

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**SODYUM ALENDRONAT İÇEREN ORAL KONVANSİYONEL
TABLETLER ÜZERİNDE ÖNERİLEN TEKNOLOJİK
PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ecz. Muhammed BİNGÖL

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Yönetmeliğinin Farmasötik Teknoloji Programı için Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Erten ONUR

YARDIMCI DANIŞMAN

Prof. Dr. Yılmaz ÇAPAN

ANKARA

2005

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sırasında bilimsel bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan ve her zaman, her türlü konuda desteğini gördüğüm tez danışmanı değerli hocam Doç. Dr. Erten ONUR'a ve bilimsel çalışmalarını gerçekleştirebilmem için her türlü olanağı sağlayan saygıdeğer hocam Prof. Dr. A. Atilla HINCAL'a teşekkür ederim. Çalışmalarım sırasında bilimsel katkıları ile bana yardımcı olan değerli hocam Prof. Dr. Yılmaz ÇAPAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Yunus KARA ve Atatürk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Analitik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yücel KADIOĞLU'na da tez çalışmalarım sırasındaki desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Prof. Dr. Nurşen ÜNLÜ, Prof. Dr. Sevda ŞENEL, Prof. Dr. Levent ÖNER ve Dr. Erem Memişoğlu başta olmak üzere tüm hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Mustafa Sinan KAYNAK, Dr. Sibel BOZDAĞ, Can SARISÖZEN, Burcu SAYIN, Yasemin ÇIRPANLI'ya ve Eczacılık Teknolojisi Bölümündeki diğer tüm asistan arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Yaptığım f_1 ve f_2 hesaplamalarımnda benden yardımlarını esirgemeyen arkadaşım Abdur Rauf'a teşekkür ederim.

Tüm yaşantım boyunca olduğu gibi tez çalışmalarında da bana göstermiş oldukları sevgi, ilgi, anlayış ve her türlü destekleri için sevgili anneme, babama teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca bana desteklerini esirgemeyen tüm abilerime ve kardeşlerime saygı ve sevgilerimi sunarım.

ÖZET

Bingöl, M., Sodyum Alendronat İçeren Oral Konvansiyonel Tabletler Üzerinde Önerilen Teknolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji Programı Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara, 2005. Yeni bir bifosfonat olan alendronat sodyum, osteoklastların neden olduğu kemik emiliminin güçlü bir inhibitörüdür. Bifosfonatların biyoyararlanım ve absorpsiyonları üretim, formülasyon ve dolayısıyla tablet özelliklerine büyük oranda bağlıdır. Yiyecekler ve su dışındaki içeceklerin varlığı bifosfonatların biyoyararlanımını büyük ölçüde azaltır. Biyoyararlanımları sınırlı olduğu için oral yol ile alınan bifosfonatlar sabah kahvaltıdan önce alınmalıdır. İlave olarak tabletin mideye ulaştığından ve hiçbir etkileşim olmadan emildiğinden emin olmak için tablet alındıktan sonra 30 dakika boyunca su hariç hiçbir içecek ve yiyecek alınmamalıdır. Bifosfonatların bu özellikleri, dağılma ve dissolüsyon karakteristiklerinin, biyoyararlanımları üzerine önemli etkiye sahip olduğunu gösterir. Bu tezin amacı değişik tablet formülasyonlarının ve saklama koşullarının alendronat sodyum içeren oral konvansiyonel tabletlerin dağılma ve dissolüsyon karakteristikleri üzerine etkisini incelemektir. Değişik miktarlarda dağıtıcı ve kaydırıcı içeren farklı tablet formülasyonları direkt basım yöntemi ile hazırlanmıştır. Hazırlanan formülasyonlar üzerinde dağıtıcının, kaydırıcının ve saklama koşullarından nemin dağılma/dissolüsyon üzerine etkisi incelenmiştir. Ticari preparatlar ile, hazırlanan formülasyonların dissolüsyon bulguları karşılaştırılarak, hazırlanan formülasyonların uygunluğu incelenmiştir. Sonuç olarak, dağıtıcı olarak kullanılan çapraz bağlı Na-CMC'un ve kaydırıcı olarak kullanılan magnezyum stearatın değişik oranlarının tabletlerin dağılma ve dissolüsyon özellikleri üzerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı saptanmıştır. İlave olarak nemin de aynı özelliklere etkisiz olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Alendronat sodyum, dissolüsyon, dağılma, kaydırıcı, dağıtıcı, nem, orijinal ve jenerik ürünler

ABSTRACT

Bingöl, M., The Evaluation Of Technological Parameters On Oral Conventional Sodium Alendronate Tablets, Hacettepe University Health Science Institute Msc Thesis In Pharmaceutical Technology, Ankara, 2005. Sodium alendronate is a novel bisphosphonate that is potent inhibitor of osteoclast-mediated bone resorption. The bioavailability and absorption of bisphosphonates may depend on manufacturing, formulation, and hence on tablet characteristics, to a large degree. The presence of food or beverages other than water substantially reduces the bioavailability of bisphosphonates. Due to their limited bioavailability, oral bisphosphonates should be taken on rising in the morning, before the breakfast. Furthermore, food and beverages other than water should be withheld until at least 30 minutes after dosing to ensure that the drug is delivered to the stomach and absorbed without interference. These characteristics of bisphosphonates suggest that disintegration, and dissolution may have important effects on bioavailability. The purpose of this thesis is to investigate the influence of different tablet formulations and also storage conditions on disintegration/dissolution characteristics of sodium alendronate conventional tablets. Different tablet formulations containing different amounts of disintegrant and lubricant prepared by direct compression. On this formulations, the affect of lubricant and disintegrant and also the affect of moisture among storage conditions were investigated on disintegration and dissolution characteristics of tablets. The convenience of formulated tablets were investigated by comparing the dissolution results of commercially available tablets and formulated tablets. As a result it was found that different amounts of disintegrant -croscarmellose sodium- and lubricant -magnesium stearate- did not cause a significant difference on disintegration and dissolution characteristic of tablets. Also it is found that moisture is not effective on the same characteristics.

Key Words: Sodium alendronate, dissolution, disintegration, lubricant, disintegrant, humidity, original and generic products

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER DİZİNİ	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLolar DİZİNİ	xv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.GENEL BİLGİLER	2
1.1. Teknolojik Parametrelerin Dissolüsyon Üzerine Etkisi	2
1.1.1. Etkin Maddeye Ait Fizikokimyasal Özelliklerin Dissolüsyon Üzerine Etkisi	2
1.1.1.1. Etkin Maddenin Çözünürlüğünün Dissolüsyon Üzerine Etkisi	2
1.1.1.1.1. pH'nın Etkisi	3
1.1.1.2. Tuz Formu	5
1.1.1.3. Partikül Boyutu	7
1.1.1.4. Etkin Maddenin Krisral Durumunun Dissolüsyon Üzerine Etkisi	8
1.1.1.4.1. Polimorfizm	9
1.1.2. Formülasyona Ait Özelliklerin Dissolüsyon Üzerine Etkisi	12
1.1.2.1. Doğrudan Tabletleme DC Ajanları	12
1.1.2.2. Dağıtıcılar	13
1.1.2.3. Bağlayıcılar ve Granülasyon Ajanları	17
1.1.2.4. Kaydırıcılar	19
1.1.2.5. Diğer Yardımcı Maddelerin Tablet Dissolüsyon Hızına Etkileri	22
1.1.2.5.1. Yüzey Etken Maddeler	22
1.1.2.5.2. Boya Maddelerinin Dissolüsyon Üzerindeki Etkileri	22
1.1.2.5.3. Kaplama Materyali	23
1.2. Dissolüsyon Hızına Proses Faktörlerinin Etkileri	23
1.2.1 Granülasyon Metodu	23
1.2.2. Tablet Basım Kuvveti	25

1.3. Saklama Koşullarının Tablet Dissolüsyon Hızı Üzerine Etkisi	27
1.4. ALENDRONAT SODYUM	28
1.4.1. Fizikokimyasal Özellikleri	28
1.4.2. Miktar Tayini	30
1.4.3. Farmakolojisi	30
1.4.4. Emilim	31
1.4.5. Terapötik Kullanım	32
1.4.6. Piyasa Preparatları	32
2. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1 GEREÇ	34
2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
2.1.2 Kullanılan Aletler	35
2.2.YÖNTEM	36
2.2.1. Alendronat sodyuma ait fizikokimyasal özellikler	36
2.2.1.1. FT-IR spektrumu	36
2.2.2. Alendronat Sodyumun Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini	36
2.2.2.1. Analitik Yöntem Validasyonu	37
2.2.2.1.1. Doğrusallık	37
2.2.2.1.2. Kalibrasyon Doğrusu	37
2.2.2.1.3. Doğruluk ve Kesinlik	38
2.2.2.1.4. Duyarlılık	41
a) Miktar Tayini Sınırı (Limit of Quantitation)	41
b) Saptama Sınırı (Limit of Detection)	41
2.2.2.1.5. Özgünlük	41
2.2.3. Alendronat Sodyum Tabletlerinin Formülasyon Çalışmaları	42
2.2.3.1. Alendronat Sodyum Tabletlerinin Hazırlanması	42
2.2.4. Alendronat Sodyum Tablet Formülasyonlarında Yapılan Kontroller	45
2.2.4.1. Akış Hızı ve Yığın Açısı Kontrolü	45
2.2.4.2. Basılabilirlik İndisinin Hesaplanması	45
2.2.4.3. Çap ve Kalınlık Tayini	45
2.2.4.4. Ağırlık Sapması	45
2.2.4.5. Tablet Sertliği Tayini	45

2.2.4.6. Tabletlerin Dağılma Süresinin Tayini	45
2.2.4.7. Ufalanma-Aşınma Tayini	45
2.2.5. Tabletlerin Neme Maruz Bırakılması	46
2.2.6. Etkin Madde Ve Yardımcı Maddelerin Abartılmış Şartlarda Etkileşimlerinin İncelenmesi	46
2.2.7. Dissolüsyon Deneyleri	47
3. BULGULAR	49
3.1. Alendronat Sodyuma Ait Fizikokimyasal Özelliklerin İncelenmesi	49
3.2. Alendronat Sodyumun Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini	49
3.2.1. Analitik Yöntem Validasyon Bulguları	51
3.2.1.1 Kalibrasyon Doğrusu	51
3.2.1.2. Doğruluk ve Kesinlik	52
3.2.1.3. Duyarlılık	53
a) Miktar Tayini Sınırı (<i>Limit of Quantitation</i>)	53
b) Saptama Sınırı (<i>Limit of Detection</i>)	54
3.2.1.4. Özgünlük	54
3.3. Alendronat Sodyum Tabletlerinin Formülasyon Çalışmaları	54
3.3.1. Alendronat Sodyum Tabletlerinin Hazırlanması	54
3.3.2 Alendronat Sodyum Tablet Formülasyonlarında Yapılan Kontroller	54
3.3.2.1. Akış Hızı ve Yığın Açısı Kontrolü	54
3.3.2.2. Basılabilirlik İndisinin Hesaplanması	55
3.3.2.3. Çap ve Kalınlık Tayini	56
3.3.2.4. Ağırlık Sapması	56
3.3.2.5. Tablet Sertliği Tayini	57
3.3.2.6. Tabletlerin Dağılma Süresinin Tayini	57
3.3.2.7. Ufalanma-Aşınma Tayini	58
3.4. Tabletlerin Neme Maruz Bırakılması	58
3.5 Etkin Madde Ve Yardımcı Maddelerin Abartılmış Şartlarda Etkileşimlerinin İncelenmesi	58
3.6 Dissolüsyon Deneyleri	63
4. TARTIŞMA	72

4.1 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar	73
4.1.1 Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri	73
4.1.2. Analitik Yöntemin Validasyonu	73
4.2. Alendronat Sodyum Tablet Formülasyonlarında Yapılan Kontroller	74
4.3. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Abartılmış Şartlarda Etkileşimlerinin İncelenmesi	74
4.4. Dissolüsyon Çalışmaları	74
4.4.1 Formülasyonda Bulunan Yardımcı Madde İçeriğinin Dissolüsyona Etkisi	74
4.4.1.1. Kaydırıcının dissolüsyona etkisi	75
4.4.1.2. Dağıtıcının dissolüsyona etkisi	78
4.4.2. Nemin Dissolüsyona Etkisi	80
4.4.3. Ticari Orijinal Ve Jenerik Ürünlerin Dissolüsyonları	82
5. SONUÇ	84
6.KAYNAKLAR	85
7.ÖZGEÇMİŞ	97

SİMGELER

Na-CMC	Sodyumkarboksimetilselüloz
FD&C	Food Drug and Cosmetics
D&C	Drud and Cosmetics
FMOC	9-fluorenilmetil kloroformat
Avisel ph 102	Mikrokristalin selüloz
SS	Standart sapma
X	Ortalama
VK	Varyasyon katsayısı
K-1	%1 kaydırıcı içeren test formülasyonu
K-2	%3 kaydırıcı içeren test formülasyonu
K-3	%4 kaydırıcı içeren test formülasyonu
D-1	Dağıtıcı içermeyen test formülasyonu
D-2	%5 dağıtıcı içeren test formülasyonu
D-3	%15 dağıtıcı içeren test formülasyonu
R	Referans formülasyon
PVP	Polivinilpirolidon
V	Vuruş hacmi
V ₀	Görünür hacim
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
Fosamax *	Fosamax 10 mg tablet Seri no: 3010378
Fosamax **	Fosamax 10 mg tablet Seri no: 3010492
Fosamax ***	Fosamax 10 mg tablet Seri no: 3010258
Osalen *	Osalen 10 mg tablet Seri no: 408534
Osalen **	Osalen 10 mg tablet Seri no: 404186
Osalen ***	Osalen 10 mg tablet Seri no: 405298
Osteomax *	Osteomax 10 mg tablet Seri no: 0604002
Osteomax **	Osteomax 10 mg tablet Seri no: 0903006
Osteomax ***	Osteomax 10 mg tablet Seri no: 0404001
HPLC	Tüksek performans sıvı kromatografisi
I	Basılabilirlik indisi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
1.1. Naproksenin 4 farklı tuzunun değişen pH'lardaki çözünürlüklerinin logaritma değerleri	6
1.2. Karbamazepinin farklı polimorflarının 37 C'de dissolüsyon örnekleri	11
1.3. Değişik tip ve oranlarda dağıtıcı içeren tabletlerde artan laktoz yüzdesine bağlı olarak 30. dakika sonunda çözünen norfloksasin yüzdesi	15
1.4. Artan çapraz bağlı Na-CMC yüzdesine karşı doğrudan tabletleme DC ajanı olarak laktoz içeren ve içermeyen tabletlerden 30. dakikanın sonunda çözülmüş olan norfloksasin grafiği	17
1.5. Farklı granülasyon tekniklerinin diklofenak tabletlerinin dissolüsyonu üzerine etkisi ve saf diklofenak tabletin dissolüsyon grafiği	19
1.6. Farklı kaydırıcıların tablet sertliği üzerine etkisi	20
1.7. Magnezyum stearat ve sodyum lauril sülfatın salisilik asit içeren tabletlerden salisilik asitin dissolüsyon hızı üzerine etkisi	21
1.8. Farklı süreler ile neme maruz bırakmanın tolbutamid tabletlerin dissolüsyonu üzerine etkisi	28
1.9. Alendronat sodyumun açık formülü	29
2.1 Alendronat sodyumun HPLC ile miktar tayininde kullanılan analiz şeması	39
2.2. Alendronat sodyum ile FMOC arasında oluşan türevlendirme reaksiyonu	40
3.1. Alendronat sodyuma ait HPLC kromatogramı.	49
3.2. Alendronat sodyuma ait FT-IR Spektrumu	50
3.3 Alendronat sodyumun kalibrasyon doğrusu ve denklemi	51
3.4. Çapraz bağlı Na-CMC ile etkin madde karışımının FT-IR spektrumu	59
3.5. 24 saat süreyle % 78 neme tabi tutulan çapraz bağlı Na-CMC ile	59

etkin madde karışımının FT-IR spektrumu	
3.6. Laktoz-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu	60
3.7 24 saat süreyle % 78 neme tabi tutulan laktoz-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu	60
3.8. Avicel PH 102-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu	61
3.9. 24 saat süreyle % 78 neme tabi tutulan Avicel PH 102-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu	61
3.10. Magnezyum stearat-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu	62
3.11. 24 saat süreyle % 78 neme tabi tutulan magnezyum stearat-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu	62
3.12. Üç farklı dağıtıcı oranının dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik test sonuçları	64
3.13 Üç farklı kaydırıcı oranının dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik test sonuçları.	64
3.14. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik testi sonucu.	65
3.15. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik testi sonucu.	65
3.16. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik testi sonucu	66
3.17 Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik testi sonucu	66
3.18 Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik testi sonucu	67
3.19 Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik testi sonucu	67
3.20 Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi ve f_2 benzerlik testi sonucu	68
3.21. Fosamax'ın 3 farklı serisinin dissolüsyon profili ve f_2 benzerlik test sonuçları.	68
3.22. Osalen'in 3 farklı serisinin dissolüsyon profili ve f_2 benzerlik test sonuçları	69
3.23. Osteomax'ın 3 farklı serisinin dissolüsyon profili ve f_2 benzerlik test sonuçları.	69

- 3.24.** Orjinal ve jenerik ürünlerin her birinin üç farklı serisinin ve referans formülasyonunun dissolüsyon sonuçları 70

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
1.1. Alendronat sodyum trihidrata ait fizikokimyasal özellikler	29
2.1. Alendronat sodyumun miktar tayininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili kromatografik koşullar	36
2.2. Referans formülasyonun ve test formülasyonlarının içerdikleri etkin madde ve yardımcı madde miktarları ve yüzdeleriyle yardımcı maddelerin kullanılış amaçları	43
2.3. Gerçekleştirilen dissolüsyon testlerinde kullanılan yöntemin koşulları	48
3.1. Alendronat sodyumun kalibrasyon eğrisine ait değerler	52
3.2. Alendronat sodyumun HPLC ile miktar tayininde lineer regresyon değerleri	52
3.3. Alendronat sodyumun miktar tayininde kullanılan yöntemin gün içi ve günler arası kesinlik değerleri	53
3.4. Sistemin kesinlik değerleri	53
3.5. Akış hızı ve yığın açısı değerleri	55
3.6. Formülasyonların basılabilirlik indisleri	55
3.7. Tabletlerin çap-kalınlık sonuçları	56
3.8. Hazırlanan tabletlerin ağırlık sapması sonuçları	56
3.9. Hazırlanan tabletlerin sertlik tayini sonuçları	57
3.10. Tabletlerin dağılma süreleri	57
3.11 Hazırlanan tabletlerin % ufalanma-aşınma değerleri	58
3.12 Hazırlanan referans formülasyon ile farklı oranlarda dağıtıcı ve kaydırıcı içeren formülasyonlar arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları	70
3.13 Hazırlanan formülasyonlardan neme maruz bırakılan ve bırakılmayanlar arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları	70
3.14 Fosamax'ın üç farklı serisi arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları	71
3.15 Osteomax'ın üç farklı serisi arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları	71
3.16 Osalen'in üç farklı serisi arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test	71

sonuçları	
3.17 Referans ile piyasa preparatları arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları	71

GİRİŞ ve AMAÇ

Alendronat sodyum besinler ile etkileşime girdiği takdirde biyoyararlanımı % 0'a kadar azalan bir etkin maddedir. Bu nedenle alendronat içeren tabletlerin dağılma/dissolüsyon karakteristikleri maddenin biyoyararlanımı açısından çok kritik bir öneme sahiptir. Alendronat sodyum içeren piyasa preparatlarının prospektüslerinde tablet alındıktan sonra yarım saat boyunca yiyecek ve su dışında bir içecek alınmaması gerektiği belirtilmiştir. Bu bilgidan alendronat sodyum içeren tabletlerin dağılmalarının ve etkin maddenin çözünüp besinler ve su dışındaki içecekler ile etkileşime girmeden absorbe olması işleminin yarım saat içinde tamamlanması gerektiği anlaşılmaktadır.

Bu çalışmada değişik tablet formülasyonlarının ve saklama koşullarının alendronat sodyum içeren oral konvansiyonel tabletlerin dağılma ve dissolüsyon karakteristikleri üzerine etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Tablet formülasyonunda bulunan dağıtıcı ve kaydırıcı oranlarının, tabletin dağılma/dissolüsyon profili üzerine etkili oldukları bilinmektedir. Ayrıca saklama koşullarından nem de aynı özellikler üzerine etkilidir. Bu etkileri incelemek için değişik miktarlarda dağıtıcı ve kaydırıcı içeren farklı tablet formülasyonları direkt basım yöntemi ile hazırlanacaktır. Hazırlanan formülasyonlar üzerinde dağıtıcının, kaydırıcının ve saklama koşullarından nemin, dağılma/dissolüsyon üzerine etkisi incelenecektir. Ticari preparatlar ile, hazırlanan formülasyonların dissolüsyon bulguları karşılaştırılarak, hazırlanan formülasyonların uygunluğu incelenecektir.

1.GENEL BİLGİLER

1.1. Teknolojik Parametrelerin Dissolüsyon Üzerine Etkisi

Teknolojik parametrelerin dissolüsyon üzerine etkisi etkin maddeye ait özellikler ve formülasyona ait özellikler olmak üzere iki başlık altında incelenecektir.

1.1.1. Etkin Maddeye Ait Fizikokimyasal Özelliklerin Dissolüsyon Üzerine Etkisi

Etkin maddenin çözünürlüğü, tuz şekli, partikül boyutu, kristal durumu ve polimorfizm göstermesi dissolüsyon üzerine etkili olup aşağıda bu teknolojik parametreler sırası ile incelenecektir.

1.1.1.1. Etkin Maddenin Çözünürlüğünün Dissolüsyon Üzerine Etkisi

Farmasötik açıdan çözünürlük, sıvının belirli bir hacminde çözünebilir maddenin miktarı anlamına gelir. Etkin maddenin dissolüsyon üzerine etkisi, maddenin sudaki çözünürlüğünden kaynaklanmaktadır.

İdeal çözünürlük, kristal yapının çözünürlük üstüne olan etkisi ile ilgilidir. Çözünen maddenin, çözünmeden önce ilk olarak kristal yapısının ayrışması gerekmektedir. Kristal yapıda meydana gelen ayrışma serbest bir enerji değişimi ile gerçekleşir. Kristal yapıdan çözülmüş hale geçmek için yüksek enerjiye gereksinim gösteren maddelerin çözünürlükleri düşüktür. Entalpi-sıcaklık döngüsü kullanılarak, verilen bir T sıcaklığında hipotetik süpersoğutulmuş bir sıvı elde etmek için gerekli olan molar serbest enerjinin hesaplanması mümkündür. Bunun için kristalin erime noktasına kadar ısınması için alınan, kristalin erimesini sağlayan, sonra sıvının başlangıç sıcaklığına kadar soğumasını sağlayan karşılıklı entalpi ve entropi değişikliklerinin hassasiyetle toplanması gerekir. Bu tartışma için sıcaklık ile entalpide olabilecek bazı değişikliklerin ihmal edilmesi uygun olur. Bu ihmal eşitlik 1.1.'de verilen basitleştirilmiş denklemin elde edilmesine olanak sağlar (1).

$$\log X_i^c = [\Delta S_m(T_m - T)]/2,303R T \quad X_i^c = \text{mol kesri cinsinden katı} \quad (1.1)$$

maddenin ideal çözünürlüğü

ΔS_m = molar erime ısısı

T_m = mutlak sıcaklık cinsinden

katının ergime derecesi

T = mutlak sıcaklık cinsinden

çözeltinin sıcaklığı

R = Uluslararası gaz sabiti

(1.98 cal/°C mol)

1.1.1.1.1. pH'nın Etkisi

İyonize olabilen bileşikler iyonize olmayanlara göre suda daha yüksek bir çözünürlük gösterirler. Buna bağlı olarak çözünen maddenin dissolüsyon hızı büyük oranda sulu çözeltinin pH'sından etkilenmektedir. pH'nın ilacın çözünürlüğü üzerine etkisi zayıf bazlar için eşitlik 1.2'de, zayıf asitler için eşitlik 1.3'de gösterildiği şekildedir (2).

$$S_T = S_W \left(1 + \frac{1}{10^{(pH-pK_a)}} \right) \quad (1.2)$$

$$S_T = S_W \left(1 + \frac{1}{10^{(pK_a-pH)}} \right) \quad (1.3)$$

S_W = ilacın intrinsik çözünürlüğü

S_T = çözeltide bulunan iyonize olmayan serbest

asitin/serbest bazın ve iyonize olan asitin/bazın

konsantrasyonları toplamı

Yüksek pH değerlerinde zayıf bazların çözünme hızları düşük olmasına karşılık zayıf asitlerin çözünme hızları yüksektir. Bir çok ilaç, kendi pK_a değerinin üstündeki pH değerlerinde non-iyonize şeklinde bulunurken kendi pK_a değerinin altındaki değerlerde iyonize şekilde bulunmaktadır (3).

Etkin maddenin çözünürlüğü, dozaj şeklinden maddenin dissolüsyonunu kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir (3). Çözünürlüğü düşük olan maddelerin dissolüsyon hızları düşük iken, yüksek olanların dissolüsyon hızları daha yüksek olmaktadır (4). Noyes-Whitney eşitliği, maddenin çözünürlüğünün, dissolüsyon hızı üzerinde çok önemli etkisi olduğunu göstermektedir. Eşitlik 1.4.'de verilen Noyes-Whitney denklemi, ilaçların dissolüsyonunu etkileyebilecek değişkenleri göstermektedir.

$$\frac{dm}{dt} = \frac{DS}{h} (C_s - C_t)$$

dm/dt: dissolüsyon hızı (1.4)

D: Difüzyon katsayısı

S: Yüzey alanı

h: Difüzyon tabakasının kalınlığı

C_s: Maddenin doyunluk konsantrasyonu

C_t: t anında çözülmüş madde konsantrasyonu

Formülasyon geliştirilirken dissolüsyon hızını saptayan değişkenler hakkında bilgi verebilmesi açısından, bu eşitlik kullanılabilir. Bu değişkenler, etkin maddenin çözünürlüğü, dissolüsyon için etkin yüzey alanı ve difüzyon tabakasının kalınlığıdır. Bu değişkenlere bağlı olarak ilacın dissolüsyonunu iyileştirmek için kullanılabilecek metotlardan bazıları şunlardır:

1. Yüzey alanının artırılması

- Etkin maddenin partikül boyutunun küçütülmesi

2. Etkin maddenin çözünürlüğünün artırılması

- Zayıf asitlerin tuz formlarının kullanılması
- Tamponlayıcı yardımcı madde kullanılması
- Suda çözünebilen kompleksler oluşturulması
- Ön ilaç kullanılması
- Etkin maddenin katı yapısında değişiklikler yapılması

3. Difüzyon tabakasının kalınlığının azaltılması (3,5)

Dissolüsyon testinde kullanılan yöntemin sink koşullarını sağlaması gerekmektedir. Sink koşullarına göre dissolüsyon ortamında, testin her hangi bir anında ilacın çözünürlüğünün % 15'inden fazla etkin madde çözünmüş durumda bulunmamalıdır (6).

Bu eşitlikten de anlaşılacağı üzere maddenin çözünürlüğü ile dissolüsyon hızı arasında direkt lineer bir ilişki vardır (3).

Zayıf çözünürlük özelliği, biyoyararlanımın düşük olmasına yol açabilmektedir. Ayrıca hastalar ve hastalar arasında elde edilen terapötik etkinlikte ve kanda bulunan ilaç konsantrasyon düzeyinde büyük varyasyonlara neden olabilmektedir (5).

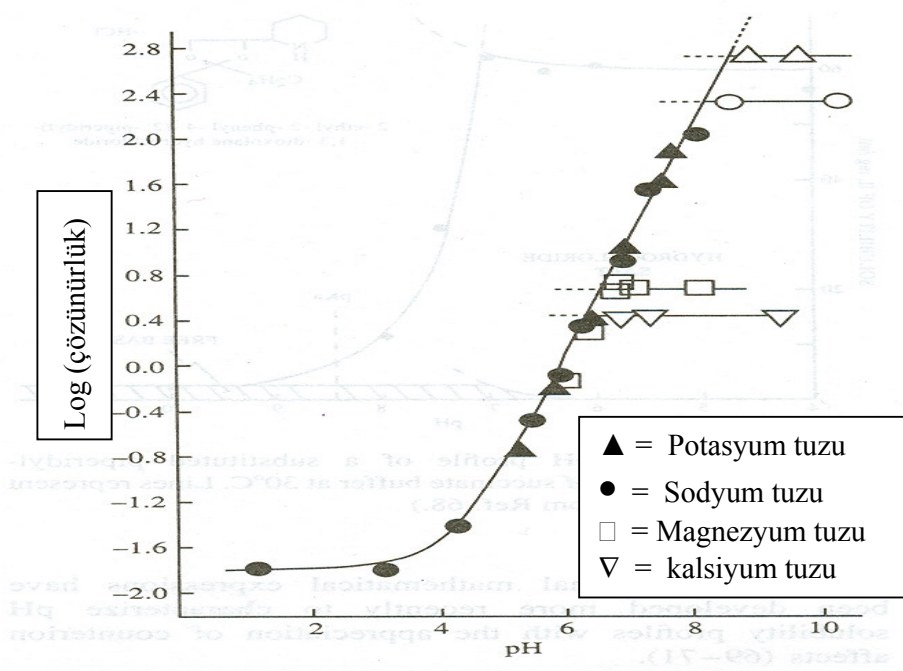
Lipofilik ilaçlar açısından maddenin çözünürlüğü ile biyoyararlanımı arasında önemli bir ilişki vardır. Bu duruma örnek olarak Class II ilaçları verilebilir. Class II grubuna giren ilaçlar düşük çözünürlüğe ve yüksek lipofiliteye sahiptirler. Bu maddeleri içeren ürünlerin biyoyararlanımları, dissolüsyon hızına bağlıdır. Bunun için çözünürlükte elde edilen az bir iyileştirme biyoyararlanımda da artışı beraberinde getirmektedir (3,7). Maddelerin farklı sistemlerdeki yağ-su dağılım katsayılarının dissolüsyon hızı üzerindeki etkisi özellikle ön formülasyon çalışmalarında incelenmektedir. Yapılan bir çalışmada benzimidazol karbamat ilaçlarının su ve oktanoldaki çözünürlükleri incelenmiş ve oktanoldaki çözünürlüğü fazla bulunmuştur. Oral bir sefalosporin olan sefditoren pivoksil üzerinde yapılan çalışmada da bu maddenin sudaki ve dimetil sülfoksit, dimetil formamid, aseton, etil asetat ve dietileter'de olmak üzere organik solvanlardaki çözünürlüğü incelenmiştir. 25°C'de bu çözücülerdeki çözünürlüğü sırası ile 588, 588, 13.4, 2.39 ve 0.197 mg/mL olarak bulunmuştur (7,8).

1.1.1.2. Tuz Formu

İlacın çözünürlüğünün ve dissolüsyon hızının artırılması için en çok kullanılan yöntemlerden birisi, ilacın tuz formunun kullanılmasıdır. Maddelerin tuz

formlarının asit ya da baz formlarına oranla daha hızlı çözüldüğü bilinmektedir. Zayıf asit yapısında olan bir ilacın tuz formunun kullanılması mikro ortamın pH'sını arttıran bir tampon etkisi yapar. Bu artışın fonksiyonu olarak dissolüsyon hızında artış meydana gelir (3).

NSAI grubuna dahil bir ilaç olan diklofenak'ın tuz formları diklofenak'a göre daha yüksek çözünürlük göstermektedirler. Ayrıca diklofenakın tuzları üzerinde yapılan bir çalışmada her bir tuz formunun da birbirlerinden farklı çözünürlük özelliği gösterdikleri görülmüştür (9). Mirmehrabi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ranitidinin HCl tuzunun ranitidinin baz formuna oranla daha yüksek çözünürlüğe sahip olduğu belirtilmiştir (10). Benzer bulgular şekil 1.1.'de gösterildiği üzere naproksen üzerinde, naproksenin farklı pH değerlerinde 4 farklı tuzu hazırlanarak incelenmiştir. Potasyum naproksenin, kalsiyum naproksene oran ile 200 kat fazla çözünürlük gösterdiği saptanmıştır (11).



