

**ORAL UYGULAMADA ALENDRONATIN GASTRİK YAN
ETKİLERİNİN GİDERİLMESİ VE ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN
ARTTIRILMASI AMACIYLA SOLİD DİSPERSİYON
FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇAĞRI ERDEM ÖZDEMİR

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
NİSAN-2018**

**ORAL UYGULAMADA ALENDRONATIN GASTRİK YAN
ETKİLERİNİN GİDERİLMESİ VE ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN
ARTTIRILMASI AMACIYLA SOLİD DİSPERSİYON
FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE
KARAKTERİZASYONU**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ÇAĞRI ERDEM ÖZDEMİR

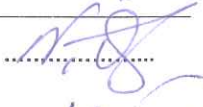


**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

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

**MERSİN
NİSAN-2018**

ONAY

Çağrı Erdem ÖZDEMİR tarafından Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN danışmanlığında hazırlanan "Oral Uygulamada Alendronatın Gastrik Yan Etkilerinin Giderilmesi ve Çözünürlüğünün Arttırılması Amacıyla Solid Dispersiyon Formülasyonlarının Hazırlanması ve Karakterizasyonu" başlıklı çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 20.04.2018 Tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof.Dr. Nefise Özlen ŞAHİN	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Ebru DERİCİ EKER	
Üye	Dr. Öğr. Üyesi Mehmet BERKÖZ	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 23/05/2018 tarih ve 2018/155 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Banu COŞKUN YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



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

ETİK BEYAN

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

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

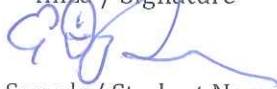
ETHICAL DECLARATION

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

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

20 Nisan 2018 / 20 April 2018

İmza / Signature



Öğrenci Adı ve Soyadı / Student Name and Surname

Çağrı Erdem Özdemir

ÖZET

ORAL UYGULAMADA ALENDRONATIN GASTRİK YAN ETKİLERİNİN GİDERİLMESİ VE ÇÖZÜNÜRLÜĞÜNÜN ARTTIRILMASI AMACIYLA SOLİD DİSPERSİYON FORMÜLASYONLARININ HAZIRLANMASI VE KARAKTERİZASYONU

Alendronat bifosfanat yapısında aktiviteye sahip ve suda çözünürlüğü düşük olan bir ilaçtır. Bunun yanısıra alendronate oral uygulamada gastrointestinal sistemde rahatsızlıklara neden olur. Etken maddeler gastrointestinal sistemde çözündükten sonra emilmektedir. İlaç etken maddesinin çözünme hızının emilim hızından çok düşük olması durumunda, bu etken maddelerin emilimini ve biyoyararlanımını geliştirmek amacıyla çözünürlüğü artırılabilir. Bu tez çalışmasında, son yıllarda çözünürlüğü düşük etken maddelerin biyoyararlanımlarını arttırmak için kullanılan katı dispersiyon hazırlama yöntemi bu sorunun çözümü için önerilmiştir. Taşıyıcı olarak içerdiği aminoasitler ve yüzey aktif maddelerden dolayı süt tozu kullanılmıştır. Yağsız konvansiyonel inek sütü ve bundan elde edilen süt tozunun yanı sıra laktoz intoleransı olan hastalarda kullanılmak üzere laktozsuz süt tozundan da yararlanılmıştır. Alendronat ile inklüzyon bileşiği yaparak çözünürlüğün artırılmasını sağlayan süt ve süt tozu ayrıca ilacın gastrik yan etkilerini de azaltmaktadır. Bu tezin amacı süt ve süt tozu kullanılarak alendronatın biyoyararlanımını iyileştirmek için çözünürlüğü arttırıp, yan etkilerini azaltacak katı dispersiyonları hazırlayıp karakterize etmektir. Hazırlanan formüllerden çözünürlük açısından en iyi olanı seçilmiş ve sert jelatin kapsül formuna getirilerek piyasa preparatıyla karşılaştırılmıştır. Etken madde ve taşıyıcı, FTIR, SEM ve X-ışını kırınımı spektroskopisi ile karakterize edilmiştir. Böylece fizikokimyasal özellikleri tespit edilmiştir. Etken madde miktar tayini spektroskopik yöntemle gerçekleştirilmiştir. Daha sonra etken maddenin ve hazırlanan fiziksel karışımlar ile katı dispersiyonların çözünürlüğü tespit edilmiştir. Dezentegrasyon testleri (dağılma süresi) piyasa preparatı ile kıyaslanmıştır. Sonuç olarak hazırlanan katı dispersiyonların osteoporoz tedavisinde hasta uyuncunu arttıracak ve biyoyararlanımını arttıracak potansiyele sahip olduğu söylenebilir.

Anahtar kelimeler; Alendronat, osteoporoz, katı dispersiyon, süt tozu, çözünürlük, laktozsuz süt tozu.

Danışman; Prof. Dr. Nefise Özlen Şahin, Mersin Üniversitesi Farmasötik teknoloji Anabilim Dalı, Mersin

ABSTRACT

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

Alendronate is a drug that has been used in treatment of osteoporosis. Alendronate is passes low water solubility. Additionally, oral administration of the drug causes gastric disturbances in the gastrointestinal tract. In the case of much lower dissolution rate than that of absorption the solubility of the active substance can be enhanced in order to improve its absorption and bioavailability. In this thesis work, solid dispersion method that has been widely used to enhance bioavailability of the active drug substances with low aqueous solubility in recent years, was suggested as a potential solution to this problem. Skimmed milk and its powder were used as a carrier due to its amino acids and surface active substance content. In this study, conventional skimmed milk from cow, its powder form as well as lactose free milk and milk powder were used. Milk and milk powder forms inclusion complex with alendronate to improve solubility also reduce gastric side effects. The main objectives of this thesis work are to enhance solubility of alendronate and improve its bioavailability. Using milk and milk powder while reducing its possible gastric side effects. For these purposes, solid dispersions were prepared and characterized. The best formulations with the highest solubility was selected to formulate as a hard gelatin capsule. This capsule was compared with the marketed product with respect to dissolution profile. The active substance alendronate and the carrier were characterized using SEM, FTIR, X-RD diffraction spectroscopy analysis. Physicochemical properties were determined. Then the solubility of drug, physical mixtures and solid dispersions were investigated. Disintegration times were compared with those of marketed product. In conclusion, it can be suggested that the hard gelatin capsules prepared from the solid dispersions of alendronate can be used as they pass high potential to improve patient compliance and bioavailability in osteoporosis treatment.

Keywords; Alendronate, osteoporosis, solid dispersion, milk powder, solubility, lactose free milk powder.

Adviser; Prof. Dr. Nefise Özlen Şahin, Mersin University, Department of Pharmaceutical Technology, Mersin

TEŞEKKÜR

Lisans eęitimimde ve yüksek lisans eęitimimde benden desteęini, bilgisini, tecrübesini hiębir zaman esirgemeyen, her zaman arkamda olan, sevgili danışman hocam Prof. Dr. Nefise Özlen Şahin'e,

Tez ęalıŐmalarım sırasında desteğini esirgemeyen sevgili hocam Dr. Öğretim yesi Ebru Derici Eker'e,

Tezimin hazırlanmasında bana destek olan arkadaŐım ArŐ. Gör. Ece Karabulut obanoęlu'na,

Her zaman arkamda olan ve beni destekleyen sevgili annem, babam, ağabeyime ve ayrıca niŐanlım Aysu Fırınacı'ya çok teşekkür ediyorum.

aęrı Erdem zdemir

Nisan 2018

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY	i
ETİK BEYAN	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
TEŞEKKÜR	v
TABLolar DİZİNİ	xii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Bifosfanatların Tarihçesi	2
2.2. Bifosfanatlar	2
2.2.1 Alendronat	3
2.2.1.1 Alendronat Etki Mekanizması	4
2.2.1.2 Alendronatın farmakokinetiği	6
2.2.1.2.1 Metabolizması	6
2.2.1.2.2 Absorbsiyon	7
2.2.1.2.3 Dağılım	7
2.2.1.2.4 Oral doz biyoyararlanımı	8
2.2.1.7 Alendronatın fiziksel özellikleri	8
2.2.1.3 Alendronatın kimyasal yapısı	9
2.2.1.4 Alendronat Sodyumun FTIR Analizi	9
2.3 Süt Tozu	10
2.3.1 Süt tozu eldesi	10
2.3.2 Süt tozu özellikleri	11
2.3.3 Süt tozu camsı geçiş sıcaklığı	12
2.3.4 Süt tozunun teşhisi	12
2.3.5 Süt tozunun kullanıldığı alanlar	13
2.3.6 Stabilitesi	13
2.4 Çözünürlüğü Arttırmak İçin Kullanılan Yöntemler	13
2.5 Katı dispersiyonlar	14
2.5.1 Katı dispersiyon şekilleri	16
2.5.1.1 Basit Ötektik Karışımlar	16
2.5.1.2 Katı Çözeltiler	17
2.5.1.2.1 Katı Çözeltilerin Karışabilirlik Derecesine Göre Sınıflandırılması	17

2.5.1.2.1.1 Devamsız Katı Çözeltiler	17
2.5.1.2.1.2 Devamlı Katı Çözeltiler	17
2.5.1.2.2 Kristal Yapısına Göre Sınıflandırılması	17
2.5.1.2.2.1 Sübstitüsyonel Katı Çözeltiler	17
2.5.1.2.2.2 İnterstisiyel Katı Çözeltiler	18
2.5.1.3 Camsı Çözeltiler ve Camsı Süspansiyonlar	18
2.5.1.4 Kristal Bir Taşıyıcıda Etkin Maddenin Amorf Çökeltileri	18
2.5.1.5 Karma Sistemler	18
2.5.2 Katı Dispersiyon Hazırlama Şekilleri	19
2.5.2.1 Ergitme-Katılaştırma Yöntemi	19
2.5.2.2 Çözme-Buharlaştırma Yöntemi	19
2.5.2.3 Eritme-Çözme Yöntemi	19
2.5.2.4 Diğer Yöntemler	20
2.5.3 Katı Dispersiyonları Hazırlamada Kullanılan Maddeler	21
2.5.3.1 Etkin Maddeler	21
2.5.3.2 Taşıyıcılar	21
2.5.3.3 Çözücüler	22
2.5.4 Katı Dispersiyonların Avantajları	22
2.5.5 Katı Dispersiyonların Dezavantajları	23
2.5.6 Katı Dispersiyonları İnceleme Yöntemleri	23
2.5.7 Katı Dispersiyonların Veriliş Yolları	24
3. MATERYAL VE YÖNTEM	25
3.1 Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Cihazlar	25
3.1.1 Kullanılan Kimyasallar	25
3.1.2 Kullanılan Araç ve Gereçler	25
3.1.3 Kullanılan Tampon Çözeltiler	25
3.2 Alendronat Üzerine Yapılan İncelemeler	26
3.2.1 Alendronat Erime Derecesi Tayini	26
3.2.2 Alendronatın X-Işını Kırınımı (XRD) Analiz	26
3.2.3 Alendronatın Mikroskopik İncelenmesi	26
3.2.4 Alendronatın Fourier Dönüştürümlü Infrared Spektrofotometresi (FTIR)	26
3.2.5 Alendronatın Ultraviyole (UV) Spektrumu	26
3.2.6 Ultraviyole Spektroskopisi ile Standart Eğrisinin Çizimi	27
3.3 Süt Tozu (ST) Üzerine İncelemeler	27
3.3.1 Süt Tozunun X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi	27
3.3.2 Süt Tozunun Mikroskopik İncelenmesi	27

3.3.3 Süt Tozunun FTIR Analizi	27
3.4 Laktozsuz Süt Tozu Üzerine İncelemeler	27
3.4.1 Laktozsuz Süt Tozunun Eldesi	27
3.4.2 Laktozsuz Süt Tozunun X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi	28
3.4.3 Laktozsuz Süt Tozunun Mikroskopik İncelemesi	28
3.4.4 Laktozsuz Süt Tozunun FTIR Analizi	28
3.5. Yağsız Sütten Elde Edilen Süt Tozu (PLM) Üzerine İncelemeler	28
3.5.1 Yağsız Sütten Süt Tozunun Eldesi	28
3.5.2 Yağsız Süt Tozunun X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi	28
3.5.3 Yağsız Sütten Elde Edilen Süt Tozunun Mikroskopik İncelemesi	28
3.5.4 Yağsız Sütten Elde Edilen Süt Tozunun FTIR Analizi	29
3.6 Katı Dispersiyonlar ve Fiziksel Karışımlar Üzerine Yapılan Çalışmalar	29
3.6.1 Katı Dispersiyonların İncelenmesi ve Hazırlanması	29
3.6.1.1 Katı Dispersiyonların Hazırlanması	29
3.6.1.1.1 Süt Tozu – Alendronat Katı Dispersiyonunun Hazırlanması	29
3.6.1.1.2 Laktozsuz Süt Tozu – Alendronat Katı Dispersiyonunun Hazırlanması	29
3.6.1.1.3 Yağsız Süt Tozu – Alendronat Katı Dispersiyonunun Hazırlanması	30
3.6.1.2 Katı Dispersiyonların İncelenmesi	30
3.6.1.2.1 Katı Dispersiyonların X – Işını Kırınımı (XRD) Analizi	30
3.6.1.2.2 Katı Dispersiyonların Mikroskopik İncelemesi	30
3.6.1.2.3 Katı Dispersiyonların FTIR Analizi	30
3.6.1.2.4 Katı Dispersiyonların Miktar Tayini	31
3.6.1.2.5 Katı Dispersiyonların Çözünürlük Çalışmaları	31
3.6.1.2.6 Katı Dispersiyonların Dezentegrasyon Çalışmaları	31
3.6.2 Fiziksel Karışımların Hazırlanması ve İncelenmesi	32
3.6.2.1 Fiziksel Karışımların Hazırlanması	32
3.6.2.1.1 Süt Tozu – Alendronat Fiziksel Karışımının Hazırlanması	32
3.6.2.1.2 Laktozsuz Süt Tozu-Alendronat Fiziksel Karışımının Hazırlanması	32
3.6.2.1.3 Yağsız süt tozu – Alendronat Fiziksel Karışımının Hazırlanması	32
3.6.2.2 Fiziksel Karışımların İncelenmesi	32
3.6.2.2.1 Fiziksel Karışımların X – Işını Kırınımı (XRD) İncelemesi	32
3.6.2.2.2 Fiziksel Karışımların Mikroskopik İncelenmesi	33
3.6.2.2.3 Fiziksel Karışımların FTIR Analizi	33
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	34
4.1 Alendronat Üzerinde Yapılan İncelemelerin Bulguları	34
4.1.1 Alendronatın Erime Derecesi Tayini	34

4.1.2 Alendronatın X-Işını Kırınımı (XRD) incelemesi	34
4.1.3 Alendronatın Mikroskopik İnceleme Bulguları	34
4.1.4 Alendronatın FTIR Analiz Bulguları	36
4.1.5 Ultraviyole (UV) Spektrumuna Ait Bulgular	37
4.2 Katı Dispersiyonlar Üzerine Yapılan İncelemelerin Bulguları	37
4.2.1 Katı Dispersiyonların X – Işını Kırınımı (XRD) Bulguları	37
4.2.2 Katı Dispersiyonların Mikroskopik İnceleme Bulguları	39
4.2.3 Katı Dispersiyonlara Ait FTIR Analiz Bulguları	44
4.2.4 Miktar Tayinine Ait Bulgular	45
4.2.5 Çözünürlük Çalışmalarına Ait Bulgular	46
4.3 Süt Tozlarına Ait İncelemelerin Bulguları	47
4.3.1 Süt Tozlarına Ait X – Işını Kırınımı (XRD) Bulguları	47
4.3.2 Süt Tozlarına Ait Mikroskopik İnceleme Bulguları	49
4.3.4 Süt Tozlarına Ait FTIR Analiz Bulguları	52
4.4 Fiziksel Karışımlara Ait İncelemelerin Bulguları	54
4.4.1 Fiziksel Karışımlara Ait X – Işını Kırınımı (XRD) Bulguları	54
4.4.2 Fiziksel Karışımlara Ait Mikroskopik İnceleme Bulguları	55
4.4.3 Fiziksel Karışımlara Ait FTIR Analiz Bulguları	59
4.5 Dezentegrasyon Çalışmalarına Ait Bulgular	61
5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1 Kemik metastazının fizyolojisi ve ilaçların kemik turnoveri ile etkileşim mekanizmaları.	5
Şekil 2.2 Alendronatın kemik ve yumuşak dokulardaki konsantrasyon grafiği	7
Şekil 2.3 Metastatik kanserli postmenapozal kadında 10 mg bir dozun 2 saatte bir infüzyonunu takiben idrarla alendronat atılımının gösterilmesi	8
Şekil 2.4 Alendronatın kimyasal yapısı	9
Şekil 2.5 Alendronatın FTIR sonucu	9
Şekil 2.6 Süt tozunun taze ve kristallenmiş hallerinin DSC spektrumu	12
Şekil 2.7 Katı dispersiyonu hazırlanmış etken maddenin normal tablet ve kapsüle oranla biyoyararlılık artışının şematik gösterilmesi	15
Şekil 4.1: Alendronata ait X-ışın kırınımı spektrumu	34
Şekil 4.2: Alendronatın 1k büyütme sonucunda elde edilen SEM görüntüsü	35
Şekil 4.3: Alendronatın 5k büyütme sonucunda elde edilen SEM görüntüsü	35
Şekil 4.4: Alendronat Sodyumun 10k büyütme sonucu elde edilen SEM görüntüsü	36
Şekil 4.5: Alendronat sodyumun FTIR spektrumu	36
Şekil 4.6: LS-AL formülasyonuna ait XRD analiz sonucu	38
Şekil 4.7 : PLM-AL formülasyonuna ait XRD analiz sonucu	38
Şekil 4.8 : ST-AL formülasyonuna ait XRD analiz sonucu	39
Şekil 4.9 : LS-AL formülasyonuna ait 10k büyütme SEM görüntüsü	39
Şekil 4.10: LS-AL formülasyonuna ait 5k büyütme SEM görüntüsü	40
Şekil 4.11 : LS-AL formülasyonuna ait 1k büyütme SEM görüntüsü	40
Şekil 4.12 : PLM-AL formülasyonuna ait 20k büyütme SEM görüntüsü	41
Şekil 4.13 : PLM-AL formülasyonuna ait 10k büyütme SEM görüntüsü	41
Şekil 4.14 : PLM-AL formülasyonuna ait 5k büyütme SEM görüntüsü	42
Şekil 4.15 : PLM-AL formülasyonuna ait 1k büyütme SEM görüntüsü	42
Şekil 4.16 : ST-AL formülasyonuna ait 1k büyütme SEM görüntüsü	43
Şekil 4.17 : ST-AL formülasyonuna ait 5k büyütme SEM görüntüsü	43
Şekil 4.18 : ST-AL formülasyonuna ait 10k büyütme SEM görüntüsü	44
Şekil 4.19: LS-AL'ye ait FTIR analiz sonucu	44
Şekil 4.20: PLM-AL'ye ait FTIR analiz sonucu	45
Şekil 4.21: ST-AL'ye ait FTIR analiz sonucu	45
Şekil 4.22 : Süt tozuna ait XRD spektrumu	47
Şekil 4.23 : Laktozsuz süt tozuna ait XRD spektrumu	48

Şekil 4.24 : Yağsız süt tozuna ait XRD spektrumu	48
Şekil 4.25 : Süt tozuna ait 2k SEM görüntüsü	49
Şekil 4.26 : Laktozsuz süte ait 1k SEM görüntüsü	49
Şekil 4.27 : Laktozsuz süte ait 5k SEM görüntüsü	50
Şekil 4.28 : Laktozsuz süte ait 10k SEM görüntüsü	50
Şekil 4.29 : Yağsız süt tozuna ait 10k SEM görüntüsü	51
Şekil 4.30 : Yağsız süt tozuna Ait 5k SEM görüntüsü	51
Şekil 4.31 : Yağsız süt tozuna ait 1k SEM görüntüsü	52
Şekil 4.32 : Süt tozuna ait FTIR spektrumu	52
Şekil 4.33 : Laktozsuz süte ait FTIR spektrumu	53
Şekil 4.34 : Yağsız süt tozuna ait FTIR spektrumu	53
Şekil 4.35 : LS-AL-PM'ye ait XRD spektrumu	54
Şekil 4.36 : PLM-AL-PM'ye ait XRD spektrumu	54
Şekil 4.37 : ST-AL-PM'ye ait XRD spektrumu	55
Şekil 4.38 : LS-AL-PM'ye ait 10k SEM görüntüsü	55
Şekil 4.39 : LS-AL-PM'ye ait 5k SEM görüntüsü	56
Şekil 4.40 : LS-AL-PM'ye ait 1k SEM görüntüsü	56
Şekil 4.41 : PLM-AL-PM'ye ait 10k SEM görüntüsü	57
Şekil 4.42 : PLM-AL-PM'ye ait 5k SEM görüntüsü	57
Şekil 4.43 : PLM-AL-PM'ye ait 1k SEM görüntüsü	58
Şekil 4.44 : ST-AL-PM'ye ait 10k SEM görüntüsü	58
Şekil 4.45 : ST-AL-PM'ye ait 5k SEM görüntüsü	59
Şekil 4.46 : ST-AL-PM'ye ait 1k SEM görüntüsü	59
Şekil 4.47 : LS-AL-PM'ye ait FTIR spektrumu	60
Şekil 4.48 : PLM-AL-PM'ye ait FTIR spektrumu	60
Şekil 4.49 : ST-AL-PM'ye ait FTIR spektrumu	61

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1 Alendronatın FTIR incelemesiyle gözlenen piklerin yerleri	9
Tablo 2.2 Süt tozunun bileşimi	10
Tablo 2.3 Süt tozunun fiziksel ve kimyasal özellikleri	11
Tablo 2.4 Süt tozunun mikrobiyolojik özellikleri.	11
Tablo 2.5 Katı dispersiyonla hazırlanan preparatlar [33,36]	14
Tablo 4.1. Etkin maddenin içerdiği fonksiyonel gruplara göre FTIR analiz sonuçları.	37
Tablo 4.2. Etkin madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların sulu ortamdaki çözünürlüğü	46
Tablo 4.3. Etkin madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların dağılım süreleri	62

KISALTMALAR ve SİMGELER

Al	Alendronat
LS	Laktozsuz süt tozu
ST	Süt tozu
PLM	Yağsız sütten elde edilen süt tozu
FTIR	Fourier dnml infrared spektrofotometre
XRD	X-ışını kırınımı difraktometresi
SEM	Elektron mikroskobu
PM	Fiziksel karışım
SD	Katı dispersiyon

1.GİRİŞ

Bifosfonatlar son zamanlarda osteoporozun tedavisinde artan bir rol kazanmışlardır. Şimdilerde bir aminobifosfat olan alendronat özellikle postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve önlenmesinde yeni bir alternatif olarak birçok ülkede kullanımı artmıştır.

Özellikle Paget hastalığının ve maligniteye bağlı hiperkalseminin tedavisinde en fazla kullanılan bifosfonatlar etidronat, klodronat, alendronat ve pamidronatdır. Son yıllarda yeni sentezlenen birçok fosfanat klinik kullanıma uygun hale gelmiştir ve osteoporozda kullanılmaya başlanmıştır.

Bifosfanatların güçlü etkilerine rağmen, biyoyararlanımları diğer ilaç moleküllerine göre oldukça düşüktür. Ayrıca gastrointestinal sistemde yüksek yan etki potensine sahiptir. Bu nedenle etken maddenin biyoyararlanımının incelenmesi, daha yüksek emiliminin sağlanması amacıyla çözünürlüğünün artırılması gerekmektedir.

Etken maddelerin çözünürlüklerini artırmada kullanılan katı dispersiyon hazırlama yöntemi ilk olarak 1961 yılında Sekiguchi ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir [1]. Katı dispersiyonlarda çözünmeyi arttırmada ıslanma, polimorfik şekiller, partikül büyüklüğü ve aglomerasyonun azalması, yüksek enerjili durumun oluşumu, amorf şekle dönüşüm ve mikro çevrede çözünür kompleks oluşumu gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir [2].

Bu çalışmada alendronatın biyoyararlanımını arttırmak ve terapötik dozu ayarlamak için yağsız süt tozu, laktozsuz süt ve pınar light süttten liyofilizasyonla elde edilen süt tozları ile katı dispersiyonları oluşturulması sağlanarak, hazırlanan formülasyonun hedeflere uygunluğu ölçülecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bifosfanatların Tarihçesi

19. yy ortalarında Alman kimyagerler tarafından sentezlenen ilk bifosfanatlar, endüstride kalsiyum tuzlarının petrol borularını kaplamasını önlemek amacıyla kullanılmışlardır. 1968'e kadar sadece endüstride kullanılan bifosfanatların biyolojik özellikleri rapor edildikten sonra, klinik kullanımda kullanılabileceği düşünülmüştür. Bunun sonucunda ilk olarak böbrek taşı oluşumunu önlemek amacıyla kullanılmışlardır. Yine aynı zamanlarda kemikteki etkisi ile ilgili çalışmalar da yapılmış ve yayınlanmıştır. 90'lı yıllardan sonra ise kemik tümörlerinin tedavisi, tümör gelişiminin önlenmesi için hormon replasman tedavisine seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır[3]

Etidronat ilk defa yirmi altı yıl öncesinde osteoporoz tedavisinde kullanılmıştır. Fakat osteomalazi yan etkisi sebebiyle klinik çalışmalar durdurulmuştur. Bu nedenle etidronat FDA onayı alamamıştır.

