gibi doz tasarımı ile hesaplanan etkin madde dozu amaçlanan etkin madde dozu olan 180 mg'dan çok daha az çıkmıştır. Buna karşılık, referans preparatımız olan 180 mg Diltiazem hidroklorür içeren mikropellet kapsül formundaki Cardizem® CD (NDC 0088-1798-30) ile *in vitro* çözünme hızı yönünden bir kıyaslama yapılabilmesi için tablet formülasyonları aynı miktarda etkin madde içermesi gerektiğinden hazırlanan dozaj formları etkin madde dozu yine 180 mg olacak şekilde formüle edilmişlerdir.

2.2.5.1. Etilselüloz İçeren Farklı Mikroküre Formülasyonlarının Tablet Formunda Tasarımı

Bu amaçla polimer olarak etilselülozun kullanıldığı mikroküre formülasyonlarına ilişkin *in vitro* çözünme hızı tayini başta olmak üzere yapılan çeşitli analizler değerlendirilmiş ve tablet şeklinde tasarıma en uygun mikroküre formülasyonları olarak F2C ve F4C kodlu mikroküre formülasyonları belirlenmiştir. Bu formülasyonlardan 180 mg etkin madde içerecek miktarda mikroküre hassas bir şekilde tartılarak alınmış ve çeşitli yardımcı maddelerle tablet şeklinde basımı 3000 kgf/cm²'lik basınç değerinde hidrolik preste, 12 mm çaplı düz zımba takımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.2.5.2. Eudragit RS 100 İçeren Mikroküre Formülasyonlarının Tablet Formunda Tasarımı

Polimer olarak Eudragit RS 100'ün kullanıldığı mikroküre formülasyonlarında yapılan çeşitli analizlerin değerlendirilmesi ve ön formülasyon çalışmalarının yapılması ile F7C kodlu mikroküre formülasyonunun tablet formunda tasarım için en uygun mikroküre formülasyonu olduğu belirlenmiştir. Bu amaçla 180 mg etkin madde içerecek şekilde hassas olarak tartılan mikroküreler amaca uygun çeşitli yardımcı maddelerle tablet formunda 3000 kgf/cm²'lik basınç değerinde hidrolik preste, 12 mm çaplı düz zımba takımı kullanılarak basılmışlardır.

2.2.5.3. Tablet Formülasyonlarının Kodlanması

TS1 Formülasyonları : Polimer olarak etilselüloz; emülgatör madde olarak Span 80 içeren mikroküre formülasyonlarından F2C ile tablet basımına yönelik yapılan çeşitli formülasyon çalışmalarını ifade eden formülasyon grubudur (Tablo 2.10).

TS2 Formülasyonları : Polimer olarak etilselüloz; emülgatör madde olarak Span 80 içeren mikroküre formülasyonlarından F3C ile tablet basımına yönelik yapılan çeşitli formülasyon çalışmalarını ifade eden formülasyon grubudur (Tablo 2.11).

TS1 tablet formülasyon gruplarında 11 tane ayrı tablet formülasyonu denenmiş ancak hiçbirinde uygun sertlikte tabletler elde edilememiştir. Bu durum üzerinde F2C kodlu mikroküre formülasyonunda yer alan trietilsitratın etkisinin olup olmadığının belirlenebilmesi için F3C kodlu mikroküre formülasyonları ile de 11 ayrı tablet formülasyonu denenmiş, ancak aynı sonuca ulaşılmıştır. Oluşan tabletlerin basımdan sonra, daha ele alınırken dağılması nedeniyle hiçbir kontrol gerçekleştirilememiştir. Bu durum karşısında uygun sertlikte tablet formülasyonlarının geliştirilmesine yönelik yapılan yoğun araştırmalar sonucunda TS3 formülasyon grubu geliştirilmiştir.

TS3 Formülasyonları : Polimer olarak etilselüloz; emülgatör madde olarak Span 80 içeren mikroküre formülasyonlarından F2C kodlu mikroküre formülasyonu ile farklı oranlarda Kollidon® SR ve Cellactose® 80'in kullanıldığı tablet formülasyon grubudur (Tablo 2.12).

TS4 Formülasyonları : Polimer olarak etilselüloz; emülgatör madde olarak alüminyum tristearat içeren mikroküre formülasyonlarından F4C kodlu mikroküre formülasyonu ile farklı oranlarda Compritol® 888 ATO ve Cellactose® 80'in kullanıldığı tablet formülasyon grubudur (Tablo 2.13).

Tablo 2.10. TS1 Formülasyonları.**

İÇERİK (%)	TS1A	TS1B	TS1C	TS1D	TS1E	TS1F	TS1G	TS1H	TS1J	TS1K *	TS1L
F2C Mikroküre Formülü	69	62	60	60	60	62	60	60	60	60	60
Compritol® 888 ATO	-	-	-	-	-	38	38	38	24	24	10
Ludipress®	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
Cellactose®	-	-	-	-	-	-	-	2	15	15	29
Mikrokristal Selüloz®	-	38	38	38	38	-	-	-	-	-	-
Flow-Lac® 100	29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Precirol® ATO-5	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Primojel®	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-
Stearik Asit	-	-	-	2	-	-	-	-	1	1	1
Magnezyum Stearat	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-

* TS1K ile TS1J formülasyonları aynı içerikte olup, TS1K formülasyonu TS1J formülasyonundan farklı olarak 80°C'lik etüvde 30 dakika bekletilip 24 saat desikatörde tutulmuştur.

** TS1 formülasyonlarının hiç birinde uygun sertlikte tablet basımı gerçekleştirilememiştir.

Tablo 2.11. TS2 Formülasyonları*.

İÇERİK (%)	TS2A	TS2B	TS2C	TS2D	TS2E	TS2F	TS2G	TS2H	TS2J	TS2K	TS2L
F3C Mikroküre Formülü	100	99	62	60	60	60	60	60	60	60	60
Compritol® 888 ATO	-	-	-	-	-	-	-	38	38	10	10
Ludipress®	-	-	-	-	-	-	-	2	-	29	-
Cellactose®	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	29
Mikrokristal Selüloz®	-	-	38	38	38	38	38	-	-	-	-
Precirol® ATO-5	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
Primojel®	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Stearik Asit	-	1	-	-	-	2	-	-	-	1	1
Magnezyum Stearat	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-

* TS2 formülasyonlarının hiç birinde uygun sertlikte tablet basımı gerçekleştirilememiştir.

TE1 Formülasyonları : Polimer olarak Eudragit RS 100'ün kullanıldığı mikroküre formülasyonlarından F7C kodlu mikroküre formülasyonu ile % 38 oranında Compritol® 888 ATO ve % 2 oranında Cellactose® 80 ve Ludipress® gibi iki farklı direkt tabletleme ajanının kullanıldığı tablet formülasyonlarıdır (Tablo 2.14).

Tablo 2.12. TS3 Formülasyonları.

İçerik	TS3A	TS3B	TS3C
F2C Mikroküre Formülasyonu	429.799 mg	429.799 mg	429.799 mg
Kollidon® SR	71.633 mg	143.267 mg	272.206 mg
Cellactose® 80	214.900 mg	143.267 mg	14.327 mg
Tablet Ağırlığı	716.332 mg	716.332 mg	716.332 mg
% Mikroküre	% 60	% 60	% 60
% Kollidon® SR	% 10	% 20	% 38
% Cellactose® 80	% 30	% 20	% 2

Tablo 2.13. TS4 Formülasyonları.

İçerik	TS4A	TS4B	TS4C
F4C Mikroküre Formülasyonu	442.667 mg	442.667 mg	442.667 mg
Compritol® 888 ATO	73.778 mg	147.555 mg	280.356 mg
Cellactose® 80	221.333 mg	147.555 mg	14.755 mg
Tablet Ağırlığı	737.778 mg	737.778 mg	737.778 mg
% Mikroküre	% 60	% 60	% 60
% Compritol® 888 ATO	% 10	% 20	% 38
% Cellactose® 80	% 30	% 20	% 2

Tablo 2.14. TE1 Formülasyonları.

İçerik	TE1A	TE1B
F7C Mikroküre Formülasyonu	434.574 mg	434.574 mg
Compritol® 888 ATO	275.230 mg	275.230 mg
Ludipress®	14.485 mg	-
Cellactose® 80	-	14.485 mg
Tablet Ağırlığı	724.289 mg	724.289 mg
% Mikroküre	% 60	% 60
% Compritol® 888 ATO	% 38	% 38
% Ludipress®	% 2	-
% Cellactose® 80	-	% 2

2.2.5.4. Mikrokürelerin Tablet Formülasyonlarının Basılması

Tablet formülasyonunu oluşturan tüm maddeler ve mikroküreler tek bir tablet kütlesini oluşturacak şekilde hesaplı miktarlarda hassas olarak tartılarak homojen bir şekilde karıştırılmıştır. Elde edilen tablet kütlesi hidrolik prese yerleştirilen 12 mm çaplı düz zımba takımı yardımıyla 3000 kgf/cm²'lik basınç uygulanarak basılmıştır. Basım için seçilen 3000 kgf/cm²'lik basınç değerinin hidrolik presin manometresinde okunan skala değerine çevrimi Eşitlik 2.1.'de verilmiştir.

$$P_1 = \frac{P_2}{D^2 / d^2} \quad (\text{Eşitlik 2.1.})$$

Bu eşitlikte;

P₁ : Manometrede okunan değeri,

P₂ : Uygulanması istenen veya hesaplanacak basıncı,

D : Kriko kaldırma çapını (4.7 cm),

d : Tablet zımbasının çapını (cm)

ifade etmektedir.

Bu eşitliğe göre skalada okunan basınç değeri Tablo 2.15’de verilmiştir.

Tablo 2.15. Tablet basımında hidrolik preste uygulanan 3000 kgf/cm²’lik basıncın cihazın skalasında okunan değeri ve M Pa cinsinden ifadesi.

Basınç Değeri (kgf/cm ²)	Skala Değeri	M Pa
3000	195	425

2.2.6. Hazırlanan Tabletlerde Yapılan Kontroller

2.2.6.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

Tabletlerin çapı basım için kullanılan zımba takımının çapına bağımlı iken kalınlığı tablet ağırlığı ile orantılıdır fakat çeşitli nedenlerden dolayı basım esnasında değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle basılan tabletler üzerinde çap ve kalınlık kontrolü kumpas kullanılarak yapılmıştır. Çözünme hızı tayininde tabletler 24 saat sonunda çözünme hızı ortamından geri alınabildiğinden çap ve kalınlık kontrolü bir de çözünme hızı deneyi sonunda tekrarlanmış, böylece tabletlerde herhangi bir deformasyonun meydana gelip gelmediği saptanmaya çalışılmıştır.

2.2.6.2. Sertlik Tayini

Tabletlerin sertliği , tabletlerin mekanik dayanıklılığı ile *in vitro* ve *in vivo* ortamlarda dağılma zamanlarına etki eden bir parametre olduğu için 4-8 kg arasında bulunması gereken bir faktördür (Geçgil, 1991, p.: 340-366). Hazırlanan tablet formülasyonlarının sertlik değerleri Strong – cobb cihazı kullanılarak tayin edilmiştir. Bu amaçla cihazın alt ve üst iki tutacağı arasına dik gelecek şekilde yerleştirilen tablete, tabletin çapı boyunca gittikçe artan bir basınç uygulanmış ve tabletin kırıldığı anda cihaza ait manometrenin gösterdiği basınç değeri tabletin sertliğini ifade eden Strong – cobb birimi olarak kaydedilmiştir. Daha sonra bu

değer, 1 Strong – cobb biriminin 0.643 kg'a eşdeğer (Çelebi ve ark., 1994; Gönül ve ark., 2000) olduğu gözönünde bulundurularak kilograma çevrilmiştir.

2.2.6.3. Ağırlık Sapması Tayini

Basılan her bir tabletin içerdiği etkin madde miktarı tablet ağırlığı ile orantılı olduğundan dozaj doğruluğu açısından tabletlerde ağırlık sapması tayin edilir. Bu amaçla her bir tablet formülasyonundan 20'şer tabletin ortalama ağırlıkları saptanmış ve hesaplanan bu ortalama ağırlıktan her bir tabletin ağırlık farkı tayin edilmiştir (Parrott, 1971, p.: 73-106; BP, 2000).

2.2.6.4. Tabletlerde Çözünme Hızı Tayini

2.2.6.4.1. Çözünme Hızı Tayininde Kullanılan Ortamlar

Mikrokürelerden hareketle basılan tabletlerin çözünme hızı tayininde; aynı mikrokürelerin çözünme hızı tayininde olduğu gibi etkin maddenin USP XXIV'de yer alan monografında belirtilen “Diltiazem hidroklorür uzatılmış salım kapsülleri (24 saatte bir kez dozlama yapılan ürünler için)” şeklinde adlandırılmış olan alt monografa yönelik hazırlanmış çözünme hızı yöntemi, şartları ve çözünme hızı ortamları baz alınmıştır. Monografa göre; çözünme hızı tayininin yapıldığı ortamlar, distile su, pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısı ve pH 4.2 asetat tamponu olarak bildirilmiştir (USP XXIV, 2000, p.:573-576). Basılan tüm tablet formülasyonları için çözünme hızı tayininin yapılacağı ortam olarak pH 4.2 asetat tamponu belirlenmiş, 24 saatlik salım profilini yakalayan tablet formülasyonları için ise etkin maddenin monografında belirtilen tüm ortamların yanı sıra ayrıca barsak ortamını taklit eden pH 6.8 fosfat tamponunda da çözünme hızı tayininin yapılmasına karar verilmiştir.

pH 1.2 Enzimsiz Yapay Mide Sıvısı

Hidroklorik asit, derişik 7.0 ml
 Sodyum klorür 2.0 g
 Distile su y.m. 1.0 L

Hazırlanışı : Sodyum klorür distile suyun bir kısmında çözüldükten sonra derişik hidroklorik asit ilave edilmiş ve distile su ile 1.0 L'ye balonda tamamlanmıştır (USP XXIV, 2000, p.: 2231-2232).

pH 4.2 Asetat Tamponu

Çözelti A : Asetik asit 115 ml
 Distile su y.m. 10 L

Çözelti B : Anhidr sodyum asetat 165.4 g
 Distile su y.m. 10 L

Hazırlanışı : 4410 ml Çözelti A, 1590 ml Çözelti B ile karıştırılmış ve oluşan çözeltinin pH'ı gerekirse Çözelti A ya da Çözelti B kullanılarak pH 4.2 ± 0.05'ye ayarlanmıştır (USP XXIV, p.: 575).

pH 6.8 Fosfat Tamponu

I. Potasyum dihidrojen fosfat 6.8 g
 Distile su y.m. 250 ml

II. Sodyum hidroksit 4 g
 Distile su y.m. 500 ml

Hazırlanışı : I. numaralı çözelti hazırlanıp 1 L'lik balona alınmış, üzerine 112 ml II. numaralı çözeltiden ilave edilmiş ve 1L'ye distile su ile tamamlanmıştır (USP XXIV, 2000, p.: 2231-2232).

2.2.6.4.2. Tabletlerin Çözünme Hızı Tayini

Mikrokürelerden hareketle hazırlanan ve 24 saatlik salım profilini yakalayan tüm tablet formülasyonlarına Sotax AT 7 Smart çözünme hızı tayin cihazı kullanılarak etkin maddeye ait ilgili monografa yer alan “Diltiazem hidroklorür uzatılmış salım kapsülleri (24 saatte bir kez dozlama yapılan ürünler için)” şeklinde adlandırılmış olan alt monografa belirtildiği gibi distile suda, pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısında, pH 4.2 asetat tamponunda ve pH 6.8 fosfat tamponunda USP XXIV Metot II’ye göre çözünme hızı tayini yapılmıştır. Bu amaçla tabletler 37 ± 0.5 °C sıcaklıkta 900 ml çözünme hızı ortamı içine bırakılmış, 100 rpm dönü hızında, ilk önce 5, 15, 30 ve 60. dakikalarda, sonra ise her saat başında olmak üzere 12. saate kadar ve son olarak da 24. saatte ilgili ortamdan Whatman No:42 filtre kağıdı içeren filtrelerden geçirilerek 3 ml örnek alınmış, alınan örnek miktarı oranında çözünme hızı ortamına aynı sıcaklıkta taze ortam ilave edilmiştir. Alınan numuneler gerekli oranlarda seyreltilerek etkin maddenin ilgili ortamdaki çözeltisi için belirlenen maksimum absorbands verdiği dalga boyunda absorbandsları okunarak, çözünme hızı ortamındaki etkin madde konsantrasyonu hesaplanmıştır.

2.2.6.4.3. Tabletlerden Etkin Madde Salım Kinetiklerinin İncelenmesi

Mikroküre formülasyonlarından hareketle basılan tabletlerden birim zamanda açığa çıkan etkin madde miktarının belirlenmesi ile etkin maddenin tablet formundan salımının Bölüm 1.4.4.’de yer alan çözünme hızı kinetiklerinden hangi kinetik modele uyduğu SPSS 9.0 paket programı kullanılarak saptanmıştır. Bu amaçla tüm tablet formülasyonlarının çeşitli çözünme hızı ortamlarındaki davranışının belirlenmesine yönelik olarak hesaplanan kinetik parametreler tablolar haline getirilerek incelenmiştir.

2.2.6.4.4. Diltiazem Hidroklorür'ün Mikropellet Kapsül Formundaki Piyasa Preparatının Çözünme Hızı Tayini

Yapılan tüm mikroküre ve tablet formülasyonlarından sonra, referans preparata ait hedef profilimizin belirlenebilmesi amacıyla yurt dışı ilaç piyasasında bulunan 180 mg Diltiazem hidroklorür içeren mikropelletlerin sert jelatin kapsül içinde formüle edildiği piyasa preparatının (Cardizem®CD (NDC 0088-1798-30)) Sotax AT 7 Smart çözünme hızı tayin cihazı ile çözünme hızı tayini yapılmıştır. Bu amaçla çözünme hızı ortamı olarak etkin maddeye ait ilgili monografda yer alan “Diltiazem hidroklorür uzatılmış salım kapsülleri (24 saatte bir kez dozlama yapan ürünler için)” şeklinde adlandırılmış olan alt monografda belirtildiği gibi distile su, pH 1.2 emzimsiz yapay mide sıvısı, pH 4.2 asetat tamponu ve pH 6.8 fosfat tamponu kullanılmış ve sert jelatin kapsüller 37 ± 0.5 °C sıcaklıkta 900 ml çözünme hızı ortamı içine bırakılmıştır. 100 rpm dönü hızında, ilk önce 5, 15, 30 ve 60. dakikalarda, sonra ise her saat başında olmak üzere 13. saate kadar ve son olarak da 24. saatte ilgili ortamdan Whatman No.42 filtre kağıdı içeren filtrelerden geçirilerek 3 ml örnek alınmış, alınan örnek miktarı oranında çözünme hızı ortamına aynı sıcaklıkta taze ortam ilave edilmiştir. Alınan numuneler gerekli oranlarda seyreltilerek etkin maddenin ilgili ortamdaki çözeltisi için belirlenen maksimum absorbans verdiği dalga boyunda absorbansları okunarak, çözünme hızı ortamındaki etkin madde konsantrasyonu hesaplanmıştır.

3. BULGULAR

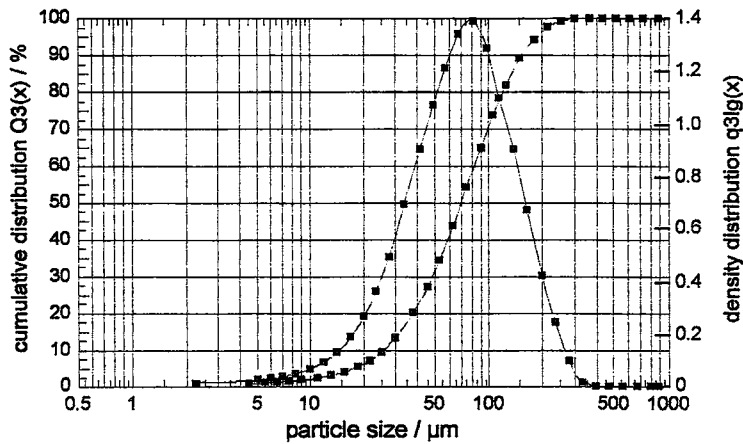
3.1. Etkin Maddenin Özelliklerinin Belirlenmesine Ait Bulgular

3.1.1. Etkin Maddenin Erime Noktası

Bölüm 2.2.1.1’de (Sayfa 57) anlatıldığı şekilde yapılan erime noktası tayini sonucunda model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür yapılan üç paralel deney sonucunda da 210°C ’de dekompoze olarak erimiştir.

3.1.2. Etkin Maddenin Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımı Verileri

Etkin maddenin partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımının saptanmasında lazer kırınım granulometresi kullanılmış ve Bölüm 2.2.1.2’de (Sayfa 57) açıklanan şekilde paralel 3 tayin ile gerçekleştirilmiştir. Etkin maddenin analiz raporu Şekil 3.1’de verilmektedir.



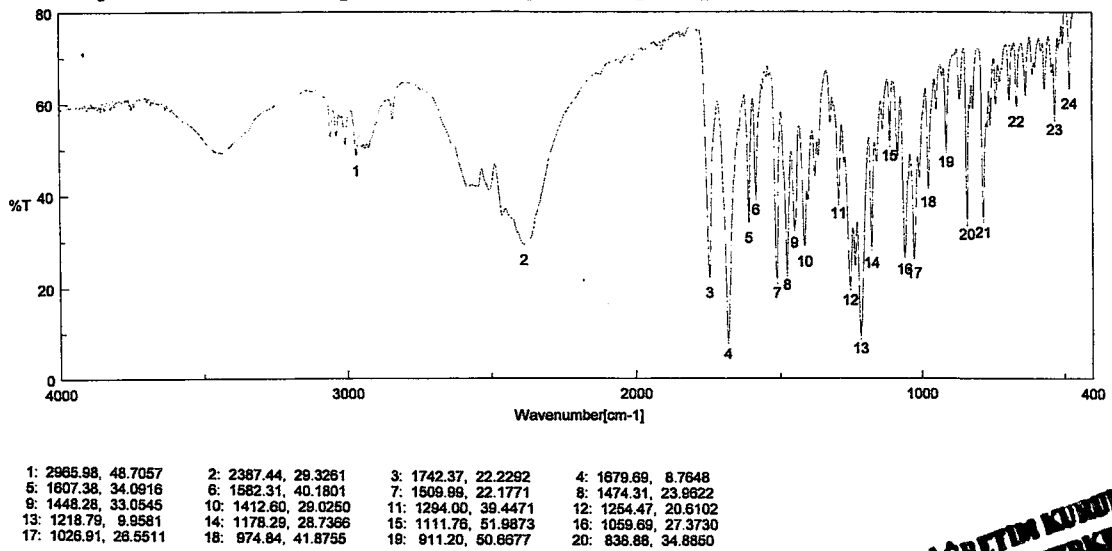
Geometrik Ortalama Çap = $70.46 \mu\text{m}$

Standart Sapma = 1.8867

Şekil 3.1. Etkin maddenin partikül büyüklüğü ve dağılımına ait bulgular.

3.1.3. Etkin Maddenin İnfrared (IR) Spektrumu

Model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'ün IR spektrumu Bölüm 2.2.1.3'de (Sayfa 57) açıklanan şekilde alınmıştır ve Şekil 3.2.'de verilmiştir. Alınan IR spekturumu ile etkin maddenin açık kimyasal formülü (Şekil 1.2, sayfa 46) karşılaştırıldığında, etkin maddenin açık formülde görülen belirleyici kimyasal gruplarını ifade eden absorpsiyon bantlarının elde edilen IR spektrumunda yer aldığı saptanmıştır. Belirleyici kimyasal gruplardan özellikle 1742.37 cm^{-1} 'de ester karbonil (ester CO) gerilimi (spektrumda 3 numaralı pik) ve 1679.69 cm^{-1} 'de amid karbonil (amid CO) gerilimi (spektrumda 4 numaralı pik), etkin maddemizi ifade eden karakteristik sinklet absorpsiyon pikleri olarak tespit edilmiştir. Etkin maddenin açık kimyasal formülünde görülen amid karbonilinde yer alan serbest haldeki oksijenin sahip olduğu serbest elektronlarından dolayı herhangi bir hidrojen atomu ile bağ oluşturmamış olduğu elde edilen IR spektrumundan belirlenmiş ve bu durumun model etkin maddenin bulunduğu ortamda nem çekmediğinin bir göstergesi olduğu anlaşılmıştır. Yapılan literatür incelemelerinin sonucunda da etkin maddeye ait IR spektrumunda etkin maddenin belirleyici kimyasal gruplarını ifade eden absorpsiyon bantlarının 1743 cm^{-1} 'de ester karbonil (ester CO), 1679 cm^{-1} 'de amid karbonil (amid CO) absorpsiyon bantları olduğu belirlenmiştir (Schwartz ve ark., 1992). Bu şekilde etkin maddenin elde edilen IR spektrumunun, model etkin maddeye ait referans IR spektrumu ile aynı olduğu saptanmıştır.

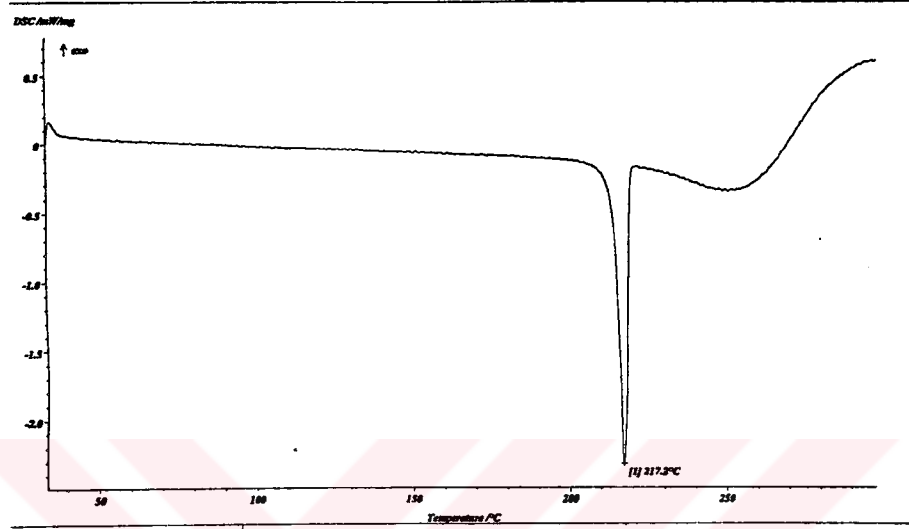


Şekil 3.2. Diltiazem hidroklorür'ün IR spekturumu.

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
BİRDÜNYANTASYON MERKEZİ**

3.1.4. Etkin Maddenin DSC Termogramı

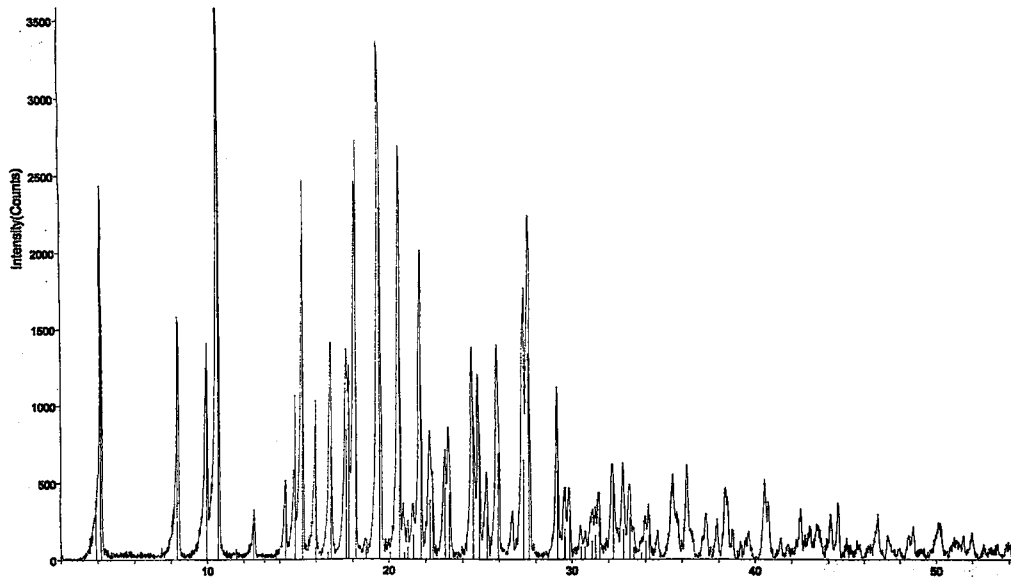
Model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'ün termal davranışını tanımlamak amacıyla Bölüm 2.2.1.4'de (Sayfa 58) açıklanan şekilde yapılan DSC analizi sonucunda elde edilen termogramı Şekil 3.3'de görülmektedir.



Şekil 3.3. Diltiazem hidroklorür'ün DSC termogramı.

3.1.5. Etkin Maddenin X-Işını Kırınım Deseni

Model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'ün Bölüm 2.2.1.5.'de (Sayfa 58) belirtilen şekilde çalışılarak elde edilen X-ışını kırınım deseni Şekil 3.4.'de görülmektedir.



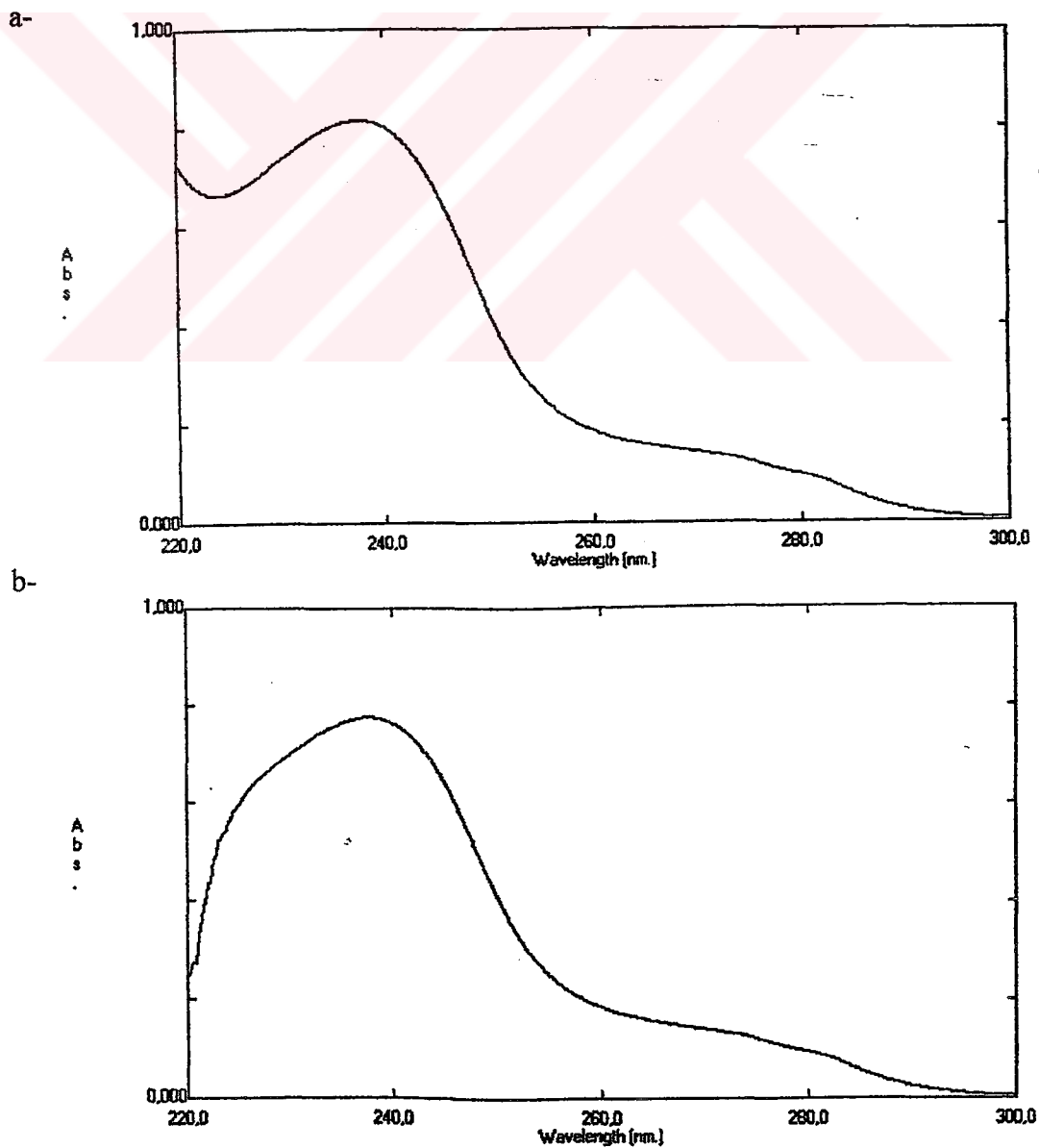
Şekil 3.4. Diltiazem hidroklorür'ün X-ışını kırınım deseni.

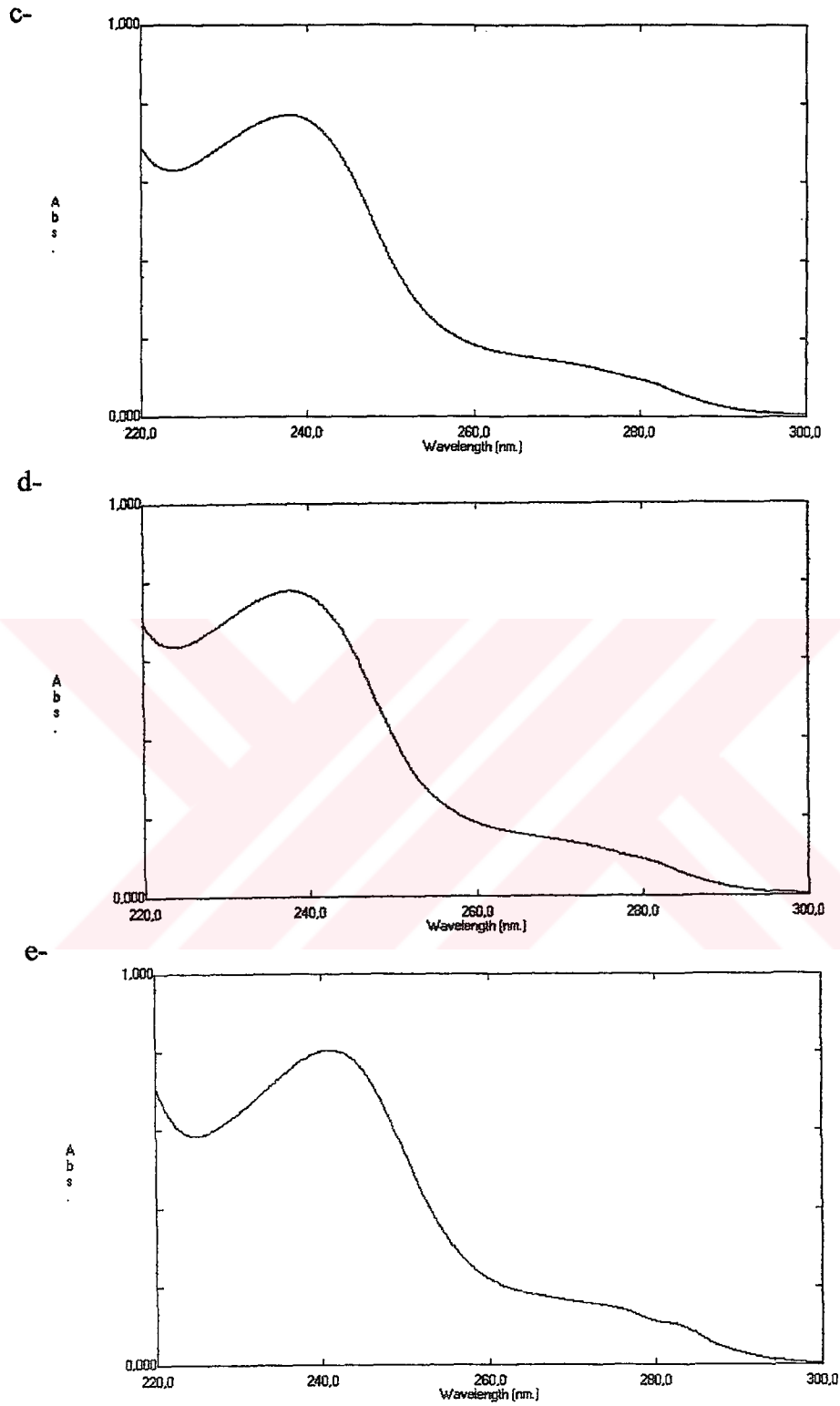
3.1.6. Etkin Maddenin Ultraviole (UV) Spektrumu

Model etkin maddenin pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısı, pH 4.2 asetat tamponu, pH 6.8 fosfat tamponu, distile su ve metanolde alınan UV spektrumları Şekil 3.5’de gösterilmiştir. Yapılan analiz sonucu etkin maddenin ilgili ortamlarda maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyları (λ_{max}) ise Tablo 3.1’de verilmiştir.

Tablo 3.1. Diltiazem hidroklorür’ün metanol, distile su ve farklı pH ortamları içinde maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyları (λ_{max}).

Ortam	pH 1.2	pH 4.2	pH 6.8	Distile su	Metanol
λ_{max}	236.0 nm	236.0 nm	236.0 nm	236.0 nm	239.0 nm



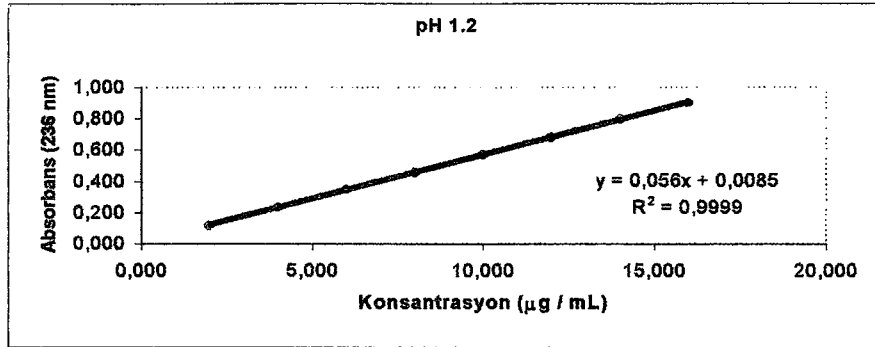


Şekil 3.5. Diltiazem hidroklorür'ün a- pH 1.2
 b- pH 4.2
 c- pH 6.8
 d- Distile su
 e- Metanol, ortamlarındaki UV Spektrumları.

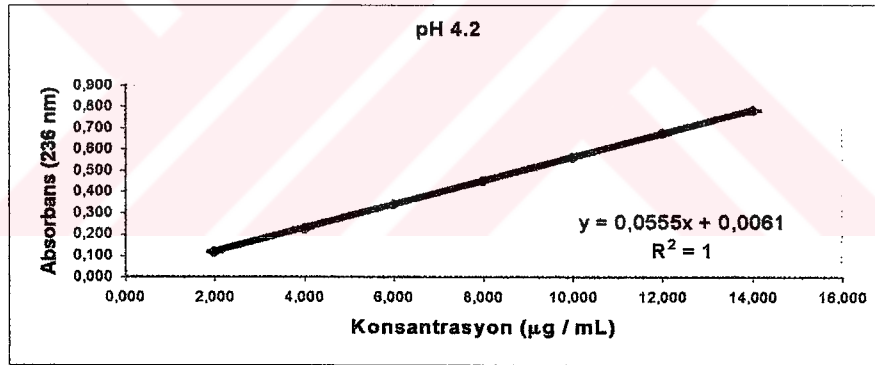
3.1.7. Etkin Maddenin Standart Doğrularına Ait Bulgular

Model etkin maddenin Bölüm 2.2.1.7’de (Sayfa 59) anlatıldığı şekilde yapılan çalışmalardan sonra Instat paket programı kullanılarak elde edilen kalibrasyon verileri Tablo 3.2’de, etkin maddenin ilgili ortamlardaki standart doğruları ise Şekil 3.6’da verilmektedir.