Şekil 1.1. Naproksenin 4 farklı tuzunun değişen pH'lardaki çözünürlüklerinin logaritma değerleri (11)

1.1.1.3. Partikül Boyutu

Noyes-Whitney eşitliği, etkin maddenin yüzey alanı ile dissolüsyon hızı arasında doğrusal bir ilişkinin varlığını göstermektedir (4). Partikül boyutu küçültülerek yüzey alanı arttırıldıkça daha yüksek dissolüsyon hızları elde edilebilmektedir (12-16). Çünkü partikül boyutunun küçülmesi çözünen partikül ile çözücü arasındaki temas alanını arttırmaktadır (17). Partikül boyutunu, 3 ile 5 mikrometreye kadar azaltmak, griseofulvinde görüldüğü üzere dissolüsyon hızını yükseltmek için genellikle iyi bir yöntemdir (4).

Çözünürlüğü düşük olan ilaçların partikül boyutu yalnız, ya da uygun bir yardımcı maddenin varlığında küçültülebilir. Partikül boyutunda meydana gelen azalma, etkin maddenin kristal yapısını amorflik seviyesine kadar azaltabilir ya da etkin maddeyi metastabil polimorfuna dönüştürebilir. Bu durum dissolüsyon hızındaki artışa sebep olan faktörlerden biri olarak düşünülebilir (16).

Partikül boyutunun küçültülmesinin bu avantajlarına karşılık bazı dezavantajları da vardır. Partikül boyutunun küçültülmesi işlemi genellikle verimli olmaz. Yüksek enerji dolayısıyla kristal yapıda meydana gelen kırılmalar fiziksel ya da kimyasal stabilite problemlerine neden olabilmektedir. Sonuç üründe meydana gelen düzensiz bölgeler, termodinamik olarak stabil olmamaktadırlar. Amorf materyal, özellikle havadaki nemi adsorbe etmesi durumunda, tekrar kristalize olabilmektedir. Camsı geçiş sıcaklığının düşmesi sonucunda, tekrar kristalize olmak için gerekli eşik enerji değeri düşebilir. Kristal katı yüzeylerin bir kısmının amorf yüzeye dönüşmesi, mikronize edilmiş ilaçlarda dinamik bir yapı meydana getirebilir. Maddede meydana gelen bu düzensiz yapılar, etkin maddenin formülasyondaki performansını da etkileyebilir. Yüzeydeki enerji değişiklikleri, etkin maddenin akış özelliği gibi proses faktörlerini de etkiler. Yüksek enerjili yüzeye sahip mikronize ilaçlar daha düşük akıcılık gösterirler. Yüksek spesifik yüzeylerinden dolayı mikronize edilmiş partiküller genellikle aglomerasyona uğrarlar. Kırılmalardan dolayı elektrostatik etkiler meydana gelebilir. Bir başka dezavantaj da meydana gelebilecek yaygın partikül boyutu dağılımıdır (12).

Etkin yüzey alanı ıslanabilen yüzey alanı ile ilgilidir. Bu nedenle hidrofobik maddelerde partikül boyutunun küçültülmesi hidrofobik yüzey alanının artırılmasına neden olur. Hidrofobik yüzeyin artması sonucunda havayı adsorbe edecek yüzey artacağından hava adsorplanır ve ıslanabilirlik azalır (4,15). Sonuç olarak dissolüsyon hızı bu durumdan olumsuz etkilenir. Aglomerasyon oluşumu sonucu dissolüsyon hızı azalır. Bir maddenin ıslanabilirliği sıvı/katı ara yüzeyindeki temas açısı ile ilgilidir. Maddenin su ile ıslanabilirliği iyi değilse, bu durum temas açısının yüksek olduğu anlamına gelir (4). Örnek olarak piroksikamin temas açısı 70.45° 'dir ve bu temas açısının fonksiyonu olarak ıslanabilirliği düşüktür. Yapılan bir granülasyon işleminden sonra sonuç granülün temas açısı 19° ye düşmüş ve buna bağlı olarak ıslanabilirlik artmıştır (18). Fenobarbital ve aspirin gibi ilaçlar havayı yüzeylerine adsorbe eden ve ıslanabilirliği azaltan hidrofobik yüzeye sahiptirler. Bu ilaçların partikül boyutunda yapılacak bir küçültme yukarıda anlatılan duruma neden olacaktır. Bu problem, formülasyona yüzey etken madde konularak aşılabilmektedir (3).

Partikül büyüklüğünün ve dağılımının tabletin sertliği üzerinde olan etkisi hakkında pek çok literatür vardır. Bu konuda var olan en yaygın görüş tablet sertliğinin, ortalama partikül çapı ile ters orantı gösterdiğidir. Ortalama partikül boyutunda meydana gelecek olan bir küçülme tabletin kırılması için gerekli olan kuvvette bir artışa neden olacaktır. Partikül büyüklüğü ve dağılımı ile tablet sertliği arasındaki ilişkinin çok kompleks olduğu gösterilmiştir (19). Tablet sertliği de dissolüsyon hızını etkileyen parametrelerden birisi olduğundan partikül büyüklüğü ve dağılımı, bu şekilde dolaylı olarak da dissolüsyon hızını etkileyebilmektedir (20).

1.1.1.4. Etkin Maddenin Krisral Durumunun Dissolüsyon Üzerine Etkisi

İlacın katı faz özelliklerinin, yani amorf durumunun, kristal şeklinin, hidrate yapıda olmasının ya da polimorfizm göstermesinin ilacın çözünürlüğü ve dolayısıyla dissolüsyonu üzerinde büyük etkileri vardır (4,8,21).

Farmasötik katılar, kristalleştirme, liyofilizasyon, yaş granülasyon, film kaplama ya da püskürtmeyle kurutma gibi proses aşamalarında su ile temasa geçer. Ya da saklama sürecinde havada bulunan nemden etkilenebilir. Bu aşamalarda su maddenin katı yüzeyine adsorbe olabileceği gibi, maddenin yapısına absorbe de olabilir. Genelde su katının yüzeyine ya da içine tutunur, fakat bazı durumlarda su molekülleri maddenin kristal yapısına bağlanır. Sonra bu su molekülü genelde hidrojen bağları ya da maddenin hidrate olmayan formuyla koordine kovalent bağlar oluşturarak maddenin kristal yapısında belli bir pozisyon alır. Su moleküllerinin bu şekilde kristal yapıya bağlanması, fizikokimyasal özellikleri önceki maddeden farklı olan başka bir yapının oluşmasına neden olur. Bu yapıya hidrat denilir (22).

İlaçların hidrate olmayan şekilleri, hidrate olan şekillerine oranla daha yüksek çözünürlük gösterirler. Naproksenin hidrate olmayan şekli yüksek çözünürlüğünden dolayı hidrate şekline tercih edilir (22).

Değişik solvate halde bulunan bileşiklerin dissolüsyon hızları ve çözünürlükleri farklılık gösterir. Mesela gınbeklamid'in pentanol ve toluen'den izole edilen solvate şekilleri, solvate durumunda olmayan bileşiğe göre daha yüksek çözünürlük ve dissolüsyon hızı göstermişlerdir. Ancak solvatlar (hidratlar hariç) ile yapılacak bir formülasyonda toksisite riskine çok dikkat edilmelidir. Ayrıca etkin madde ve solvatu oluşturan sıvı molekülleri ile yardımcı maddeler arasında saklama sürecinde meydana gelebilecek ve etkin maddenin etkinliğini olumsuz yönde etkileyebilecek olan etkileşimler dikkatlice değerlendirilmelidir (23).

İlaçların amorf şekilleri kristal şekillerine göre daha yüksek çözünürlük gösterirler. Oral bir sefalosporin olan sefditoren pivoksil'in amorf ve kristal yapıları üzerinde yapılan çalışma da bu durum gözlenmiştir (8).

1.1.1.4.1. Polimorfizm

Etkin maddelerin yaklaşık üçte biri polimorfizm gösterirler. Polimorflar kimyasal olarak aynı formüle sahip olmalarına karşın her bir polimorf kendi

fizikokimyasal özelliğini gösterir. Bu fizikokimyasal özellikler içinde erime derecesi, çözünürlük, dissolüsyon hızı, buhar basıncı, yoğunluk, higroskopik özellikler, IR spektrumu, NMR spektrumu ve çözeltisinin entalpisi gibi maddenin karakteristikleri bulunur. Amorf özellikteki maddeler kristal yapısındaki maddelere göre çözünmek için daha düşük enerjiye gereksinim duydukları için daha yüksek çözünürlük gösterirler (3,24). Şekil 1.2.'de karbamazepinin farklı polimorflarının dissolüsyon grafikleri bu duruma örnek olarak verilmiştir (25).

Değişik poliformik şekiller, değişik internal enerji seviyesine sahiptirler. İnternal enerji seviyesindeki farklılıktan dolayı biri stabil form olarak adlandırılırken diğeri metastabil form olarak adlandırılmaktadır (3). Genelde metastabil polimorfik formlar stabil formlara göre daha yüksek dissolüsyon hızına sahiptirler. Bu nedenle stabil kristal form yerine metastabil kristal form kullanılırsa daha iyi bir dissolüsyon hızı elde edilebilir (26).

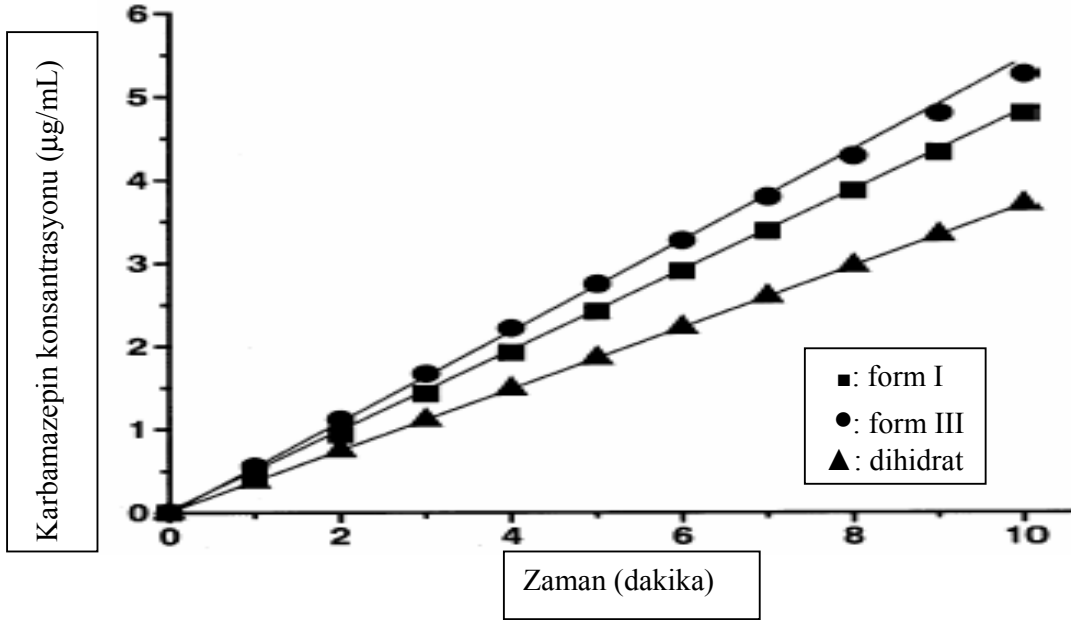
Polimorfizm, klorpropamid ve novobiyosin gibi pek çok ilacın çözünürlüğünü ve dolayısıyla dissolüsyonunu etkileyen önemli parametrelerdendir (4). İlacın biyoyararlanımı ve dissolüsyon hızı büyük ölçüde formülasyonda kullanılan polimorf şekillerine bağlıdır (24).

Polimorfizm gösteren maddelerin kristal yapıları, geniş aralıklarda çözünürlük ve çözünme hızı özelliklerine sahip olduklarından polimorfizm birçok ilaç için dozlar arası değişkenliğe neden olan temel faktörlerdendir (23). Bu nedenle üretim sürecinde, ilacın polimorfizm gösterip göstermediğinin ve gösteriyorsa polimorfların stabiliteilerinin incelenmesi ön formülasyon aşamasının kritik bir aşamasıdır ve ürün geliştirme aşamasında olabildiğince erken dönemlerde bu çalışmanın yapılması gerekmektedir (24). Formülasyon tasarımında polimorfizm gösteren bir maddenin bu özelliği göz ardı edilirse ilacın biyoyararlanımında çok geniş değişkenlikler meydana gelebilir (23).

Antikonvulsan olarak yaygınca kullanılan ve dört polimorfu bulunan karbamazepin içeren tabletler üzerinde yapılan çalışmada, üç farklı jenerik ilaç ile

orjinal ilacın absorpsiyonlarının hızları ve miktarlarında anlamlı farklılıklar gözlenmiştir. Bu farklılık üç jenerik ilaç arasında da geçerli bulunmuştur (25).

Ancak uygun polimorf seçimi sonucu dissolüsyon hızında meydana gelecek artış, her zaman biyoyararlanımın da daha yüksek olacağı anlamına gelmez. Yapılan bir çalışmada çözünürlüğü stabil formuna göre 2 kat daha fazla olan metastabil form ile yapılan bir çalışmada kan seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Öte yandan uygun bir polimorf seçimi sonucunda, ilacın biyoyararlanımı, ilacın çözünürlüğünde meydana gelecek artıştan başka bir nedenden dolayı da artabilir. Bu duruma kloramfenikol palmitat örnek olarak verilebilir. Bu madde ester yapısındadır ve ester yapısının enzimatik hidroliz hızı maddenin polimorfları arasında farklılık göstermektedir. Maddenin yalnızca serbest bazı yeterince absorbe olabildiği için, ester yapılarının serbest baza dönüşüm hızları, absorpsiyonu kontrol eden faktör olmaktadır (4).



Şekil 1.2. Karbamazepinin farklı polimorflarının 37 C’de dissolüsyon örnekleri (25)

Bu çalışmada kullanılan alendronat sodyum zayıf asidik özellikte bir madde olup çözünürlüğü ortamın pH'sından etkilenecektir. Sodyum tuzu alendronata göre daha iyi çözünürlük göstermektedir. Ayrıca alendronat sodyumun yukarıdaki teorik bilgiler ışığında partikül büyüklüğü değişiminin spesifik yüzey alanı ve buna bağlı olarak Noyes-Whitney eşitliği ile verilen çözünme hızını etkileyeceği aşağıda yapılan formülasyon çalışmaları sırasında göz önünde bulundurulacaktır.

1.1.2. Formülasyona Ait Özelliklerin Dissolüsyon Üzerine Etkisi

Katı dozaj şekillerinin üretimi sırasında formülasyona katılan çeşitli yardımcı maddeler ilaçların dissolüsyon hızını değiştirebilirler. Bu yardımcı maddeler seyrelticiler, boyalar, dağıtıcılar, bağlayıcılar, granülasyon ajanları ve kaydırıcılarıdır. Bunlar çeşitli farmasötik özellikleri sağlamak için formülasyona katılırlar (27). Bazen farklı firmalar tarafından üretilen orijinal ve jenerik tablet formülasyonlarının dissolüsyonlarında belirgin farklılıklar gözlenir (28,29).

1.1.2.1. Doğrudan Tabletleme DC Ajanları

Doğrudan tabletleme DC ajanları uygun tablet ağırlığı ve boyutunu elde etmek için kullanılan yardımcı maddelerdir (27). Doğrudan tabletleme DC ajanlarına örnek olarak laktoz, dikalsiyumfosfat ve prejelatinize nişasta verilebilir. Nişasta, susuz ve püskürterek kurutulmuş laktoz (18) ve Avicel PH 102 gibi doğrudan tabletleme DC ajanları etkin maddenin hidrofilik özelliğini arttırarak dissolüsyon hızını arttırlar. Mikrokristal selüloz en çok kullanılan direkt basım yardımcı maddesidir ve selülozun, kuvvetli bir mineral asidin sulu çözeltisi ile kaynama sıcaklığında belli bir süre reaksiyona girmesi ile elde edilir (30). Bu yardımcı maddelerin fiziksel özellikleri önemlidir. Yapılan bir çalışmada triamteren, hidrofilik doğrudan tabletleme DC ajanlarından olan laktoz ya da nişasta ile formüle edildiği zaman, hidrofobik doğrudan tabletleme DC ajanları ile formüle edilen şekillerine göre daha hızlı çözünmüştür (27). Akbari ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da tablet formülasyonlarında doğrudan tabletleme DC ajanı olarak laktoz (suda çözünen bir yardımcı madde) ya da dikalsiyum fosfat farklı oranlarda kullanılmıştır.

Çalışmada doğrudan tabletleme DC ajanı oranı arttıkça dissolüsyon hızında artış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, laktozun dissolüsyon hızı üzerindeki etkisinin, dikalsiyum fosfata göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (31).

1.1.2.2. Dağıtıcılar

Tabletin sulu ortamda granülelere ya da toz partiküllerine kadar dağılmalarını sağlayan yardımcı maddelere dağıtıcı denir (27). Dağıtıcılar, şişme ile ya da başka bir mekanizma ile, tablet basımı ya da diğer bağlayıcılar yolu ile sağlanan koheziv kuvveti yenerek dağılma işlemini gerçekleştirirler. Dağıtıcılara örnek olarak nişasta, çapraz bağlı Na-CMC, ve krospovidon verilebilir (3).

Dağıtıcılar arasında değişik mekanizmalarla etkinlik gösteren dağıtıcı tipleri birbirlerinden ayırt edilmelidir. Hızlı bir su alımı ile kapillerden (kılcal kanallardan) basınç uygulanmasına sebep olan ve su ile temas durumunda şişen dağıtıcılar daha önemli kabul edilmektedirler. Dağıtma mekanizmaları arasında, partiküllerin deformasyonları, kılcallaşma, partiküllerin birbirlerinden ayrılmaları ve hidrojen bağlarının kırılması bulunmaktadır. Daha nadir kullanılan dağıtıcı çeşitleri arasında vücut ısısında eriyerek etkinlik gösteren, tabletin bütünlüğünü gaz yayarak bozan ve bağlayıcıyı enzimatik etki ile parçalayan tipler vardır (31).

Nişasta gibi dağıtıcıların, şişme yerine tabletin içine su almak yolu ile etkilerini gösterdikleri yaygın olarak kabul edilmektedir. Nişasta partiküllerinin hidroksil gruplarının hidrasyonu da dağılmaya neden olabilir. Bazı dağıtıcılar kapiller basınç uygulamanın yanı sıra şişme ve/veya çözünme göstererek daha fazla dağıtıcı etkinlik göstermektedirler (31).

Hızlı bir dağılım elde edebilmek için dağıtıcı tablet içinde partiküller arası bağları zayıflatacak ve koparacak bir kuvvet oluşturmalıdır. Bu da katı/hava ara yüzeyinin katı/sıvı ara yüzeyi ile yer değiştirmesi ile mümkün olabilecektir. Havanın su ya da başka bir sıvı ile yer değiştirmesine ıslanma prosesi denilir. Bu proses su ile ya da başka bir sıvı ile sarılan partiküllerin hidrate olmalarına neden olabilir.

Birbirine benzer partiküllerin hidrasyonları tabletin dağılmasını sağlayabileceği gibi değişik özelliklere sahip partiküllerin birbirinden farklı hidrasyon kinetikleri daha büyük dağıtıcı etkiye yol açarak daha kısa dağılma süreleri netice verebilirler. Bu durum, ‘dağılma prosesi, değişik hidrasyon kinetiklerine sahip partiküllerin temas yüzeylerinin bir fonksiyonudur’, anlamına gelebilir (31).

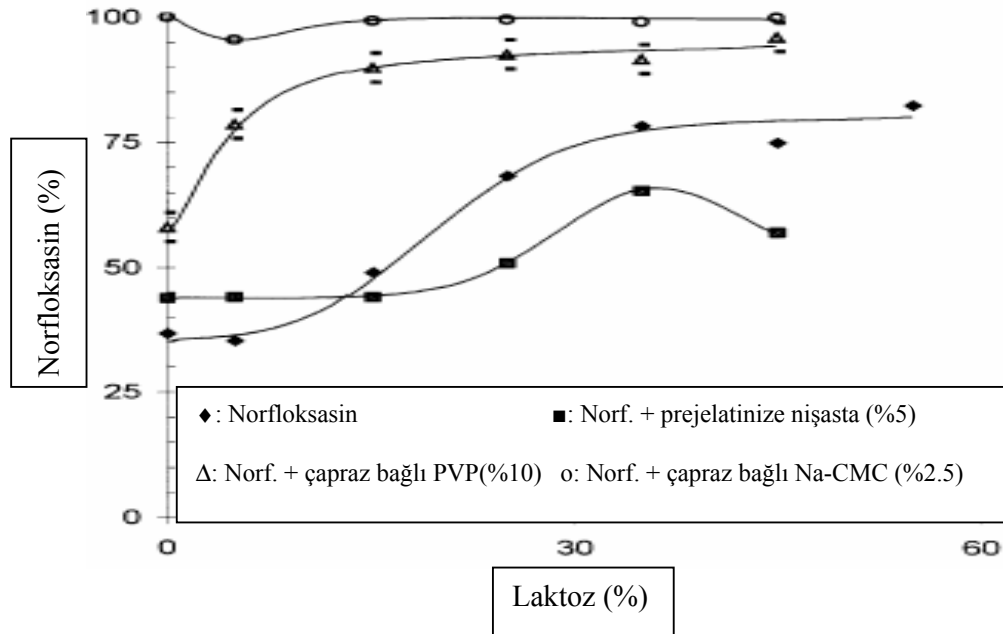
Diğer yardımcı maddelerin bazı fiziksel özellikleri de dağıtıcının dağıtıcılık özelliğini etkiler. Tablet formülasyonuna giren doğrudan tabletleme DC ajanının çözünürlüğü tablet dağılımının hızını ve mekanizmasını etkileyen en önemli etkenlerden biridir. Suda çözünebilir maddeler dağılma yerine çözünme eğilimi göstermelerine karşılık, formülasyona yeterli miktarda dağıtıcı ilave edilmesi durumunda suda çözünmeyen maddeler hızlı bir dağılma eğilimi gösterirler.

Dağıtıcıların bir kısmı süper dağıtıcı olarak bilinmektedirler. Bu tür dağıtıcılar tabletin dağılma süresini çok belirgin şekilde kısaltırlar. Fakat bu etkinlikleri tabletin üretim metoduna ve/veya tablet formülasyonunun fizikokimyasal özelliklerine bağlıdır. Bu faktörler bir süper dağıtıcı olan çapraz bağlı Na-CMC kullanılarak pek çok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Yapılan bir çalışmada yaş granülasyon yöntemi ile üretilen naproksen sodyum tabletlerinde çapraz bağlı Na-CMC’ün dağıtıcı etkinliği araştırılmıştır. Eşit miktarda süper dağıtıcı granülenin içine yerleştirilmek suretiyle elde edilen tabletlerin dissolüsyon hızı, dağıtıcı, granüleler arasına yerleştirilerek hazırlanan tabletlerin dissolüsyon hızına göre daha yüksek bulunmuştur. Bir başka çalışmada ise çapraz bağlı Na-CMC, granüleler arasına yerleştirilmesi durumunda en iyi dissolüsyonu sağladığı gözlenmiştir. Bu farklı sonuçlar tablet formülasyonundaki değişikliklerden kaynaklanabilir (32).

Süper dağıtıcıların çözünmeyen bir sistemde daha yüksek dağıtıcı etkinlik sağlayabileceği düşünülebilir (31). Yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanan formülasyonda, formülasyonun çözünürlük ve higroskopik özelliğinin, çapraz bağlı Na-CMC’ün dissolüsyon etkinliği üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada, tabletin çözünürlüğü ve higroskopikliği arttıkça süper dağıtıcının dissolüsyon etkinliğinin azaldığı gözlenmiştir. Direkt basım yöntemi ile yapılan bir çalışmada ise

formülasyona giren maddelerin higroskopik özelliklerinin süper dağıtıcının etkinliğini azalttığı halde, tabletin çözünürlüğünün, süper dağıtıcının etkinliğini azaltmadığı görülmüştür (32). Yapılan başka çalışmalar da, direkt basım yönteminde, tablet formülasyonunda bulunan maddelerin çözünürlüklerinin, Na-CMC'un, çapraz bağlı polivinilpirolidonun ve prejelatinize nişastanın dissolüsyonu artırıcı etkinliklerini inhibe etmediklerini göstermiştir. Süper dağıtıcı, hem çözünebilir özellikte olan laktoz içeren tablette, hem de çözünürlüğü olmayan kalsiyum fosfat içeren tablette aynı sonucu göstermiştir (31).

Dağılma prosesini açıklayan şemalar, çözünen ve çözünmeyen maddelerden oluşan formülasyonların dağılma prosesleri için aynı bilgiyi vermektedirler. Fakat, çözünebilir maddelerden oluşan formülasyonlarda, dağıtıcı etkiyi sağlayan ve dağıtıcıdan kaynaklanan basıncın oluşumu engellenmektedir. Dahası laktoz gibi çözünebilir yardımcı maddelerin pasif olarak dağıtıcı etkinlik gösterdikleri kabul edilmektedir. Hidrojen bağlarının kırılması pasif bir mekanizmayla meydana gelmektedir. Şekil 1.3.'de artan laktoz yüzdesinin tabletten norfloksasinin dissolüsyon hızını arttırdığı görülmektedir (31).

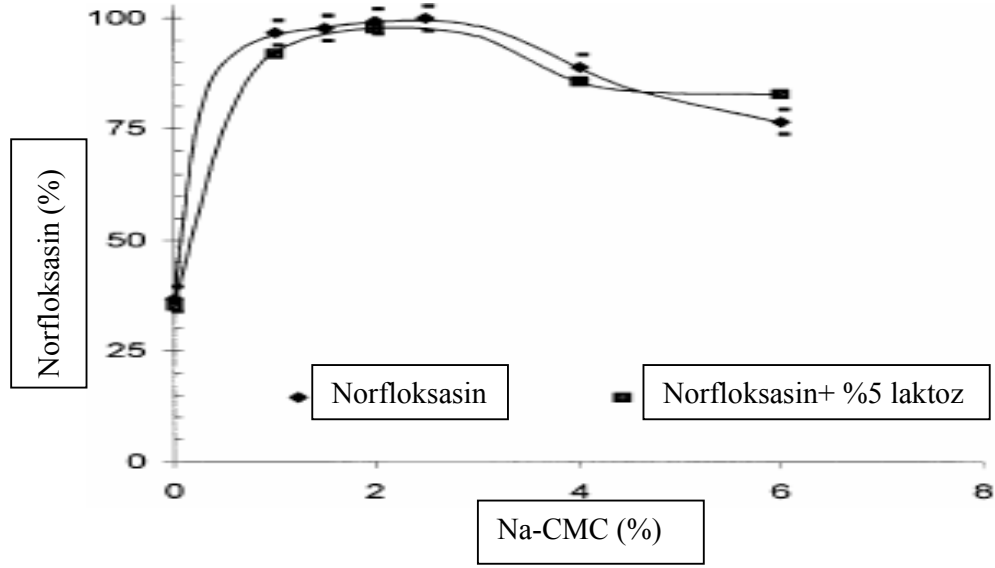


Şekil 1.3. Değişik tip ve oranlarda dağıtıcı içeren tabletlerde artan laktoz yüzdesine bağlı olarak 30. dakika sonunda çözünen norfloksasin yüzdesi (31)

Diğer yardımcı maddelerin çözünürlüklerinin ve higroskopik özelliklerinin, dağıtıcının dissolüsyonu hızlandırıcı etkinliğini etkiledikleri düşünülürken, dağıtıcının da kendi higroskopik karakteri ya da su çekme özelliği dikkate alınmalıdır. Değişik higroskopik veya su çekme özelliği gösteren dağıtıcıların dissolüsyonu hızlandırıcı etkileri, farklı derecelerde çözünebilen yardımcı maddelerden etkilenirler. Bu beklenti, tablete penetre olabilen suyun limitli olması gerçeğinden ileri gelir. Çözünürlüğü yüksek olan yardımcı maddeler, penetre olan su için yarışacak, bir bölümünü tüketecek ve tablete penetre olan toplam sudan geri kalan kısmı dağıtıcı etkinliğin başlaması için kullanılacaktır (31).

Lopez-Solis ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada farklı nem oranlarına sahip üç ayrı dağıtıcının (prejelatinize nişasta, çapraz bağlı polivinilpirolidon, çapraz bağlı Na-CMC) ve bir doğrudan tabletleme DC ajanının (püskürterek kurutulmuş laktoz) tabletlerin dissolüsyonları üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Doğrudan tabletleme DC ajanı ve üç dağıtıcı artan oranlarda formülasyona ilave edildikleri zaman tabletlerin dissolüsyon hızlarını arttırmışlardır. Şekil 1.4'de artan Na-CMC yüzdesine bağlı olarak % 5 laktoz içeren ve içermeyen formülasyonlardan 30. dakikada çözülmüş halde bulunan norfloksasin grafiği gösterilmiştir. Her iki formülasyon için de Na-CMC % 2 olduğunda en yüksek dissolüsyon hızı elde edilmiştir. Na-CMC % 3'ü geçtikten sonra tabletlerden etkin maddenin dissolüsyon hızında belli bir azalma görülmüştür (31). Yapılan diğer bir çalışmada da çözünürlüğü az ve hidrofobik olan ilaçların dissolüsyon hızlarının, şişme kapasiteleri yüksek olan sodyum nişasta glikolat ya da çapraz bağlı Na-CMC gibi süper dağıtıcılar kullanılarak yüksek oranda arttırılabileceği gösterilmiştir (27,52).

Çözünürlüğü az ve hidrofobik özellikte olan maddelerin, tabletlerden dissolüsyon hızını arttırıcı bir yöntem de, bu etkin maddelerin, hidrofilik ve çok iyi şişme yeteneğine sahip olan sodyum nişasta glikolat gibi süper dağıtıcıların yüzeylerine adsorbe olmalarını sağlamaktır (52).



Şekil 1.4. Artan çapraz bağlı Na-CMC yüzdesine karşı doğrudan tabletleme DC ajanı olarak laktoz içeren ve içermeyen tabletlerden 30. dakikanın sonunda çözülmüş olan norfloksasin grafiği (31).

Kardiyak glikozidleri, alkaloidler, sentetik östrojenler ve steroidler gibi küçük doz miktarlarında kullanılan belirli ilaçlar, bazı dağıtıcıların yüzey alanlarına adsorbe olarak biyoyararlanımlarının düşmesine yol açmaktadırlar (3).

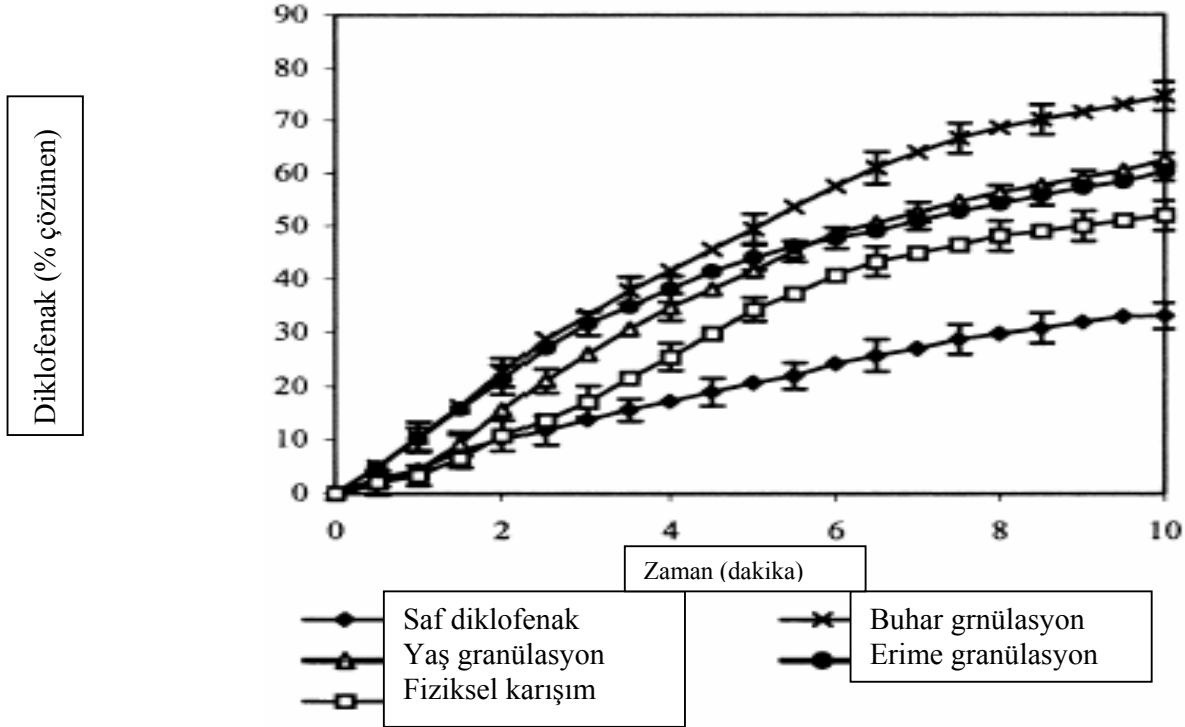
1.1.2.3. Bağlayıcılar ve Granülasyon Ajanları

Bağlayıcılar, toz karışımına basılabilirliği sağlamak için koheziv özelliği veren yardımcı maddelerdir. Bu maddeler tablet basıldıktan sonra raf ömrü boyunca, fizyolojik ortamda dağılıncaya kadar, tabletin bütünlüğünü sağlamak için formülasyonlara katılırlar. Bağlayıcı miktarında değişiklik yapılarak tabletin dissolüsyon süresi optimize edilebilir (27).