Alendronat osteoporoz için FDA onayı alan ilk moleküldür. 1996'da onay alan alendronat özellikle menapoza girmiş, kemik yoğunluğu düşük kadın hastalarda, yaşlı erkek hastalarda; kemik kırılmalarını önlemek için kullanılmış, ardından Paget hastalığı için de onay almıştır.

2005 yılında FDA tarafından ayda bir tablet şeklinde kullanılmak şekliyle ibandronat sodyum menapoz sonrası osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır. Yapılan çalışmalar ibandronat sodyumun kullanımıyla beraber yeni omurga kırığı riskinin azaldığı ve kemik mineral yoğunluğunun arttığını göstermiştir. Ocak 2006'da ise ibandronat sodyumun intravenöz formu da FDA tarafından kabul edilmiş ve ilk intravenöz bifosfanat olmuştur.[4]

2.2. Bifosfanatlar

Bifosfanatlar (BF) günümüzde postmenopozal osteoporoz ve diğer metabolik kemik en sık kullanılan ilaçlardır. Kemik rezorpsiyonunun güçlü inhibitörleri olan BF'ler etkilerini osteoklast aktivitesini azaltarak ve apoptozlarını arttırarak gösterirler. Taşınmasında görev alan lipidlere düşük afiniteleri ve hücrelerarası geçişi engelleyen negatif polariteleri nedeniyle grup olarak barsaklardan çok az emilirler ve emilimleri doza bağlı olarak %0,6-%3 arasında değişir. Kısa sürede plazmadan temizlenen BF'lerin yaklaşık %50'si kemiklerde tutulur, kalan bölüm ise metabolize olmadan idrar yoluyla atılır, vücutta yarılanma ömürleri ise uzundur [5]

Bifosfanatlar oral tabletler halinde, intravenöz (İV) infüzyon veya enjeksiyon formunda kullanılır. Oral alendronat ve risedronat günlük ve haftalık tek doz formunda (sırasıyla 10 mg/gün-70 mg/hafta 5 mg/gün-35 mg/hafta) uzun yıllardır kullanılmaktadır. Daha sonraları

ibandronatın ayda bir oral formu (150 mg/ay) ve 3 ayda bir İV formu (3 mg/3 ay) postmenopozal osteoporoz tedavisinde yerini almıştır. Son olarak zoledronik asit yılda bir kez İV infüzyon şekli ile tedavi protokollerine girmiştir. [6]

BF'lar etkinlik, tolere edilebilirlik ve güvenilirlik yönünden tıpta en kapsamlı incelenen ilaç gruplarından biridir. Kullanıma girdikleri 1969 yılından bu yana pek çok karşılaştırmalı çalışma ile etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebilir oldukları ortaya konmuştur. Bu dikkat çekici güvenilirliğin nedeni güçlü kemik afinitesidir.

Afinite, BF'ların iskelette uzun süre kalmasına neden olurken sistemik dolaşımdan etkili bir biçimde temizlenmesini, doruk düzeyinin kısa süreli olmasını ve diğer dokular tarafından tutulumunun sınırlı kalmasını sağlar [5].

Alendronatın 3-10 yıl, risedronatın 3-5 yıl veya ibandronatın 3 yıl süreli tedavilerinden sonra tüm yan etkilerin ve ilaç bırakma oranlarının plasebo ile benzer olduğu gösterilmiştir. Altı ve yedinci tedavi yılında risedronatın güvenilirlik profilinin incelendiği bir çalışmada elde edilen sonuçların 3 veya 5. yıllardakinden farklılık göstermediği ortaya konmuştur. [7] Başka bir çalışmada ise İV ibandronatın 2 yıllık tolere edilebilirliğinin günlük oral tedavi ile benzer olduğu bildirilmiştir. [8] Zoledronik asitin incelendiği HORIZON çalışmasında yan etki görülme sıklığının plasebo grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu (%95,5 ve %93,9, p=0,002) bildirilmiş olsa da ilaç bırakma oranları arasında fark gösterilememiştir. Farklı bifosfanatların etkinlik ve güvenilirlik yönünden birebir karşılaştırıldığı çalışma sayısı azdır. Bunlardan bir tanesi alendronat ile risedronatı karşılaştıran çalışmasıdır. Bu çalışmada yan etki, ciddi yan etki veya ilacı bıraktırmayı gerektirecek yan etki insidanslarında gruplar arasında fark bulunamamıştır. çalışmasında ise haftalık 35 mg alendronat ile aylık 150 mg ibandronat karşılaştırılmış, FACT çalışmasına benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak akut faz reaksiyonu nedenli influenza benzeri hastalık gibi kısa süreli olayların ibandronat grubunda daha fazla olduğu bildirilmiştir. [9,10]

2.2.1 Alendronat

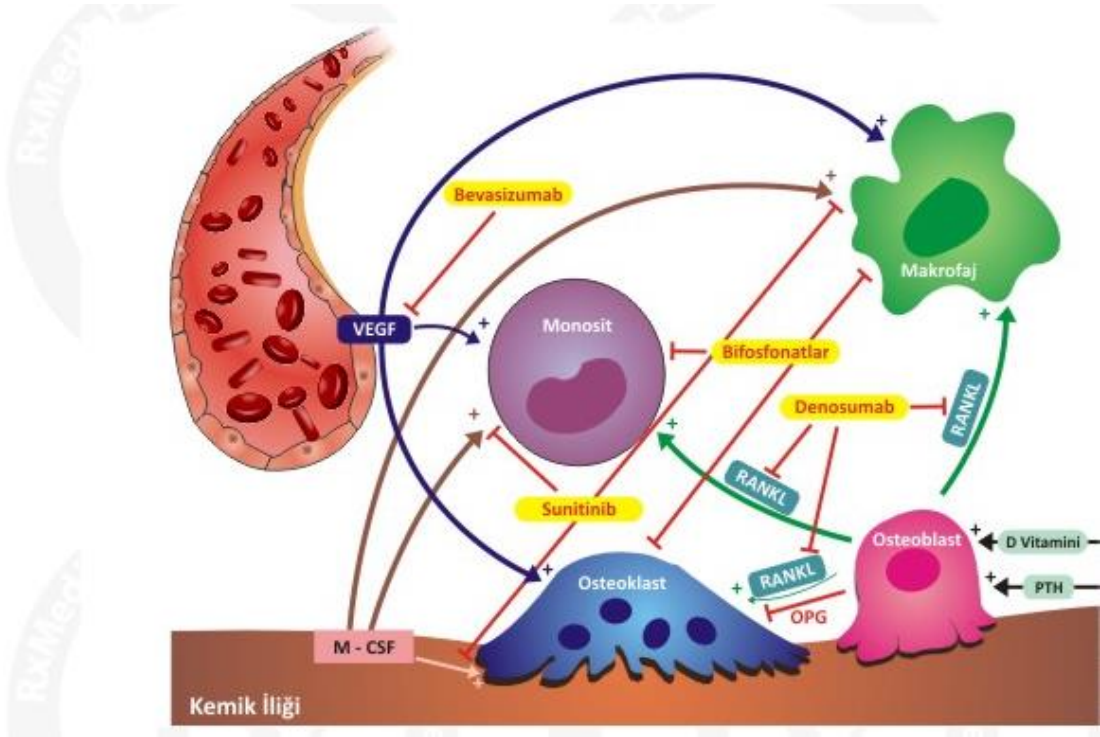
Alendronat ikinci jenerasyon bir difosfanat olmasına rağmen, bu grubun kemik kaybını önlemenin dışında kemiğin güçlenmesini de sağlayan ilk ilaçtır. Bifosfanat yapısında yapılan küçük değişiklikler her bir bileşiğin fizikokimyasal, biyolojik, terapötik ve toksikolojik karakteristiklerinde önemli bireysel değişikliklere neden olur. Alendronat, kemik rezorpsiyonunu ilk jenerasyon ilaç olan etidronata göre daha güçlü inhibe eder. Deneysel hayvan çalışmalarında alendronatın kemik mineralizasyonunu inhibe eden minimum dozu, antirezorbtif dozunun 6000 katı olarak bulunmuştur. Antirezorpsiyon potensiyeli, pamidronattan 100 kat ve etidronattan 1000 kat daha fazladır. İnsanlarda 10 mg alendronatın tümöre bağlı kemik hastalığında ortaya çıkan hiperkalsemiyi azaltmadaki etkinliği yaklaşık 1500 mg etidronata

eşdeğerdir. Alendronat, postmenapozal kadınlarda görülen osteoporozun ve Paget Hastalığı'nın tedavisinde kullanılır. Malignan ve heterotopik osifikasyon ile ilgili hiperkalseminin tedavisindeki etkinliği de araştırılmaktadır. [11]

2.2.1.1 Alendronat Etki Mekanizması

Bifosfanatların farmakolojik etkileri tam olarak aydınlatılmamış olsa da, bulunan veriler alendronatin etki mekanizmasına genel bir tanımlama getirmektedir. Plazmada bulunan alendronat hızlı bir şekilde ya kemiklere absorbe olur, ya da idrar yoluyla vücuttan atılır. Bununla birlikte kemiklere geçiş tekdüze değildir, kemik döngüsünün en yüksek olduğu fizyolojik aktivite alanlarında daha fazladır. Bu da alendronatın etkisini ve tedavi yanıtını arttırmaktadır. [12]

Alendronat kemikte hidroksiapatite bağlanır ve özellikle kemik rezorpsiyonu yapan hücreler olan osteoklastların aktivitesini inhibe eder. Osteoklastların birikmesi ve birbirlerine bağlanmalarıyla herhangi bir etkileşme göstermez. Kemiklerin rezorpsiyonu kemikle temas halindeki osteoklastların rezorpsiyon yapan tırtıklı kenarları aracılığı ile olur. Alendronat özellikler osteoklastların altındaki bu rezorpsiyon yerinde lokalize olarak rezorpsiyona engel olur. Zamanla, osteoblastlar tarafından yapılan normal kemik alendronatın üzerine yığılır. Alendronatın aktivitesi, artık aktivite gösteremediği matriksin içine gömülene değin yaklaşık 3 hafta kadar devam eder. Ancak buna rağmen alendronat yıllarca hidroksiapatite bağlı kalır. Yeni oluşan rezorpsiyon yüzeyleri üzerindeki osteoklast süpresyonunu sürdürebilmek için alendronatın sürekli olarak kullanılması gerekir. Hayvan çalışmaları alendronatın kemik turnover'ini azalttığını göstermiştir. Alendronat kemik yapımının kemik rezorpsiyonunu aştığı yerlerde kemik kütlesinin artmasına da neden olur. Alendronatın farmakolojik aktivitesi doğal olarak oluşan pirofosfatınkine benzer. Ancak, fosfataz enzimleri sentetik bifosfanatların merkezi fosfor-karbon-fosfor bağımlı hidroliz edemezler. Bifosfanatlar sadece kalsifiye dokularda etki gösterirler. [13]



Şekil 2.1 Kemik metastazının fizyolojisi ve ilaçların kemik turnoveri ile etkileşim mekanizmaları. M-CSF: Makrofaj koloni uyarıcı faktör, OPG: Osteoprotegerin, PTH: Paratiroid hormon, RANKL: Nükleer faktör, K-B: Ligand reseptör aktivatörü[3]

Paget hastalığı kemik metabolizmasının hızlandığı ve kemiğin bozularak yeniden modellendirildiği progresif ve idiyopatik bir hastalıktır. Alendronat direkt olarak kemik rezorpsiyonunu azaltır; bu, serum alkalin fosfatın ve idrardaki kemik kollajen degradasyon markerlerinin önemli ölçüde düşmesine yol açar. Altı aylık tedavinin ardından oluşan alkalin fosfat süpresyonunun düzeyi etidronat ile sağlanandan daha büyüktür. Altı aylık tedavinin ardından kemik yapısında yapılan inceleme, zikzaklı ve disorganize durumdaki kemiğin, normal lamellar kemik yapısına dönüştüğünü ortaya koymuştur. [14]

Postmenapozal osteoporoz kemik yoğunluğunda kırılmanın artmasına neden olan ilerleyici nitelikte kemik kaybıyla belirgin olgudur. Alendronat kemik mineral yoğunluğunu önemli ölçüde artırır. Omurga ve kalçanın kemik kütlelerinde sağladığı artış 3 ay sonunda görülmeye başlar; bu artış iskeletin diğer kemiklerindeki azalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmaz. Kemik kütlelerindeki artışın sürmesi için alendronat tedavisinin sürekli olması gerekir. Bir yıl süren tedavinin ardından kemikte yapılan histolojik inceleme, kemiğin gerek yapı gerekse mineral içeriği bakımından normal olduğunu ortaya koyar.[15]

Malignan hiperkalseminin metastatik kanserli hastalarda artan kemik rezorpsiyonunu bir sonucu olduğuna inanılmaktadır. Alendronat serum kalsiyum ve üriner kalsiyum düzeylerinde

önemli azalmalara neden olur. Osteolitik hastalığın ilerlemesini engeller ve şiddetli kemik ağrısını geçirir. Klodronat ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, alendrolatın malignan hiperosteolizde klodronata göre daha etkili olduğunu ortaya koymuştur. [16]

2.2.1.2 Alendronatın farmakokinetiği

Alendronat oral yoldan kullanılır. Absorpsiyonu çok zayıf olup oral biyoyararlanımı %1'den azdır. Alendronat kahvaltudan önce veya sonraki 2 saat içinde alınırsa biyoyararlanımı hemen hemen sıfır düzeyine iner. Meyve suyu veya kahve biyoyararlanımını %60 oranında azaltır. Maksimum biyoyararlanım sağlamak için ilaç aç karnına ve standart bir kahvaltudan en az 2 saat önce alınmalıdır. Katyonlar (örneğin; kalsiyum, magnezyum) biyoyararlanımı azaltırlar. İlaç önce geçici olarak dokuya dağılır; bunu kemiğe dağılımı ve üriner atılımı takip eder. Alendronat plazmada %78 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Herhangi bir metabolizma sürecine dahil olduğu hakkında bir bulgu bulunmamaktadır. Plazmadan eliminasyonu hızlı olup tek bir intravenöz (IV) dozunun yaklaşık %95'i 6 saat içinde elimine edilir. Yine tek bir IV dozunun yaklaşık %50'si idrarla 72 saat içinde atılıma uğrar. Bununla birlikte, alendronat bir kez kemiğe bağlandığında ömrü 10 yıldan uzundur. [17]

2.2.1.2.1 Metabolizması

Diğer çoğu bifosfanatta olduğu gibi; alendronatın da memelilerde metabolizmasının çok kolay olmadığı, radyoaktif işaretçiyle birlikte dozun verilmesinin sonucunda HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi) üzerinden gözlemlenmiştir. Biyotransformasyona uğramamış alendronate, verilen bu doz sonrası kopek, sıçan ve maymunların idrarında ve iskeletinde gözlemlenmiştir. In vivo olarak gözlemlenen kısım ise yok denecek kadar azdır. Bifosfanatların farmakokinetik verilerinin çoğu üriner sistemdeki boşaltım verilerinden türetilmiştir. Alendronat için duyarlı bir kantifikasyon yöntemi geliştirilmiştir. Floresan algılama yoluyla alendronatın plazma konsantrasyonları ölçülebilmektedir.[18]

Son zamanlarda klodronat gibi memelilerde adenosin fosfat metabolizma yolağında in vitro metabolize olabilecek analogları üzerinde çalışılmaya başlanmıştır. Bu yolak ilacın etkisi üzerinde de rol oynayabilir. Ancak alendronate bu mekanizma üzerinden metabolize olamamaktadır. [19]

Ancak alendronatın avantajı da güçlü etkisinden ötürü, düşük dozlarda kullanılabilmesi ve bu düşük dozlarda etki gösterebilmesidir. Bu da plazma konsantrasyonunun düşük olmasını ve güvenilir sınırlar içinde bulunmasını sağlamaktadır. Metabolitlerinin tam olarak bilinmemesinden ötürü, oral alınan alendronatın plazma farmakokinetiği ölçülememiştir.

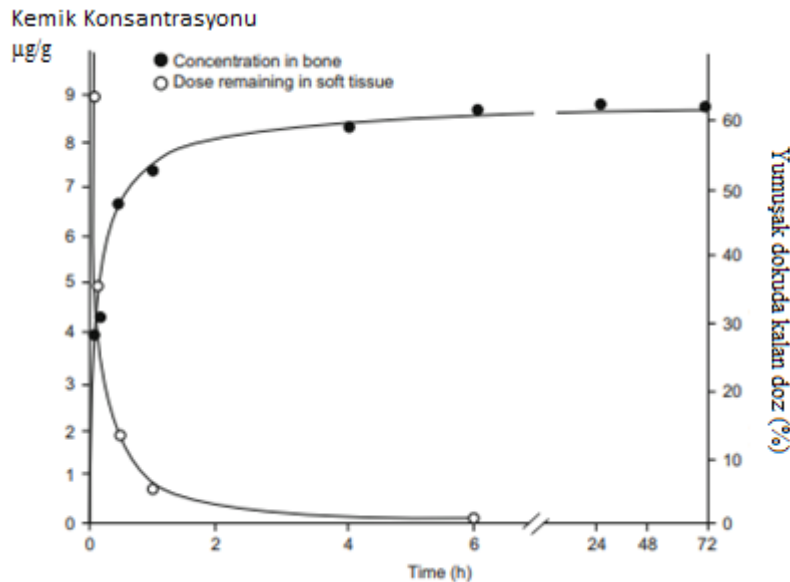
Biyoyararlanımının ölçülmesi için radyoaktif olarak işaretlenmiş etken madde plazmaya verilmiş ve kemiklerdeki yoğunluğu ölçülmüştür. [20]

2.2.1.2.2 Absorbsiyon

Diğer bifosfanatlarda olduğu gibi alendronatın oral alımı açlık hallerinde maksimumdur. Bunun nedeni diğer gıdalarla etkileşebilmesidir. Alendronatın açlık biyoyararlanımı köpeklerde %1.8, sıçanlarda %0.9, maymunlarda %1.7 olarak ölçülmüştür. Yemeklerle birlikte alınmasıyla biyoyararlanım 6-9 kat düşmüştür.[20] Alendronat polar yapıda bir molekül olduğundan, fizyolojik pH'da emilimine bakıldığında parasellüler geçiş, transsellüler geçiştir fazladır ve bağırsak boyunca emilir. Alendronatın bağırsağın geniş yüzey alanlı kısımlarında daha iyi emilir ve sırası jejunum > duodenum > ileum'dur. [21]

2.2.1.2.3 Dağılım

Alendronat kanda proteinlere bağlanarak taşınmaktadır. Proteinlerden en fazla albumine bağlanır. Bağlanma derecesini kalsiyum konsantrasyonu ve pH belirler. İntravenöz verilen doz sonrasında direkt dağılımı ya kemikte gözlenmiş ya da elimine olmuştur. Doz ilk verildiğinde spesifik doku dışına bağlanma oranı %63'tür, 5 dakika sonra bu oran %5'e iner. Dozdan 6-24 saat sonra ise %1'e düşer. İlk uygulamadan 5dk sonra kemikte %30, 1 saat sonra %60 - %70 arasında kalır ve 71 saate kadar bu oranda devam eder. [22]

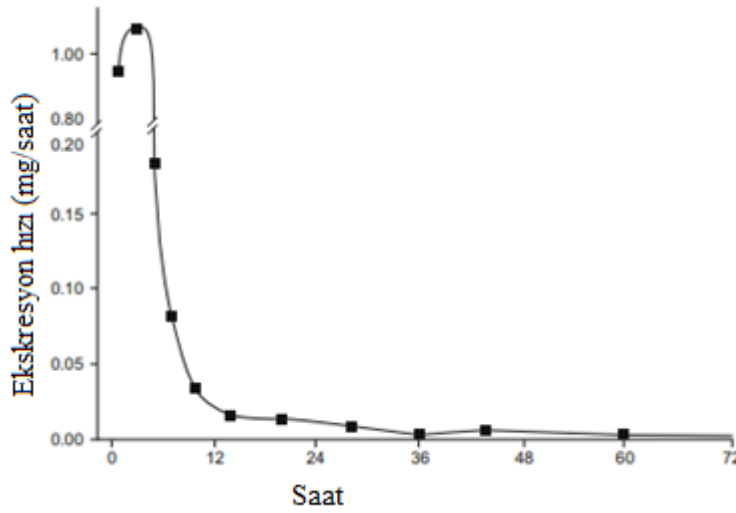


Şekil 2.2 Alendronatın kemik ve yumuşak dokulardaki konsantrasyon grafiği[22]

Alendronatın kemikteki dağılımını ise kanlanma ve kemikteki rezorpsiyon bölgeleri belirler. Alendronat kemikteki turnoverin fazla olduğu yere dağılımı daha fazladır. İskelete alendronat alımı radyoaktif işaretlemeyle doza bağlı lineer gözlemlenmiştir. [22]

2.2.1.2.4 Oral doz biyoyararlanımı

Alendronatın biyoyararlanımı postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde değerlendirildiğinde 5 ile 80 mg arasında değişen dozlarda alendronat verilince doz ayarlı idrar atılımının karşılaştırılmasında; idrar atılımı derecesi doza bağlı değildir. Alendronatın doza bağlı idrarda toplanmasının grafiği lineerdir. Genel olarak postmenapozal kadınlarda alendronatın biyoyararlanımı oral dozun %0.76'sıdır. Erkeklerde ise kadınlardakine benzer oranda ve ortalama olarak %0.6'dır. [23]



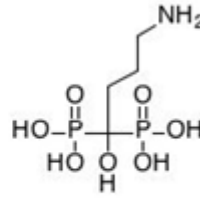
Şekil 2.3 Metastatik kanserli postmenapozal kadında 10 mg bir dozun 2 saatte bir infüzyonunu takiben idrarla alendronat atılımının gösterilmesi[23]

2.2.1.7 Alendronatın fiziksel özellikleri

Alendronat sodyum beyaz, kristalize, higroskopik olmayan bir tozdur. Suda çözünür; alkolde çok az çözünür; pratik olarak kloroformda çözünmez. [24]

2.2.1.3 Alendronatın kimyasal yapısı

Molekül Ağırlığı	249,10
CAS No	66376-36-1
EINECS	613-929-7
Kapalı Formülü	C ₄ H ₁₃ NO ₇ P ₂



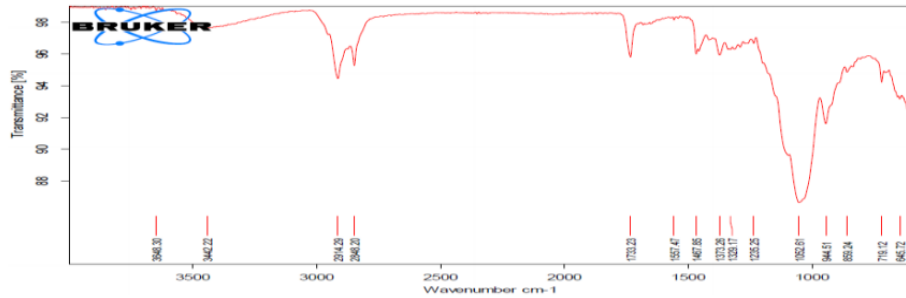
Alendronik asit

4-Amino-1-hidroksibütan-1,1-diilbis(fosfonik ast)

Şekil 2.4 Alendronatın kimyasal yapısı

2.2.1.4 Alendronat Sodyumun FTIR Analizi

Alendronat sodyum 400-4000 frekans aralığında incelenmiştir. Yaptığı pikler ve bu piklerin yerine göre içerdiği grupların yerleri şekil 2.5 ve tablo 2.1’de verilmiştir. [25]



Şekil 2.5 Alendronatın FTIR sonucu

Fonksiyonel grupların gösterdiği piklerin IR değerleri Tablo 2.1’de verilmiştir.