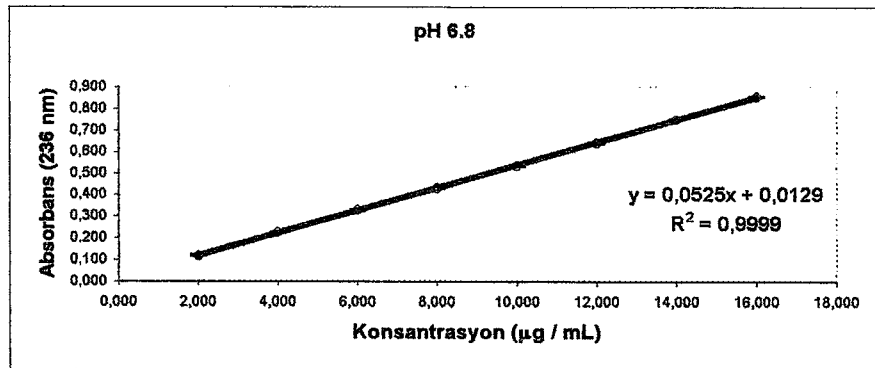
a-



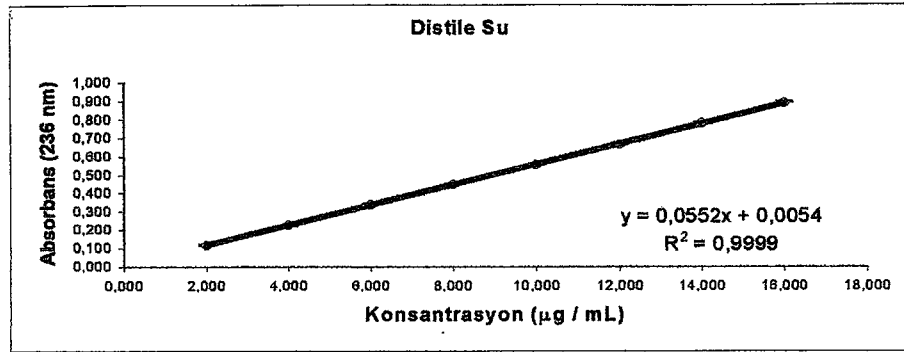
b-



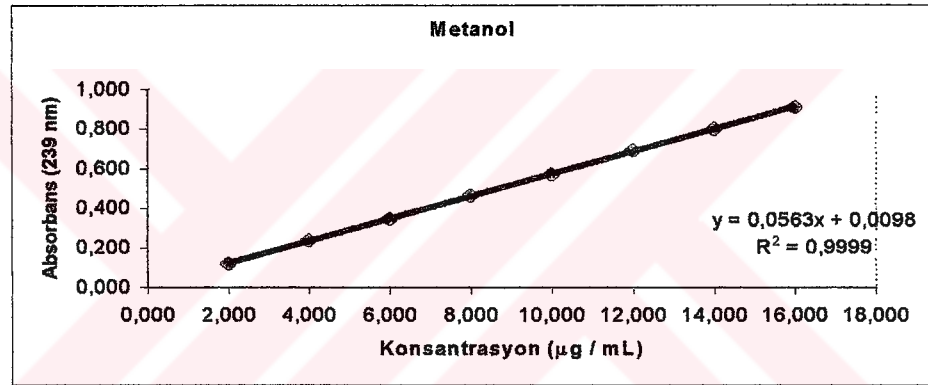
c-



d-



e-



Şekil 3.6. Diltiazem hidroklorür'ün a- pH 1.2

b- pH 4.2

c- pH 6.8

d- Distile su

e- Metanol, ortamlarındaki kalibrasyon doğruları

Tablo 3.2. Etkin maddenin farklı ortamlarda elde edilen kalibrasyon verileri.

Ortam	Eğim $\pm$ GS (m)	Kesişim $\pm$ GS (n)	r*	r²**
pH 1.2	0.0560 $\pm$ 0.001	0.0085 $\pm$ 0.006	0.9999	0.9999
pH 4.2	0.0555 $\pm$ 0.001	0.0061 $\pm$ 0.003	1.0000	1.0000
pH 6.8	0.0525 $\pm$ 0.001	0.0129 $\pm$ 0.005	1.0000	0.9999
Distile su	0.0552 $\pm$ 0.001	0.0054 $\pm$ 0.004	1.0000	0.9999
Metanol	0.0563 $\pm$ 0.001	0.0098 $\pm$ 0.005	1.0000	0.9999

* Korelasyon katsayısı

** Determinasyon katsayısı

3.1.8. Etkin Madde ve Farklı Polimerlerin Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizine İlişkin Bulgular

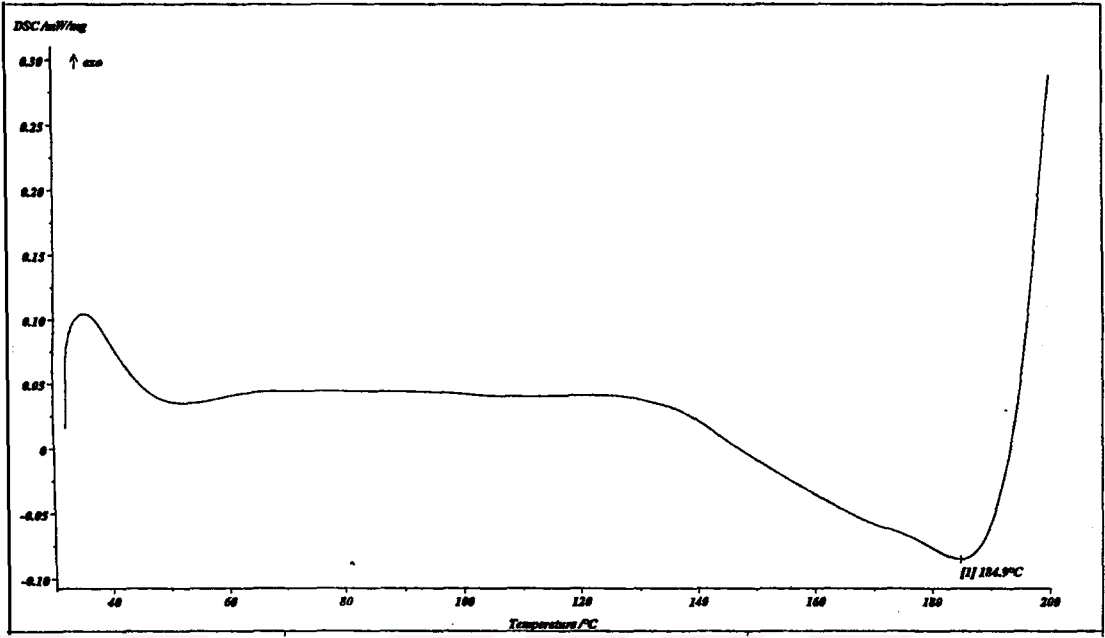
3.1.8.1. Etkin Madde ve Etilselüloz'un Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizine İlişkin Bulgular

Etkin madde ile etilselüloz'un 1/1 oranındaki fiziksel karışımlarının ve etilselüloz'un Bölüm 2.2.1.8.1.'de (Sayfa 59) anlatıldığı şekilde alınan DSC termogramları Şekil 3.7'de verilmektedir.

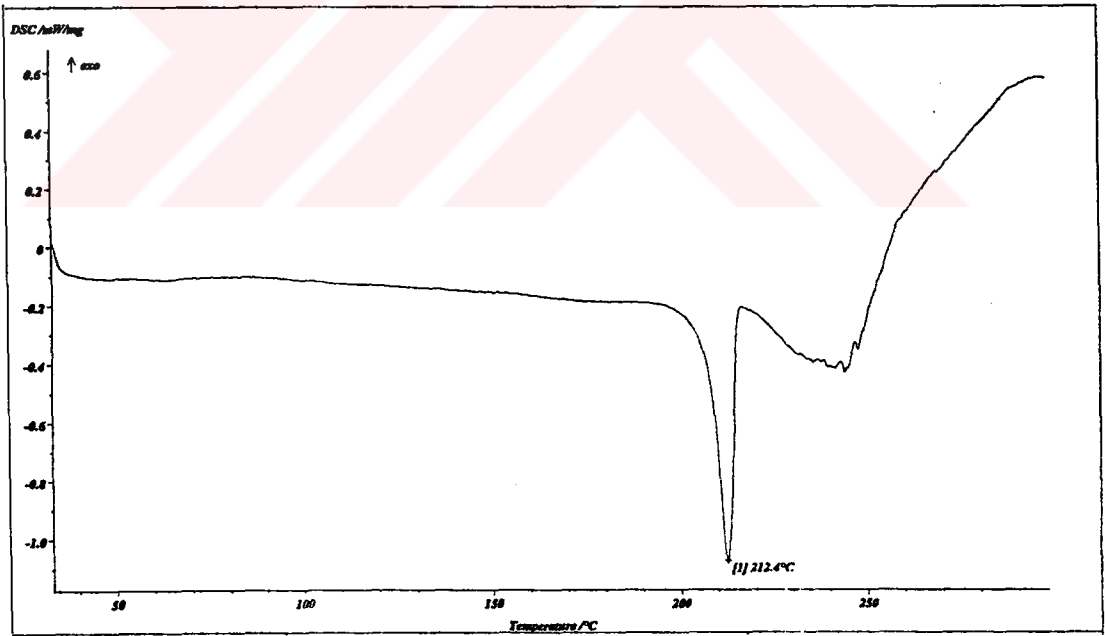
3.1.8.2. Etkin Madde ve Eudragit RS 100'ün Fiziksel Karışımlarının Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) ile Analizine İlişkin Bulgular

Eudragit RS 100 ile etkin madde ve Eudragit RS 100'ün 1/1 oranındaki fiziksel karışımının Bölüm 2.2.1.8.2'de (Sayfa 60) belirtilen şekilde alınan DSC termogramları Şekil 3.8'de gösterilmektedir.

a-

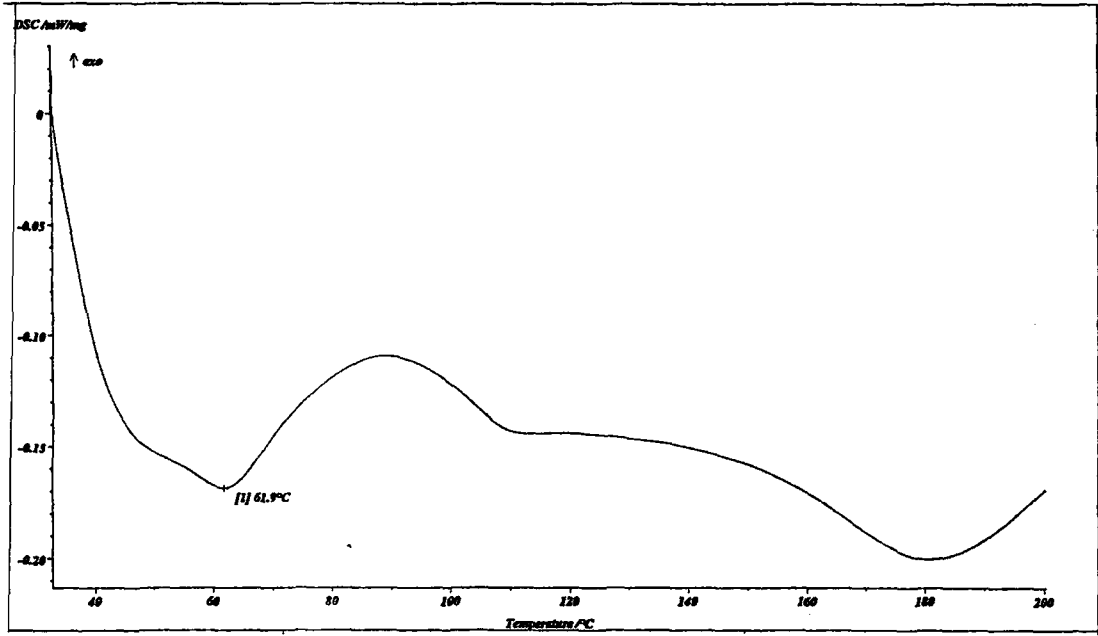


b-

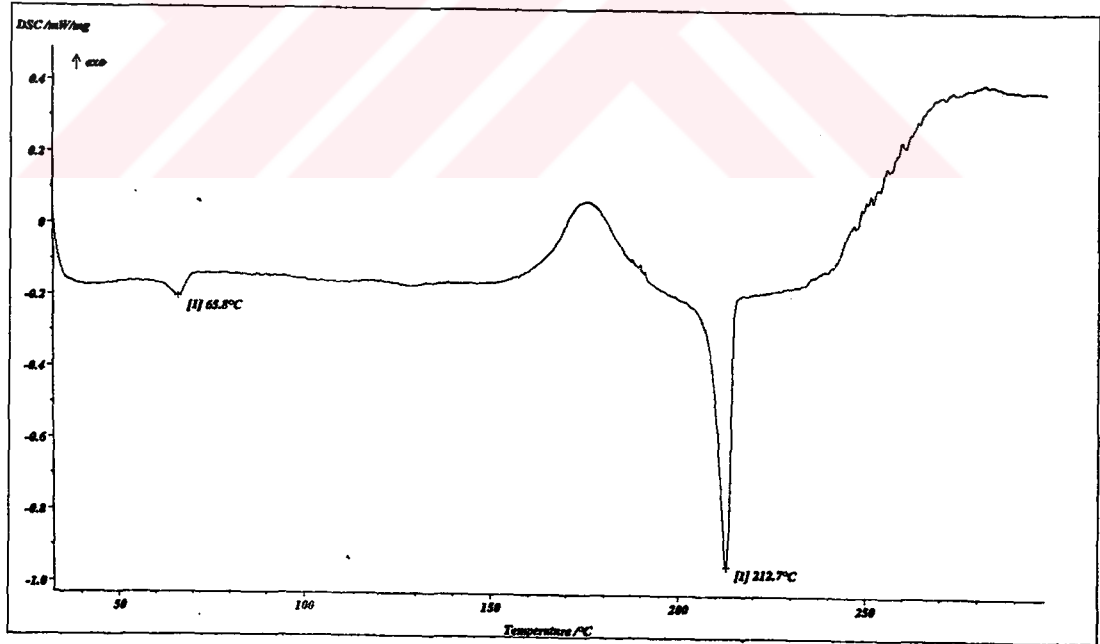


Şekil 3.7. a- Etilselüloz'un DSC termogramı
b- Etkin madde ile etilselülozun 1/1 oranındaki fiziksel karışımına ait DSC termogramı

a-



b-



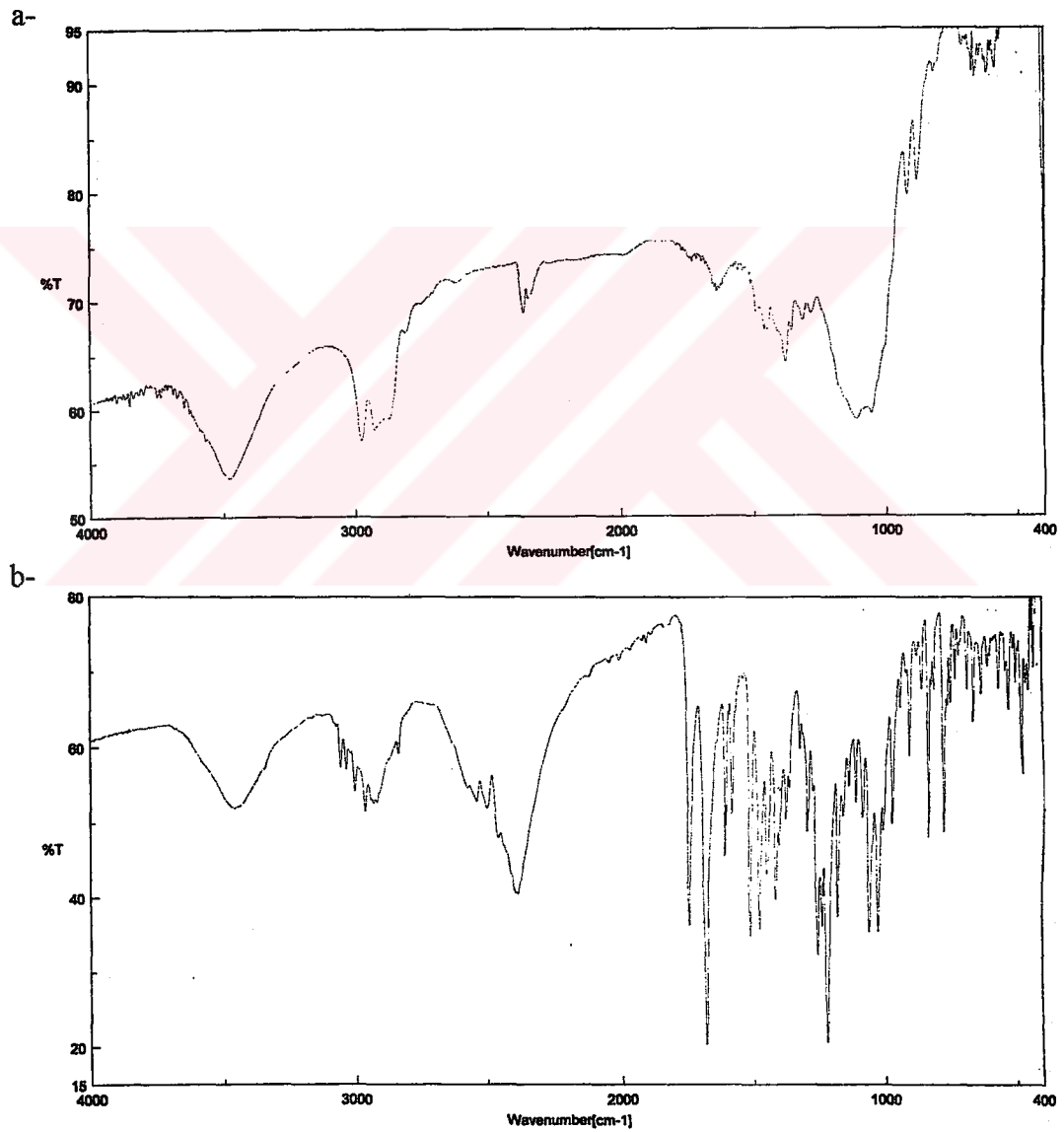
Şekil 3.8. a- Eudragit RS 100'ün DSC termogramı

b- Etkin madde ile Eudragit RS 100'ün 1/1 oranındaki fiziksel karışımına ait DSC termogramı

3.1.9. Etkin Madde ve Farklı Polimerlerin Infrared (IR) Spektrumları

3.1.9.1. Etkin Madde ve Etilselüloz'un Fiziksel Karışımlarının Infrared (IR) Spektrumları

Model etkin madde ile Etil selüloz polimerinin 1/1 oranındaki fiziksel karışımının ve etilselüloz'un Bölüm 2.2.1.9.1'de (Sayfa 60) belirtilen şekilde alınan IR spektrumları Şekil 3.9.'da verilmektedir.

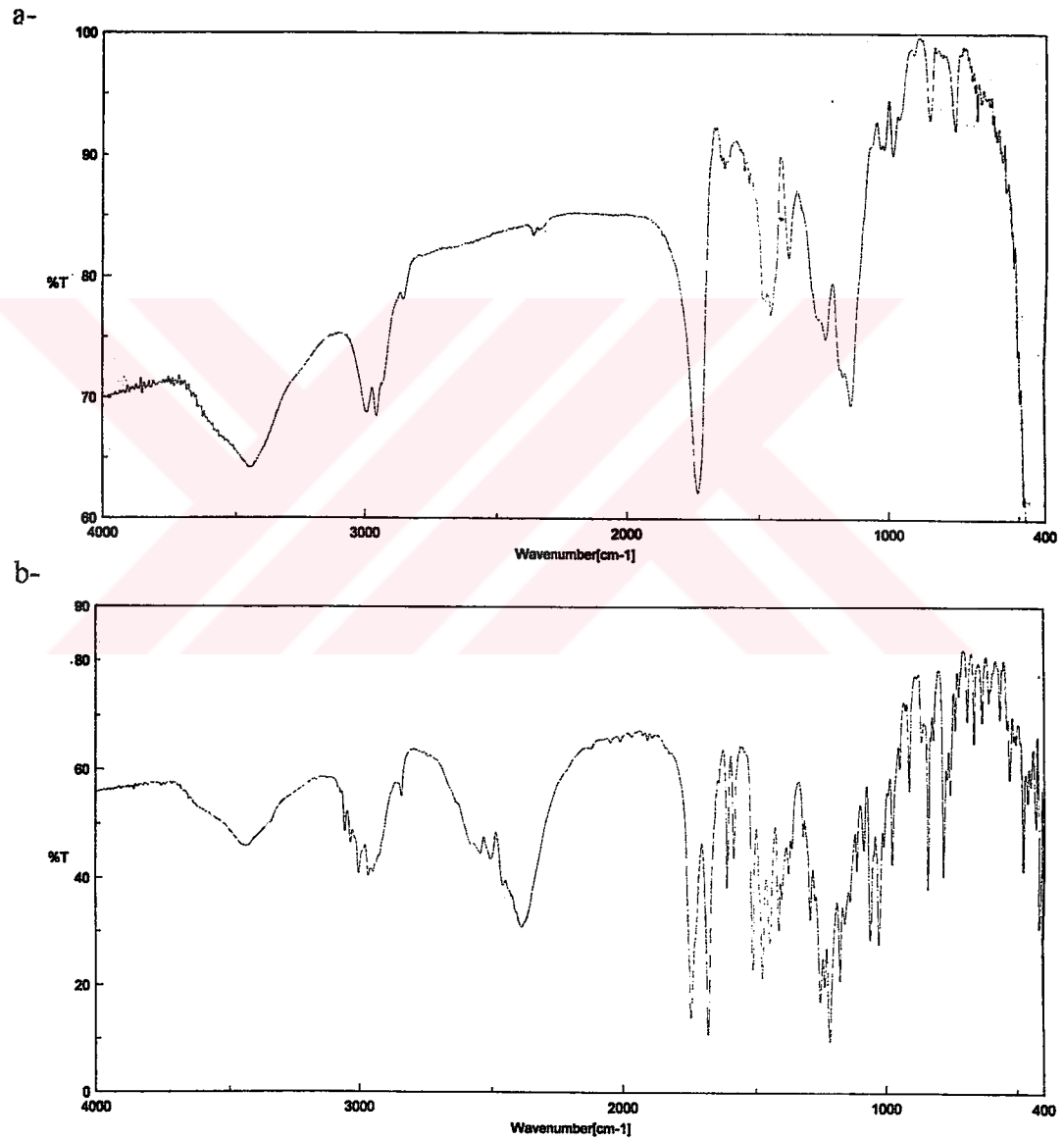


Şekil 3.9. a- Etilselüloz'un IR spekturumu

b- Etkin madde ile etilselülozun 1/1 oranındaki fiziksel karışımına ait IR spekturumu

3.1.9.2. Etkin Madde ve Eudragit RS 100'ün Fiziksel Karışımlarının Infrared (IR) Spektrumları

Model etkin madde ile Eudragit RS 100'ün 1/1 oranındaki fiziksel karışımı ile Eudragit RS 100'ün Bölüm 2.2.1.9.2'de (Sayfa 60) belirtilen şekilde alınan IR spektrumları Şekil 3.10.'da gösterilmektedir.



Şekil 3.10. a- Eudragit RS 100'ün IR spektrumu
b- Etkin madde ile Eudragit RS 100'ün 1/1 oranındaki fiziksel karışımına ait IR spektrumu

3.1.10. Seçilen Analitik Yöntemin Validasyonuna İlişkin Bulgular

3.1.10.1. Seçicilik

Bölüm 2.2.1.10.1’de (Sayfa 62) de belirtilen şekilde formülasyonda yer alan tüm yardımcı maddelerin hem formülasyonda kullanılan miktarları üzerinden ayrı ayrı çözeltileri hem de etkin madde içermeyen mikroküre formülasyonları hazırlanmış ve 200-400 nm dalga boyları arasında UV spektrumları alınarak etkin maddeye ait spektrumla karşılaştırma yapılmıştır. Kullanılan yardımcı maddelerden hiçbiri bu aralıkta belirgin bir pik vermemiş, böylece çalışmalarımızda kullanılacak analitik yöntemin model etkin maddemize özgü olduğu belirlenmiştir.

3.1.10.2. Doğrusallık ve Aralığı

Bölüm 2.2.1.10.2’de (Sayfa 63) belirtilen şekilde doğrusallık ve aralığının tayinine yönelik, Instat paket programı kullanılarak farklı ortamlar için hesaplanan veriler Tablo 3.3’de; lineer regresyon grafikleri ise Şekil 3.11’de verilmektedir.

3.1.10.3. Doğruluk

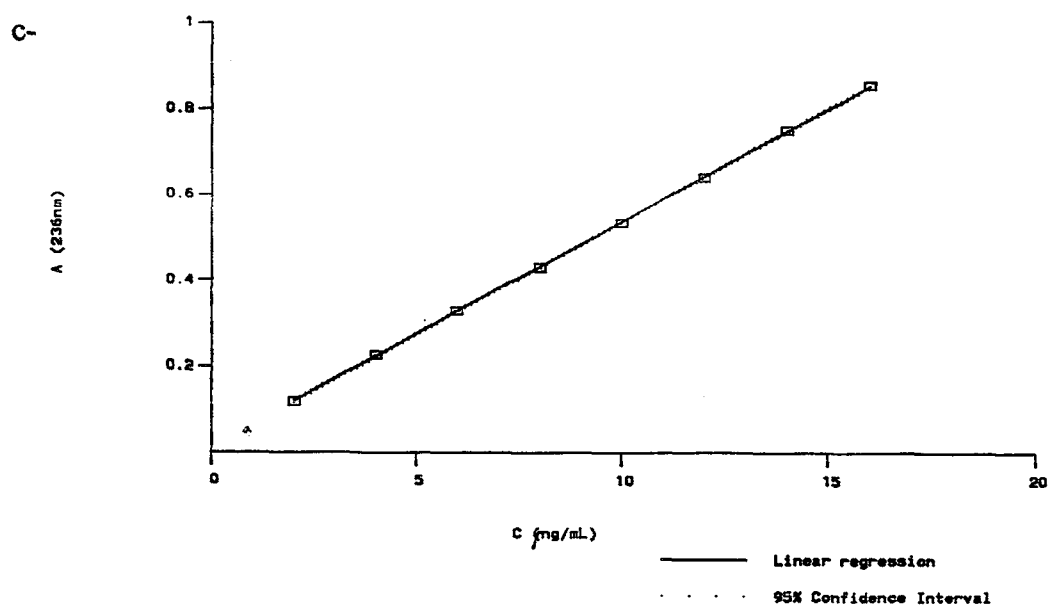
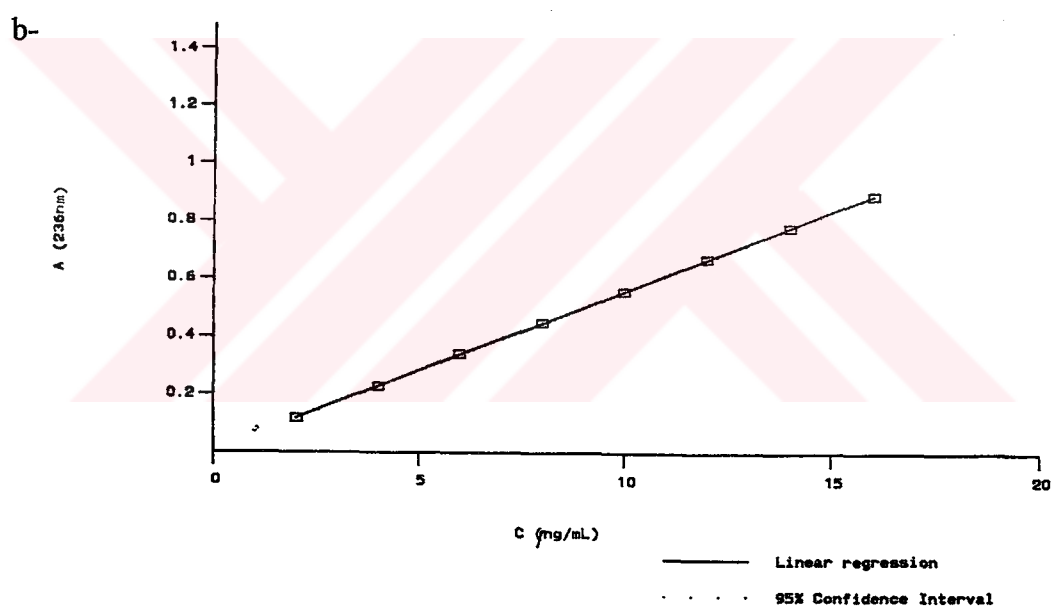
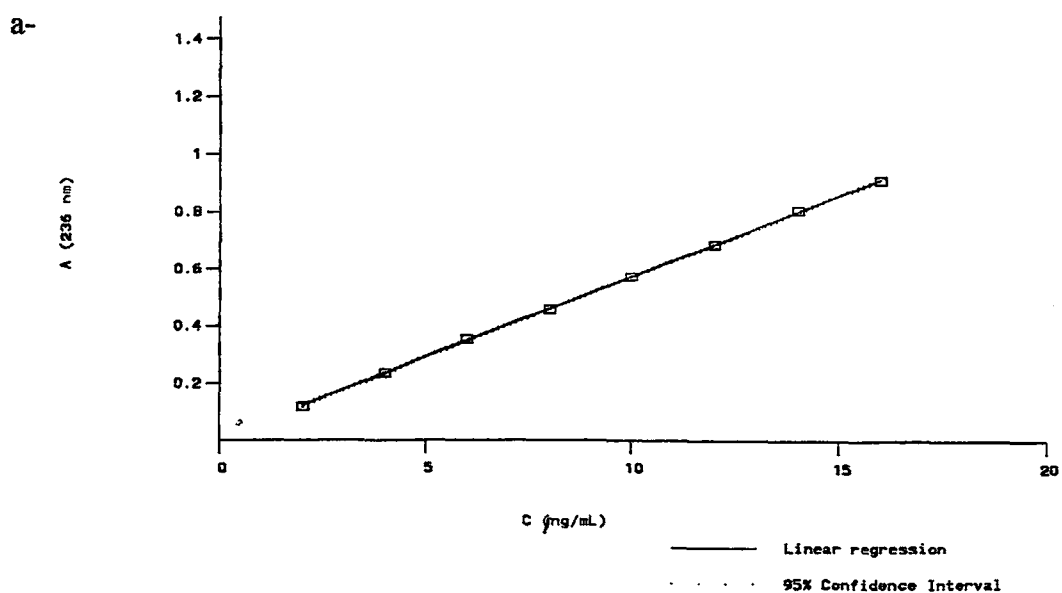
Doğruluğun saptanması için Bölüm 2.2.1.10.3’de (Sayfa 63) belirtilen şekilde çalışmamız boyunca kullanacağımız her ortam için hesaplanan % geri elde değerleri ve bu değerlerin ortalaması, standart sapması ve % bağıl standart sapması Tablo 3.4’de gösterilmektedir.

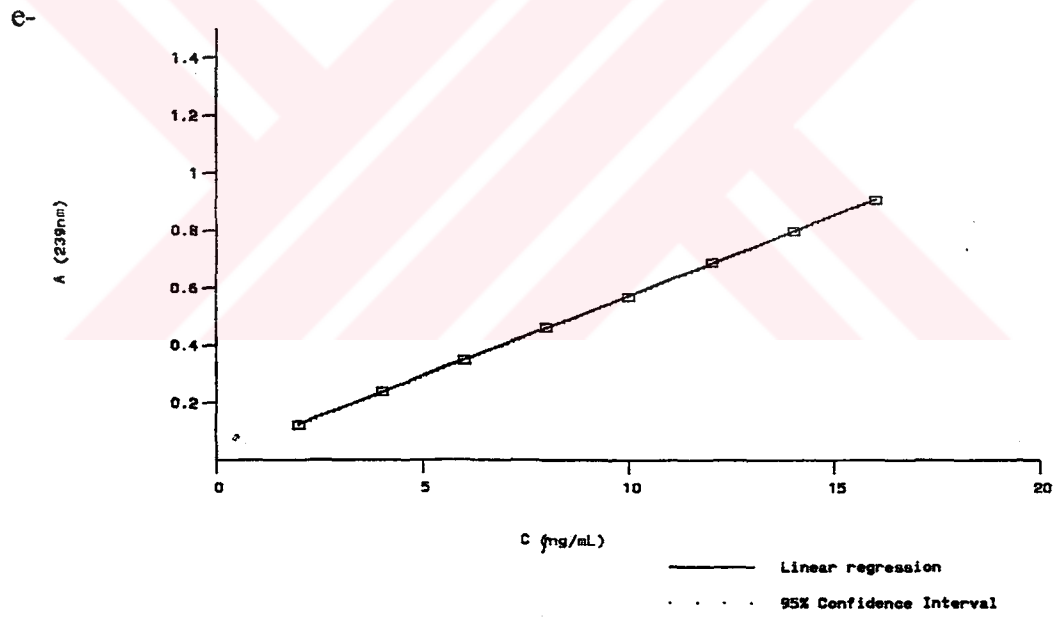
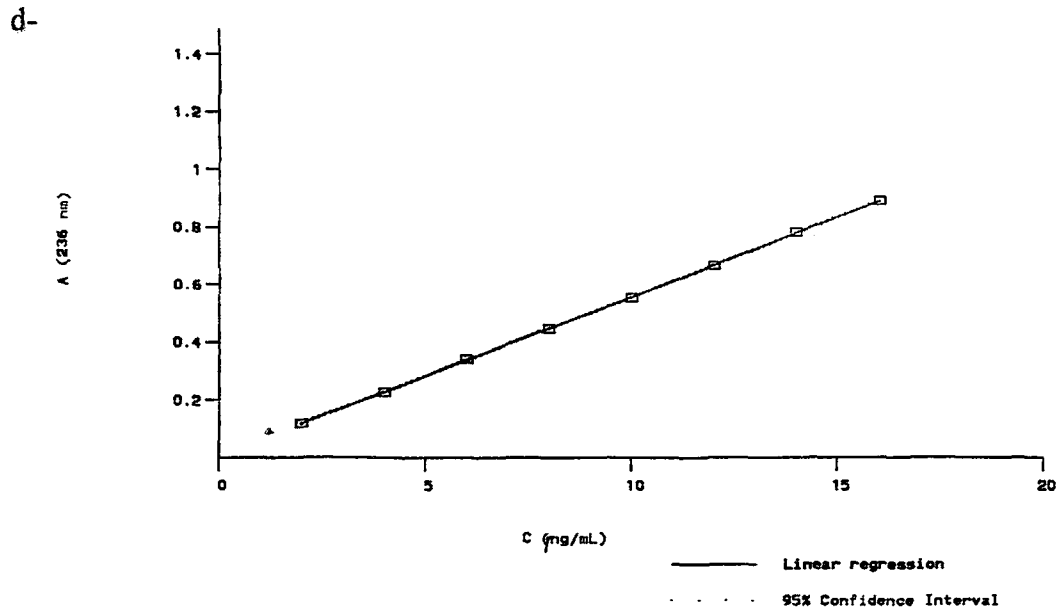
Tablo 3.3. Doğrusallık ve aralığın saptanmasında farklı ortamlara ait veriler.

Ortam	Eğim (m)	Eğimin Güven Sınırları (% 95)		Kesişim (n)	Kesişimin Güven Sınırları (% 95)		r^{2*}	Sy.x**	Lineer Regresyon Kareler Toplamı	Artık Kareler Toplamı	Ortalamanın Artık Kareler Toplamı
		Alt Sınır	Üst Sınır		Alt Sınır	Üst Sınır					
pH 1.2	0.0560	0.05540	0.05663	0.0085	0.00225	0.01468	0.9999	0.003261	0.5272	6.38×10^{-5}	1.06×10^{-5}
pH 4.2	0.0555	0.05525	0.05577	0.0061	0.00351	0.00878	1.0000	0.001383	0.5177	1.14×10^{-5}	1.91×10^{-6}
pH 6.8	0.0525	0.05201	0.05297	0.0129	0.00807	0.01778	0.9999	0.002545	0.4629	3.88×10^{-5}	6.47×10^{-6}
Distile su	0.0552	0.05479	0.05565	0.0054	0.00101	0.00977	0.9999	0.002299	0.5123	3.17×10^{-5}	5.28×10^{-6}
Metanol	0.0563	0.05579	0.05671	0.0098	0.00511	0.01439	0.9999	0.002432	0.5316	3.55×10^{-5}	5.917×10^{-6}

REYTES DETERMINASYON KATSAYISI
 REYTES REGRESYON DOĞRUSUNDAN OLAN SAPMALAR AIT STANDART HATA

REYTES DETERMINASYON KATSAYISI
 REYTES REGRESYON DOĞRUSUNDAN OLAN SAPMALAR AIT STANDART HATA





Şekil 3.11. Doğrusallık ve aralığının saptanmasında farklı ortamlara ait lineer regresyon grafikleri a- pH 1.2

b- pH 4.2

c- pH 6.8

d- Distile su

e- Metanol

Tablo 3.4. Doğruluk saptanmasında farklı ortamlara ait veriler.

	ORTAM				
	pH 1.2	pH 4.2	pH 6.8	Distile su	Metanol
% Geri Elde	96.90	99.00	100.10	101.10	97.85
	100.68	99.50	101.48	99.45	100.90
	101.33	100.57	100.03	100.72	99.53
	99.44	100.43	99.55	100.00	100.40
	100.27	99.98	99.45	99.57	99.50
	99.78	100.13	99.54	99.58	100.38
	100.45	99.86	100.28	100.36	99.87
	99.72	99.99	100.25	100.16	99.71
Ortalama % Geri Elde	99.82	99.93	100.09	100.12	99.77
Standart Sapma	1.3256	0.5015	0.6548	0.5900	0.9162
% Bağlı Standart Sapma	1.3274	0.5019	0.6542	0.5893	0.9183

3.1.10.4. Kesinlik, Tekrarlanabilirlik ve Tekrar Elde Edilebilirlik

Bölüm 2.2.1.10.4'de (Sayfa 64) belirtilen şekilde çalışmamız boyunca kullanılacak her ortam için tekrarlanabilirlik ve tekrar elde edilebilirlik tespit edilmiştir. Tekrarlanabilirlik için hesaplanan veriler Tablo 3.5'de; tekrar elde edilebilirlik için elde edilen veriler Tablo 3.6.'da verilmektedir. Tekrar elde edilebilirliğin değerlendirilmesinde farklı zamanlarda tekrarlanan analizin istatistiksel açıdan yorumlanabilmesi için elde edilen verilere ortalamalar arası farkın önemlilik testi (paired t testi) uygulanmış ve iki farklı günde gerçekleştirilen ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Tablo 3.5. Tekrarlanabilirlik tespiti için farklı ortamlara ait veriler.

	ORTAM				
	pH 1.2	pH 4.2	pH 6.8	Distile su	Metanol
Ortalama Konsantrasyon*	0.007982	0.008067	0.008021	0.008115	0.008162
Standart Sapma	0.0000150	0.0000135	0.0000240	0.0000152	0.0000147
% Bağlı Standart Sapma	0.1879	0.1673	0.2992	0.1873	0.1801

* Ortalama konsantrasyon olarak ifade edilen, okunan absorbens değerlerine karşılık hesaplanan pratik konsantrasyon değerlerinin ortalamasıdır (mg / ml).

3.2. Mikroküre Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

3.2.1. Mikrokürelerde Ürün Verimine Ait Bulgular

Elde edilen mikroküre formülasyonlarında yapılan kontrollerin başında gelen ve Bölüm 2.2.3.1’de (Sayfa 73) belirtilen şekilde yapılmış olan % ürün verimine ait veriler Tablo 3.7.’de gösterilmiştir.

3.2.2. Mikrokürelerde İşlem Etkinliğine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.3.2’de (Sayfa 74) belirtilen şekilde işlem etkinliğinin saptanması amacıyla yapılan işlemler ve hesaplamalar sonucu elde edilen veriler ile bu verilerin SPSS 9.0 paket programı kullanılarak saptanmış güven sınırı değerleri Tablo 3.8’de verilmiştir.

Tablo 3.6. Tekrar elde edilebilirlik tespiti için farklı ortamlara ait veriler.

ORTAM													
	pH 1.2		pH 4.2		pH 6.8		Distile su			Metanol			
	I. Gün	II. Gün	I. Gün	II. Gün	I. Gün	II. Gün	I. Gün	II. Gün	I. Gün	II. Gün			
Ortalama *	0.00403	0.00404	0.00397	0.00398	0.00406	0.00406	0.00397	0.00396	0.00402	0.00403			
Konsantrasyon	0.000005	0.000004	0.000015	0.000016	0.000005	0.000011	0.000011	0.000008	0.000012	0.000010			
Standart Sapma	0.1281	0.1011	0.3902	0.4121	0.1272	0.2709	0.2771	0.2020	0.2985	0.2481			
% Bağıl Standart Sapma	± 0.00005	± 0.00004	± 0.00002	± 0.00002	± 0.00005	± 0.00001	± 0.00001	± 0.00001	± 0.00001	± 0.00001			
% 95 Güven Aralığı	2.571	2.571	2.571	2.571	2.571	2.571	2.571	2.571	2.571	2.571			
t %95 (tablo değeri)	4.032	4.032	4.032	4.032	4.032	4.032	4.032	4.032	4.032	4.032			
Hesaplanan t değeri	2.236	0.415	0.415	0.791	0.791	1.581	1.581	1.581	1.581	1.581			

* Ortalama konsantrasyon değerinin birimi mg / ml'dir.

Tablo 3.7. Elde Edilen Mikroküre Formülasyonlarına Ait % Ürün Verimi

Formülasyon Kodu	Elde Edilen Total Mikroküre Miktarı (gram) (A)	Formülasyondaki Total Katı Madde Miktarı (gram) (B)	% Ürün Verimi (A / B x 100)
F1A*	-	-	-
F1B	12.79	14.08	90.84
F1C	9.64	10.48	91.98
F1D	8.07	8.68	92.97
F1E	7.56	8.08	93.56
F1F	7.35	7.78	94.47
F2A*	-	-	-
F2B	12.93	13.36	96.78
F2C	8.92	9.76	91.39
F2D	7.27	7.96	91.33
F2E	6.92	7.36	94.02
F2F	6.65	7.06	94.19
F3A*	-	-	-
F3B	12.55	13.00	96.54
F3C	8.77	9.40	93.29
F3D	7.26	7.60	95.53
F3E	6.74	7.00	96.28
F3F	6.38	6.70	95.23
F4A*	-	-	-
F4B*	-	-	-
F4C	8.47	9.36	90.49
F4D	6.81	7.56	90.08
F4E	6.20	6.96	89.08
F4F	6.01	6.66	90.24
F5*	-	-	-
F6*	-	-	-
F7A	-	-	-
F7B	11.15	11.70	95.29
F7C	7.62	8.10	94.07
F7D	5.78	6.30	91.75
F7E	5.15	5.70	90.35
F7F	4.87	5.40	90.19

* Mikroküre elde edilememiştir.