Özellikle bağlayıcı-doldurucu olarak tanımlanan birçok yeni yardımcı madde bulunmaktadır. Bu maddelerden bir kısmı da bilinen yardımcı maddelerin farklı fiziksel formlarıdır. Bazı durumlarda toz karışımı basılmadan önce sadece kuru bir şekilde karıştırıldığından, bu doldurucu-bağlayıcıların karakteristikleri sonuç tabletin özelliği açısından kritik bir öneme sahiptir (33).

Yaş granülasyon küçük toz materyallerinin sıvı bir bağlayıcı ile aglomerasyonunu sağlayarak, granüle oluşturma işlemidir (34). Bağlayıcılar yaş granülasyon uygulanacak tozlara, adhezyonu sağlamak için ilave edilirler. Formülasyona ya bağlayıcı çözültisi olarak veya bağlayıcı olarak kullanılan toz madde, diğer maddelerle kuru olarak karıştırılmasının ardından toz karışımının bir sıvı ile ıslatılması yolu ile eklenirler. Bağlayıcılar partiküller arasında aglomerasyonu ve adhezyonu sağlayarak partiküllerin granül haline gelmesine yol açarlar. Bağlayıcılara örnek olarak polivinilpirolidon, hidroksipropilmetilselüloz ve prejelatinize nişasta verilebilir (3).

Yaş granülasyon, genelde çözünürlükleri düşük olan ilaçların dissolüsyon hızlarını arttırır. Bunun nedeni ıslanabilirliği düşük olan etkin maddenin çevresinin iyi ıslanabilen yardımcı maddelerle kaplanıp, maddenin yüzey özelliklerinin değiştirilmesidir (3). Yapılan bir çalışmada ıslanabilirliği düşük olan prokuazon isimli etkin maddenin dissolüsyon hızının yaş granülasyon sonucu arttığı gösterilmiştir (35). Başka bir çalışmada piroksikam'ın granüle edilmiş ve edilmemiş formlarından hazırlanan tabletler üzerinde dissolüsyon çalışması yapılmıştır. Granüle edilmemiş piroksikamla hazırlanan tablette ikinci dakikanın sonunda çözünen etkin madde miktarı yüzde iki iken, granülelerden hazırlanmış tablettten etkin maddenin çözünme oranı ikinci dakikanın sonunda % 58 bulunmuştur. Dissolüsyon hızındaki bu iyileşme granülasyonda kullanılan yardımcı maddenin hidrofilik özelliği ile etkin maddenin çözünürlüğünü arttırmasına bağlanmıştır (35). Şekil 1.5.'deki grafik ile gösterilen çalışmada ise saf diklofenaktan ve granüle haldeki diklofenaktan elde edilen tabletlerin dissolüsyon testleri gerçekleştirilmiştir. 10. dakikanın sonunda saf diklofenanın çözünme oranı yaklaşık % 30 iken yaş granülasyon ile elde edilen granülelerden hazırlanan tabletlerden % 60 bulunmuştur (36).



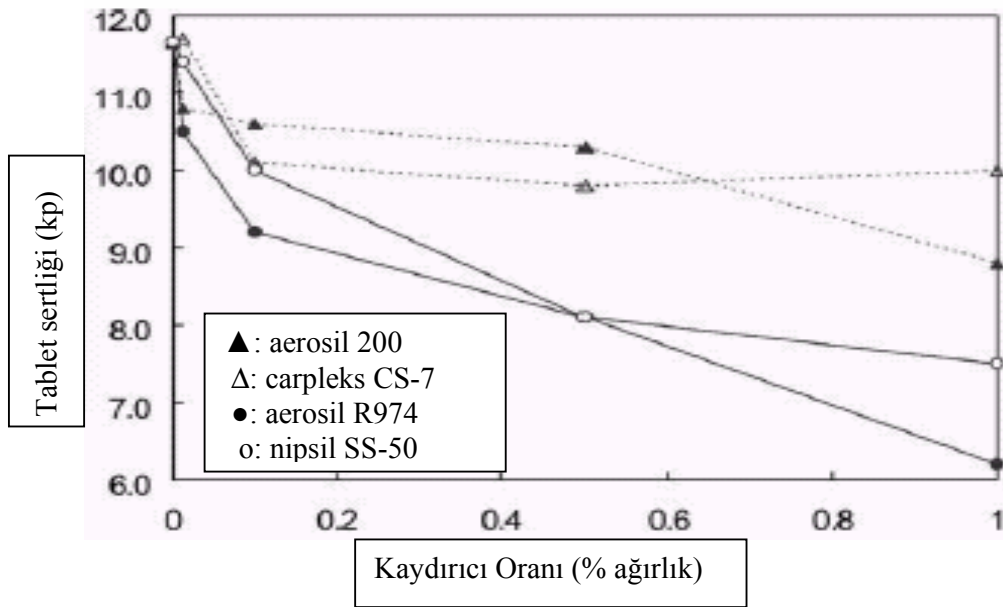
Şekil 1.5. Farklı granülasyon tekniklerinin diklofenak tabletlerinin dissolüsyonu üzerine etkisi ve saf diklofenak tabletin dissolüsyon grafiği (36).

1.1.2.4. Kaydırıcılar

Kaydırıcılar sürtünmeyi önleyerek tablet basımını kolaylaştıran hidrofobik özellikte olan yardımcı maddelerdir (27). Kaydırıcıların başlıca üç çeşiti vardır. Bunlar lubrikantlar, glidantlar ve antiadhezyon maddeleridir. Lubrikantlar, tabletin mühreden çıkışı sırasında mührü duvarı ve zımbaların yüzeyi ile tablet arasında oluşan sürtünme kuvvetini azaltırlar. Antiadhezyon maddeleri, tabletin basım sırasında zımba yüzeylerine yapışmasını engellerler. Glidantlar ise partiküller arası sürtünmeyi ve kohezyonu engelleyerek toz akışını iyileştirirler. Genellikle tek bir kaydırıcı her üç fonksiyonu tam olarak sağlayamaz. Mesela koloidal silikon dioksitin glidant etkinliği çok iyi olmasına karşılık, lubrikant etkinliği iyi değildir. Magnezyum ve kalsiyum stearatların lubrikant ve antiadhezyon etkinlikleri iyi olmasına karşılık glidant etkinlikleri yeterli değildir (3).

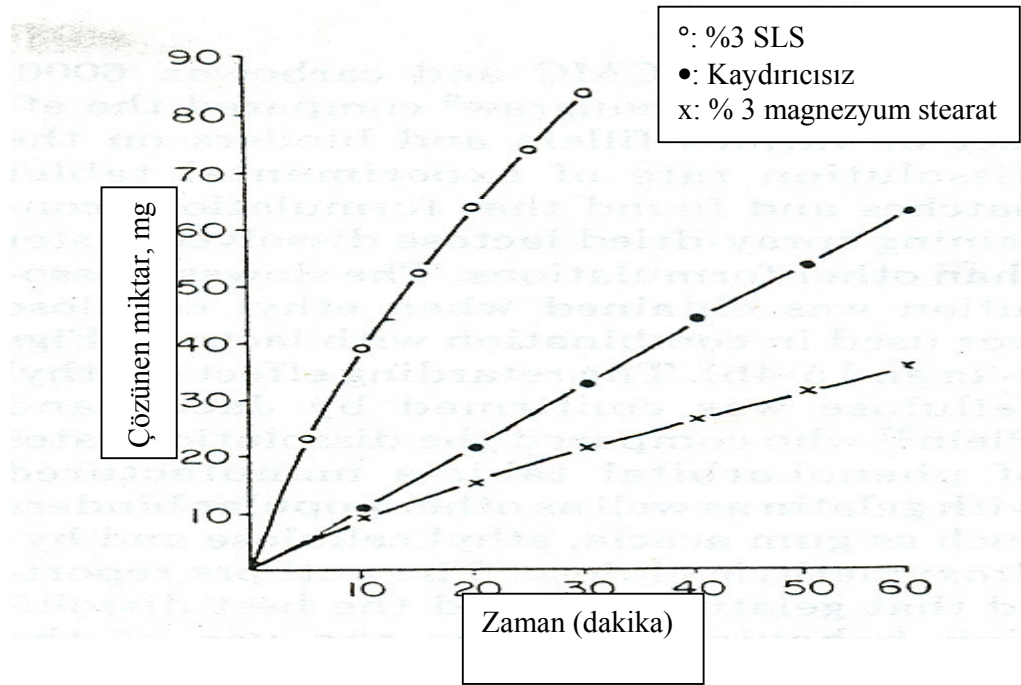
Kaydırıcılar, etkin maddenin etrafını kaplama yolu ile çözücünün etkin madde ile temas edebileceği yüzey alanını azaltarak partiküllerin ıslanabilirliğini düşürürler (3). Bu suret ile dağılma, dissolüsyon ve biyoyararlanımı etkilediklerinden tablet formülasyonlarında genellikle çok düşük miktarlarda (yüzde bir ya da daha düşük) kullanılırlar (27).

Kaydırıcıların formülasyona ilave edilme yöntemi ve karıştırma süresi tablet sertliği ve dağılma zamanı açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda, magnezyum stearat ile toz karışımı uygun karıştırılmadığında, magnezyum stearatın beklenen sonucu vermediği saptanmıştır. Bu durumun sonucu olarak yetersiz dissolüsyon ve tablet sertliği ortaya çıkmaktadır. Kaydırıcılar özellikle direkt basım yönteminde tablet sertliğini azaltırlar. Şekil 1.6.'da artan kaydırıcı oranına bağlı olarak tablet sertliğinde meydana gelen değişim gösterilmiştir. Aerosil R974 ve bir aerosil çeşidi olan nipsil SS-50 tablet sertliğini belirgin şekilde azaltmışlardır (37). Bu yüzden araştırmacılar kaydırıcıların formülasyona ilave yöntemleri ile ilgili birçok çalışma yapmışlardır (38). Kaydırıcıların, formülasyona ilave edilirken karıştırma süresinin mümkün oldukça kısa tutulması gerektiği literatürde belirtilmiştir (3).



Şekil 1.6. Farklı kaydırıcıların tablet sertliği üzerine etkisi (37).

Hidrofobik bir kaydırıcı olan magnezyum stearat, dissolüsyon hızını azaltırken (27) hidrofilik bir kaydırıcı olan sodyum lauril sülfat dissolüsyon hızını arttırmıştır (3). Sodyum lauril sülfatın dissolüsyon hızını arttırıcı etkisi iki mekanizmayla olmaktadır. Birinci mekanizma çözünürlüğü az olan zayıf asidik ilaçları çevreleyen mikro ortamın pH'sını arttırmak yolu ile ilacın çözünürlüğünü arttırmaktır. İkincisi de, katı yüzey ile dissolüsyon ortamı arasındaki yüzey gerilimini azaltma yolu ile ıslanabilirliği ve suyun tablete penetre olabilirliğini arttırıcı etkisiyle meydana gelir (3). Şekil 1.7.'de magnezyum stearat ile sodyum lauril sülfatın tabletin dissolüsyonu üzerine etkileri gösterilmektedir (39).



Şekil 1.7. Magnezyum stearat ve sodyum lauril sülfatın salisilik asit içeren tabletlerden salisilik asitin dissolüsyon hızı üzerine etkisi (39).

1.1.2.5. Diğer Yardımcı Maddelerin Tablet Dissolüsyon Hızına Etkileri

1.1.2.5.1. Yüzey Etken Maddeler

Yüzey etken maddelerin, hidrofobik ilaç içeren tablet formülasyonlarına ilavesi bazı durumlarda bu ilaçların dissolüsyon hızında artışa neden olmaktadır (40). Bu artış, dissolüsyon ortamı ile tablet ya da granüle yüzeyleri arasındaki yüzeyler arası geriliminin düşmesiyle gerçekleşir. Bu düşüş sonucu etkin yüzey alanı ve etkin yüzey alanının fonksiyonu olarak dissolüsyon hızı artar (41,42). Yapılan bir çalışmada polisorbata 80 formülasyona ıslatıcı ajan olarak dahil edilmiştir. Sonuç ürünün dissolüsyonunda yükselme gözlenmiştir (26). Bir başka örnek de sodyum lauril sülfatın aynı amaçla, lidoflazin, griseofulvin ve albendazol gibi değişik formülasyonlarda kullanılmasıdır (43). Bazı farmakopeler, çözünürlüğü düşük olan farklı ilaçların dissolüsyon çalışmalarında düşük konsantrasyonda sodyum lauril sülfat içeren dissolüsyon ortamlarının kullanılmasını önermişlerdir (44).

Yüzey etken maddelerin, tablet formülasyonu üzerindeki etkileri araştırılırken iki durum arasındaki farkı dikkate almak gerekir. Bunlardan birincisi, düşük oranda yüzey etken madde gerektiren yüzeyler arası gerilimi düşürüp ıslanabilirliği arttırarak dissolüsyonun iyileştirilmesidir. İkincisi, yüksek oranda yüzey etken madde gerektiren ilaçların misel çözünebilirliğinin arttırılması durumudur (42).

1.1.2.5.2. Boya Maddelerinin Dissolüsyon Üzerindeki Etkileri

Farklı boya maddelerinin düşük konsantrasyonlarının, kristal yapısındaki bir çok ilacın dissolüsyon hızı üzerinde azaltıcı etkileri vardır. Çeşitli FD&C ve D&C boya maddelerini içeren kaplama tabakalarının dozaj şeklinin, dağılma zamanında ve dissolüsyon hızında gecikmeye neden olduğu görülmüştür (45).

1.1.2.5.3. Kaplama Materyali

Kaplama materyalinin de tabletin dissolüsyon hızı üzerinde etkileri vardır. Fakat bu etki dozaj şeklinin kendisinden çok, kaplama materyalinin kendi çözünürlük özelliğinden kaynaklanmaktadır. Film kalınlığının da dissolüsyon hızı üzerine etkisi önemlidir (46).

1.2. Dissolüsyon Hızına Proses Faktörlerinin Etkileri

Tablet üretimi esnasında meydana gelen birçok proses faktörü, etkin maddenin dissolüsyon hızını etkiler. Bu proses faktörleri arasında granülasyon metodu, granüllerin boyutu, morfolojisi, yoğunluğu, nem içeriği, tablet basım kuvveti gibi parametreler bulunmaktadır (5,47-49).

1.2.1 Granülasyon Metodu

Yaş granülasyon endüstriyel olarak granül hazırlanmasında en çok kullanılan metotlardandır (47). Farmasötik tozların akış özelliklerini iyileştirmek için birden fazla yöntem olduğu halde, granülasyon en çok kullanılan yöntem olma özelliğini korumaktadır. Hem yaş, hem de kuru granülasyon yöntemlerinin bazı avantaj ve dezavantajları vardır. Etkin maddenin yeterli stabilitesi olması şartı ile, yaş granülasyon, genelde daha fazla tercih edilen yöntemdir. Çünkü yaş granülasyon partiküllere daha iyi akış ve tabletleme özellikleri kazandırmaktadır (50).

Birçok çalışma, yaş granülasyon işleminin genelde çözünürlüğü düşük olan ilaçların dissolüsyon hızlarını arttırdığını göstermektedir (51,52). Bu nedenle yaş granülasyon kuru granülasyona göre daha iyi bir metot olarak kabul edilebilir (18).

Yaş granülasyon yaygın olarak kullanılan bir metot olmasına rağmen, bazı dezavantajları da vardır. Mevcut sıvı, kristal köprüler oluşumuna ve mikronize edilmiş ilaçlarda aktivite düşüşüne neden olabilir (50).

Granülelerin özellikleri üzerine etki eden proses faktörleri ile ilgili, pek çok çalışma literatürde vardır. Bu proses faktörleri, granülenin büyüklüğü, dağılımı, yoğunluğu, porozitesi, etkin maddenin kristal özelliğinde meydana gelen değişiklikler ve granüleler ile ilgili benzer özellikleri üzerinde etki ederler. Örnek olarak yaş granülasyonda sıvıyı formülasyona ilave etme yönteminin, granülelerin partikül dağılımını ve aglomerasyon davranışlarını etkiledikleri görülmüştür. Ayrıca yaş granülasyon yönteminde kullanılan su miktarı arttıkça granül sertliğinde artış olduğu saptanmıştır (18). Granülelerin bu özellikleri de tablet dissolüsyonunu etkiler. Bu proses faktörleri, başlangıç materyali ve onun fizikokimyasal yapısı ile ilgili özelliklerini (partikül boyutu, yüzey alanı, sudaki çözünürlüğü), bağlayıcı tipini, bağlayıcı konsantrasyonunu ve proses değişkenleriyle ilgili özellikleri (kurutma sıcaklığı, granülasyon ajanının ilave hızı, püskürtücü yüksekliği ve püskürtme açısı, atomize edici hava basıncı, havanın akış hızı) içerir (53).

Başlangıç materyalinin özelliklerinin granülasyon üzerindeki etkisi bir çok çalışmada araştırılmıştır. Granülasyon, partiküller arasında sıvı köprüler oluşması yolu ile gerçekleşir ise, sonuç granülelerin özellikleri, partikül boyutundan, alanından ve yardımcı maddelerin su ile bağlanabilme özelliklerinden etkilenmektedirler (53).

Bazı araştırmacılar atomize edici hava basıncında meydana gelen artış sonucunda granüle boyutunda küçülme gözledikleri halde, araştırmacıların bir kısmı ise basınçta meydana gelen artışın fonksiyonu olarak, bir farklılık tespit edememişlerdir. Yine bazı araştırmacılar, bağlayıcının ilave edilme hızının granüle boyutunda artışa yol açtığını tespit ederlerken, diğer bir kısım araştırmacılar bu faktörün granüle boyutu üzerinde bir etkisi olmadığını bulmuşlardır (53).

Giren havanın sıcaklığı, granülasyon aşamasında sıvı köprüler oluşturma yolu ile aglomerasyona neden olan buharlaşma hızını etkiler. Kurutma aşamasında ise giren havanın sıcaklığı kurutma süresini etkiler. Kurutma süresinin de granülelerin istenen boyuta kadar küçülmesi üzerinde etkisi vardır. Bu mekanizmalar sonucu

olarak giren havanın sıcaklığında meydana gelen artışın granüle boyutunda küçülmeye neden olduğu gözlenmiştir (53).

Granülasyon ajanı olarak su kullanıldığında su miktarındaki artış tablet sertliğini de arttırmaktadır (18).

1.2.2. Tablet Basım Kuvveti

Tablet basım kuvvetinin tabletin görünür dansitesi,(54) porozitesi, (55,56) sertliği (20) ve dağılma süresi (57,58)üzerinde büyük etkisi vardır.

Yüzde porozite eşitlik 1.5.'de verilen formül ile bulunur. Görünür dansite, tablet ağırlığının tablet hacmine bölümü ile bulunur. Gerçek dansite, katı fazda bulunan por hacimleri tablet hacminden çıkarıldıktan sonra tablet ağırlığının elde edilen hacime bölünmesi ile elde edilir (59).

$$\text{Yüzde porozite} = (1 - \text{görünür dansite/gerçek dansite}) \quad (1.5)$$

Porozitenin artması, dissolüsyon hızını suyun tablete penetrasyonunu kolaylaştırarak arttırabilir. Sıvının por içeren matrikse penetrasyonu ortalama por büyüklüğünden ve por büyüklüğü dağılımından büyük oranda etkilenir. Eğer ortalama por hacmi büyük ise sıvının penetrasyonu daha hızlı olurken, ortalama por hacmi küçük ise sıvının penetrasyon hızı daha yavaş olmaktadır. Ortalama por çapının küçük olması, sıvının tablete penetrasyon hızını azaltmasına karşılık tabletin sıvıya tam olarak batmasını sağlamaktadır. Granülelerin por yapısı, büyük oranda granüleyi oluşturan materyalin çözünürlüğüne ve partikül boyutuna bağlıdır. Por hacminin dağılımının bilinmesi, değişik çaplara sahip porların yapıda hangi oranda buldukları hakkında bilgi verir. Bu bilgi de por yapısını açıklar (60).

Öte yandan porozitenin artması, yüzey gerilimi yüksek olan dissolüsyon ortamlarında porlara havanın girmesi ile tabletlerin ıslanabilirliğini zorlaştırmak

sureti ile dissolüsyon hızını azaltabilir (60). Bu etki ortama yüzey etkin madde ilave ederek minimize edilebilir (43).

Tablet basım kuvvetinin dissolüsyon hızı üzerine azaltıcı ya da arttırıcı iki etkisi vardır. Bu iki etki birbiriyle yarış içindedir. Dissolüsyon hızını arttırıcı etki, basınç altında partiküllerin kırılmasının sonucu olarak yüzey alanının artmasından kaynaklanır (12,19). Azaltıcı etki ise basınç altında partiküller arasında oluşan bağ sayısının artmasının fonksiyonu olarak sertliğin ve yoğunluğun artması sonucunda gerçekleşir. Bu bağlar neticesinde çözücünün tablete penetre olabilirliği azalır (55,60,61). Yüksek basım kuvveti ayrıca kaydırıcıların yüksek basınç altında tabletin etrafında daha etkin bir hidrofobik film tabakası oluşturmaya neden olur. Bu da dissolüsyon hızını azaltıcı etkilerdendir.

Dissolüsyon-basım kuvveti ilişkisi üzerinde, yüksek basınç altında maddenin polimorfik değişim göstermesi olasılığı dolayısı ile polimorfizmin de etkisi vardır (62).

Basım kuvveti-dissolüsyon ilişkisi, bağıl dansite açısından da önemlidir. Bağıl dansite, görünür dansitenin gerçek dansiteye bölünmesi sonucunda bulunur (63). Basım kuvveti arttıkça bağıl yoğunluk bir maksimum noktaya ulaşmaya kadar artar ve sonra kuvvetin artmasından etkilenmeyerek maksimum noktada sabit kalır. Maksimum bağıl dansitenin elde edildiği basım kuvvetinin miktarı tablet formülasyonuna bağlıdır (64). Bağıl dansite arttıkça, dağılma süresinde artış ve dolayısıyla dissolüsyon hızında azalma meydana gelmektedir (65). Bağıl dansitenin maksimum noktaya ulaştığı noktadan sonraki basım kuvvetindeki artışa karşın dissolüsyon hızında bir değişme ya da azalma gözlenmemektedir (66).

Bu bilgiler ışığında dissolüsyon-basım kuvveti ilişkisi üzerinde çalışmalar yaparak optimum basım kuvvetinin bulunmasının uygun dissolüsyon hızı ve yeterli biyoyararlanım için gerekli olduğu söylenebilir (57).

Bunun için, tabletler basılmadan önce, piyasa preparatlarından Fosamax tabletin 10 mg dozluk şeklinden bir tabletin sertliği, sertlik ölçüm cihazında (Schleuniger2E) kp cinsinden ölçülecektir. Hazırlanan tabletlerin sertlikleri, tablet dağılma süresinin tablet sertliğinden etkilenebileceği düşünülerek, ölçülen sertliğe yakın değerde tutulmaya çalışılacaktır. Tablet sertliğinin istenen değerde tutulması, eksantrik tablet makinesinin üst zımbasının ayarlanmasıyla sağlanacaktır.

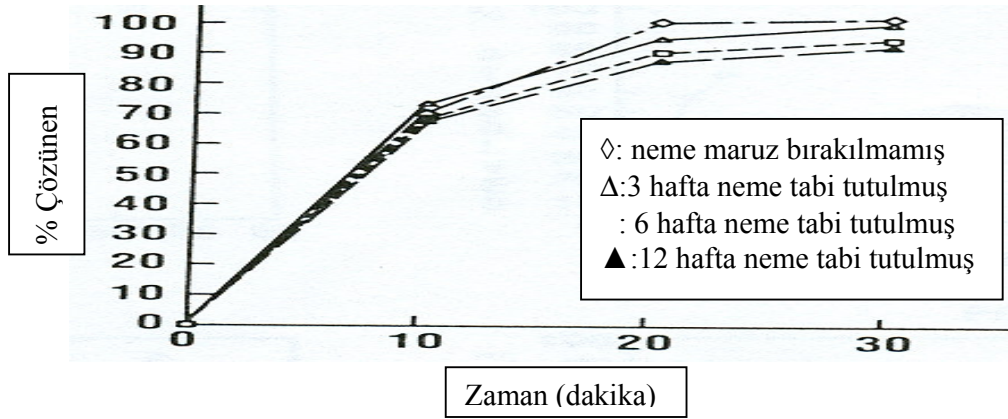
1.3. Saklama Koşullarının Tablet Dissolüsyon Hızı Üzerine Etkisi

Tabletin uzun zaman yüksek sıcaklığa veya bağıl neme maruz bırakılmasının, tabletin fiziksel özelliklerinde bazı değişmelere neden oldukları bilinmektedir. Bu fiziksel değişimlerin mekanizması tamamen bilinmemek ile beraber bazı olasılıklar üzerinde durulabilir. Bunlardan birisi, yüksek nemin ilacı tuz şeklinden serbest baz şekline dissosie etmesi olabilir. Serbest baz da bir olasılıkla tablette ilave bağlayıcı görevi görmektedir. Bir başka ihtimal de, amorf yapıdaki materyalde kristal köprüler oluşarak maddenin kristalliğinin artmasıdır (50). Bütün bu mekanizmalar tabletin dağılma süresini ve dissolüsyonunu yavaşlatır.

Amorf maddeler, özellikle havadaki nemi adsorbe etmeleri durumunda, kristalize olabilmektedir (12). Kalsiyum karbonat ve baryum sülfat ile yapılan bir çalışmada, maddeler belli oranda bağıl neme maruz bırakıldıkları zaman, belli bir konsantrasyonu elde edebilmek için çözücüye ilave edilmesi gereken madde miktarının arttığı gözlenmiştir. Bu artış, maddenin bağıl neme maruz bırakılma süresine bağlı olarak artmıştır. Maddenin kristalliğinde meydana gelen artış bu durumun nedeni olarak gösterilmiştir (67).

Saklama süresince, tabletin yapısında, dolayısıyla sertliğinde değişiklikler meydana gelebilir (19). Raftaki tabletin sertliğini kontrol eden veya etkileyen faktörlerden birisi ortamın bağıl nem oranıdır. Tablet sertliğinde meydana gelen değişiklikler farklı mekanizmalardan kaynaklanabilir. Tablet amorf yapısında meydana gelecek sıvı köprülerin maddenin kristalliğini arttırması sonucunda (12) tablet sertliği artabilir. Saklama süresince tabletin yapısında, dolayısıyla sertliğinde değişiklikler meydana gelebilir (19).

Granüllerin nem içeriği arttıkça dissolüsyon hızında azalma meydana gelmektedir (18). Yapılan bir çalışmada, tolbutamid tabletleri değişik süreler boyunca % 98 bağıl neme tabi tutulmuşlardır. Bu tabletler ile dissolüsyon testleri gerçekleştirilmiştir. 12 hafta neme maruz bırakılan formülasyonlardan 30 dakikanın sonunda çözünen etkin madde yaklaşık % 85 iken neme maruz bırakılmayan tabletlerden aynı sürenin sonunda oran yaklaşık %95'tir. Sonuçlar şekil 1.8'de gösterilmiştir (68).



Şekil 1.8. Farklı süreler ile neme maruz bırakmanın tolbutamid tabletlerin dissolüsyonu üzerine etkisi (68).

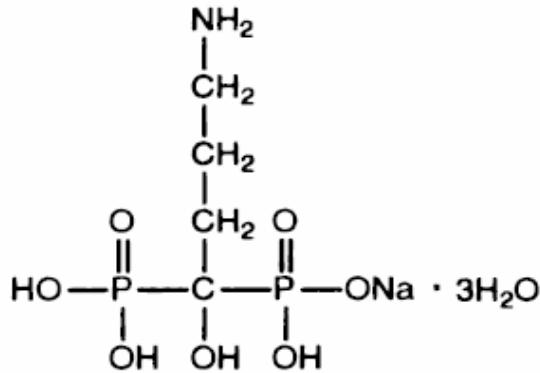
1.4. ALENDRONAT SODYUM

1.4.1. Fizikokimyasal Özellikleri

Bifosfonatlar pirofosfatın (P-O-P) stabil analogu, kalsifikasyonun ve kemik rezorpsiyonunun fizyolojik regülatörü sayılan ilaçlar grubundandır (69-71). Alendronat sodyum, bifosfonat yapısında bir moleküldür. Antirezorptif etkinliğe sahip yeni bir bifosfonat olan alendronat sodyum, osteoklastların neden olduğu kemik emilimine karşı güçlü bir inhibitör aktivite gösterir. (72,73). Alendronatın fizikokimyasal özelliği; maddenin kalsiyum fosfat kristallerine sıkıca bağlanmasını ve onların gelişimini, agregasyonlarını ve çözünmelerini inhibe etmesini sağlar

(69,70). Alendronatın kalsiyumdan kaynaklanan bozukluklardaki biyolojik etkisi, yukarıda belirtilen etkilerin birleşmesine bağlıdır. Şekil 1.9.'da alendronat sodyumun açık formülü verilmiştir (73). Tablo 1.1.'de alendronat sodyum trihidratın fizikokimyasal özellikleri gösterilmiştir.

Alendronat sodyumun beş adet pKa değeri olan zwitterion yapısında bir maddedir. PH 6 ile pH 8 arasında (fizyolojik pH'da) tamamen iyonize olarak negatif yüklenmektedir. Alendronat, pH 2 ile 11 arasındaki değerlerden bağımsızdır ve oktanol/tampon sistemindeki partisyon katsayısı 0.0017'dir (74).



Şekil 1.9. Alendronat sodyumun açık formülü (75).

Tablo 1.1. Alendronat sodyum trihidrata ait fizikokimyasal özellikler (72,74).

Moleküler Formülü	$\text{C}_4\text{H}_{18}\text{NNaO}_{10}\text{P}_2$
Kimyasal Adı	(4-amino-1-hidroksibutiliden) bifosfonik asit, monosodyum tuzu, üç sulu
Görünüşü	Beyaz, serbest akışa sahip olan kristal yapıda toz
Çözünürlüğü	Suda serbestçe çözünür. Metanolde çok az çözünür. Pratik olarak glasiyel asetik asit ve kloroformda çözünmez
Molekül Ağırlığı	325.15
%1'lik Çözeltilisinin pH'sı	4.2-5.5

1.4.2. Miktar Tayini

Gaz kromatografisi için gerekli olan uçuculuk özelliğine sahip olmaması ile alendronat sodyuma ait kromofor grub bulunmaması sonucu alendronat sodyumun spektroskopik ve kromatografik analizi komplike hale gelmektedir (75,76).

Literatürde alendronatın analizi ile ilgili bazı çalışmalar bulunmaktadır. Alendronatın farmasötik formülasyonlarda tayini için iyon kromatografisi (77), indirekt UV metodu kullanılarak, iyon kromatografisi (78) ve 9-Fluorenilmetil kloroformat ile hazırlanan türevi ile yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPCL) (76) bu çalışmalardan bazılarıdır.