No	Fonksiyonel grup	Standart IR aralığı (cm-1)	Spektrumda gözlemlenen dalga sayısı (cm-1)
1	N-H amin grubu	3300-3500	3480.75, 3481.09
2	C-H Alken grubu	3010-3100	3030.50
3	C-N Amin grubu	1070-1150	1126.15, 1125.71, 1072.85
4	O-H Amin grubu	3200-3550	3480.75
5	C-C	1110-1250	1229.61, 1235.25
6	C-H Alkan grubu	2850-2960	2914.29, 2958.54, 2917,08
7	O-H Alkol grubu	3200-3550	3442.22, 3481.09, 3265.43

Tablo 2.1 Alendronatın FTIR incelemesiyle gözlenen piklerin yerleri [25]

2.3 Süt Tozu

İnek sütü %87.5 su, %4,8 ana bileşeni laktoz olan karbonhidrat, %3,5 kazein yüksek oranda olmak üzere protein, %0.7 eser element ve minerallerle birlikte %4.2 civarında yağ içerir. İnek sütünün buharlaştırılmasıyla uzaklaşan su sonucunda, geriye süt tozu kalır. Su oranı %1,5 ile %4 oranı arasında değişir. Süt tozunun ana bileşeni amorf haldeki laktozdur. Süt tozunun birçok çeşidi vardır. Genel olarak yağlı süt tozu içeriği ve yağsız süt tozu içeriği ise aşağıdaki tablodaki gibidir. [26]

Ana Bileşen	Tam Yağlı Süt Tozu (%)	Yağsız Süt Tozu(%)
Laktoz	39	53
Proteinler	25	34.5
Yağlar	26	0.5
Mineraller	6	8
Su (nem oranı)	4	4

Tablo 2.2 Süt tozunun bileşimi [26]

Türk Gıda Kodeksi Koyulaştırılmış Süt ve Süt Tozu Tebliği'ne göre süt tozu "Yağlı, yağı kısmen veya tamamen alınmış süttten, kremadan veya bu ürünlerin karışımından suyun doğrudan uzaklaştırılması ile elde edilen ve son üründe nem içeriğinin ağırlıkça en fazla %5 olduğu katı ürünü" şeklinde tamamlanmaktadır. [26]

2.3.1 Süt tozu eldesi

Elde edilmesinde yapılan ilk işlem sütün koyulaştırılmasıdır. Sütte su dışında sıvı madde yoktur. Toplam kuru madde %12 olarak kabul edilirse, sütün %88'lik kısmı sudan oluşmaktadır. Evaporasyon işlemi suyu uzaklaştırarak kuru maddenin oransal yüzdesini %25- %50 arasına yükseltme esasına dayanır. Sütü koyulaştırmak yerine direk olarak buharlaştırma işleminin yapılması; daha büyük kurutma kapasitesi ve daha fazla enerji gerektirmektedir. Evopare edilen süttten elde edilen süt tozu, havayı hem daha az çeker hem de daha uzun ömre sahiptir. Evaporasyon yapılmadan elde edilen süt tozunun kalitesi, evopore edilene göre daha düşüktür. Evaporasyon işlemi vakum altında 65°C ile 70 °C arasında yapılmaktadır.[27]

Süt çok kısa sürede bozulabilen bir gıdadır. Bunu uzun ömürlü yapmanın yolu kurutmadan geçer. Günümüzde ilerleyen teknolojik yöntemlerle birlikte, süt besin değerini kaybetmeden toz haline getirilebilmektedir. Bunun anlamı ise tozdan elde edilen sütün besin değeri normal süt ile aynıdır. Ancak enerji tüketiminin ve maliyetinin fazla olması kurutmanın dezavantajıdır.

Dayanıklı süt tozu üretiminde evaporasyonla yapılan ilk aşama sonrası buharlaştırma yapılır ve bunun sonucunda süt tozu %4'den fazla su içermez. Süt tozu sentezinde kurutma işlemi silindirik (valsli) ve püskürtmeli (sprey-dryer) kurutucularla yapılmaktadır. [26]

2.3.2 Süt tozu özellikleri

TS 1329 Süt Tozu standardına göre, süt tozu kendine özgü ve tekrar sulandırıldığında süt ile aynı koku, renk, kıvam ve lezzete gelmeli; gözle görülebilen yabancı madde içermemelidir. Yine aynı standarda göre süt tozunun fiziksel ve kimyasal özellikleri tablo 2.3'deki değerlere, mikrobiyolojik özellikleri ise tablo 2.4'deki değerlere uygun olmalıdır.

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

Tablo 2.3 Süt tozunun fiziksel ve kimyasal özellikleri [26,27]

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

Tablo 2.4 Süt tozunun mikrobiyolojik özellikleri. n:deney numune sayısı, c:"m" ile "M" arasındaki mikroorganizma sayısını bulduran, kabul edilebilir en fazla örnek sayısı, m:(n-c) deney numunesinde bulunmasına müsaade edilen mikroorganizma sayısı, M:"c" sayısındaki deney numunesinin gramında bulunabilecek kabul edilebilir en fazla mikroorganizma sayısı [26,27]

2.3.3 Süt tozu camsı geçiş sıcaklığı

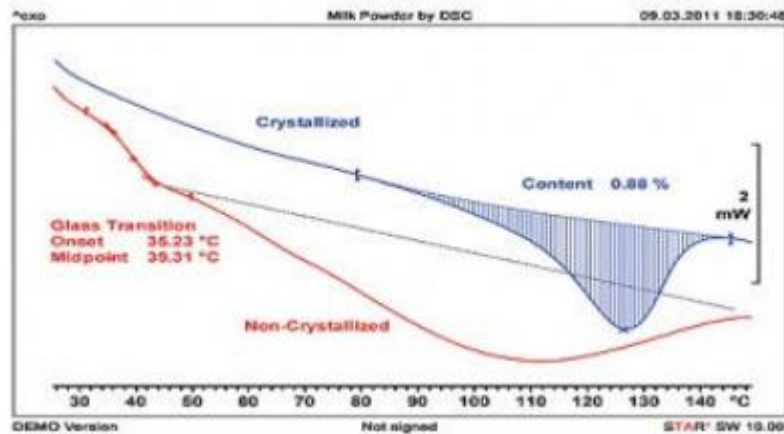
Camsı hal, amorf katıların bir özelliği olup; amorf bir katının kauçuğumsu ve viskoz bir durumdan, camsı ve sert bir hale geçmesi durumudur. Bu geçiş belirli bir sıcaklık aralığında olur. Gıda maddelerinden karbonhidrat ve proteinler camsı geçiş özelliğine sahiptir ve bu da hal değişimini etkilemektedir. [26,27]

Camsı geçiş sıcaklığı "Tg" olarak adlandırılır ve hal değişiminin başladığı sıcaklık veya hal değişiminin gerçekleştiği sıcaklık aralığının orta noktası o maddenin Tg'sini verir. Camsı geçiş hal değiştirme olduğundan gıda maddesinin bozulma parametrelerinden bir tanesidir. Süt tozunda kekleşme, toz hacminin azalması, yapışkanlığın artması hal değişimini göstermektedir. [26,27]

Süt tozunda laktoz kristalizasyonu, oda sıcaklığında ve bağıl nem %70 olduğunda en yüksek orandadır. Bu da %17 su içeriğine ve 61 °C T-Tg sıcaklık farkına karşılık gelmektedir. Süt tozunun kristalizasyonunun 24°C'de başladığı, %37 bağıl nem ve buna karşılık 7,6g/100g su içeriği değerleri kritik değerler olarak kabul edilmektedir. [26,27]

2.3.4 Süt tozunun teşhisi

Süt tozunun soğurma ve desorpsiyon davranışı TGA-Soğurma sistemi ve DSC ile incelenebilir. Süt tozundaki su oranı artarsa; camsı geçiş sıcaklığı düşer. Bu sıcaklık düşüncü de süt tozunda bulunan laktoz yapışkanlaşır ve topaklanmaya yol açar. Su içeriği artarsa laktoz kristalleşir ve laktoz monohidrat oluşur. Şekil 2.6'da kristallenmiş ve taze sütün DSC spektrumu görülmektedir. [28]



Şekil 2.6 Süt tozunun taze ve kristallenmiş hallerinin DSC spektrumu [28]

2.3.5 Süt tozunun kullanıldığı alanlar

Gıda sanayinde çeşitli süt ürünlerinde, bebek mamalarında, salam, sosis, çikolata çorbaların üretiminde; buzağı beslemek gibi birçok alanda kullanılır. Bunun yanında yine gıda sanayinde dolgu maddesi, hacim arttırıcı, kıvam verici olarak kullanılır. Su bağlamayı kolaylaştırıcı ve tazeliği koruyucu olarak da kullanılır. [28]

Gıda sanayi dışında biyoteknolojide, destek materyallerinin spesifik olmayan bağlanma yerlerini bloke etmede doygunluk verici ajan olarak kullanılmaktadır. Kazein bu bağlanma bölgesindeki en etkin maddedir. [27,29]

2.3.6 Stabilitesi

Yağsız süt tozu higroskopiktir ve kokuları emebilir. Bu nedenle saklama koşulları önemlidir. Oda sıcaklığında ve %65'den aşağı bağıl nem içeren ortamlarda stabildir. [29]

2.4 Çözünürlüğü Arttırmak İçin Kullanılan Yöntemler

Herhangi bir ilacın emilmesi için öncelikle çözünmesi gerekir. Çözünmeye ilaç mide-bağırsak kanalından geçemez ve emilemez. Bu nedenle herhangi bir etken maddenin sudaki ve vucüt sıvılarındaki çözünürlüğünün iyi bilinmesi ve belirlenmesi yeni ilaç sentezlerinde ve formülasyon çalışmalarında önemlidir. İlacının emilimi etki derecesini de belirler. Çözünürlük bir maddenin belirli bir çözücüde normal şartlarda, belli sıcaklık derecesinde çözünebildiği en yüksek miktardır. Buna doygunluk konsantrasyonu veya çözünürlüğü de denmektedir. Eğer bu çözeltinin çözünürlüğü başka bir maddenin ilavesi veya başka etmenlerle (sıcaklık arttırılması, yüzey alanı arttırılması gibi) arttırılırsa aşırı doymuş çözeltiler elde edilir. Çözünme hızı ise belirli bir zaman diliminde çözünen maddenin miktarıdır ve dinamik bir olaydır. [30,31]

Etken maddeler gastrointestinal kanalda (Gİ) çözüldükten sonra emilmektedir. Eğer çözünme hızı absorpsiyon hızından daha yavaş ise bu maddenin biyoyararlanımını arttırmak için çözünürlüğünü arttırmak gerekmektedir.[30,31]

Çözünme hızı ve çözünürlük spesifik yüzey alanı ile doğru orantılıdır. Bu nedenle bir maddenin çözünürlüğü arttırılmak isteniyorsa yüzey alanı arttırılmalıdır. Katı bir maddenin çözünürlüğünü dolayısıyla biyoyararlanımını arttırmak için yüzey alanını arttırmak gerekmektedir. Bunun için de öğütme, ultrasonik dalga etkisinde çözme veya sıcaklığın değiştirilmesi ile kontrollü çöktürme, spreyle püskürterek kurutma, sindirim sıvılarında çöktürme teknikleri kullanılabilir. Ancak partikül boyutunun küçülmesi her zaman beklenen

sonucu vermeyebilir. Çünkü küçülen etkin madde taneciklerinin yüzey enerjileri belirgin olarak arttığı için ufak taneciklerde agregasyon ve aglomerasyon eğilimi meydana gelebilir. [32,33,34]

Bu durum yüzey alanı artsa dahi ıslanmayı arttıracığından çözünme hızını yavaşlatabilir. Islanma olayı olmasa dahi havanın boşlukları doldurması da çözünürlüğü etkileyecektir. [34,35]

Bunun dışında yüzey etkin maddelerle ıslanabilirlik artırılarak, etkin maddelerin tuz, solvant veya amorf formu kullanılarak çözünme artırılabilir. Böyle bileşikler, lipitler veya yağlı yiyeceklerle birlikte verildiğinde biyoyararlanımları genellikle düzeltilebilir. Bu sistemlere alternatif olarak katı dispersiyon teknolojisi de suda çözünürlüğü az olan etken maddelerin çözünme özelliklerini arttırmak için kullanılmaya başlanmıştır. Katı dispersiyon tekniği kullanılarak üretilen ilk ticari preparat Griseofulvin-PEG 6000 tablettir. Piyasada bu yöntemle hazırlanan diğer ürünler tablo 2.5'de gösterilmiştir. [33,36]

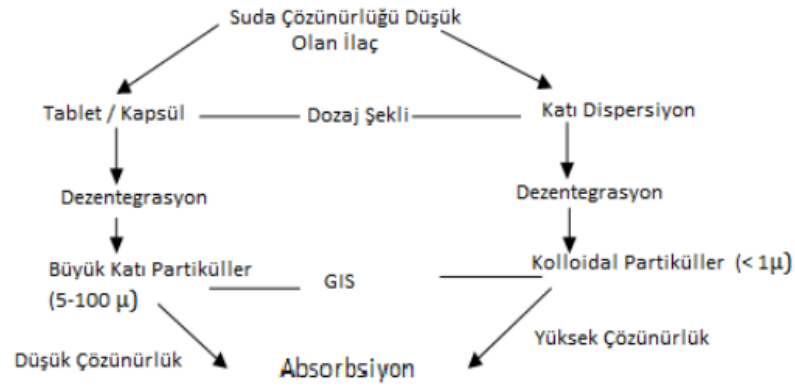
Ürün/Madde	Dispersiyon polimer/taşıyıcı	Kullanılan Teknoloji	Firma
Gris-PEG (Griseofulvin)	Polietilen Glikol	Ergitme, tam yöntem bilinmiyor	Novartis
Sporamax Kapsül (Itrakonazol)	Hidroksi Propil Metil Selüloz (HPMC)	Püskürtme tabaka oluşturma	Janseen Pharmaceutica
Kaletra (Lopinavir ve Ritonavir)	Provinilpirolidon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

Tablo 2.5 Katı dispersiyonla hazırlanan preparatlar [33,36].

2.5 Katı dispersiyonlar

Etken madde çözünürlüğünü artırma prensibine dayanan çalışmayı ilk olarak 1961 senesinde Sekiguchi ve arkadaşları geliştirmiştir.[35] Bu yöntem suda çözünen taşıyıcı ve etkin maddenin ötektik karışımının eritilmesiyle ötektik karışımının elde edilmesi prensibine dayanır ve katı dispersiyon yöntemi olarak ifade edilir. [36,38] Sekiguchi ve Obi etkin maddenin ötektik karışım içinde mikrokristal formda olduğunu belirtmişlerdir.[32] Ancak daha sonra Goldberg ve arkadaşları katı dispersiyon sistemindeki tüm maddelerin mikrokristal halde bulunmasına gerek olmadığını, belirli bir kısmının matris içinde moleküler halde disperse olabileceğini ifade etmişlerdir. [39]

Katı dispersiyonun şematik olarak gösterimi aşağıdadır.



Şekil 2.7 Katı dispersiyonu hazırlanmış etken maddenin normal tablet ve kapsüle oranla biyoyararlılık artışının şematik gösterilmesi [39]

Katı dispersiyonlarda çözünmeyi artırmada ıslanma, polimorfik şekiller, partikül büyüklüğü ve aglomerasyonun azalması, yüksek enerjili durumun oluşumu, amorf şekle dönüşüm ve mikro çevrede çözünür kompleks oluşumu gibi birçok faktörün etkili olduğu düşünülmektedir. [40,41,42]

Katı dispersiyonlarla çözünme hızını ve çözünürlüğünü arttırmak ile ilk çalışma 1897 yılında Noyes ve Whitney tarafından gerçekleştirilmiştir [43]. Bu araştırmacılar, benzoik asit ve kurşun klorür katı silindirel disklerini su içinde döndürerek ve sudan değişik zamanlarda örnekler alarak analiz edip çalışmışlardır.

Çıkardıkları denkleme Noyes-Whitney modeli denilmektedir ve bu eşitlik aşağıda görülmektedir;

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

dC/dt : Birim zamanda çözünen ilaç konsantrasyonu (çözünme hızı);

C_s : Etkin maddenin ortamdaki çözünürlüğü;

C_t : Çözünme ortamındaki ilaç konsantrasyonu;

K : Birim zamandaki çözünme hızı sabiti

2.5.1 Katı dispersiyon şekilleri

Katı dispersiyonlar etkin maddenin taşıyıcı içindeki dağılma ve açığa çıkma mekanizmasına göre 5 grupta sınıflandırılır. [43,44]

1. Basit ötektik karışımlar

2. Katı çözeltiler

I. Karışabilirlik Derecesine Göre Sınıflandırılması

a) Devamsız katı çözeltiler

b) Devamlı katı çözeltiler

II. Kristal Yapısına Göre Sınıflandırılması

a) Substitüsyonel katı çözeltiler

b) Interstisyel katı çözeltiler

3. Camsı çözelti veya süspansiyonlar

4. Kristal Bir Taşıyıcıda Etkin Maddenin Amorf Presipitatları

5. Karma sistemler

2.5.1.1 Basit Ötektik Karışımlar

Eriyerek birleştirilmiş, çözeltileri karıştırılmış ya da katı katı halde çözünürlüğü olan iki bileşenin hızla soğutulması yoluyla yolu ile hazırlanmaktadır. Bu birleşmeyle yeni bir molekül oluşmaz; ötektik bir karışım meydana gelir. Ötektik maddelerin erime noktaları farklı olduğu halde, birbirleriyle karıştıktan sonra ikisi de erime noktalarından daha düşük bir sıcaklıkta erirler. Ötektik karışımlar suda az çözünen bir maddenin çözünürlüğünü arttırarak biyoyararlanımlarını arttırırlar.[34,45,46]

Ötektik karışımlar kristal halde bulduklarından sindirim kanalında sıvılar ile temasından kısa süre sonra çözünürler ve içinde hapsedtikleri etken maddeyi salarak çabuk etki gösterirler. Erime derecesindeki düşüklük ve yüzey alanındaki büyümeye bağlı olarak çabuk bir

şekilde adsorbe olurlar. Ötektik karışımlarda absorpsiyonu arttıran etmenler ise; partiküllerin çok ufalmasına bağlı olarak çözünme hızının artması, mikronize haldeki etkin maddelere görülen ıslanmama, aglomerizasyon ve agregasyon ihtimalinin düşüklüğüdür. [34,45,46]

2.5.1.2 Katı Çözeltiler

Katı bir çözünenin katı bir çözücüde çözünmesiyle elde edilen tek fazlı sistemlerdir. Sıvı çözeltilerden farkı çözücüsünün katı olmasıdır. Goldberg ve arkadaşlarına göre katı-katı çözeltilerde maddenin partikül büyüklüğü minimal derecede azalmış olduğu için ötektik karışımlara göre daha hızlı çözünme hızı sağlamaktadır. [46]

Katı-katı çözeltiler karışılabilirlik derecesine göre 2'ye ayrılmaktadır.

2.5.1.2.1 Katı Çözeltilerin Karışılabilirlik Derecesine Göre Sınıflandırılması

2.5.1.2.1.1 Devamsız Katı Çözeltiler

Katı çözünenin, katı çözücüdeki çözünürlüğü düşüktür. Bu sistemlerde ötektik sıcaklık üzerinde her bileşen birbirini farklı oranlarda çözer. Bu nedenle sıcaklık düştüğünde birbirleri içindeki çözünürlükleri de azalır.[45,47]

2.5.1.2.1.2 Devamlı Katı Çözeltiler

Bu çözeltilerde belli sıcaklık değerinden sonra birbirleri ile tüm oranlarda karışabilirler. Ancak sıcaklık düşüncü çözünürlük düşeceğinden katı çözelti oluşum oranı azalır ve kristalleşme başlar. [45,47]

2.5.1.2.2 Kristal Yapısına Göre Sınıflandırılması

2.5.1.2.2.1 Sübstitüsyonel Katı Çözeltiler

Katı çözeltilerde çözünen etkin maddenin molekülleri, katı çözücünün kristal yapısına katılarak katı çözelti oluşturur. Etkin madde yardımcı maddenin molekül yapısında dağılarak bu çözeltiyi oluşturur. Bu tip çözeltilerde, çözelti oluşumunda etken maddenin molekül büyüklüğü büyük rol oynar. Etkin madde ile taşıyıcı maddenin molekül boyutu birbirine yakın olmalıdır. Taşıyıcı molekül yapısına hidroksi, metoksi, metil vs. gibi gruplar bağlanınca boyut farklılığı çok

az değişecek olmasına rağmen katı çözelti oluşumu kolaylaştırır. Bu tip çözeltiler hem sınırlı hem de sınırsız çözelti oluşturabilir. [45,47]

2.5.1.2.2 İnterstisyel Katı Çözeltiler

Etken madde molekülleri, taşıyıcı madde molekül içi boşluklarına yerleşmiştir. Gelende devamsız katı çözelti oluşumuna yol açar. Yerleşme için etken madde molekül büyüklüğü, taşıyıcı maddenin %59'undan az olmalıdır. Bu nedenle, bu çözelti türünü hazırlamak için polietilen glikol gibi molekül ağırlığı büyük taşıyıcılar tercih edilir.[45,47]

2.5.1.3 Camsı Çözeltiler ve Camsı Süspansiyonlar

Etken maddenin camsı bir çözücü içerisinde çözünmesi sonucunda oluşurlar. Bu camsı çözücülerin kimyasal bağlarının uzunluğu ve bu nedenden ötürü kuvvetlerinin farklı olmasıyla birbirlerinden ayrılırlar. Bu sistemlerde bağların hepsinin bir anda erimemesinden ötürü, karışımın erime noktası tam olarak belirlenemez. Camsı çözeltilerde kullanılan taşıyıcılar çok sayıda hidroksil grubu içerirler buna bağlı olarak da kuvvetli oksijen bağları yaparlar. Bu oksijen bağları karışımın kristalleşmesini önler ve çözünürlüğünü arttırlar. Camsı çözeltiler metastabildir. X-ışın kırınımı ile diğer kristal çözeltilerden çok rahat ayrılırlar. Camsı süspansiyonda yapı homojen olmadığı için iki faz bulunmaktadır. Camsı çözeltiler ise tek fazlıdır. [45,47]

2.5.1.4 Kristal Bir Taşıyıcıda Etkin Maddenin Amorf Çökeltileri

Etkin madde kristal taşıyıcı içerisinde çökmüştür. Amorf katıların enerjisi yüksek, iç yapıları ise düzensizdir. Bu da kristal forma göre daha hızlı çözünme ve absorpsiyon hızı sağlar. [45,47]

2.5.1.5 Karma Sistemler

Bunlar tam olarak katı dispersiyon şekilleri olarak adlandırılmazlar. Ancak katı dispersiyon hazırlarken ortamda bazen kendiliğinden oluşabilir. Çözünürlük ve çözünme hızları farklıdır. İnklüzyon bileşikler de bu gruba dahil edilmektedir.[45,47]

2.5.2 Katı Dispersiyon Hazırlama Şekilleri

Katı dispersiyonlar, multipartiküler bir dağıtım sistemi olduğundan, hazırlama şekli, üretim aşaması çözünme özelliklerinin belirlenmesinde çok önemlidir. Katı dispersiyonların hazırlanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. [45]

2.5.2.1 Ergitme-Katılaştırma Yöntemi

İlk kez Sekiguchi ve Obi tarafından 1961’de uygulanmıştır. [32] Bu yöntemde etkin madde ve taşıyıcı madde eriyene kadar ısıtılır. Erimiş karışım hızla soğutulur ve katılaşır. Katılaşmış kütle 1 gün oda sıcaklığında desikatörde bekletilerek sertleşmesi ve daha kolay toz haline dönmesi sağlanır. Bu yöntemin avantajı ucuz ve basit olmasıdır. Yöntemin dezavantajı ise erime sıcaklığında etken madde ve yardımcı maddenin bozulabilmesidir. Burada direk etken maddeyi eritmek yerine, erimiş yardımcı madde üzerine etken maddenin dökülmesiyle karışımın hazırlanması daha çok kullanılan bir yöntemdir. [48]

2.5.2.2 Çözme-Buharlaştırma Yöntemi

Bu yöntemde iki katı maddenin bir sıvı çözücüde çözündürülmesi sonrasında sıvı çözücünün buharlaştırılarak uzaklaştırılmasıdır. Çözücü olarak genellikle etanol tercih edilir. Bunun nedeni ucuz olması ve toksik olmamasıdır. Çözücü; vakum altında kurutma, sıcak bir kaptaki karışımın ısıtılması, düşük sıcaklıkta çözücünün yavaşça buharlaştırılması, rotary evaporatör kullanılarak, nitrojen buharı altında, spray-drying yöntemiyle, dondurarak kurutma yöntemiyle ve superkritikal sıvılar yöntemleriyle uzaklaştırılır. Bu yöntemin avantajı düşük sıcaklıklarla buharlaştırma yapılabileceğinden etken madde ve yardımcı maddenin sıcaklıkla bozulmasının önüne geçilebilmesidir. Dezavantajı ise pahalı olması ve çözücünün tam olarak uzaklaştırılmamasıdır. İhmal edilebilir düzeydeki çözücünün bile karışımda kalması stabilite sorunlarına yol açabilmektedir. [34,37,47]

2.5.2.3 Eritme-Çözme Yöntemi

Termal instabilite ve karışma probleminden ötürü bu yöntem bulunmuştur. Etken madde öncelikle uygun bir çözücüde çözülmekte sonra da direkt olarak erimiş haldeki taşıyıcıyla karıştırılmaktadır. Eritme yöntemi ve çözme yönteminin avantajlarına sahiptir. Bu yöntemin dezavantajı etken madde miktarının 50 mg’ın altında küçük dozlarla sınırlı olmasıdır. [34,37,47]

2.5.2.4 Diğer Yöntemler

Sıcakta eriterek kalıpta şekillendirme yöntemi, farmasötik endüstride homojen boyut, şekil ve dansiteye sahip sürekli salım yapan pellet üretiminde kullanılmaktadır. Bu yöntem ile katı dispersiyon hazırlamanın avantajı düşük sıcaklıkta ve kısa sürede üretim yapılması, organik çözücü kullanılmaması ve işlem parametrelerinin iyi kontrol edilebilmesidir.[49] Bu yöntemin katı dispersiyon hazırlamada kullanılması ile büyük ölçekli üretime geçişte önemli bir gelişme kaydedilmiştir.