Tablo 3.8. Elde Edilen Mikroküre Formülasyonlarına Ait % İşlem Etkinliği (n=3).

Formülasyon Kodu	% İşlem Etkinliği	Güven Sınırları (% 95)	
		Alt Sınır	Üst Sınır
F1A*	-	-	-
F1B	70.89	69.82	71.95
F1C	69.13	68.21	70.04
F1D	70.27	69.79	70.74
F1E	70.85	70.27	71.42
F1F	71.88	71.01	72.75
F2A*	-	-	-
F2B	71.72	70.99	72.44
F2C	83.95	83.33	84.57
F2D	73.64	72.89	74.38
F2E	75.65	73.78	77.51
F2F	73.37	72.72	74.02
F3A*	-	-	-
F3B	72.75	72.13	73.37
F3C	84.21	83.44	84.98
F3D	73.99	73.32	74.66
F3E	77.19	76.24	78.13
F3F	73.73	73.06	74.40
F4A*	-	-	-
F4B*	-	-	-
F4C	99.55	98.73	100.36
F4D	95.00	94.35	95.65
F4E	86.83	86.21	87.45
F4F	81.70	80.56	82.84
F5*	-	-	-
F6*	-	-	-
F7A	-	-	-
F7B	91.33	90.82	91.84
F7C	93.29	92.25	94.33
F7D	94.90	94.38	95.42
F7E	98.88	98.53	99.22
F7F	96.72	96.09	97.36

* Mikroküre elde edilememiştir.

3.2.3. Mikrokürelerde Partikül Büyüklüğü ve Büyüklük Dağılımına Ait Bulgular

Hazırlanan mikroküre formülasyonlarının hepsi için partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı analizi Bölüm 2.2.3.3’de (Sayfa 74) belirtilen şekilde yapılmıştır. Her bir formülasyondan hazırlanan örnek ile yapılan ölçüm üç kez tekrarlanmıştır. Sonuçlar, çizilen grafiklerde % hacim dağılımı olarak görülmektedir. Her bir mikroküre formülasyonu için elde edilen geometrik ortalama çap ve standart sapma değerleri özetlenerek Tablo 3.9’da verilmiştir. Analiz grafikleri ise üçerli gruplar halinde Şekil 3.12 - 3.19’da gösterilmiştir.

3.2.4. Mikrokürelerin Şekil ve Yüzey Morfolojilerine Ait Bulgular

Mikrokürelerin şekil ve yüzey morfolojilerinin belirlenmesi amacıyla Bölüm 2.2.3.4’de (Sayfa 75) belirtilen şekilde yapılan SEM analizi sonucunda elde edilen mikroküre formülasyonlarına ait mikrograflar Resim 3.1 - 3.5’de verilmektedir.

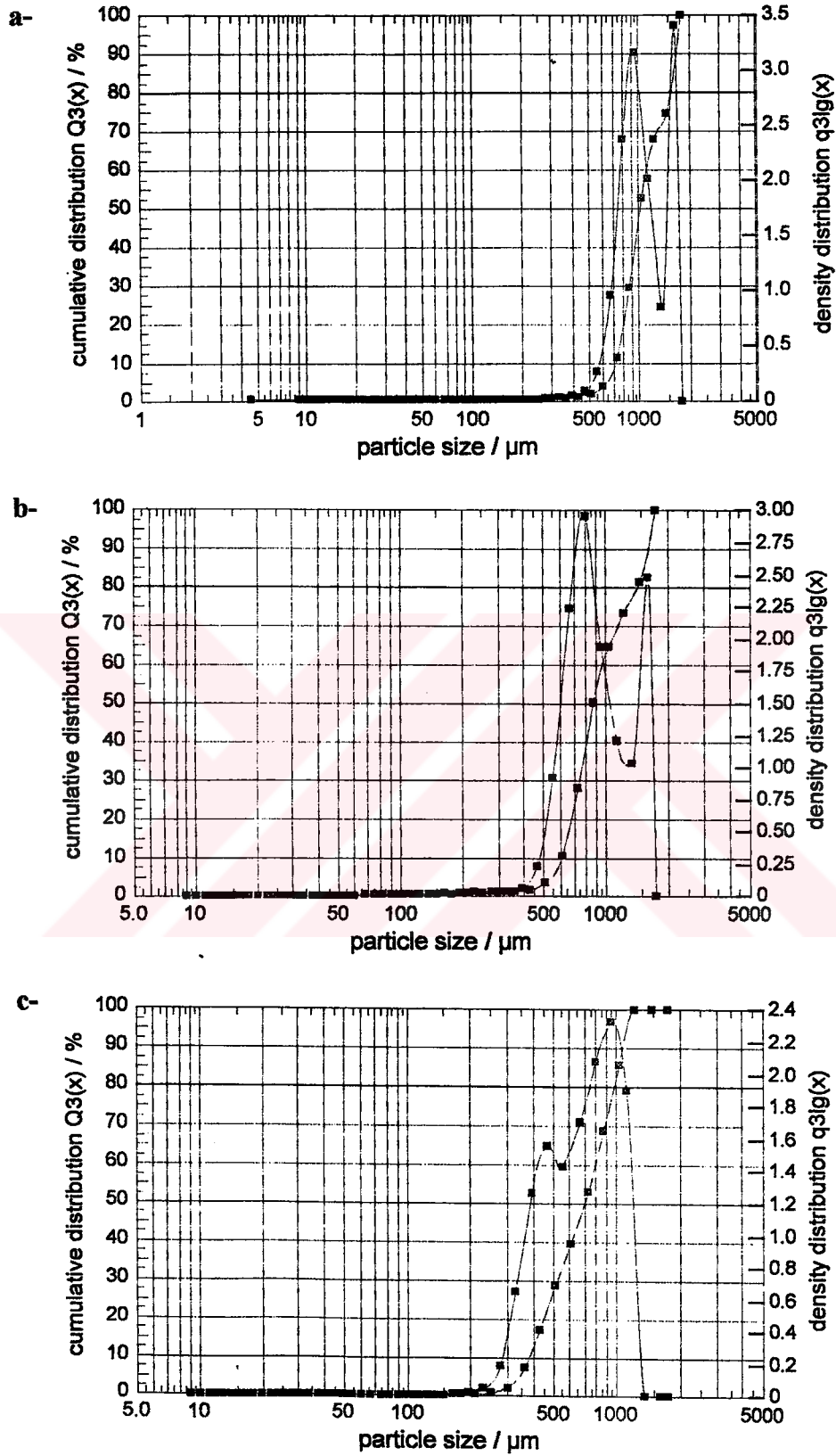
3.2.5. X-Işını Toz Difraktometre Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.3.5’de (Sayfa 75) belirtilen şekilde ve koşullarda gerçekleştirilen analizle Etilselüloz ve Eudragit RS 100 polimerleri ile F2C, F4C ve F7C mikroküre formülasyonlarının X-ışını kırınım desenleri alınmıştır. Elde edilen desenler Şekil 3.20 ve 3.21’de verilmektedir.

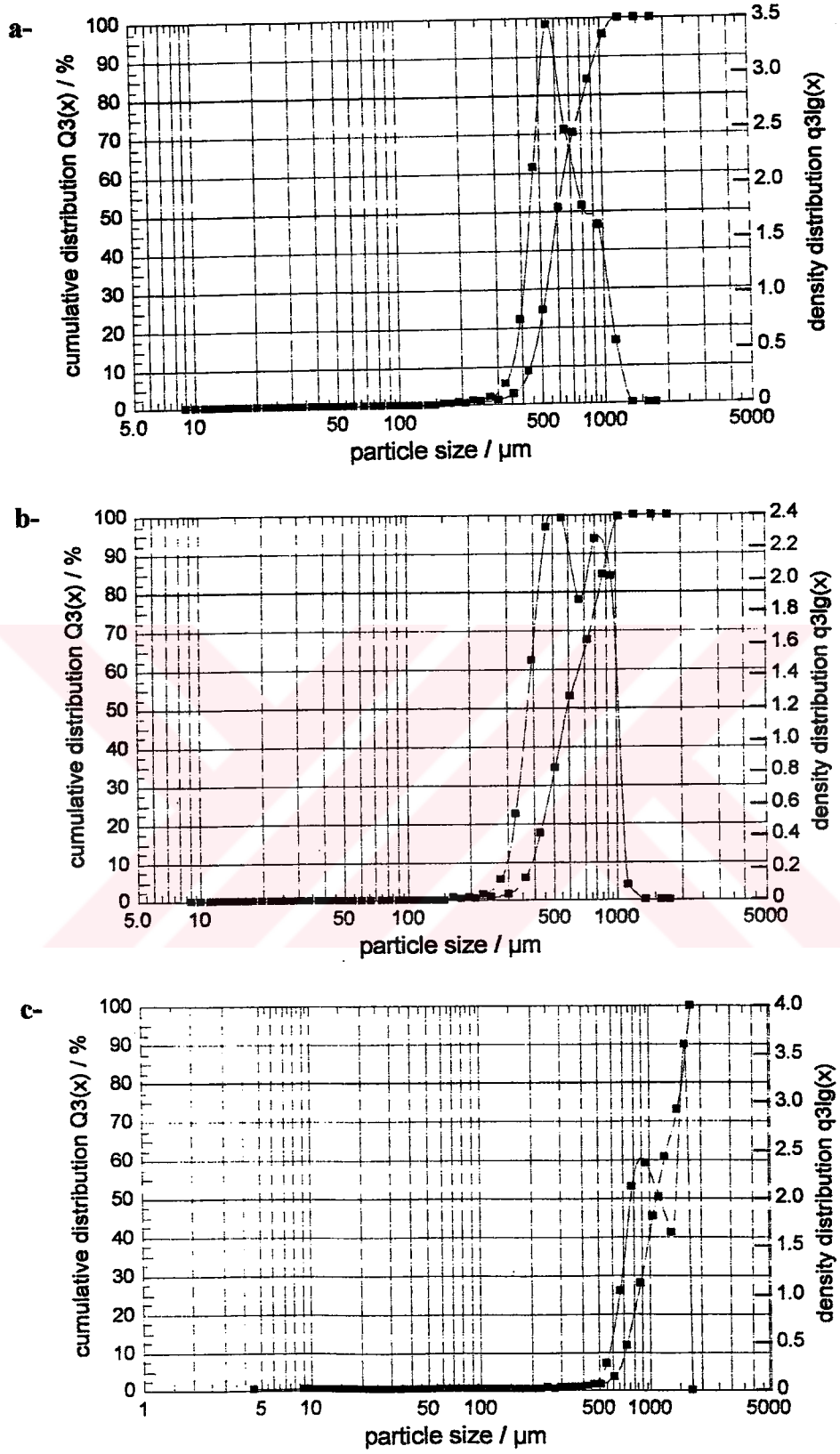
Tablo 3.9. Mikroküre Formülasyonlarının Partikül Büyüklüğü ve Dağılımına Ait Veriler.

Formülasyon Kodu	Geometrik Ortalama Çap (µm)	Standart Sapma
F1A*	-	-
F1B	1014.36	1.3205
F1C	870.14	1.3379
F1D	706.72	1.4390
F1E	606.70	1.2938
F1F	594.81	1.4053
F2A*	-	-
F2B	1097.08	1.4252
F2C	865.20	1.3359
F2D	604.38	1.3729
F2E	599.61	1.3394
F2F	538.23	1.3618
F3A*	-	-
F3B	1087.40	1.4176
F3C	1003.79	1.4082
F3D	563.55	1.3777
F3E	544.01	1.3989
F3F	511.14	1.2375
F4A*	-	-
F4B*	-	-
F4C	967.17	1.2159
F4D	770.83	1.1163
F4E	645.29	1.3183
F4F	582.39	1.1989
F5*	-	-
F6*	-	-
F7A	-	-
F7B	1070.75	1.3787
F7C	853.03	1.4794
F7D	596.20	1.3525
F7E	502.31	1.6290
F7F	481.08	1.8327

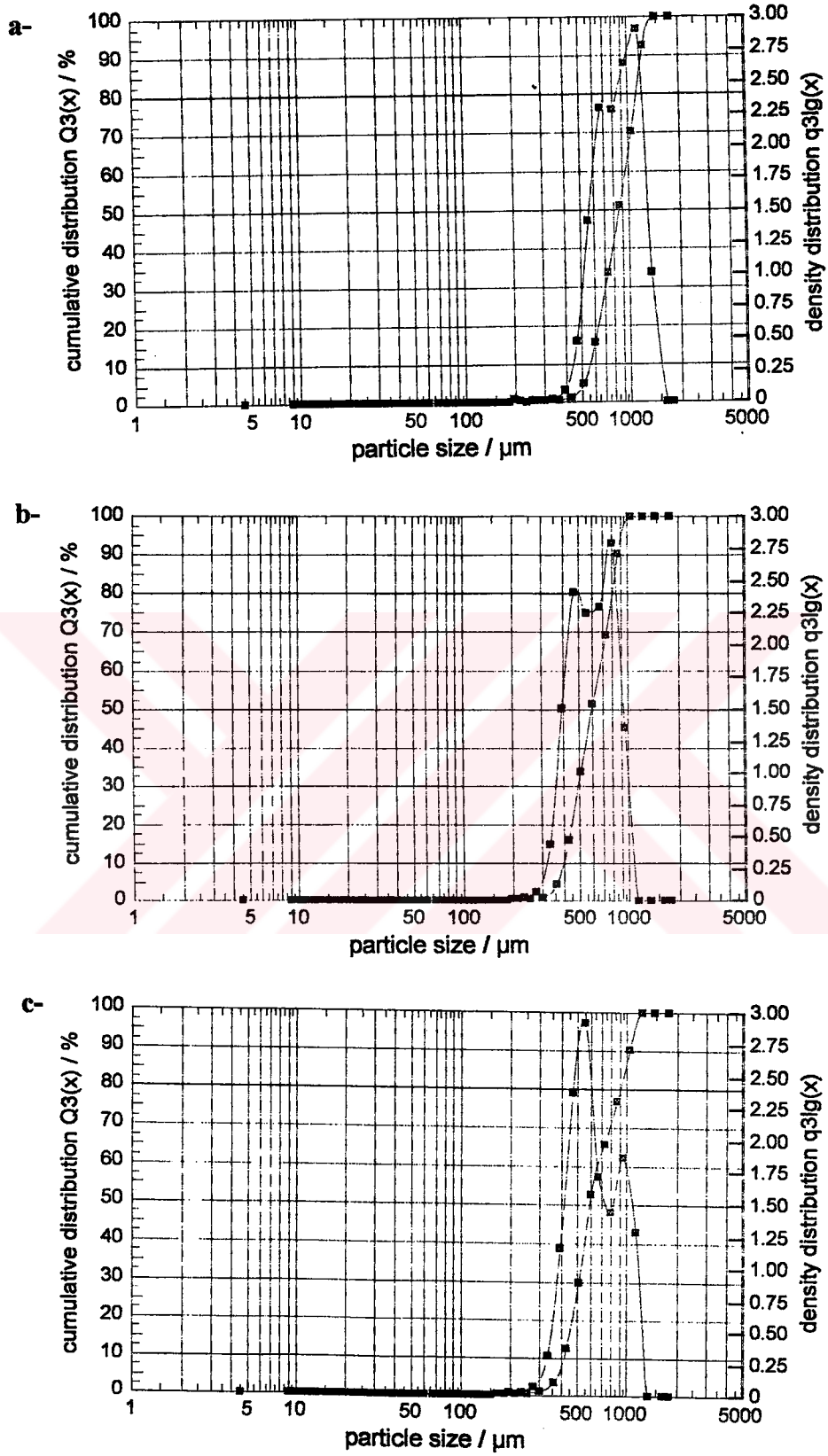
* Mikroküre elde edilememiştir.



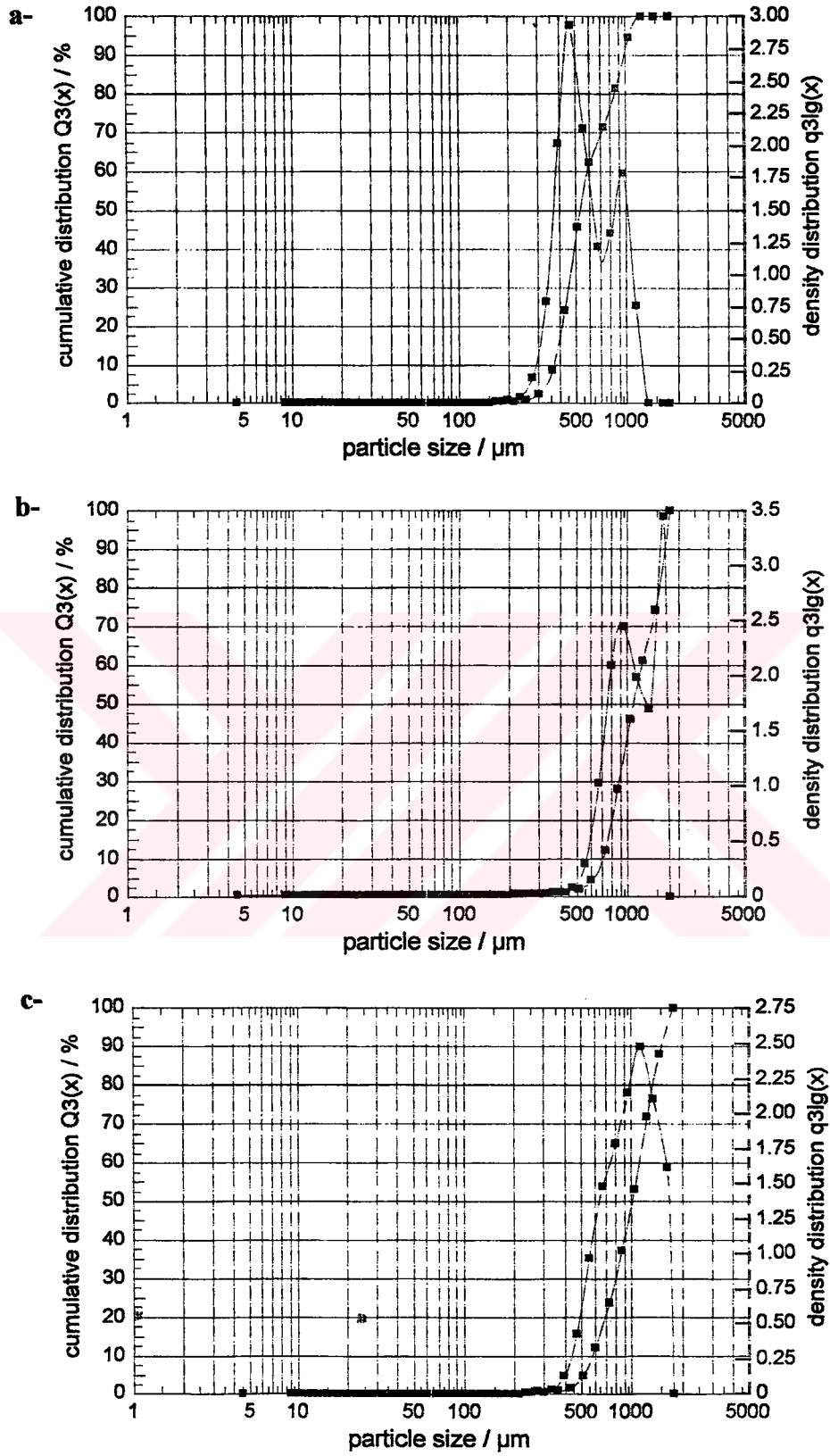
Şekil 3.12. a- F1B,
b- F1C,
c- F1D mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri.



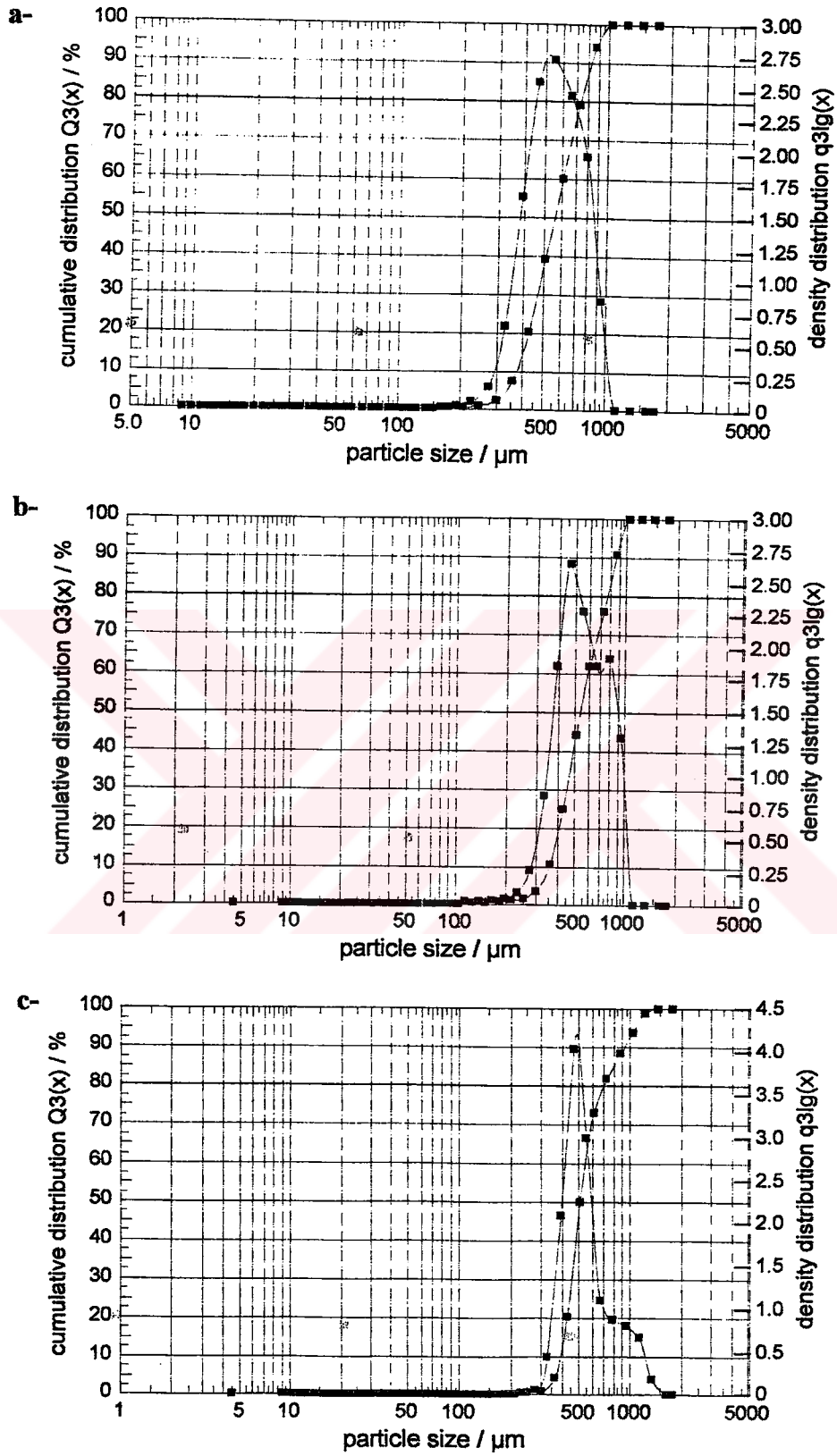
Şekil 3.13. a- F1E,
b- F1F,
c- F2B mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri.



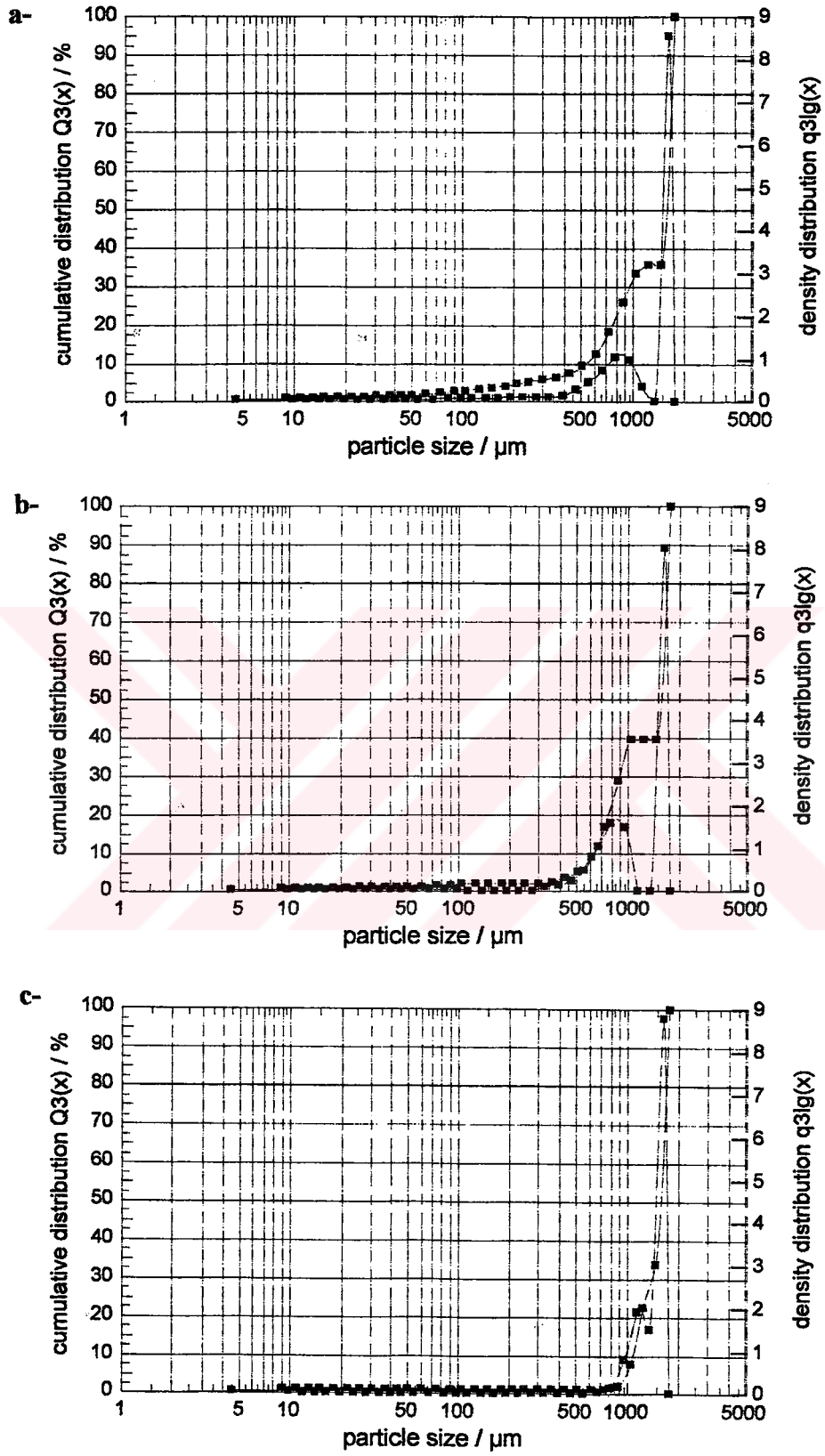
Şekil 3.14. a- F2C,
b- F2D,
c- F2E mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri.



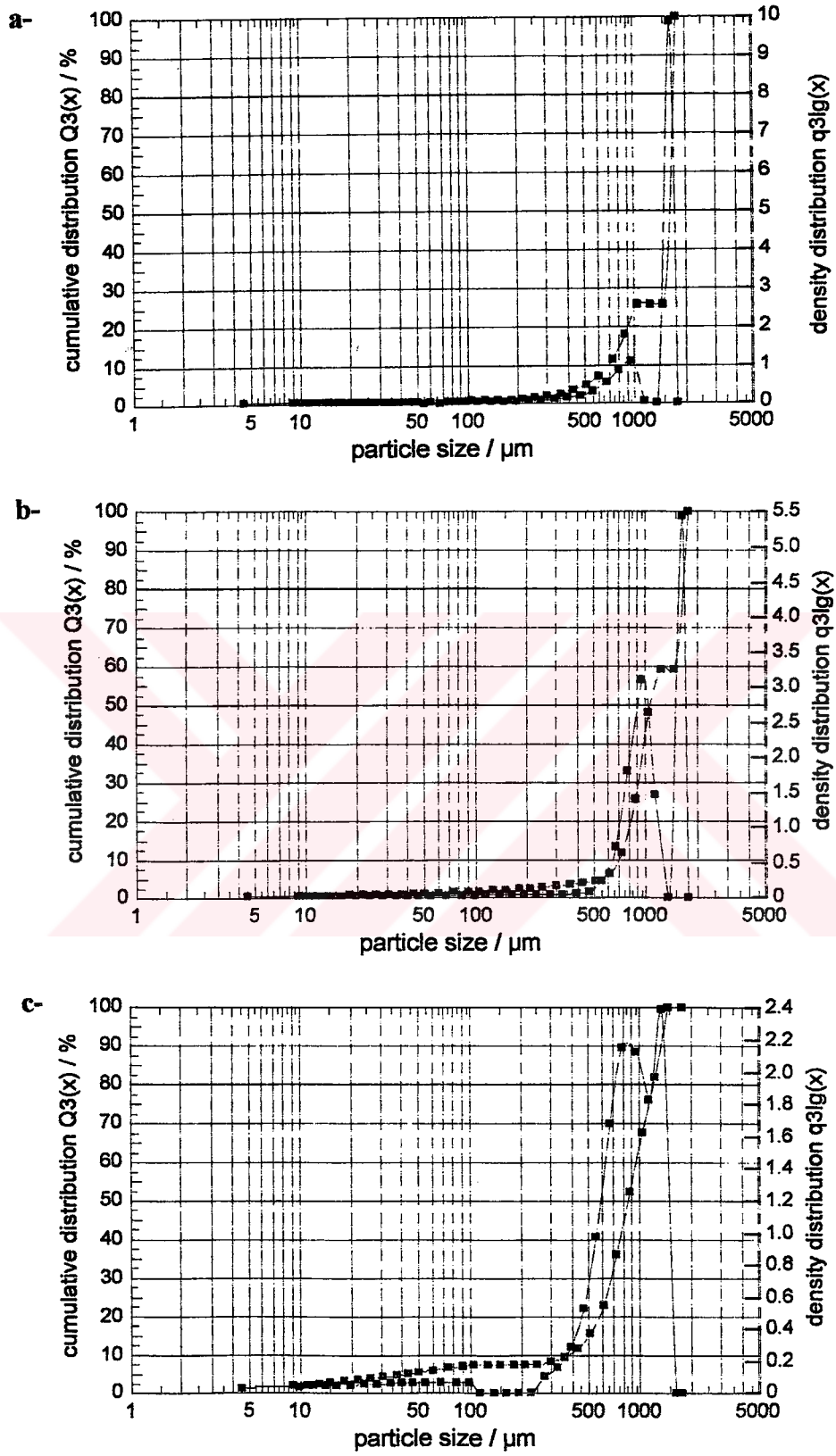
Şekil 3.15. a- F2F,
b- F3B,
c- F3C mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri.



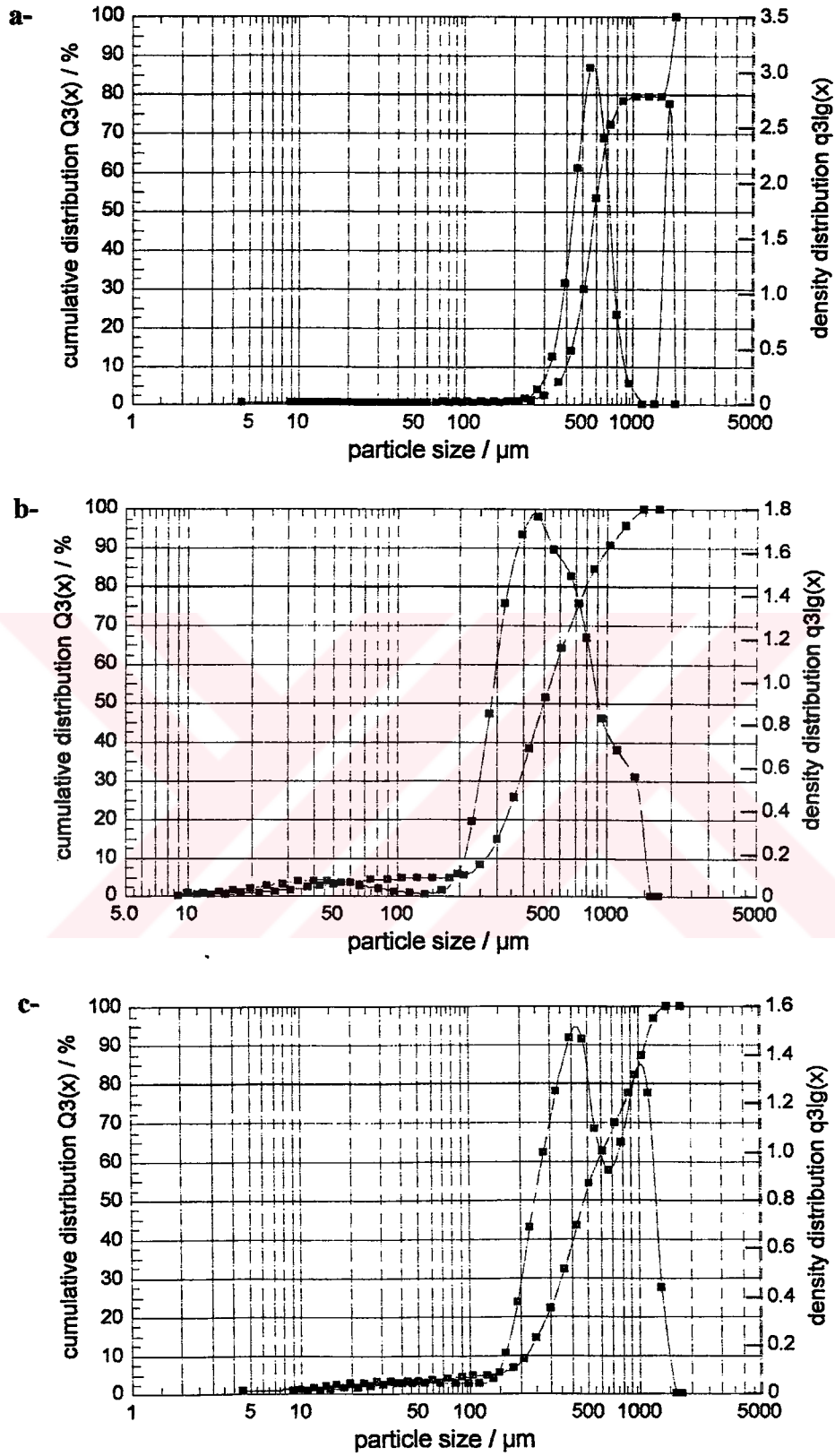
Şekil 3.16. a- F3D,
b- F3E,
c- F3F mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri.



Şekil 3.17. a- F4C,
b- F4D,
c- F4E mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri.

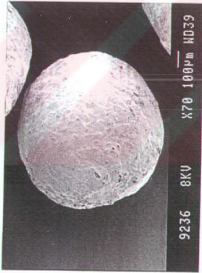
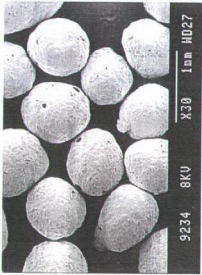


Şekil 3.18. a- F4F,
b- F7B,
c- F7C mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri.

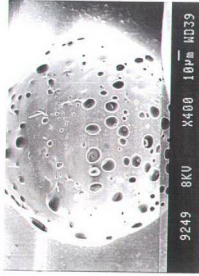
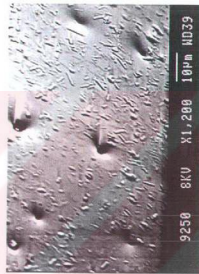
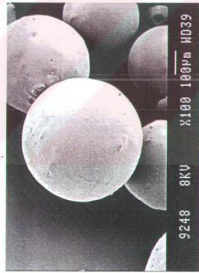
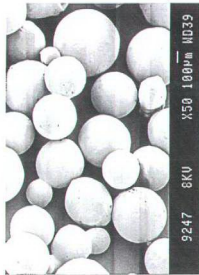


Şekil 3.19. a- F7D,
b- F7E,
c- F7F mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri.

a-



b-



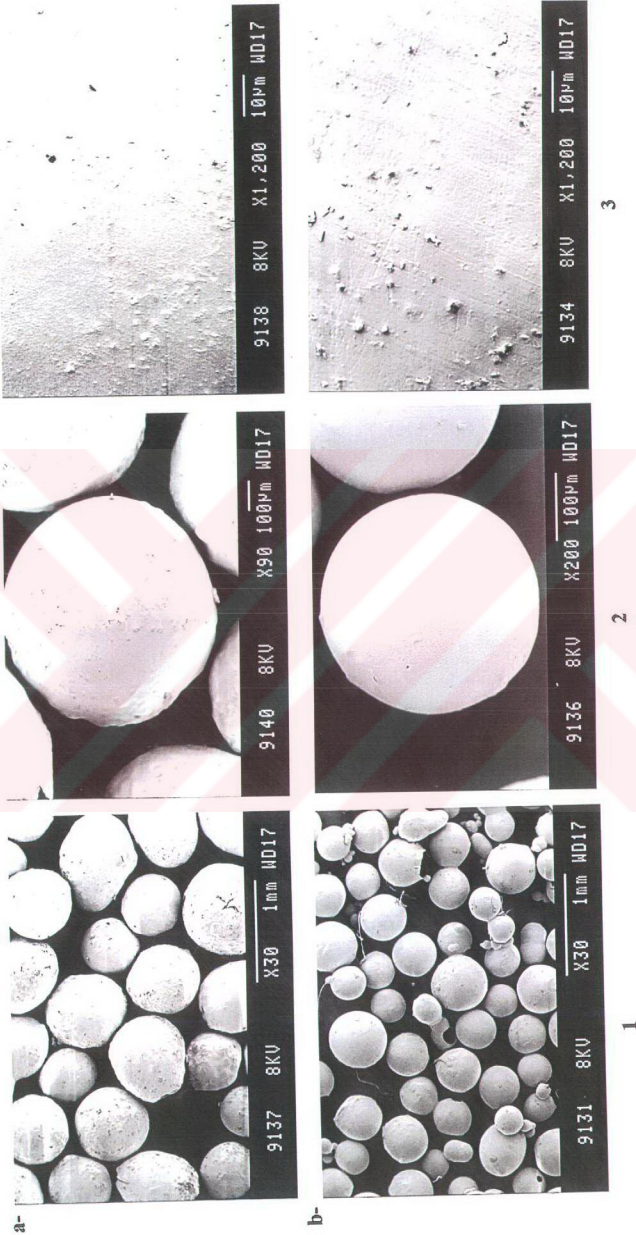
1

2

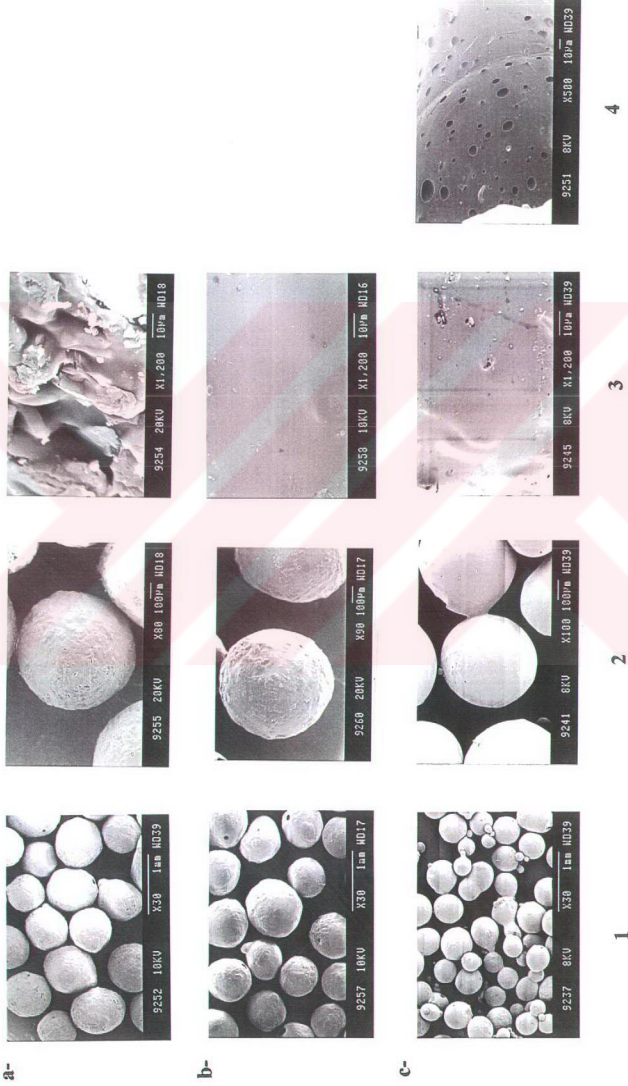
3

4

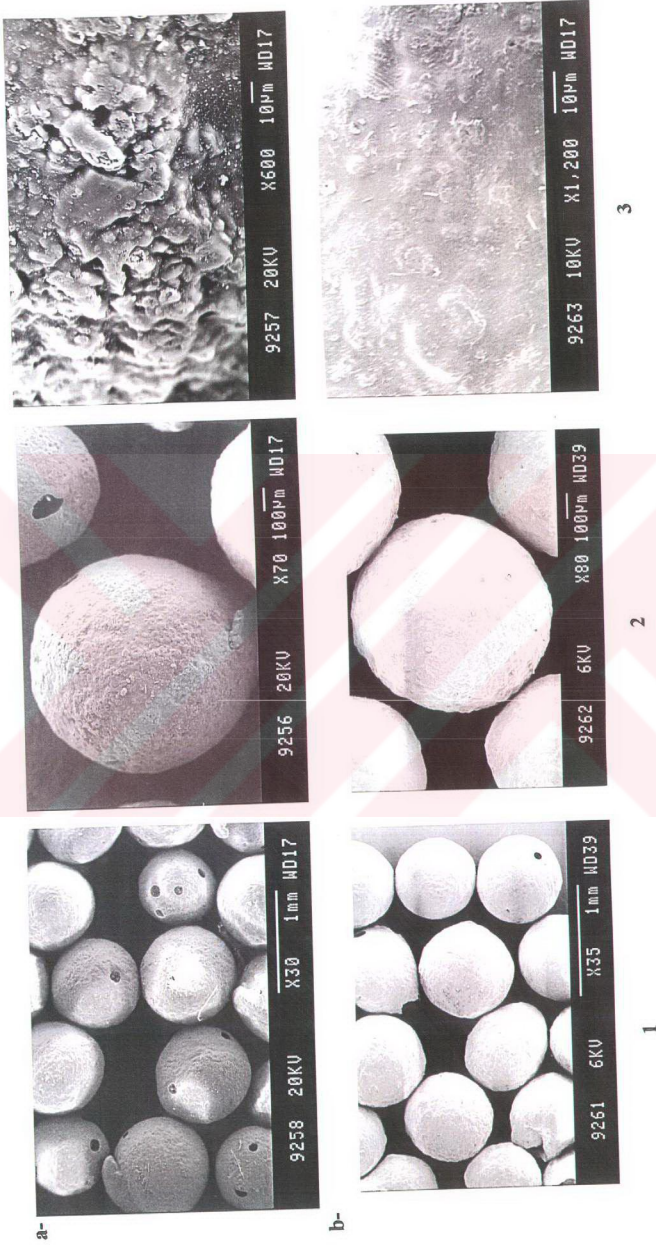
Resim 3.1. F1 mikroküre formülasyonunun mikrografları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi; 4- mikroküre kesiti) (a- F1B; b- F1F).