Alendronatın biyolojik sıvılardan, fluoresans ve elektrokimyasal dedektörlerle veya 2,3-naftalin dikarboksilaldehit ve 9-Fluorenilmetil kloroformat türevi kullanılarak HPLC ile analizinin yapıldığı literatürde belirtilmiştir (75,76,79).

Bu tez çalışmasında, alendronat sodyum trihidratın analizi, hazırlanan çözeltileri 9-Fluorenilmetil kloroformat çözeltisi ile (FMOC) türevlendirildikten sonra oluşan türevin yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile saptanması sureti ile yapılmıştır (76).

1.4.3. Farmakolojisi

Artan kemik Emilimi (osteoporoz, Paget hastalığı) ile karakterize hastalıkların tedavisinde kullanılan bir aminobifosfonat olan alendronat sodyumun metastatik hastalıklar sınıfına giren kemik hastalıkları için de kullanımı halen araştırılmaktadır (80). Alendronat sodyum, osteoklastların neden olduğu kemik Emilimini kemik yüzeyine bağlanması sureti ile engeller (81).

Bifosfonatların kemik Emilimini önleyici etkilerinin ve kemikte lokalize olmalarının bu özelliklerinden kaynaklandığı tahmin edilmektedir. Şu anda genel

olan kanı bifosfonatların, osteoklast hücreleri üzerinden etkinlik gösterdikleridir (82).

Diğer bifosfonatlarda olduğu gibi alendronatın da kemiğe bağlanması, Ca^{+2} iyonlarına yüksek afinite göstermeleri ile ilgilidir (81). Hüresel düzeyde alendronat Ca^{+2} iyonlarına olan yüksek afinitesinden dolayı osteoklastlar altında yer alan asidik boşluklar içindeki kemik emilim yüzeylerine lokalize olmaktadır (80,81,82). Ca^{+2} iyonlarına karşı olan afinite, yüksek asitlik sonucunda azalır. Bu azalmaya bağlı olarak alendronat kemik yüzeyinden salınır (80).

1.4.4. Emilim

Kronik ilaç tedavisinde oral yol, en çok tercih edilen yol olmasına rağmen klinik olarak kullanılan alendronatın en büyük dezavantajı mide-bağırsak kanalından emilim problemleridir (oral dozun % 1'inden az). Yeni ilaç veriliş sistemleri için, optimal oral emilim ve biyoyararlanıma erişmek oldukça zordur. Alendronat için rapor edilen absorpsiyon değerleri sıçanlarda %0.9, köpeklerde %1.8 ve maymunlarda %1.7'dir (72,83,84).

Alendronatın ortalama oral biyoyararlanımı, bir gecelik açlıktan sonra ve standart bir kahvaltıdan iki saat önce alındığında 5 mg' dan 70 mg' a kadar olan doz aralığında, i.v. referans doza oranla, kadınlarda % 0,64 , erkeklerde %0,60'dır. Erkeklerdeki oral biyoyararlanım kadınlardakine benzer bulunmuştur. Tabletler, kahvaltıdan (ve oral yoldan alınan diğer ilaçlardan) en az 30 dakika önce, bir bardak su ile bütün olarak yutulmalıdır. İlacın alımından sonra hasta en az 30 dakika süreyle yatay duruma gelmemeli, ayakta durmalı ya da dik oturmalıdır. Osteoporozun, tedavisi ve önlenmesi üzerine yapılan çalışmalara göre alendronatın etkinlik göstermesi için tabletler kahvaltıdan en az 30 dakika önce alınmalıdır. Portakal suyu ya da kahve ile alındığı takdirde biyoyararlanımı yaklaşık % 60 azalmaktadır (82,85-91).

Alendronatın oral emilimi ilacın yiyeceklerle alınması, özellikle de kalsiyum ve demir varlığında azalmıştır. Yiyeceklerin alendronatın oral emilimini kuvvetli

şekilde bastırıldığı klinik öncesi çalışmalarda açıkça gösterilmiştir. Sıçanlarda, alendronatın oral emilimi açlık durumunda tokluk durumundan 4-5 kat daha fazladır (74).

İnsanlarda oral ve IV verilişten sonra idrardan elde edilen biyoyararlanım sağlıklı yetişkinlerde %0.75'dir (92). Hem hayvan hem de insan çalışmalarında emilimin denekler içi ve denekler arası farklılığı gösterilmiştir (93,94).

1.4.5. Terapötik Kullanım

Alendronat postmenapozal kadınlarda osteoporoz hastalığının hem önlenmesinde, hem de tedavisinde kullanılmaktadır. Kalça ve vertebra kırıkları da dahil olmak üzere kırıkların önlenmesinde etkin olduğu gibi kemik mineral yoğunluğu üzerinde de etkin olmaktadır.

Aynı zamanda erkeklerdeki osteoporozun tedavisinde kırıkların önlenmesi için endikedir. Glukokortikoid kaynaklı osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde hem erkekler hem de kadınlar için onaylanmıştır (81).

Alendronat sodyum, kemik emiliminin güçlü bir inhibitörü olduğu için periodontal hastalıkların kontrolünde gelişen geleneksel periodontal tedavide yardımcı olacak şekilde önemli bir rol oynayabilir (95-97).

1.4.6. Piyasa Preparatları

Türkiye ilaç piyasasında ve dünya ilaç piyasasında alendronat sodyum trihidrat içeren müstahzarlar bulunmaktadır. Fosamax, Türkiye ve dünya ilaç piyasasında tablet şeklinde bulunan oral yolla kullanılan bir preparattır.

Postmenapozal kadınlarda osteoporozun tedavisinde önerilen doz, haftada bir kez 70 mg'lık bir tablet ya da günde bir kez 10 mg'lık bir tablettir.

Osalen, Türkiye ilaç piyasasında tablet dozaj şeklinde bulunan bir preparattır. Kadınlarda ve erkeklerde osteoporozun önlenmesi (5 mg/gün), tedavisi (10 mg/gün) ve menapoz sonrası tedavisi için (10 mg/gün), Paget hastalığı için (40 mg/gün) kullanılmaktadır.

Osteomax, Türkiye ilaç piyasasında mevcut olan ve 10 mg alendronat içeren bir preparattır. Osteoporozun önlenmesi için önerilen doz günde 10 mg'dır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 GEREÇ

2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Alendronat Sodyum Trihidrat	Sanovel A.Ş.
Diklorometan %99.8	Merck-Almanya
9-Fluorenylmethyl Kloroformat	Fluka-İsviçre
Sodyum sitrat dihidrat	Sigma-ABD
Di sodyum hidrojen fosfat	Sigma-ABD
Asetonitril HPLC %99.9	Merck-Almanya
Metanol HPLC %99.9	Merck-Almanya
Magnezyum stearat	Eczacıbaşı
Avicel PH 102	Eczacıbaşı
Laktoz monohidrat	Eczacıbaşı
Çapraz bağlı Na-CMC	Eczacıbaşı
Fosamax 10 mg tablet Seri No: 3010378	Merck Sharp & Dohme
Fosamax 10 mg tablet Seri No: 3010492	Merck Sharp & Dohme
Fosamax 10 mg tablet Seri No: 3010258	Merck Sharp & Dohme
Osteomax 10 mg tablet Seri No: 0604002	Abdi İbrahim
Osteomax 10 mg tablet Seri No: 0903006	Abdi İbrahim
Osteomax 10 mg tablet Seri No: 0401001	Abdi İbrahim
Osalen 10 mg tablet Seri No: 408534	Eczacıbaşı
Osalen 10 mg tablet Seri No: 404186	Eczacıbaşı
Osalen 10 mg tablet Seri No: 405298	Eczacıbaşı
Fosforik asit	Merck-Almanya
Sodyum borat dekahidrat	Sigma-ABD

2.1.2 Kullanılan Aletler

Eksantrik Tablet Makinası	Erweka AR 400
Çözünme Testi Cihazı	Pharma test PTWS 3CE
Friabilatör	
PH Metre	Thermo Orion
Santrifüj	Hettrich RPM-100
HPLC	Termoquest
Tablet Sertlik Cihazı	Schleuniger2E
Toz Karıştırıcı	Gryphan, Brook moors Ltd.
Vorteks	IKA
HPLC Kolonu	Hamilton PRP-1 10 mm
Membran Filtre	Millipore 0.22µm, 47 mm
Enjektör Ucu Filtresi	Millipore 0.22 µm, 13 mm
Hassas Terazî	Metler Toledo Ad 104-5

2.2.YÖNTEM

2.2.1. Alendronat sodyuma ait fizikokimyasal özellikler

2.2.1.1. FT-IR spektrumu

Alendronat sodyumun FT-IR spektrumunu çekmek için alendronat sodyum potasyum bromür ile karıştırılmıştır. Homojen hale getirilen karışımdan hazırlanan disklerin spektrumları $500-4000\text{ cm}^{-1}$ dalga sayısında çekilmiştir..

2.2.2. Alendronat Sodyumun Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini

Alendronat sodyumun HPLC ile miktar tayini De Marco ve ark. Tarafından geliştirilen yöntem kullanılarak gerçekleştirilmiştir (76). Literatürde verilen HPLC yönteminde türevlendirme işlemi için büyük hacimler eklenmesi dolayısıyla yöntem modifiye edilerek kullanılmıştır (98). Ayrıca enjeksiyon hacmi literatürde $50\ \mu\text{l}$ olmasına rağmen, büyük hacimle yapılan enjeksiyonun kolonun ömrünü kısaltması olasılığına karşı enjeksiyon hacmi $10\ \mu\text{l}$ olarak ayarlanmıştır. Tablo 2.1.'de kullanılan yöntemle ilgili çalışma şartları verilmiştir.

Tablo 2.1. Alendronat sodyumun miktar tayininde kullanılan HPLC yöntemi ile ilgili kromatografik koşullar

Kolon	Hamilton-ABD PRP; Uzunluk: 25 cm; İç çapı :4.1 mm Partikül iriliği: 10 μm
Mobil faz	Astonitril: Metanol: 0.05 M Sodyum Sitrata ve 0.05 M Potasyum Fosfat Tamponu (Ph: 8), (20:5:75)
Enjeksiyon hacmi	$10\ \mu\text{l}$
Akış hızı	1 mL/dk
Dedektör	DAD dedektör
Dalga boyu	266 nm
Sıcaklık	$35\ ^\circ\text{C}$

2.2.2.1. Analitik Yöntem Validasyonu

Yöntem validasyonu, bir seri analizin, belirli bir matriks içindeki konsantrasyonunun tayini, ya da bir başka deyişle etkin maddenin miktar tayini için seçilen yöntemin, güvenilirliğini göstermek için yapılması gereken bütün işlemleri kapsar. Analitik yöntemin validasyonu, bir analiz yönteminin kesin ve doğru bir şekilde her defasında beklenen sonuca ulaştığını kanıtlayan bir işlemdir (99-102).

Bir analitik yöntemin kabul edilebilirliğini sağlayan validasyon parametreleri; Doğrusallık (linearity), doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), duyarlılık (sensitivity), özgünlük (specificity) ve stabildedir (stability) (etkin maddenin teşhis ve tayin aşamasında) (99,100).

2.2.2.1.1. Doğrusallık

Doğrusallık, konsantrasyona karşı test bulgularının en küçük kareler yöntemi ile regresyon doğrusunun hesaplanması ile gösterilir. Alendronat sodyumun belirli konsantrasyonda (100 µg/mL) 0.1M sodyum sitrat çözeltisinde altı adet stok çözeltisi hazırlanmıştır. Bu stok çözeltilerinin her birinden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 (µg/mL) konsantrasyonda alendronat sodyum olacak şekilde 0.1 M sodyum sitrat çözeltisi kullanılarak seyreltmeler yapılmıştır. Her bir konsantrasyon ve bu konsantrasyona karşılık gelen pik alanları en küçük kareler yöntemine göre değerlendirilip, doğru denklemi hesaplanmış ve kalibrasyon doğrusu çizilmiştir.

2.2.2.1.2. Kalibrasyon Doğrusu

Alendronat sodyumun 0.1 M sodyum sitrat çözeltisi içinde 100 µg/mL konsantrasyonunda stok çözeltisi hazırlanmış ve bu stok çözeltide 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 µg/mL olacak şekilde 0.1 M sodyum sitrat çözeltisi ile seyreltmeler yapılmış ve türevlendirme işleminde hazırlanan 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 µg/mL konsantrasyonlardaki alendronat sodyum çözeltisinden 1 mL alınarak, üzerine 1 mL 0.1 M sodyum borat çözeltisi ve 0.8 mL % 0.1'lik Fmoc çözeltisi ilave edilmiştir.

30 saniye vortekslenmiş ve daha sonra reaksiyonun tam olarak gerçekleşmesi için 30 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletilmiştir. Bekletme sonrasında türevlendirici kimyasal maddenin fazlasını uzaklaştırmak amacıyla 5 ml diklorometan ilave edilmiş ve 1 dakika vortekslenildikten sonra 5 dakika dinlendirilmiştir. 5 dakika 1000 rpm'de santrifüjlenerek üstteki sulu faz alınıp 0.22 µm'lik filtreden süzülükten sonra HPLC kolonuna enjeksiyonu yapılmıştır. Türevlendirme işlemi şekil 2.1'de ve türevlendirme reaksiyonu ise Şekil 2.2.'de şematik olarak gösterilmiştir. Kromatogramlardan alendronat sodyuma ait pik alanı hesaplanmış ve kalibrasyon doğrusu çözeltilerin konsantrasyonlarına karşı hesaplanan alan değerleri kullanılarak çizilmiştir.

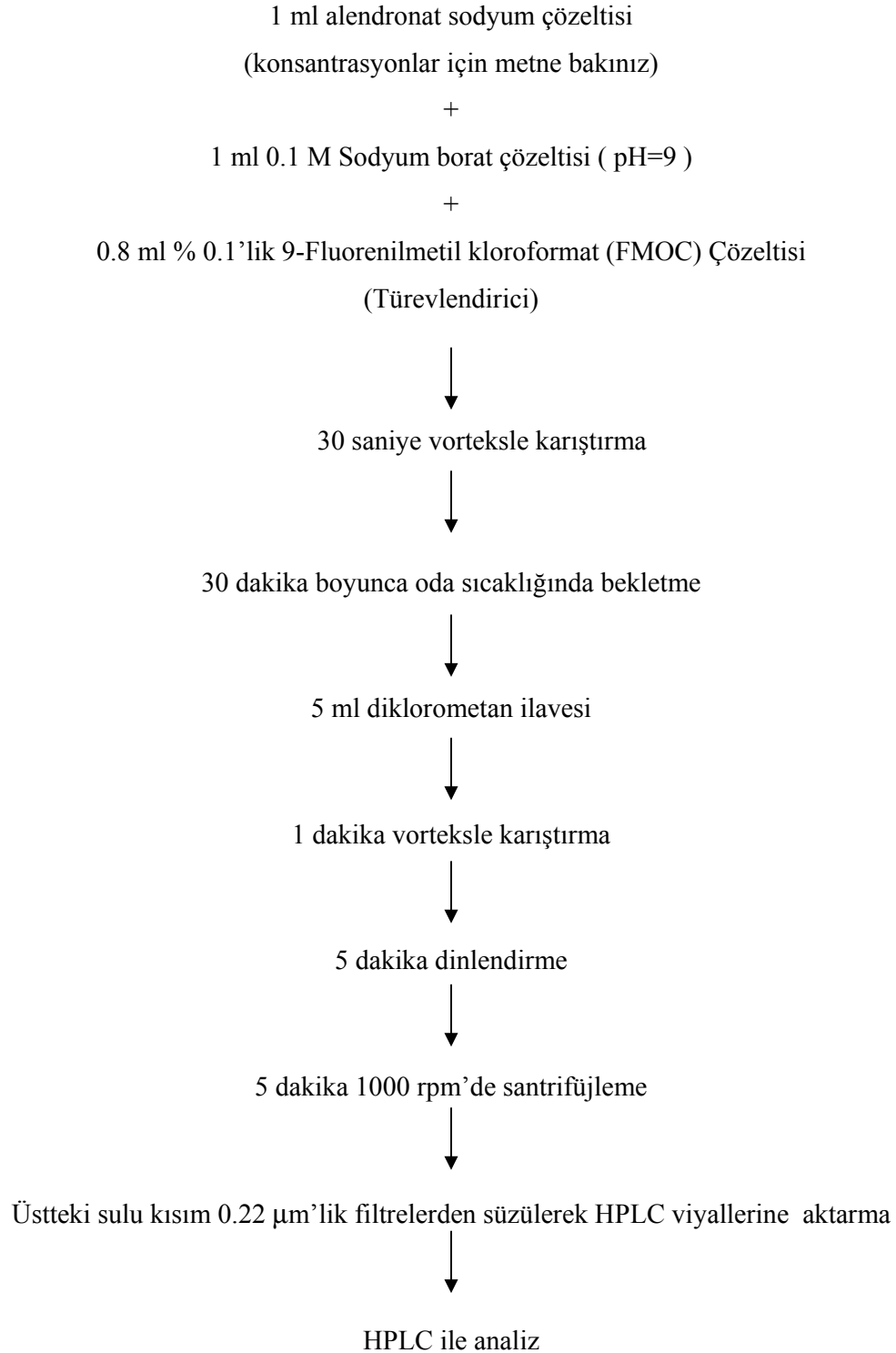
2.2.2.1.3. Doğruluk ve Kesinlik

Bir yöntemin birbirini takip eden ölçümleri arasındaki yakınlığın derecesini ifade eder. Sayısal bir değere sahip değildir. Standart sapma (SS) veya varyasyon katsayısı (VK) değerlendirilir. Kesinlik, normal çalışma koşullarında analitik yöntemin tekrar edilebilirlik (repeatability) veya tekrar elde edilebilirlik (reproducibility) derecesinin de bir ölçüsüdür.

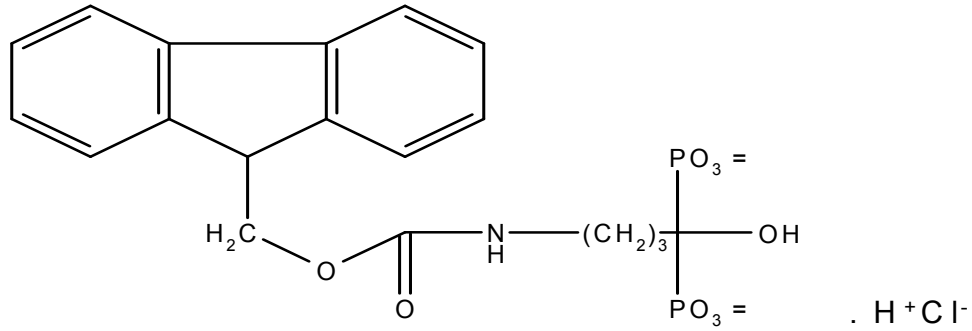
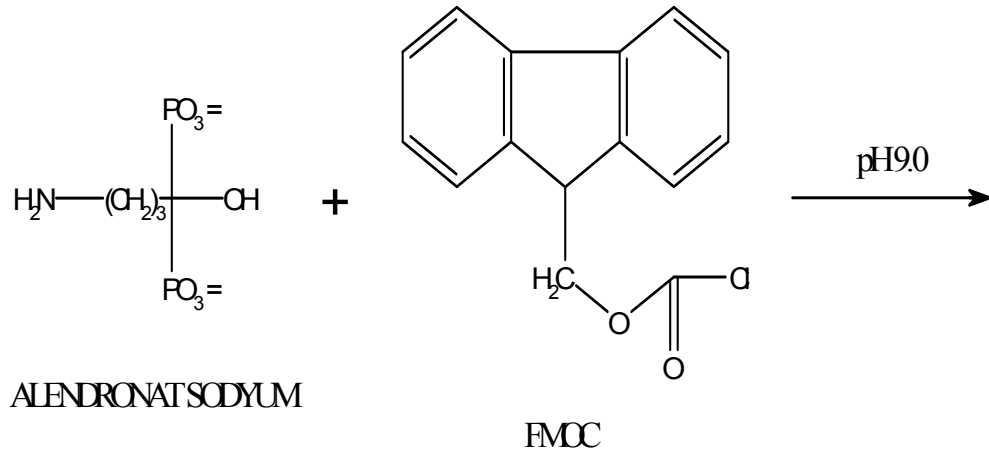
Bir analitik yöntemin kesinliğini göstermek için belli konsantrasyona sahip örnekler sırayla ölçülerek ortalama (\bar{X}), % bağıl hata, VK hesaplanır.

Alendronat sodyumun miktar tayini için kullanılan yöntemin doğruluğunun değerlendirilmesi için % bağıl hata hesaplanmıştır. % Bağıl hata eşitlik 2.1.'de verilen formül ile bulunur.

$$\% \text{ Bağıl Hata} = \frac{\text{konsantrasyon} - \text{tayin edilen konsantrasyon}}{\text{konsantrasyon}} \times 100 \quad (2.1)$$



Şekil 2.1. Alendronat sodyumun HPLC ile miktar tayininde kullanılan analiz şeması



ALENDRONAT SODYUM- FMOC TÜREVİ

Şekil 2.2. Alendronat sodyum ile FMOC arasında oluşan türevlendirme reaksiyonu

Etkin maddenin gün içi ve günler arası keskinliğinin belirlenmesi için varyasyon katsayısı (VK) hesaplanmıştır.

Gün içi keskinlik ve doğruluğun tayini için kalibrasyon eğrisinde bulunan 3 konsantrasyonun (5, 6, 10 µg/mL) her birinden üç adet olacak şekilde çözeltiler hazırlanmış ve türevlendirilerek aynı gün içinde arka arkaya HPLC analizi yapılmıştır.

Günler arası kesinlik ve doğruluğun tayini için kalibrasyon eğrisinde bulunan 3 konsantrasyonun (5, 6, 10 µg/mL) her birinden üç adet olacak şekilde çözeltiler hazırlanmıştır. Çözeltiler her gün yeni hazırlanmış ve üç gün boyunca analizleri yapılmıştır.

Sistemin kesinliğinin belirlenebilmesi için 3 µg/mL konsantrasyonunda alendronat sodyum çözeltisinin arka arkaya altı kez enjeksiyonu yapıp ortalama (X), standart sapma (SS), ve varyasyon katsayısı (VK) değerleri hesaplanmıştır.

2.2.2.1.4. Duyarlılık

a)Miktar Tayini Sınırı (Limit of Quantitation)

Miktar tayini sınırı, yöntemin belirlenen şartlarında analizi yapılan maddenin kabul edilebilir kesinlik ve doğruluk ile tayin edilebildiği en düşük konsantrasyon olarak tanımlanır. Miktar tayini sınırı olarak kalibrasyon doğrusunun en alt noktasında bulunan konsantrasyon seçilmiştir.

b)Saptama Sınırı (Limit of Detection)

Saptama sınırı, analizi yapılan maddenin kalitatif olarak saptanabildiği en düşük konsantrasyondur. Bu değer sinyal :gürültü oranının 3:1 olduğu konsantrasyon ile ifade edilir.

2.2.2.1.5. Özgünlük

Özgünlük, bir analitik yöntemin sadece amaçlanan bileşikleri tayin edebilme yeteneği olup, sayısal değeri yoktur. Hazırlanan tablet formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerin (mikrokristal selüloz , magnezyum stearat, laktoz monohidrat, çapraz bağlı Na-CMC) formülasyonda bulunan konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanmış ve etkin madde ile aynı şartlar altında (tüm türevlendirme işlemlerine tabi tutularak) pik verip vermediklerinin incelenmesi için HPLC kromatogramları alınmıştır.

2.2.3. Alendronat Sodyum Tabletlerinin Formülasyon Çalışmaları

2.2.3.1. Alendronat Sodyum Tabletlerinin Hazırlanması

Önformülasyon çalışmalarında etkin maddenin miktarı sabit tutularak, doğrudan tabletleme DC ajanı olarak laktoz, dağıtıcı olarak Na-CMC, tablete mekanik dayanıklılık vermek için Avicel PH 102 kullanılmıştır. Formülasyonda bulunan kaydırıcı ve dağıtıcı oranlarının tabletlerin dağılma zamanı ve dissolüsyon hızı üzerindeki etkilerini incelemek için referans formülasyon üzerinden hesaplamalar yapılarak farklı oranlarda kaydırıcı ve dağıtıcı içeren altı test formülasyonu geliştirilmiştir. Hazırlanan formülasyonlara ait içerik miktarları ve yüzdeleri tablo 2.2.'de verilmiştir.

Tabletlerin hazırlanması aşamasında her formülasyon için gerekli miktarda alendronat sodyum ve yardımcı maddeler tartılmıştır. Tartılan bu tozlar progresif karıştırma metoduyla homojen olarak karıştırılmışlardır. Bu işlem için önce alendronat üzerine Avicel PH 102 progresif olarak ilave edilmiş ve beş dakika süreyle karıştırıcıda karıştırılmıştır. Bunun üzerine laktoz monohidrat yine progresif olarak ilave edilmiş ve beş dakika süreyle karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. En son olarak kaydırıcı ve dağıtıcı olarak formülasyona dahil olan magnezyum stearat ve çapraz bağlı Na-CMC bu karışıma ilave edilmiş ve beş dakikalık bir karıştırma sonrasında toz karışımı homojen hale getirilmiştir. Son halini alan toz karışımı gerekli toz kontrollerinin yapılmasının ardından 0.8 cm çapında zımba kullanılarak tablet haline getirilmiştir.

Tabletler basılmadan önce piyasa preparatlarından Fosamax tabletin 10 mg dozluk şeklinden bir tabletin sertliği, sertlik ölçüm cihazında (Schleuniger2E) kp cinsinden ölçülmüştür. Hazırlanan tabletlerin sertlikleri, tablet dağılma süresinin tablet sertliğinden etkilenebileceği düşünülerek, ölçülen sertliğe yakın değerde tutulmaya çalışılmıştır. Tablet sertliğinin istenen değerde tutulması, eksantrik tablet makinesinin üst zımbasının ayarlanmasıyla sağlanmıştır.

Tablo 2.2. Referans formülasyonun ve test formülasyonlarının içerdikleri etkin madde ve yardımcı madde miktarları ve yüzdeleriyle yardımcı maddelerin kullanılış amaçları

	Referans (R)		Dağıtıcı-1 (D-1)		Dağıtıcı-2 (D-2)		Dağıtıcı-3 (D-3)		Kaydırıcı-1 (K-1)		Kaydırıcı-2 (K-2)		Kaydırıcı-3 (K-3)		Kullanılış Amacı
	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	mg	%	
Alendronat Sodyum	13	6.5	13	6.5	13	6.5	13	6.5	13	6.5	13.	6.5	13	6.5	Etkin Madde
Mikrokristalin selüloz	57	28.5	57	28.5	57	28.5	57	28.5	57	28.5	57	28.5	57	28.5	Mekanik Direnci Arttırıcı
Laktoz Monohidrat	106	53	126	63	116	58	96	48	108	54	104	52	102	51z	Doldurucu
Magnezyum Stearat	4	2	4	2	4	2	4	2	2	1	6	3	8	4	Kaydırıcı
Ac-Di-Sol	20	10	-	-	10	5	30	15	20	10	20	10	20	10	Dağıtıcı

2.2.4. Alendronat Sodyum Tablet Formülasyonlarında Yapılan Kontroller

2.2.4.1. Akış Hızı ve Yığın Açısı Kontrolü

Hazırlanan formülasyonlara ait nihai toz karışımları tablet haline getirilmeden önce toz karışımlarının tablet basımı işlemi için akışkanlık açısından uygun olup olmadığının tespiti için akış kontrolü yapılmıştır. Bu amaçla 100 g toz karışımı alt ucu kapatılan standart bir huniye yüklenip toz karışımının huni altındaki milimetrik kağıda serbest akışı sağlanmıştır. Tozun akış süresi ve oluşan toz yığının yükseklik ve çap değerleri kaydedilmiştir. Bu test her formülasyon için 3 kez tekrar edilmiştir.

2.2.4.2. Basılabilirlik İndisinin Hesaplanması

Bu amaçla hazırlanan toz karışımlarına ait görünür dansite ve vuruş dansitesi hesaplanmıştır. Bu dansitelerden hareketle de basılabilirlik indisi hesaplanmıştır. Basılabilirlik indisi eşitlik 2.2.'de verilen formül ile hesaplanır.

$$I = [1 - V / V_0] \cdot 100 \quad (2.2)$$

Eşitlikte; V, mezür içerisindeki toz karışımına hacim değişmeyinceye kadar vuruş (100 vuruş) uygulandıktan sonraki hacmini (vuruş hacmi), V₀ ise vuruş uygulanmadan önceki hacmini (görünür hacim) ifade etmektedir.

2.2.4.3. Çap ve Kalınlık Tayini

Her formülasyondan 10 tabletin çap ve kalınlık değerleri ölçülmüş ve değerler ortalama ve standart sapma ile değerlendirilmiştir.

2.2.4.4 Ağırlık Sapması

Bu analiz, hazırlanan tabletlerin 20 tanesi üzerinden yapılmıştır. Hazırlanan tüm formülasyonlardan yirmişer adet tablet alınıp, tüm tabletlerin ağırlıkları ayrı ayrı ölçülmüştür.

2.2.4.5. Tablet Sertliği Tayini

Her seriden 10 tabletin sertliği sertlik ölçüm cihazında (Schleuniger2E) kp cinsinden ölçülmüş; sonuçlar ortalama ve varyasyon katsayıları ile değerlendirilmiştir.

2.2.4.6. Tabletlerin Dağılma Süresinin Tayini

Dağılma, tabletin küçük partiküllere dağılması anlamına gelen fiziksel bir prostestir ve gözlem yolu ile izlenir. Tablet fiziksel bütünlüğü ile ilgilidir (29).

Tabletlerin dağılma testinde dakikada 37 °C sıcaklığında bulunan 1000 mL suya 29 ile 32 defa suya girecek sepet düzeneği kullanılır. 6 sepetin her birinde bir tablet bulunur ve disk kullanılmaz. Bu testte ilaç şeklinin veya etkin maddenin tamamen çözünmesi değil, ilaç şeklinin çözünmeyen kaplama parçaları dışındaki tüm kısımların hiçbir sert çekirdeği olmayan yumuşak bir kütle haline gelmesi gerekmektedir (103).

Hazırlanan bütün formülasyonlar yukarıda belirtilen şekilde teste tabi tutulmuşlardır.

2.2.4.7. Ufalanma-Aşınma Tayini

Tabletlerin ufalanma-aşınma tayini, her seriden 10 tablet kullanılarak, friabilitör cihazında yapılmıştır. Tabletler friabilitörde 25 devir/dakika'da 4 dakika boyunca işleme tabi tutulmuşlardır. Ufalanma-aşınma % olarak hesaplanmıştır.

2.2.5. Tabletlerin Neme Maruz Bırakılması

Tabletlerin dissolüsyonları üzerinde nemin etkisini inceleyebilmek için % 78 bağıl nem içeren bir ortam hazırlanılıp tabletler bu ortamda bir ay boyunca neme maruz bırakılmıştır. Bir ayın sonunda nem ortamından alınan tabletler, neme maruz bırakılmayan tabletlerle aynı dissolüsyon şartları altında dissolüsyon testine tabi tutulmuşlardır.

İstenilen bağıl nem oranları belli tuzların kapalı bir kapta belli sıcaklıkta doymun çözeltileri hazırlanarak sağlanabilmektedir (104).

Kapalı bir desikatör içinde amonyumklorürün 28 °C'de doymun çözeltilisi hazırlanarak %78 bağıl nem içeren bir ortam elde edilmiştir (104).

2.2.6. Etkin Madde Ve Yardımcı Maddelerin Abartılmış Şartlarda Etkileşimlerinin İncelenmesi

Etkin madde ile yardımcı maddeler arasında abartılmış şartlar altında geçimsizlik olup olmadığının tespiti için etkin maddenin, formülasyonda kullanılan bütün yardımcı maddeler ile birebir karışımı hazırlanarak, bu karışımlar bölüm 2.2.5.'de anlatıldığı üzere hazırlanan % 78 bağıl nem içeren ortamda 24 saat boyunca bekletilmiştir. Neme maruz kalmayan yardımcı maddeler (yalnız olarak) ile etkin maddenin ve neme maruz kalan etkin madde-yardımcı madde karışımlarının (etkin madde ile yardımcı maddeler arasındaki birebir karışımlar) FT-IR spektrumları çekildi.