Doğrudan kapsüle doldurma yöntemi ise, etkin maddenin kristal özelliğini etkileyebilecek olan öğütme aşamasını içermeyen bir yöntemdir.[50] Erimiş katı dispersiyon sert jelatin kapsüllere doldurularak oda sıcaklığında kapsülün içinde sertleşmesi sağlanmaktadır. Taşıyıcının erime noktasının 70°C civarını geçmemesi gerekmektedir çünkü daha yüksek sıcaklıklar kapsül kabuğuna zarar verebilmektedir. Kapsül kabuğundan taşıyıcı difüzyonuna engel olmak için taşıyıcı seçimine çok dikkat edilmelidir. [50,51]

Elektrostatik bükme yöntemi topikal etkin madde uygulanmasında etkin madde yüklü biyoparçalanır olmayan nanofiber hazırlanmasında kullanılan bir yöntemdir. [52] Nanoteknoloji ile katı dispersiyon teknolojisini birleştiren bir yöntemdir. [50] Yöntemde polimer çözeltisinin buharı yüksek elektriksel alana (5-30 kV) maruz bırakılmakta ve bunun sonucunda elektrik gücü püskürtülen etkin madde/polimer çözeltisinin yüzey gerilimini aşınca nano boyutta lifler meydana gelmektedir. Çözücü buharlaştırılması sonucu dönen milde lifler oluşmaktadır. Suda çözünen polimerlerle hemen salım yapan, çözünmeyen polimerlerle de uzatılmış etkili sistemler hazırlanmaktadır. [50]

Superkritik sıvılar, kritik sıcaklık ve basıncın üzerinde tek faz halinde bulunmaktadır. Bu teknoloji çok az organik çözücü içeren, akışkanlığı iyi, geniş yüzey alanına sahip küçük partiküller elde edilmesinde kullanılan yeni bir teknolojidir. Karbondioksit, düşük kritik sıcaklığı ve basıncı nedeniyle en çok kullanılan süper kritik sıvıdır. [50,51,54]

Püskürterek kurutma yöntemi çeşitli formülasyon geliştirme basamakları ile kombine olabilen ve katı dispersiyon eldesinde araştırma laboratuvarları yanında endüstride de kullanılabilen bir yöntemdir. Bu yöntem ile bir çözelti, tek bir aşama ile toza çevrilebilmektedir. Uygun parametrelerin seçimi ile püskürtülen damlacıklardan çözücünün hızla uzaklaşması sağlanarak amorf, uçuşmayan, küresel, homojen ve dar bir partikül büyüklüğü aralığına sahip toz kütlesi elde edilebilmektedir [50,51,54]

2.5.3 Katı Dispersiyonları Hazırlamada Kullanılan Maddeler

2.5.3.1 Etken Maddeler

Genellikle suda iyi çözünmeyen veya az çözünen, miktara bağlı olarak oral kullanımda yetersiz veya düzensiz biyoyararlanım gösteren, uzun süre tedavide yan etki gösteren etken maddeler kullanılır. Buna örnek olarak antibiyotikler, trankilizanlar, barbitüratlar, osteoporoz ilaçları, antiinflamatuvar ilaçlar vb.[34]

2.5.3.2 Taşıyıcılar

İdeal ve istenen özellikte taşıyıcı, katı dispersiyonların hazırlanmasında çok önemlidir. Bu nedenle taşıyıcı seçimi büyük bir önem arz eder. Taşıyıcı seçerken bazı özelliklere dikkat etmek gerekir. Bu özellikler;

- Farmakolojik olarak inert olmalı, vücutta herhangi bir etki yapmamalıdır.
- Hidrofilik olmalıdır.
- Toksik olmamalıdır.
- Eritme yöntemi kullanılacaksa erime derecesinin düşük olması gerekmektedir.
- Çözme yöntemi kullanılacaksa bir veya birden fazla organik çözücüde çözünebilmelidir.
- Etkin madde ile geçimli olmalı, etkin maddenin salınımını etkileyecek kuvvetli bağlar oluşturmamalıdır. [38]

Katı dispersiyonda kullanılan taşıyıcılar aşağıda sınıflandırılmıştır.

Polimerler; polivinil pirolidon, polivinil alkol, polietilen glikol türleri, metil selüloz, karboksi metil etil selüloz, pektin, hidroksi propil selüloz, hidroksi propil metil selüloz, siklodekstrinler, polimetakrilat, poliakrilat, selüloz asetat ftalat sayılabilir [2,37,55,56]

Şekerler: dekstroz, mannitol, glikoz, galaktoz, sakkaroz, sorbitol, maltoz, sükroz, laktoz, ksilol sayılabilir. [2,37,55,56]

Asitler: sitrik asit, süksinik asit, tartarik asit, kolik asit sayılabilir. [56,57] Yüzey Aktif Maddeler: poloksamer, polioksietilen stearat, polioksietilen sorbitan yağ asit esterleri, deoksikolik asit, sorbitan esterleri, doymuş poliglikolize gliseritler (Gelucire 44/14, Gelucire 50/13, Gelucire 53/10), sodyum dodesil sülfat (SDS), sodyum lauril sülfat, polisorbattlar (Tweenler) sayılabilir [67,75-78]. Diğerleri: Üre, penta eritrol sayılabilir. [55,57]

2.5.3.3 Çözücüler

Katı dispersiyonların hazırlanmasında genellikle kloroform, aseton, etanol, metanol, dimetilformamid gibi organik çözücüler kullanılmaktadır. [55,57]

2.5.4 Katı Dispersiyonların Avantajları

Katı dispersiyon etkin maddenin biyoyararlanımını, suda çözünmesini arttırmak için bulunmuştur. Biyoyararlanımı artan etken madde daha düşük dozda verilebilecek ve bu şekilde daha az yan etkiyle, aynı etki sağlanabilecektir. Etken maddenin suda çözünürlüğünü arttırmak için etken maddeye tuz yapısının eklenmesi de bir yöntemdir. Ancak bu yöntem sadece zayıf asidik ve zayıf bazik ilaçlarda etki göstermektedir. Bunun yanında ilaca tuz yapısının eklenmesi *in vivo* değişim gerektirmektedir. Tuz yapısının ilaçtan ayrılması gerekir. Katı dispersiyonun avantajı hem daha ucuz olması hem de çözünürlüğü direkt artırarak etken maddenin yapısında değişiklik yapmadan direkt emilimi artırmasıdır. [57,58]

Partikül boyutunu küçültmek de emilimi arttırmak için bir yöntemdir. Bunun için eleme, öğütme gibi yöntemler kullanılabilir. Ancak eleme öğütmeyle dahi bağırsak emilimi için gereken boyuta etken maddenin ulaşması mümkün değildir. Küçük partikül boyutunun bir dezavantajı da yavaş akış, stabilite problemleri, kekleşme gibi sorunlar gösterebilmektedir. [57,58]

Mikronizasyon tekniğinin kullanılmama sebebi ise ıslanma eğiliminin düşük olması nedeniyle gerçekleşebilecek aglomerasyondur. Bu da yüzey alanının küçülmesine neden olur. [42,58]

Katı dispersiyonların en önemli avantajı; hazırlama, optimizasyon ve çoğalabilirliklerinin kolaylığı, ayrıca hızlı çözünme sağlamalarıdır. Katı dispersiyondan etkin maddenin salımı, taşıyıcı ve katı dispersiyon partikül özellikleriyle sağlanır. Taşıyıcının molekül ağırlığı ve bileşimi, ilacın kristalliği, partikül porozitesi ve ıslanabilirliği gibi parametreler başarıyla kontrol edildiği zaman, biyoyararlanımın gelişmesi sağlanabilir. [42, 59]

Katı dispersiyonlar suda çözünürlüğü az bir etken madde ile çözünürlüğü yüksek bir yardımcı maddenin karışımından oluşur. Burada gastrointestinal sistemde çözünebilir taşıyıcıların seçilme sebebi; taşıyıcının kanalda çözünerek etken maddeyi salmasıdır. Böylece büyük bir yüzey alanı oluşur ve bu yüzey alanı etken maddenin penetrasyonunu artırır. Ayrıca bu taşıyıcı etken maddenin ıslanabilirliğini de artırarak gastrointestinal kanaldan emilimini artırır. Katı dispersiyonların en önemli avantajı; hazırlama, optimizasyon ve çoğalabilirliklerinin kolaylığı, ayrıca hızlı çözünme sağlamalarıdır. Katı dispersiyondan etkin maddenin salımı, taşıyıcı ve katı dispersiyon partikül özellikleriyle sağlanır. Taşıyıcının molekül ağırlığı ve bileşimi, ilacın

kristalliği, partikül porozitesi ve ıslanabilirliği gibi parametreler başarıyla kontrol edildiği zaman, biyoyararlanımın gelişmesi sağlanabilir.[58,59]

Katı dispersiyonda partiküllerin poroziteleri yüksek bulunmuştur. Porozite artışı taşıyıcının özelliklerine bağlıdır. Porozite çözünürlüğün artmasını sağlar. Bu da ilaç salım profilinin artmasını ve biyoyararlanımın artmasını sağlar.[48]

Katı dispersiyonda çözünürlük artışının bir sebebi de kristal oluşumunun engellenmesidir. Kristal yapı az emilirken amorf yapının yüzey alanı geniş olduğundan emilimi daha fazladır. Aynı zamanda kristal yapıyı parçalamak için gereken enerji fazlayken; amorf yapılar için enerji gerekmez. [32,48,60,61]

2.5.5 Katı Dispersiyonların Dezavantajları

Katı dispersiyonlar üretimdeki zorluklar ve stabilite problemleri nedeniyle ticari preparat olarak pek kullanılmaz. Çünkü amorf halde bulunan katı dispersiyon nem, sıcaklık ve mekanik etkiye bağlı olarak kristal hale dönme eğilimindedir. Kristalleşen ilacın etkisi azalabilir. Ayrıca neme çok duyarlı olan katı dispersiyonda; neme bağlı olarak sadece kristalleşme değil aynı zamanda faz ayırımına da sebep olabilir. Bu da çözünürlüğünü arttırmak için hazırlanan katı dispersiyonun çözünürlüğünün düşmesine neden olur. [45, 58]

2.5.6 Katı Dispersiyonları İnceleme Yöntemleri

Günümüzde en çok kullanılan yöntem X-ışın kırınımı yöntemi, IR spektroskopisi ve çözünme hızı yöntemidir. Bu yöntemler karakterizasyonun yanında; katı dispersiyon şekillerinin ayırımına da yardımcı olur. (katı çözelti, katı dispersiyon, fiziksel karışım vb.)[45,58] Termal analizler; Soğutma eğrisi yönteminde, fiziksel karışım komponentleri homojen olarak ısıtılmaktadır. Karışım sıcaklığı zamana karşılık kaydedilmektedir. Çok zaman alması, çok numune gerekmesi ve ısıdan etkilenen bileşimi olan karışımlarda kullanılmaması dezavantajdır. Diferansiyel termal analiz metodu (DTA) saf bileşiklerin veya karışımların faz dengelerini çalışmak için kullanılan bir yöntemdir. Diferansiyel tarama kalorimetresi (DSC) termoanalitik yöntemler arasında en sık kullanılandır. Katı dispersiyon özelliklerinin belirlenmesinde, fiziksel stabilite ve etken madde yardımcı madde ilişkisinin incelenmesinde çok düşük miktardaki numunelerde bile sonuç vermesinden ötürü çok yaygın kullanılır.[62,63]

X-ışını kırınımı; Numuneye X ışınları verildiğinde ortaya çıkan girişim bantlarının bir standarta göre incelenmesi prensibine dayanır. Katı dispersiyon fiziksel yapısının aydınlatılmasında oldukça önemli bir yöntemdir. [64].

Mikroskopik yöntem; katı dispersiyonların morfolojisini ve polimorfizminin incelenmesinde kullanılmaktadır. Electron mikroskobu ya da polarize mikroskop kullanılabilir. Electron mikroskobu kullanımı yüksek molekül ağırlığına sahip kimyasallarla sınırlıdır. Taramalı elektron mikroskobu (SEM) maddenin morfolojisini, partikül boyutunu, polimerik matris içindeki dağılımını incelemeye kullanılır.[34,54,62,64]

Spektroskopik yöntem; etkin madde ve taşıyıcı madde etkileşiminin ultraviyole ışık yardımıyla incelenmesidir. [34]

Çözünme hızı yöntemi; Aynı yüzey alanına sahip katı dispersiyon ve fiziksel karışımların invitro olarak çözünme hızlarının karşılaştırılması esasına dayanır. Bu test için çözünme hızının yüzey alanıyla orantılı olması ve fiziksel karışımdaki maddelerin aynı polimorfik şekilde olması gerekmektedir. [34,49,58]

2.5.7 Katı Dispersiyonların Veriliş Yolları

Stabilite problemleri ve hazırlama zorluğu nedeniyle genelde katı dozaj şekilleri haline getirilmezler. Direk tabletleri basılarak, doğrudan kapsüllere doldurularak veya eritilip doldurularak hazırlanabilirler.[65,66]

Katı dispersiyon granüleri içeren tablet formülasyonlarına yapışkanlığın azaltılması ve düzenli akışın sağlanabilmesi için silisyum dioksit ya da talk gibi akıcılığı düzenleyici ajanların ilave edilmesi gerekir. Katı dispersiyonda taşıyıcı polimerlerin yüksek oranda bulunması tabletlerin basımı esnasında yapışmayı arttırarak sert tabletlerin oluşmasına neden olmaktadır. Bu da yavaş salınımına neden olmakta ve biyoyararlanımı azaltmaktadır. [65,66]

Katı dispersiyonların düşük dozlu etken maddelere uyumlu olması da bir başka sorundur. Tabletleme için yardımcı maddelerin eklenmesi, tablet boyutunun büyümesine neden olmaktadır. Dozaj büyüdüğünde yardımcı maddelerin de eklenmesiyle katı dispersiyon tabletleri yutulması zor olacak büyüklüğe gelmektedir. Bu nedenle katı dispersiyonların genellikle kapsüllere doldurulup verilmesi önerilmektedir. [65,66]

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1 Kullanılan Kimyasal Madde, Araç ve Cihazlar

3.1.1 Kullanılan Kimyasallar

Alendronat	Koçak Farma
Yağsız süt tozu	Pınar, Türkiye
Laktozsuz süz	Sek, Türkiye
Pınar light süt	Pınar, Türkiye

3.1.2 Kullanılan Araç ve Gereçler

Spektrofotometre	Shimadzu, Japonya
Taramalı elektron mikroskobu	Zeiss Supra 55, Almanya
X-Işınları Toz Difraktometresi	Rigaku Smartlab, Japonya
Kapiller Erime Noktası Tayin Cihazı	Mettler Toledo, İsviçre
Liyofilizatör	Labconco Freezone, ABD
Hassas Terazî	Kern PLS 360-3, Almanya Manyetik
Karıştırıcı	Velp Scientifica, İtalya
Elek Sarsma Cihazı	Fritsch, Almanya
Elek Seti	Fritsch, Almanya

3.1.3 Kullanılan Tampon Çözeltiler

pH 6,8 Tampon

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

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

pH 1,2 Tampon

Hidroklorik asit..... 0,83 ml

Distile su k.m.100 ml

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

3.2 Alendronat Üzerine Yapılan İncelemeler

3.2.1 Alendronat Erime Derecesi Tayini

Alendronatın erime noktası tayini için ucu kapalı kılcal cam boru kullanılarak bir miktar toz halindeki etken madde kılcal boru içerisine alındı ve Mettler Toledo (İsviçre) cihazının içine yerleştirildi. Maddenin fiziksel hal değiştirerek sıvıya döndüğü andaki sıcaklığı not edildi.

3.2.2 Alendronatın X-Işını Kırınımı (XRD) Analiz

Alendronatın XRD'si 40 kV voltajda 0,02 derece/dakika tarama hızıyla D/teX Ultra 250 dedektör yardımıyla 3 ile 90 derece arasında taranarak incelendi.

3.2.3 Alendronatın Mikroskopik İncelenmesi

Alendronatın mikroskopik çalışması Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla (SEM) 1k, 5k ve 10k büyütme yapılarak incelendi.

3.2.4 Alendronatın Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrofotometresi (FTIR)

Alendronatın FTIR analizi 650 ile 4000 dalga boyu aralığında yapıldı.

3.2.5 Alendronatın Ultraviyole (UV) Spektrumu

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

3.2.6 Ultraviyole Spektroskopisi ile Standart Eğrisinin Çizimi

Stok çözelti hazırlamak için 20 mg Alendronat 10 ml metanol içinde çözüldü ve metanol ile 100 ml'ye tamamlandı. Bu stok çözülden hareketle pH 1.2 ve pH 6.8 fosfat tamponunda uygun seyreltmeler ile 2, 3, 5, 7.5, 10, 12.5 ve 15 ppm olacak şekilde üç seri çözelti hazırlandı. Bu çözeltilerin absorpsanları önceden belirlenen λ_{max} değerinde (248 nm) UV spektrofotometresi (Shimadzu, Japonya) kullanılarak okundu. Çalışma, 1 cm kuvarz küvetlerde, 600 nm dk^{-1} dalga boyu tarama hızı ve 2.0 nm spektral bant genişliği kullanılarak gerçekleştirildi. Her bir konsantrasyon ve bu konsantrasyona karşılık gelen absorpsan değerleri grafiğe geçirilerek doğru denklemleri hesaplandı. Daha sonra yapılan tüm analizlerde bulunan bu doğru denklemleri kullanıldı.

3.3 Süt Tozu (ST) Üzerine İncelemeler

3.3.1 Süt Tozunun X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

Süt tozunun XRD'si 40 kV voltajda 0,02 derece/dakika tarama hızıyla D/teX Ultra 250 dedektör yardımıyla 3 ile 90 derece arasında Rigaku (Japonya) cihazında taranarak incelendi.

3.3.2 Süt Tozunun Mikroskopik İncelenmesi

Süt tozunun mikroskopik çalışması platin paladyum alaşımıyla kaplanarak Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla 2k büyütme yapılarak incelendi.

3.3.3 Süt Tozunun FTIR Analizi

Süt tozunun FTIR analizi 650 ile 4000 dalga boyu aralığında yapıldı.

3.4 Laktozsuz Süt Tozu Üzerine İncelemeler

3.4.1 Laktozsuz Süt Tozunun Eldesi

Laktozsuz süt petri kaplarına 0,5 cm yükseklikte doldurularak derin dondurucuda 2 gün bekletildi. Dondurulduktan sonra Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konuldu ve 2 gün liyofilizasyon yapıldı. Ardından elde edilen süt tozu sonra kullanılmak üzere desikatörde saklandı.

3.4.2 Laktozsuz Süt Tozunun X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

Laktozsuz süt tozunun XRD'si 40 kV voltajda 0,02 derece/dakika tarama hızıyla D/teX Ultra 250 dedektör yardımıyla 3 ile 90 derece arasında Rigaku (Japonya) cihazında taranarak incelendi.

3.4.3 Laktozsuz Süt Tozunun Mikroskopik İncelemesi

Laktozsuz süt tozunun mikroskopik çalışması platin paladyum alaşımıyla kaplanarak Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla 1k, 5k, 10k büyütme yapılarak incelendi.

3.4.4 Laktozsuz Süt Tozunun FTIR Analizi

Laktozsuz süt tozunun FTIR analizi 650 ile 4000 dalga boyu arasında yapıldı.

3.5. Yağsız Sütten Elde Edilen Süt Tozu (PLM) Üzerine İncelemeler

3.5.1 Yağsız Sütten Süt Tozunun Eldesi

Yağsız süt petri kaplarına 0,5 cm yükseklikte doldurularak derin dondurucuda 2 gün bekletildi. Dondurulduktan sonra Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konuldu ve 2 gün liyofilizasyon yapıldı. Ardından elde edilen süt tozu sonra kullanılmak üzere desikatörde saklandı.

3.5.2 Yağsız Sütten Elde Edilen Süt Tozunun X-Işını Kırınımı (XRD) Analizi

Yağsız süt tozunun XRD'si 40 kV voltajda 0,02 derece/dakika tarama hızıyla D/teX Ultra 250 dedektör yardımıyla 3 ile 90 derece arasında Rigaku (Japonya) cihazında taranarak incelendi.

3.5.3 Yağsız Sütten Elde Edilen Süt Tozunun Mikroskopik İncelemesi

Yağsız süt tozunun mikroskopik çalışması platin paladyum alaşımıyla kaplanarak Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla 1k, 5k, 10k büyütme yapılarak incelendi.

3.5.4 Yağsız Sütten Elde Edilen Süt Tozunun FTIR Analizi

Yağsız süt tozunun FTIR analizi 650 ile 4000 dalga boyu arasında yapıldı.

3.6 Katı Dispersiyonlar ve Fiziksel Karışımlar Üzerine Yapılan Çalışmalar

3.6.1 Katı Dispersiyonların İncelenmesi ve Hazırlanması

3.6.1.1 Katı Dispersiyonların Hazırlanması

3.6.1.1.1 Süt Tozu - Alendronat Katı Dispersiyonunun Hazırlanması

5 g süt tozu üzerine 50 mL distile su eklendi ve manyetik karıştırıcıda (Velp Multistirrer, İtalya) homojen hale gelinceye kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. Ardından 700 mg Alendronat sodyum eklenerek 2 saat boyunca manyetik karıştırıcıda (Velp Multistirrer, İtalya) karıştırılarak katı dispersiyon oluşması sağlandı. Ardından 0,5 cm yükseklikte petri kaplarına konularak derin dondurucuda 48 saat donduruldu. Ardından Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konularak 48 saat süreyle liyofilizasyon yapıldı. Elde edilen dispersiyon formülasyon ST-AL olarak etiketlenip desikatörde sonraki işlemler için kullanılmak üzere saklandı.

3.6.1.1.2 Laktozsuz Süt Tozu - Alendronat Katı Dispersiyonunun Hazırlanması

50 mL Sek laktozsuz süt alınarak petri kaplarına 0,5 cm yükseklikte eklendi. Petri kapları derin dondurucuya konuldu ve 48 saat süreyle donmaya bırakıldı. Ardından petri kapları Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konularak 48 saat süreyle liyofilize edildi. Elde edilen süt tozu tartıldı ve tartım kaydedildi.

Elde edilen laktozsuz süt tozu 50 mL distile su ile karıştırıldı ve homojen hale gelene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. (Velp Multistirrer, İtalya) ardından üzerine 700 mg alendronat sodyum eklendi ve manyetik karıştırıcıda 2 saat karıştırıldı. Elde edilen karışım 0,5 cm yüksekliğinde petri kaplarına eklendi ve derin dondurucuda 48 saat bekletildi. Ardından Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konularak 48 saat süreyle liyofilize edildi. Elde edilen formülasyon LS-AL olarak etiketlenerek desikatörde kullanılıncaya kadar saklandı.

3.6.1.1.3 Yağsız Süt Tozu – Alendronat Katı Dispersiyonunun Hazırlanması

50 mL yağsız süt alınarak petri kaplarına 0,5 cm yükseklikte eklendi. Petri kapları derin dondurucuya konuldu ve 48 saat süreyle donmaya bırakıldı. Ardından petri kapları Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konularak 48 saat süreyle liyofilize edildi. Elde edilen süt tozu tartıldı ve tartım kaydedildi.

Elde edilen yağsız süt tozu 50 mL distile su ile karıştırıldı ve homojen hale gelene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırıldı. (Velp Multistirrer, İtalya) ardından üzerine 700 mg alendronat sodyum eklendi ve manyetik karıştırıcıda 2 saat karıştırıldı. Elde edilen karışım 0,5 cm yüksekliğinde petri kaplarına eklendi ve derin dondurucuda 48 saat bekletildi. Ardından Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konularak 48 saat süreyle liyofilize edildi. Elde edilen formülasyon PLM-AL olarak etiketlenerek desikatörde kullanılıncaya kadar saklandı.

3.6.1.2 Katı Dispersiyonların İncelenmesi

3.6.1.2.1 Katı Dispersiyonların X – Işını Kırınımı (XRD) Analizi

ST-AL, LS-AL ve PLM-AL formülasyonlarının XRD'si 40 kV voltajda 0,02 derece/dakika tarama hızıyla D/teX Ultra 250 dedektör yardımıyla 3 ile 90 derece arasında Rigaku (Japonya) cihazında taranarak incelendi.

3.6.1.2.2 Katı Dispersiyonların Mikroskopik İncelemesi

LS-AL formülasyonunun mikroskopik çalışması platin paladyum alaşımıyla kaplanarak Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla 1k, 5k, 10k büyütme yapılarak incelendi.