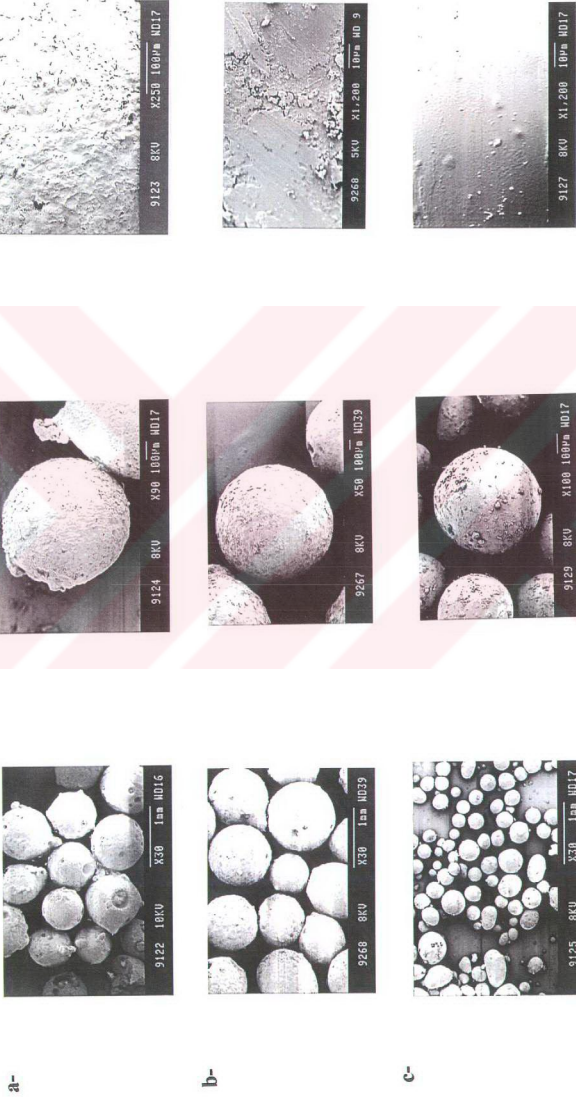
Resim 3.2. F2 mikroküre formülasyonunun mikrografları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi) (a- F2C; b- F2F).



Resim 3.3. F3 mikroküre formülasyonunun mikrografları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi; 4- mikroküre kesiti) (a- F3B; b- F3C; c- F3F).



Resim 3.4. F4 mikroküre formülasyonunun mikroyrafları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi) (a- F4C; b- F4F).

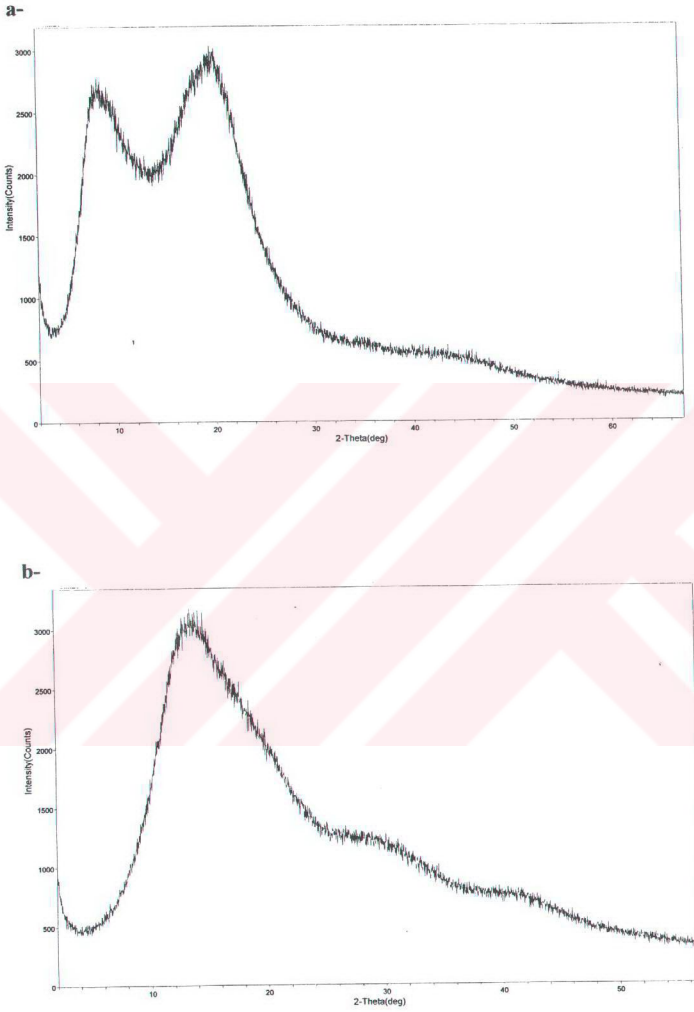


1

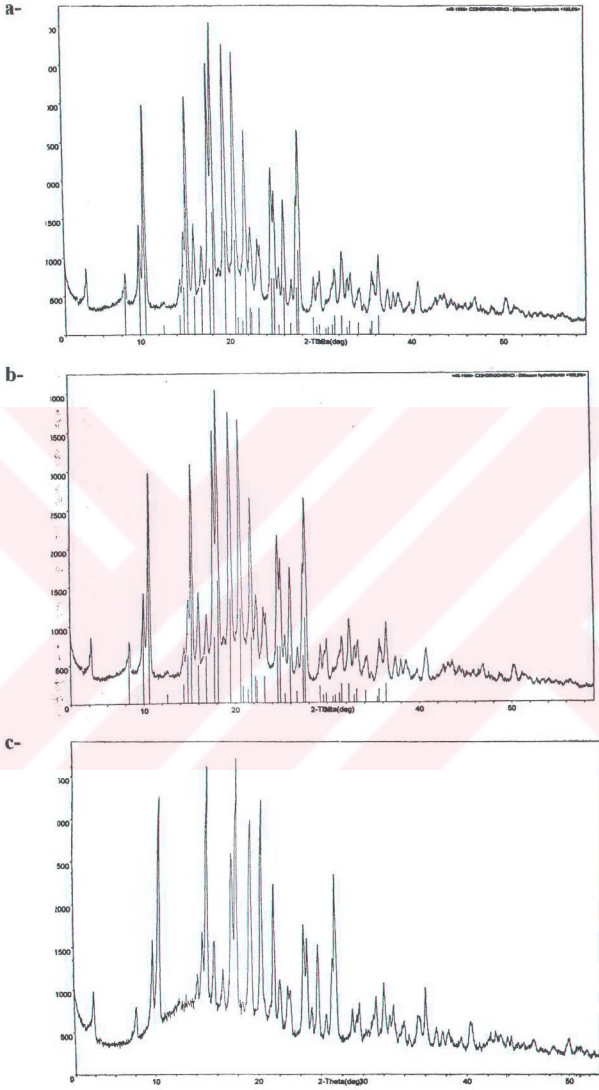
2

3

Resim 3.5. F7 mikroküre formülasyonunun mikrogramları (1- genel görünüm; 2- tekli görünüm; 3- mikroküre yüzeyi) (a- F7B; b- F7C; c-F7F).



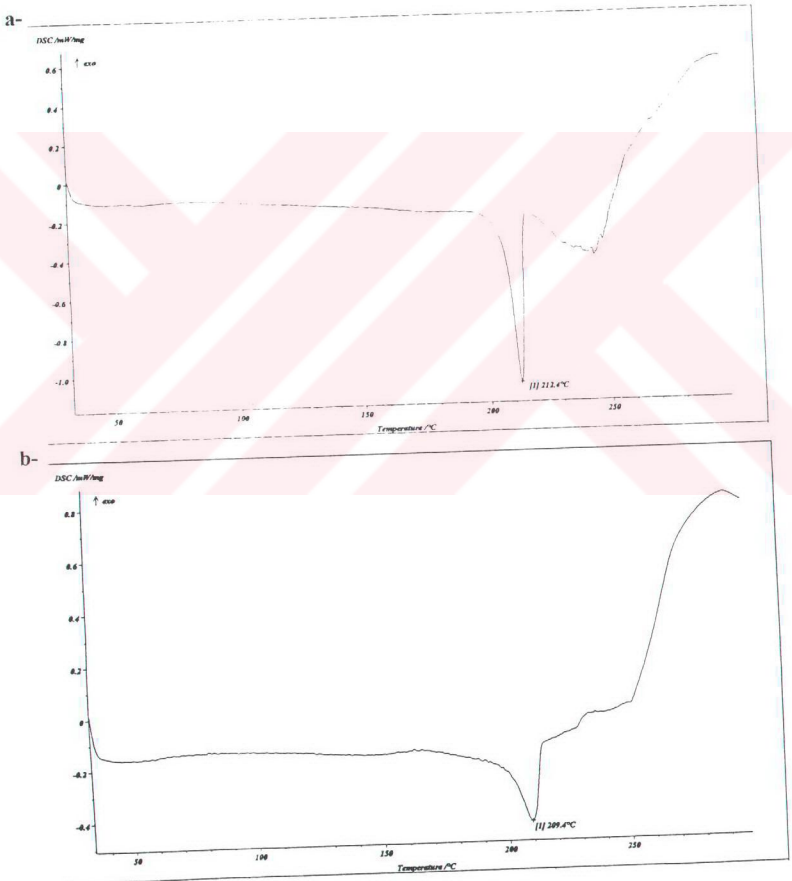
Şekil 3.20. a- Etilselüloz
b- Eudragit RS 100'ün X-ışını kırınım desenleri.



Şekil 3.21. a- F2C
 b- F4C
 c- F7C, mikroküre formülasyonlarının X-ışını kırınım desenleri.

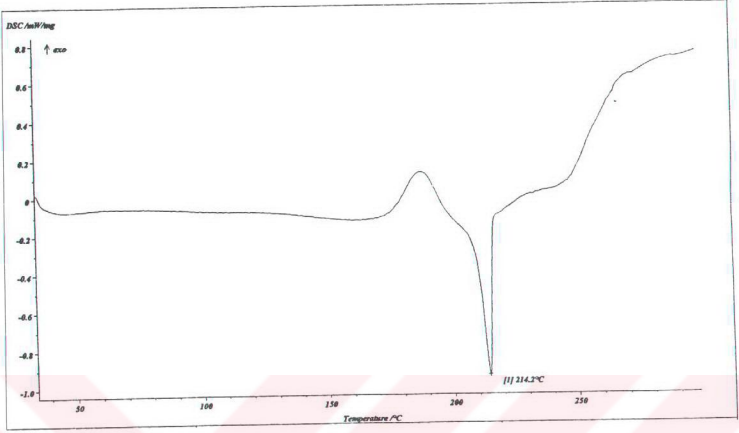
3.2.6. Diferansiyel Tarama Kalorimetresi (DSC) Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.3.6'da (Sayfa 75) belirtilen şekilde yapılan analiz sonucunda F2C, F4C ve F7C mikroküre formülasyonları ile bu formülasyonların fiziksel karışımlarına ait elde edilen termogramlar Şekil 3.22, 3.23 ve 3.24'de verilmiştir.

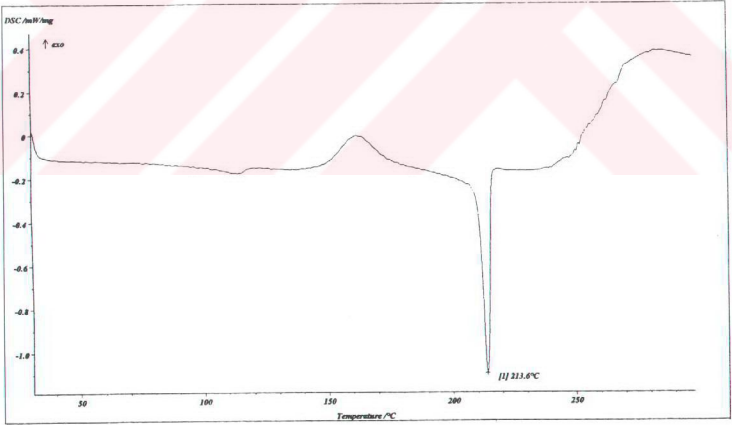


Şekil 3.22. a- F2C fiziksel karışımına ait DSC termogramı.
b- F2C mikroküre formülasyonuna ait DSC termogramı.

a-

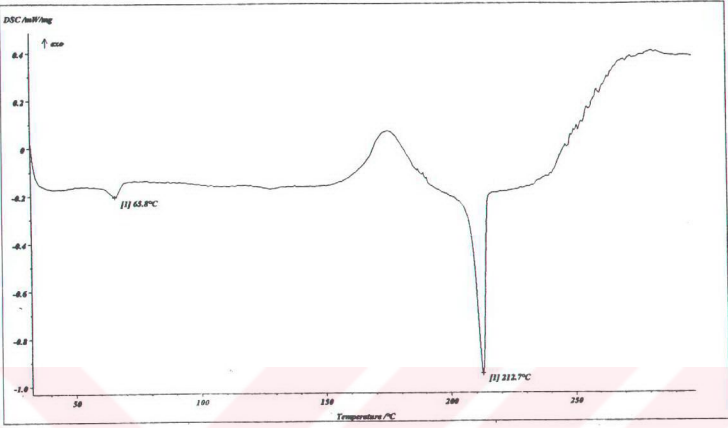


b-

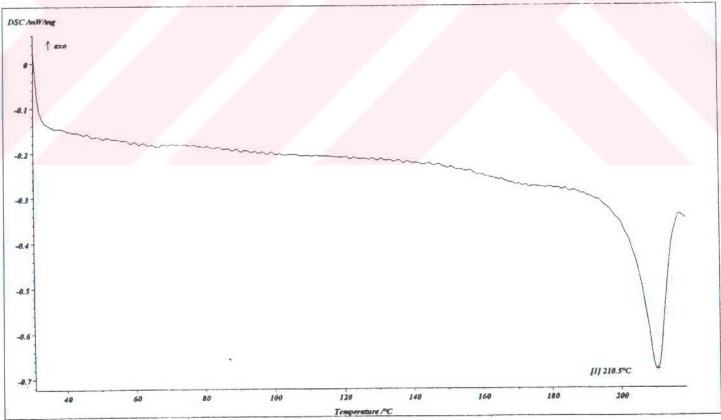


Şekil 3.23. a- F4C fiziksel karışımına ait DSC termogramı.
b- F4C mikroküre formülasyonuna ait DSC termogramı.

a-



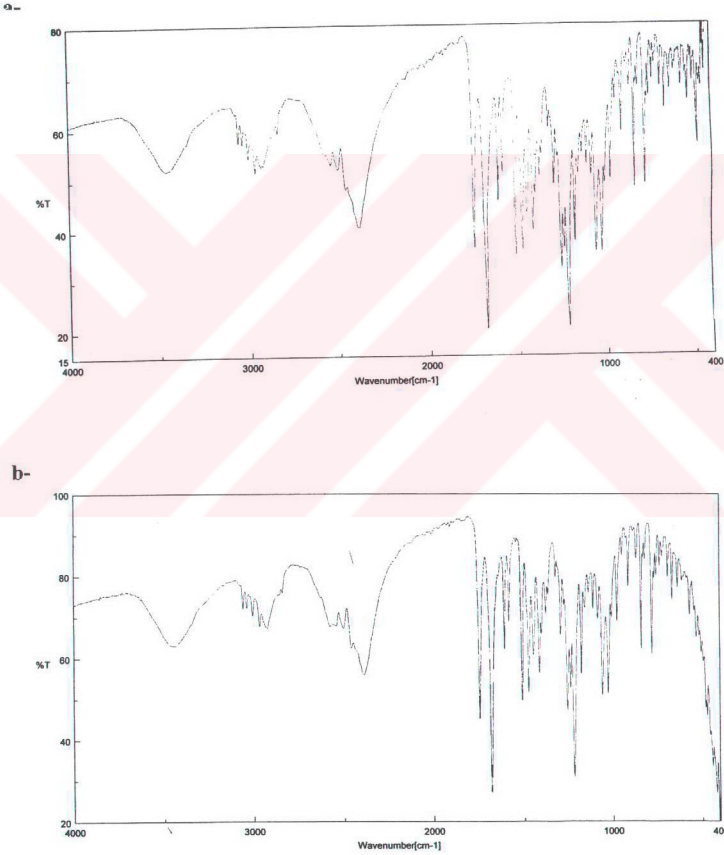
b-



Şekil 3.24. a- F7C fiziksel karışımına ait DSC termogramı.
b- F7C mikroküre formülasyonuna ait DSC termogramı.

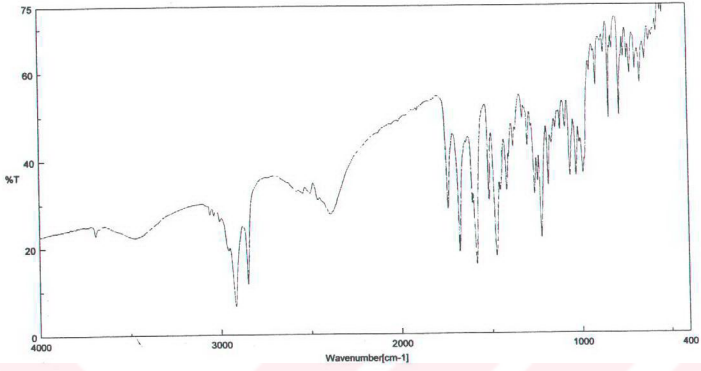
3.2.7. Infrared (IR) Spektrometresi Analizine Ait Bulgular

Bölüm 2.2.3.7'de (Sayfa 76) belirtilen şekilde F2C, F4C ve F7C mikroküre formülasyonları ile bu formülasyonların fiziksel karışımları üzerinde yapılan IR analizi sonucunda elde edilen IR spektrumları Şekil 3.25, 3.26 ve 3.27'de verilmiştir.

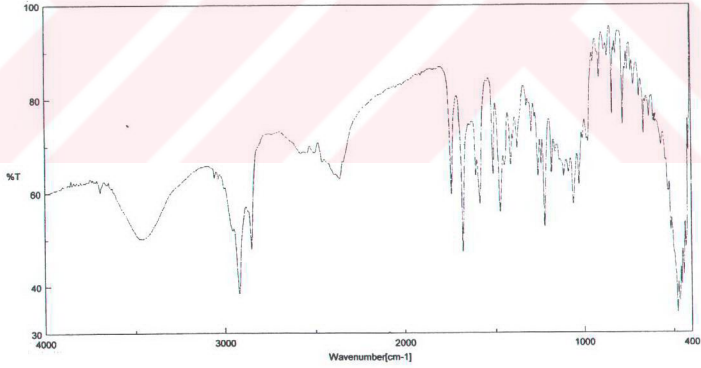


Şekil 3.25. a- F2C fiziksel karışımına ait IR spektrumu.
b- F2C mikroküre formülasyonuna ait IR spektrumu.

a-



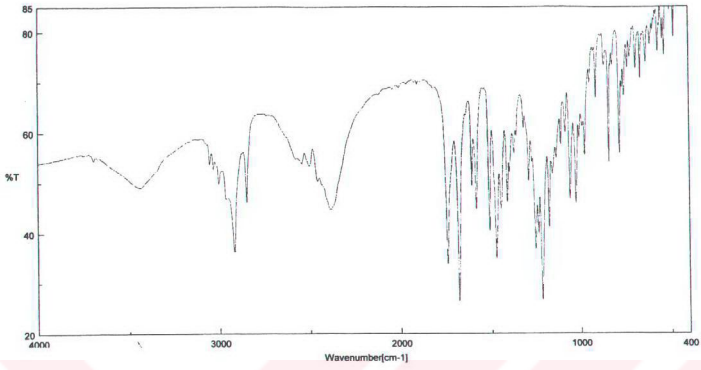
b-



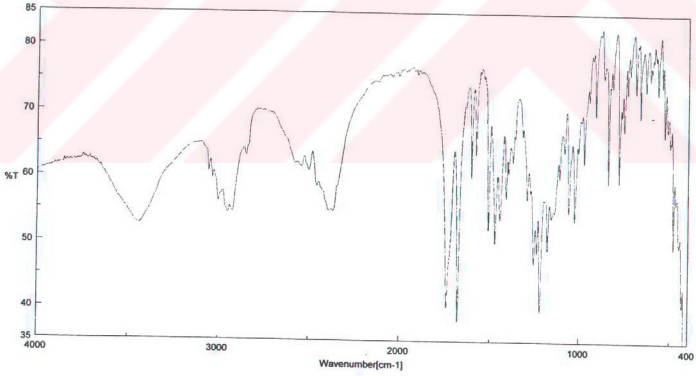
Şekil 3.26. a- F4C fiziksel karışımına ait IR spektrumu.

b- F4C mikroküre formülasyonuna ait IR spektrumu.

a-



b-

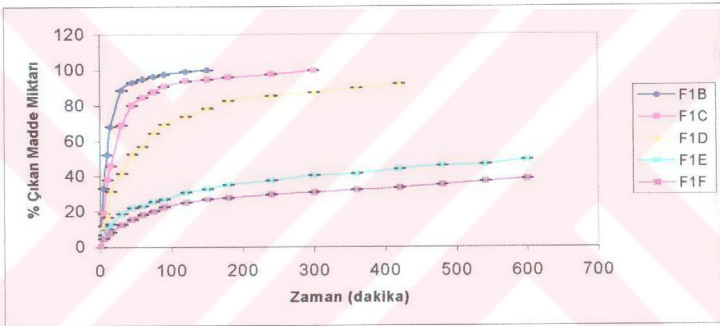


Şekil 3.27. a- F7C fiziksel karışımına ait IR spektrumu.
b- F7C mikroküre formülasyonuna ait IR spektrumu.

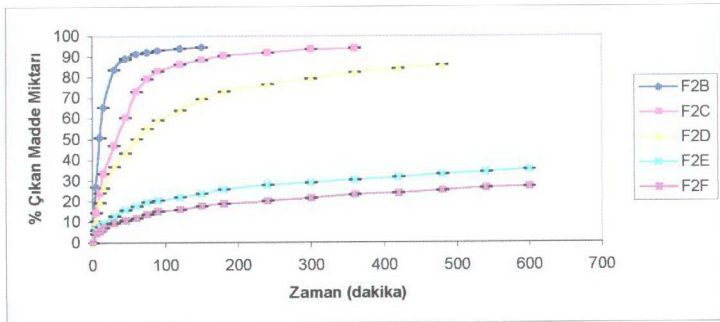
3.2.8. Mikrokürelerde Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulgular

3.2.8.1. Mikroküre Formülasyonlarının Çözünme Hızı Profilleri

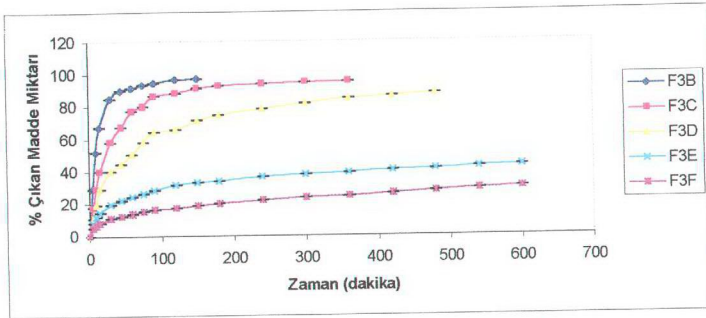
Bölüm 2.2.3.8.1 (Sayfa 76) ve Bölüm 2.2.3.8.2'de (Sayfa 77) belirtilen esaslar doğrultusunda tüm mikroküre formülasyonları için yapılan çözünme hızı tayini sonucunda zamana karşı % çıkan madde miktarları grafiğe geçirilerek elde edilen çözünme hızı profilleri çalışmamızda incelediğimiz formülasyon parametreleri de göz önüne alınarak düzenlenmiş ve Şekil 3.28 – 3.45'de verilmiştir.



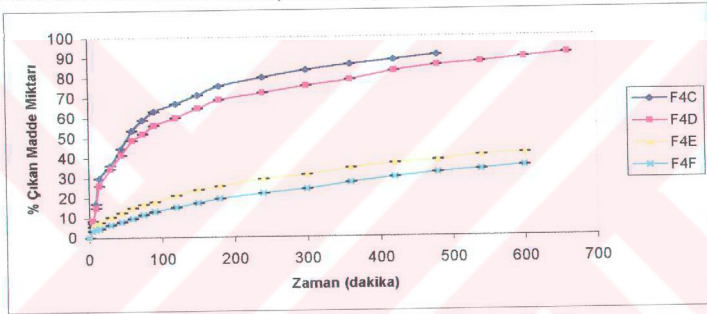
Şekil 3.28. F1 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



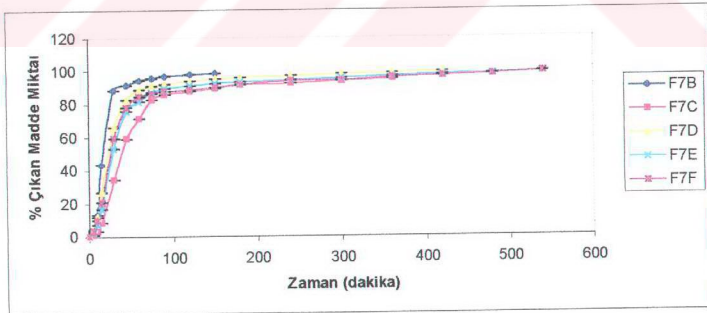
Şekil 3.29. F2 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



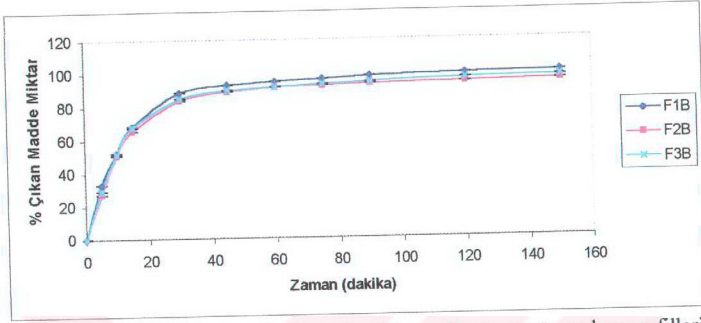
Şekil 3.30. F3 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



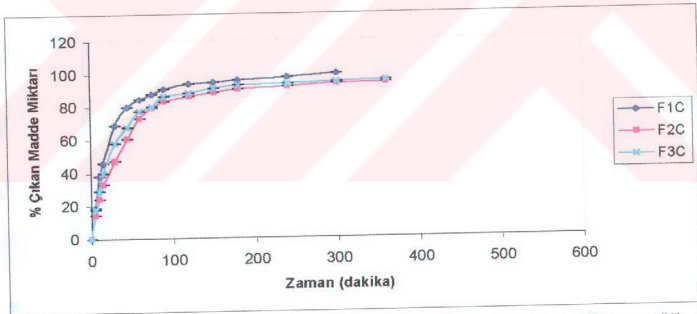
Şekil 3.31. F4 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



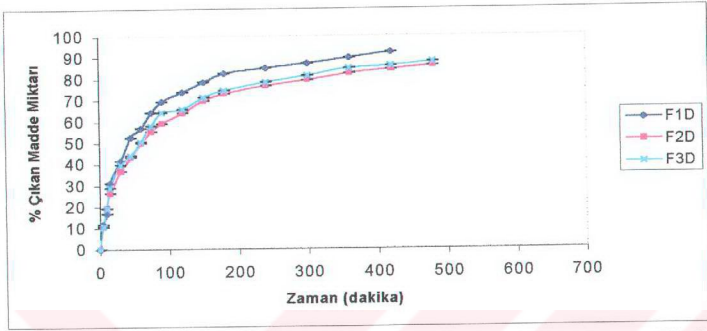
Şekil 3.32. F7 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



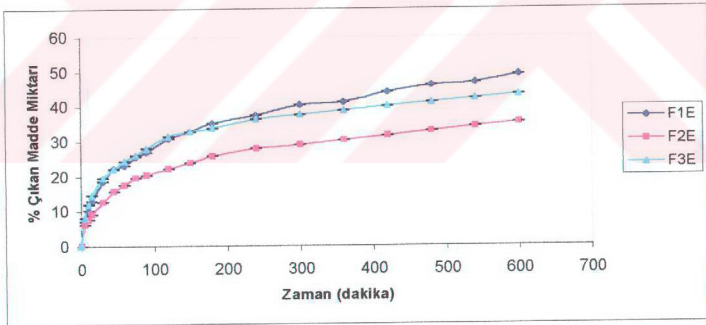
Şekil 3.33. F1B, F2B ve F3B mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



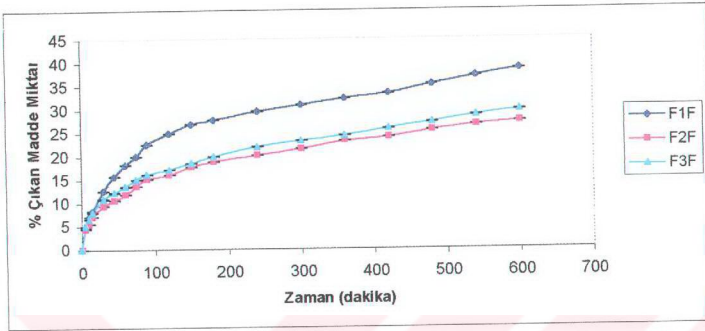
Şekil 3.34. F1C, F2C ve F3C mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



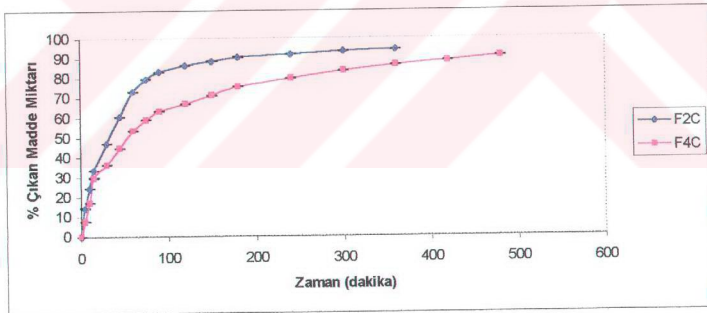
Şekil 3.35. F1D, F2D ve F3D mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



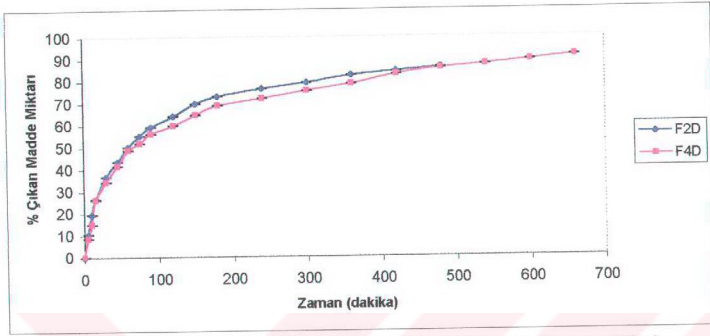
Şekil 3.36. F1E, F2E ve F3E mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



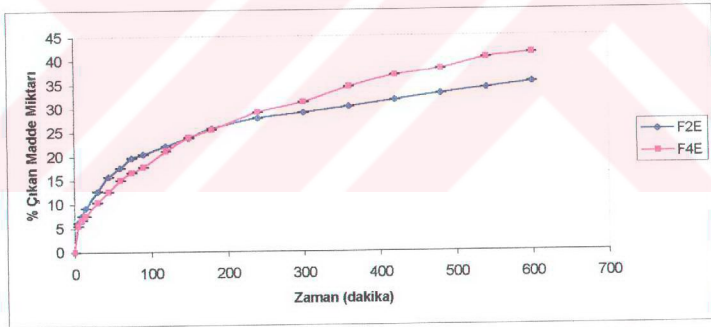
Şekil 3.37. F1F, F2F ve F3F mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



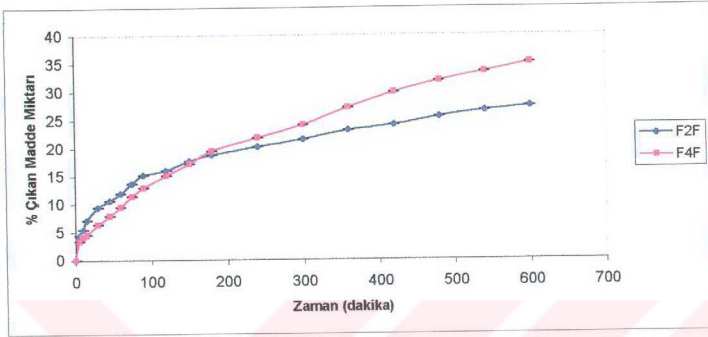
Şekil 3.38. F2C ve F4C mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



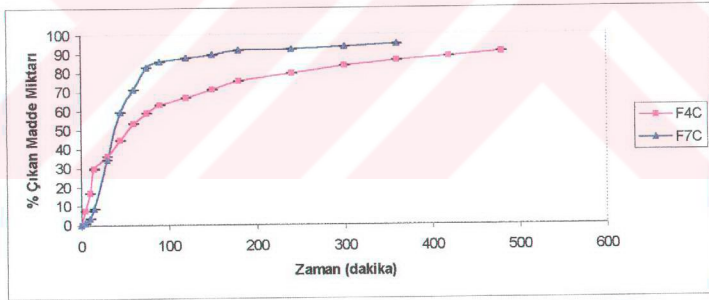
Şekil 3.39. F2D ve F4D mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



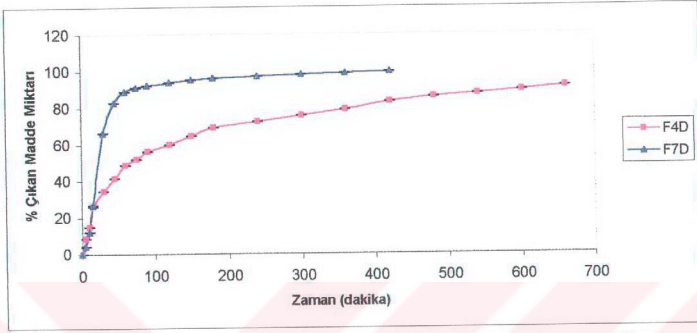
Şekil 3.40. F2E ve F4E mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



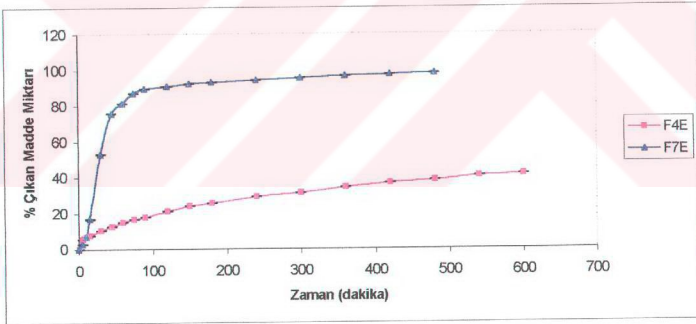
Şekil 3.41. F2F ve F4F mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



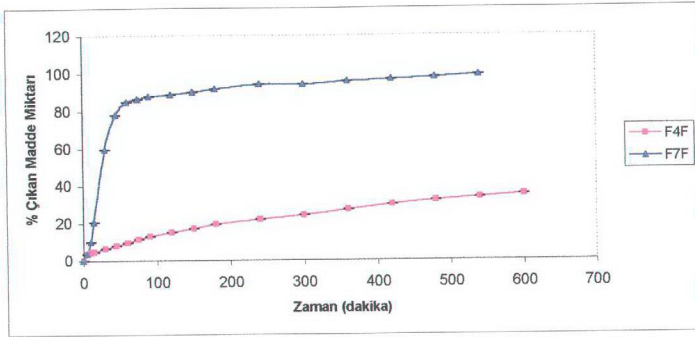
Şekil 3.42. F4C ve F7C mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



Şekil 3.43. F4D ve F7D mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



Şekil 3.44. F4E ve F7E mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.



Şekil 3.45. F4F ve F7F mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri.

3.2.8.2. Mikroküre Formülasyonlarının Çözünme Hızı Verilerinin Kinetik Açıdan Değerlendirilmesi

Mikroküre formülasyonlarından etkin maddenin salım kinetiğinin belirlenmesi amacıyla SPSS 9.0 paket programı kullanılarak Bölüm 1.4.4.'de (Sayfa 40) yer alan çözünme hızı kinetiklerine göre hesaplanan parametreler Tablo 3.10 - 3.14'de verilmektedir.