Bu işlem için spektrumu çekilecek olan madde ya da madde karışımı potasyum bromür ile homojen olarak karıştırılarak bu karışımlardan yüksek basınç altında diskler oluşturulmuştur. Bu disklerin FT-IR spektrumları 500-4000 cm^{-1} , dalga boyu aralığında çekilmiştir.

2.2.7. Dissolüsyon Deneyleri

Hazırlanan formülasyonlar ve alendronat sodyumun piyasa preparatlarından orjinal preparat olan Fosamax'ın 3 farklı serisi ile jenerik olan Osteomax ve Osalen'in 3 farklı serileri aynı dissolüsyon şartları altında dissolüsyon testine tabi tutulmuşlardır. Elde edilen dissolüsyon sonuçları kullanılarak, hazırlanan formülasyonlar ile nemde bekletilen formülasyonlar arasında, referans formülasyon ile dağıtıcının ve kaydırıcının dissolüsyon üzerindeki etkisinin incelenmesi için hazırlanan test formülasyonları arasında ve orijinal ürün ile her bir jenerik ürünün üç farklı serilileri arasında ve jenerik ile orijinal ürünler arasında f_1 farklılık ve f_2 benzerlik testleri hesaplanmıştır.

Piyasa preparatları arasında karşılaştırma yapmak için f_2 benzerlik testinin kullanılması ile ilgili çalışmalar literatürde kayıtlıdır (114). Bu hesaplamaları yapmak için eşitlik 2.3. ve 2.4'de verilmiş olan formüller kullanılmıştır.

$$f_2 = 50 \log \left[\left(1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n W_t (R_t - T_t)^2 \right)^{-0.5} \times 100 \right] \quad (2.3)$$

$$f_1 (\%) = \left(\frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right) \times 100 \quad (2.4)$$

Dissolüsyon deneyi USP 23 "Palet Yöntemin"ne göre yapılmıştır. Çözünme ortamı olarak 900 mL pH 7.0'a ayarlanmış 0.1 M sodyum sitrat çözeltisi kullanılmıştır. Karıştırma hızı olarak 50 rpm seçilmiştir.

Ortam sıcaklığı 37 °C'ye ayarlanmıştır. Deney başlatıldıktan sonra 5, 10, 15, 20 ve 30. dakikalarda 5 mL örnek alınmış ve yerine tekrar 5'er mL çözünme ortamı eklenmiştir. Alınan numuneler bölüm 2.2.2.1.2'de anlatıldığı şekilde türevlendirme

reaksiyonunun ardından HPLC ile analizi yapılmıştır. Yapılan analizlerde bulunan pik alanları daha önceden elde edilen kalibrasyon denkleminde yerine konularak zamana karşı % çözünen miktarlar hesaplanmıştır. Kullanılan dissolüsyon yöntemiyle ilgili koşullar tablo 2.3.'de verilmiştir.

Çözünme ortamı olarak 0.1 M sodyum sitrat çözeltisi kullanılması alendronatın HPLC ile miktar tayini için seçilen yöntemden kaynaklanmaktadır (97). Alendronat sodyumun analizinin doğru olarak yapılabilmesi için ortamda sitrat iyonunun bulunması gerekmektedir. Aksi takdirde alendronat çözeltide bulunan metallere metal kompleksi oluşturmakta, türevlendirici madde ile reaksiyona girebilmesi için gerekli olan serbest durumda bulunamamaktadır. Bunun sonucunda çözeltide bulunan alendronatın bütünü türevlendirilememekte ve doğru bir analiz yapılamamaktadır. Ortamda sitrat iyonunun varlığında metaller sitrat ile kompleks oluşturmakta, böylece alendronatın tamamı türevlendirilmekte ve doğru bir miktar tayini mümkün olabilmektedir.

Tablo 2.3. Gerçekleştirilen dissolüsyon testlerinde kullanılan yöntemin koşulları

Dissolüsyon Ortamı	0.1 M Sodyum Sitrat Çözeltisi
Dissolüsyon Ortamının Hacmi	900 mL
Karıştırma Hızı	50 rpm
Örnek Alınan Dakikalar	5., 10., 15., 20. Ve 30. Dakikalar
Kullanılan Dissolüsyon Cihazı	USP II nolu aparat. Palet yöntemi
Ortam Sıcaklığı	37 °C
Ortam pH'sı	7.0

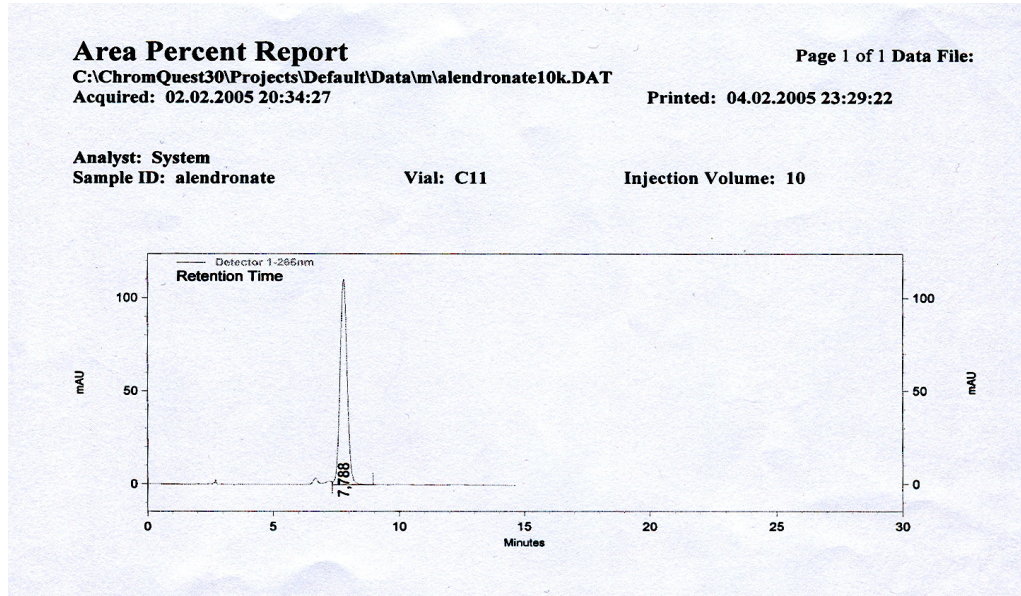
3. BULGULAR

3.1. Alendronat Sodyuma Ait Fizikokimyasal Özelliklerin İncelenmesi

Alendronat sodyumun FT-IR spektrumu bölüm 2.2.1.1.'de anlatıldığı şekilde çekilmiştir. Maddenin spektrumu şekil 3.2.'de verilmiştir.

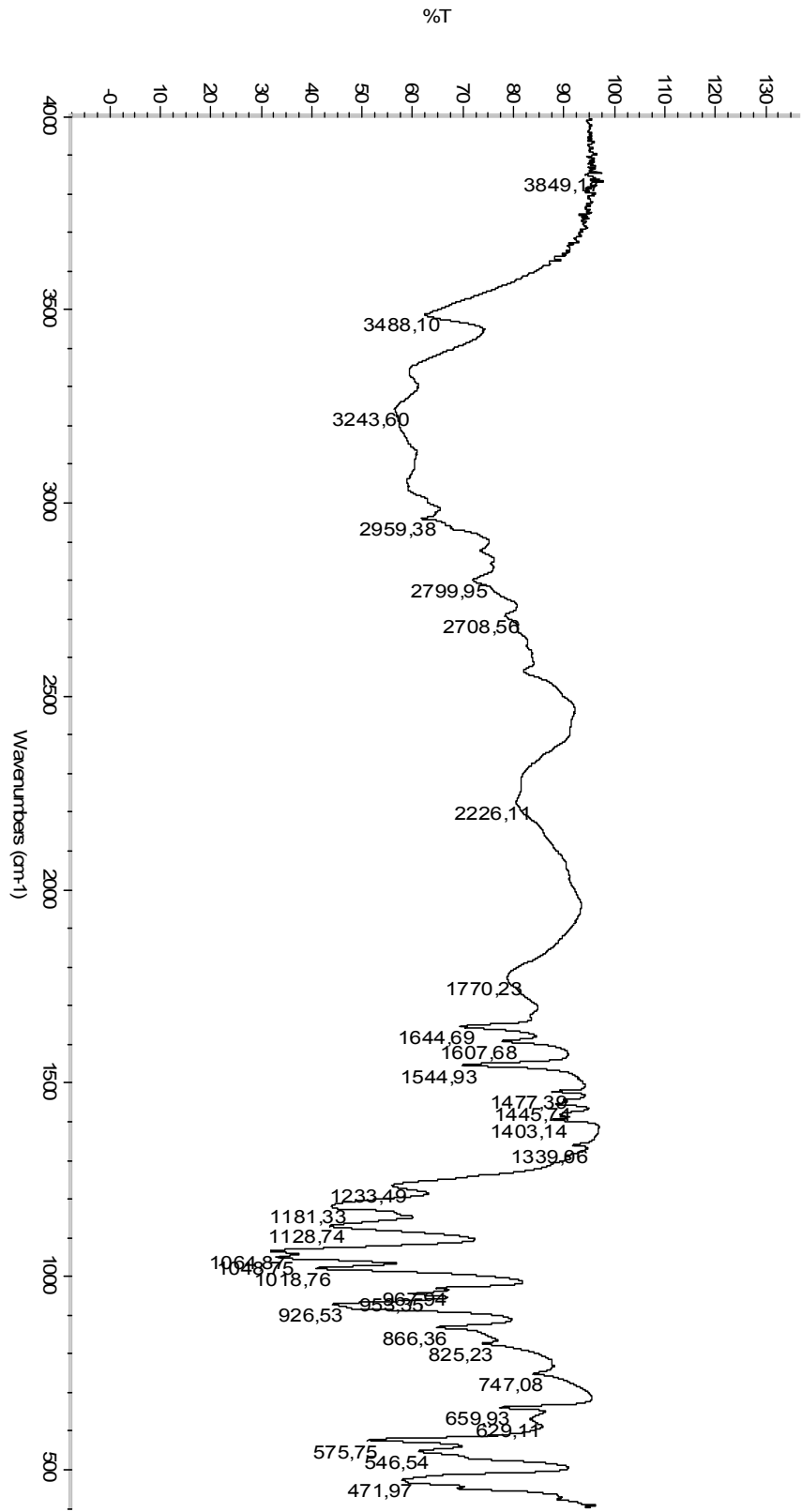
3.2. Alendronat Sodyumun Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Miktar Tayini

HPLC ile alendronat sodyumun miktar tayini bölüm 2.2.2'de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Madde 7.7'nci dakikada pik vermiştir. Analiz sonucunda alendronat sodyumdan elde edilen pik şekil 3.1.'de verilmiştir.



Şekil 3.1. Alendronat sodyuma ait HPLC kromatogramı. **Enjeksiyon Hacmi:** 10 µl, **Akış hızı:** 1 mL/dk, **Sıcaklık:** 35 °C, **Mobil faz:** (0.05 M Sodyum Sitrata ve 0.05 M Sodyum Fosfat tamponu(pH:8) : Metanol : Asetonitril,75:5:20), **Kolon:** Hamilton-ABD, PRP-1, Uzunluk:25cm, İç çapı: 4.1 mm, Partikül iriliği: 10 µm, **Dalga boyu:** 266 nm, **Dedektör:** DAD dedektör

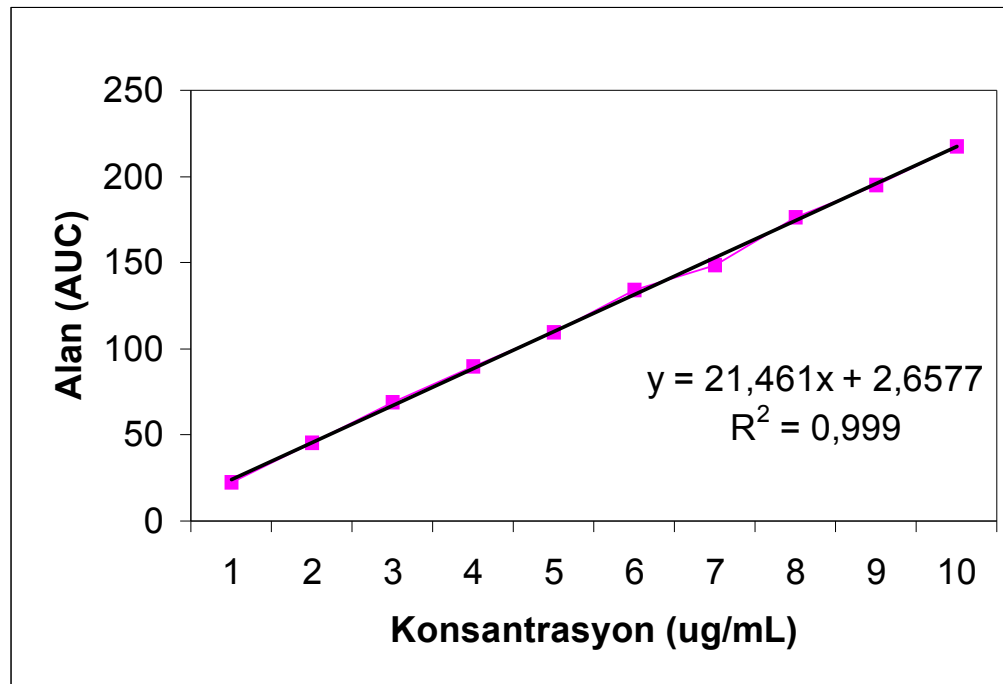
Şekil 3.2. Alendronat sodyuma ait FT-IR spektrumu



3.2.1. Analitik Yöntem Validasyon Bulguları

3.2.1.1 Kalibrasyon Doğrusu

Bölüm 2.2.2.1.2’de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Bulunan pik alanlarının en küçük kareler yöntemi kullanılarak hesaplanan regresyon denklemleri bulunmuş ve bu denklemlerin R^2 ’leri hesaplanmıştır. Söz konusu konsantrasyon aralığında hesaplanan regresyon denklemlerinin doğrusallıkları hesaplanmıştır. Tablo 3.1.’de eğim ve intersepte ait değerler, tablo 3.2.’de ise alendronat sodyumun HPLC ile analizinde lineer regresyon değerleri gösterilmektedir. Kalibrasyon denklemi ve eğrisi şekil 3.3.’de gösterilmiştir.



Şekil 3.3. Alendronat sodyumun kalibrasyon doğrusu ve denklemi

Tablo 3.1. Alendronat sodyumun kalibrasyon eğrisine ait değerler

Parametre	n	Ortalama	S.Hata	VK (%)
Eğim	6	21.461	0.12	1.42
İntersept	6	2.66	0.05	4.78
R ²	6	0.999	0.64x10 ⁻³	0.64x10 ⁻²

Tablo 3.2. Alendronat sodyumun HPLC ile miktar tayininde lineer regresyon değerleri (n=6)

PARAMETRE	SONUÇ
Konsantrasyon Aralığı	1 µg/mL – 10 µg/mL
Eğim	21.461±0.12
İntersept	2.66±0.05
Tanımlayıcılık Katsayısı (R ²)	0.999±0.64x10 ⁻³

3.2.1.2. Doğruluk ve Kesinlik

Kullanılan miktar tayini yönteminin doğruluğunun değerlendirilmesi için % bağlı hata hesaplanmıştır. % Bağlı hata bölüm 2.2.2.1.3’de verilen formülle bulunur.

Gün içi ve günler arası kesinliğin belirlenmesi için varyasyon katsayısı (VK) hesaplanmıştır.

Gün içi kesinlik ve doğruluğun tayini, bölüm 2.2.2.1.3’de anlatıldığı üzere kalibrasyon eğrisinde bulunan 3 konsantrasyonun (5, 6, 10 µg/mL) her birisinden üç adet olacak şekilde çözeltilerin hazırlanması ve türevlendirilerek aynı gün içinde arka arkaya HPLC analizlerinin yapılması ile elde edilen veriler üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Günler arası kesinlik ve doğruluğun tayini için ise bölüm 2.2.2.1.3’de anlatıldığı gibi kalibrasyon eğrisinde bulunan 3 konsantrasyonun (5, 6, 10 µg/mL)

her birinden üç adet olacak şekilde çözeltiler hazırlanmıştır. Çözeltiler her gün yeni hazırlanmış ve üç gün boyunca analizleri yapılmıştır.

Sistemin kesinliğinin belirlenebilmesi için 3 µg/mL konsantrasyonunda alendronat sodyum çözeltisinin arka arkaya altı kez enjeksiyonu yapıp ortalama (X), standart sapma (SS), ve varyasyon katsayısı (VK) değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar tablo 3.1. ve tablo 3.2.'de verilmiştir.

Tablo 3.3. Alendronat sodyumun miktar tayininde kullanılan yöntemin gün içi ve günler arası kesinlik değerleri

	Kons. (µg/mL)	Hesaplanan Kons. (µg/mL)	Doğruluk % Bağıl Hata	Kesinlik VK (%)
Gün İçi (n=3)	5	4.894	2.12	1.798
	6	6.118	-1.97	1.459
	10	9.87	1.3	1.621
	Kons. (µg/mL)	Hesaplanan Kons. (µg/mL)	Doğruluk % Bağıl Hata	Kesinlik VK (%)
Günler Arası (n=3)	5	4.86	2.8	1.330
	6	6.107	-1.78	0.768
	10	9.97	0.3	1.60

Tablo 3.4. Sistemin kesinlik değerleri

Konsantrasyon	N	X	SS	VK (%)
3 (µg/mL)	6	3.11	0.025	0.819

3.2.1.3. Duyarlılık

a) Miktar Tayini Sınırı (Limit of Quantitation)

Alendronat sodyum için miktar tayini sınırı olarak kalibrasyon doğrusunun en alt noktasında bulunan konsantrasyon olan 1µg/mL saptanmıştır.

b) Saptama Sınırı (Limit of Detection)

Saptama sınırı, analizi yapılan maddenin kalitatif olarak saptanabildiği (miktar olarak belirtilebildiği değil) en düşük konsantrasyondur. Bu değer sinyal :gürültü oranının 3:1 olduğu konsantrasyon ile ifade edilir. Alendronat sodyum bu değer 0.5 µg/mL olarak bulunmuştur.

3.2.1.4. Özgünlük

Bölüm 2.2.3.1.'de anlatıldığı gibi hazırlanan tablet formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerin (Avicel PH 102 , magnezyum stearat, laktoz monohidrat, çapraz bağlı Na-CMC) formülasyonda bulunan konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanmış ve etkin madde ile aynı şartlar altında (tüm türevlendirme işlemlerine tabi tutularak) pik verip vermediklerinin incelenmesi için HPLC kromatogramları elde edilmiştir. Yardımcı maddelerden hiç birinin etkin maddenin alıkonma zamanında pik vermedikleri görülmüştür.

3.3. Alendronat Sodyum Tabletlerinin Formülasyon Çalışmaları

3.3.1. Alendronat Sodyum Tabletlerinin Hazırlanması

Alendronat sodyum içeren konvansiyonel tabletler bölüm 2.2.3.1.'de belirtildiği şekilde hazırlanmıştır.

3.3.2 Alendronat Sodyum Tablet Formülasyonlarında Yapılan Kontroller

3.3.2.1. Akış Hızı ve Yığın Açısı Kontrolü

Hazırlanan formülasyonlara ait nihai toz karışımları tablet haline getirilmeden önce toz karışımlarının tablet basımı işlemi için akışkanlık açısından uygun olup olmadığının tespiti için bölüm 2.2.4.1.'de anlatıldığı şekilde karışımlar üzerinde akış hızı ve yığın açısı kontrolleri yapılmıştır. Toz karışımlarının tümünün

akış süresi 3 saniyenin altında bulunmuştur. Akış hızı ve yığın açısı kontrolünden elde edilen sonuçlar tablo 3.3.'de verilmiştir.

Tablo 3.5. Akış hızı ve yığın açısı değerleri

Formülasyon	Akış Süresi (saniye) (n=3)	Yığın Açısı (n=3)
R	2.36	22.24°
D-1	2.32	20.15°
D-2	2.81	19.86°
D-3	2.92	21.27°
K-1	2.74	23.67°
K-2	2.48	20.73°
K-3	2.13	21.42°

3.3.2.2. Basılabilirlik İndisinin Hesaplanması

Basılabilirlik indisi bölüm 2.2.4.2.'de anlatıldığı şekilde hesaplanmıştır. Sonuçlar tablo 3.4.'de verilmiştir.

Tablo 3.6. Formülasyonların basılabilirlik indisleri

Formülasyon	Basılabilirlik İndisi (%)
R	13.58
D-1	14.96
D-2	12.24
D-3	16.76
K-1	15.37
K-2	17.76
K-3	16.24

3.3.2.3. ap ve Kalınlık Tayini

Tabletlerin ap-kalınlık tayini bölüm 2.2.4.3’de anlatıldığı Şekilde yapılmış ve sonuçların ortalamaları alınarak tablo 3.5.’de gösterilmiştir.

Tablo 3.7. Tabletlerin ap-kalınlık sonuçları

Formülasyon (n=10)	ap ve Kalınlık Ortalama	
	ap (mm)	Kalınlık (mm)
R	8.05±0.025	3.97±0.060
D-1	8.02±0.028	3.95±0.061
D-2	8.03±0.024	3.96±0.049
D-3	8.01±0.026	3.99±0.059
K-1	8.02±0.030	3.98±0.059
K-2	8.04±0.027	3.96±0.062
K-3	8.03±0.028	3.99±0.059

3.3.2.4. Ağırlık Sapması

Tabletlerin ağırlık sapması tayini bölüm 2.2.4.4’de anlatıldığı Şekilde yapılmış ve sonuçların ortalamaları alınarak tablo 3.6.’de gösterilmiştir.

Tablo 3.8. Hazırlanan tabletlerin ağırlık sapması sonuçları

Formülasyon(n=20)	Ağırlık Ortalama (mg)
R	203.21±3.22
D-1	202.74±5.17
D-2	205.10±4.57
D-3	204.05±3.87
K-1	206.47±2.50
K-2	202.66±1.83
K-3	204.58±2.85

3.3.2.5. Tablet Sertliği Tayini

Tabletlerin sertlik tayini bölüm 2.2.4.5’de anlatıldığı şekilde yapılmış ve sonuçların ortalamaları alınarak tablo 3.7.’de gösterilmiştir.

Tablo 3.9. Hazırlanan tabletlerin sertlik tayini sonuçları

Formülasyon (n=10)	Sertlik Ortalama (kp)
R	11.76±0.42
D-1	11.63±1.51
D-2	10.86±0.69
D-3	10.20±1.11
K-1	10.59±0.79
K-2	11.24±1.15
K-3	11.89±1.04

3.3.2.6. Tabletlerin Dağılma Süresinin Tayini

Tabletlerin dağılma sürelerinin tayini bölüm 2.2.4.6’da anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Bütün tabletler 3 dakikadan daha kısa bir sürede dağılmıştır. Sonuçlar tablo 3.8.’de verilmiştir.

Tablo 3.10. Tabletlerin dağılma süreleri

Formülasyon (n=6)	Dağılma Süresi Ortalama (saniye)
R	107.33±8.56
D-1	35.83±5.6
D-2	81.33±8.91
D-3	167.60±15.03
K-1	107.66±4.28
K-2	149.20±19.37
K-3	169±5.43

3.3.2.7. Ufalanma-Aşınma Tayini

Tabletlerin % ufalanma-aşınma tayini bölüm 2.2.4.7’de anlatıldığı şekilde yapılmış ve sonuçlar tablo3.9.’da gösterilmiştir

Tablo 3.11. Hazırlanan tabletlerin % ufalanma-aşınma değerleri

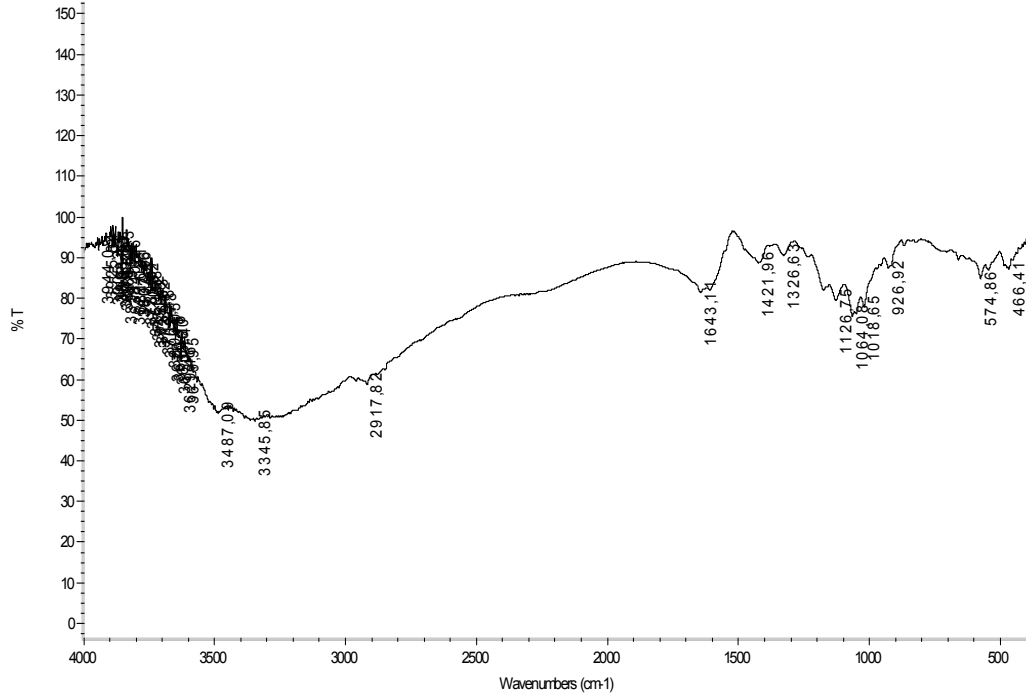
Formülasyon (n=10)	R	D-1	D-2	D-3	K-1	K-2	K-3
%Ufalanma-Aşınma	0.9	0.22	0.14	0.08	0.07	0.18	0.16

3.4. Tabletlerin Neme Maruz Bırakılması

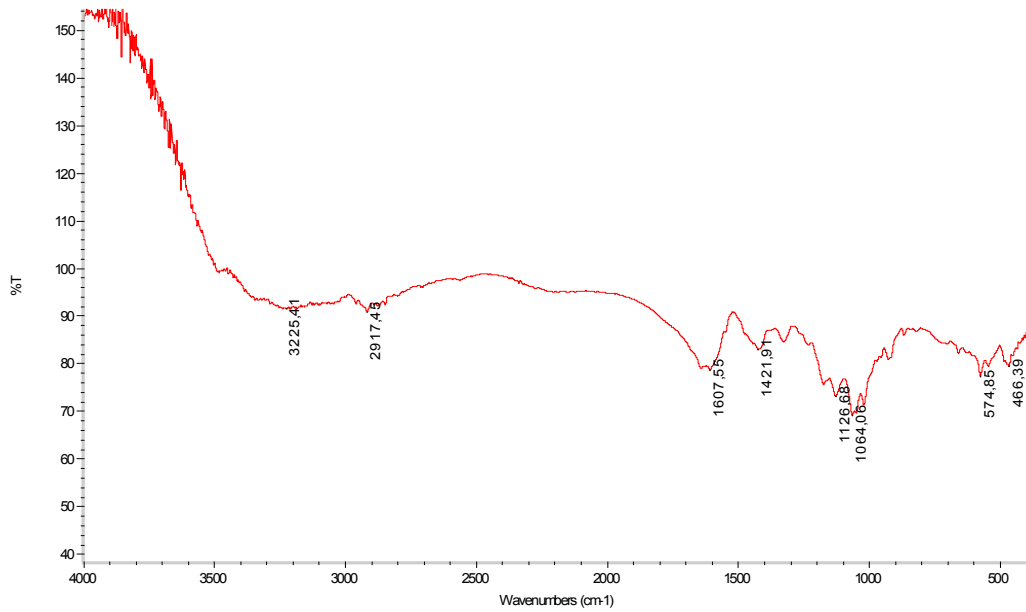
Tabletlerin dissolüsyonları üzerinde nemin etkisini inceleyebilmek için bölüm 2.2.5’de anlatıldığı şekilde, hazırlanan tabletler, % 78 bağıl nem içeren bir ortamda bir ay süreyle neme maruz bırakılmışlar ve bir ayın sonunda nem ortamından çıkarılarak dissolüsyon testine tabi tutulmuşlardır. Dissolüsyon sonuçları bölüm 3.6.’da şekil 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19 ve 3.20.’de nem ortamında bekletilmeyen formülasyonların dissolüsyon sonuçları ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

3.5 Etkin Madde Ve Yardımcı Maddelerin Abartılmış Şartlarda Etkileşimlerinin İncelenmesi

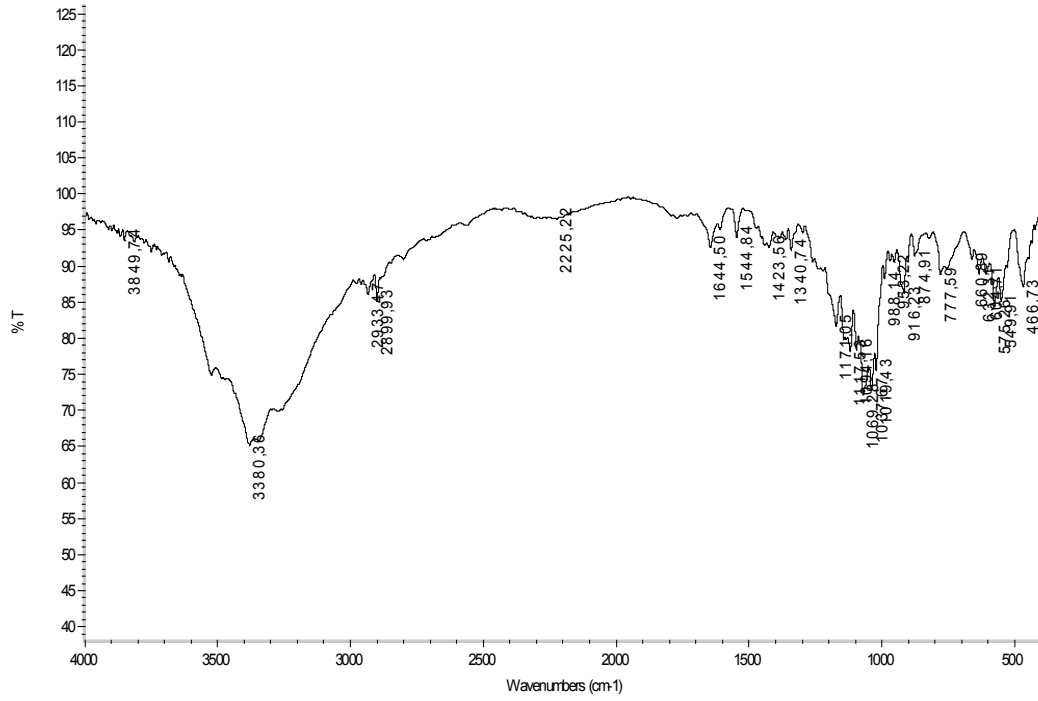
Etkin madde ile yardımcı maddeler arasında abartılmış şartlar altında geçimsizlik olup olmadığının tespiti için bölüm 2.2.6’de anlatıldığı şekilde hazırlanan toz karışımları ve tozların FT-IR spektrumları çekilmiştir. Sonuçlar şekil 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10 ve 3.11’de verilmiştir.