PLM-AL formülasyonunun mikroskopik çalışması platin paladyum alaşımıyla kaplanarak Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla 1k, 5k, 10k ve 20k büyütme yapılarak incelendi.

ST-AL formülasyonunun mikroskopik çalışması platin paladyum alaşımıyla kaplanarak Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla 1k, 5k, 10k büyütme yapılarak incelendi.

3.6.1.2.3 Katı Dispersiyonların FTIR Analizi

Katı dispersiyonlara ait formülasyonlar 650 ile 4000 dalga boyu arasında FTIR'da incelendi.

3.6.1.2.4 Katı Dispersiyonların Miktar Tayini

Hazırlanan katı dispersiyonlardaki Alendronat miktarı spektrofotometrik olarak yapıldı. pH 1,2 suni mide vasatı ve pH 6,8 fosfat tamponunda hazırlanmış olan katı dispersiyon formüllerindeki ADL miktar tayini için spektrofotometrik yöntem geliştirilmiştir. Yöntem her iki ortam için valide edilmiştir.

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

3.6.1.2.5 Katı Dispersiyonların Çözünürlük Çalışmaları

Alendronat'ın (ADL) distile suda çözünürlüğünü tayin etmek için beş farklı kapaklı erlen hazırlandı. Bir erlene 100 mg ADL eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Diğer erlenlere ise 100 mg ADL içeren katı dispersiyonlar eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı. Erlenler çalkalayıcı su banyosunda USP XIX 'da belirtildiği gibi 25°C'de 24 saat çalkalandı. Bu sürenin sonunda mavi bantlı filtre kağıdından süzüldü, çözülmüş madde miktarı önceden belirlenen λ_{max} değerinde UV spektrofotometresi (Shimadzu, Japonya) kullanılarak spektrofotometrik olarak tespit edildi. Kalibrasyon doğru denklemi ile etkin madde miktarı hesaplandı. Her bir madde için analizler üçer kez tekrarlandı.

3.6.1.2.6 Katı Dispersiyonların Dezentegrasyon Çalışmaları

Dezentegrasyon Çalışmaları, PharmaTest (Almanya) dezentegrasyon cihazında farklı pH'lara sahip çözeltilerde (pH 1.2, ve pH 6.8) $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 'da sürekli karıştırılarak (100 rpm) dağılma süresi tayin edildi. Bu çalışmada, hazırlanan katı dispersiyonlar ve fiziksel karışımlar sert kapsül içinde doze edilmiş halde kullanıldı ve analizler altı tekrarlı olarak yapıldı.

3.6.2 Fiziksel Karışımların Hazırlanması ve İncelenmesi

3.6.2.1 Fiziksel Karışımların Hazırlanması

3.6.2.1.1 Süt Tozu – Alendronat Fiziksel Karışımının Hazırlanması

5 g süt tozu ile 700 mg alendronate havanda homojen hale gelinceye kadar karıştırıldı ve kullanılıncaya kadar desikatörde saklandı. Bu fiziksel karışım ST-AL-PM olarak etiketlendi.

3.6.2.1.2 Laktozsuz Süt Tozu-Alendronat Fiziksel Karışımının Hazırlanması

100 mL mL Sek laktozsuz süt alınarak petri kaplarına 0,5 cm yükseklikte eklendi. Petri kapları derin dondurucuya konuldu ve 48 saat süreyle donmaya bırakıldı. Ardından petri kapları Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konularak 48 saat süreyle liyofilize edildi. Elde edilen süt tozu desikatörde saklandı.

Elde edilen laktozsuz süt tozundan 5 g alındı, 700 mg alendronate ile havanda homojen hala gelene kadar karıştırıldı. Desikatöre alınarak sonraki aşamalarda kullanılmak üzere saklandı. Bu karışım LS-AL-PM olarak etiketlendi.

3.6.2.1.3 Yağsız süt tozu – Alendronat Fiziksel Karışımının Hazırlanması

100 mL yağsız süt alınarak petri kaplarına 0,5 cm yükseklikte eklendi. Petri kapları derin dondurucuya konuldu ve 48 saat süreyle donmaya bırakıldı. Ardından petri kapları Labconco Freezone liyofilizatöre (ABD) konularak 48 saat süreyle liyofilize edildi. Elde edilen süt tozu desikatörde saklandı.

Elde edilen yağsız süt tozundan 5 g alındı, 700 mg alendronate ile havanda homojen hala gelene kadar karıştırıldı. Desikatöre alınarak sonraki aşamalarda kullanılmak üzere saklandı. Bu karışım PLM-AL-PM olarak etiketlendi.

3.6.2.2 Fiziksel Karışımların İncelenmesi

3.6.2.2.1 Fiziksel Karışımların X - Işını Kırınımı (XRD) İncelemesi

ST-AL-PM, LS-AL-PM ve PLM-AL-PM karışımlarının XRD'si 40 kV voltajda 0,02 derece/dakika tarama hızıyla D/teX Ultra 250 dedektör yardımıyla 3 ile 90 derece arasında Rigaku (Japonya) cihazında taranarak incelendi.

3.6.2.2.2 Fiziksel Karışımların Mikroskopik İncelenmesi

ST-AL-PM ve LS-AL-PM karışımlarının mikroskopik çalışması platin paladyum alaşımıyla kaplanarak Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla 1k, 5k, 10k büyütme yapılarak incelendi.

PLM-AL-PM karışımının mikroskopik çalışması formülasyonunun mikroskopik çalışması platin paladyum alaşımıyla kaplanarak Zeiss Supra 55 (Almanya) elektron taramalı mikroskopla 1k, 5k, 10k ve 20k büyütme yapılarak incelendi.

3.6.2.2.3 Fiziksel Karışımların FTIR Analizi

Fiziksel karışımların FTIR analizi 650 ile 4000 dalga boyu arasında incelendi.

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

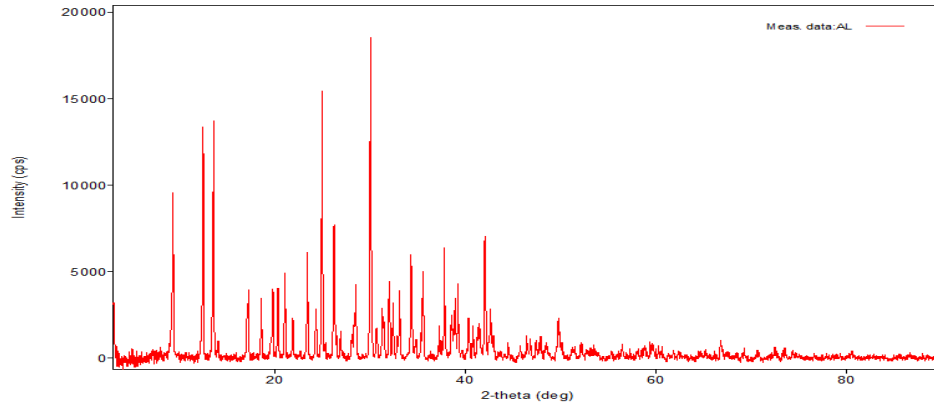
4.1 Alendronat Üzerinde Yapılan İncelemelerin Bulguları

4.1.1 Alendronatın Erime Derecesi Tayini

Bölüm 3.2.1’de belirtildiği gibi yapılan erime noktası deneyi literature yakın sonuçlanmış ve 252 derecede bozunma gözlemlenmiştir. Bu değer literature uygunluk göstermektedir.

4.1.2 Alendronatın X-Işını Kırınımı (XRD) İncelemesi

Bölüm 3.2.2’de belirtilen alendronatın XRD analiz sonucu oluşturduğu sonuç aşağıda verilmiştir.

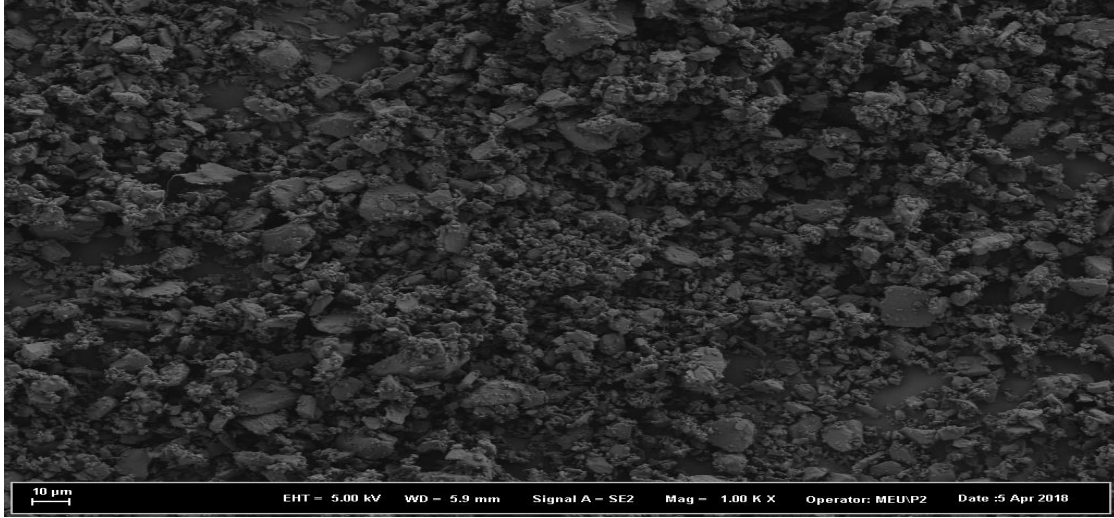


Şekil 4.1: Alendronata ait X-ışın kırınımı spektrumu

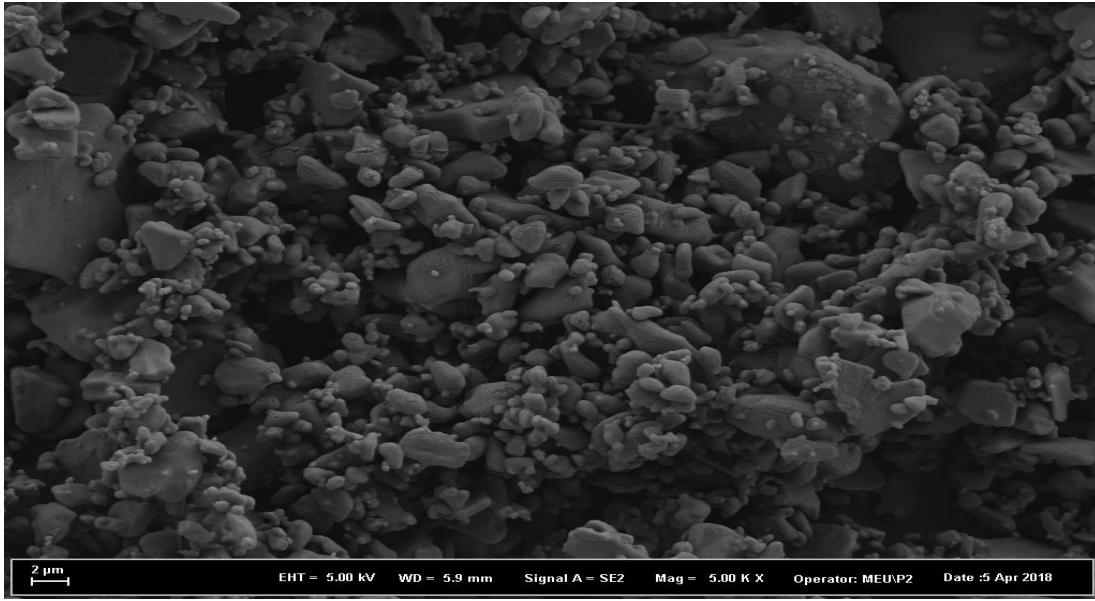
Alendronatın XRD sonucu incelendiğinde literatürde belirtildiği gibi kristal yapısı gözlemlenmiştir.

4.1.3 Alendronatın Mikroskopik İnceleme Bulguları

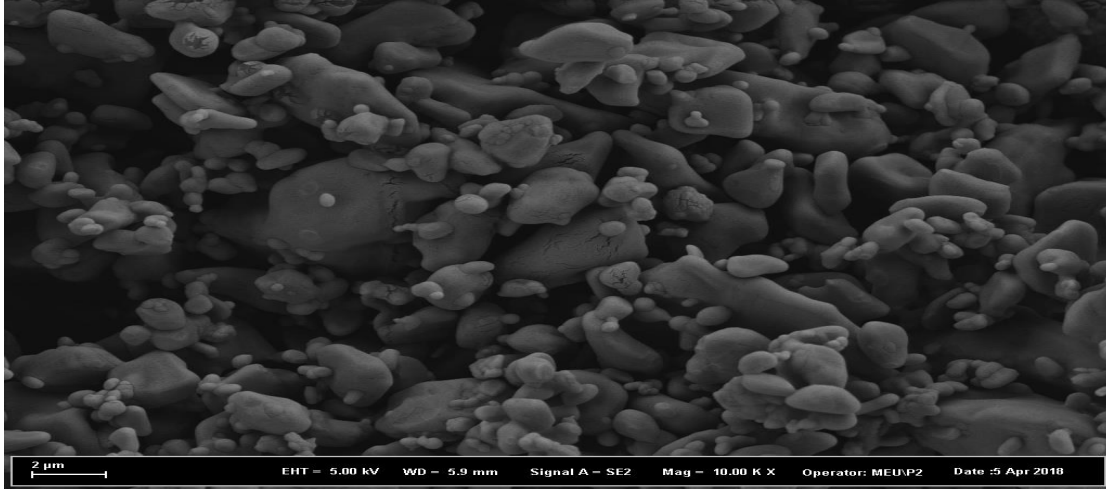
Bölüm 3.2.3’de belirtilen alendronatın 1k, 5k ve 10k büyütmelemlerle elde edilen SEM görüntüleri aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.2: Alendronatın 1k büyütme sonucunda elde edilen SEM görüntüsü



Şekil 4.3: Alendronatın 5k büyütme sonucunda elde edilen SEM görüntüsü

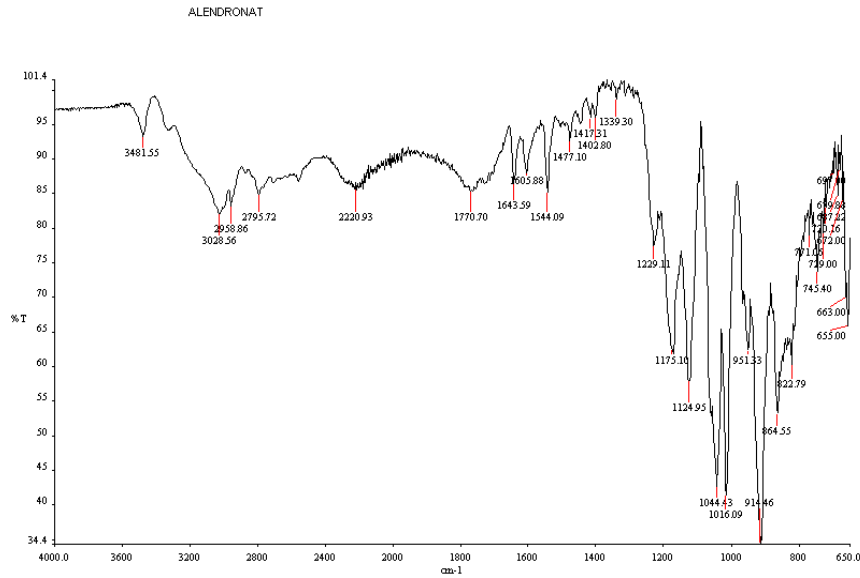


Şekil 4.4: Alendronat Sodyumun 10k büyütme sonucu elde edilen SEM görüntüsü

SEM görüntüsü alınan alendronatın molekül şekli belirlendi. Bu daha sonra yapılan fiziksel karışımların ve katı dispersiyonların incelenmesinde karşılaştırmak amacıyla kullanıldı.

4.1.4 Alendronatın FTIR Analiz Bulguları

Bölüm 3.2.4’de belirtilen analize ait (Şekil 4.5) sonuç aşağıda verilmiştir.



Şekil 4.5: Alendronat sodyumun FTIR spektrumu

Alendronatın FTIR sonuçları incelendiğinde elde edilen veriler literature uygundur.

Fonksiyonel grup	Spektrumda gözlenen dalga sayısı (cm-1)
N-H amin grubu	3481
C-H alken grubu	3028
C-N amin grubu	1124.05
O-H amin grubu	3480
C-C	1229.31
C-H Alkan grubu	2958.86
O-H Alkol grubu	3481.55

Tablo 4.1. Etken maddenin içerdiği fonksiyonel gruplara göre FTIR analiz sonuçları.

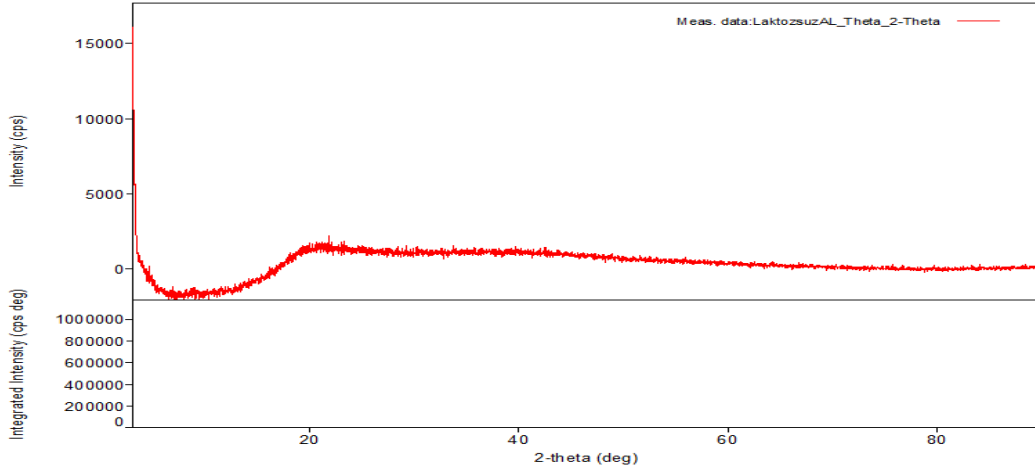
4.1.5 Ultraviyole (UV) Spektrumuna Ait Bulgular

Alendronatın UV spektrumu 3. Bölümde belirtildiği gibi incelendi. pH 1,2 ve 6,8 tamponundaki çözeltilerinin maksimum absorpsiyon gösterdikleri dalga boylarını (λ_{max}) saptamak için yapılan dalga boyu taraması sonucunda bu değer 240 nm olduğu belirlendi. Bu değer literatür verileriyle uyumludur. Bundan sonraki tüm analizler bu dalga boyunda gerçekleştirildi.

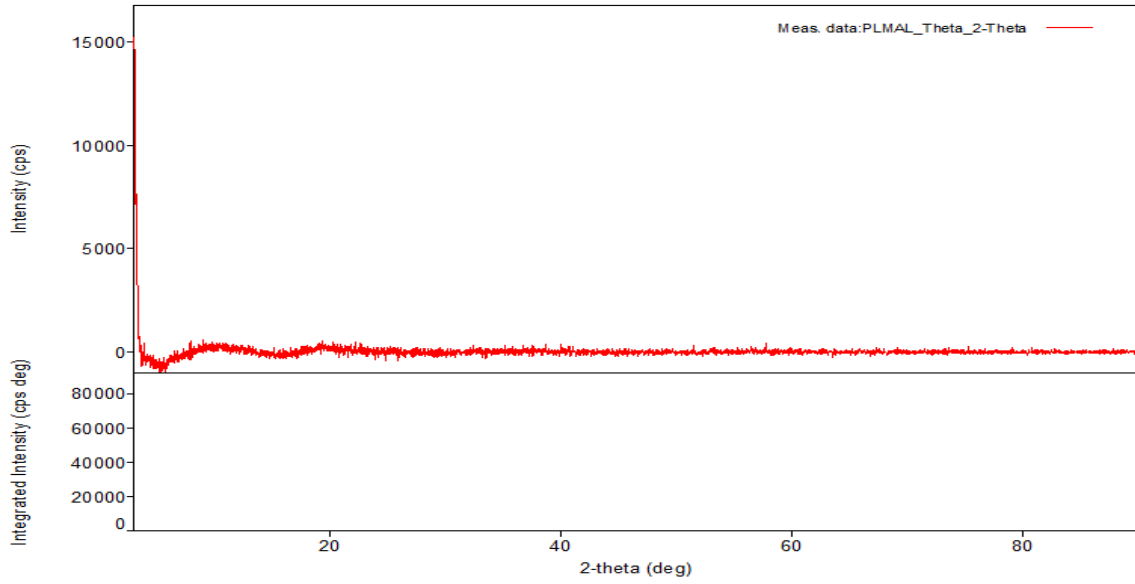
4.2 Katı Dispersiyonlar Üzerine Yapılan İncelemelerin Bulguları

4.2.1 Katı Dispersiyonların X - Işını Kırınımı (XRD) Bulguları

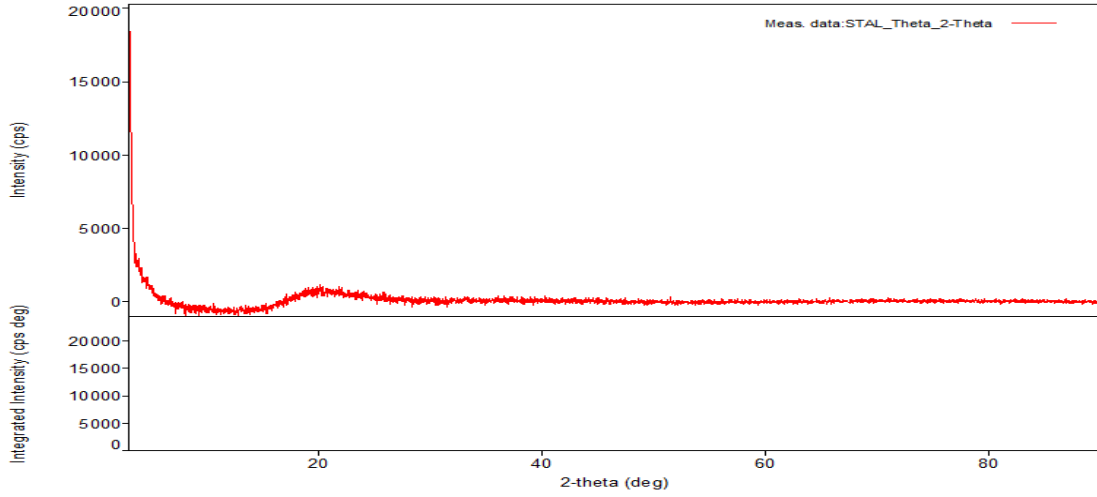
Bölüm 3.6.1.2.1'de belirtilen yöntemle elde edilen XRD sonuçları aşağıda belirtilmiştir. Görüldüğü üzere katı dispersiyonlar amorf yapıdadır.