Tabloda yer alan başlıca kısaltmalar ve ifade ettikleri anlamlar ise şöyledir;

k_0 = Sıfırıncı derece hız sabiti (mg/saat)

k_1 = Birinci derece hız sabiti (saat⁻¹)

k = Higuchi salım hızı sabiti (saat^{-1/2})

k_4 = Hixson-Crowell salım hızı sabiti (mg^{1/3}/saat)

β = Şekil faktörü

τ_d = Etkin maddenin % 63.2'sinin çözünmesi için geçen süre (saat)

F = Kinetik modele uyumu ifade eden değer

S.H. = Standart hata

A.O.K.T. = Artık ortalama kareler toplamı

Tablo 3.10. F1 Formülasyonlarına Ait Çözünme Hızı Verilerinin Kinetik Açından Değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	F1B	F1C	F1D	F1E	F1F
0. Derece	r^2	0.782	0.750	0.801	0.842	0.842
	k_0	59.543	30.945	18.955	6.468	5.041
	F	35.845	38.916	60.261	95.606	96.285
	S.H.	9.945	4.961	2.442	0.662	0.514
	A.O.K.T.	1579.510	1623.326	900.117	173.283	104.523
1. Derece	r^2	0.977	0.957	0.933	0.886	0.872
	k_1	2.768	1.117	0.436	0.08501	0.06140
	F	392.535	291.868	208.705	139.712	122.094
	S.H.	0.135	0.065	0.030	0.007	0.006
	A.O.K.T.	0.291	0.282	0.137	0.02048	0.01223
Higuchi	r^2	0.945	0.940	0.966	0.980	0.980
	K	82.772	60.014	43.243	17.638	13.739
	F	172.377	202.795	424.130	867.315	861.725
	S.H.	6.304	4.214	2.100	0.599	0.468
	A.O.K.T.	397.054	390.542	154.267	22.236	13.579
Hixson-Crowell	r^2	0.912	0.877	0.888	0.872	0.862
	k_4	2.093	0.995	0.490	0.120	0.08881
	F	103.870	92.699	118.742	122.339	112.287
	S.H.	0.205	0.103	0.045	0.011	0.008
	A.O.K.T.	0.673	0.705	0.306	0.04644	0.02781
RRSBW	r^2	0.980	0.979	0.980	0.991	0.979
	β	0.772	0.714	0.665	0.442	0.466
	τ_d	0.224	0.4395	1.072	15.90	27.57
	F	420.734	517.237	625.645	1703.684	732.056
	S.H.	0.039	0.031	0.027	0.011	0.017
	A.O.K.T.	0.003359	0.003614	0.003429	0.000765	0.001980

Tablo 3.11. F2 Formülasyonlarına Ait Çözünme Hızı Verilerinin Kinetik Açından Değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	F2B	F2C	F2D	F2E	F2F
0. Derece	r^2	0.781	0.773	0.811	0.835	0.587
	k_0	56.711	23.958	15.191	4.691	3.557
	F	35.643	47.555	68.473	91.258	107.706
	S.H.	9.499	3.474	1.836	0.491	0.343
	A.O.K.T.	1440.968	1230.771	724.483	95.476	46.505
1. Derece	r^2	0.888	0.902	0.921	0.866	0.877
	k_1	1.596	0.629	0.305	0.05660	0.04060
	F	79.172	129.365	187.610	116.637	128.617
	S.H.	0.179	0.055	0.022	0.005	0.004
	A.O.K.T.	0.514	0.312	0.107	0.01088	0.005076
Higuchi	r^2	0.944	0.952	0.970	0.977	0.985
	K	78.841	50.770	37.142	12.824	9.639
	F	169.057	279.446	512.862	772.914	1195.506
	S.H.	6.064	3.037	1.640	0.461	0.279
	A.O.K.T.	367.315	258.175	115.719	13.189	4.817
Hixson-Crowell	r^2	0.849	0.855	0.884	0.857	0.870
	k_4	1.644	0.668	0.364	0.08230	0.06006
	F	56.390	82.782	122.317	107.859	120.944
	S.H.	0.219	0.073	0.033	0.008	0.005
	A.O.K.T.	0.766	0.549	0.233	0.02487	0.01181
RRSBW	r^2	0.924	0.970	0.986	0.991	0.996
	β	0.622	0.695	0.594	0.405	0.407
	τ_d	0.238	0.804	1.908	33.27	57.32
	F	97.629	389.765	1008.963	1693.905	4126.306
	S.H.	0.063	0.035	0.019	0.010	0.006
	A.O.K.T.	0.008765	0.005264	0.001914	0.000646	0.000268

Tablo 3.12. F3 Formülasyonlarına Ait Çözünme Hızı Verilerinin Kinetik Açından Değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	F3B	F3C	F3D	F3E	F3F
0. Derece	r^2	0.783	0.750	0.805	0.797	0.852
	k_0	57.682	24.543	15.587	5.969	3.828
	F	36.084	42.070	65.893	70.588	103.818
	S.H.	9.602	3.784	1.920	0.710	0.376
	A.O.K.T.	1472.510	1460.022	792.599	199.878	55.902
1. Derece	r^2	0.922	0.894	0.923	0.832	0.876
	k_1	1.780	0.686	0.325	0.07575	0.04428
	F	118.166	118.328	191.698	89.286	127.253
	S.H.	0.164	0.063	0.024	0.008	0.004
	A.O.K.T.	0.428	0.405	0.119	0.02545	0.006101
Higuchi	r^2	0.945	0.942	0.967	0.960	0.983
	K	80.137	52.491	38.210	16.559	10.392
	F	173.204	227.665	468.875	431.222	1046.272
	S.H.	6.089	3.479	1.765	0.797	0.321
	A.O.K.T.	370.403	338.750	133.866	39.416	6.399
Hixson-Crowell	r^2	0.870	0.841	0.883	0.820	0.868
	k_4	1.749	0.707	0.382	0.108	0.06523
	F	66.816	74.224	120.925	82.174	118.768
	S.H.	0.214	0.082	0.035	0.012	0.006
	A.O.K.T.	0.731	0.687	0.260	0.05619	0.01419
RRSBW	r^2	0.953	0.971	0.981	0.980	0.998
	β	0.643	0.646	0.601	0.373	0.389
	τ_d	0.228	0.638	1.46	30.40	39.14
	F	161.478	401.219	738.977	764.659	7605.890
	S.H.	0.051	0.032	0.022	0.013	0.004
	A.O.K.T.	0.005678	0.004423	0.002673	0.001219	0.000133

Tablo 3.13. F4 Formülasyonlarına Ait Çözünme Hızı Verilerinin Kinetik Açıdan Değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	F4C	F4D	F4E	F4F
0. Derece	r^2	0.820	0.823	0.906	0.943
	k_0	17.840	11.264	5.247	4.215
	F	68.321	88.335	173.062	295.680
	S.H.	2.158	1.198	0.399	0.245
	A.O.K.T.	703.236	742.490	62.980	23.789
1. Derece	r^2	0.938	0.949	0.932	0.958
	k_1	0.371	0.247	0.06575	0.05070
	F	225.126	355.490	247.051	413.601
	S.H.	0.25	0.013	0.004	0.002
	A.O.K.T.	0.09211	0.08898	0.006929	0.002460
Higuchi	r^2	0.974	0.970	0.998	0.999
	K	40.366	32.544	13.917	10.964
	F	553.791	614.938	8093.991	12209.271
	S.H.	1.715	1.312	0.155	0.099
	A.O.K.T.	103.016	125.714	1.483	0.610
Hixson-Crowell	r^2	0.898	0.909	0.926	0.957
	k_4	0.436	0.284	0.09318	0.07267
	F	132.760	189.233	226.717	396.697
	S.H.	0.038	0.021	0.006	0.004
	A.O.K.T.	0.216	0.220	0.01517	0.005271
RRSBW	r^2	0.968	0.981	0.994	0.987
	β	0.678	0.608	0.497	0.565
	τ_d	1.50	2.011	28.46	32.28
	F	391.270	878.844	2471.250	1211.680
	S.H.	0.034	0.021	0.010	0.016
	A.O.K.T.	0.005719	0.003072	0.0006686	0.001763

Tablo 3.14. F7 Formülasyonlarına Ait Çözünme Hızı Verilerinin Kinetik Açıdan Değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	F7B	F7C	F7D	F7E	F7F
0. Derece	r^2	0.829	0.790	0.714	0.724	0.712
	k_0	58.063	24.020	21.990	18.622	16.427
	F	48.394	52.602	37.434	41.985	42.002
	S.H.	8.346	3.312	3.594	2.874	2.535
	A.O.K.T.	1112.482	1118.410	1950.238	1775.589	1901.556
1. Derece	r^2	0.925	0.900	0.902	0.884	0.896
	k_1	2.116	0.653	0.833	0.613	0.556
	F	123.548	126.465	137.523	121.764	146.543
	S.H.	0.190	0.058	0.071	0.056	0.046
	A.O.K.T.	0.579	0.343	0.761	0.663	0.624
Higuchi	r^2	0.946	0.942	0.912	0.915	0.907
	K	78.423	50.070	51.627	46.805	44.237
	F	174.468	227.460	155.450	171.661	165.470
	S.H.	5.937	3.320	4.141	3.572	3.439
	A.O.K.T.	352.162	308.493	599.929	548.633	614.866
Hixson-Crowell	r^2	0.879	0.858	0.818	0.817	0.818
	k_4	1.912	0.682	0.732	0.582	0.519
	F	72.721	84.891	67.396	71.218	76.284
	S.H.	0.224	0.074	0.089	0.069	0.059
	A.O.K.T.	0.803	0.559	1.200	1.024	1.044
RRSBW	r^2	0.883	0.900	0.884	0.869	0.860
	β	1.429	1.314	0.966	1.001	0.884
	τ_d	0.360	0.833	0.850	0.911	0.993
	F	60.506	108.057	98.633	92.479	92.168
	S.H.	0.184	0.126	0.097	0.104	0.092
	A.O.K.T.	0.07473	0.06791	0.04595	0.05918	0.05150

3.3. Tablet Formülasyonlarına Ait Bulgular

3.3.1. Çap ve Kalınlık Kontrolü

Basılan çeşitli tablet formülasyonlarının çözünme hızı tayininden önceki tablet çapları ve kalınlıkları Tablo 3.15'de, çözünme hızı tayini bitiminde ortamdan geri alındıktan sonraki çap ve kalınlık verileri ise Tablo 3.16'da verilmektedir.

Tablo 3.15. Çözünme hızı tayininden önceki çap ve kalınlık verileri (n = 3).

Tablet Formülasyon Kodu	Çap (mm) ($\bar{x} \pm S.S.$)	Kalınlık (mm) ($\bar{x} \pm S.S.$)
TS3A	12.00 $\pm$ 0.01	6.30 $\pm$ 0.03
TS3B	12.00 $\pm$ 0.01	6.20 $\pm$ 0.02
TS3C	12.00 $\pm$ 0.01	6.65 $\pm$ 0.01
TS4A	12.00 $\pm$ 0.01	6.00 $\pm$ 0.01
TS4B	12.00 $\pm$ 0.01	6.20 $\pm$ 0.05
TS4C	12.00 $\pm$ 0.01	6.15 $\pm$ 0.04
TE1A	12.00 $\pm$ 0.01	5.10 $\pm$ 0.02
TE1B	12.00 $\pm$ 0.01	5.60 $\pm$ 0.03

Tablo 3.16. Çözünme hızı tayininden sonraki çap ve kalınlık verileri (n = 3).

Tablet Formülasyon Kodu	Çap (mm) ($\bar{x} \pm S.S.$)	Kalınlık (mm) ($\bar{x} \pm S.S.$)
TS3A*	-	-
TS3B	9.00 $\pm$ 0.01	3.10 $\pm$ 0.01
TS3C	12.16 $\pm$ 0.02	7.05 $\pm$ 0.07
TS4A*	-	-
TS4B	10.00 $\pm$ 0.01	4.00 $\pm$ 0.01
TS4C	11.60 $\pm$ 0.04	5.30 $\pm$ 0.03
TE1A	12.00 $\pm$ 0.01	5.10 $\pm$ 0.01
TE1B	12.00 $\pm$ 0.01	5.59 $\pm$ 0.01

* Bu tablet formülasyonları çözünme hızı ortamında tamamen dağılmışlardır.

3.3.2. Sertlik Tayini

Bölüm 2.2.6.2’de (Sayfa 85) belirtilen şekilde yapılan sertlik tayinine ilişkin veriler Tablo 3.17’de verilmektedir.

Tablo 3.17. Tabletlerde sertlik tayinine ait veriler (n = 3).

Tablet Formülasyon Kodu	Sertlik (kg) ($\bar{x} \pm S.S.$)
TS3A	5.79 $\pm$ 0.05
TS3B	8.36 $\pm$ 0.04
TS3C	10.29 $\pm$ 0.06
TS4A	3.86 $\pm$ 0.03
TS4B	5.14 $\pm$ 0.02
TS4C	5.79 $\pm$ 0.05
TE1A	4.50 $\pm$ 0.09
TE1B	4.50 $\pm$ 0.08

3.3.3. Ağırlık Sapması Tayini

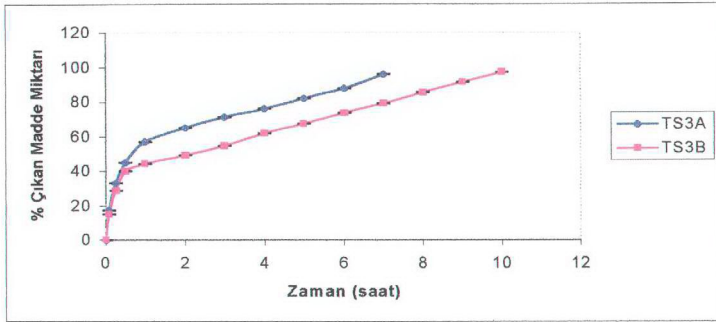
Bölüm 2.2.6.3’de (Sayfa 86) belirtilen şekilde yapılan tayin sonucunda elde edilen veriler Tablo 3.18’de verilmektedir.

Tablo 3.18. Tabletlerde ağırlık sapması verileri (n = 20).

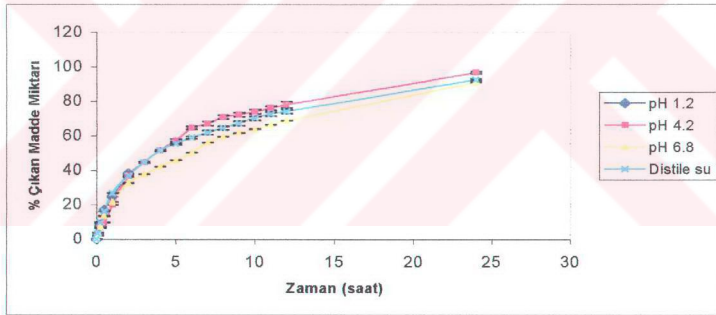
Tablet Formülasyon Kodu	Tablet Ağırlığı (mg) ($\bar{x} \pm S.S.$)
TS3A	715.999 $\pm$ 0.01
TS3B	716.190 $\pm$ 0.01
TS3C	716.300 $\pm$ 0.01
TS4A	737.478 $\pm$ 0.01
TS4B	737.386 $\pm$ 0.01
TS4C	737.696 $\pm$ 0.01
TE1A	724.187 $\pm$ 0.01
TE1B	724.279 $\pm$ 0.01

3.3.4. Tabletlerin Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulgular

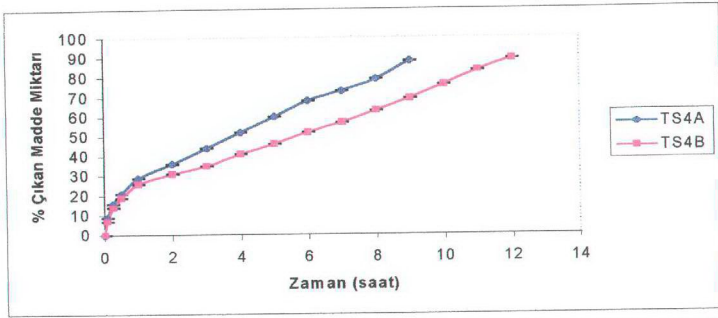
Bölüm 2.2.6.4.1 (Sayfa 86) ve Bölüm 2.2.6.4.2'de (Sayfa 88) belirtilen esaslar doğrultusunda tüm tablet formülasyonları için farklı pH ortamlarında ve distile suda yapılan çözünme hızı tayini sonucunda zamana karşı % çıkan madde miktarları grafiğe geçirilerek elde edilen çözünme hızı profilleri düzenlenmiş ve Şekil 3.46 – 3.51'de verilmiştir.



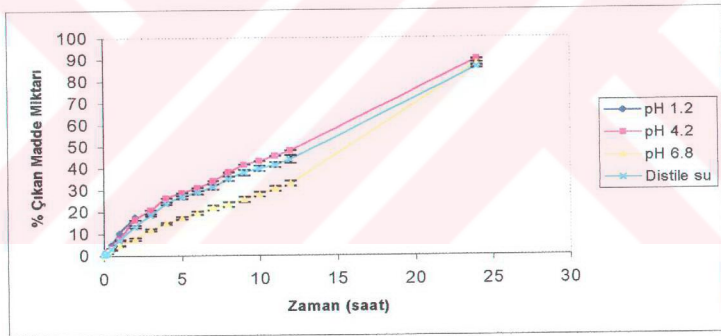
Şekil 3.46. TS3A ve TS3B tablet formülasyonlarının pH 4.2 asetat tamponundaki çözünme hızı profilleri.



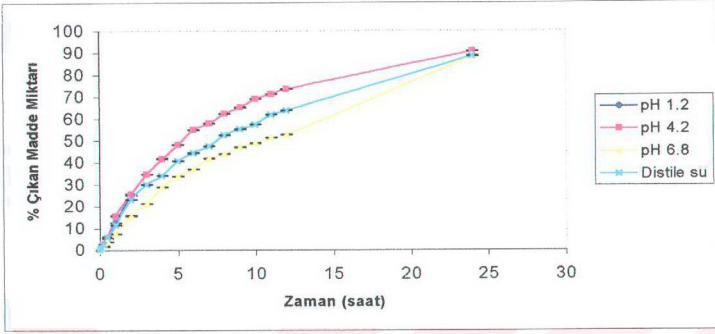
Şekil 3.47. TS3C tablet formülasyonunun farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri.



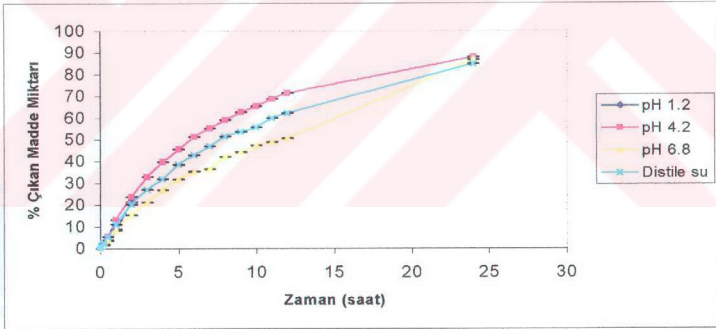
Şekil 3.48. TS4A ve TS4B tablet formülasyonlarının pH 4.2 asetat tamponundaki çözünme hızı profilleri.



Şekil 3.49. TS4C tablet formülasyonunun farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri.

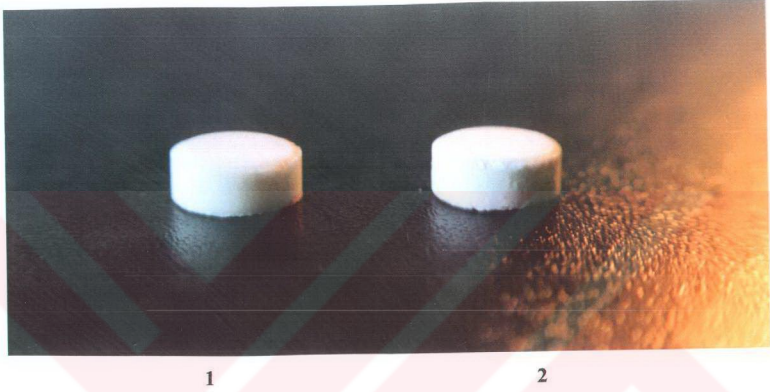


Şekil 3.50. TE1A tablet formülasyonunun farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri.

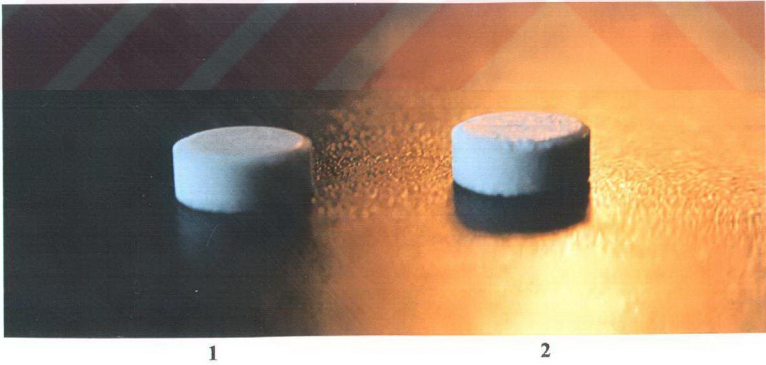


Şekil 3.51. TE1B tablet formülasyonunun farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri.

Amaçlanan 24 saatlik salım profilini yakalayan TE1A, TE1B, TS3C ve TS4C tablet formülasyonlarının çözünme hızı tayini öncesi ve 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası durumlarını gösteren resimler Resim 3.6. - 3.9.'da verilmiştir. Resim 3.10.'da ise TE1A tablet formülasyonunun çözünme hızı tayini öncesinde ve çözünme hızı tayini sonrasındaki iç yapısını gösteren SEM mikrografı yer almaktadır.



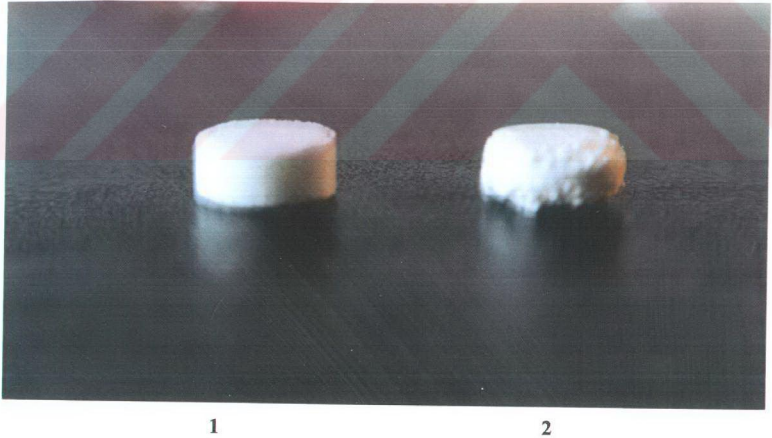
Resim 3.6. TE1A tablet formülasyonunun resimleri (1- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, 2- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası).



Resim 3.7. TE1B tablet formülasyonunun resimleri (1- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, 2- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası).

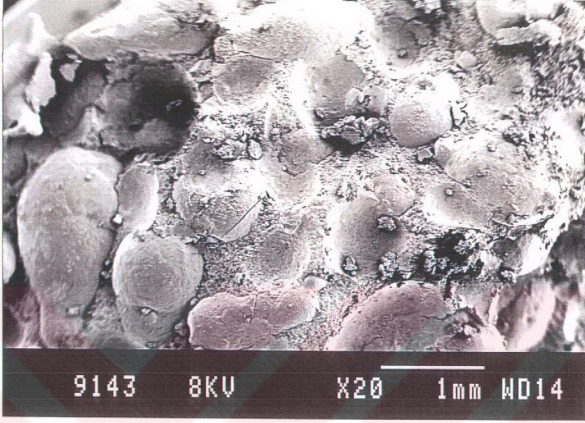


Resim 3.8. TS3C tablet formülasyonunun resimleri (1- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, 2- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası).

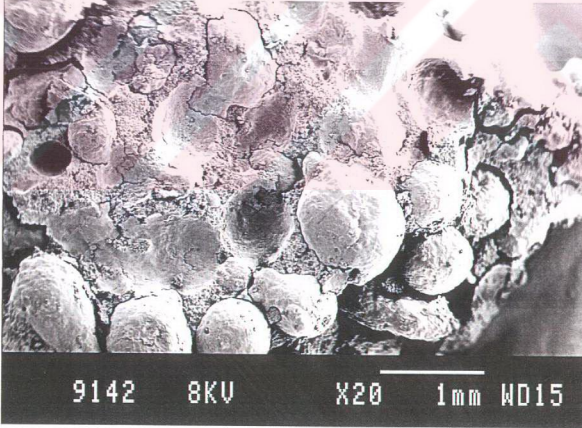


Resim 3.9. TS4C tablet formülasyonunun resimleri (1- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, 2- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası)

a-



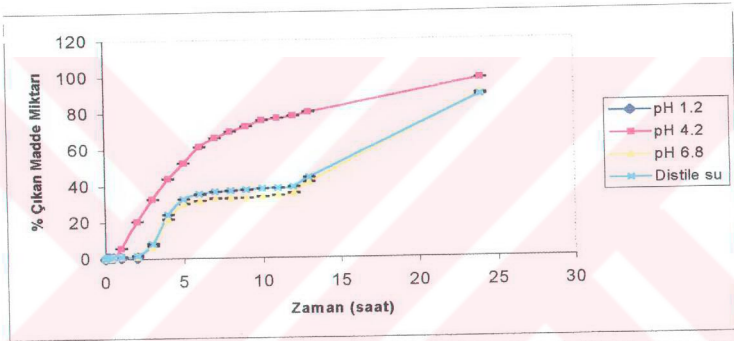
b-



Resim 3.10. TE1A kodlu tablet formülasyonunun kesitine ait mikrograflar (a- 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi, b- 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrası).

3.3.4.1. Diltiazem Hidroklorür'ün Mikropellet Kapsül Formundaki Piyasa Preparatının Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulgular

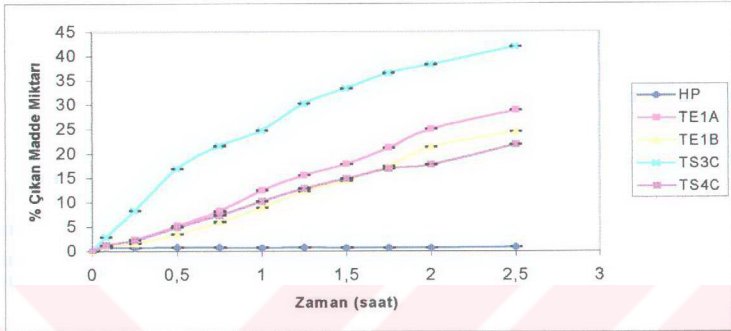
Bölüm 2.2.6.4.4'de (Sayfa 89) belirtilen şekilde Cardizem®CD isimli mikropellet kapsül formundaki piyasa preparatının farklı pH ortamlarında ve distile suda yapılan çözünme hızı tayini sonucunda zamana karşı % çıkan madde miktarları grafiğe geçirilerek elde edilen çözünme hızı profilleri Şekil 3.52'de verilmiştir.



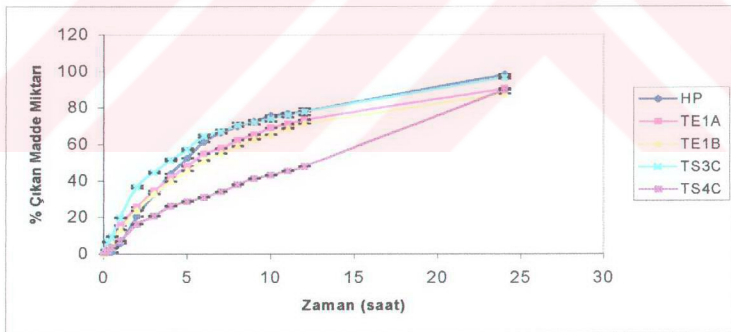
Şekil 3.52. Cardizem®CD piyasada bulunan mikropellet kapsülün farklı pH değerlerindeki çözünme hızı ortamlarında ve distile suda gösterdiği çözünme hızı profilleri.

3.3.4.2. Hedef Profil ile Tablet Formülasyonlarının Çözünme Hızı Profilleri Açısından Karşılaştırılması

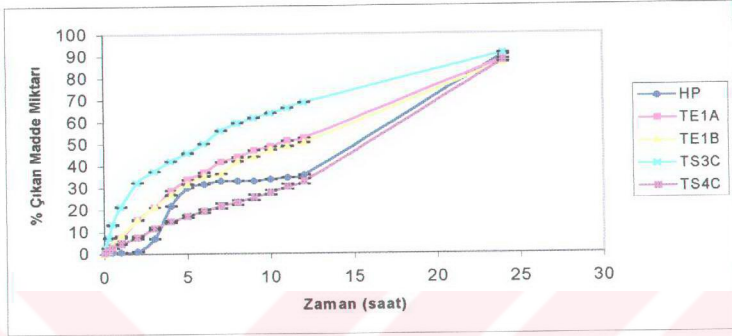
Çözünme hızı profillerinin bir arada değerlendirilebilmesi için 24 saatlik salım yapan 4 tablet formülasyonunun hedef profil ile karşılaştırılması düşünülmüş ve bu amaçla farklı pH ortamlarında yapılan çözünme hızı tayini sonucunda zamana karşı % çıkan madde miktarları grafiğe geçirilerek elde edilen çözünme hızı profilleri Şekil 3.53-3.56'da verilmiştir.



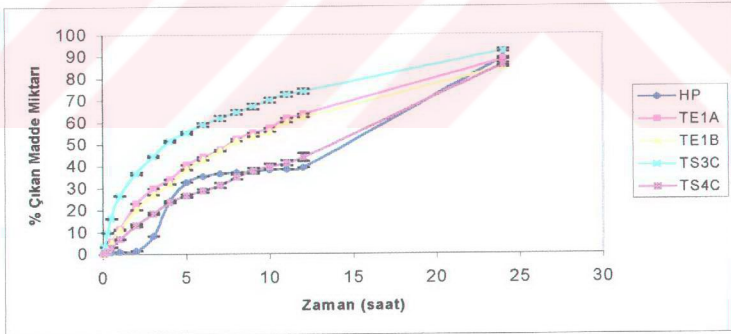
Şekil 3.53. Hedef profil ile dört tablet formülasyonunun pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısında gösterdikleri çözünme hızı profilleri.



Şekil 3.54. Hedef profil ile dört tablet formülasyonunun pH 4.2 asetat tamponunda gösterdikleri çözünme hızı profilleri.



Şekil 3.55. Hedef profil ile dört tablet formülasyonunun pH 6.8 fosfat tamponunda gösterdikleri çözünme hızı profilleri.



Şekil 3.56. Hedef profil ile dört tablet formülasyonunun distile suda gösterdikleri çözünme hızı profilleri.

3.3.4.3. Hedef Profilin ve Tabletlerin Çözünme Hızı Tayinine Ait Verilerin Kinetik Açıdan Değerlendirilmesine Ait Bulgular

Farklı pH ortamlarında yapılan çözünme hızı tayini sonucunda hedef profil ile hazırlanan tablet formülasyonlarından etkin maddenin salım kinetiğinin belirlenmesi amacıyla SPSS 9.0 paket programı kullanılarak Bölüm 1.4.4'de (Sayfa 40) yer alan çözünme hızı kinetiklerine göre hesaplanan parametreler Tablo 3.19 - 3.29'da verilmektedir.

Tabloda yer alan başlıca kısaltmalar ve ifade ettikleri anlamlar ise şöyledir;

k_0 = Sıfırıncı derece hız sabiti (mg/saat)

k_1 = Birinci derece hız sabiti (saat⁻¹)

k = Higuchi salım hızı sabiti (saat^{-1/2})

k_4 = Hixson-Crowell salım hızı sabiti (mg^{1/3}/saat)

β = Şekil faktörü

τ_d = Etkin maddenin % 63.2'sinin çözünmesi için geçen süre (saat)

F = Kinetik modele uyumu ifade eden değer

S.H. = Standart hata

A.O.K.T. = Artık ortalama kareler toplamı

Tablo 3.19. Farklı pH ortamlarında hedef profile ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 1.2	pH 4.2	pH 6.8	Distile su
0. Derece	r^2	0.727	0.902	0.970	0.965
	k_0	0.465	11.062	3.718	3.926
	F	26.647	156.469	517.231	447.424
	S.H.	0.090	0.884	0.163	0.186
	A.O.K.T.	0.154	1091.301	32.782	42.244
1. Derece	r^2	0.727	0.977	0.867	0.909
	k_1	0.0047	0.154	0.06914	0.07079
	F	26.658	1121.302	104.678	159.802
	S.H.	0.001	0.004	0.007	0.006
	A.O.K.T.	0.0000156	0.028	0.05600	0.03845
Higuchi	r^2	0.880	0.972	0.900	0.924
	K	0.656	22.233	12.371	13.265
	F	73.236	717.579	144.493	195.324
	S.H.	0.077	0.830	1.029	0.949
	A.O.K.T.	0.06799	70.832	108.917	92.639
Hixson-Crowell	r^2	0.727	0.975	0.931	0.956
	k_4	0.007218	0.194	0.08327	0.08661
	F	26.654	1062.231	216.919	346.840
	S.H.	0.001	0.006	0.006	0.005
	A.O.K.T.	0.000037	0.050	0.0392	0.02652
RRSBW	r^2	0.116	0.970	0.898	0.937
	β	0.025	1.407	1.250	1.362
	τ_d	148.35	6.37	18.04	17.75
	F	1.053	519.315	123.232	208.460
	S.H.	0.025	0.062	0.113	0.094
	A.O.K.T.	0.00118	0.032	0.08827	0.06195

Tablo 3.20. pH 4.2 asetat tamponunda TS3A tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 4.2
0. Derece	r^2	0.864
	k_0	16.720
	F	63.439
	S.H.	2.099
	A.O.K.T.	618.373
1. Derece	r^2	0.962
	k_1	0.404
	F	236.438
	S.H.	0.025
	A.O.K.T.	0.09120
Higuchi	r^2	0.976
	K	9.796
	F	393.586
	S.H.	0.491
	A.O.K.T.	6.947
Hixson-Crowell	r^2	0.945
	k_4	0.440
	F	173.017
	S.H.	0.033
	A.O.K.T.	0.157
RRSBW	r^2	0.967
	β	0.538
	τ_d	1.78
	F	251.637
	S.H.	0.035
	A.O.K.T.	0.004738

Tablo 3.21. pH 4.2 asetat tamponunda TS3B tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 4.2
0. Derece	r^2	0.907
	k_0	11.379
	F	116.090
	S.H.	1.009
	A.O.K.T.	392.570
1. Derece	r^2	0.956
	k_1	0.273
	F	281.395
	S.H.	0.016
	A.O.K.T.	0.102
Higuchi	r^2	0.986
	K	7.791
	F	910.323
	S.H.	0.258
	A.O.K.T.	3.722
Hixson-Crowell	r^2	0.967
	k_4	0.297
	F	383.485
	S.H.	0.015
	A.O.K.T.	0.08863
RRSBW	r^2	0.913
	β	0.523
	τ_d	4.24
	F	127.085
	S.H.	0.049
	A.O.K.T.	0.01241

Tablo 3.22. Farklı pH ortamlarında TS3C tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 1.2	pH 4.2	pH 6.8	Distile su
0. Derece	r^2	0.971	0.857	0.876	0.850
	k_0	20.254	6.224	5.475	5.909
	F	332.930	96.183	121.224	90.523
	S.H.	1.110	0.635	0.497	0.621
	A.O.K.T.	23.420	493.944	303.274	472.956
1. Derece	r^2	0.984	0.978	0.989	0.977
	k_1	0.251	0.142	0.104	0.118
	F	628.312	1748.674	1400.691	684.333
	S.H.	0.010	0.003	0.003	0.005
	A.O.K.T.	0.0019	0.01418	0.009518	0.02510
Higuchi	r^2	0.993	0.976	0.997	0.990
	K	6.560	5.771	5.022	5.507
	F	1392.093	1425.390	5427.899	1647.603
	S.H.	0.176	0.153	0.068	0.136
	A.O.K.T.	0.358	2.403	0.478	1.893
Hixson-Crowell	r^2	0.980	0.957	0.962	0.938
	k_4	0.360	0.157	0.126	0.140
	F	494.421	351.930	402.470	240.714
	S.H.	0.016	0.008	0.006	0.009
	A.O.K.T.	0.00499	0.0862	0.04823	0.09986
RRSBW	r^2	0.990	0.965	0.992	0.989
	β	0.856	0.854	0.727	0.700
	τ_d	5.41	5.79	9.63	7.47
	F	814.310	574.386	1661.715	1386.892
	S.H.	0.030	0.017	0.018	0.017
	A.O.K.T.	0.0017	0.001972	0.002216	0.002023

Tablo 3.23. pH 4.2 asetat tamponunda TS4A tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 4.2
0. Derece	r^2	0.959
	k_0	10.862
	F	251.763
	S.H.	0.646
	A.O.K.T.	119.028
1. Derece	r^2	0.985
	k_1	0.204
	F	768.894
	S.H.	0.007
	A.O.K.T.	0.01546
Higuchi	r^2	0.998
	K	6.910
	F	5582.807
	S.H.	0.092
	A.O.K.T.	0.392
Hixson-Crowell	r^2	0.987
	k_4	0.249
	F	921.015
	S.H.	0.008
	A.O.K.T.	0.01926
RRSBW	r^2	0.962
	β	0.612
	τ_d	5.40
	F	282.830
	S.H.	0.039
	A.O.K.T.	0.007162

Tablo 3.24. pH 4.2 asetat tamponunda TS4B tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 4.2
0. Derece	r^2	0.969
	k_0	7.962
	F	471.107
	S.H.	0.367
	A.O.K.T.	87.499
1. Derece	r^2	0.972
	k_1	0.149
	F	519.211
	S.H.	0.007
	A.O.K.T.	0.149
Higuchi	r^2	0.993
	K	5.788
	F	2247.156
	S.H.	0.122
	A.O.K.T.	1.175
Hixson-Crowell	r^2	0.985
	k_4	0.182
	F	979.208
	S.H.	0.006
	A.O.K.T.	0.02196
RRSBW	r^2	0.941
	β	0.605
	τ_d	8.03
	F	206.991
	S.H.	0.042
	A.O.K.T.	0.01088

Tablo 3.25. Farklı pH ortamlarında TS4C tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 1.2	pH 4.2	pH 6.8	Distile su
0. Derece	r^2	0.996	0.941	0.984	0.982
	k_0	9.317	7.519	3.263	3.899
	F	2448.570	680.015	976.207	883.315
	S.H.	0.188	0.160	0.104	0.131
	A.O.K.T.	0.674	31.469	13.374	21.107
1. Derece	r^2	0.995	0.930	0.830	0.948
	k_1	0.100	0.07597	0.05893	0.06637
	F	1668.442	256.646	78.334	294.520
	S.H.	0.002	0.005	0.007	0.004
	A.O.K.T.	0.00004	0.02758	0.05436	0.01843
Higuchi	r^2	0.968	0.938	0.867	0.964
	K	2.942	3.596	2.644	3.335
	F	301.625	547.769	104.198	427.743
	S.H.	0.169	0.154	0.259	0.161
	A.O.K.T.	0.332	2.428	6.900	2.674
Hixson-Crowell	r^2	0.993	0.935	0.902	0.967
	k_4	0.149	0.09392	0.07204	0.08487
	F	1374.017	441.198	147.422	442.694
	S.H.	0.004	0.004	0.006	0.004
	A.O.K.T.	0.00011	0.01208	0.04318	0.009810
RRSBW	r^2	0.986	0.950	0.950	0.989
	β	0.918	0.914	0.835	0.957
	τ_d	7.44	17.81	18.64	17.47
	F	554.960	868.762	266.325	1230.429
	S.H.	0.039	0.031	0.051	0.027
	A.O.K.T.	0.0029	0.0067	0.01824	0.005181

Tablo 3.26. Farklı pH ortamlarında TE1A tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 1.2	pH 4.2	pH 6.8	Distile su
0. Derece	r^2	0.998	0.888	0.958	0.922
	k_0	11.965	5.654	1.173	5.018
	F	5949.829	126755	365.322	188.125
	S.H.	0.155	0.502	0.234	0.366
	A.O.K.T.	0.457	309.302	67.157	164.117
1. Derece	r^2	0.997	0.970	0.981	0.997
	k_1	0.136	0.109	0.07885	0.09020
	F	3898.780	1496.626	818.255	4735.717
	S.H.	0.002	0.003	0.003	0.001
	A.O.K.T.	0.0000899	0.00978	0.009319	0.002107
Higuchi	r^2	0.949	0.972	0.988	0.995
	K	3.736	9.284	0.09489	4.501
	F	186.046	1804.131	1261.227	3125.778
	S.H.	0.274	0.121	0.003	0.081
	A.O.K.T.	0.869	1.516	0.004314	0.666
Hixson-Crowell	r^2	0.996	0.960	0.984	0.982
	k_4	0.207	0.131	3.914	0.112
	F	2197.043	379.837	1003.751	883.742
	S.H.	0.004	0.007	0.124	0.004
	A.O.K.T.	0.0001328	0.05576	1.570	0.01726
RRSBW	r^2	0.989	0.975	0.995	0.995
	β	1.051	0.967	1.006	0.921
	τ_d	6.95	9.31	15.54	11.66
	F	697.646	2066.955	2732.427	2864.478
	S.H.	0.040	0.021	0.019	0.017
	A.O.K.T.	0.003066	0.003149	0.002578	0.002062

Tablo 3.27. Farklı pH ortamlarında TE1B tablet formülasyonuna ait çözünme hızı verilerinin kinetik açıdan değerlendirilmesi.

Kinetik	Parametre	pH 1.2	pH 4.2	pH 6.8	Distile su
0. Derece	r^2	0.995	0.894	0.964	0.923
	k_0	9.841	5.426	4.296	4.835
	F	2120.241	134.630	429.994	191.555
	S.H.	0.214	0.468	0.207	0.349
	A.O.K.T.	0.868	268.129	52.643	149.635
1. Derece	r^2	0.992	0.967	0.980	0.995
	k_1	0.109	0.09943	0.07372	0.08230
	F	1266.801	1121.574	766.314	3349.782
	S.H.	0.003	0.003	0.003	0.001
	A.O.K.T.	0.001792	0.01081	0.008696	0.002480
Higuchi	r^2	0.928	0.972	0.988	0.994
	K	3.044	8.879	0.09002	1.331
	F	129.550	1790.429	1260.524	2491.400
	S.H.	0.267	0.117	0.003	0.087
	A.O.K.T.	0.828	1.397	0.003885	0.774
Hixson-Crowell	r^2	0.993	0.958	0.983	0.978
	k_4	0.163	0.122	3.745	0.104
	F	1509.234	367.145	926.241	695.612
	S.H.	0.004	0.006	0.123	0.004
	A.O.K.T.	0.003354	0.05010	1.557	0.01920
RRSBW	r^2	0.966	0.975	0.993	0.997
	β	1.068	0.994	0.976	0.930
	τ_d	8.75	10.19	16.20	12.51
	F	227.166	2001.017	2073.085	4350.922
	S.H.	0.071	0.022	0.021	0.014
	A.O.K.T.	0.0097	0.003439	0.003202	0.001383

4. TARTIŞMA

4.1. Etkin Maddeye Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızda öncelikle etkin maddenin özellikleri incelenmiş; etkin maddenin istenen ve beklenen saflıkta olduğunun belirlenebilmesi amacıyla DSC, IR ve X-ışını toz difraktometresi analizleri yapılmıştır. DSC analizi sonucunda elde edilen ve Şekil 3.3’de (Sayfa 92) verilen etkin maddeye ait termogram incelendiğinde etkin maddenin 217.2°C ’de erime noktasına karşılık gelen keskin bir endotermik piki bulunmaktadır. Bölüm 2.2.1.1’de (Sayfa 57) belirtilen şekilde yapılan erime noktası tayini ile bulunan 210°C de bu sonucu desteklemektedir. Etkin maddenin erime noktası hakkında bilgi veren çeşitli literatürler incelendiğinde erime noktasının $210\text{-}215^{\circ}\text{C}$ aralığında değişen değerlerde olduğu görülmektedir (Ünlü ve ark., 1995; Sweetman, 2002). Bu durumda, yapılan DSC analizi ve erime noktası tayini sonucunda elde edilen verilerin, erime noktası tayininin yapıldığı yöntem ve cihaza bağımlı olarak belirli bir aralıkta değişkenlik gösterdiği sonucuna varılmış ve literatür verileri ile de bu sonuçlar desteklenmiştir.

Model etkin maddemizin IR spektrumuna ait elde edilen bulgular Bölüm 3.1.3.’de (Sayfa 91) verilmiş ve etkin maddenin açık kimyasal formülünde (Şekil 1.2, Sayfa 46) yer alan belirleyici kimyasal gruplarından 1742.37 cm^{-1} ’de ester karbonili ve 1679.69 cm^{-1} ’de amid karboniline ait karakteristik sinklet absorpsiyon piklerinin literatürde (Schwartz ve ark., 1992) verilen ve diltiazem hidroklorüre ait olan gerilim pikleriyle uyum gösterdiği görülmüştür.