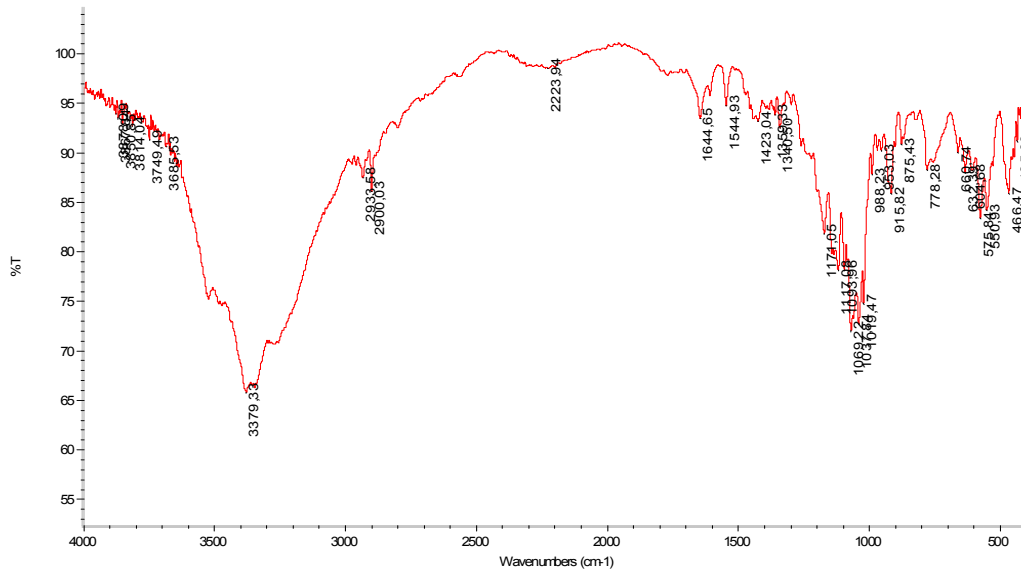
Şekil 3.4. Çapraz bağlı Na-CMC ile etkin madde karışımının FT-IR spektrumu



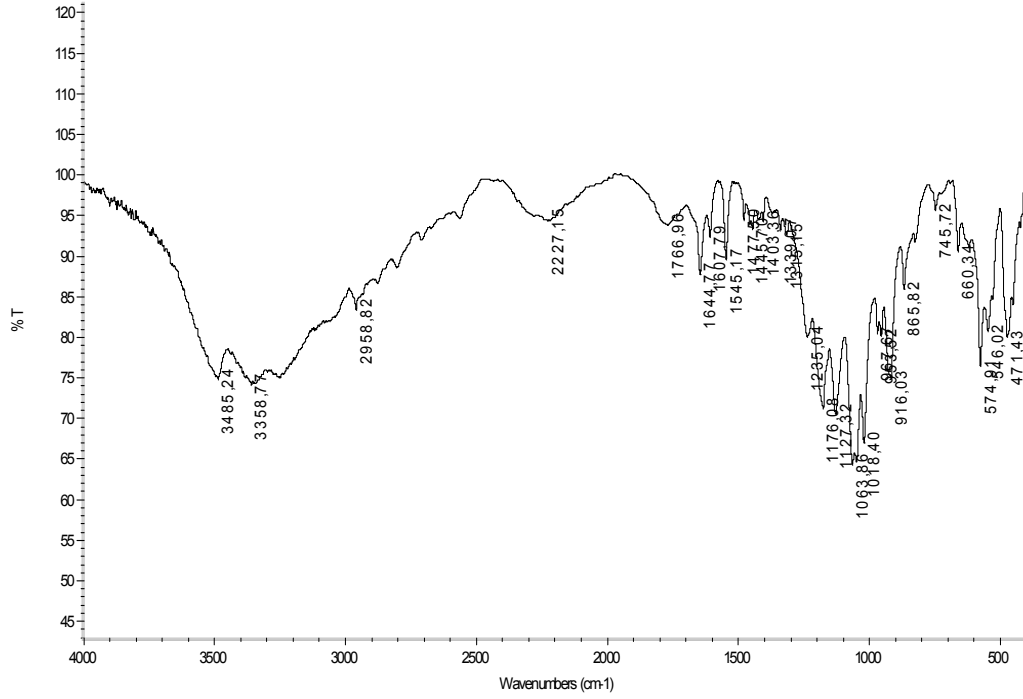
Şekil 3.5. 24 saat süreyle % 78 neme tabi tutulan çapraz bağlı Na-CMC ile etkin madde karışımının FT-IR spektrumu



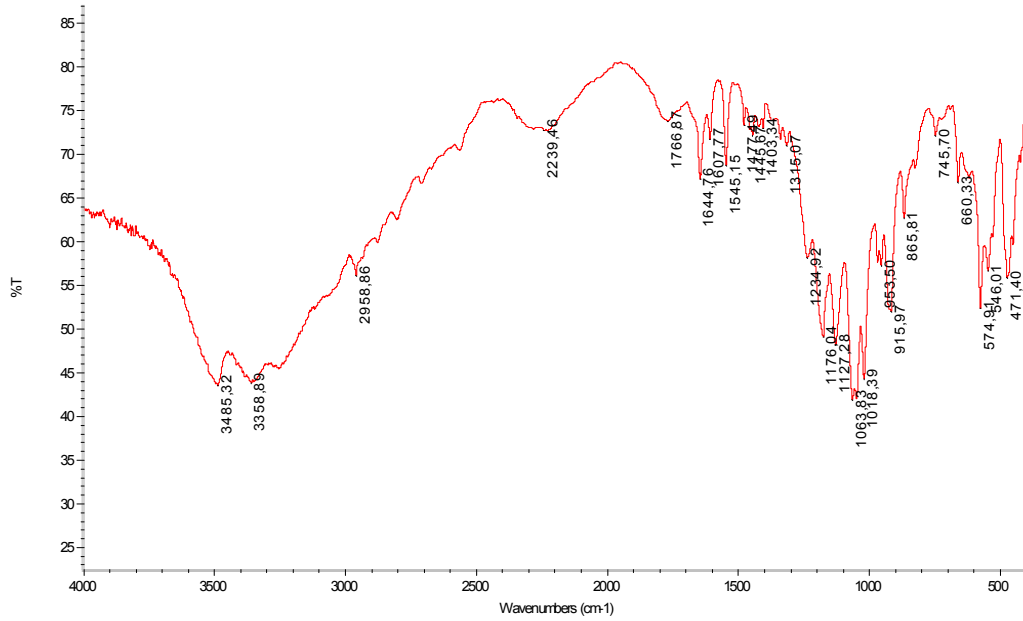
Şekil 3.6. Laktoz-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu



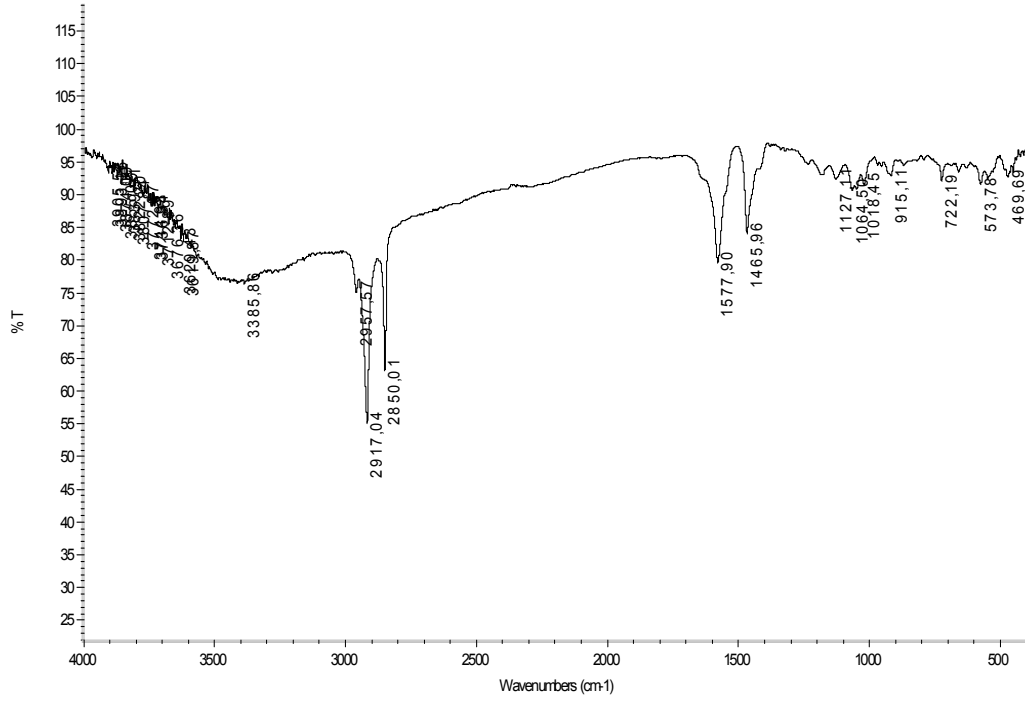
Şekil 3.7. 24 saat süreyle % 78 neme tabi tutulan laktoz-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu



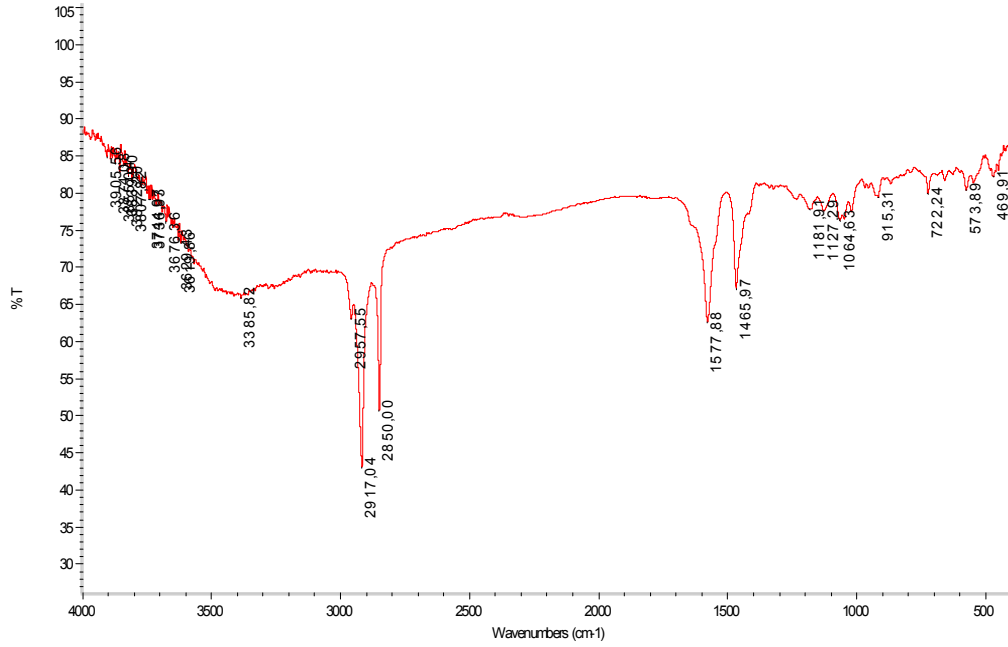
Şekil 3.8. Avicel PH 102-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu



Şekil 3.9. 24 saat süreyle % 78 neme tabi tutulan Avicel PH 102-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu



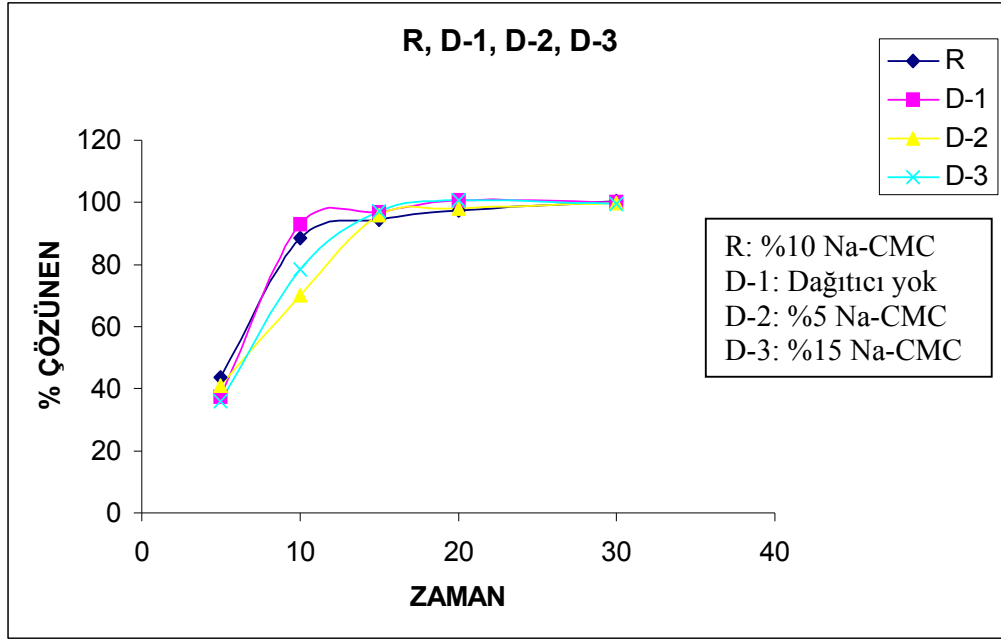
Şekil 3.10. Magnezyum stearat-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu



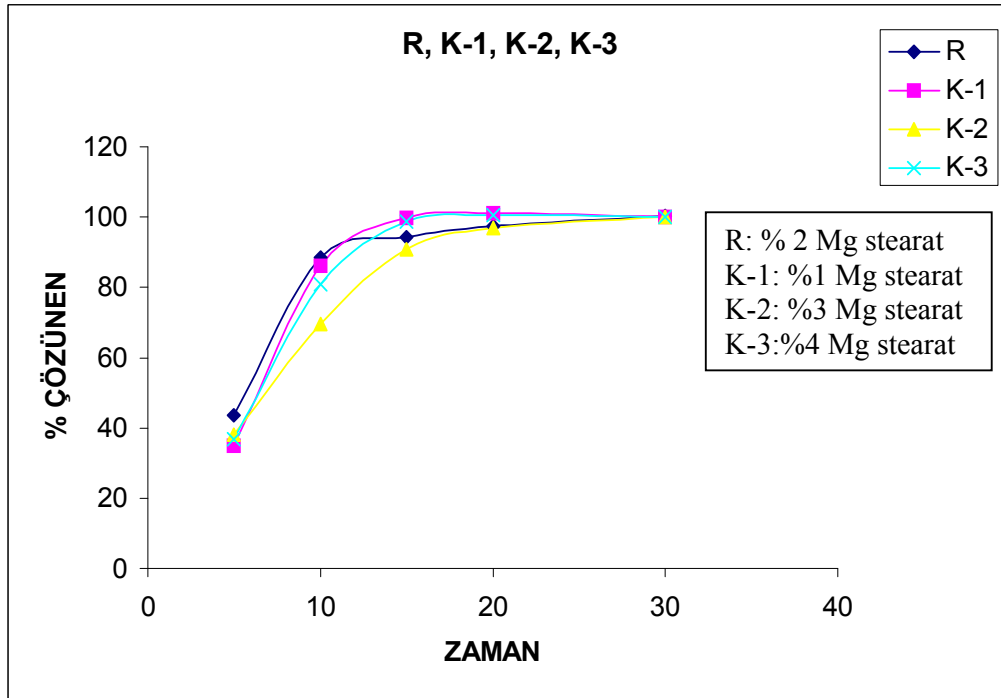
Şekil 3.11. 24 saat süreyle % 78 neme tabi tutulan magnezyum stearat-etkin madde karışımının FT-IR spektrumu

3.6 Dissolüsyon Deneyleri

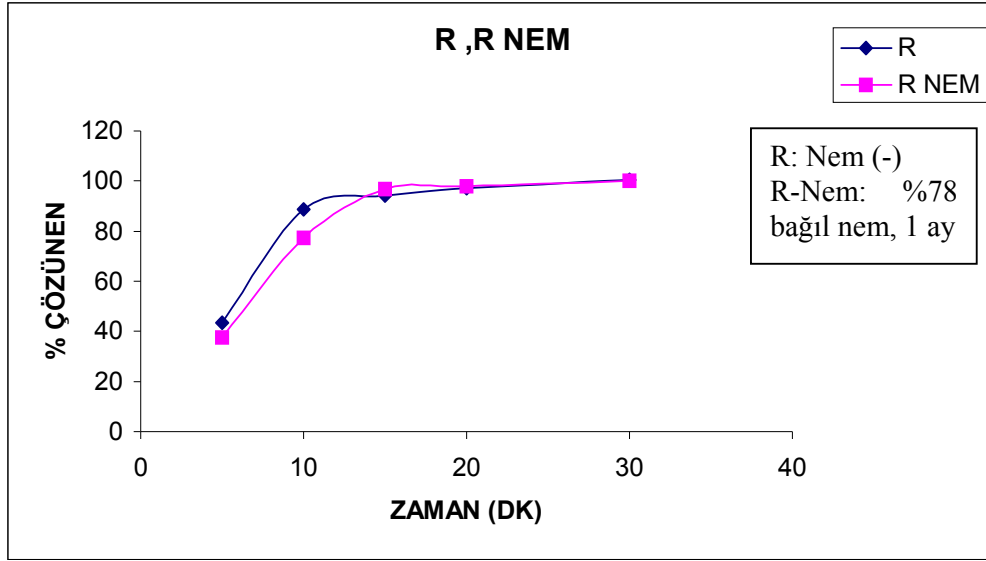
Hazırlanan referans formülasyon, test formülasyonları ve piyasa preparatlarından üç farklı ürünün (Fosamax, Osalen, Osteomax) üç farklı serilerinin dissolüsyon testleri bölüm 2.2.7'de anlatıldığı şekilde gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar şekil 3.12, 3.13, 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 3.21, 3.22, 3.23 ve 3.24'de verilmiştir.



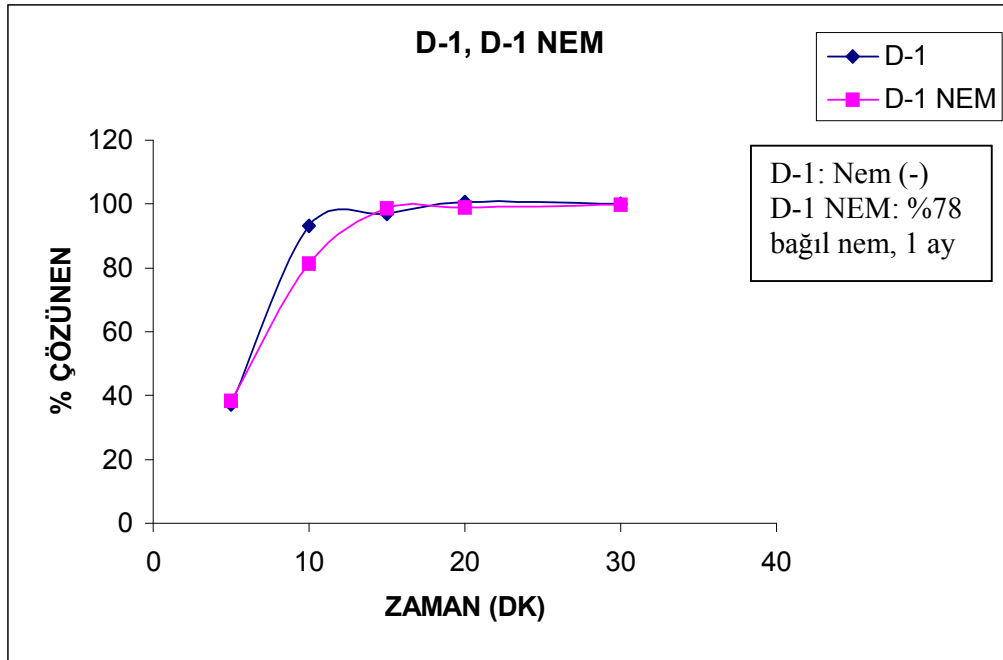
Şekil 3.12. Üç farklı dağıtıcı oranının dissolüsyon profili üzerine etkisi



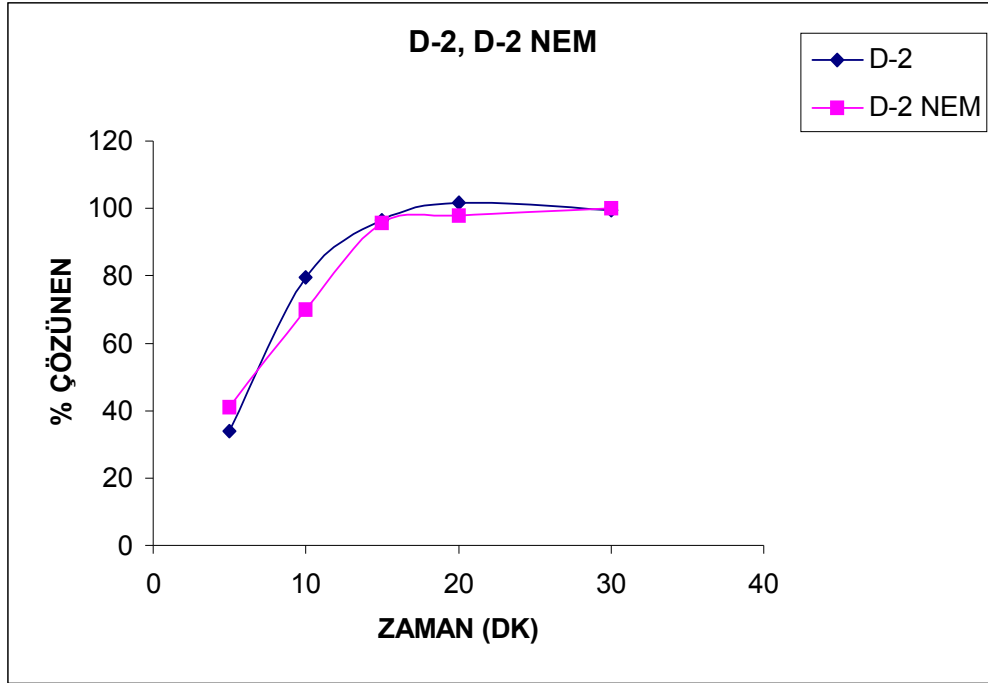
Şekil 3.13. Üç farklı kaydırıcı oranının dissolüsyon profili üzerine etkisi



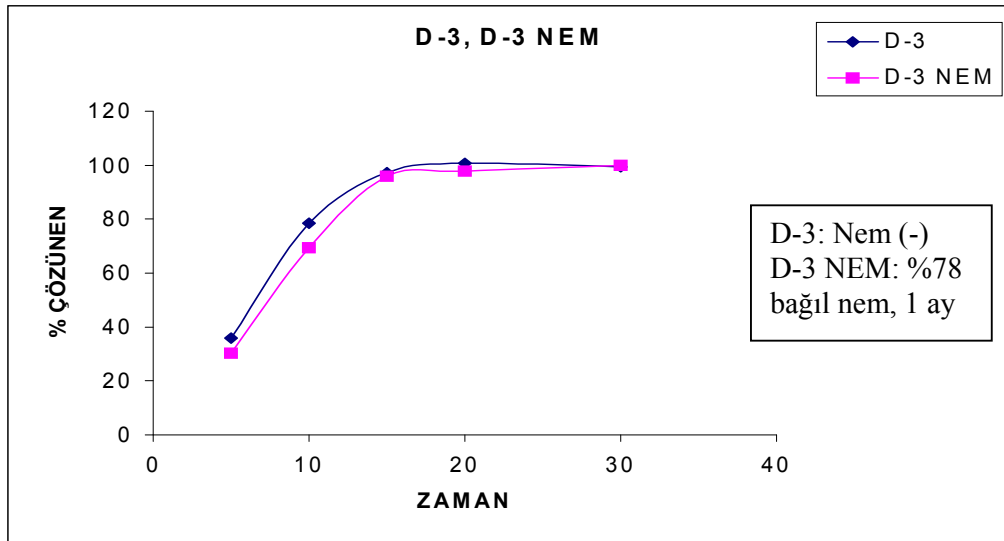
Şekil 3.14. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi



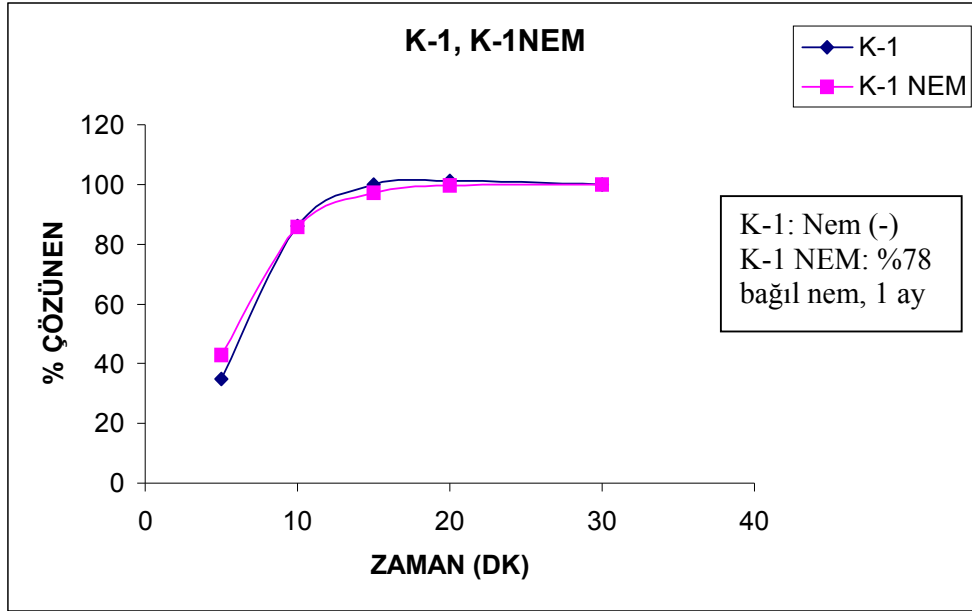
Şekil 3.15. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi



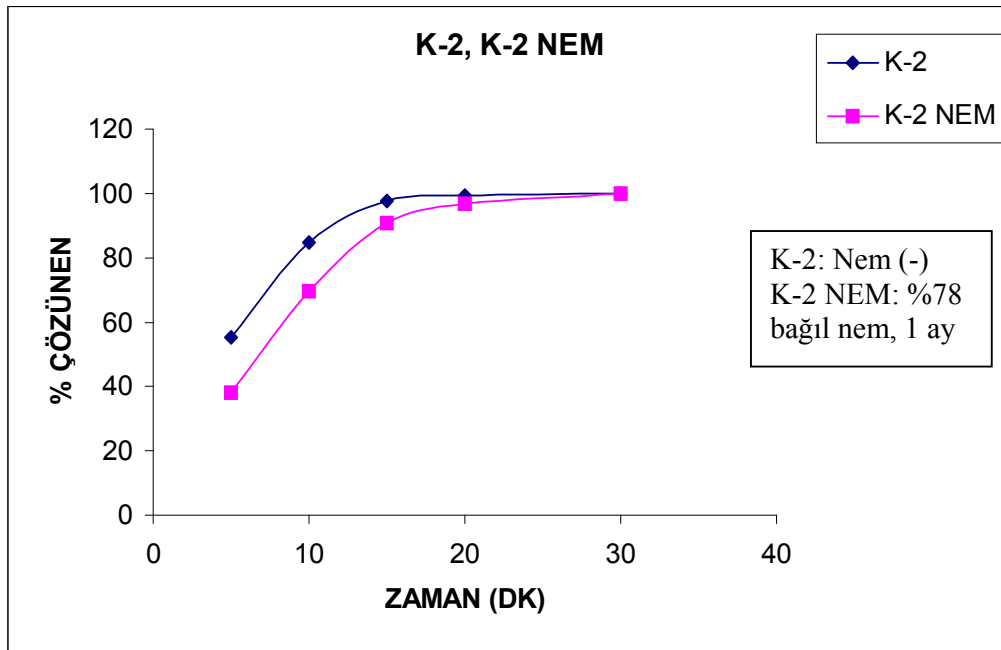
Şekil 3.16. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi



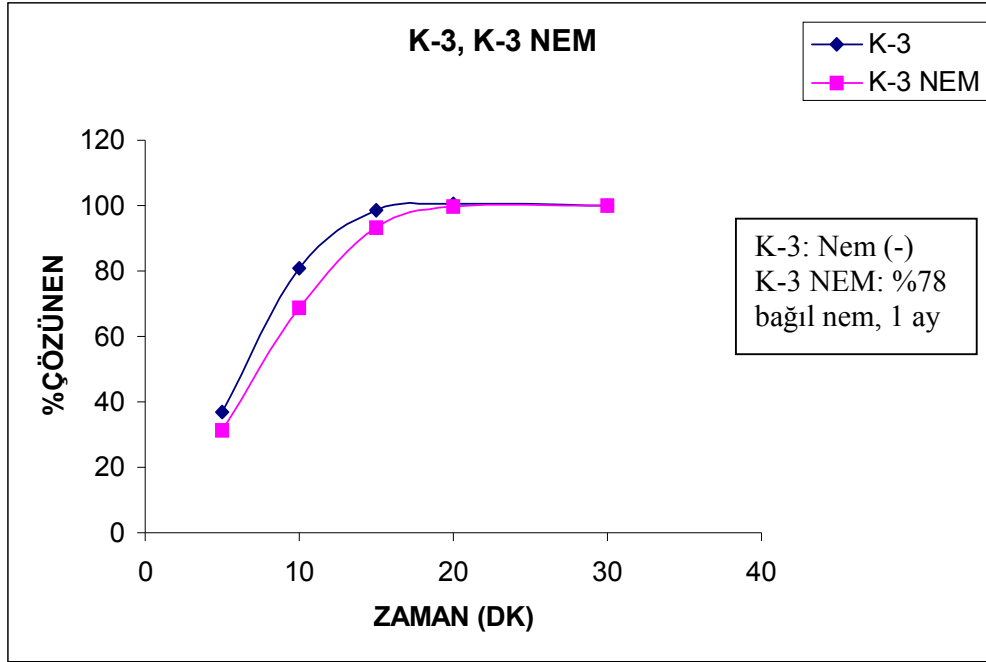
Şekil 3.17. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi



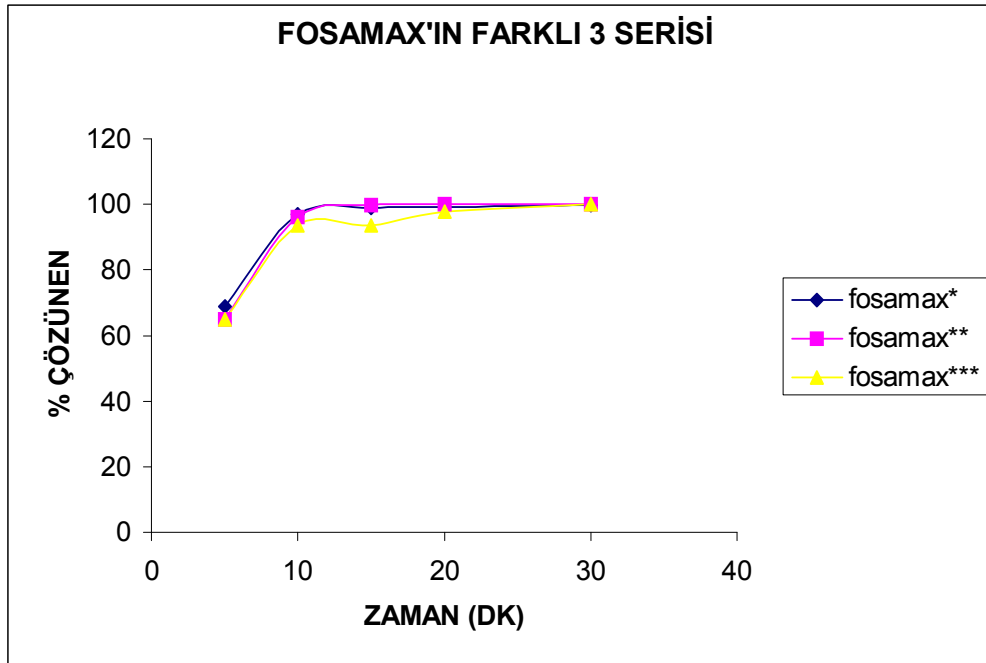
Şekil 3.18. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi



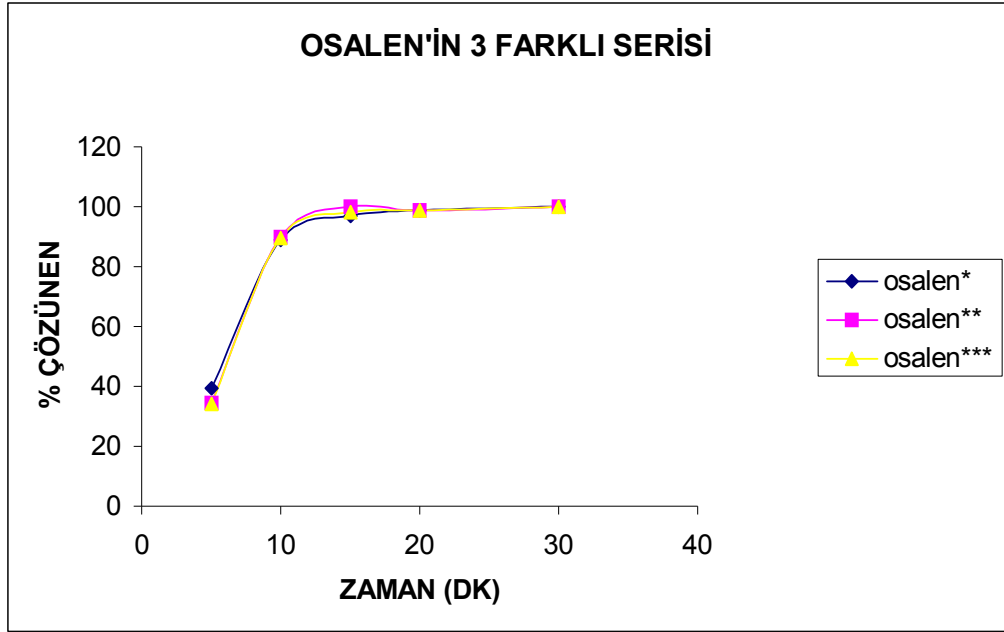
Şekil 3.19. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi



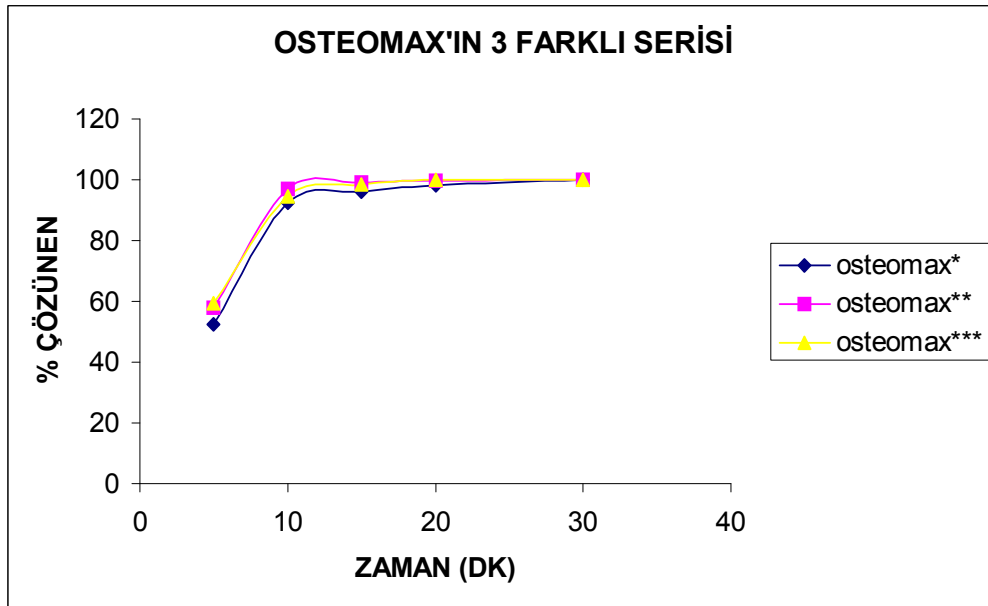
Şekil 3.20. Nemin dissolüsyon profili üzerine etkisi



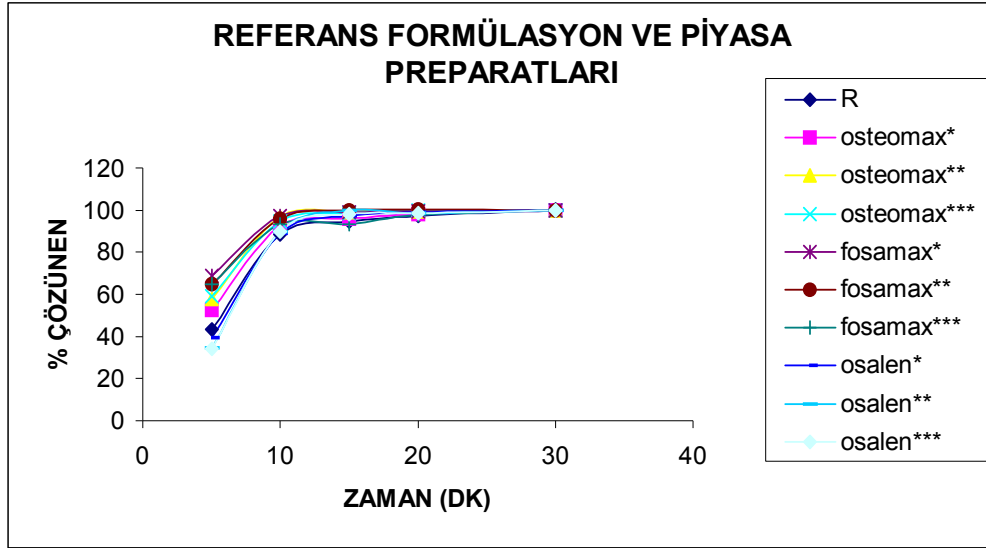
Şekil 3.21. Fosamax'ın 3 farklı serisinin dissolüsyon profili



Şekil 3.22. Osalen'in 3 farklı serisinin dissolüsyon profili



Şekil 3.23. Osteomax'ın 3 farklı serisinin dissolüsyon profili



Şekil 3.24. Orjinal ve jenerik ürünlerin her birisinin üç farklı serisinin ve referans formülasyonunun dissolüsyon sonuçları

Tablo 3.12. Hazırlanan referans formülasyon ile farklı oranlarda dağıtıcı ve kaydırıcı içeren formülasyonlar arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları

	D-1	D-2	D-3	K-1	K-2	K-3
f_1	4.05	5.59	5.92	4.88	6.82	5.30
f_2	69.45	53.56	60.57	64.75	52.10	63.83

Tablo 3.13. Hazırlanan formülasyonlardan neme maruz bırakılan ve bırakılmayanlar arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları

	R	D-1	D-2	D-3	K-1	K-2	K-3
f_1	4.92	3.93	5.23	4.73	2.93	9.55	5.68
f_2	61.48	62.83	62.41	64.61	70.28	48.30	59.57

Tablo 3.14. Fosamax'ın üç farklı serisi arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları

	Fosamax*/Fosamax**	Fosamax */ Fosamax ***	Fosamax**/Fosamax***
f_1	1.55	3.18	73.35
f_2	83.02	72.09	2.47

Tablo 3.15. Osteomax'ın üç farklı serisi arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları

	Osteomax*/Osteomax**	Osteomax*/Osteomax***	Osteomax**/Osteomax***
f_1	3.26	2.98	0.99
f_2	72.05	72.33	90.17

Tablo 3.16 Osalen'in üç farklı serisi arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları

	Osalen*/ Osalen **	Osalen */ Osalen ***	Osalen **/ Osalen ***
f_1	2.07	1.63	0.54
f_2	77.81	79.56	93.88

Tablo 3.17. Referans ile piyasa preparatları arasında hesaplanan f_1 ve f_2 test sonuçları

	Osteo *	Osteo **	Osteo ***	Fosam *	Fosam **	Fosam ***	Osalen *	Osalen **	Osalen ***
f_1	3.71	7.08	6.79	9.68	8.88	6.63	2.12	4.18	3.74
f_2	67.11	55.27	55.14	45.65	48.82	50.28	79.83	65.24	66.57

4. TARTIŞMA

Alendronat sodyum postmenapozal osteoporoz tedavisinde kemik mineral dansitesini arttırarak kemik erimesini engelleyen bifosfonatlar grubuna dahil bir ilaçtır (105). Alendronatın, oral yolla verilmesinin ardından mide-bağırsak kanalından absorpsiyonu çok düşüktür. Alendronatın biyoyararlanımı mide-bağırsak kanalında yiyeceklerle etlileşmesi durumunda daha da azalmaktadır. Sıçanlarda yapılan bir çalışma, mide-bağırsak kanalında yiyecek varlığında biyoyararlanımın 6-7 kat daha azaldığını göstermiştir (117). Bu özelliklerinden dolayı ilacın besinlerle etkileşime girmeden absorbe olduğundan emin olabilmek için, oral yolla alınan bifosfonatlar bir gece açlıktan sonra ve kahvaltıdan en az yarım saat önce alınmalıdır (29).

Vücutta, tablet formülasyonunda bulunan etkin maddenin serbest hale gelebilmesi için tabletin önce dağılması, sonra etkin maddenin çözünmesi gerekmektedir (107). Alendronat içeren tablet formülasyonun dağılma/dissolüsyon prosesinde olabilecek bir gecikme, etkin maddenin besinler ile midede etkileşimine yol açabilecektir. Olası bir besin etkileşimi, ilacın emilimini etkileyebileceğinden, bifosfonat içeren tabletin dağılma ve dissolüsyon karakteristikleri, ilacın biyoyararlanımı ve güvenilirliği için kritik bir öneme sahiptir (29).

Tabletlerin dissolüsyonları üzerinde formülasyon içeriğinin ve saklama koşullarının etkisi vardır (68,108,109). Farklı saklama koşulları, ayrıca etkin madde ile yardımcı maddeler arasında etkileşim oluşmasına neden olabilir (110). Bütün bu bilgilerden hareketle bu çalışmada alendronat sodyum içeren konvansiyonel tabletlerin dağılma ve dissolüsyon özellikleri üzerinde nem ile değişik kaydırıcı ve dağıtıcı miktarlarının etkisinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca farklı üretici firmalara ait alendronat sodyum içeren orijinal ve jenerik ürünlerin her bir ürünün üç farklı serisi, kendi aralarında dissolüsyon profillerinin benzerlikleri yönünden incelenmiştir.

4.1 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar

4.1.1 Etkin Maddenin Fizikokimyasal Özellikleri

Yapılan çalışma sonucunda alendronat sodyumun FT-IR spektrumu literatürde verilen sonuca uygunluk göstermiştir (111). (Şekil 3.1)

4.1.2. Analitik Yöntemin Validasyonu

Doğrusallık tayini için, kalibrasyon doğrusu denklemi ve determinasyon katsayıları hesaplanmış, yöntemin doğrusal olduğu ispat edilmiştir. (Tablo 3.1, Tablo3.2 ve Şekil 3.3)

Alendronat sodyumun miktar tayini için kullanılan yöntemin doğruluğunun değerlendirilmesi için % bağıl hata hesaplanmıştır. Etkin maddenin gün içi ve günler arası kesinliğinin belirlenmesi için varyasyon katsayısı (VK) hesaplanmıştır. Bulunan varyasyon katsayıları (VK) %2'yi aşmadığı için yöntemin doğruluğuna ve kesinliğine karar verilmiştir (99-101). (Tablo 3.3 ile Tablo 3.4)

Alendronat sodyum için miktar tayini sınırı olarak kalibrasyon doğrusunun en alt noktasında bulunan konsantrasyon olan 1µg/mL seçilmiştir.

Saptama sınırı, analizi yapılan maddenin kalitatif olarak saptanabildiği en düşük konsantrasyondur. Bu değer sinyal :gürültü oranının 3:1 olduğu konsantrasyon ile ifade edilir. Alendronat sodyum için bu değer 0.5 µg/mL olarak bulunmuştur.

Özgünlüğün tespiti için hazırlanan tablet formülasyonunda kullanılan yardımcı maddelerin formülasyonda bulunan konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlanmış ve etkin madde ile aynı şartlar altında (tüm türevlendirme işlemlerine tabi tutularak) pik verip vermediklerinin incelenmesi için HPLC kromatogramları elde edilmiştir. Yardımcı maddelerden hiç birinin etkin maddenin alıkonma zamanında pik vermedikleri belirlenerek yöntemin özgün olduğuna karar verilmiştir.

4.2. Alendronat Sodyum Tablet Formülasyonlarında Yapılan Kontroller

Hazırlanan tabletlerde akış hızı ve yığın açısı (Tablo 3.5.), çap ve kalınlık (Tablo 3.7.), ağırlık sapması (Tablo 3.8.), tablet sertliği (Tablo 3.9.), tabletlerin dağılma süresi (Tablo 3.10.) ve ufalanma-aşınma tayinleri (Tablo 3.11.) ile basılabilirlik indisinin hesaplanması (Tablo 3.6.) işlemleri yapılmıştır. Sonuçlar TF 1974'e uygunluk göstermiştir.

4.3. Etkin Madde ve Yardımcı Maddelerin Abartılmış Şartlarda Etkileşimlerinin İncelenmesi

Etkin madde ile yardımcı maddeler arasında abartılmış şartlar altında geçimsizlik olup olmadığının tespiti için bölüm 2.2.6'de anlatıldığı şekilde hazırlanan toz karışımları ve tozların FT-IR spektrumları çekilmiştir. Elde edilen spektrumlara göre etkin madde ile yardımcı maddeler arasında abartılmış şartlar altında herhangi bir etkileşimin olmadığı saptanmıştır. (Şekil 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 3.10 ve 3.11)

4.4. Dissolüsyon Çalışmaları

4.4.1. Formülasyonda Bulunan Yardımcı Madde İçeriğinin Dissolüsyona Etkisi

Alendronat sodyum içeren tablet formülasyonlarının besin etkileşiminden korunması ve özofagusta iritasyona sebep olmaması için tabletlerin dağılma süresi ve dissolüsyon hızı çok kritik öneme sahiptir. Bu nedenle alendronat sodyum içeren tabletlerin dissolüsyon ve dağılma süresi üzerinde formülasyonda bulunan kaydırıcı ve dağıtıcı konsantrasyonlarının etkisi incelenmiştir.

4.4.1.1. Kaydırıcının dissolüsyona etkisi

Besin etkileşiminin önlenmesi ve buna bağlı olarak biyoyararlanımın daha fazla azalmaması için alendronat sodyum içeren tabletlerin belirli bir sürenin altında dağılmaları ve etkin maddenin çözünmesi çok kritik bir öneme sahiptir. Alendronat sodyum içeren bir piyasa preparatı olan Fosamax tablet, alındıktan sonra yarım saat boyunca bir şey yenilmemesi gerektiği belirtilmektedir (112). Bu bilgi Fosamax tabletin en fazla yarım saat içinde dağılması, içindeki etkin maddenin de yine bu süre içinde çözünüp besinlerle temas geçmeyerek absorbe olabileceği miktarının kana geçmesi gerektiği anlamına gelmektedir (29).

Kaydırıcılar, hidrofobik özellikte olduklarından, etkin maddenin etrafını kaplayıp çözücünün etkin maddeye temas edebileceği yüzey alanını azaltarak partiküllerin ıslanabilirliğini azaltırlar (3,27). Böylece dağılma, dissolüsyon ve biyoyararlanımı etkilediklerinden tablet formülasyonlarında genellikle çok düşük miktarlarda (yüzde bir ya da daha düşük) kullanılırlar (27). Bu etkiyi incelemek için değişik konsantrasyona sahip 4 formülasyon (biri referans, diğer üçü test olmak üzere) hazırlanmıştır. Hazırlanan, referans formülasyona (R) %2, K-1, K-2 ve K-3 test formülasyonlarına ise sırası ile %1, %3 ve %4 oranında kaydırıcı ilave edilmiştir. K-2 ile K-3 formülasyonlarının dissolüsyon hızının referans formülasyonun dissolüsyon hızına göre daha yavaş, K-1 formülasyonunun dissolüsyon hızının ise referans formülasyonunkine göre daha yüksek olması bekleniyor ve R formülasyonun dağılma süresinin ve dissolüsyon profilinin piyasa preparatının dissolüsyon profiline benzer olacağı tahmin ediliyordu.

Elde edilen deney bulguları incelendiğinde formülasyona değişen konsantrasyonda (%1, %2, %3, %4) kaydırıcı ilave edilmesinin, tabletlerin dağılma süreleri ve buna bağlı olarak dissolüsyon hızlarında belirgin bir farklılığa neden olmadığı görülmüştür (Tablo 3.12 ve Şekil 3.13.). Dağılma süresi testinde bütün tabletler 3 dakikanın altında tamamen dağılırken (Tablo 3.10.), dissolüsyon testinde

de 20. dakikanın sonunda bütün formülasyonların içerdikleri etkin maddenin tamamı çözülmüştür

Kaydırıcının artan konsantrasyonunda dağılma süresinin değişmemesinin birkaç nedeni olabilir. Bunlardan birisi kullanılan doğrudan tabletleme DC ajanının fiziksel özelliğidir. Bu yardımcı maddelerin fiziksel özellikleri önemlidir. Hazırlanan formülasyonlarda doğrudan tabletleme DC ajanı olarak laktoz monohidrat kullanılmıştır. Laktoz hidrofilik yapıda bir maddedir. Yapılan bir çalışmada etkin madde hidrofilik doğrudan tabletleme DC ajanı olan laktoz ya da nişasta ile formüle edildiği zaman, hidrofobik doğrudan tabletleme DC ajanı ile formüle edilen şekillerine göre tabletin daha hızlı dağıldığı ve buna bağlı olarak etkin maddenin dissolüsyon hızının daha yüksek olduğu görülmüştür (27). Akbari ve arkadaşlarının yaptıkları propranolol hidroklorür içeren bukoadhesiv tablet formülasyonlarında da doğrudan tabletleme DC ajanı olarak farklı oranlarda laktoz kullanılmıştır. Çalışmada doğrudan tabletleme DC ajanı oranı arttıkça dissolüsyon hızında artış olduğu gözlenmiştir (30). Doğrudan tabletleme DC ajanı olarak kullanılan laktoz, formülasyonda en büyük yüzdeye sahip olan yardımcı maddedir. Dolayısı ile tabletin fiziksel özellikleri doğrudan tabletleme DC ajanı olarak kullanılan maddenin fiziksel özelliklerinden büyük oranda etkilenmektedir. Laktoz hidrofilik bir madde olduğundan, kaydırıcının hidrofobitede yaptığı artışa zıt olarak laktoz da tabletin hidrofilik karakterini arttırmıştır. Bunun sonucu olarak artan kaydırıcı konsantrasyonlarına bağlı olarak dağılma süresinde belirgin bir değişiklik olmamıştır.

Artan kaydırıcı oranının bir fonksiyonu olarak dağılma süresinde anlamlı bir artış olmamasının nedenlerinden birisi de hazırlanan formülasyonlarda kullanılan dağıtıcının cinsi ve özelliği olabilir. Dağıtıcıların bir kısmı süper dağıtıcı olarak bilinir ve bu tür dağıtıcılar tabletin dağılma süresini çok belirgin şekilde kısaltırlar (32). Süper dağıtıcıların çözünmeyen bir sistemde daha yüksek dağıtıcı etkinlik göstermeleri beklenmesine karşılık, yapılan çalışmalar direkt basım yöntemi kullanıldığı zaman, süper dağıtıcıların dissolüsyonu arttırıcı etkinliklerinin, tablet formülasyonundaki maddelerin çözünürlükleri tarafından inhibe edilmediklerini

göstermektedir. Süper dağıtıcı, hem çözünebilir özellikte olan laktoz içeren tablette, hem de çözünürlüğü olmayan kalsiyum fosfat içeren tablette aynı verimi göstermiştir Roche-Johnson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bu sonuç gözlenmiştir (31). Gordon ve Chowhan'ın yaptıkları bir başka çalışmada da direkt basım yöntemi ile hazırlanan tabletlerin çözünürlüğünün, süper dağıtıcının dağıtıcı etkinliğini azaltmadığı görülmüştür (32).

Hazırlanan referans formülasyon ve test formülasyonlarının tümünde dağıtıcı olarak, süper dağıtıcı sınıfına giren çapraz bağlı Na-CMC kullanılmıştır (32). Literatürde verilen çalışmalardan da anlaşıldığı üzere tablet formülasyonunun çözünürlüğünün süper dağıtıcının dağıtıcı etkinliğini etkilemediği anlaşılmaktadır. Buna ek olarak formülasyonun hidrofobik yapıda olması süper dağıtıcının etkinliğini artırması beklenmektedir (32). Bu beklentinin nedeni şu şekilde açıklanabilir: Süper dağıtıcılar su ile temas halinde hacimlerinin kat kat fazlasına kadar şişip içeriden basınç oluşturarak tableti dağıtırlar. Bu işlem için tablete penetre olan suyun dağıtıcı tarafından kullanılması gerekmektedir. Tablete penetre olabilen su sınırlıdır. Çözünürlüğü yüksek olan yardımcı maddeler penetre olan su için yarışacak, bir bölümünü tüketecek ve tablete penetre olan toplam sudan geri kalan kısmı dağıtıcı etkinliğin başlaması için kullanılacaktır (31). Böylece çözünebilir maddelerden oluşan formülasyonlarda dağıtıcı etkiyi gösterecek basıncın oluşumu engellenecektir (31). Bu bilgiler ışığında, kaydırıcı oranında meydana gelen artışın fonksiyonu olarak tabletin hidrofobikliğinde meydana gelecek artışın sonucu olarak süper dağıtıcının daha yüksek bir etkinlik göstermesi beklenebilir. Bu da dağılma süresinde gecikme yerine kısalma meydana getirebilir. Fakat aynı zamanda hidrofilik maddenin çözünmesi de dikkate alınacak olursa, 'dağılma süresinde bir kısalma yerine bir değişiklik olmayacaktır' denilebilir. Bizim yaptığımız çalışmada da bu durum gözlenmiştir. Beklenenin aksine değişen kaydırıcı oranının fonksiyonu olarak dağılma süresinde anlamlı bir değişiklik olmamıştır. Tüm formülasyonların dağılma süresi iki dakikanın altında çıkmıştır. Bu durumun bir sonucu olarak azalan kaydırıcı oranına bağlı olan dağılma süresinde anlamlı bir kısalma beklenmemiştir.

Referans olarak hazırlanan R formülasyonu piyasa preparatı olan Fosamax tabletin dissolüsyon profiline benzer bir profil göstererek ilk 10 dakika içinde etkin maddenin %90'ından fazlası çözülmüştür. 30. dakikanın sonunda etkin maddenin tüme yakın miktarı ortamda çözülmüş olarak tespit edilmiştir (29). Referans formülasyonun dissolüsyon profili ile K-1, K-2 ve K-3 formülasyonlarının dissolüsyon profilleri karşılaştırıldıkları zaman R ile K-1, R ile K-2 ve R ile K-3 arasında hesaplanan f_2 benzerlik testi sonuçları sırası ile 64.75, 52.10 ve 63.83 bulunarak aralarında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Fakat dissolüsyon hızı sıralamasında K-1>K-2 >K-3 olarak sıralanması beklenirken K-1>K-3>K-2 şeklinde olduğu görülmüştür. Bu çok küçük farkın nedeni de kontrol altına alınamayan proses değişiklikleri olabilir.

4.4.1.2. Dağıtıcının dissolüsyona etkisi

Alendronat sodyum içeren tabletlerin dağılma süreleri, besin etkileşimi olasılığı açısından kritik bir öneme sahip olduğu gibi, alendronat sodyumun yemek borusunda tahriş edici etkisi nedeni ile de yine büyük önem taşımaktadır. Yemek borusunda meydana gelebilecek iritasyonu engellemek için yutkunurken tabletin etkin maddeyi serbestlememesi gerekmektedir. Çünkü alendronat sodyum, yemek borusu ile teması halinde, yemek borusu üzerinde iritan etki göstermektedir. Bundan dolayı, Fosamax tabletin prospektüsünde hastaların ilacı dik durumda içmeleri ve yarım saat süre ile yatmamaları gerektiği bildirilmiştir. Bu nedenle tabletlerin çok düşük dağılma süresi göstermemeleri gerekmektedir. Yutkunma sürecinde tablet mideye ulaşmaya kadar tablettten çok düşük miktarda da olsa etkin madde serbestlenmesi olmamalıdır. Yani iyi bir biyoyararlanım için tabletin hızlı dağılması, yan etkinin görünmemesi için de yutmadan önce daha ağızda veya yemek borusunu geçerken tablettten etkin madde açığa çıkacak kadar hızlı bir şekilde dağılmaya başlamaması gerekmektedir (29).

Bu hassas dengenin sonucu olarak, dağıtıcının artan ve azalan oranının alendronat sodyum içeren tabletlerin dağılma ve dissolüsyon özellikleri üzerinde etkisini incelemek için, değişik oranlarda dağıtıcı içeren referans tablet (R) ile D-1,

D-2, D-3 test tabletleri hazırlanmıştır. Hiç dağıtıcı içermeyen D-1 ve %5 oranında dağıtıcı içeren D-2 formülasyonunun R formülasyonundan daha yavaş dağılımları ve dissolüsyon hızlarının da buna bağlı olarak $R > D-2 > D-1$ şeklinde olması ve %15 dağıtıcı içeren D-3 formülasyonunun en yüksek dağılma ve dissolüsyon hızlarını göstermeleri beklenmekte idi.

Formülasyona değişen konsantrasyonda dağıtıcı ilave edilmesi, tabletlerin dağılma süreleri ve buna bağlı olarak dissolüsyon hızlarında belirgin bir farklılığa neden olmamıştır (Tablo 3.12. ve Şekil 3.12). Dağılma süresi testinde, bütün tabletler 3 dakikanın altında tamamen dağılırken, dissolüsyon testinde de 20. dakikanın sonunda bütün formülasyonların içerdikleri etkin maddenin tamamı çözülmüştür. R ile D-1, R ile D-2 ve R ile D-3 arasında hesaplanan f_2 benzerlik testi sonuçları sırası ile 69.45, 53.56 ve 60.57 bulunmuştur.

Dağıtıcının azalan oranlarında dağılma süresinin değişmemesinin birkaç nedeni olabilir. Bu nedenler kullanılan diğer yardımcı maddelerin fiziksel özelliklerinden kaynaklanabilir. Diğer yardımcı maddelerin, dağıtıcının dağıtıcılık özelliğini etkileyen fiziksel özelliklerinden en önemlisi çözünürlüktür. Tablet formülasyonuna giren doğrudan tabletleme DC ajanının çözünürlüğü tablet dağılımının hızını ve mekanizmasını etkileyen en önemli etkenlerden biridir (31).

D-1 formülasyonunun hiç dağıtıcı içermediği halde diğer formülasyonlarla aynı dağılma süresini göstermesinin nedenlerinden birisi yukarıda belirtildiği üzere doğrudan tabletleme DC ajanı olarak kullanılan laktozun hidrofilik özelliği olabilir. Van Kamp ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmanın sonucunda laktoz gibi çözünebilir yardımcı maddelerin pasif olarak dağıtıcı etkinlik gösterdikleri ve hidrojen bağlarının kırılmasının pasif bir mekanizmayla meydana geldiği sonucuna varmışlardır (31). Roche-Johnson ve ark. yaptıkları bir çalışmada, suda çözünebilir maddelerin dağılmaktan ziyade, çözünme eğilimi gösterirlerken, formülasyona yeterli miktarda dağıtıcı konulduğu takdirde, suda çözünmeyen maddelerin hızlı bir dağılma eğilimi gösterdiklerini kaydetmişlerdir (31). Yapılan dağılma testi çalışmalarında hiç dağıtıcı içermeyen D-1 formülasyonunun saniyelerle ifade

edilebilecek daha kısa bir sürede ve tabletin yüzeyinden düzenli bir şekilde dağıldığı gözlenmiştir. Dağıtıcı içeren formülasyonların içermeyenlere göre daha yavaş ve bir anda düzensiz olarak patlayarak dağıldıkları gözlenmiştir. Bu durum Roche-Johnson ve ark. çalışmalarında buldukları sonuca uygunluk göstermektedir. Dağıtıcı içermeyen formülasyonların dağılması tablette bulunan laktozun çözünmesi ile gerçekleşmiştir. Yani laktoz pasif bir dağıtıcı rolü oynamıştır. Buna karşılık dağıtıcı içeren formülasyonlar içinde bulunan dağıtıcı, su ile temas sonucu şişerek tableti patlatma yolu ile dağılmayı sağlamışlardır. Bir başka ilginç sonuç ise tabletin dağılma süresi, içerdiği dağıtıcı miktarı ile ters orantılı bulunmuştur. Bu süreler arasındaki fark saniyeler ile ifade edilecek kadar kısa olsa da ilginçtir. Bu da tabletin dağılması üzerine laktozun hidrofilik özelliğinin, dağıtıcının özelliğinden daha baskın olduğu sonucunu vermektedir. Tablet dağılma süresinin dağıtıcı miktarından etkilenmemesinin bir başka nedeni de formülasyonlara tabletlere mekanik direnç kazandırmak için ilave edilen Avicel PH 102 olabilir. Avicel PH 102'nin, önemli derecede dağıtıcı etkisinin varlığı literatürde kaydedilmiştir (113).

Sonuç olarak doğrudan tabletleme DC ajanı olarak kullanılan laktozun hidrofilik özelliği ile tabletlere mekanik direnç vermek için ilave edilen Avicel PH 102'nin dağıtıcı özelliği formülasyonda hiç dağıtıcı bulunmadığı koşullarda, formülasyonda dağıtıcı varmış gibi, tabletin dağılmasını sağlamışlardır. İlave edilen Avicel PH 102'nin tablete mekanik direnç vermesi sonucunda da, tablet su ile temas eder etmez hemen dağılmaya başlamamış, çok kısa süre için de olsa gereken tablet bütünlüğünü koruyarak yemek borusu üzerinde olası yan etkinin oluşmasına izin vermemiştir.

4.4.2. Nemin Dissolüsyona Etkisi

Nemin, tabletin dağılma süresi ve dissolüsyonu üzerinde azaltıcı etkisi olduğu bilinmektedir. Nemin, bu etkisini, formülasyonu oluşturan maddenin amorf yapılarında kristal köprüler meydana getirip, tabletin kristallliğini ve sertliğini arttırarak ortaya çıkardığı düşünülmektedir (50). James W. Ayres ve arkadaşlarının tolbutamid içeren tabletler ile yaptıkları bir çalışmada, tabletler %98 bağıl neme

farklı sürelerde maruz bırakılmışlar ve bu tabletlerin dissolüsyon çalışmaları yapılmıştır. Bu çalışmada tabletlerin dissolüsyon hızlarının neme bırakılma süreleri ile ters orantılı olarak azaldığı gözlenmiştir (68).

Nemin, alendronat sodyum içeren tabletlerin dağılımları/dissolüsyon karakteristikleri üzerindeki etkisi, alendronatın sahip olduğu özel durumlardan dolayı çok daha büyük öneme sahiptir. Bu nedenle % 78 bağıl nemin alendronat sodyum içeren tabletlerin dağılıma/dissolüsyonları üzerindeki etkisi incelenmiştir. Formülasyonların % 78 bağıl nemde bekletilmeleri tabletlerin dağılıma süreleri ve buna bağlı olarak dissolüsyon hızlarında bir miktar azalma ile beraber belirgin bir farklılığa neden olmamıştır. Bunun nedeni olarak bölüm 4.4.1.1 ve 4.4.1.2’de yapılan aynı yorumlar yapılabilir. Laktozun hidrofilik özelliği, dağıtıcı olarak yüksek dağıtıcı etkinlik gösteren ve süper dağıtıcılar sınıfına giren bir dağıtıcı kullanılması ile beraber tablete mekanik direnç kazandırması için formülasyona ilave edilen Avicel PH 102’nin da yüksek dağıtıcı özelliği olması nedeni ile dağılıma süresinde ve dissolüsyonda fazlaca bir azalma gözlenmemiştir (Tablo 3.13 ve Şekil 3.14, 3.15, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19 3.20). Neme maruz bırakılan ve bırakılmayan formülasyonların dissolüsyonları sonucunda elde edilen bulgular kullanılarak hesaplanan 7 adet f_2 benzerlik testinde yalnızca 1 tanesi 50’nin altında, 48.30 bulunmuştur. Diğer 6’sı 50’nin üstünde bulunmuştur. Benzerlik testi sonucu 48.30 çıkan iki serinin hesaplanan f_1 farklılık testi sonucu 9.55 bulunmuştur. Bu sonuç ise, bu iki seri arasında anlamlı bir fark olmadığı anlamına gelir.