Şekil 4.6: LS-AL formülasyonuna ait XRD analiz sonucu



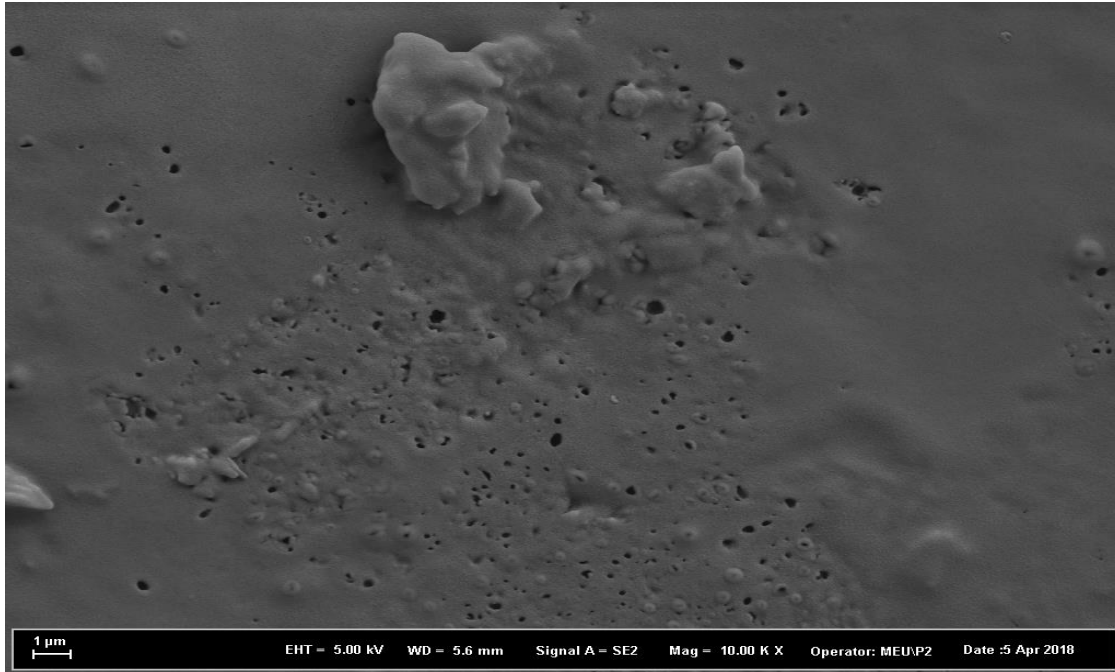
Şekil 4.7 : PLM-AL formülasyonuna ait XRD analiz sonucu



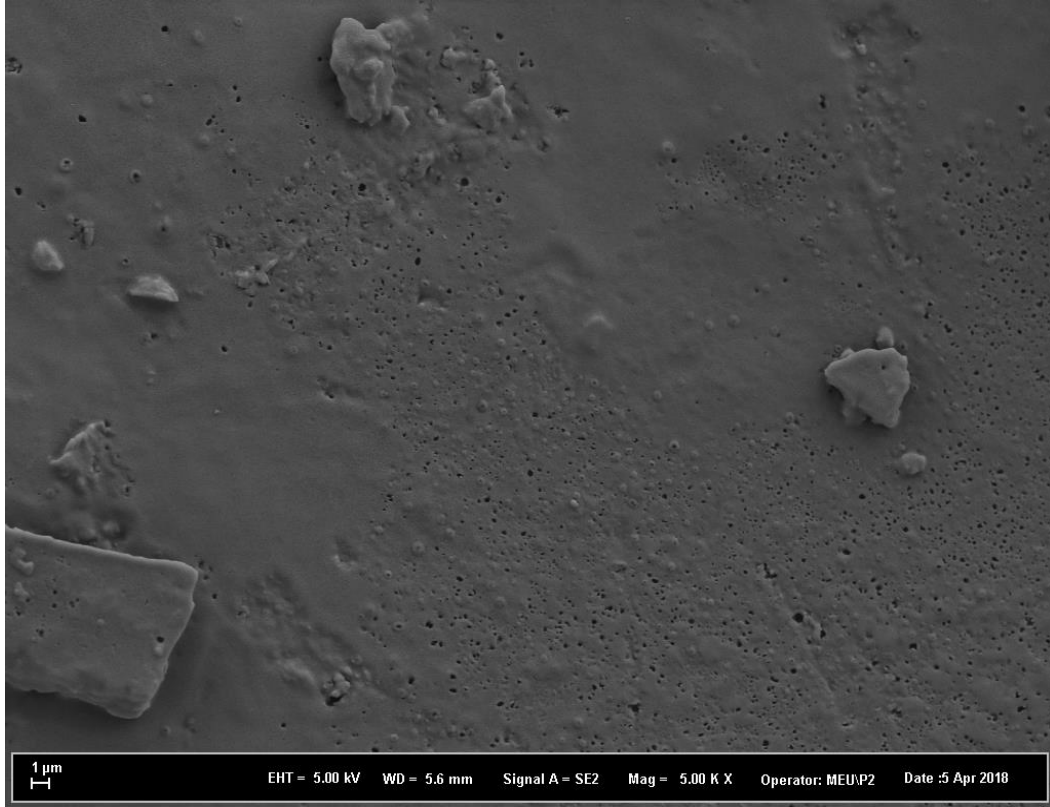
Şekil 4.8 : ST-AL formülasyonuna ait XRD analiz sonucu

4.2.2 Katı Dispersiyonların Mikroskopik İnceleme Bulguları

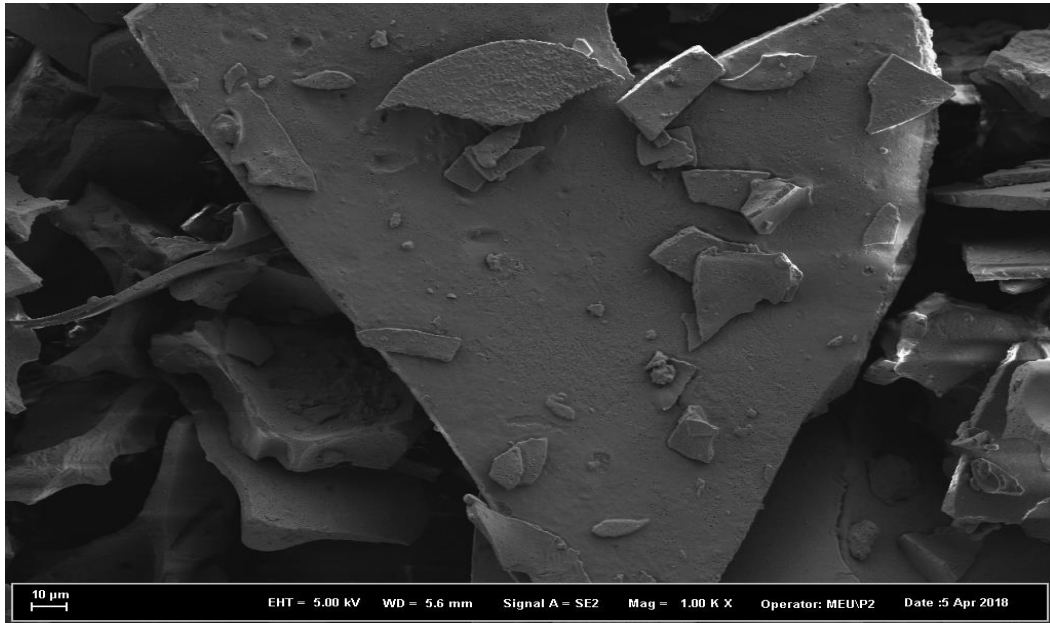
Bölüm 3.6.1.2.2'de belirtilen formülasyonların SEM sonuçları aşağıda gösterilmiştir.



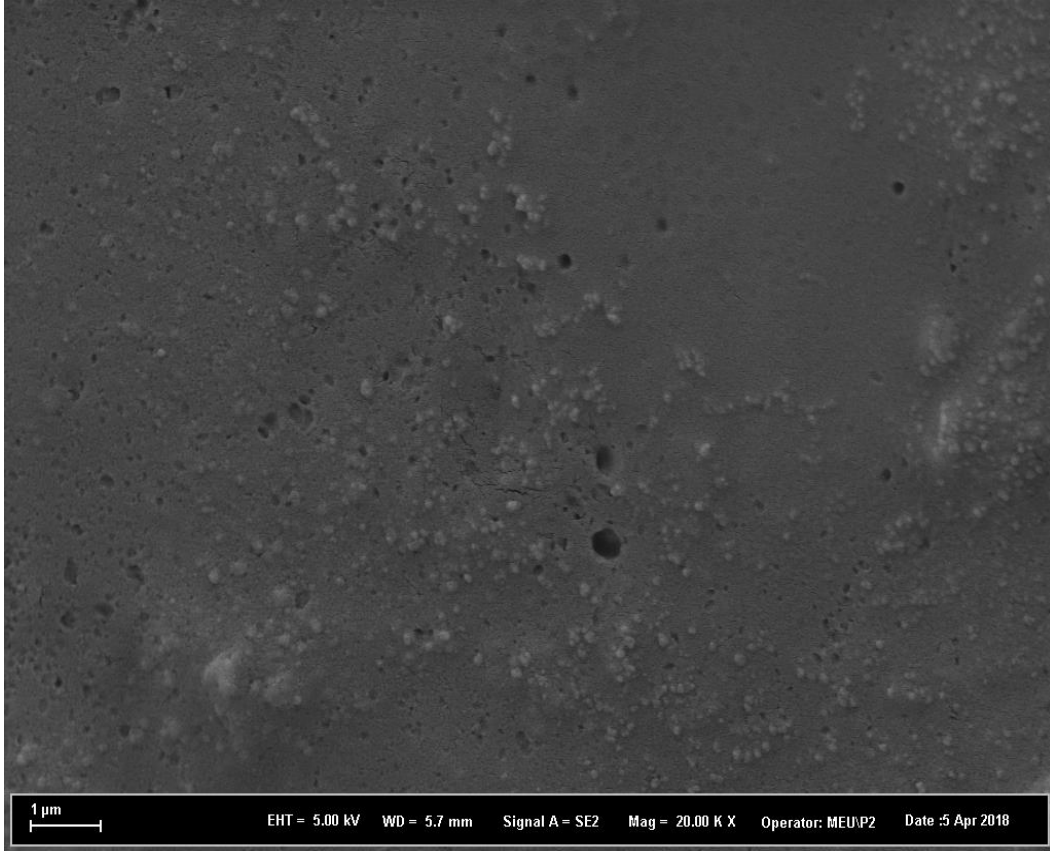
Şekil 4.9 : LS-AL formülasyonuna ait 10k büyütme SEM görüntüsü



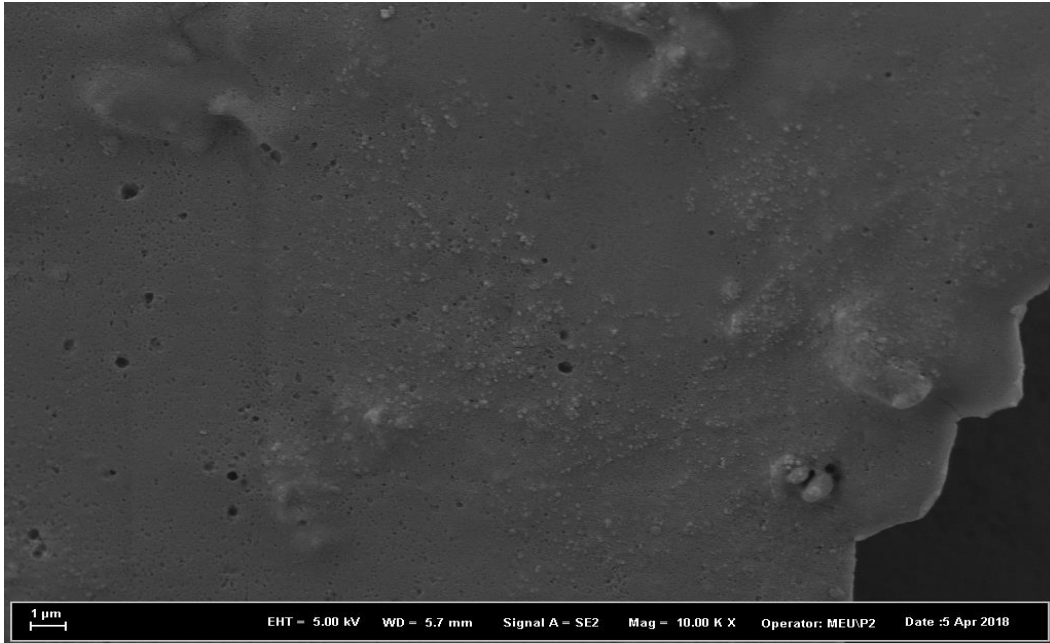
Şekil 4.10: LS-AL formülasyonuna ait 5k büyütme SEM görüntüsü



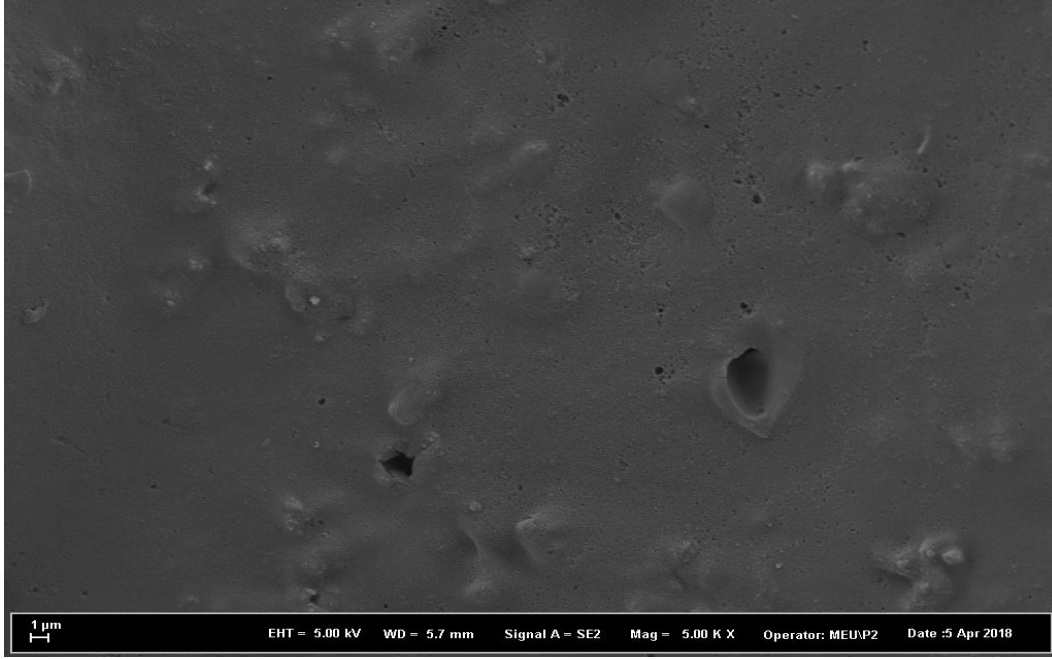
Şekil 4.11 : LS-AL formülasyonuna ait 1k büyütme SEM görüntüsü



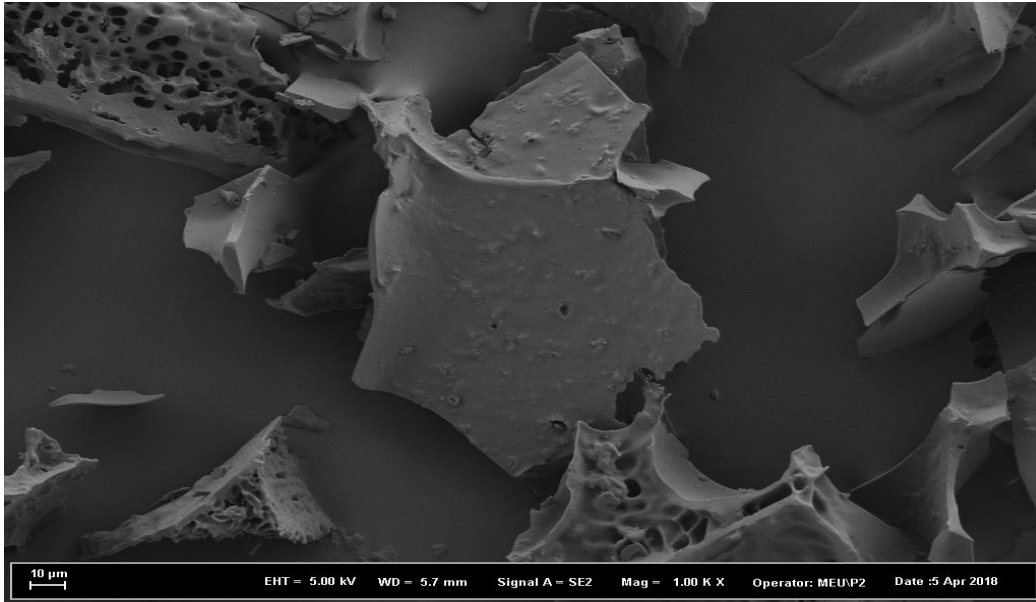
Şekil 4.12 : PLM-AL formülasyonuna ait 20k büyütme SEM görüntüsü



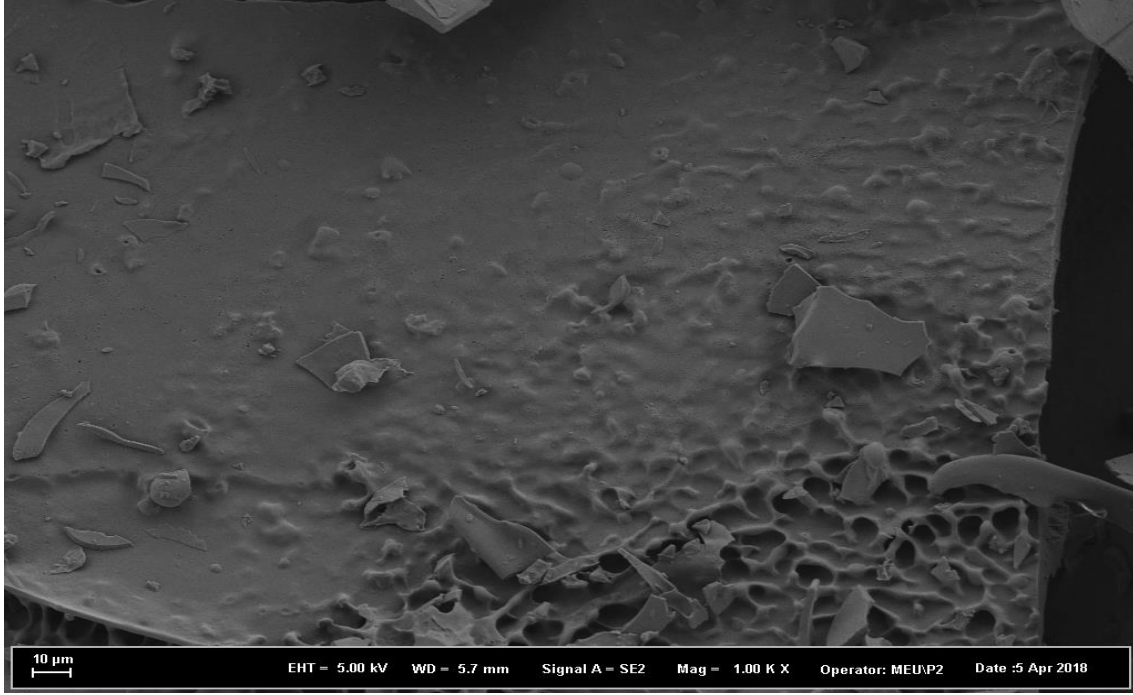
Şekil 4.13 : PLM-AL formülasyonuna ait 10k büyütme SEM görüntüsü



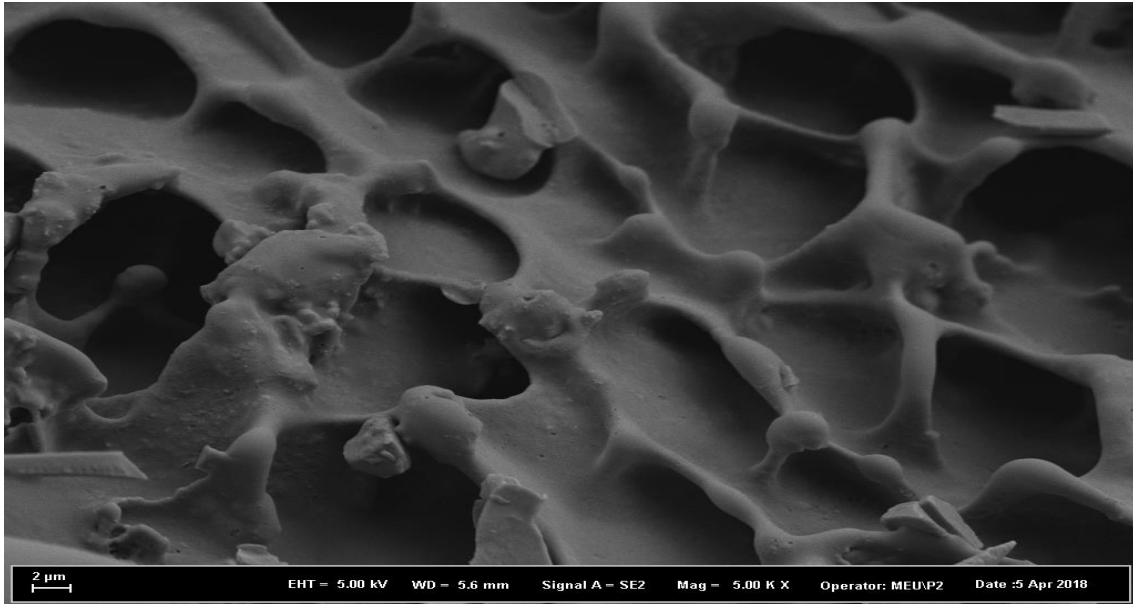
Şekil 4.14 : PLM-AL formülasyonuna ait 5k büyütme SEM görüntüsü



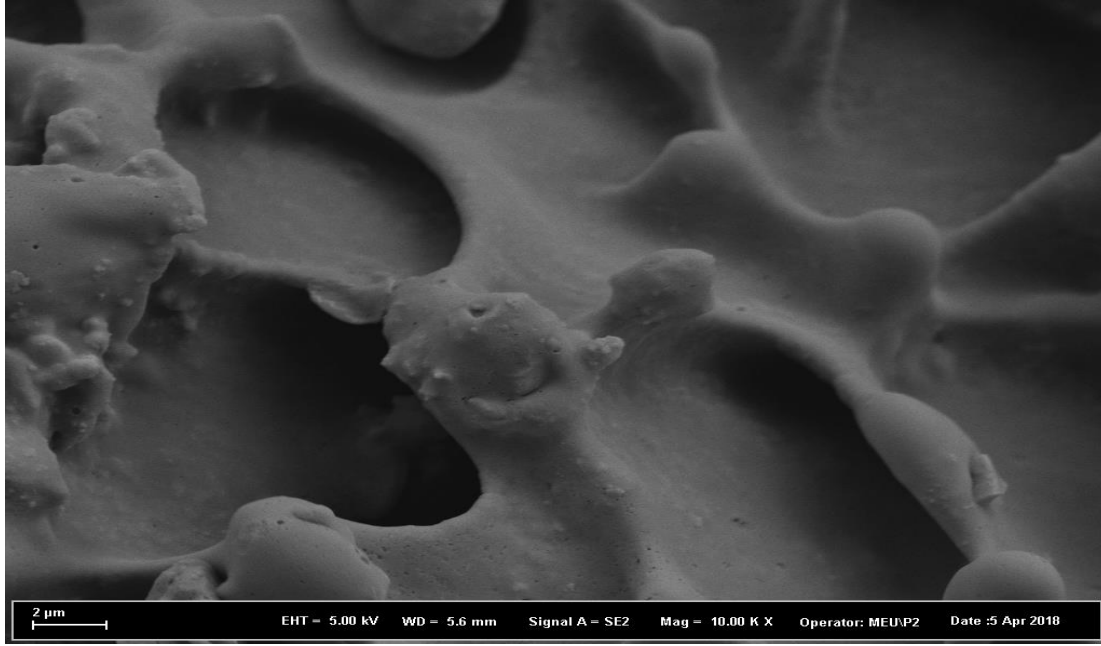
Şekil 4.15 : PLM-AL formülasyonuna ait 1k büyütme SEM görüntüsü



Şekil 4.16 : ST-AL formülasyonuna ait 1k büyütme SEM görüntüsü



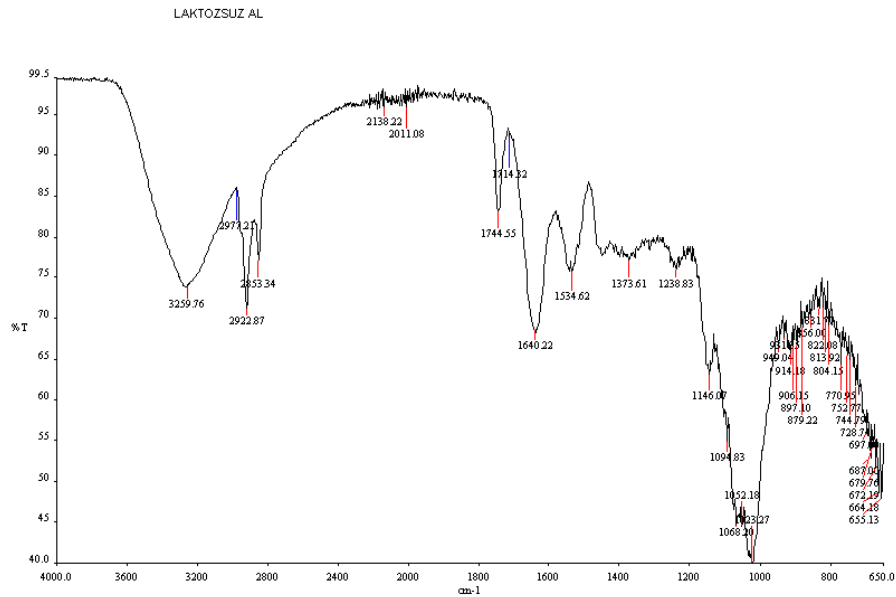
Şekil 4.17 : ST-AL formülasyonuna ait 5k büyütme SEM görüntüsü



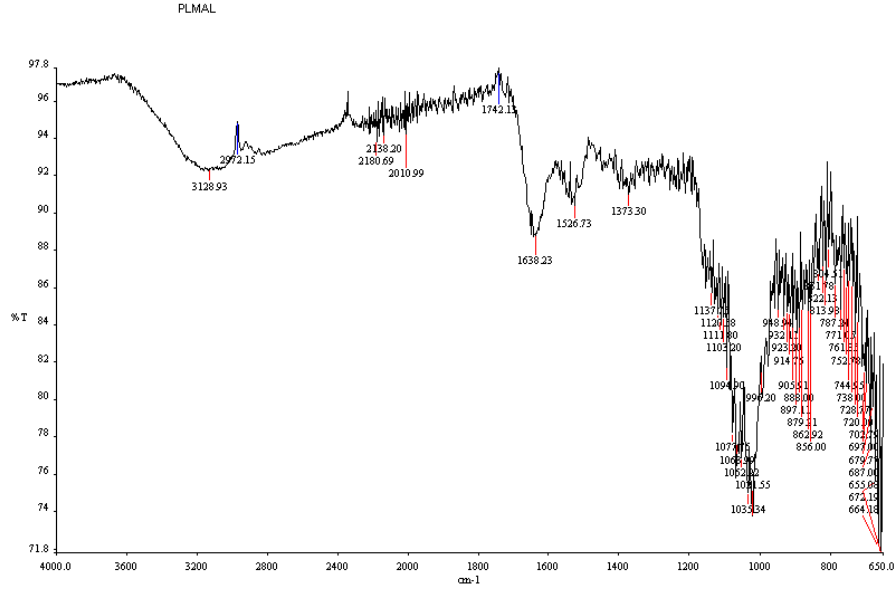
Şekil 4.18 : ST-AL formülasyonuna ait 10k büyütme SEM görüntüsü

Katı dispersiyonlara ait SEM görüntüleri incelendiğinde, önceden incelenen alendronat yapısının görünmediği belirlenmiştir. Bu da inklüzyon kompleksinin oluştuğunu gösteren bir bulgudur.