Etkin maddenin fiziksel yapısının belirlenebilmesi amacıyla yapılan X-ışını toz difraktometre analizi sonucu elde edilen kırınım deseni Bölüm 3.1.5 Şekil 3.4.’de (Sayfa

92) verilmiştir. Yapılan bu analiz sonucunda etkin maddenin kristal yapıda olduğu belirlenmiştir.

Etkin maddenin lazer kırınım granülometresi kullanılarak yapılan partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı tayini sonucunda etkin maddenin partikül büyüklüğü dağılımının dar bir aralıkta ve geometrik ortalama çapının 70.46 μm olduğu belirlenmiştir.

Etkin maddeye ait miktar tayini yönteminin belirlenebilmesi için yapılan literatür araştırmaları sonucunda bu amaçla titrimetri, spektrofotometri, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ve gaz kromatografisi gibi pek çok yöntemin kullanılabilir olduğu saptanmıştır (Echizen ve Eichelbaum, 1986; Kelly ve O'Malley, 1992; Ünlü ve ark., 1995). Ancak uygulama ve kullanım kolaylığı nedeniyle UV spektrofotometri yöntemine karar verilmiştir. Model etkin maddenin pH 1.2 enzimsiz yapay mide sıvısı, pH 4.2 asetat tamponu, pH 6.8 fosfat tamponu, distile su ve metanolde alınan UV spektrumları Bölüm 3.1.6'da Şekil 3.5'de (Sayfa 93) verilmiştir. Elde edilen UV spektrumları incelendiğinde etkin maddenin aynı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltilerinin farklı ortamlarda benzer spektrumları verdiği gözlenmiş, etkin maddenin ilgili ortamlarda maksimum absorpsiyon gösterdiği dalga boyu ise metanol için 239.0 nm olarak belirlenirken diğer ortamlar için 236.0 nm olarak saptanmıştır. Bu dalga boylarında ölçüm yapılarak her bir ortam için etkin maddenin standart doğruları oluşturulmuş ve kalibrasyon verileri elde edilmiştir.

Seçilen analitik yöntemin validasyon çalışması yapılmış ve ilgili parametreler (özgünlük, doğrusalılık ve aralığı, doğruluk ve kesinlik) incelenmiştir. Yöntemin etkin maddeye özgünlüğünün belirlenebilmesi için formülasyonda yer alan her bir yardımcı maddenin formülasyonda kullanıldıkları oranlardaki çözeltileri ile etkin madde içermeyen mikroküre formülasyonları hazırlanmış ve 200-400 nm dalga boylarında alınan spektrumları etkin maddeye ait spektrumla karşılaştırılarak herhangi bir girişimin olmadığı, dolayısıyla yöntemin etkin maddeye özgü olduğu saptanmıştır.

Yöntemin validasyonuna ilişkin olarak incelenen parametrelerden doğrusalılık ve aralığının tespiti için Bölüm 2.2.1.10.2'de (Sayfa 63) belirtilen şekilde gerçekleştirilen tayin sonucunda elde edilen veriler Tablo 3.3'de (Sayfa 103), lineer regresyon grafikleri ise Şekil 3.11'de (Sayfa 104) verilmiştir. Her bir ortam için gerçekleştirilen tayin

doğrulara ait r^2 değerlerinin yüksek; $Sy.x$ değerlerinin ise düşük oluşu elde edilen verilerin güvenilirliğini göstermektedir.

Yöntemin validasyonuna dair incelenen diğer parametreler ise doğruluk ve kesinliktir. Doğruluğun tespiti için elde edilen veriler Bölüm 3.1.10.3'de Tablo 3.4'de (Sayfa 106) verilmiştir. Çalışılacak her bir ortam için ayrı ayrı gerçekleştirilen tayin sonucunda bulunan veriler % bağıl standart sapma değerlerinin % 2'den küçük olma şartına göre yorumlanmış ve bütün ortamlar için doğruluk kanıtlanmıştır. Kesinlik, tekrarlanabilirlik ve tekrar elde edilebilirlik parametreleri üzerinden değerlendirilmiştir. Tekrarlanabilirlik Tablo 3.5'de (Sayfa 107) gösterilen verilerin % bağıl standart sapma değerlerinin % 2'den küçük olma şartına göre yorumlanmış ve tüm ortamlar için tekrarlanabilirlik tespit edilmiştir. Tekrar elde edilebilirliğin tespiti için farklı ortamlara ait veriler Tablo 3.6'da (Sayfa 108) verilmiş, elde edilen veriler ortalamalar arası farkın önemlilik testine göre değerlendirilmiş ve hem % 95 hem de % 99 olasılık seviyesinde ortalamalara ait farkın önemli olmadığı sonucuna varılmıştır.

4.2. Formülasyon Çalışmalarına Ait Bulguların Değerlendirilmesi

4.2.1. Mikroküre Formülasyonlarının Hazırlanmasına Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızın temel amacı; çeşitli kardiyovasküler hastalıkların kronik tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan Diltiazem hidroklorür'ün klinik çalışmalarda yüksek oranda tercih edilen ve Türkiye ilaç piyasasında bulunmayan, günde iki kez 90 mg veya üç kez 60 mg ilaç uygulamasını günde bir kez uygulanmak üzere tasarımılanan, 180 mg etkin madde yüklenmiş mikroküre içeren modifiye salım yapan tablet formülasyonlarının hazırlanmasıdır. Bu nedenle mikroküre formülasyonlarının

geliştirilmesinde kullanılacak yardımcı maddeler ve incelenecek formülasyon parametrelerinin seçimi bu amaca yönelik olarak gerçekleştirilmiştir.

Mikroküre hazırlanmasına yönelik yapılan çalışmalar incelendiğinde Bölüm 1.2.5’de de belirtildiği gibi pek çok farklı yöntem bulunmaktadır. Bunlar arasında emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi kolay uygulanabilirliği, yüksek etkin madde yükleme kapasitesi ve üretim verimi ile diğer yöntemlerden ayrılmaktadır (O’Donnell ve McGinity, 1997). Emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemiyle mikroküre hazırlanışında başarılı bir formülasyon için etkin olan parametrelerden en önemlisi, model etkin maddenin sahip olduğu fizikokimyasal özelliklerdir. Suda çözünmeyen ya da az çözünen etkin maddelerin enkapsülasyonu için su içinde yağ (Y/S) tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi önerilirken (Pavanetto ve ark., 1992; Benita, 1996, Bölüm 3; O’Donnell ve McGinity, 1997; Yank ve ark., 2000; Dinarvand ve ark., 2002; Palmieri ve ark., 2002), hidrofilik karakterdeki etkin maddelerin enkapsülasyonu için ise daha çok yağ içinde su (S/Y) tipi (Kawata ve ark., 1986; Huang ve Sellassie, 1989; Kim ve ark., 1994; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Yüksel ve ark., 1996; O’Donnell ve McGinity, 1997; Bhalerao ve ark., 2001; Soppimath ve ark., 2001; Mateović ve ark., 2002; Kılıçarslan ve Baykara, 2003) ya da modifiye emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi (Ogawa ve ark., 1988; Alex ve Bodmeier, 1990; Das, 1991; Jones ve Pearce, 1995; Çelebi ve ark., 1996; Couvreur ve ark., 1997; O’Donnell ve McGinity, 1997) tercih edilmektedir. Bu yöntemlerden yağ içinde su (S/Y) tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi, modifiye emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemine oranla daha kolay uygulanabilir olması ve kullanılan emülgatörlere bağımlı olarak etkin maddenin çözünürlüğünde herhangi bir artışa yol açmaması nedeniyle, özellikle formülasyonda kullanılacak polimerler, yardımcı maddeler, laboratuvar koşulları ve etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri de göz önüne alındığında mikroküre formülasyonlarının hazırlanmasında tercih ettiğimiz yöntem olmuştur.

Yapılan literatür incelemeleri ve ön formülasyon çalışmaları sonucunda yağ içinde su (S/Y) tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile başarılı mikroküre formülasyonlarının hazırlanabilmesi için dispers (iç) faz olarak diğer organik çözücülere oranla oda sıcaklığında hızla buharlaşması (Manekar ve ark., 1992) ve hem model etkin

maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'ün hem de çalışmamızda kullanılan polimerler olan Eudragit RS 100 ve etilselüloz'un ortak çözücüler olması nedeniyle aseton tercih edilmiştir. Dispersiyon ortamı olarak ise, aseton polar bir yapıya sahip olduğundan (dielektrik sabiti 20.7) polar nitelikte olmaması ve kaynama noktasının yüksek olması sebebiyle sıvı parafin kullanılmıştır (Manekar ve ark., 1992; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Yüksel ve ark., 1996; Pignatello ve ark., 2000; Bhalerao ve ark., 2001; Mateović ve ark., 2002; Kılıçarslan ve Baykara, 2003).

Yapılan literatür araştırmaları ve ön formülasyon çalışmaları sonucunda dispersiyon ajanı olarak etilselülozlu formülasyonlarda Span 80'in kullanımı tercih edilmiştir (Huang ve Sellassie, 1989). Eudragit RS 100 ile yapılan formülasyon çalışmalarında ise Span 80 ile mikroküre oluşumu sağlanamamış ve dispersiyon ajanı olarak alüminyum tristearatın kullanılmasına karar verilmiştir (Kawata ve ark., 1986; Kim ve ark., 1994; Horoz ve ark., 2002). Böylece Eudragit RS 100 ve alüminyum tristearat ile mikroküre formülasyonları hazırlanmıştır. Ayrıca etilselüloz ve alüminyum tristearat içeren mikroküre formülasyon grubu da oluşturulmuştur. Böylelikle iki farklı polimer ve dispersiyon ajanı olarak iki farklı emülgatör ile hazırlanan mikroküre formülasyonlarının kıyaslanması ve mikroküre oluşumunda kullanılan polimer ve dispersiyon ajanlarının (emülgatörlerin) etkisinin incelenmesi sağlanabilmiştir. Oluşturulan tüm formülasyon grupları içinde etkin madde:polimer (3:1) oranındaki formülasyonlar ile mikroküre oluşumu sağlanamamış, etkin madde miktarı polimer miktarına göre düşürülerek (2:1, 1:1, 1:2, 1:3, 1:4) mikroküre elde edilmesi başarılabilmektedir. Mikroküre formülasyonlarının tablet formunda dizaynının gerçekleştirilebilmesi amacıyla tüm mikroküre formülasyonlarına plastizer bir madde olması sebebiyle trietilsitrat farklı oranlarda eklenmiştir. Yapılan çeşitli literatür araştırmaları sonucunda polimer olarak etilselülozun kullanıldığı çalışmalarda plastizer kullanım oranı olarak % 5 - 30 gibi bir aralık belirlenirken (Huang ve Sellassie, 1989; Rekhi ve Jambhekar, 1995), Eudragit RS 100 için ise % 10 - 20 gibi bir aralığın kullanıldığı saptanmıştır (Siepmann ve ark., 1999; Röhm Pharma Katoloğu, 2001; Çomoğlu ve ark., 2002). Elde edilen literatür verileri baz alınarak % 10 ve % 30 oranlarında trietilsitratın kullanılmasına karar verilmiştir.

Mikroküre formülasyonları üzerinde incelenecek formülasyon parametrelerinin belirlenmesinde mikrokürelerden etkin madde salımının mümkün olabildiğince geciktirilmesine ve mikrokürelerin tablet formunda basımının daha kolay ve daha homojen bir şekilde gerçekleştirilmesine yönelik formülasyon parametreleri üzerinde durulmuştur. Bu amaçla etilselüloz ve Eudragit RS 100 gibi iki farklı grup polimerle çalışılmış, hazırlanan mikroküre formülasyonlarında etkin madde/polimer oranının, emülgatör tipinin ve plastizer oranının etkisi incelenmiştir. Yapılan literatür araştırmaları sonucunda belirlenen karıştırma hızı, ön formülasyon denemeleri ile test edilmiş ve her üretimde belirli bir aralıkta partikül büyüklüğüne sahip formülasyonların elde edilebilmesi ve formülasyonlar arasında bir karşılaştırma yapılabilmesini temin etmek için tüm mikroküre formülasyonlarının üretiminde aynı karıştırma hızının kullanılmasına karar verilmiştir. Karıştırma hızı olarak 1200 rpm gibi yüksek bir hızın tercih edilme nedeni ise yapılan literatür incelemeleri sonucunda 1000 ve 1200 rpm gibi yüksek karıştırma hızlarında kayma (shear) kuvvetinin büyümesi nedeniyle çok daha iyi emülsiyon oluştuğunun belirtilmesidir (Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Bhalerao ve ark., 2001; Mateović ve ark., 2002).

4.2.1.1. Etilselüloz İçeren Mikroküre Formülasyonlarının Değerlendirilmesi

Polimer olarak etilselülüzün kullanıldığı F1, F2, F3 ve F4 kodlu tüm mikroküre formülasyon grupları; farklı trietilsiترات konsantrasyonu ve farklı emülgötör maddelerin kullanımı açısından hem gruplar arasında (F1, F2, F3, F4) hem de farklı etkin madde/polimer oranının irdelendiği her bir formülasyon grubu kendi arasında (F1A-F1F; F2A-F2F; F3A-F3F; F4A-F4F) Tablo 3.7’de (Sayfa 109) verilen ürün verimi açısından değerlendirildiğinde, incelenen formülasyon parametrelerinin ürün verimi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır. % 89.08 – 96.78 gibi bir aralıkta bulduğumuz ürün verimi değerleri S/Y tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile yapılan diğer çalışmalarda belirtilen ürün verimi bulgularını desteklemektedir (Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b). Ürün

veriminin yüksekliği, mikroküre üretimi için seçtiğimiz S/Y tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yönteminin verim açısından uygunluğunun bir göstergesidir.

Emülgatör madde olarak Span 80'in kullanıldığı F1, F2, F3 kodlu formülasyon gruplarında formülasyona % 0, %10 ve % 30 oranlarında ilave edilen trietilsitratın ve değişen etkin madde/polimer oranlarının işlem etkinliği üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmadığı gözlenmiştir. Formülasyona farklı oranlarda ilave edilen trietilsitratın işlem etkinliği üzerinde herhangi bir etkisinin bulunmaması, ulaşılan literatür verilerini desteklemektedir (Huang ve Sellassie, 1989). Aynı şekilde; incelenen literatür verileri ile de değişen etkin madde/polimer oranlarının işlem etkinliği üzerinde belirgin bir etkisinin bulunmadığı sonucu doğrulanmıştır (Huang ve Sellassie, 1989; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b). Tablo 3.8'de de (Sayfa 110) görüldüğü gibi bu formülasyon gruplarına ait işlem etkinliği değerleri % 69.13 – 84.21 gibi bir aralıkta bulunmaktadır. Buna karşın emülgatör madde olarak alüminyum tristearatın kullanıldığı, % 10 oranında trietilsitrat içeren F4 formülasyon grubu işlem etkinliği yönünden değerlendirildiğinde bulunan verilerin F1, F2 ve F3 formülasyon gruplarında saptanan işlem etkinliği verilerine oranla daha yüksek olduğu (% 81.70 – 99.55) gözlenmiştir. Bu durumun alüminyum tristearatın emülsiyonun dış fazı olan sıvı parafinde çözünürlüğünün bulunmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Kawata ve ark., 1986). F4 formülasyon grubunun işlem etkinliği değerlerinde alüminyum tristearattan kaynaklanan bu durumun yine aynı ajanın kullanıldığı ancak polimer olarak Eudragit RS 100 içeren F7 formülasyon grubunun işlem etkinliği değerlerinde de (% 91.33 – 98.88) gözlenmesi F1, F2, F3 ve F4 formülasyon grupları arasında işlem etkinliği değerlerinde görülen farklılığı desteklemektedir. Alüminyum tristearatın % 3 oranında hem etilselüloz hem de Eudragit RS 100 içeren formülasyonlara eklenmesi, mikrokürelerin ürün verimi üzerinde etkisiz olurken, % işlem etkinliğini önemli ölçüde olumlu yönde değiştirmektedir.

F1, F2, F3 ve F4 kodlu mikroküre formülasyon gruplarında yer alan tüm mikroküre formülasyonlarının partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı dar açılı lazer ışığı kırınım yöntemi ile tayin edilmiş ve elde edilen veriler Tablo 3.9'da (Sayfa 112); partikül büyüklüğü % hacim dağılımı grafikleri ise Şekil 3.12 – 3.19'da (Sayfa 113 - 120)

verilmiştir. Farklı etkin madde/polimer oranının irdelendiği her bir formülasyon grubu kendi arasında (F1A-F1F; F2A-F2F; F3A-F3F; F4A-F4F) partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı açısından incelendiğinde, formülasyon gruplarında genelde polimer oranının artışı ile birlikte partikül büyüklüğünde azalma gözlenmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda da polimer oranı arttıkça, oluşan mikrokürelerin partikül büyüklüğünün azaldığı belirtilmektedir (Kim, 1994; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Bhalerao ve ark., 2001). Polimer oranı artışı ile mikroküre partikül boyutunun küçülmesinin nedeni (etkin madde:polimer oranı (2:1 $\rightarrow$ 1:4)), formülasyon içindeki polimer miktarının sürekli sabit kalması ve etkin madde miktarının azalması sonucunda polimer oranının artmasına bağlı olarak polimer çözeltisi içindeki katı madde konsantrasyonunun azalması ve bu nedenle iç faz viskozitesinin düşmesi şeklinde açıklanmaktadır. Etkin maddeye göre polimer oranının azalması, emülsifikasyon boyunca sürekli faz içinde daha zor disperse olan daha viskoz bir iç faz oluşturur. Bu nedenle polimere göre yüksek etkin madde oranı (2:1), partikül büyüklüğü daha yüksek olan mikroküre oluşumuna neden olmaktadır (Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b).

F1 mikroküre formülasyon grubunun elektron mikroskobu ile elde edilen mikrograflarını incelediğimizde (Resim 3.1) (Sayfa 121), polimer oranı en az, etkin madde oranı en yüksek olan F1B formülasyonunda yüzeyin çok bozuk olduğu buna karşılık polimer oranının en yüksek olduğu F1F formülasyonunda (etkin madde:polimer oranı 1:4) yüzeyin çok daha düzgünleştiği, mikrokürelerin polimer oranı artışı ile daha küresel bir yapı kazandığı görülmektedir. F1F formülasyonuna ait Resim 3.1.b.4’de yer alan kesit mikrografi incelendiğinde elde edilen yapının mikroküre yapısını tanımlayan içi dolu bir yapı oluşturduğu fakat içinde oldukça fazla miktarda porların bulunduğu tespit edilmiştir. F1F mikroküre formülasyonuna ait Resim 3.1.b.3’de görüldüğü gibi mikroküre yüzeyi de tıpkı iç kesit gibi porlu bir yapıya sahiptir. Bu durumun F1 formülasyon grubunun içerdiği yüksek orandaki (% 30 oranında) trietilsitratın kaynaklandığı düşünülmektedir.

F2 mikroküre formülasyonlarına ait Resim 3.2’de (Sayfa 122) verilen mikrograflar incelendiğinde tıpkı F1 formülasyon grubunda olduğu gibi polimer oranı artışı ile

mikrokürelerin yüzey özelliklerinin iyileştiği, çok daha küresel yapıda mikrokürelerin oluştuğu gözlenmiştir. % 10 oranında trietilsitrat içeren F2 formülasyon grubundan polimer oranının en yüksek olduğu F2F mikroküre formülasyonuna ait Resim 3.2.b.3'de verilen yüzey mikrografi incelendiğinde, F1F mikroküre formülasyonuna ait mikroküre yüzey yapısını gösteren mikrografta (Resim 3.1.b.3) görülen porların, F2F mikroküre formülasyonunda bulunmadığı saptanmıştır. Elde edilen bu sonuçlar bazı literatürlerde de belirtildiği gibi belirli oranlarda plastizer kullanımının düzgün bir yüzey oluşumu sağlarken yüksek oranlarda porlu yapı oluşumunu desteklediği şeklindeki verileri doğrular niteliktedir (Siepmann ve ark., 1999).

F3 mikroküre formülasyonuna ait Resim 3.3'de (Sayfa 123) verilen mikrograflar; polimer oranı artışı ile mikrokürelerin son derece düzgün bir yüzey özelliği kazandığını ve daha küresel yapıda mikrokürelerin oluştuğunu göstermektedir. Trietilsitrat içermeyen F3 mikroküre formülasyonlarından polimer oranı en yüksek olan F3F mikroküre formülasyonuna ait Resim 3.3.c.4'de verilen kesit mikrografi, % 30 trietilsitrat içeren F1F mikroküre formülasyonuna ait kesit mikrografi ile karşılaştırıldığında (Resim 3.1.b.4), F3F formülasyonunda çok daha az porlu bir yapının bulunduğu gözlenmiştir. Yüzey özellikleri açısından farklı oranlarda (% 30 - % 10 - % 0) trietilsitrat içeren F1F, F2F ve F3F mikroküre formülasyonları birbirleriyle karşılaştırıldığında (Resim 3.1.b.3, 3.2.b.3, 3.3.c.3) trietilsitrat oranının artmasıyla daha poröz ve girintili çıkıntılı bir yapının oluştuğu saptanmıştır. Buna karşın F2F ve F3F mikroküre formülasyonları yüzey özellikleri bakımından daha düzgün bir yapıda olmalarıyla benzerlik göstermektedir.

F4 kodlu mikroküre formülasyonuna ait Resim 3.4.'de (Sayfa 124) verilen mikrograflar incelendiğinde tıpkı F1, F2 ve F3 formülasyon gruplarında tespit edildiği gibi polimer oranı artışı ile mikroküre yüzeyleri düzgünleşmiş, küresellik artmıştır. Emülgatör madde olarak Span 80 içeren F1, F2 ve F3 mikroküre formülasyonlarından farklı olarak F4 mikroküre formülasyon grubu emülgatör madde olarak içerdiği alüminyum tristearattan dolayı yüzey özellikleri açısından farklılık göstermektedir. % 10 oranında trietilsitrat içeren F4 formülasyonu aynı oranda trietilsitrat içeren fakat emülgatör madde olarak alüminyum tristearat yerine Span 80'in kullanıldığı F2

formülasyon grubu ile yüzey morfolojisi ve mikroküre şekli açısından kıyaslandığında F4 formülasyonunda mikroküreler arasında çok daha homojen bir küreselliğin bulunduğu, F2 formülasyonunun ise daha düzgün bir yüzeye sahip olduğu gözlenmiştir. F4 formülasyon grubunda polimer oranının en az olduğu F4C (Resim 3.4.a) ve en yüksek olduğu F4F (Resim 3.4.b) mikroküre formülasyonlarına ait mikrograflarda görüldüğü gibi alüminyum tristearat içeren bu grup formülasyonlar kendi içinde daha spesifik bir yapı göstermişlerdir. Mikroküre yüzeyi kendine has gözenekli bir yapı oluşturmuştur. Bu yapı özelliğinin polimer olarak Eudragit RS 100'ün kullanıldığı F7 formülasyon grubuna ait mikrograflarda da gözlenmesi, bu durumun alüminyum tristearattan kaynaklandığını düşündürmektedir. Elde edilen literatür bilgileri de bu varsayımı destekler niteliktedir (Kawata ve ark., 1986).

4.2.1.2. Eudragit RS 100 İçeren Mikroküre Formülasyonlarının Değerlendirilmesi

Polimer olarak Eudragit RS 100'ün, emülgatör madde olarak Span 80'in kullanıldığı F5 ve F6 kodlu mikroküre formülasyonları ile mikroküre oluşturulamamış, bunun üzerine Span 80 yerine alüminyum tristearatın yer aldığı ve plastizer olarak % 10 oranında trietilsitratın kullanıldığı, kendi arasında farklı etkin madde/polimer oranlarının çalışıldığı formülasyon grubu olan F7 mikroküre formülasyonlarında ise etkin madde oranının en yüksek olduğu F7A (etkin madde:polimer oranı (3:1)) formülasyonu ile yine mikroküre elde edilememiştir. Elde edilen diğer F7B – F7F kodlu mikroküre formülasyonları, Tablo 3.7'de (Sayfa 109) verilen ürün verimi açısından değerlendirildiğinde, etkin madde/polimer oranı değişiminin ürün verimini etkilediği görülmüştür. Etkin madde oranının azalması ve polimer oranının artmasıyla % ürün verimi değerleri % 90.19 - 95.29 arasında değişme göstermiştir.

F7 grubu mikroküre formülasyonları işlem etkinliği açısından değerlendirildiğinde; bu grup formülasyonlarda etkin madde/polimer oranının işlem etkinliği üzerinde etkin olmadığı saptanmıştır. Elde edilen işlem etkinliği verileri % 91.33 – 98.88 gibi yüksek bir aralıkta bulunmuştur.

F7 mikroküre formülasyon grubunda yer alan tüm mikroküre formülasyonlarının, tıpkı etilselüloz içeren F1, F2, F3 ve F4 mikroküre formülasyon gruplarında olduğu gibi dar açılı lazer ışığı kırınım yöntemi ile partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı tayin edilmiş ve elde edilen veriler Tablo 3.9'da (Sayfa 112), % hacim dağılımının partikül büyüklüğü grafikleri ise Şekil 3.18.b – 3.19'da (Sayfa 119, 120) verilmiştir. Tablo 3.9'daki veriler incelendiğinde polimer oranı artışı ile mikroküre partikül boyutunun azaldığı tespit edilmiş, bu durum Bölüm 4.2.1.1.'de bahsedildiği gibi etilselüloz içeren F1, F2, F3 ve F4 mikroküre formülasyonlarında da gözlenmiş, bu durumun nedenleri Bölüm 4.2.1.1'de açıklanmış ve çeşitli literatür verileri ile desteklenmiştir.

F7 mikroküre formülasyon grubunun Resim 3.5'de (Sayfa 125) verilen elektron mikroskobu ile elde edilen mikrografları incelendiğinde; polimer oranı en az olan F7B formülasyonunda yüzeyin girintili çıkıntılı bir yapıda olduğu, buna karşın polimer oranı en yüksek olan F7F mikroküre formülasyonunun çok daha düzgün bir yüzeye sahip olduğu gözlenmiştir. Bu durum polimer oranı artışının yüzey özellikleri üzerindeki etkisini açıklamaktadır. F7 mikroküre formülasyonlarında da F4 mikroküre formülasyonlarında olduğu gibi emülgatör madde olarak kullanılan alüminyum tristearatın mikroküreye verdiği karakteristik yapı görülmektedir (Resim 3.5.a.1). Polimer olarak Eudragit RS 100 içeren F7 formülasyonu, polimer olarak etilselüloz içeren F4 formülasyonu ile yüzey özellikleri açısından karşılaştırıldığında ise F7 mikroküre formülasyonunun daha düzgün bir yüzey yapısında olduğu düşünülmektedir.

4.2.1.3. Mikroküre Formülasyonlarından Etkin Madde Salım Hızı Sonuçlarının Değerlendirilmesi

S/Y tipi emülsiyon-çözücü buharlaştırma yöntemi ile hazırlanan çeşitli mikroküre formülasyonlarında, farklı grup polimerlerin, etkin madde/polimer oranı değişiminin, emülgatör tipi etkinliğinin ve farklı oranlarda plastizer kullanımının, mikrokürelerden etkin madde salımı üzerine etkisinin belirlenebilmesi amacıyla elde edilen mikroküre formülasyonlarına *in vitro* çözünme hızı tayini uygulanmıştır. *In vitro* çözünme hızı

taininde; etkin maddenin USP XXIV’de yer alan monografında belirtilen “Diltiazem hidroklorür uzatılmış salım kapsülleri (24 saatte bir kez uygulanan ürünler için)” şeklinde adlandırılmış olan alt monografa yönelik hazırlanmış çözünme hızı yöntemi, koşulları ve çözünme hızı ortamları baz alınmıştır. Monografa göre; çözünme hızı tayininin yapıldığı ortamlar, distile su, pH 1.2 enzimsiz mide ortamı ve pH 4.2 asetat tamponu olarak bildirilmiştir (USP XXIV, 2000, p.:573-576). Elde edilen tüm mikroküre formülasyonlarının birbirleri ile kıyaslanabilmesi amacıyla çözünme hızı ortamı olarak monografa dayanılarak sadece distile su seçilmiş; final ürün olan tablet formülasyonlarından 24 saati yakalayan tabletler için ise monografda belirtilen tüm ortamların kullanılmasına karar verilmiştir. Bu amaçla Sotax AT 7 Smart çözünme hızı cihazı ve etkin maddenin ilgili monografında belirtildiği gibi palet yöntemi kullanılmıştır. 180 mg etkin madde içerecek şekilde hesaplanarak tartılan mikroküre formülasyonları; etkin maddenin USP XXIV’de yer alan monografında belirtilen “Diltiazem hidroklorür uzatılmış salım kapsülleri (24 saatte bir kez uygulanan ürünler için)” şeklinde adlandırılmış olan alt monografda yer alan, belirli zaman değerlerinde mikropellet içeren kapsüllerden açığa çıkması gereken etkin madde miktarlarına ait veriler ile bir karşılaştırma yapılabilmesi amacıyla 00 numaralı sert jelatin kapsüllere doldurularak, monografda belirtilen dönü hızında ve ortam koşullarında çözünme hızı tayini gerçekleştirilmiştir.

Farklı etkin madde/polimer oranının mikrokürelerden etkin madde salım hızı üzerine etkinliğinin belirlenebilmesi için her bir mikroküre formülasyon grubu öncelikle kendi arasında değerlendirilmiştir.

F1 mikroküre formülasyon grubuna ait Şekil 3.28’de (Sayfa 134) verilen çözünme hızı profilleri incelendiğinde, mikroküre formülasyonunun içerdiği polimer oranı arttıkça etkin maddenin mikroküreden salım hızının azaldığı gözlenmektedir. Polimer oranı en az olan F1B (etkin madde:polimer oranı (2:1)) mikroküre formülasyonundan 150 dakikada etkin maddenin % 99.95’inin salındığı görülürken, polimer oranı en yüksek olan F1F mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (1:4)) ise 600 dakikada etkin maddenin ancak % 38.43’ü salınmıştır.

F1 mikroküre formülasyon grubunda görülen etkin madde/polimer oranı değişiminin etkin maddenin mikroküre formülasyonundan salım hızı üzerine olan etkisi; F2, F3 ve F4 mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri incelendiğinde de görülmüştür.

F2 mikroküre formülasyon grubuna ait Şekil 3.29'da (Sayfa 134) verilen çözünme hızı profilleri etkin madde/polimer oranı açısından değerlendirildiğinde, polimer oranı en az olan F2B mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (2:1)) etkin madde salımının 150 dakikada % 94.63 düzeyinde olduğu buna karşılık polimer oranı en yüksek formülasyon olan F2F mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (1:4)) 600 dakikada etkin maddenin ancak % 27.24'ünün salındığı görülmüştür.

F3 mikroküre formülasyonlarının Şekil 3.30'da (Sayfa 135) verilen çözünme hızı profilleri incelendiğinde ise polimer oranı en az olan F3B mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (2:1)) etkin maddenin % 96.91'inin 150 dakikada salındığı belirlenmiş, buna karşılık polimer oranı en yüksek olan F3F mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (1:4)) 600 dakikada etkin maddenin sadece % 29.69'unun salındığı görülmüştür.

F4 formülasyon grubu etkin madde/polimer oranı açısından kendi içinde değerlendirildiğinde ise Şekil 3.31'de de (Sayfa 135) görüldüğü gibi polimer oranı en az olan F4C mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (1:1)) 420 dakikada etkin maddenin % 88.22'sinin salındığı gözlenirken polimer oranı en fazla olan F4F mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (1:4)) 600 dakikada etkin maddenin sadece % 34.96'sı salınmaktadır.

Polimer olarak Eudragit RS 100 içeren F7 mikroküre formülasyon grubu Şekil 3.32'de (Sayfa 135) görülen çözünme hızı profilleri baz alınarak etkin madde/polimer oranı açısından değerlendirildiğinde polimer oranı en az olan F7B mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (2:1)) 150 dakikada etkin maddenin % 98.54'ünün salındığı, buna karşın polimer oranı en yüksek mikroküre formülasyonu olan F7F mikroküre formülasyonundan (etkin madde:polimer oranı (1:4)) 540 dakikada etkin maddenin % 98.87'sinin salındığı görülmüştür. F7B dışında kalan diğer F7C, F7D, F7E ve F7F kodlu formülasyonların salım profilleri arasında az bir farklılığın bulunduğu

gözlenmiş ancak bu fark istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Etkin madde/polimer oranının mikroküre formülasyonlarından etkin madde çıkışı üzerine olan etkisi, bütün mikroküre formülasyon gruplarında ayrı ayrı incelenmiş, tüm mikroküre formülasyonları için elde edilen sonuçlar birbirleriyle paralellik göstermiş ve polimer oranı artışı ile mikroküre formülasyonundan etkin madde çıkış hızının azaldığı sonucuna varılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda da polimer oranı artışı sonucunda mikrokürelerden etkin madde salım hızının azaldığı bildirilmekte ve dolayısıyla sonuçlarımız desteklenmektedir (Kim, 1994; Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Bhalerao ve ark., 2001). Polimer oranı artışının mikrokürelerden etkin maddenin salım hızı üzerine olan bu etkisi, artan polimer oranı nedeniyle etkin maddenin difüze olacağı mesafenin artması ve mikroküreden salımının gecikmesi şeklinde açıklanmaktadır (Amperiadou ve Georgarakis, 1995a; Amperiadou ve Georgarakis, 1995b; Bhalerao ve ark., 2001).

Polimer olarak etilselüloz, emülgatör madde olarak Span 80 ve plastizer olarak trietilsitrat içeren F1, F2 ve F3 mikroküre formülasyonları, içeriğinde yer alan farklı oranlardaki trietilsitratın mikrokürelerden etkin madde çıkışı üzerine etkisi açısından değerlendirilmiş ve Şekil 3.33 – 3.37’de (Sayfa 136 – 138) verilen çözünme hızı profilleri ile her bir etkin madde/polimer oranı düzeyinde ayrı ayrı irdelenmiştir.

Şekil 3.33’de (Sayfa 136) polimer oranı en az olan (etkin madde:polimer oranı (2:1)) ve farklı oranlarda trietilsitrat (TES) içeren F1B (TES:% 30), F2B (TES:% 10) ve F3B (TES:% 0) mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri yer almaktadır. Bu mikroküre formülasyonlarından etkin maddenin salım hızını ifade eden çözünme hızı profilleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve aradaki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Şekil 3.33’de verilen çözünme hızı profilleri incelendiğinde % 30 oranında trietilsitrat içeren F1B formülasyonundan 150 dakikada etkin maddenin % 99.95’inin salındığı belirlenirken, % 10 oranında trietilsitrat içeren F2B formülasyonundan 150 dakikada etkin maddenin % 94.65’inin salındığı, trietilsitrat içermeyen F3B mikroküre formülasyonundan ise 150 dakikada etkin maddenin % 96.91’inin salındığı saptanmıştır.

Etkin madde/polimer oranı 1:1 olan ve farklı oranlarda trietilsitrat içeren F1C, F2C ve F3C mikroküre formülasyonlarına ait Şekil 3.34'de (Sayfa 136) verilen çözünme hızı profilleri istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve formülasyonlara ait profiller arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Bu çözünme hızı profilleri trietilsitrat etkinliği açısından değerlendirildiğinde, % 30 oranında trietilsitrat içeren F1C mikroküre formülasyonundan 300 dakikada etkin maddenin % 99.52'sinin salındığı tespit edilirken, % 10 oranında trietilsitrat içeren F2C formülasyonundan 300 dakikada etkin maddenin % 93.43'ünün salındığı, trietilsitrat içermeyen F3C mikroküre formülasyonundan ise 300 dakikada etkin maddenin % 95.30'unun salındığı belirlenmiştir.

Etkin madde/polimer oranı 1:2 olan ve farklı oranlarda trietilsitrat içeren F1D, F2D ve F3D mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri Şekil 3.35'de (Sayfa 137) verilmiştir. Bu üç grup mikroküre formülasyonunun çözünme hızı profilleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak da değerlendirilmiş ve fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). % 30 trietilsitrat içeren F1D mikroküre formülasyonundan 420 dakikada salınan etkin madde yüzdesi % 92.13 olarak belirlenirken, % 10 trietilsitrat içeren F2D mikroküre formülasyonundan 420 dakikada salınan etkin madde yüzdesi % 84.30 olarak ve trietilsitrat içermeyen F3D mikroküre formülasyonundan 420 dakikada salınan etkin madde yüzdesi % 86.04 olarak tespit edilmiştir.

Etkin madde/polimer oranı 1:3 olan F1E, F2E ve F3E mikroküre formülasyonlarının Şekil 3.36'da (Sayfa 137) verilen çözünme hızı profilleri incelendiğinde % 30 oranında trietilsitrat içeren F1E mikroküre formülasyonundan 600 dakikada etkin maddenin % 49.09'unun; % 10 oranında trietilsitrat içeren F2E formülasyonundan %35.28'inin ve trietilsitrat içermeyen F3E mikroküre formülasyonundan ise % 43.21'inin salındığı görülmektedir.

Etkin madde/polimer oranı 1:4 olan formülasyon grubuna ait çözünme hızı profilleri ise Şekil 3.37'de (Sayfa 138) verilmektedir. Bu grupta ise % 30 oranında trietilsitrat içeren F1F mikroküre formülasyonundan 600 dakikada etkin maddenin % 38.43'ü salınmakta, % 10 oranında trietilsitrat içeren F2F formülasyonundan aynı zaman zarfında etkin maddenin % 27.24'ü salınmakta ve trietilsitrat içermeyen F3F formülasyonundan ise 600 dakikada etkin maddenin % 31.69'u salınmaktadır.

Farklı oranlardaki trietilsitratın mikrokürelerden etkin madde çıkışı üzerine etkisinin incelendiği çözünme hızı profilleri (Şekil 3.33 – 3.37) bir arada değerlendirildiğinde, mikroküre formülasyonlarında % 30 oranında trietilsitrat kullanımının mikroküreden etkin madde salımını artırdığı belirlenmiştir. Mikroküre formülasyonlarından en yavaş etkin madde salımının, trietilsitratın % 10 oranında kullanıldığı mikroküre formülasyonlarında gerçekleştiği görülmüştür (F2 mikroküre formülasyonları). Plastizer kullanımının formülasyonlardan etkin maddenin salımı üzerine etkinliğinin incelendiği çeşitli araştırmalarda uygun oranlarda plastizer kullanımı ile polimerin bariyer etkinliğinin düzenlendiği ve mikrokürelerde matris yapının porozitesinin azalmasına bağlı olarak etkin madde salım hızının anlamlı bir şekilde azaldığı belirlenmiştir (Rowe, 1986; Huang ve Sellassie, 1989; Porter, 1989). Farklı oranlarda plastizer kullanımının formülasyonlardan etkin madde salımı üzerine etkinliğinin incelendiği çeşitli çalışmalarda ise araştırmacılar bizim çalışmamızda olduğu gibi % 10 oranındaki plastizer ilavesi ile en yavaş etkin madde çıkışının gerçekleştiğini tespit etmişlerdir (Siepmann, 1999). Elde edilen tüm bu verilere dayanılarak mikroküre formülasyonları için en uygun etkin madde salımının trietilsitratın % 10 oranında kullanılması ile elde edilebileceği sonucuna varılmış ve bu nedenle F4 ve F7 mikroküre formülasyonları için sadece % 10 oranında trietilsitratın kullanılmasına karar verilmiştir. Bu grup çözünme hızı profilleri incelendiğinde ortaya çıkan diğer bir sonuç ise polimer oranı arttıkça trietilsitratın mikroküre formülasyonlarından etkin maddenin salım hızı üzerine olan etkinliğinin artmasıdır. Polimer oranının en az olduğu mikroküre formülasyonlarının çözünme hızı profilleri (Şekil 3.33) ile polimer oranının en yüksek olduğu mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri (Şekil 3.37) birbirleriyle karşılaştırıldığında bu etki artışı daha belirgin bir şekilde görülebilmektedir.

Mikroküre formülasyonları üzerinde incelediğimiz bir başka parametre ise polimer olarak etilselülozun kullanıldığı formülasyonlarda Span 80 ve alüminyum tristearat gibi iki farklı emülgatör maddenin mikrokürelerden etkin madde salımı üzerine olan etkinliğidir. Bu amaçla, içerdikleri trietilsitrat oranları (% 10) aynı olan fakat emülgatör madde olarak Span 80 (% 1.35 a/a) içeren F2 mikroküre formülasyon grubu ile alüminyum tristearat (% 3 a/h) içeren F4 mikroküre formülasyon grubuna ait çözünme

hızı profilleri mikroküre oluşan her bir etkin madde/polimer oranı (1:1, 1:2, 1:3, 1:4) düzeyinde Şekil 3.38 – 3.41’de (Sayfa 138 – 140) ayrı ayrı değerlendirilmiştir.

Etkin madde/polimer oranı 1:1 olan F2C ve F4C mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri Şekil 3.38’de (Sayfa 138) verilmiştir. Emülgatör madde olarak Span 80 içeren F2C mikroküre formülasyonundan 360 dakikada etkin maddenin % 94.08’i salınırken, alüminyum tristearat içeren F4C mikroküre formülasyonundan ise 360 dakikada etkin maddenin ancak % 86.26’sı salınmıştır.