Adrian C. Williams ve ark. yaptıkları bir çalışmada da 40 °C sıcaklıkta ve % 75 bağıl nemde 11 haftaya kadar değişen sürelerde tutulan tabletler ile yapılan dissolüsyon çalışmasında da tabletlerin hiçbirinin dissolüsyon hızında bir azalma kaydetmemişlerdir. Pek çok çalışma arasında yalnızca yüksek sıcaklıkta ve nemde 11 haftadan fazla bekletilen tabletlerin dissolüsyon/dağılıma profillerinde bir değişiklik gözlenmiştir (50). Bizim yaptığımız çalışmada tabletler nem ortamında bir ay süreyle bekletilmiştir. Elde edilen sonuç, tabletlerin nem ortamında yeterince bekletilmemesinden de kaynaklanmış olabilir.

Öte yandan elde edilen dissolüsyon sonuçları incelendiğinde neme maruz bırakılan tabletlerin dissolüsyon hızlarında, neme maruz bırakılmayan tabletlerin dissolüsyon hızlarına göre az da olsa bir düşüş gözlenmiştir. Bu sonuç nemin dissolüsyonu azaltıcı etkisi ile beraber formülasyonda kullanılan dağıtıcının dağıtıcı etkinliğinin azalması ile gerçekleşmiş olabilir. Gordon ve Chowhan yaptıkları bir çalışmada formülasyonun farklı saklama koşullarında neme tabi tutulmasının, çapraz bağlı Na-CMC'un dağıtıcı etkinliğini azalttığını tespit etmişlerdir (32).

4.4.3. Ticari Orijinal Ve Jenerik Ürünlerin Dissolüsyonları

Bir çok literatürde orijinal ve jenerik ürünler arasında belirgin dissolüsyon farklılıkları olduğu kaydedilmiştir (29,114-116). Dünya Sağlık Organizasyonu da (WHO), orijinal ürünlere göre düşük kalite gösteren birçok örnek kaydetmiştir. Bazı durumlarda jenerik ürünler yanlış yardımcı madde içermektedir. Bazen de doğru yardımcı madde içermekle beraber yardımcı madde miktarları doğru olmamaktadır. Sonuç olarak ürünler yeterli dissolüsyon gösterememektedir. Örnek olarak, formülasyon ve üretimdeki farklılıklar ürünler arası dissolüsyon ve biyoyararlanım farklılığına yol açabilmektedir (29).

Farmasötik dozaj şekillerinin in vitro dissolüsyon özelliklerinin test edilmesi, seriler arasında kalite kontrolün sağlanması ve böylece devamlı üretilen serilerin dissolüsyon özelliklerinin aynı olmasının sağlanması açısından önemlidir (6). Farmasötik üretim sürecinde bütün seriler, dissolüsyon özellikleri açısından test edilir. Bu dissolüsyon testi, ilacın biyoyararlanımı ve biyoeşdeğerliğini yansıtabilir nitelikte olmalıdır (17). İn vitro dissolüsyon testi, formülasyon düzenleme ve geliştirme aşamasında yol gösterici bir kriter, in vivo deneyler için bir ön çalışma veya kanuni başvuru kriteri olarak veya üretim aşamasında kalite kontrol amacı ile yapılır (3).

Yaptığımız çalışmada alendronat sodyum içeren orijinal ve jenerik ürünlerin dissolüsyon testleri gerçekleştirilerek orijinal ve jenerik ürünler arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Ayrıca orijinal ve iki jenerik ürünün her birisinin farklı üç serisi

elde edilip bunlar üzerinde de dissolüsyon çalışmaları yaparak seriler arası farklılık olup olmadığı araştırıldı. Yapılan çalışmalar sonucunda orijinal ve iki jenerik ürünün farklı üç serisinden olan her bir tabletin içerdiği etkin maddenin yaklaşık tamamı yirmi dakika içinde çözüldüğünden, ilacın biyoyararlanımı açısından problem olacak bir durum tespit edilmemiştir (29). (Şekil 3.21, 3.22, 3.23 ve 3.24)

Piyasa preparatlarının kendi üç farklı serileri arasında hesaplanan f_2 benzerlik testinin tümü 50'nin üzerinde çıkmıştır. Bu sonuç serilerin birbirleri ile benzer olduğunu göstermektedir (116). (Tablo 3.14, 3.15, 3.16.)

Referans formülasyon (R) ile jenerik ürünlerin her bir serisi arasında hesaplanan f_2 benzerlik testi tümü için 50'nin üzerinde çıkmıştır. Bu da R ile jenerik ürünlerin kendi arasında benzer olduğunu göstermektedir. Orijinal ürün olan Fosamax'ın serileri ile R arasında hesaplanan f_2 benzerlik testi sonuçlarından biri 50'nin üzerinde iken diğer 2'si 45.65 ve 48.82 olmak üzere 50'nin altında fakat 50'ye çok yakın bulunmuştur. 50'nin altında f_2 değeri bulunan serilerin hesaplanan f_1 farklılık testleri 10'un altında çıkmıştır. Bu sonuç ise bu seriler arasında anlamlı bir farklılık olmadığını göstermektedir. (Tablo 3.17) Bazı seriler arasında f_2 benzerlik testinin 50'nin altında çıkmasının nedeni dağılan tabletten serbest kalan etkin maddenin çözünme hızıdır. Osalen ve Osteomax'ın dissolüsyon profili incelendiğinde 5. dakikada etkin maddenin yaklaşık % 50'si çözülmüş olduğu görülüyor iken bu sonuç Fosamax için biraz farklıdır. 5. dakikanın sonunda etkin maddenin %70'i çözülmüştür. Fakat etkin maddenin çözünmesi prosesinin sonlanmasında bir farklılık yoktur. Piyasa preparatlarının tümünün içerdikleri etkin maddenin bütünü 20. dakikanın sonunda çözülmüştür. Etkin maddenin çözünme hızında, orijinal ve jenerik firmalar arasında bulunan bu fark firmaların farklı kalitede etkin madde kullanmalarından kaynaklanmış olabilir (29).

5. SONUÇ

Yapılan çalışmada Alendronat sodyum içeren konvansiyonel tabletlerin dağılma/dissolüsyon karakteristikleri üzerine değişen oranlarda dağıtıcı ve kaydırıcının ve ayrıca nemin etkisi incelenmiştir. Formülasyona yüksek oranda kaydırıcı ilave edildiği ya da hiç dağıtıcı ilave edilmediği takdirde dağılma süresinde bir gecikme gözlenmemiştir. Tabletlerin yüksek nem ortamında bekletilmesi de dağılma sürelerini değiştirmemiştir. Bunun nedeni, formülasyonda doğrudan tabletleme DC ajanı olarak hidrofilik bir madde olan laktoz ile dağıtıcı olarak kullanılan süper dağıtıcı çapraz bağlı Na-CMC'un kullanılmasıdır. Laktoz, hidrofilik yapısından dolayı pasif dağıtıcı özelliği göstermiştir. Çapraz bağlı Na-CMC ise süper dağıtıcı özelliğinden dolayı yüksek dağıtıcı etkinlik göstermiştir. Bütün bu bilgilerin ışığında, alendronat sodyum içeren konvansiyonel tablet formülasyonları gibi dağılma zamanı belli bir sürenin altında olması biyoyararlanımı açısından çok kritik öneme sahip olan katı dozaj şekilleri hazırlanırken seçilecek yardımcı maddelerin fiziksel özelliklerine çok dikkat edilmesi gerektiği anlaşılmaktadır. Özellikle bu tip formülasyonlarda doğrudan tabletleme DC ajanı olarak hidrofilik bir maddenin ve dağıtıcı olarak süper dağıtıcı sınıfına giren bir dağıtıcının kullanılmasının, katı dozaj şeklinin istenen sürede dağılmasını sağlayacağı sonucuna varılabilir. Ayrıca bu formülasyon için Avicel PH 102'nin kullanılmasının, tabletin mekanik dayanıklılığında yaptığı iyileştirme nedeni ile, yutkunma süresince, tablet daha yemek borusunda iken, tablettten çok küçük miktarda da olsa etkin maddenin ayrılarak yemek borusu ile etkileşime geçmemesi açısından önemli olduğu sonucuna varılabilir.

KAYNAKLAR

1. James Swarbrick, James C. Boylan Encyclopedia of pharmaceutical Technology, 2. Edition, Volume 3, Sayfa:2458
2. James Swarbrick, James C. Boylan Encyclopedia of pharmaceutical Technology, 2. Edition, Volume 3, Sayfa:2462
3. Martinez, M., Augsburger, L., Johnston, T., Jones, W.W., Applying the Biopharmaceutics Classification System to veterinary pharmaceutical products. Part I: Biopharmaceutics and formulation considerations. *Adv. Drug Del. Rev.* 54 (2002), 805-824
4. Hörter, D., Dressman, J.B., Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Del. Rev.* 46 (2001), 75-87
5. Kapsi, S.G., Ayres, J.W., Processing factors in development of solid solution formulation of itraconazole for enhancement of drug dissolution and bioavailability. *Int. J. Pharm.* 229 (2001), 193-203
6. Grundy, J.S., Anderson, K.E., Rogers, J.A., Foster, R.T., Studies on dissolution testing of the nifedipine gastrointestinal therapeutic system. I. Description of a two-phase in vitro dissolution test. *J. Cont. Rel.* 48 (1997), 1-8.
7. Daniel-Mwambete, K., Torrado, S., Cuesta-Bandera, C., Ponce-Gordo, F., Torrado, J.J., The effect of solubilization on the oral bioavailability of three benzimidazole carbamate drugs. *Int. J. Pharm.* 272 (2004), 29-36
8. Ohta, M., Oguchi, T., Yamamoto, K., Evaluation of solubility parameter to predict apparent solubility of amorphous and crystalline cefditoren pivoxil. *Pharmaceutica Acta Helvetiae* 74 (1999), 59-64
9. O'connor, K.M., Corrigan, O.I., Comparison of the physicochemical properties of the N-(2-hydroxyethyl) pyrrolidone, diethylamine and sodium salt forms of diclofenac. *Int. J. Pharm.* 222 (2001), 281-293
10. Mirmehrabi, M., Rohani, S., Murthy, K.S.K., Radatus, B., Solubility, dissolution rate and phase transition studies of ranitidine

- hydrochloride tautomeric forms. *Int. J. Pharm.* 282 (2004), 73-85
11. James Swarbrick, James C. Boylan *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 2. Edition, Volume 3, Sayfa:2463
 12. Rasenack, N., Hartenhauer, H., Müller, B.W., Microcrystals for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 254 (2003), 137-145
 13. Türk, M., Hils, P., Helfgen, B., Schaber, K., Martin, H.-J., Wahl, M.A., Micronization of pharmaceutical substances by the Rapid Expansion of Supercritical Solution (RESS): a promising method to improve bioavailability of poorly soluble pharmaceutical agents. *J. Superc. Flu.* 22 (2002), 75-84
 14. Sencar-Bozic P., Srcic S., Knez, Z., Kerc, J., Improvement of nifedipine dissolution characteristics using supercritical CO₂¹. *Int. J. Pharm.* 148 (1997), 123-130
 15. Perrut, M., Jung, J., Leboeuf, F., Enhancement of dissolution rate of poorly-soluble active ingredients by supercritical fluid processes. Part I: Micronization of neat particles. *Int. J. Pharm.* 288 (2005), 3-10
 16. Mura, P., Cirri, M., Faucci, M.T., Ginés-Dorado, J.M., Bettinetti, G.P., Investigations of the effects of grinding and co-grinding on physicochemical properties of glisentide. *J. Pharm. And Bio. Anal.* 30 (2002), 227-237
 17. Röst, M., Quist, P.-O., Dissolution of USP prednisone calibrator tablets. Effects of stirring conditions and particle size distribution. *J. Pharm. And Bio. Anal.* 31 (2003), 1129-1143
 18. Cavallari, C., Abertini, B., Gonzales-Rodriguez, M.L., Rodriguez, L., Improved dissolution behaviour of steam-granulated piroxicam. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 54 (2002), 65-78
 19. Fichtner, F., Rasmuson, A., Alderborn, G., Particle size distribution and evolution in tablet structure during and after compaction. *Int. J. Pharm.* 292 (2005), 211-225
 20. Kumar, V., Reus-Medina, M.D.L.L., Yang, D., Preparation, characterization, and tableting properties of a new cellulose-based

- pharmaceutical aid. *Int. J. Pharm.* 235 (2002), 129-140
21. Parshad, H., Frydenvang, K., Liljefors, T., Larsen, C.S., Correlation of aqueous solubility of salts of benzylamine with experimentally and theoretically derived parameters. A multivariate data analysis approach. *Int. J. Pharm.* 237 (2002), 193-207
 22. Martino, P.D., Barthélémy, C., Palmieri, G.F., Martelli, S., Physical characterization of naproxen sodium hydrate and anhydrate forms. *Pharm. Sci.* 14 (2001), 293-300
 23. Singhal, D., Curatolo, W., Drug polymorphism and dosage form design. *Adv. Drug Del. Rev.* 56 (2004), 335-347
 24. Souillac, P.O., Dave, P., Rytting, H., The use of solution calorimetry with micellar solvent systems for the detection of polymorphism. *Int. J. Pharm.* 231 (2002), 185-196
 25. Kobayashi, Y., Ito, S., Itai, S., Yamamoto K., Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dihydrate. *Int. J. Pharm.* 193 (2000), 137-146
 26. Snider, D.A., Addicks, W., Owens, W., Polymorphism in generic drug product development. *Adv. Drug Del. Rev.* 56 (2004), 391-395
 27. Jackson, K., Young, D., Pant, S., Drug-excipient interactions and their affect on absorption. *Research Focus.* Vol:3 No.10 October 2000, 336-345
 28. Sotiropoulos, J.B., Deutsch, T., Plakogiannis, F.M., Comparative of bioavailability of three commercial acetaminophen tablets. *J.Pharm. Sci.* 70 (1981), 422-425
 29. Epstein, S., Cryer, B., Ragi, S., Zanchetta, J.R., Walliser, J., Chow, J., Johnson, M.A., Leyes, A.E., Disintegration/dissolution profiles of copies Fosamax (alendronate) *Current Medical Research and Opinion* Vol.19, No.8, 2003, 781-789
 30. Akbari, J., Nokhodci, A., Farid, D., Adrangui, M., Siahi-Shadbad, M.R., Saeedi, M., Development and evaluation of buccuadhesive propranolol hydrochloride tablet formulations: effect of fillers. *IL FARMACO.* 59 (2004) 155-161

31. Lopez-Solis, J., Villafuerte-Robles, L., Effect of disintegrants with different hygroscopicity on dissolution of Norfloxacin/Pharmatose DCL 11 tablets. *Int. J. Pharm.* 216 (2001), 127-135
32. Ferrero C., Munoz, N., Velasco, M.V., Munoz-Ruiz, A., Jiménez-Castellanos, R., Disintegrating efficiency of croscarmellose sodium in a direct compression formulation. *Int. J. Pharm.* 147 (1997), 11-21
33. Eissens, A.C., Bolhuis, G.K., Hinrichs, W.L.J., Frijlink, H.W., insulin as filler-binder for tablets prepared by direct compaction. *Eur. J. Pharm. Sci.* 15 (2002), 21-38
34. Albertini, B., Cavallari, C., Passerini, N., Gonzalez-Rodriguez, M.L., Rodriguez, L., Evaluation of β -lactose, PVP K12 and PVP K90 as excipients to prepare piroxicam granules using two wet granulation techniques. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 56 (2003), 479-487
35. Orelli, J.V., Leuenberger, H., Search for technological reasons to develop a capsule or a tablet formulation with respect to wettability and dissolution. *Int. J. Pharm.* 287 (2004), 135-145
36. Rodriguez, L., Cavallari, C., Passerini, N., Albertini, B., Gonzales-Rodriguez, M.L., Fini, A., Preparation and characterization by morphological analysis of diclofenac/PEG 4000 granules obtained using three different techniques. *Int. J. Pharm.* 242 (2002), 285-289
37. Ohta, K.M., Fuji, M., Takei, T., Chikazawa, M., Effect of geometric structure and surface wettability of glidant on tablet hardness. *Int. J. Pharm.* 262 (2003), 75-82
38. Otsuka, M., Sato, M., Matsuda, Y., Comparative evaluation of tableting compression behaviors by methods of internal and external lubricant addition: inhibition of enzymatic activity of trypsin preparation by using external lubricant addition during the tableting compression process. *AAPS Pharmsci*; 3 (3) article 20 (<http://www.pharmsci.org>)
39. Hamed M. Abdou, PhD Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence, 1989, Sayfa:78
40. Ruddy, S.B., Matuszewska, B.K., Grim, Y.A., Ostovic, D., Storey,

- D.E., Design and characterization of a surfactant-enriched tablet formulation for oral delivery of a poorly water-soluble immunosuppressive agent. *Int. J. Pharm.* 182 (1999), 173-186
41. Perng, C., Kearney, A.S., Patel, K., Palepu, N.R., Zuber, G., Investigation of formulation approaches to improve the dissolution of SB-210661, a poorly water soluble 5-lipoxygenase inhibitor. *Int. J. Pharm.* 176 (1998), 31-38
42. Brown, S., Rowley, G., Pearson J.T., Surface treatment of the hydrophobic drug danazol to improve drug dissolution. *Int. J. Pharm.* 165 (1998), 227-237
43. Veiga, M.D., Ahsan, F., Influence of surfactants (present in the dissolution media) on the release behaviour of tolbutamide from its inclusion complex with β -cyclodextrin. *Eur. J. Pharm. Sci.* 9 (2000), 291-299
44. US Pharmacopoeia 23, 1995. US Pharmacopoeial Convention, Rockville, MD
45. Phaechamud, T., Koizumi, T., Ritthidej, G.C., Chitosan citrate as film former: compatibility with water-soluble anionic dyes and drug dissolution from coated tablet. *Int. J. Pharm.* 198 (2000), 97-111
46. Musko, Z., Pintye-Hodi, K., Gaspar, R., Pintye, J., Szabo-Revesz, P., Eros, I., Falkay, G., Study of in vitro and in vivo dissolution of theophylline from film-coated pellets. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 51 (2001), 143-146
47. Rodriguez, L., Cavallari, C., Passerini, N., Albertini, B., Gonzales-Rodriguez, M.L., Fini, A., Preparation and characterization by morphological analysis of diclofenac/PEG 4000 granules obtained using three different techniques. *Int. J. Pharm.* 242 (2002), 285-289
48. Inghelbrecht, S., Remon, J.P., Reducing dust and improving granule and tablet quality in the roller compaction process. *Int. J. Pharm.* 171 (1998), 195-206
49. Riippi, M., Tanninen, V.P., Yliruusi, J., Effect of compression force on the crystal properties of erythromycin acistrate tablets. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 50 (2000), 365-371

50. Williams, A.C., Cooper, V.B., Thomas, L., Griffith, J., Petts, C.R., Booth, S.W., Evaluation of drug physical form during granulation, tableting and storage. *Int. J. Pharm.* 275 (2004), 29-39
51. Iveson, S.M., Litster, J.D., Hapgood, K., Ennis, B.J., Nucleation, growth and breakage phenomena in agitated wet granulation processes: a review. *Powder Technology* 117 (2001), 13-39
52. Bolhuis, G.K., Zuurman, K., Wierik, G.H.P., Improvement of dissolution of poorly soluble drugs by solid deposition on a super disintegrant. II. The choice of super disintegrants and effect of granulation. *Eur. J. Pharm. Sci.* 5 (1997), 63-69
53. Gao, J.Z.H., Jain, A., Motheram, R., Gray, D.B., Husain, M.A., Fluid bed granulation of a poorly water soluble, low density, micronized drug: comparison with high shear granulation. *Int. J. Pharm.* 237 (2002), 1-14
54. Weyenberg, W., Vermiere, A., Vandervoort, Remon, J.P., Iugwig, A.L., Effects of roller compaction settings on the preparation of bioadhesive granules and ocular minitablets. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 59 (2005), 527-536
55. Crowley, M.M., Schroeder, B., Fredersdorf, A., Obara, S., Talarico, M., Kucera, S., McGinity, J.W., Physicochemical properties and mechanism of drug release from ethyl cellulose matrix tablets prepared by direct compression and hot-melt extrusion. *Int. J. Pharm.* 269 (2004), 509-522
56. Velasco, M.V., Ford, J.L., Rowe, P., Rajabi-Siahboomi, A.R. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J. Cont. Rel.* 57 (1999), 75-85
57. Riippi, M., Antikainen O., Niskanen, T., Yliruusi, J., The effect of compression force on surface structure, crushing strength, friability and disintegration time of erythromycin acistrate tablets. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 46 (1998), 339-345
58. Missaghi, S., Fassihi, R., Release characterization of

- dimenhydrinate from an eroding and swelling matrix: selection of appropriate dissolution apparatus. *Int. J. Pharm.* 293 (2005), 35-42
59. Bi, M., Hwang, S., Morris, K.R., Mechanism of eutectic formation upon compaction and its effects on tablet properties. *Thermochimica Acta* 404 (2003), 213-226
60. Riippi, M., Yliruusi, J., Niskanen, T., Kiesvaara, J., Dependence between dissolution rate and porosity of compressed erythromycin acistrate tablets. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 46 (1998), 169-175
61. Gupta, V.K., Hariharan, M., Wheatley, T.A., Price, J.C., Controlled-release tablets from carrageenans: effect of formulation, storage and dissolution factors. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 51 (2001), 241-248
62. Rodriguez-Spong, B., Price, C.P., Jayasankar, A., Matzer, A.J., Rodriguez-Hornedo, N., General principles of pharmaceutical polymorphism: a supramolecular perspective. *Adv. Drug Del. Rev.* 56 (2004), 241-274
63. Ramirez, N., Melgoza, L.M., Kuentz, M., Sandoval, H., Caraballo, I., Comparison of different mathematical models for the tensile strength-relative density profiles of binary tablets. *Eur. J. Pharm. Sci.* 22 (2004), 19-23
64. Kuny, T., Leuenberger, H., Compression behaviour of the enzyme β -galactosidase and its mixture with microcrystalline cellulose. *Int. J. Pharm.* 260 (2003), 137-147
65. Picker, K.M., Bikane, F., Tablet formation and release from matrix tablets manufactured with cellulose acetate. *Int. J. Pharm.* 175 (1998), 147-164
66. Özgüney, I., Ertan, G., Güneri, T., Dissolution characteristics of megaloporous tablets prepared with two kinds of matrix granules. *IL FARMACO* 59 (5004), 549-555
67. Mosharraf, M., Sebhatu, T., Nyström, C., The effects of disordered structure on the solubility and dissolution rates of some hydrophilic, sparingly soluble drugs. *Int. J. Pharm.* 177 (1999), 29-51
68. Ayres, J.W., Huang, H., Albert, K., Generic tolbutamide tablet

- dissolution: Intralot and interlot variation. *J. Pharm. Sci.* 73 (1984), 1629-1634
69. Fleisch, H., Bisphosphanates, preclinical aspects and use in osteoporosis, *Ann. Med.* 29(1997), 55-62
70. Fleisch, H., Bisphosphanates in bone disease, from the laboratory to the patient, Parthenon, Anthens, 1997
71. Rosen, C.J., Kessenich, C.R., Comparative clinical pharmacology and therapeutic use of bisphosphanates in metabolic bone disease, *Drugs.* 51 (1996), 537-551
72. Lin, J.H., Duggan, D.E., Chen, I.W., Ellsworth, R.L., Physiological disposition of alendronate. A potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals, *Drug Metab. Dispos.* 19 (1991), 926-932
73. Schnitzer, T.J., Update on alendronate for osteoporosis: once-weekly dosing. *Expert Opin. Pharmaco.* 2(9), 1461-1472, 2001
74. Lin, J.H., Chen, I.W., deLuna F.A., On the absorption of alendronate in rats. *J.Pharm. Sci.* 83 (1994), 1741-1746
75. Ptacek, P., Lkima, J., Macek, J., Determination of alendronate in human urine as 9-fluorenylmethyl derivative by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B*, 767 (2000), 111-116
76. De marco, J.D., Biffar, S.E., Reed, D.G., Brooks, M.A., The determination of 4-amino-1-hydroxybutane-1,1-disphosphonic acid monosodium salt trihydrate in pharmaceutical dosage forms by high-performance liquid chromatography. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 12 (1989), 1719-1727
77. Tsai, E.W., Ip, D.P., Brooks, M.A., Determination of alendronate in pharmaceutical dosage formulations by ion chromatography with conductivity detection. *J. Chromatogr.* 596 (1992), 217-224
78. Tsai, E.W., Chamberlin, S.D., Forsyth, R.J., Bell, C., Ip, D.P., Brooks, M.A., Determination of bisphosphanate drugs in pharmaceutical dosage formulations by ion chromatography with indirect UV detection. *J. Pharm. Biomed. Anal.* Vol. 12, No. 8, 983-991, 1994
79. Kline, W.F., Matuzewski, B.K., Bayne, W.F., Determination of 4-

- amino-1-hydroxybutane-1,1-bisphosphonic acid in urine by automated pre-column derivatization with 2,3-naphthalene dicarboxyaldehyde and high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. *J. Chromatogr.* 534 (1990), 139-149
80. Alendronate sodium. Monograph UBAT 161, 1-14 August 2000
 81. Sharpe, M., Noble, S., Spencer, C.M., Alendronate: An update of its use in osteoporosis. *Drugs*, 61 (2001), 999-1039
 82. Fosamax (Alendronate Sodium Tablets), Physicians' Desk Reference (ED. D.W. Sifton)'da, Edition 56, Medical Economisc Company Inc., New Jersey, 2002, 2095-2012.
 83. Fitton, A., McTavish, D., Pamidronate, a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in resorptive bone disease, *Drugs*, 41 (1991), 289-318
 84. Michael, W.R., King, W.R., Wakim, J.M., Metabolism of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-disphosphonate (disodium etidronate) in the rat, rabbit, dog nad monkey. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 21 (1972), 503-515
 85. Lin, J.H., Russel, G., Gertz, B., Pharmacokinetics of alendronate: An overview. *Int. J. Clin. Suppl.*, 101, 18-26, 1999
 86. Lin, J.H., Bisphosphanates: A review of their pharmacokinetic properties, *Bone*. 18, 75-85, 1996
 87. Cosquyt, V., Kline, W.F., Gertz, B.J., VanBelle, S.J., Holland, S.D., DeSmet, M., Quan, H., Vyas, K.P., Zhang, K.E., De Greve, J., Porras, A.G., Pharmacokinetics of intravenous alendronate. *J. Clin. Pharmacol.*, 39 (1999), 385-393
 88. Porras, A.G., Holland, S.D., Gertz, B.J., Pharmacokinetics of alendronate. *Drug .dispos., Clin. Pharamacokinet.* 36 (1999), 315-328
 89. Tsun, E.C., Heck, A.M., Intermittent dosing of alendronate, *Ann. Pharmacother.*, 35 (2001), 1471-1475
 90. Hoffman, A., Stepensky, D., Ezra, A., Gelder, J.M.V., Golomp, G., Mode of administration-dependent pharmacokinetics of bisphosphonates and bioavailability determination. *Int. J. Pharm.*,

- 220 (2001), 1-11
91. Stepensky, D., Golomp, G., Hoffman, A., Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of intermittent versus continuous alendronate administration in rats., *J. Pharm. Sci.* 91 (2002), 508-516
 92. Recker, R.R., Saville, P.D., Intestinal absorption of disodium ethane-1-hydroxy-1,1-disphosphonate (disodium etidronate) using a deconvolution technique, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 24 (1973), 580-589
 93. Hyldstrup, L., Flesch, G., Hauffe, S.A., Pharmacokinetic evaluation of pamidronate after oral administration, a study on dose proportionality, absolute bioavailability, and effect of repeated administration, *Calcif, Tissue Int.* 53(1993), 297-300
 94. Yatakan G.J., Poynor, W.J., Talbert, R.L., Floyd, B.F., Slough, C.L., Ampulski, R.S., Benedeict, J.J., Clodronate kinetics and bioavailability, *Clin. Pharmacol. Ther.* 31(1982), 402-410
 95. El-Shinawi, U.M., El-Tantawy, S.I., The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial) *J. Int. Acad. Periodontol.* 5 (2003), 5-10
 96. Mwraw, S.J., Reeve, C.M., Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration., *J. Periodontol.*, 70 (1999), 1228-1233
 97. Denissen, H., Montanari, C., Martinetti, R., van Lingen, A., van den Hoff, A., Alveolar bone response to submerged bisphosphonate complexed hydroxyapatite implants. *J. Periodontol.*, 71 (2000), 279-286
 98. Şamdancıoğlu, S., Bifosfonatlar ile mikropartiküler sistem formülasyonu geliştirilmesi üzerine çalışmalar. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Entitüsü Yüksek lisans tezi, 2004
 99. Aarons, L., Toon, S., Rowland, M., Validation of assay methodology used in pharmacokinetic studies. *J. Pharm. Methods*, 17 (1987), 337-346
 100. Carr, G.P., Wahlich, J.C., Apractical approach to method validation

- in pharmaceutical analysis, *J. Pharm. Biomed. Analy.*, 8 (1990), 613-618
101. Karnes, H.T., Shiu, G., Shah, V.P., Validation of bioanalytical methods. *Pharm. Res.*, 8 (1991), 421-426
102. Yeşilada, A., (1994). Biyoyararlanım ve biyodeşderlik çalışmalarında kullanılan analitik yöntemler ve bu yöntemlerin validasyonu. “Biyoyararlanım ve Biyodeşdeğerlik Genel İlkeler” (Ed. L. Öner, M. şumnu, A.A. Hıncal)’inde, şafak Matbaası, Ankara.
103. United States Pharmacopeia, 24th Edn. 2000: 1941
104. Handbook of Chemistry and Physics, constant humidity tablosu, tablo no: E-46.
105. Sabrook, P.N., Rodriguez, J.P., Wasnich, R.D., Luckey, M.M., Kaur, A., Meng, L., Lombardi, A., Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporos Int.* 15 (2004), 483-488
106. Porras, A.G., Holland, S.D., Gertz, B.J., Pharmacokinetics of alendronate. *Drug Dispos.*, 36 (1999), 315-328
107. Epstein, S., Ragi, S., Comment on Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Cur. Med. Res. Opi.* 7 (2004), 1035-1037
108. Saville, D.J., Influence of storage on in-vitro release of ibuprofen from sugar coated tablets. *Int. J. Pharm.* 224 (2001), 39-49
109. McGilveray, I.J., Differences in reference products: dissolution and in vivo evidence. *Eur. J. Drug Met. and Pharm.* 1 (2000), 32-35
110. Petereit, H.U., Weisbrod, W., Formulation and process considerations affecting the stability of solid dosage forms formulated with methacrylate copolymers. *Eur. J. Pharm. and Bio.* 47 (1999), 15-25
111. Sodium alendronate CRS 1. Group of experts No:11 European Directorate For the Quality of Medicines. March 2001.
112. Fosamax prospektüsü
113. Jivraj M., Martini, L.G., Thomson, C.M., An overview of the different excipients useful for the direct compression of the tablets.

- PSTT 2 (2000), 58-63
114. Pena, M.H., Alvarado, Y.V., Dominguez-Ramirez, A.M., Arroyo, A.R.C., Comparison of dissolution profiles of albendazole tablets using USP apparatus 2 and 4. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 29 (2003), 777-784
 115. Qureshi, S.A., McGilvery, I.J., Assesment of pharmaceutical quality of furosemide tablets from multinational markets. *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 24 (1998), 995-1005
 116. Yu, L.X., Ellison, C.D., Conner, D.P., Lesko, L.J., Hussain, A.S., Influence of drug release properties of conventional solid dosage forms on the systemic exposure of highly soluble drugs. *AAPS Parmsci* 3 (3) article 24 (<http://www.pharmsci.org>).

ÖZGEÇMİŞ

13.04.1980'de Erzurum'da doğdu. İlkokulu Erzurum'da Yunus Emre İlkokulunda okudu. Orta ve lise öğrenimini Giresun Hamdi Bozbağ Anadolu Lisesinde Tamamladı. Ekim-1998'de Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesini kazandı ve Haziran-2002'de aynı okuldan mezun oldu. Şubat-2003'de Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Teknoloji Programında Bilim Uzmanlığı öğrenimine başladı. Ocak-2004'de geçici görevlendirme ile aynı bölüme araştırma görevlisi olarak atandı. Halen bu görevi sürdürmektedir.