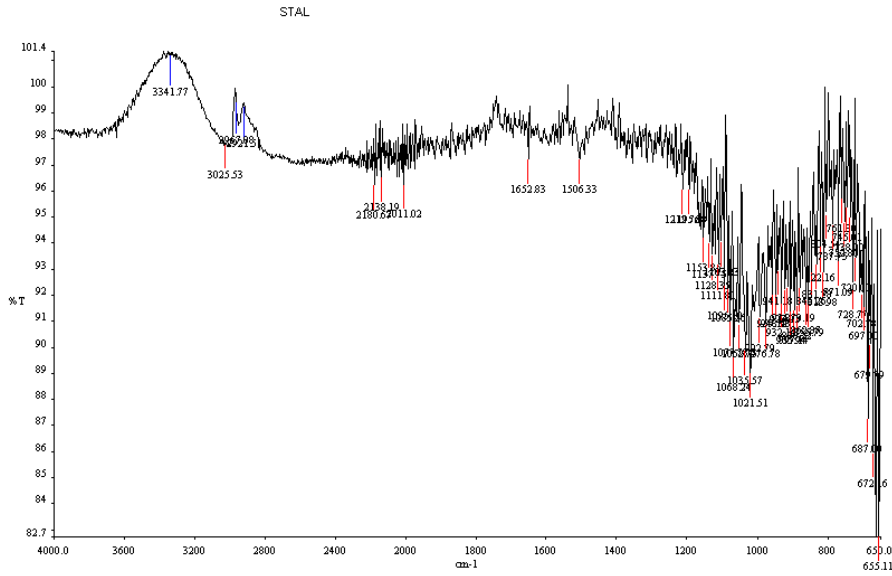
4.2.3 Katı Dispersiyonlara Ait FTIR Analiz Bulguları



Şekil 4.19: LS-AL'ye ait FTIR analiz sonucu



Şekil 4.20: PLM-AL'ye ait FTIR analiz sonucu



Şekil 4.21: ST-AL'ye ait FTIR analiz sonucu

Katı dispersiyonların FTIR analiz spektrumları incelendiğinde, etken maddeye ait karakteristik piklerin burada yer almadığı görülmektedir (Şekil 4.19-4.21). Bu da inklüzyon bileşiğinin yani katı dispersiyonun oluştuğunu göstermektedir.

4.2.4 Miktar Tayinine Ait Bulgular

Bölüm 3'te anlatıldığı şekilde yapılan kompleksometrik miktar tayini sonucunda SD01 (laktozlu süt ile hazırlanan formülasyon) için pH 1,2 suni mide vasatında içerisindeki ilaç etken

maddesinin % 64.62 olduğu gözlemlendi. SD1 pH 6,8 fosfat tamponu içerisindeki ilaç etken maddesinin ise % 72.31 olduğu belirlendi.

SDLF (laktoz içermeyen süt ile hazırlanan formülasyon) için pH 1,2 suni mide vasatı içerisindeki ilaç etken maddesinin % 58.23 olduğu tespit edildi. SDLF pH 6,8 fosfat tamponu içerisindeki ilaç etken maddesinin ise % 69.03 olduğu belirlendi.

4.2.5 Çözünürlük Çalışmalarına Ait Bulgular

Bölüm 3' de anlatıldığı gibi yapılan çözünürlük çalışmaları sonucunda etkin maddenin, fiziksel karışımların ve katı dispersiyonların distile sudaki çözünürlük değerleri, standart sapma değerleri ve standart hataları Tablo 4.2'de verildi.

Tablo 4.2. Etkin madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların sulu ortamdaki çözünürlüğü

	Çözünürlük (mg/ml)	SS*	SH**
ADL	10,724924	0,2234	0,13278
PMLaktozlu	37,51823	0,675	0,38786
PMLaktozfree	38,0163	0,129084	0,74527
SD1 (laktozlu sütle yapılan formülasyon)	40,3004	0,12983	0,74957
SD2 (laktozsuz sütle yapılan formülasyon)	44,73626	0,453465	0,21802

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

Süt tozu içerdiği amino asitler ve yüzey etkin özelliğe sahip protein molekülleri nedeniyle, suda çözünürlüğü az olan ilaç moleküllerinin çözünürlüklerini inklüzyon bileşiği yaparak arttırmaktadır. Süt tozunun diğer bir önemli yararı da gastrik yan etkiyi önlemesidir. Böylece, ilaçların gastrik yan etkileri önlenmiş olmakta hem de biyoyararlanımları arttırılmaktadır. Maliyeti düşük bir hammadde ve yöntemin kullanılması da endüstriyel açıdan avantaj teşkil

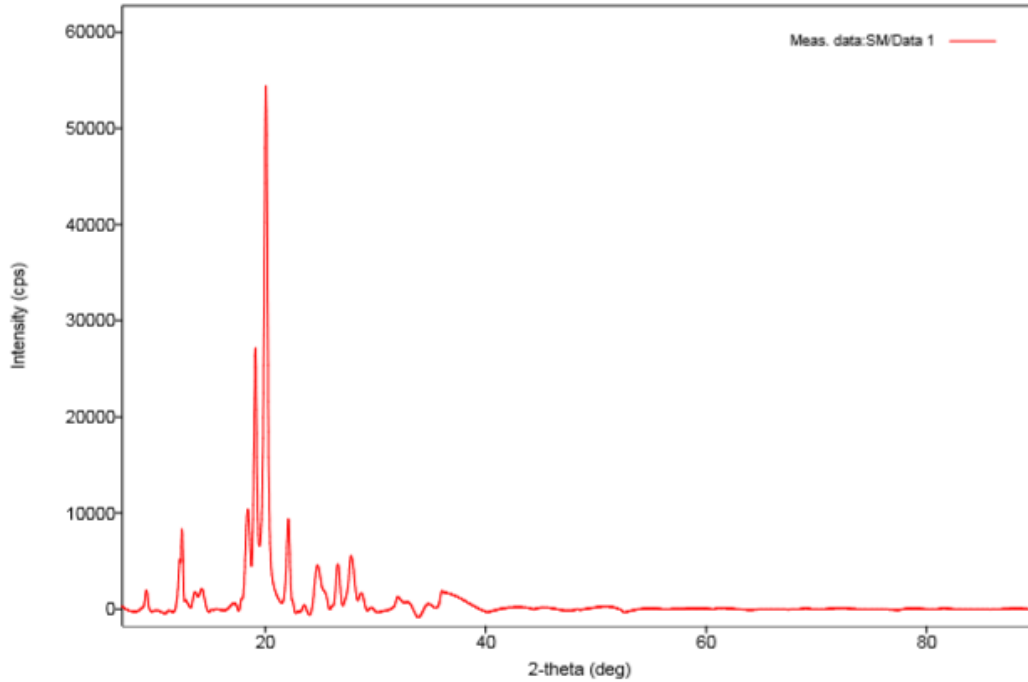
etmektedir. Topaloğlu ile Şahin ve ark., indometazin, ketoprofen, prednisolon, ibuprofen gibi nonsteroidal anti-enflamatuar ilaçların süt tozu ile katı dispersiyonlarını hazırlayarak ilacın biyoyararlanımının artırılabilirliğini; *in vivo* çalışmalarında ilaç molekülünün etkinliğinin katı dispersiyon hazırlama işlemi sırasında olumsuz etkilenmediğini, hatta, anti-enflamatuar etki de artış olduğunu göstermiştir.

Yapılan çözünürlük çalışmaları sonucunda, ADL'nin çözünürlüğü 10 mg/ml olarak saptanırken, SD1 (Laktozlu süt ile hazırlanan katı dispersiyon) ve SD2 (laktozsuz süt ile hazırlanan katı dispersiyon) formülasyonlarının çözünürlüğü ise sırasıyla 40,3 ve 44,7 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar da bize, hazırladığımız formülasyonlarda beklentimiz doğrultusunda çözünürlük artışı olduğunu göstermiştir. Laktoz içermeyen süttten elde edilen süt tozu ile yapılan formülasyonlar daha amorf olmaları nedeniyle çözünürlük daha fazladır.

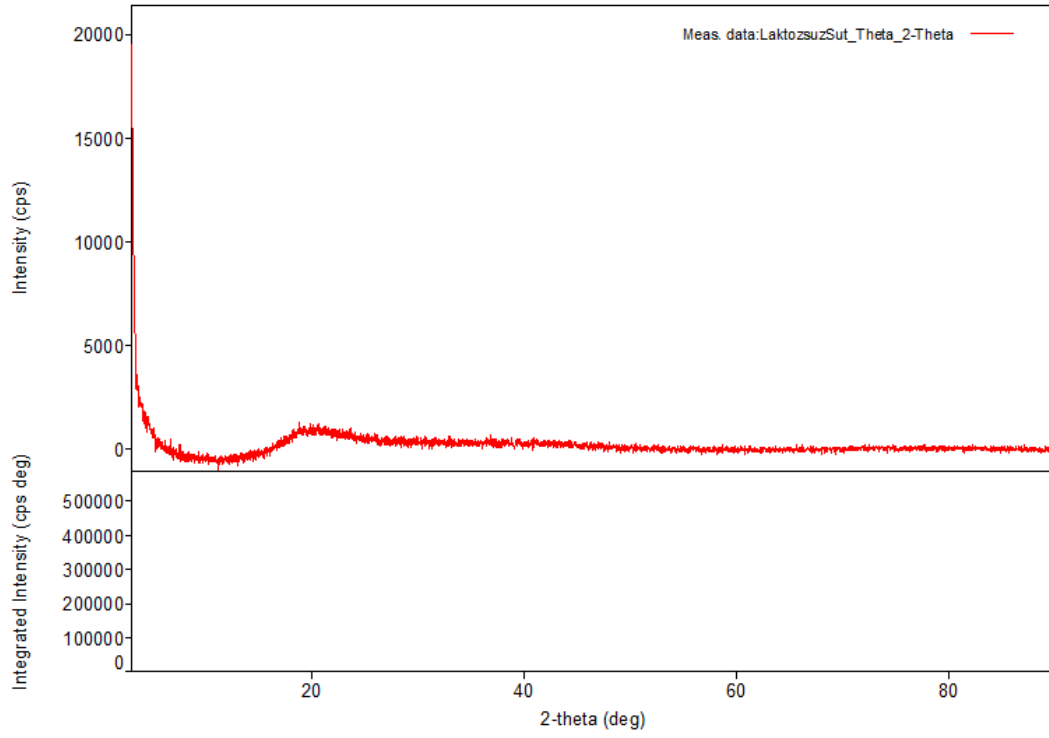
4.3 Süt Tozlarına Ait İncelemelerin Bulguları

4.3.1 Süt Tozlarına Ait X - Işını Kırınımı (XRD) Bulguları

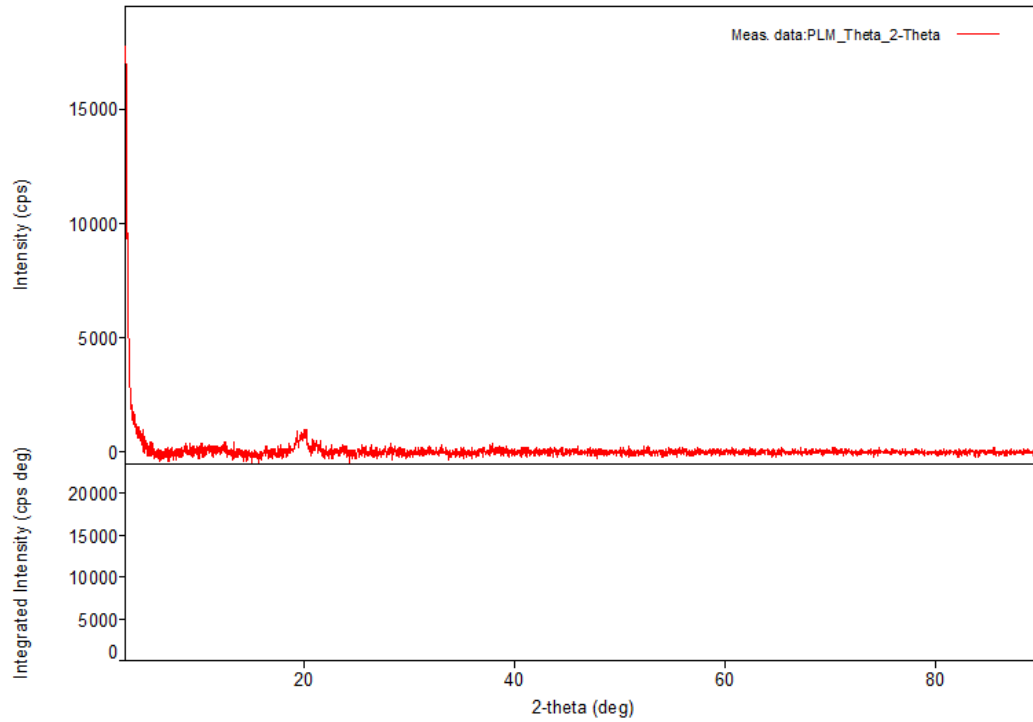
Bölüm 3.2.2, 3.4.2 ve 3.5.2'de belirtilen XRD analizine ait sonuçlar aşağıdadır. Literatürle uygunluk göstermektedir. Laktozsuz süt tozu ile yağsız süttten elde edilen süt tozunun X ışını kırınım spektrumları amorf yapıda olduklarını göstermektedir. Amorf yapının oluşumu liyofilizasyon işlemi sonucudur.



Şekil 4.22 : Süt tozuna ait XRD spektrumu



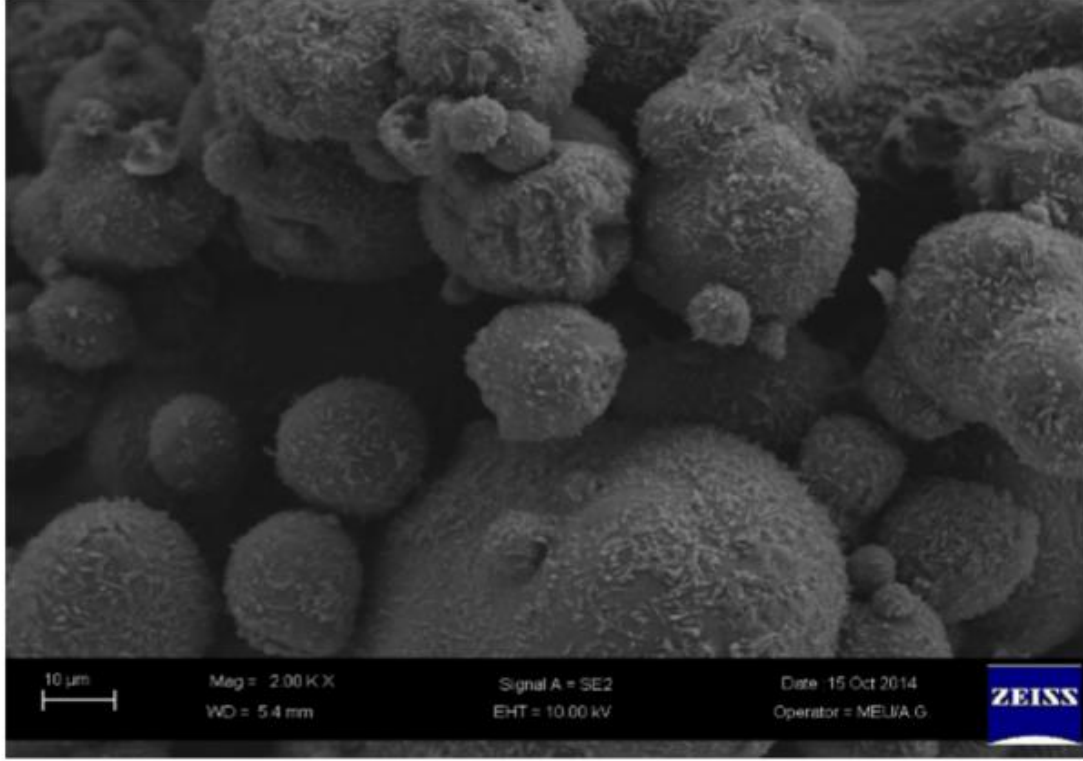
Şekil 4.23 : Laktozsuz süt tozuna ait XRD spektrumu



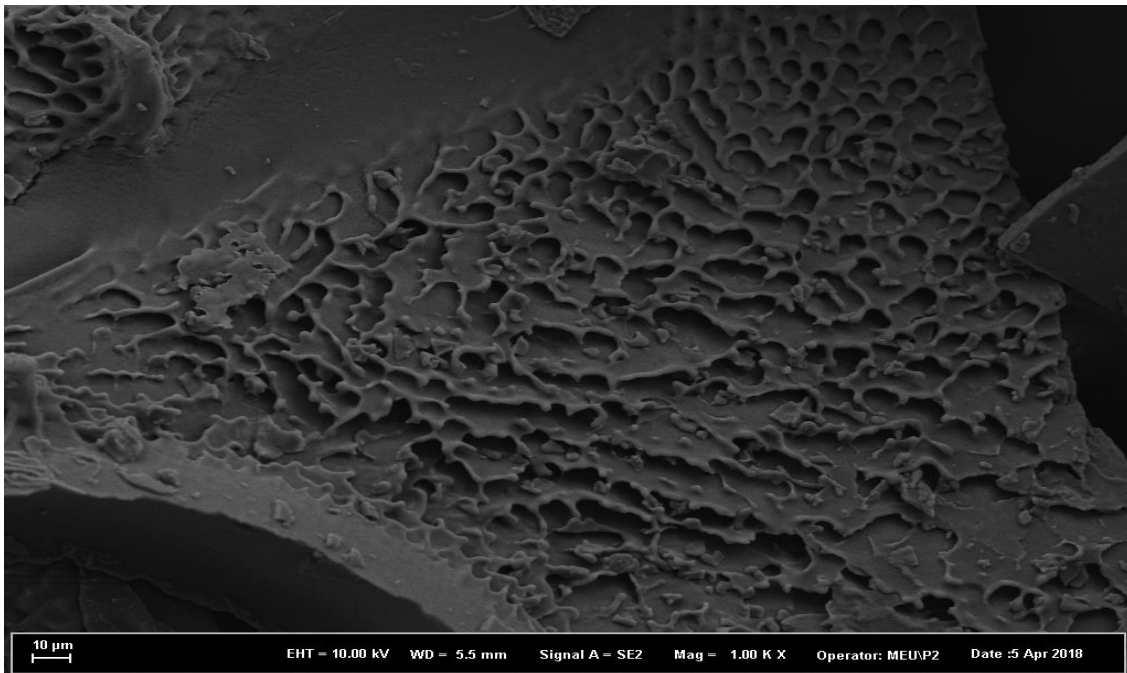
Şekil 4.24 : Yağsız süt tozuna ait XRD spektrumu

4.3.2 Süt Tozlarına Ait Mikroskopik İnceleme Bulguları

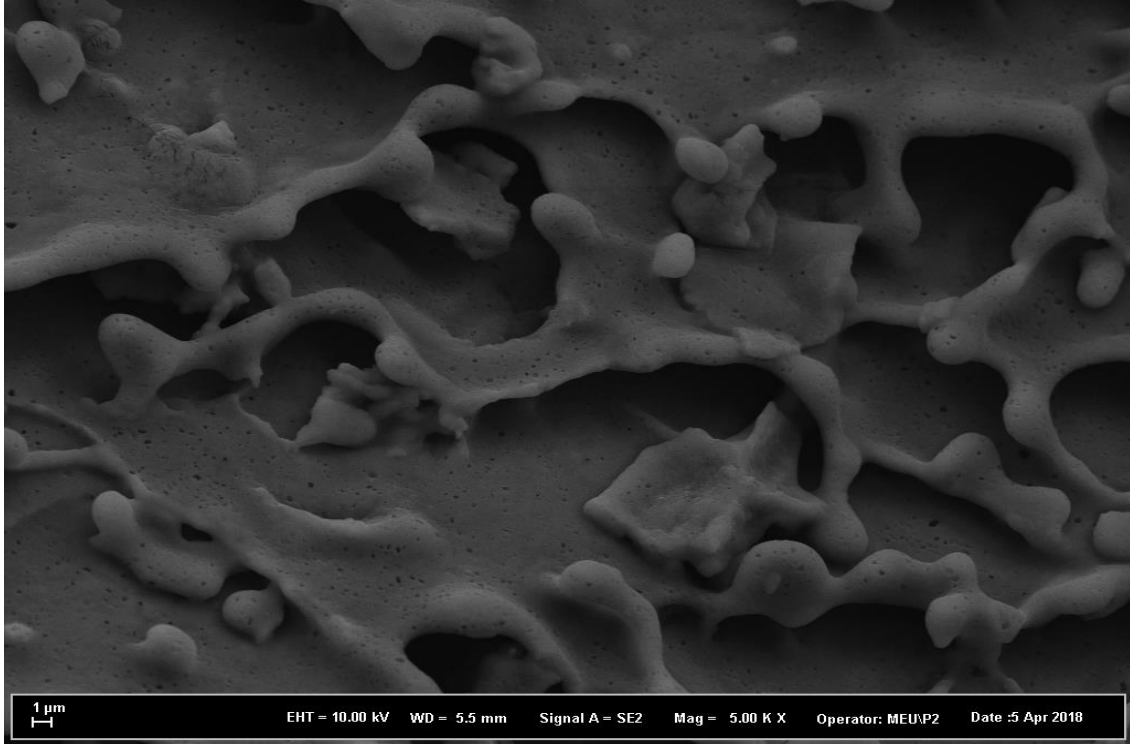
Bölüm 3.4.3, 3.5.3 ve 3.3.2’de belirtilen SEM görüntülerine ait sonuçlar aşağıda verilmiştir. Literatüre uygunluk göstermektedir.