Şekil 3.39’da (Sayfa 139) verilen ve etkin madde/polimer oranı 1:2 olan F2D ve F4D mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri incelendiğinde, F2D formülasyonundan 480 dakikada etkin maddenin % 85.93’ünün çıktığı görülürken, F4D formülasyonundan ise etkin maddenin % 85.61’inin salındığı saptanmıştır.

Şekil 3.40’da (Sayfa 139) verilen ve etkin madde/polimer oranı 1:3 olan F2E ve F4E mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri incelendiğinde, Span 80 içeren F2E mikroküre formülasyonundan 600 dakikada etkin maddenin % 35.28’sinin salındığı buna karşılık alüminyum tristearat içeren F4E mikroküre formülasyonundan ise 600 dakikada etkin maddenin % 41.37’sinin salındığı gözlenmiştir.

Şekil 3.41’de (Sayfa 140) verilen ve etkin madde/polimer oranı 1:4 olan F2F ve F4F mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri incelendiğinde, Span 80 içeren F2F mikroküre formülasyonundan 600 dakikada etkin maddenin % 27.24’ünün salındığı buna karşılık emülgatör madde olarak alüminyum tristearatın kullanıldığı F4F mikroküre formülasyonundan ise 600 dakikada etkin maddenin % 34.96’sının salındığı saptanmıştır.

Span 80 ve alüminyum tristearat gibi iki farklı emülgatör maddenin mikrokürelerden etkin madde çıkışı üzerine etkisinin incelendiği çözünme hızı profilleri (Şekil 3.38 – 3.41) bir arada değerlendirildiğinde, Span 80 veya alüminyum tristearat içeren ve en düşük polimer oranındaki (1:1) mikroküre formülasyonlarından alüminyum tristearatın Span 80’e göre daha yavaş etkin madde salımını sağladığı, polimer oranı arttığında (1:2), her iki formülasyondan salım hızlarının hemen hemen eşitlendiği, daha yüksek polimer oranlarında (1:3, 1:4) ise alüminyum tristearat içeren mikrokürelerden daha hızlı salımın meydana geldiği belirlenmiştir. Bu etki değişikliğinin, hidrofob özelliğe sahip her

emülgatörün ıslatma ve hidrofobik özellikleri arasındaki farka bağlanabileceği düşünülmüştür. Şekil 3.38’de yer alan F2C ve F4C mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profili bunu desteklemektedir.

Hazırlanan mikroküre formülasyonlarında incelenen tüm bu parametrelere ek olarak çalışmamızda kullandığımız iki farklı polimerin aynı etkin madde/polimer oranlarında hazırlanan F4 ve F7 kodlu mikroküre formülasyon grupları da (mikroküre oluşmayan F4A, F4B ve F7A kodlu formülasyonlar dışında) kendi aralarında mikrokürelerden etkin maddenin salım hızı açısından Şekil 3.42 – 3.45’de (Sayfa 140 – 142) verilen çözünme hızı profilleri baz alınarak değerlendirilmiştir.

Şekil 3.42’de (Sayfa 140) verilen ve etkin madde/polimer oranı 1:1 olan F4C ve F7C mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri incelendiğinde, F4C kodlu etilselüloz içeren mikroküre formülasyonlarından 360 dakikada etkin maddenin % 86.26’sı salınırken, F7C kodlu Eudragit RS 100 içeren mikroküre formülasyonlarından 360 dakikada etkin maddenin % 94.96’sı salınmaktadır.

Şekil 3.43’de (Sayfa 141) verilen ve etkin madde/polimer oranı 1:2 olan F4D ve F7D mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri incelendiğinde, F4D kodlu etilselüloz içeren mikroküre formülasyonlarından 420 dakikada etkin maddenin % 82.89’u salınırken, F7D kodlu Eudragit RS 100 içeren mikroküre formülasyonlarından 420 dakikada etkin maddenin % 99.19’u salınmaktadır.

Şekil 3.44’de (Sayfa 141) verilen ve etkin madde/polimer oranı 1:3 olan F4E ve F7E mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri incelendiğinde, F4E kodlu mikroküre formülasyonlarından 480 dakikada etkin maddenin % 38.11’i salınırken, F7E kodlu mikroküre formülasyonlarından 480 dakikada etkin maddenin % 98.00’i salınmaktadır.

Şekil 3.45’de (Sayfa 142) verilen ve etkin madde/polimer oranı 1:4 olan F4F ve F7F mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri incelendiğinde, F4F kodlu mikroküre formülasyonlarından 540 dakikada etkin maddenin % 33.43’ü salınırken, F7F kodlu mikroküre formülasyonlarından 540 dakikada etkin maddenin % 98.87’si salınmaktadır.

Çalışmamızda kullandığımız iki farklı polimerin mikrokürelerden etkin madde salım hızı üzerine olan etkisinin incelendiği çözünme hızı profilleri (Şekil 3.42 – 3.45) bir arada değerlendirildiğinde; etilselülozun Eudragit RS 100'e kıyasla mikrokürelerden etkin madde salım hızını daha fazla yavaşlattığı gözlenmiştir. F4 ve F7 mikroküre formülasyonları içerdikleri etkin madde/polimer oranı düzeyinde incelendiğinde ise polimer oranı artışı ile polimer olarak etilselülozun kullanıldığı F4 mikroküre formülasyonlarından etkin madde salım hızının çok daha belirgin bir şekilde yavaşladığı; Eudragit RS 100 oranında yapılan artırmanın salım hızı üzerinde etilselüloz kadar etkili olmadığı görülmüştür. Bu durumun, iki polimer arasındaki kimyasal yapı farkından kaynaklandığı görüşündeyiz. Bu görüşümüz, yapılan bir çalışma tarafından da desteklenmektedir (Siepmann ve ark., 1999).

4.2.1.4. Mikroküre Formülasyonlarından Etkin Madde Salım Hızı Sonuçlarının Kinetik Açıdan Değerlendirilmesi

Hazırlanan farklı mikroküre formülasyonlarında Bölüm 3.2.8.1'de (Sayfa 134) belirtilen esaslar doğrultusunda çözünme hızı çalışmaları gerçekleştirilmiş ve elde edilen çözünme hızı verileri Bölüm 3.2.8.2'de (Sayfa 142) belirtilen şekilde kinetik açıdan değerlendirilmiştir. Mikroküre formülasyonlarından etkin madde salımının kinetik modellere uyumunun belirlenmesinde elde edilen r^2 değerleri ile F değerleri baz alınmıştır.

Şekil 3.28'de (Sayfa 134) verilen ve etilselüloz ile hazırlanan F1 kodlu mikroküre formülasyonları kinetik açıdan değerlendirildiğinde en iyi RRSBW dağılımına uyum sağladığı ve en yüksek r^2 ve F değerlerinin bu dağılım için elde edildiği belirlenmiştir (Tablo 3.10 (Sayfa 143)). F1B, F1C, F1D ile F1E mikroküre formülasyonları için en iyi uyumun sağlandığı RRSBW dağılımına ait β değerleri incelendiğinde, elde edilen β değerlerinin 1'in altında olduğu görülmektedir. Bu mikroküre formülasyonlarında, başlangıçta hızlı etkin madde salımını takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu

hızda platoya ulaşılması söz konusudur. Polimer oranı en yüksek olan F1F mikroküre formülasyonu kinetik açıdan değerlendirildiğinde ise en iyi Higuchi kinetik modeline uyduğu görülmüştür. Hazırlanan mikrokürelerin matris yapısında olmaları nedeniyle teorik açıdan beklenen de Higuchi kinetiğine uyumdur. RRSBW dağılımı, farklı birçok dozaj formuna ait çözünme hızı profillerinin doğrusallaştırılmasında kullanılan ve herbirine uyum sağlayan bir kinetik modeldir. Bu nedenle F1B, F1C, F1D ve F1E mikroküre formülasyonları için RRSBW dağılımına yönelik elde edilen yüksek uyum tahmin edilen bir sonuçtur. Hazırlanan mikroküre formülasyonlarından etkin madde salımının daha spesifik bir kinetik modele uyum sağlayıp sağlamadığının belirlenebilmesi amacıyla başka kinetik modeller de incelenmiştir ve RRSBW dışında bu dağılıma en yakın ikinci en yüksek r^2 ve F değerlerini veren kinetik model belirlenmiştir. RRSBW dağılımdan sonra ikinci derecede Higuchi kinetik modeline uyum gözlenmiştir. Bu uyum mikrokürelerin matris yapısı dikkate alındığında beklenen bir sonuçtur.

F2 kodlu mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı verileri kinetik açıdan incelendiğinde (Tablo 3.11 (Sayfa 144)) F2C, F2D, F2E ve F2F mikroküre formülasyonları için en iyi RRSBW dağılımında uyum görülmüştür. Elde edilen β değerleri 1'in altında bulunmuştur. $\beta \leq 1$ olması, başlangıçta hızlı etkin madde salımını takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşılmasını ifade etmektedir. Bu mikroküre formülasyonları için RRSBW dağılımı dışında ikinci en yüksek uyum ise Higuchi kinetik modelinde görülmüştür. F2B mikroküre formülasyonu kinetik açıdan değerlendirildiğinde ise en iyi Higuchi kinetik modeline uyduğu görülmektedir (Tablo 3.11).

F3 kodlu mikroküre formülasyonuna ait çözünme hızı verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde elde edilen veriler Tablo 3.12'de (Sayfa 145) verilmektedir. F1 ve F2 mikroküre formülasyonlarında olduğu gibi bu grup mikroküre formülasyonunda da en iyi RRSBW dağılımında uyum görülmüştür. Elde edilen β değerleri 1'den çok küçük olduğundan mikrokürelerden etkin madde salımı, başlangıçta hızlı salımı takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşma şeklindedir. RRSBW dağılımı

dışında ise ikinci derece uyumun yakalandığı kinetik Higuchi kinetiğidir. Mikrokürelerin sahip olduğu matris yapı dikkate alındığında bu durum beklenen bir sonuçtur.

F4 kodlu mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde elde edilen bulgular Tablo 3.13’de (Sayfa 146) verilmektedir. Bu grup mikroküre formülasyonunda F4C, F4E, ve F4F mikroküre formülasyonları için en iyi Higuchi kinetiğine uyum sağlanırken, F4D mikroküre formülasyonunda ise en iyi uyumun RRSBW dağılımına olduğu görülmektedir. F4D mikroküre formülasyonu için elde edilen β değeri 1’den küçüktür. Bu durum, başlangıçta hızlı etkin madde salımını takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşıldığını ifade etmektedir. F4D mikroküre formülasyonu için RRSBW dağılımı dışında ikinci derece uyum mikrokürelerin sahip olduğu matris yapıya uygun etkin madde salımını ifade eden Higuchi kinetiğinde görülmüştür.

F7 kodlu mikroküre formülasyonlarına ait çözünme hızı verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde elde edilen sonuçlar Tablo 3.14’de (Sayfa 147) verilmektedir. F7 grubu mikroküre formülasyonlarının tümünün, salım kinetiklerinden Higuchi kinetiğine uyum gösterdiği saptanmıştır.

Farklı yardımcı maddelerle hazırlanan tüm mikroküre formülasyonlarından etkin maddenin salım kinetiğinin belirlenebilmesi amacıyla yapılan değerlendirme sonucunda mikroküre formülasyonlarından etkin madde salımının spesifik olarak asıl anlamda Higuchi kinetiği ile gerçekleştiği görülmektedir. Mikrokürelerin sahip olduğu matris yapı dikkate alındığında elde edilen bu sonuç, teorik açıdan da beklenen sonuç ile uyumludur. Higuchi kinetiğine uyum elde edilen mikroküre formülasyonlarında etkin maddenin polimerik matris yapı içinde homojen dağıldığını ve mikrokürelerden etkin madde çıkışının difüzyon kontrollü olduğunu göstermektedir (Higuchi, 1963).

4.2.2. Etkin Madde-Polimer Etkileşimine Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Model etkin madde olarak belirlenen diltiazem hidroklorür’ün farklı polimerler ve farklı yardımcı maddeler kullanılarak hazırlanan mikroküre formülasyonlarında, etkin madde,

polimerler ve yardımcı maddelerin etkileşimlerinin incelenmesi amacıyla DSC, IR ve x-ışını toz difraktometre analizleri yapılmıştır.

Şekil 3.2’de (Sayfa 91) verilen ve etkin maddeye ait olan IR spektrumu incelendiğinde, etkin maddenin açık kimyasal formülünde yer alan belirleyici kimyasal grupları (ester karbonil ve amid karbonil) ifade eden absorpsiyon bantları, elde edilen IR spektrumunda 1742.37 cm^{-1} ’de (ester karbonil) ve 1679.69 cm^{-1} ’de (amid karbonil) belirlenmiştir. Yapılan literatür incelemeleri sonucunda da etkin maddeye ait belirleyici kimyasal grupların, ester ve amid karbonil grupları olduğu ve IR spektrumunda 1743 cm^{-1} ’de (ester karbonil) ve 1679 cm^{-1} ’de (amid karbonil) sinklet absorpsiyon pikleri şeklinde absorpsiyon bandı verdiği ifade edilmiştir (Schwartz ve ark., 1992). Etkin maddenin IR spektrumuna dair elde edilen bu veriler ile hem etkin madde-polimer (1:1) fiziksel karışımlarında hem hazırlanan mikroküre formülasyonlarında hem de mikroküre formülasyonlarını oluşturan maddelerin aynı oranlardaki fiziksel karışımlarında IR spektrumu yardımıyla etkin maddenin varlığı incelenmiştir. Bu amaçla ilk aşamada Şekil 3.9 (Sayfa 100) ve 3.10’da (Sayfa 101) görüldüğü gibi hem polimerlerin saf hallerinin hem de etkin madde/polimer (1:1) fiziksel karışımlarının IR spektrumları alınmış ve fiziksel karışım içinde etkin maddenin belirleyici kimyasal gruplarının aynı absorpsiyon bantlarını verdiği belirlenmiştir. Şekil 3.25, 3.26 ve 3.27’de (Sayfa 131 – 133) görüldüğü gibi tablet formuna taşınan üç mikroküre formülasyonunun (F2C, F4C ve F7C) ve mikroküre formülasyonlarında kullanılan yardımcı maddelerin aynı oranlarda hazırlanan fiziksel karışımlarının ayrı ayrı IR spektrumları alınmış ve etkin maddenin belirleyici kimyasal gruplarını ifade eden absorpsiyon bantları incelenmiştir. Elde edilen tüm spektrumlarda beklenen gerilimlerde absorpsiyon bantları saptanmıştır. Yapılan IR analizi sonucunda, kullanılan polimerlerin ve yardımcı maddelerin etkin madde ile girişim yaptığına dair herhangi bulgu belirlenmemiştir. Ancak elde edilen bu verilerin DSC ve x-ışını toz difraktometre analizleri ile desteklenmesine karar verilmiştir.

Etkin madde, etilselüloz ve Eudragit RS 100 üzerinde yapılan x-ışını toz difraktometre analizi sonucunda elde edilen kırınım desenleri Şekil 3.4’de (Sayfa 92) ve 3.20’de (Sayfa 126) verilmiştir. Elde edilen x-ışını kırınım desenleri incelendiğinde etkin maddenin kristal bir yapıda olduğu, buna karşın etilselülozun ve Eudragit RS

100'ün ise amorf yapıda oldukları görülmektedir. Hazırlanan mikroküre formülasyonlarında polimer matriks içinde yer alan etkin maddenin fiziksel durumunun belirlenebilmesi amacıyla tablet formuna taşıdığımız üç mikroküre formülasyonuna x-ışını toz difraktometre analizi yapılmış ve elde edilen kırınım desenleri Şekil 3.21'de (Sayfa 127) verilmiştir. Polimer olarak etiliselülozun kullanıldığı F2C ve F4C mikroküre formülasyonlarına ait kırınım desenleri incelendiğinde etkin maddenin polimer matriks içinde aynı kristal yapıda yer aldığı görülmüş buna karşın polimer olarak Eudragit RS 100'ün kullanıldığı F7C mikroküre formülasyonunda etkin maddenin yine kristal yapıda fakat başka bir kristal forma dönüştüğü belirlenmiştir. Bu durumun etkin maddenin polimerik matriks içinde kısmen çözünmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Kristmundsdottir ve ark., 1996).

Çalışmamızda polimer olarak kullanılan Eudragit RS 100 ve etiliselüloz ile etkin madde arasında bir etkileşimin olup olmadığının belirlenebilmesi ve herhangi bir etkileşimin saptanması halinde bu etkileşimin hazırlanan mikroküre formülasyonlarından etkin maddenin salım hızı üzerine olabilecek etkisinin incelenmesi amacıyla DSC analizi yapılmıştır. Şekil 3.3 (Sayfa 92), 3.7.a ve 3.8.a'da (Sayfa 98 - 99) etkin madde ve formülasyonlarda kullanılan polimerlerin DSC termogramları görülmektedir. Kristal yapıdaki etkin madde için 217°C'de erime noktasına karşılık gelen keskin bir endotermik pik mevcuttur. Formülasyonda kullanılan polimerlerin termogramlarında ise etiliselüloz için 184.9°C'de, Eudragit RS 100 için 61.9°C'de yaygın birer pik görülmektedir. Bu pikler polimerlerin camsı geçiş sıcaklığını ifade etmektedir.

Çalışmamızda F2C ile kodlu etiliselüloz içeren mikroküre formülasyonuna ve aynı orandaki fiziksel karışıma ait termogramlar Şekil 3.22.a ve 3.22.b' de (Sayfa 128) verilmiştir. 1:1 oranında hazırlanan fiziksel karışım incelendiğinde 212.4°C'de sadece tek bir keskin endotermik pik elde edilmiştir. Bu pikin etkin maddeye ait erime noktasını gösteren pik olduğu düşünülmektedir. Amorf yapıda bulunan etiliselüloza ait belirgin bir pik elde edilmemiştir. Etkin madde yüklü mikrokürelerde ise fiziksel karışıma çok benzeyen bir DSC termogramı elde edilmiştir. Burada da etkin maddeye ait olduğu düşünülen pikin 212.4°C'den 209.4°C'ye düştüğü belirlenmiş ancak etiliselüloza ait bir pik yine elde edilememiştir. Etkin maddenin erime noktasındaki bu azalma polimerik

matriks içinde etkin maddenin bir kısmının disperse olduğu ancak etkin madde polimer arasında bir etkileşimin olmadığını düşündürmektedir (Bhalerao ve ark., 2001).

Benzer sonuçlar Şekil 3.23.a ve 3.23.b’de (Sayfa 129) görülen emülgatör olarak alüminyum tristearatın kullanıldığı etilselülüz içeren F4C kodlu mikroküre formülasyonunda ve bu formülasyona ait fiziksel karışımda da elde edilmiştir. Etkin maddeye ait erime noktasında bir azalma görülmüş ancak etilselüloza ait belirli bir endotermik pike rastlanamamıştır. Tüm bu sonuçlar etilselüloz ve diltiazem hidroklorür arasında bir etkileşimin olmadığını göstermektedir.

F7C kodlu Eudragit RS 100 içeren mikroküre formülasyonu ve aynı orandaki fiziksel karışımına yönelik termogramlar Şekil 3.24.a ve 3.24.b’de (Sayfa 130) verilmiştir. Fiziksel karışıma ait termogramda 65.8°C de elde edilen yaygın endotermik pik, saf haldeki Eudragit RS 100’e ait pik ile kıyaslandığında, bu pikin Eudragit RS 100’e ait camsı geçiş sıcaklığı olduğunu düşündürmektedir. Etkin maddenin erime noktasına yönelik keskin endotermik pik ise 212.7°C de elde edilmiştir. Aynı karışımlardan oluşan etkin madde yüklü mikrokürelere ait termogram incelendiğinde ise etkin maddeye ait endotermik pik 210.5°C de elde edilmiş ancak Eudragit RS 100’e ait olduğu düşünülen bir pik elde edilememiştir. Bu durum, mikroküre formülasyonu içinde % 10 oranında yer alan trietilsitratın polimerin camsı geçiş sıcaklığını değiştirmesinden kaynaklanmaktadır. Yapılan literatür araştırmaları da bu sonucu desteklemektedir (Bauer ve ark., 1998, Bölüm 4). Bu formülasyona ait termogramda etkin maddeye yönelik pikte görülen azalma, etkin maddenin polimerik matriks içinde kısmen çözündüğünü ancak etkin madde ve polimer arasında bir etkileşimin olmadığını göstermektedir (Kristmundsdottir ve ark., 1996).

4.2.3. Tablet Formülasyonlarının Hazırlanmasına Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışmamızın amacı; çeşitli kardiyovasküler hastalıkların kronik tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan diltiazem hidroklorür’ün klinik çalışmalarda yüksek oranda tercih edilen ve Türkiye ilaç piyasasında bulunmayan, günde iki kez 90 mg veya üç kez 60 mg

ilaç uygulamasını günde bir kez verilecek şekilde tasarımılanan, 180 mg etkin madde yüklenmiş mikroküre içeren modifiye salım yapan tablet formülasyonlarını geliştirmektir. Bu amaca yönelik olarak farklı oranlarda trietilsitrat içeren F1, F2 ve F3 mikroküre formülasyonları hazırlanmış ve bu formülasyonlar arasından, yapılan *in vitro* çözünme hızı tayini sonucunda trietilsitrat için en uygun kullanılma oranının % 10 olduğu sonucuna varılmış ve diğer mikroküre formülasyon grupları olan F4 ve F7 mikroküre formülasyonlarında da bu oran dahilinde çalışılmıştır. Elde edilen F2, F4 ve F7 mikroküre formülasyon gruplarından tablet formunda basıma yönelik en uygun mikroküre formülasyonları belirlenmiş ve değişik yardımcı maddeler yardımıyla farklı tablet formülasyonları oluşturulmuştur. Tablet formülasyonlarının basımında kullanılacak basınç değerinin belirlenmesine yönelik yapılan ön çalışmalar ve literatür araştırmaları (Çomoğlu ve ark., 2002) sonucunda tabletlerin basımında 12 mm çaplı düz zımba takımı ile 3000 kgf/cm²'lik (425 M Pa) basıncın kullanılmasına karar verilmiştir. Resim 3.10.a'da verilen ve polimer olarak Eudragit RS 100'ün kullanıldığı F7 mikroküre formülasyonu kullanılarak hazırlanan TE1A kodlu tablet formülasyonunun kesiti alınarak elektron mikroskobu ile mikrografi çekilmiş ve kullanılan 3000 kgf/cm²'lik basınç karşısında mikroküre yapısında herhangi bir değişikliğin oluşmadığı saptanmıştır.

Polimer olarak etilselülozun kullanıldığı mikroküre formülasyonlarından tablet formunda basımını amaçladığımız F2C mikroküre formülasyon grubu ile yapılan ve TS1 kodu ile tanımlanan ön tablet denemelerine ait formülasyon içerikleri Tablo 2.10'da (Sayfa 81) verilmiştir. TS1 tablet formülasyon grubunda amacımıza uygun farklı pek çok yardımcı madde ile 11 ayrı tablet formülasyonu denenmiş ancak hazırlanan tabletlerin hiç birinde uygun sertlikte tablet basımı gerçekleştirilememiştir. Bu durumun nedenine yönelik yapılan çalışmalar sonucunda F2C mikroküre formülasyonunda yer alan % 10 oranındaki trietilsitratın etkisinin olup olmadığının belirlenebilmesi için trietilsitrat içermeyen F3C mikroküre formülasyonu ile de bir grup tablet formülasyon çalışması yapılmasına karar verilmiş ve TS2 olarak kodlanan formülasyon grubu oluşmuştur. TS2 tablet formülasyon grubuna ait formülasyon içerikleri Tablo 2.11'de (Sayfa 82) verilmektedir. Yapılan tüm denemeler sonucunda TS2 tablet formülasyon

grubunda da aynı sonuçla karşılaşmış ve tabletlerin uygun sertlikte basılamamasının plastizer kaynaklı bir durum olmadığı, basımda kullanılan yardımcı maddelerin çeşitlendirilmesi ile bu durumun düzeltilebileceği sonucuna varılmış ve gerçekten de F2C mikroküre formülasyonlarının polivinil asetat ve povidonun (Kollidon 30) fiziksel bir karışımı olan Kollidon®SR ile yeterli sertlikte (5.79 – 10.29) tabletlerinin basımı sağlanmıştır.

F2C, F4C ve F7C mikroküre formülasyonları baz alınarak hazırlanan TS3, TS4 ve TE1 tablet formülasyonlarında çözünme hızı öncesinde ve sonrasında çap ve kalınlık tayini yapılmış ve elde edilen sonuçlar Tablo 3.15 ile 3.16'da (Sayfa 148) verilmiştir. TE1 grubu tabletler için elde edilen veriler tabletlerin çap ve kalınlık olarak çözünme hızı öncesinde ve sonrasında belirgin bir değişime uğramadıklarını gösterirken, TS3 tablet formülasyonlarının çözünme hızı tayini sonrasında meydana gelen şekil deformasyonuna bağlı olarak çap ve kalınlığında artma, TS4 tablet formülasyonlarının çözünme hızı tayinin sonrasında çap ve kalınlıklarında aşınmaya bağlı olarak bir azalma saptanmıştır. Resim 3.6 – 3.9'da verilen fotoğraflar ile de elde edilen bu sonuçlar desteklenmektedir.

Hazırlanan tablet formülasyonlarında Bölüm 2.2.6.1'de (Sayfa 85) belirtilen şekilde Strong - Cobb cihazı ile yapılan sertlik tayininin sonucunda elde edilen veriler Tablo 3.17'de (Sayfa 149) verilmiştir. Tabletler için sertlik değeri genellikle 4 – 8 kg aralığında olmalıdır (Geçgil, 1991, p.:340-366). Elde edilen sonuçlar da hazırlanan tabletlerin yeterli sertlikte (3.9 – 10.3 kg) olduğunu göstermektedir..

Hazırlanan tablet formülasyonlarının Tablo 3.18'de (Sayfa 150) verilen ağırlık sapması tayini sonuçları ise BP 2000'e göre değerlendirilmiş ve sapma değerlerinin % 5'den küçük bulunması ile sapma değerleri yönünden kabul edilen sınırlar içinde yer aldığı görülmüştür.

4.2.3.1. Tablet Formülasyonlarının Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Amacımıza yönelik olarak farklı oranlarda farklı yardımcı maddeler kullanılarak hazırlanan çeşitli tablet formülasyonlarının Bölüm 3.3.4’de (Sayfa 150) belirtilen şekilde yapılan çözünme hızı tayini sonucunda model etkin maddemiz olan diltiazem hidroklorür’ün 24 saatlik salım profilini yakalayan 4 tablet formülasyonu geliştirilmiştir. Şekil 3.46 (Sayfa 151) ve Şekil 3.48’de (Sayfa 152) verilen TS3A, TS3B, TS4A ve TS4B kodlu tablet formülasyonlarının çözünme hızı profillerinde de görüldüğü gibi bu tablet formülasyonlarından etkin madde salımı 7 – 12 saat arasında değişmiş ve bu formülasyonlar ile 24 saatlik salım sağlanamamıştır.

Şekil 3.47 (Sayfa 151) ile 3.49’da (Sayfa 152) verilen ve polimer olarak etilselülozun kullanıldığı F2C ve F4C kodlu mikroküre formülasyonlarından hareketle hazırlanan TS3C ve TS4C kodlu tablet formülasyonlarının farklı pH ortamları ile distile suda gösterdikleri çözünme hızı profilleri incelendiğinde, bu tablet formülasyonlarında % 38 gibi yüksek bir oranda kullanılan direkt tabletleme ajanları (Compritol® 888 ATO ve Kollidon®SR) ile hedeflenen 24 saatlik salım profili yakalanmıştır. Bu nedenle polimer olarak Eudragit RS 100’ün kullanıldığı F7C kodlu mikroküre formülasyonu ile hazırlanan TE1A ve TE1B kodlu tablet formülasyonlarında da sadece % 38 oranında Compritol® 888 ATO ile çalışılmıştır. Şekil 3.47 (Sayfa 151), 3.49 – 3.51’de (Sayfa 152, 153) verilen ve 24 saat salımı yakalayan TS3C, TS4C, TE1A, ve TE1B kodlu tablet formülasyonlarına ait çözünme hızı profilleri istatistiksel olarak da değerlendirilmiş ve her bir pH ortamında ve distile suda elde edilen çözünme hızı profilleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Çözünme hızı tayinine alınan ve 24 saatlik salım profilini yakalayan TS3C, TS4C, TE1A ve TE1B kodlu tablet formülasyonları 24 saatlik çözünme hızı tayininden sonra çözünme hızı ortamında dağılmadan kalmış ve geri alınabilmektedir. Geri alınan bu tablet formülasyonlarında meydana gelen erozyonun başlangıç formları ile kıyaslanabilmesi için çekilen ve Resim 3.6 – 3.7’de (Sayfa 154) verilen fotoğraflarda görüldüğü gibi

TE1A ve TE1B kodlu tabletler çözünme hızı ortamında şekillerini değiştirmeden kalmışlardır. Tabletlerde belirgin bir erozyon ve deformasyon gözlenmemiştir. Tablo 3.15 ve 3.16'da (Sayfa 148) verilen ve çözünme hızı tayini öncesi ve sonrasına ait çap ve kalınlık ölçüm sonuçları da bu görüşü desteklemektedir. Resim 3.8 ve 3.9'da (Sayfa 155) verilen ve TS3C ile TS4C kodlu tablet formülasyonlarına ait çözünme hızı tayini öncesi ve sonrasına ait fotoğraflar incelendiğinde 24 saatlik çözünme hızı tayini sonrasında tabletlerde belirgin bir şişme ve erozyon gözlenmiştir. Bu tabletlerin Tablo 3.15 ve 3.16'da (Sayfa 148) verilen ve çözünme hızı tayini öncesi ve sonrasına ait çap ve kalınlık bulguları da bu sonucu desteklemektedir. Polimer olarak etilselülozun kullanıldığı F2C ve F4C kodlu mikroküre formülasyonlarından hareketle hazırlanan TS3C ve TS4C kodlu tablet formülasyonları, polimer olarak Eudragit RS 100'ün kullanıldığı mikroküre formülasyonlarından hazırlanan TE1A ve TE1B kodlu tablet formülasyonları ile kıyaslandığında 24 saatlik çözünme hızı tayini sonucunda tablet formlarında görülen bu durumun her iki polimerin de suda çözünürlüğünün bulunmamasına karşın etilselülozun şişme yeteneğine sahipken Eudragit RS 100'ün sadece zayıf su geçirgenliğine sahip olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (Das ve Das, 1998; Bauer ve ark., 1998, Bölüm 4; Siepmann ve ark., 1999). Elde edilen bu sonuçlara dayanılarak TE1A ve TE1B kodlu tablet formülasyonlarından etkin maddenin salım mekanizmasının difüzyon kontrollü olduğu, TS3C ve TS4C kodlu tablet formülasyonlarında ise hem difüzyonun hem de erozyonun rol oynadığı düşünülmektedir.

Hazırlanan farklı tablet formülasyonları içinden daha esnek yapıdaki etilselüloza oranla çok daha kırılgan bir polimer olması nedeniyle Eudragit RS 100'ün kullanıldığı mikrokürelerden hazırlanan TE1A kodlu tablet formülasyonunun 24 saatlik çözünme hızı tayini öncesi ve sonrasının kesitleri alınarak elektron mikroskobu ile çekilen mikrografları (Resim 3.10 (Sayfa 156)) incelendiğinde 24 saatlik çözünme hızı öncesi ve sonrasına ait tablet kesitleri arasında belirgin bir yapı değişikliği saptanmamıştır.

4.2.3.2. Diltiazem Hidroklorür'ün Mikropellet Kapsül Formundaki Piyasa Preparatının Çözünme Hızı Tayinine Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Referans formül olarak Diltiazem hidroklorür'ün 180 mg'lık kontrollü salım yapan tablet formülasyonu araştırılmış ancak referans kaynak kitaplarda ve Web sayfalarında tablet formu bulunamamıştır (Vademecum Modern İlaç Rehberi + ATC Index, 2002; Physicians' Desk Reference® 57th Ed., 2003; FDA Web sayfası, 2002). Bu nedenle Türkiye ilaç piyasasında bulunmayan ancak Dünya ilaç piyasasında yer alan Cardizem®CD isimli 180 mg'lık mikropellet kapsül formundaki piyasa preparatı referans ürün olarak seçilmiştir. Belirlenen referans ürünün Bölüm 2.2.6.4.4'de (Sayfa 89) belirtilen nedenlerle farklı pH ortamlarında (pH 1.2 enzimsiz mide sıvısı, pH 4.2 asetat tamponu, pH 6.8 fosfat tamponu) ve distile suda yapılan çözünme hızı tayinleri sonucunda elde edilen ve Şekil 3.52'de (Sayfa 157) verilen çözünme hızı profilleri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde aralarındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Referans ürünün pH 1.2 enzimsiz mide ortamında gösterdiği çözünme hızı profili incelendiğinde, etkin maddenin 150 dakikada ancak % 0.89'unun salındığı görülmüştür. Buna karşılık pH 4.2 asetat tamponunda 24 saatte % 98.31'i; pH 6.8 fosfat tamponunda 24 saatte % 90.18'i ve distile suda 24 saatte % 89.22'si salınmaktadır. Şekil 3.52'de (Sayfa 157) verilen farklı pH ve distile su ortamlarına ait çözünme hızı profilleri incelendiğinde, en hızlı etkin madde salımının pH 4.2 asetat tamponunda gerçekleştiği buna karşılık pH 6.8 fosfat tamponu ve distile suda benzer salım profilleri verdiği ve her iki ortamda da etkin maddenin üç kademeli bir salımla dozaj formundan açığa çıktığı saptanmıştır.

4.2.3.3. Hedef Profil ile Tablet Formülasyonlarının Çözünme Hızı Profilleri Açısından Karşılaştırılmasına Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Çalışılan tüm çözünme hızı ortamları için tablet formülasyonlarına ve referansa yönelik olarak hazırlanan karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri Şekil 3.53 – 3.56’da (Sayfa 158 – 159) verilmektedir. Şekil 3.53’de (Sayfa 158) verilen ve 24 saat salımı yakalayan dört tablet formülasyonu ile referans ürünün pH 1.2 enzimsiz mide ortamındaki çözünme hızı profilleri incelendiğinde, referans üründen etkin maddenin 150 dakikada ancak % 0.89 oranında salındığı buna karşılık hazırlanan TS3C kodlu tablet formülasyonundan % 41.95 oranında, TS4C kodlu tablet formülasyonundan % 21.91 oranında, TE1A kodlu tablet formülasyonundan % 28.88 oranında ve TE1B kodlu tablet formülasyonundan ise % 24.48 oranında salındığı belirlenmiştir. Bu dört formülasyona ait profiller, hedef profilin çok üstünde yer almış, bu durum referans ürünün mide ortamına dirençli şekilde formüle edilmiş olabileceğini düşündürmüştür.

Şekil 3.54’de (Sayfa 158) verilen ve tablet formülasyonları ile referans ürüne ait hedef profilin pH 4.2 asetat tamponunda gösterdikleri çözünme hızı profilleri incelendiğinde referans üründen etkin maddenin 24 saatte % 98.31’i salınırken, TS3C kodlu tablet formülasyonundan % 96.64’ü; TS4C kodlu tablet formülasyonundan % 89.94’ü; TE1A kodlu tablet formülasyonundan % 90.69’u ve TE1B kodlu tablet formülasyonundan ise % 87.88’inin açığa çıktığı saptanmıştır. Elde edilen salım profilleri istatistiksel olarak da değerlendirilmiş ve çözünme hızı profilleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Şekil 3.55’de (Sayfa 159) verilen ve tablet formülasyonları ile referans ürünün pH 6.8 fosfat tamponunda gösterdikleri salım profilleri incelendiğinde, referans ürünün üç kademeli bir salım yaptığı, 24 saatte etkin maddenin % 90.18’inin açığa çıktığı belirlenmiştir. Buna karşılık TS3C kodlu tablet formülasyonundan 24 saatte etkin maddenin % 91.09’unun; TS4C kodlu tablet formülasyonundan % 87.66’sının; TE1A kodlu tablet formülasyonundan % 88.34’ünün ve TE1B kodlu tablet formülasyonundan

ise % 86.74'ünün salındığı saptanmıştır. Elde edilen salım profilleri istatistiksel olarak da değerlendirilerek aralarındaki farkın anlamlı olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$)

Şekil 3.56'da (Sayfa 159) verilen ve hazırlanan tablet formülasyonları ile referans ürünün distile suda gösterdikleri salım profilleri incelendiğinde, referans ürünün pH 6.8 fosfat tamponunda olduğu gibi üç kademeli bir salım gösterdiği, 24 saatte etkin maddenin % 89.22'sinin açığa çıktığı belirlenmiştir. Buna karşılık TS3C kodlu tablet formülasyonundan 24 saatte etkin maddenin % 92.47'sinin; TS4C kodlu tablet formülasyonundan % 86.15'inin; TE1A kodlu tablet formülasyonundan % 88.54'ünün ve TE1B kodlu tablet formülasyonundanda % 84.74'ünün salındığı belirlenmiştir. Elde edilen salım profilleri istatistiksel olarak da değerlendirilerek aralarındaki farkın anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$)

Elde edilen ve değerlendirilen tüm bu salım profilleri göz önüne alındığında hazırlanan tablet formülasyonları ile referans ürüne ait profillerin kıyaslanabilmesi için en uygun çözünme hızı ortamının pH 4.2 asetat tamponu olduğu belirlenmiş ve bu ortama ait profillerin kıyaslanması yoluna gidilmiştir. Hedef profile en yakın tablet formülasyonunun belirlenebilmesi için, 24 saatlik salım profilini yakalayan 4 tablet formülasyonuna ait salım profilleri ile hedef profile f_2 Benzerlik Testi (Malinowski Denklemi) uygulanmıştır. TS3C kodlu tablet formülasyonunun (f_2 katsayısı: 57.14), TE1A kodlu tablet formülasyonunun (f_2 katsayısı: 61.00) ve TE1B kodlu tablet formülasyonunun (f_2 katsayısı: 55.68) çözünme hızı profillerinin hedef profile benzer olduğu belirlenmiştir. Malinowski denklemi ile elde edilen f_2 katsayısı % uyum değerine göre değerlendirilir. Denklemden elde edilen f_2 değeri 50 – 100 arasında bir katsayıdır ve 50 alt değeri % 85'lik bir uyuma karşılık gelir. Bu durumda, elde edilen f_2 katsayılarına göre TS3C kodlu tablet formülasyonu ile hedef profil arasında % 87.14'lük, TE1A kodlu tablet formülasyonu ile hedef profil arasında % 88.30'luk ve TE1B kodlu tablet formülasyonu ile hedef profil arasında % 86.70'lik bir uyum bulunmaktadır. TS4C kodlu tablet formülasyonunun çözünme hızı profilinin ise elde edilen 32.48 değerindeki f_2 katsayısı ile hedef profile benzer olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuç, Şekil 3.54'de (Sayfa 158) görülen ilgili profil farklılığını desteklemektedir.

4.2.3.4. Hedef Profil ile Tablet Formülasyonlarının Çözünme Hızı Tayinine Ait Verilerin Kinetik Açıdan Değerlendirilmesi

Hazırlanan farklı tablet formülasyonlarının ve referans ürünün farklı pH ortamlarında ve distile suda gerçekleştirilen çözünme hızı çalışmaları sonucunda elde edilen çözünme hızı verileri Bölüm 3.3.4.3'de (Sayfa 160) belirtilen şekilde kinetik açıdan değerlendirilmiştir. Tablet formülasyonlarından ve referans üründen etkin maddenin salım mekanizmasını en iyi tanımlayan kinetik modelin belirlenmesinde elde edilen r^2 değerleri ile F değerleri baz alınmıştır.

24 saatlik salım profilini yakalayamayan TS3A, TS3B, TS4A ve TS4B kodlu tablet formülasyonlarının pH 4.2 asetat tamponundaki çözünme hızı verileri kinetik açıdan incelendiğinde (Tablo 3.20, 3.21, 3.23 ve 3.24 (Sayfa 162, 163, 165 ve 166)) hepsinin en iyi Higuchi kinetik modele uyum gösterdiği belirlenmiştir.

Referans ürünün farklı pH ortamlarında ve distile sudaki çözünme hızı verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde (Tablo 3.19 (Sayfa 161)) pH 1.2 enzimsiz mide ortamı için en iyi Higuchi kinetik modele uyum (r^2 : 0.880; F: 73.236) görülmüştür. Ancak bu ortamda 150 dakikada dozaj formundan etkin maddenin sadece % 0.89'u salındığından tüm kinetik modellemeler için elde edilen r^2 ve F değerleri çok düşük değerlerdir. Bu nedenle bu ortam için yapılan değerlendirmenin fazla bir anlam taşımadığı düşünülmüştür. Referans ürünün pH 4.2 asetat tamponunda gösterdiği çözünme hızı verileri kinetik açıdan yorumlandığında en iyi birinci derece kinetik modele uyum görülmektedir (r^2 : 0.977; F: 1121.302). Referans ürünün içeriğinde farklı polimerik karışımların yer alması ve mikropellet formunda olması nedeniyle pH 6.8 fosfat tamponunda ve distile suda üç kademeli bir salım gözlenmiştir. Bu salım profillerine karşın elde edilen kinetik veriler her iki ortam içinde en iyi sıfırıncı derece kinetik modele uyum gösterdiğini belirtmektedir (pH 6.8 fosfat tamponu için r^2 : 0.970; F: 517.231 ve distile su için r^2 : 0.965; F: 447.424). Oysa gözlenen üç kademeli salım profili, sıfırıncı derece kinetiğe özgü doğrusal salım profili ile bağdaşmamaktadır.

Hazırlanan tablet formülasyonlarından 24 saatlik salım profilini yakalayan TS3C kodlu tablet formülasyonunun farklı pH ortamlarında ve distile sudaki çözünme hızı

verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde (Tablo 3.22 (Sayfa 164)) pH 1.2 enzimsiz mide ortamı için 0.993 r^2 değeri ve 1392.093 F değeri göz önüne alındığında en iyi Higuchi kinetiğine uyum sağladığı belirlenmiştir. TS3C kodlu tablet formülasyonunun pH 4.2 asetat tamponunda gösterdiği çözünme hızı verileri kinetik açıdan incelendiğinde en iyi birinci derece kinetik modele uyumlu olduğu görülmüştür (r^2 : 0.978; F: 1748.674). pH 6.8 fosfat tamponundaki ve distile sudaki çözünme hızı verileri için yapılan kinetik değerlendirmede her iki ortam içinde en iyi uyumun Higuchi kinetiğine olduğu gözlenmiştir (pH 6.8 fosfat tamponu için r^2 : 0.997; F: 5427.899 ve distile su için r^2 : 0.990; F: 1647.603).

Amaçlanan 24 saatlik salım profilini yakalayan TS4C kodlu tablet formülasyonunun farklı pH ortamlarında ve distile sudaki çözünme hızı verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde (Tablo 3.25 (Sayfa 167)) pH 1.2 enzimsiz mide ortamı için en iyi uyum 0.996 r^2 değeri ve 2448.570 F değeri ile sıfırıncı derece kinetik modelde olmuştur. TS4C kodlu tablet formülasyonunun pH 4.2 asetat tamponunda gösterdiği çözünme hızı verileri kinetik açıdan incelendiğinde en iyi RRSBW dağılımına uymuştur (r^2 : 0.950; F: 868.762). Elde edilen β değeri 1'den küçük olduğu için hazırlanan tablet formülasyonundan etkin madde salımı, başlangıçta hızlı salımı takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşma şeklindedir. RRSBW dağılımı, farklı bir çok dozaj formuna ait çözünme hızı profillerinin doğrusallaştırılmasında kullanılan ve her birine uyum sağlayan bir kinetik modeldir. Bu nedenle RRSBW dağılımına yönelik elde edilen yüksek uyum beklenen bir sonuçtur. Hazırlanan TS4C kodlu tablet formülasyonunun daha spesifik bir kinetik modele uyumunun belirlenmesi amacıyla RRSBW dağılımı dışında en yüksek ikinci uyumun yakalandığı model incelenmiş ve 0.941 r^2 değeri ve 680.015 F değeri ile sıfırıncı derece kinetik modele ikinci derece en iyi uyum sağladığı saptanmıştır. TS4C kodlu tablet formülasyonunun pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünme hızı verileri için yapılan kinetik değerlendirmede en iyi sıfırıncı derece kinetik modele uyduğu gözlenmiştir (r^2 : 0.984; F: 976.207). Distile suda yapılan çözünme hızı tayini sonucunda elde edilen çözünme hızı verileri için yapılan kinetik değerlendirmede ise en iyi uyum 0.989 r^2 değeri ve 1230.429 F değeri ile RRSBW dağılımında saptanmıştır. Elde edilen β değeri 1'den küçük olduğu için hazırlanan tablet

formülasyonundan etkin madde salımı, başlangıçta hızlı salımı takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşma şeklindedir. RRSBW dağılımı dışında en iyi ikinci uyum 0.982 r^2 değeri ve 883.315 F değeri ile sıfıncı derece kinetikte gözlenmiştir.

Hazırlanan tablet formülasyonlarından 24 saatlik salım profilini yakalayan diğer iki tablet formülasyonundan TE1A kodlu tablet formülasyonunun farklı pH ortamlarında ve distile sudaki çözünme hızı verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde (Tablo 3.26 (Sayfa 168)) pH 1.2 enzimsiz mide ortamı için en iyi uyum 0.998 r^2 değeri ve 5949.829 F değeri ile sıfıncı derece kinetikte saptanmıştır. TE1A kodlu tablet formülasyonunun pH 4.2 asetat tamponunda gösterdiği çözünme hızı verileri kinetik açıdan incelendiğinde en iyi uyum RRSBW dağılımında görülmektedir (r^2 : 0.975; F: 2066.955). Elde edilen β değeri 1'den küçük olduğu için hazırlanan tablet formülasyonundan etkin madde salımı, başlangıçta hızlı salımı takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu hızda platoya ulaşma şeklindedir. RRSBW dağılımı dışında en iyi ikinci uyum 0.972 r^2 değeri ve 1804.131 F değeri ile Higuchi kinetik modelinde saptanmıştır. TE1A kodlu tablet formülasyonunun pH 6.8 fosfat tamponundaki çözünme hızı verileri için yapılan kinetik değerlendirmede en iyi uyum RRSBW dağılımında gözlenmiştir (r^2 : 0.995; F: 2732.427). RRSBW dağılımı dışında ise ikinci en iyi uyumun sağlandığı kinetik model 0.988 r^2 değeri ve 1261.227 F değeri ile Higuchi kinetiği olmuştur. Distile suda yapılan çözünme hızı tayini sonucunda elde edilen çözünme hızı verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde ise 0.997 r^2 değeri ve 4735.717 F değeri ile en iyi birinci derece kinetik modele uymuştur.

TE1B kodlu tablet formülasyonunun farklı pH ortamlarında ve distile sudaki çözünme hızı verileri kinetik açıdan değerlendirildiğinde (Tablo 3.27 (Sayfa 169)) pH 1.2 enzimsiz mide ortamı için en iyi uyum 0.995 r^2 değeri ve 2120.241 F değeri ile sıfıncı derece kinetik modelde görülmüştür. TE1B kodlu tablet formülasyonunun pH 4.2 asetat tamponunda gösterdiği çözünme hızı verileri kinetik açıdan incelendiğinde en iyi uyum RRSBW dağılımında görülmektedir (r^2 : 0.975; F: 2001.017). Elde edilen β değeri 1'den küçük olduğu için hazırlanan tablet formülasyonundan etkin madde salımı, başlangıçta hızlı salımı takiben basit birinci derece üssel eğri ile uyumlu hızda platoya

ulaşma şeklindedir. RRSBW dağılımı dışında ikinci en iyi uyumun sağlandığı kinetik model $0.972 r^2$ değeri ve 1790.429 F değeri ile Higuchi kinetik modeli olmuştur. TE1B kodlu tablet formülasyonuna ait pH 6.8 fosfat tamponu ortamındaki çözünme hızı verileri için yapılan kinetik değerlendirmede en iyi uyum RRSBW dağılımında gözlenmiştir (r^2 : 0.993; F: 2073.085). RRSBW dağılımı dışında ise ikinci en iyi uyum $0.988 r^2$ değeri ve 1260.524 F değeri ile Higuchi kinetik modelinde görülmüştür. Distile suda yapılan çözünme hızı tayini sonucunda elde edilen çözünme hızı verileri için yapılan kinetik değerlendirmede ise en iyi uyum $0.997 r^2$ değeri ve 4350.922 F değeri ile RRSBW dağılımında saptanmıştır. RRSBW dağılımı dışında ise ikinci en iyi uyum $0.995 r^2$ değeri ve 3349.782 F değeri ile birinci derece kinetikte görülmüştür.

Salım verileri, Peppas tarafından önerilen basit birinci derece üssel eşitlik ($M_t / M_\infty = k.t^n$) ile incelenerek elde edilen parametreler değerlendirilmiş ve etkin maddenin referans ürün ile TS3C, TS4C, TE1A ve TE1B kodlu tablet formülasyonlarından salım mekanizması belirlenmeye çalışılmıştır. Referans üründen, etkin maddenin şişebilen hidrofilik camsı polimerden gerilim ve durum değiştirme etkisi ile transportu şeklinde meydana gelen II. hal salım mekanizması ile salındığı belirlenmiştir. TE1A ve TS3C kodlu tablet formülasyonlarından ise Fick'e uyan difüzyonal salım ile polimer gevşemesinin birlikte yürüdüğünü ifade eden Fick'e uymayan salım mekanizması ile salındığı belirlenmiştir. TE1B ve TS4C kodlu tablet formülasyonlarından da hemen hemen sıfırıncı derece salım mekanizması ile salındığı düşünülmektedir (Ritger ve Peppas, 1987a; Ritger ve Peppas, 1987b; Peppas ve Sahlin, 1989; Colombo ve ark., 1990).

5. SONUÇ

Çalışmamızda çeşitli kardiyovasküler hastalıkların kronik tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan Diltiazem hidroklorür'ün klinik çalışmalarda yüksek oranda tercih edilen ve Türkiye ilaç piyasasında bulunmayan, günde iki kez 90 mg veya üç kez 60 mg ilaç uygulamasını günde bir kez uygulanmak üzere tasarımlanan, 180 mg etkin madde yüklenmiş mikroküre içeren modifiye salım yapan tablet formülasyonlarının hazırlanması amaçlanmıştır.

Bu amaca yönelik olarak öncelikle etkin maddenin özellikleri incelenmiş, yapılan DSC, IR ve X-ışını difraktometresi analizleri ile etkin maddenin istenen ve beklenen saflıkta olduğu tespit edilmiştir. Uygulama ve kullanım kolaylığı nedeniyle model etkin maddenin miktar tayini yöntemi olarak belirlenen UV spektrofotometri yönteminin, özgünlük, doğrusalılık ve aralığı, doğruluk ve kesinlik parametreleri incelenerek analitik validasyonu yapılmıştır.

Mikroküre formülasyonlarının hazırlanmasında kullanılacak olan yöntemin belirlenmesinde, model etkin maddemiz olan Diltiazem hidroklorür'ün fizikokimyasal özellikleri, formülasyonda kullanılacak polimerler, yardımcı maddeler, laboratuvar koşulları ile yöntemin uygulanabilirliği göz önünde bulundurulmuş ve S/Y tipi emülsiyon çözücü-buharlaştırma yönteminin kullanılmasına karar verilmiştir. Bu amaçla ilaç endüstrisinde sıklıkla tercih edilen, tablet formunda basıma uygun, suda çözünürlüğü bulunmayan, iki farklı sınıf polimer olan etilselüloz ve Eudragit RS 100'ün yanısıra emülgatör madde olarak Span 80 ve alüminyum tristearat ile plastizer madde olarak trietilsitratın kullanıldığı farklı mikroküre formülasyonları hazırlanmıştır.

Mikroküre formülasyonlarının geliştirilmesinde model etkin maddenin, mikroküre içeren modifiye salım yapan tablet formülasyonlarından 24 saatlik salımının sağlanmasında etkili olacak polimer tipi, etkin madde/polimer oranı, plastizer katkı oranı, emülgatör tipi gibi formülasyon parametreleri üzerinde durulmuştur. Elde edilen mikroküre formülasyonları ürün verimi, işlem etkinliği, partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı, morfolojik özellikleri ile *in vitro* çözünme hızı ve kinetiği

açısından değerlendirilmiş ve etilselüloz, Span 80 ve % 10 oranında trietilsitratın kullanıldığı F2C; etilselüloz, alüminyum tristearat ve % 10 oranında trietilsitratın kullanıldığı F4C ile Eudragit RS 100, alüminyum tristearat ve % 10 oranında trietilsitratın kullanıldığı F7C mikroküre formülasyonları tablet formunda basıma yönelik en uygun üç mikroküre formülasyonu olarak saptanmıştır.

Belirlenen mikroküre formülasyonlarının direkt tabletleme yöntemiyle tablet formülasyonlarının hazırlanmasında farklı katkı oranlarında, Kollidon®SR, Compritol®888 ATO, Ludipress® ve Cellactose®80 gibi direkt tabletleme ajanları kullanılmıştır. Hazırlanan tabletlerin pH 1.2 enzimsiz mide ortamında, pH 4.2 asetat tamponunda, pH 6.8 fosfat tamponunda ve distile suda yapılan *in vitro* çözünme hızı tayinleri sonucunda TE1A, TE1B, TS3C ve TS4C tablet formülasyonları 24 saatlik salım profilini yakalayan tablet formülasyonları olarak belirlenmiştir. Bu dört tablet formülasyonunun pH 4.2 asetat tamponunda elde edilen salım profilleri, dünya ilaç piyasasında bulunan ve sert jelatin kapsül içinde mikropellet şeklinde formüle edilmiş olan referans ürüne ait hedef profil ile karşılaştırılmış ve yapılan f₂ Benzerlik Testi sonucunda TE1A, TE1B ve TS3C tablet formülasyonlarının hedef profil ile benzer olduğu saptanmıştır. Referans ürün ile TE1A, TE1B, TS3C ve TS4C tablet formülasyonlarının salım verileri kinetik açıdan da değerlendirilmiş ve TE1A ve TE1B kodlu tablet formülasyonlarının Higuchi kinetik modeline, TS3C kodlu tablet formülasyonu ile referans ürünün birinci derece kinetik modeline, TS4C kodlu tablet formülasyonunun ise *in vitro* çözünme hızı tayininin yapıldığı her dört ortamda da spesifik kinetik model olarak sıfıncı derece kinetik modele uyum gösterdiği belirlenmiştir.

Sonuç olarak model etkin maddenin 24 saatlik salımının sağlandığı dört tablet formülasyonu hazırlanmış, bunlardan TE1A, TE1B ve TS3C tablet formülasyonlarına ait profillerin hedef profil ile benzer olduğu, buna karşın TS4C tablet formülasyonunun ise spesifik kinetik model olarak sıfıncı derece kinetikle uyumlu bir salım profili gösterdiği belirlenmiştir. Bu çalışma ile hedeflenen amaca ulaşılmış ve Diltiazem hidroklorür yüklenmiş çeşitli mikroküre formülasyonlarından hareketle etkin maddenin 24 saat modifiye salım yapan tablet formülasyonları geliştirilmiştir.

ÖZET

Diltiazem Hidroklorür Yüklenmiş Mikroküreler ve Modifiye Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Geliştirilmesi

Çalışmamızda temel olarak; çeşitli kardiyovasküler hastalıkların kronik tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılan Diltiazem hidroklorür'ün klinik çalışmalarda yüksek oranda tercih edilen ve Türkiye ilaç piyasasında bulunmayan, günde iki kez 90 mg veya üç kez 60 mg'lık ilaç uygulamasını günde bir kez uygulanmak üzere tasarımı, 180 mg etkin madde yüklenmiş mikroküre içeren modifiye salım yapan tablet formülasyonlarının hazırlanması amaçlanmıştır. Bu amaca yönelik olarak etkin maddenin fizikokimyasal özellikleri göz önüne alındığında S/Y tipi emülsiyon çözücü buharlaştırma yöntemi ile polimer olarak etilselüloz ve Eudragit RS 100'ün; emülgatör madde olarak Span 80 ve alüminyum tristearatın ve plastizer olarak trietil sitratın kullanıldığı farklı mikroküre formülasyonları hazırlanmıştır. Mikroküre formülasyonlarının geliştirilmesinde model etkin maddenin, mikroküre içeren modifiye salım yapan tablet formülasyonlarından 24 saatlik salımının sağlanmasında etkili olacak formülasyon parametrelerinin üzerinde durulmuş ve hazırlanan mikroküre formülasyonları ürün verimi, işlem etkinliği, partikül büyüklüğü ve büyüklük dağılımı, morfolojik özellikleri ile *in vitro* çözünme hızı ve kinetiği açısından değerlendirilerek en uygun üç mikroküre formülasyonu tablet formuna taşınmıştır. Mikroküre formülasyonlarının amaca yönelik olarak tablet formunda basımında Kollidon®SR, Compritol®888 ATO, Ludipress® ve Cellactose®80 gibi direkt tabletleme ajanları kullanılmış ve elde edilen tabletlerin değişik pH'lardaki çözünme ortamlarında çözünme hızı çalışmaları yapılarak elde edilen *in vitro* çözünme hızı profilleri, dünya ilaç piyasasında bulunan mikropellet şeklinde formüle edilmiş olan referans ürüne ait hedef profiller ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak farklı yardımcı maddelerle hazırlanan mikroküre formülasyonları baz alınarak farklı direkt tabletleme ajanlarının kullanılması sonucunda farklı tablet formülasyonları geliştirilmiş ve model etkin maddenin 24 saatlik salımının sağlandığı ve hedef profile yakın etkin madde salımının olduğu tablet formülasyonları elde edilmiştir.

Anahtar Sözcükler : Çözücü buharlaştırma yöntemi, diltiazem hidroklorür, mikroküre, modifiye salım sistemleri, tablet.

SUMMARY

Microspheres Loaded with Diltiazem Hydrochloride and Development of their Modified Release Tablet Formulations

Diltiazem hydrochloride is a drug that has been widely used in the chronic treatment of various cardiovascular diseases. In clinical studies, it is preferred to be used at high doses of 90 mg, twice a day or 60 mg, three times a day. Basically in our study, it was aimed to prepare the modified release tablet formulations containing microspheres loaded with diltiazem hydrochloride at an amount of 180 mg to apply once a day, which is not available in Turkish drug market yet. For this purpose, due to the physicochemical properties of the drug, w/o emulsion solvent evaporation method was used for preparing microspheres. Different microsphere formulations were prepared by using the polymers, ethylcellulose and Eudragit®RS 100; the emulsifiers, Span 80 and aluminum tristearate and a plastizer, triethylcitrate. In the development of microsphere formulations of the model drug, the effective process parameters which provide the release of the drug for 24 hours from the modified release tablet formulations containing microspheres were investigated. The production yield, process efficacy, particle size and size distribution, morphological properties, in vitro dissolution rate and kinetics of the microsphere formulations were evaluated and the most suitable three microsphere formulations were selected for tablet dosage form. For the tableting of the microsphere formulations, different types of direct tableting agents such as Kollidon®SR, Compritol®888 ATO, Ludipress® and Cellactose®80 were used. In vitro dissolution rate studies were performed on the prepared tablets in different pH dissolution media. The profiles obtained from the in vitro dissolution rate studies were compared with the profiles obtained from the reference product which is in the micropellet form in a hard gelatin capsule and available in international drug markets. As a result, by using different direct tableting agents, different tablet formulations were developed from the microsphere formulations prepared with different excipients. Eventually, tablet formulations of the model drug were achieved which maintained the drug release for 24 hours, while showing the profiles that fitted to the target profile.

Key Words : Diltiazem hydrochloride, microsphere, modified release systems, solvent evaporation method, tablet.

KAYNAKLAR

- AKBUĞA, J. (1992). Some factors affecting properties and dissolution behavior of tableted furosemide microspheres. *Pharmazie*, **47**: 128-131.
- AKGÜN, H., BALKAN, A., BİLGİN, A. A., ÇALIŞ, Ü., DALKARA, S., ERDOĞAN, H., EROL, D. D., ERTAN, M., ÖZKANLI, F., PALASKA, E., SARAÇ, S., ŞAFAK, C. (2000). *Farmasötik Kimya. Cilt II.*, Ankara: Irmak matbaası.
- ALEX, R., BODMEIER, R. (1990). Encapsulation of water-soluble drugs by a modified solvent evaporation method. I. Effect of process and formulation variables on drug entrapment. *J. Microencapsulation*, **7**: 347-355.
- AMBERIADOU, A., GEORGARAKIS, M. (1995a). Controlled release salbutamol sulphate microcapsules prepared by emulsion solvent-evaporation technique and study on the release affected parameters. *Int. J. Pharm.*, **115**: 1-8.
- AMBERIADOU, A., GEORGARAKIS, M. (1995b). Preparation and characterization of ethylcellulose-walled theophylline microcapsules using the emulsion-solvent evaporation technique. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**: 1339-1346.
- ARSHADY, R. (1990). Microspheres and Microcapsules, a survey of manufacturing techniques Part II: Coacervation. *Poly. Eng. Sci.*, **30**: 905-914.
- BANAKAR, U. V. (1992). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. New York, USA: Marcell Dekker, Inc.
- BARBER, T. A. (1993). *Pharmaceutical Particulate Matter Analysis and Control*. USA: Buffalo Grove.
- BARTHELEMY, P., LAFORET, J. P., FARAH, N., JOACHIM, J. (1999). Compritol® 888 ATO: an innovative hot-melt coating agent for prolonged-release drug formulations. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **47**: 87-90.
- BASF AG. (2003). Ludipress®. Erişim: (<http://www.basf.com>.) Erişim Tarihi: 07.04.2003.
- BAUER, K. H., LEHMANN, K., OSTERWALD, H. P., ROTHGANG, G. (1998). *Coated Pharmaceutical Dosage Forms*. Stuttgart Almanya: CRC Press.
- BENITA, S., BENOIT, J. P., PUISIEUX, F., THIES, C. (1984). Characterization of drug-loaded poly (d, l-lactide) microspheres. *J. Pharm. Sci.*, **73**: 1721-1724.
- BENITA, S. (1996). *Microencapsulation Methods and Industrial Applications*. New York: Marcell Decker.
- BHALERAO, S. S., LALLA, J. K., RANE, M. S. (2001). Study of processing parameters influencing the properties of diltiazem hydrochloride microspheres. *J. Microencapsulation*, **18**: 299-307.
- BRITISH PHARMACOPEIA (2000). Appendix XII G. Uniformity of weight (mass). British

Pharmacopeia Commition, London, p.:1.

- BUCKLEY, M. M. T., GRANT, S. M., GOA, K. L., MCTAVISH, D., SORKIN, E. M. (1990). Diltiazem. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, **39**: 757-806.
- CHIAO, C. S. L., PRICE, J. C. (1994). Effect of compression pressure on physical properties and dissolution characteristics of disintegrating tablets of propranolol microspheres. *J. Microencapsulation*, **11**: 161-170.
- CHUO, W. H., CHAM, T. M. (1998). Investigation of the internal structure and release behavior of tablets compresed by nifedipine-loaded albumine microspheres. *Pharmazie*, **53**: 104-109.
- COLOMBO, P., CONTE, U., GAZZANIGA, A., MAGGI, L., SANGALLI, M. E., PEPPAS, N. A., LA MANNA, A. (1990). Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling. *Int. J. Pharm.*, **63**: 43-48.
- COUVREUR, P., BLANCO-PRIETO, M. J., PUISIEUX, F., ROQUES, B., FATTAL, E. (1997). Multiple emulsion technology for the design of microspheres containing peptides and oligopeptides. *Adv. Drug Del. Rev.*, **28**: 85-96.
- ÇAPAN, Y. (1993). Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. *Fabad J. Pharm. Sci.*, **18**: 27-39.
- ÇELEBİ, N., TARIMCI, N., İŞÇANOĞLU, M. İ., DOĞANAY, T. (1994). Studies on direct compression of spironolactone tablets using cyclodextrine polymer. *Pharmazie*, **49**: 748-750.
- ÇELEBİ, N., ERDEN, N., TÜRKYILMAZ, A. (1996). The preparation and evaluation of salbutamol sulphate containing poly (lactic acid-co-glycolic acid) microspheres with factorial design-based studies. *Int. J. Pharm.*, **136**: 89-100.
- ÇELİK, M., MAGANTI, L. (1994). Formulation and compaction of microspheres. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**: 3151-3173.
- ÇOMOĞLU, T., GÖNÜL, N., BAYKARA, T. (2002). The effects of pressure and direct compression on tableting of microsponges. *Int. J. Pharm.*, **242**: 191-195.
- DAS, S. K. (1991). *In vitro* dissolution profile of theophylline loaded ethylcellulose microspheres prepared by emulsification solvent evaporation. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**: 2521-2528.
- DAS, S. K., DAS, N. G. (1998). Preparation and in vitro dissolution profile of dual polymer (Eudragit RS 100 and Eudragit RL 100) microparticles of diltiazem hydrochloride. *J. Microencapsulation*, **15**: 445-452
- DASH, A. K., KHIN-KHIN, A., SURYANARAYANAN, R. (2002). X-ray powder diffractometric method for quantitation of crystalline drug in microparticulate systems. I. Microspheres. *J. Pharm. Sci.*, **91**: 983-990.
- DINARVAND, R., MIRFATTAHI, S., ATYABI, F. (2002). Preparation, characterization and *in vitro* drug release of isosorbide dinitrate microspheres. *J. Microencapsulation*, **19**:

73-81.

DORTUNÇ, B., GÜRSOY, A., PEPPAS, A. N., PIŞKİN, E. (1989). Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler. İstanbul: Tekno Grafik ve Ada Ofset Matbaası.

ECHIZEN, H., EICHELBAUM, M. (1986). Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine and diltiazem. *Clin. Pharm.*, 11: 425-449.

ERDEN, N., ÇELEBİ, N. (1993). Biyolojik olarak parçalanabilen polimer sistemlerin peptit ve proteinlere uygulanması: sürekli etki sağlayan laktid/glikolid mikroküreleri. *Fabad J. Pharm. Sci.*, 18: 161-171.

ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö. (1984). İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini. İstanbul: Oğul matbaacılık.

EUROPEAN PHARMACOPEIA (2002). 4th Ed. Fransa.

FDA Web Sayfası (2002). Diltiazem Hydrochloride. Erişim: (<http://www.fda.gov>.) Erişim Tarihi: 16.06.2002.

FOLLONIER, N., DOELKER, E. (1992). Biopharmaceutical comparison of oral multiple-unit and single-unit sustained-release dosage forms. *S.T.P. Pharma Sciences*, 2: 141-158.

GATTEFOSSE. (2003). Compritol® 888 ATO. Erişim: (<http://www.gattefosse.com>.) Erişim Tarihi: 06.04.2003.

GEÇGİL, Ş. (1991). Farmasötik Teknolojiye Başlangıç. İstanbul: Cihan Matbaacılık.

GENNARO, A. R. (2000). Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20th Ed. Philadelphia, Chapter 35.

GIUNCHEDI, P., JULIANO, C., GAVİNİ, E., COSSU, M., SORRENTI, M. (2002). Formulation and in vivo evaluation of chlorhexidine buccal tablets prepared using drug-loaded chitosan microspheres. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 53: 233-239.

GOODMAN GILMAN, A. (2001). Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed., USA.

GÖNÜL, N. (2000). Çok Fazlı Sistemler II. Süspansiyon ve Emülsiyon Teknolojisi. Ankara: Ankara Üniv. Ecz. Fak. Yayınları No: 82.

GÖNÜL, N., ÖLÇER, B. A., BAYKARA, T. (2000). Investigation on the variation of in vitro dissolution rates among the batches of the tablets containing flutamide. *FABAD J. Pharm. Sci.* 25: 11-17.

GUTIERREZ-ROCCA, J. C., MCGINITY, J. W. (1994). Influence of water soluble and insoluble plastizers on the physical and mechanical properties of acrylic resin copolymers. *Int. J. Pharm.*, 103: 293-301.

GÜRKAN, H., KAŞ, H. S. (1986). Mikroküreler I. Özellikleri, hazırlama yöntemleri uygulama alanları. *Doğa TU Tıp ve Ecz. D.*, 10: 254-266.

TC FARMASÖTİK KURULU
BİLGİ TEKNOLOJİLERİ VE
KÜTÜPHANE BÖLÜMÜ

- GÜRSOY, A. (2002). Kontrollü Salım Sistemleri. İstanbul: Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti.
- HASÇİÇEK, C., GÖNÜL, N., ERK, N. (2003). Mucoadhesive microspheres containing gentamicin sulfate for nasal administration: preparation and in vitro characterization. *II Farm.*, **58**: 11-16.
- HERMANN, P., RODGER, S. D., REMONES, G., THENOT, J. P., LONDON, D. R., MORSELLI, P. L. (1983). Pharmacokinetics of diltiazem after intravenous and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharm.*, **24**: 349-352.
- HERMANN, P., MORSELLI, P. L. (1985). Pharmacokinetics of diltiazem and other calcium entry blockers. *Acta Pharm. Et. Toxicol.*, **57**: 10-20.
- HIGUCHI, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.* **52**: 1145-1149.
- HOROZ, B. B., KILIÇARSLAN, M., YÜKSEL, N., BAYKARA, T. (2002). Comparison of Eudragit microspheres prepared with sucrose stearate and aluminium tristearate as the different dispersing agents. *The 3rd International Postgraduate Research Symposium on Pharmaceutics, İstanbul, 16-18 Sept. 2002.*, p.: 36.
- HÖGLUND, P., NILSSON, L.-G. (1989). Pharmacokinetics of diltiazem and its metabolites after repeated single dosing in healthy volunteers. *Ther. Drug Mon.*, **11**: 551-557.
- HUANG, H., SELLASSIE, I. G. (1989). Preparation of microspheres of water-soluble pharmaceuticals. *J. Microencapsulation*, **6**: 219-225.
- HUTT, V., JANIK, F., KAPPLER, J., PABST, G., RAVELLI, V., MACCARI, M., JAEGER, H. (1993). Evaluation of pharmacokinetics, bioavailability and dose linearity of diltiazem in healthy volunteers. *Arzneim.-Forsch.* **43**: 737-743.
- JENQUIN, M. R., MCGINITY, J. W. (1994). Characterization of acrylic resin matrix films and mechanisms of drug-polymer interactions. *Int. J. Pharm.*, **101**: 23-34.
- JONES, D. S., PEARCE, K. J. (1995). An investigation of the effects of some process variables on the microencapsulation of propranolol hydrochloride by the solvent evaporation method. *Int. J. Pharm.*, **118**: 199-205.
- KAWATA, M., NAKAMURA, M., GOTO, S., AOYAMA, T. (1986). Preparation and dissolution pattern of Eudragit RS microcapsules containing ketoprofen. *Chem. Pharm. Bull.*, **34**: 2618-2623.
- KAYAALP, S. O. (2000). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 1. Cilt, 9. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti.
- KELLY, J. G., DEVANE, J. G., GEOGHEGAN, B. (1991). Pharmacokinetic properties and antihypertensive efficacy of once-daily diltiazem. *J. Card. Pharm.*, **17**: 957-963.
- KELLY, J. G., O'MALLEY, K. (1992). Clinical pharmacokinetics of calcium antagonists. An update. *Clin. Pharm.*, **22**: 416-433.
- KHAN, M. Z. I. (1995). Recent trends and progress in sustained or controlled oral delivery

- of some water soluble drugs: morphine salts, diltiazem and captopril. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**: 1037-1070.
- KIBBE, A. H. (2000). Handbook of Pharmaceutical Exipients. 3rd Ed. Washington, DC.: American Pharmaceutical Assosiation.
- KILIÇARSLAN, M., BAYKARA, T. (2003). The effect of the drug/polymer ratio on the properties of the verapamil HCl loaded microspheres. *Int. J. Pharm.*, **252**: 99-109.
- KIM, C., KIM, M., OH, K. (1994). Preparation and evaluation of sustained release microspheres of terbutaline sulfate. *Int. J. Pharm.*, **106**: 213-219.
- KÖLLE, E. U., VOLLMER, K.-O. (1983). Pharmacokinetic model of diltiazem. *Arzneim.-Forsch.*, **33**: 972-977.
- KRISTMUNDSDOTTIR, T., GUDMUNDSSON, O. S., INGVARSDOTTIR, K. (1996). Release of diltiazem from Eudragit microparticles prepared by spray-drying. *Int. J. Pharm.*, **137**: 159-165.
- LANGENBUCHER, F. (1976). Parametric representation of dissolution-rate curves by the RRSBW distribution. *Pharm. Ind.*, **38**: 472-477.
- LEE, J., PARK, T. G., CHOI, H. (2000). Effect of formulation and processing variables on the characteristics of microspheres for water-soluble drugs prepared by w/o/o double emulsion solvent diffusion method. *Int. J. Pharm.*, **196**: 75-83.
- LI, S. P., KOWARSKI, C. R., FELD, K. M., GRIM, W. M. (1988). Recent advances in microencapsulation technology and equipment. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **14**: 353-376.
- LIEBERMAN, H. A., LACHMAN, L. (1980). Pharmaceutical Dosage Forms Tablets. New York, USA.: Marcel Dekker, Inc.
- LUND, W., WADE, A., WEIR, R. F., YATES, B. J. (1986). Handbook of Pharmaceutical Exipients. USA.: American Pharmaceutical Assosiation.
- MALINOWSKI, H. J. (1983). Biopharmaceutics aspects of the regulatory review of oral controlled-release drug products. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**: 1255-1279.
- MALVERN INSTRUMENTS Kitapçığı.
- MANEKAR, N. C., PURANIK, P. K., JOSHI, S. B. (1992). Microencapsulation of terbutaline sulphate by the solvent evaporation technique. *J. Microencapsulation*, **9**: 481-487.
- MARTIN, A. (1993). Physical Pharmacy, 4th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- MATEOVIC, T., KRIZNAR, B., BOGATAJ, M., MRHAR, A. (2002). The influence of stirring rate on biopharmaceutical properties of Eudragit RS 100 microspheres. *J. Microencapsulation*, **19**: 29-36.
- MEGGLE-PHARMA. (2003). Cellactose® 80. Erişim: (<http://www.meggle-pharma.com>) Erişim Tarihi: 20.04.2003.

- OBAIDAT, A. A., OBAIDAT, R. M. (2001). Controlled release of tramadol hydrochloride from matrices prepared using glyceryl behenate. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **52**: 231-235.
- O'DONNELL, P. B., MCGINITY, J. W. (1997). Preparation of microspheres by the solvent evaporation technique. *Adv. Drug Del. Rev.*, **28**: 25-42.
- OGAWA, Y., YAMAMOTO, M., OKADA, H., YASHIKI, T., SHIMAMOTO, T. (1988). A new technique to efficiently entrap leuprolide acetate into microcapsules of polylactic acid or copoly(lactic/glycolic) acid. *Chem. Pharm. Bull.*, **36**: 1095-1103.
- O'NEIL, M. J., SMITH A., HECKELMAN, P. E., OBENCHAIN, J. R., GALLIPEAU, J. A. R., D'ARECCA, M. A. (2001). The Merck Index. 13th Ed. Whitehouse Station, New Jersey.
- ÖZDEMİR, N., AĞABEYOĞLU, İ. (1987). Sürekli etkili preparatlarda doz tasarımı I. *Fabad J. Pharm. Sci.*, **12**: 115-125.
- PALMIERI, G. F., BONACUCINA, G., MARTINO, P. D., MARTELLI, S. (2002). Microencapsulation of semisolid ketoprofen / polymer microspheres. *Int. J. Pharm.*, **242**: 175-178.
- PARROTT, E. L. (1971). Pharmaceutical Technology. 3rd Ed. Miniapolliss: Burgess Company.
- PAVANETTO, F., CONTI, B., GENTA, I., GIUNCHEDI, P. (1992). Solvent evaporation, solvent extraction and spray drying for polylactide microsphere preparation. *Int. J. Pharm.*, **84**: 151-159.
- PEPPAS, N. A., SAHLIN, J. J. (1989). A simple equation for the description of solute release. III. coupling of diffusion and relaxation. *Int. J. Pharm.*, **57**: 169-172.
- PHYSICIANS' DESK REFERENCE® (PDR). (2003). 57th Ed. Montvale.
- PIEPHO, R. W., BLOEDOW, D. C., RUNSER, D. J., DIMMIT, D. C., BROWNE, R. K. (1982). Pharmacokinetics of diltiazem in selected animal species and human beings. *American J. Card.*, **49**: 525-528.
- PIGNATELLO, R., CONSOLI, P., PUGLISI, G. (2000). *In vitro* release kinetics of tolmetin from tableted Eudragit microparticles. *J. Microencapsulation*, **17**: 373-383.
- PORTER, C. S. (1989). Controlled-release film coatings based on ethylcellulose. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**: 1495-1521.
- REKHI, G. S., JAMBHEKAR, S. S. (1995). Ethylcellulose—a polymer review. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **21**: 61-77.
- RITGER, P. L., PEPPAS, N. A. (1987a). A simple equation for description of solute release I. fickian and non – fickian release from non – swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *J. Controlled Release.*, **5**: 23-36.
- RITGER, P. L., PEPPAS, N. A. (1987b). A simple equation for description of solute release II. fickian and anomalous release from swellable devices. *J. Controlled Release.*, **5**: 37-42.

- RITSCHER, W. A. (1989). Biopharmaceutic and pharmacokinetic aspects in the design of controlled release peroral drug delivery systems. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**: 1073-1103.
- ROWE, R. C. (1986). The effect of the molecular weight of ethylcellulose on the drug release properties of mixed films of ethylcellulose and hydroxypropyl methylcellulose. *Int. J. Pharm.*, **29**: 37-41.
- RÖHM PHARMA KATALOĞU (Eudragit Data Sheet) (2001). Almanya: Röhm GmbH and Co. KG, Darmstadt,
- SANSDRAP, P., MOES, A. J. (1993). Influence of manufacturing parameters on the size characteristics and the release profiles of nifedipine from poly(d,l-lactide-co-glycolide) microspheres. *Int. J. Pharm.*, **98**: 157-164.
- SCHWARTZ, A., MADAN, P. B., MOHACSI, E., O'BRIEN J. P., TODARO, L. J., COFFEN, D. L. (1991). Enantioselective synthesis of calcium channel blockers of the diltiazem group. *J. Org. Chem.*, **57**: 851-856.
- SCHWARTZ, J. B., NGUYEN, N. H., SCHNAARE, R. L. (1994). Compaction studies on beads: compression and consolidation parameters. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **20**: 3105-3129.
- SELEK, H., ÇAPAN, Y., KAŞ, S. H. (1999). Nişasta mikroküreleri: önemi – hazırlanışı – uygulanmaları. *Fabad J. Pharm. Sci.*, **24**: 31-42.
- SELLASIE-GHEBRE, I. (1994). Multiparticulate Oral Drug Delivery. New York, USA.: Marcel Decker, Inc.
- SHAIKH, N. H., YANES, S. E., SHUKLA, A. J., BLOCK, L. H., COLLINS, C. C., PRICE, J. C. (1991). Effect of different binders on release characteristics of theophylline from compressed microspheres. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**: 793-804.
- SIEPMANN, J., LECOMTE, F., BODMEIER, R. (1999). Diffusion-controlled drug delivery systems: calculation of the required composition to achieve desired release profiles. *J. Con. Rel.*, **60**: 379-389.
- SMITH, M. S., VERGHESE, C. P., SHAND, D. G., PRITCHETT, L. C. (1983). Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of diltiazem. *American J. Card.*, **51**: 1369-1374.
- SOOD, A., PANCHAGNULA, R. (1998). Drug release evaluation of diltiazem CR preparations. *Int. J. Pharm.*, **175**: 95-107.
- SOPPIMATH, K. S., KULKARNI, A. R., AMINABHAVI, T. M. (2001). Encapsulation of antihypertensive drugs in cellulose-based matrix microspheres: characterization and release kinetics of microspheres and tableted microspheres. *J. Microencapsulation*, **18**: 397-409.
- SWEETMAN, S. C. (2002). Martindale 33rd Ed. USA: Pharmaceutical Press.
- TAKEUCHI, H., TETSUROU, H., KAWASHIMA, Y. (1989). Controlled release theophylline tablet with acrylic polymers prepared by spray-drying technique in aqueous system. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **15**: 1999-2016.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP XXIV NF XIX) (2000). United States Pharmacopeial Convention, Rockville, MD.

THIERCELIN, J. F., NECCIARI, J., CAPLAIN, H., COURNOT, A., COMBES, M., DESMOLIN, H., FLOUVAT, B. (1990). Development and pharmacokinetics of a new sustained-release formulation of diltiazem. *J. Card. Pharm.*, **16**:S31-S37.

TUNÇAY, M., ÇALIŞ, S. (1999). İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler. *Fabad J. Pharm. Sci.*, **24**: 109-123.

USP DI® (1999). Drug Information for the Health Care Professional. Volume I. 19th Ed., Micromedex, USP.

ÜNLÜ, G., ÇELEBİ, N., AĞABEYOĞLU, İ. (1995). Diltiazem. *Fabad J. Pharm. Sci.*, **20**: 129-138.

VADEMECUM MODERN İLAÇ REHBERİ + ATC İNDEX. (2002). 19. Baskı, Ankara: Hacettepe Taş Kitapçılık Ltd. Şti.

VILIVALAM, V. D., ADEYEYE, C. M. (1994). Development and evaluation of controlled release diclofenac microspheres and tabletted microspheres. *J. Microencapsulation*, **11**: 455-470.

WATTS, P. J., DAVIES, M. C., MELIA, C. D. (1990). Microencapsulation using emulsification/solvent evaporation: an overview of techniques and applications. *Cri. Rev. Therap. Drug Carr. Sys.*, **7**: 235-259.

WELLING, P. G. (1983). Oral controlled drug administration. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **9**: 1185-1225.

YANG, C. Y., TSAY, S. Y., TSIANG, C. C. (2000). An enhanced process for encapsulating aspirin in ethylcellulose microcapsules by solvent evaporation in an O/W emulsion. *J. Microencapsulation*, **17**: 269-277.

YÜKSEL, N., TİNÇER, T., BAYKARA, T. (1996). Interaction between nicardipine hydrochloride and polymeric microspheres for a controlled release systems. *Int. J. Pharm.*, **140**: 145-154.

YÜKSEL, N., BAYKARA, T. (1991). İlaç taşıyıcı sistem olarak mikroküreler ve hazırlama yöntemleri. *Pharmacia-JTPA*, **31**: 54-68.

ZHANG, Y., SCHWARTZ, J. B. (2000). Effect of diluents on tablet integrity and controlled drug release. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **26**: 761-765.

ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Karabük'te doğdum. İlk öğrenimimi Karabük Demir Çelik İlkokulu'nda, ortaöğrenimimi Ankara Gazi Anadolu Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1996 yılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'ne girdim. 2000 yılında fakülte üçüncüsü olarak tamamladığım lisans eğitiminin ardından 2000-2001 güz yarıyılında Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans öğrenimime başladım. Şubat 2002 yılında aynı fakültede Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'na araştırma görevlisi olarak atandım. Yabancı dilim İngilizcedir.