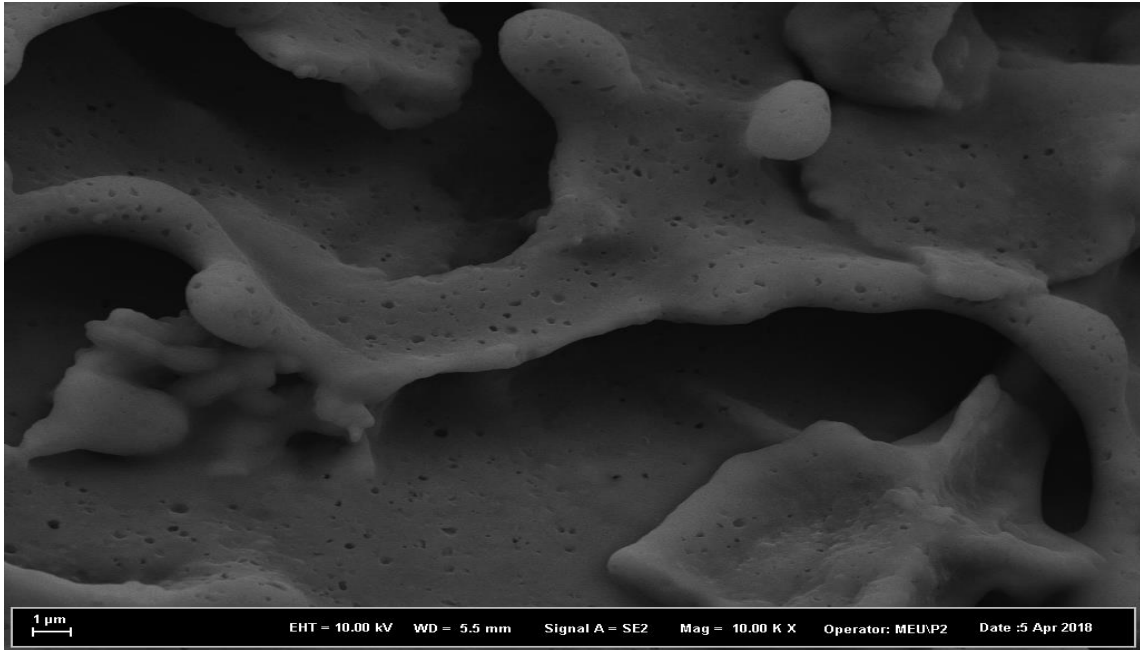
Şekil 4.25 : Süt tozuna ait 2k SEM görüntüsü



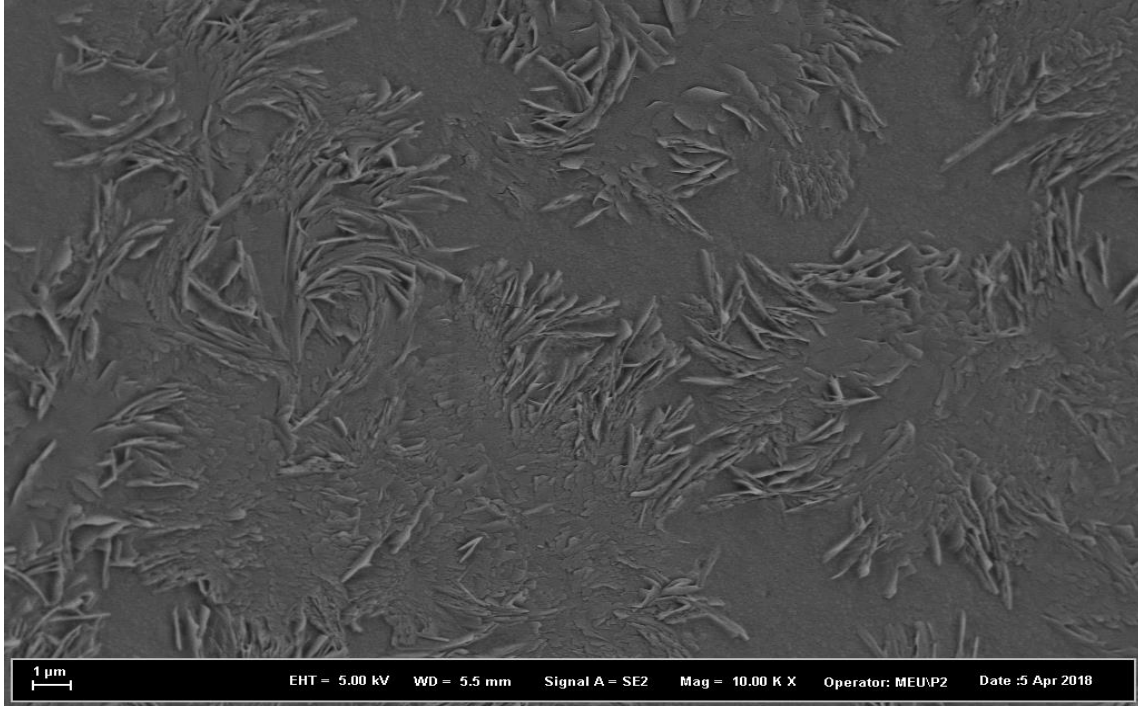
Şekil 4.26 : Laktozsuz süte ait 1k SEM görüntüsü



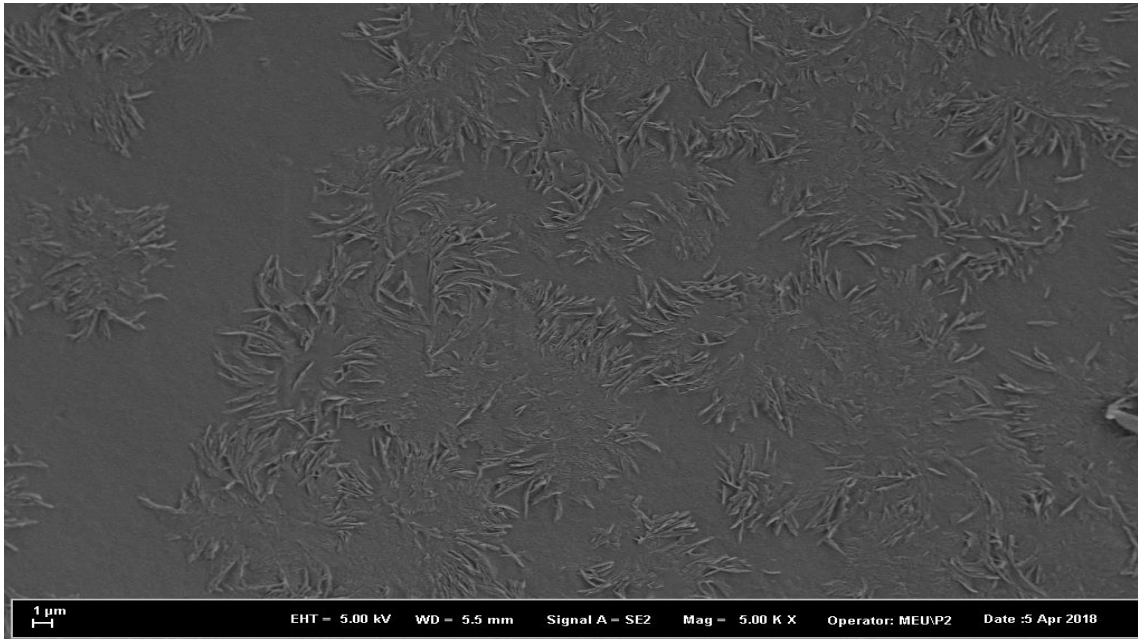
Şekil 4.27 : Laktozsuz süte ait 5k SEM görüntüsü



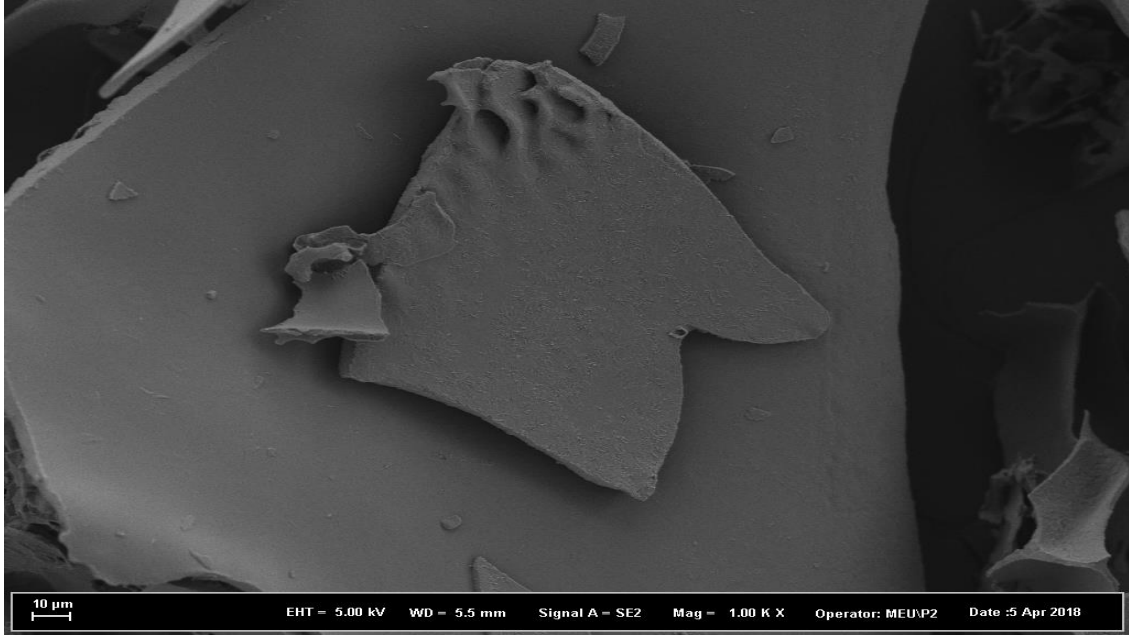
Şekil 4.28 : Laktozsuz süte ait 10k SEM görüntüsü



Şekil 4.29 : Yağsız süt tozuna ait 10k SEM görüntüsü



Şekil 4.30 : Yağsız süt tozuna Ait 5k SEM görüntüsü



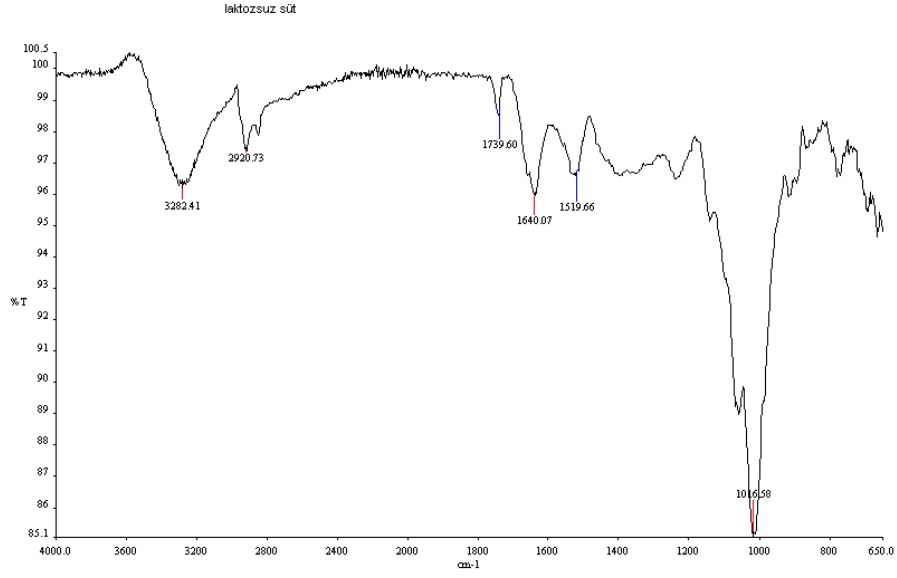
Şekil 4.31 : Yağsız süt tozuna ait 1k SEM görüntüsü

4.3.4 Süt Tozlarına Ait FTIR Analiz Bulguları

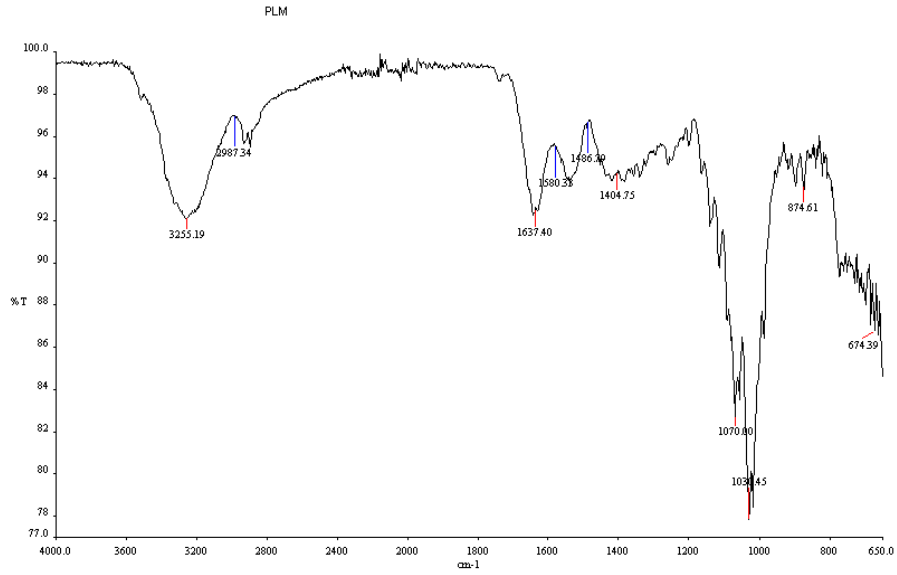
Bölüm 3.3.3, 3.4.4, 3.5.4'de belirtilen analize ait FTIR sonuçları aşağıda gösterilmiştir. Literatüre uygunluk göstermektedir.



Şekil 4.32: Süt tozuna ait FTIR spektrumu



Şekil 4.33: Laktosuz süte ait FTIR spektrumu

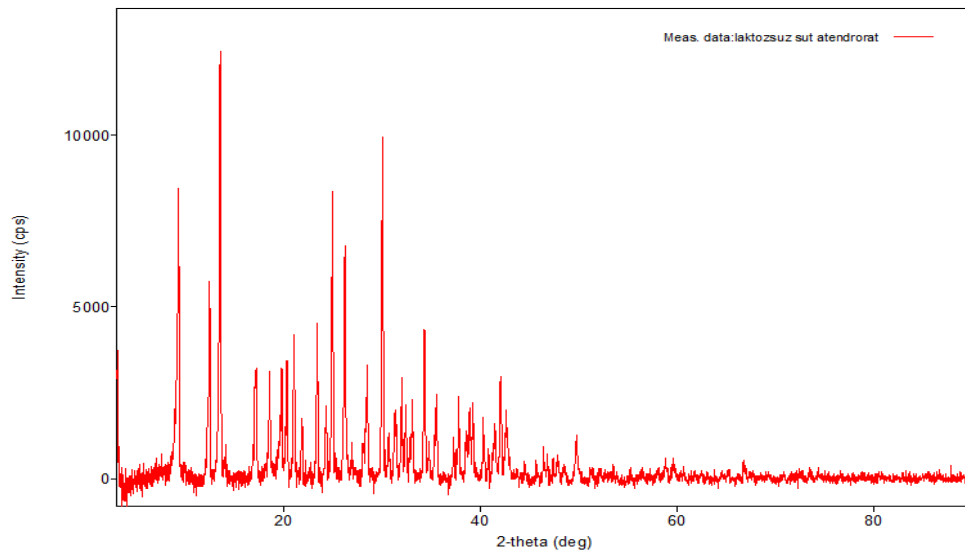


Şekil 4.34: Yağsız süt tozuna ait FTIR spektrumu

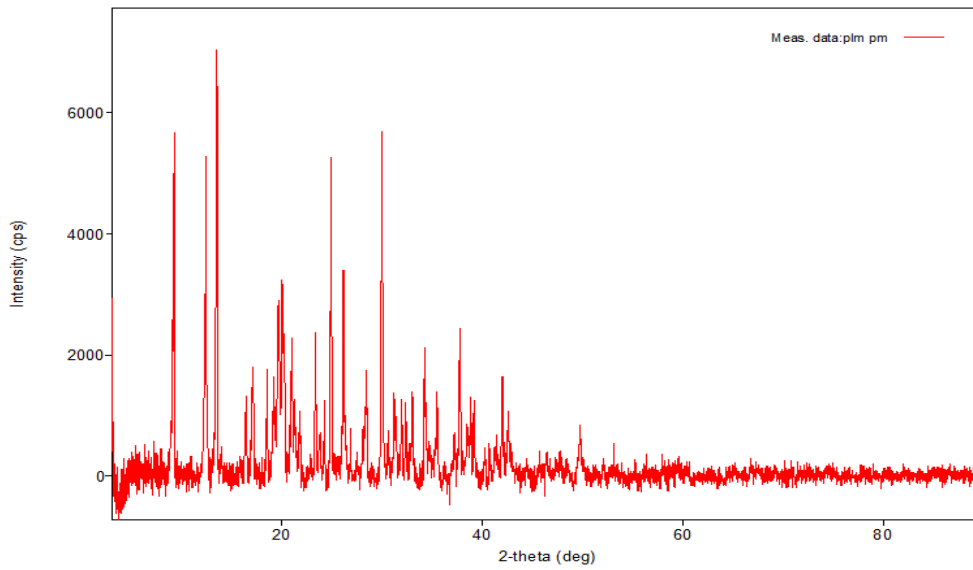
4.4 Fiziksel Karışımlara Ait İncelemelerin Bulguları

4.4.1 Fiziksel Karışımlara Ait X – Işını Kırınımı (XRD) Bulguları

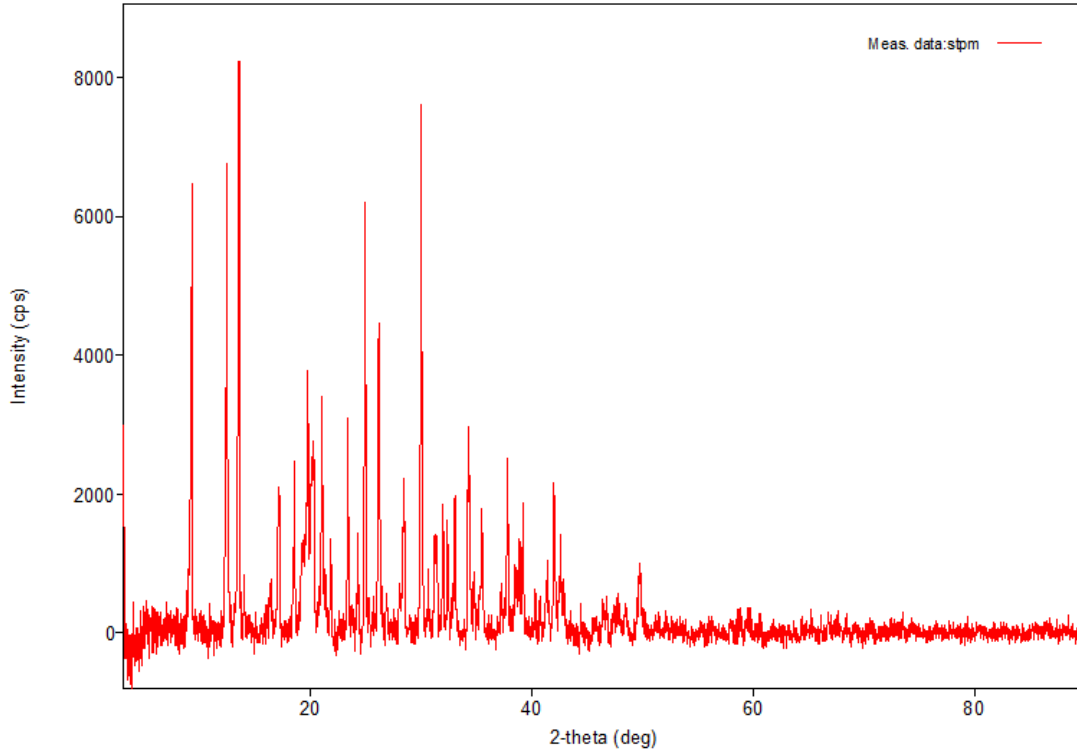
Bölüm 3.6.2.2.1’de belirtilen analize ait sonuçlar Şekil 4.35- Şekil 4.37’de verilmiştir. Etken maddeye ait pikler görülmektedir. Aynı zamanda, amorf yapının olmadığı görülmektedir. Bu da kullanılan taşıyıcıların inert olduğunu gösterir. Zira, etken madde ile taşıyıcı arasında herhangi bir kimyasal etkileşim olmamıştır.



Şekil 4.35 : LS-AL-PM’ye ait XRD spektrumu



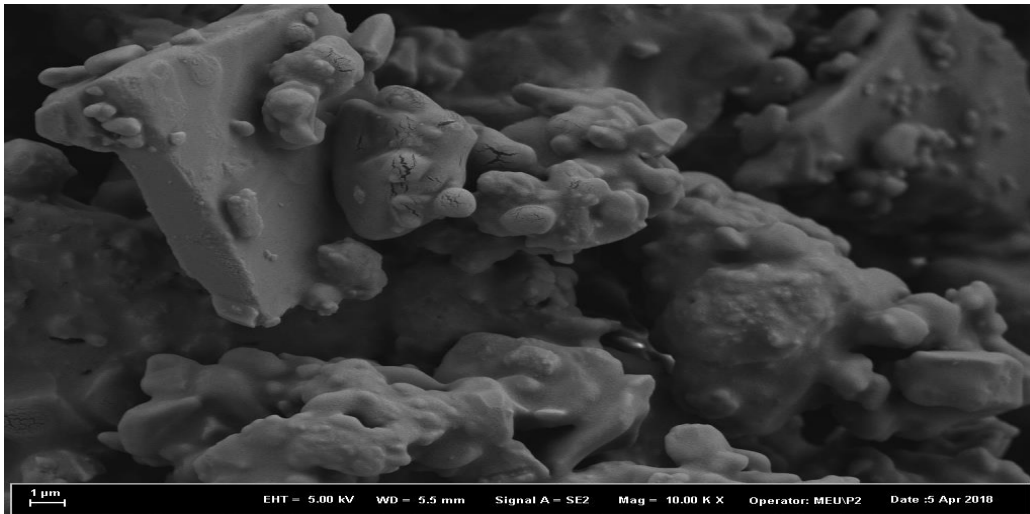
Şekil 4.36 : PLM-AL-PM’ye ait XRD spektrumu



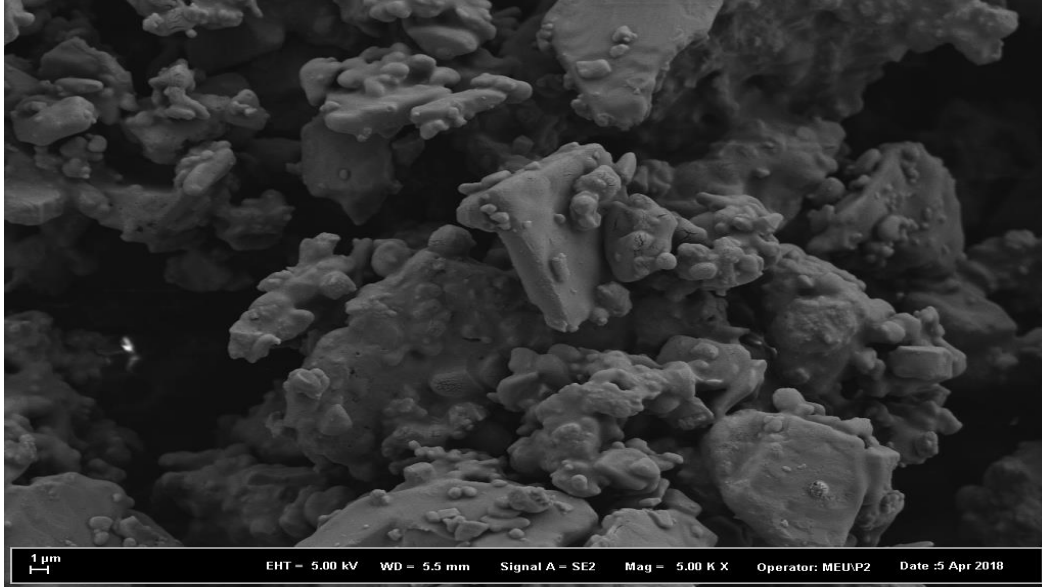
Şekil 4.37 : ST-AL-PM'ye ait XRD spektrumu

4.4.2 Fiziksel Karışımlara Ait Mikroskobik İnceleme Bulguları

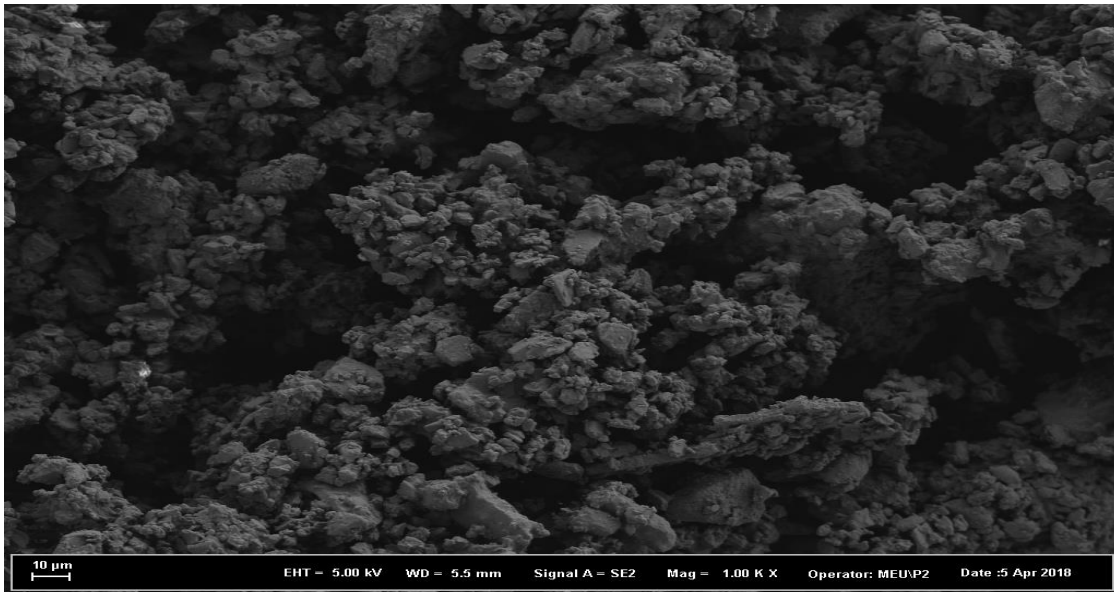
Bölüm 3.6.2.2.2'de belirtilen analize ait SEM sonuçları Şekil 4.38-4.46'da verilmiştir. Fiziksel karışım neticesinde partikül boyutunun değişmediği, amorf yapının oluşmadığı, sadece homojen bir karışımın meydana geldiği görülmektedir. Etken madde partikülleri görülmektedir.



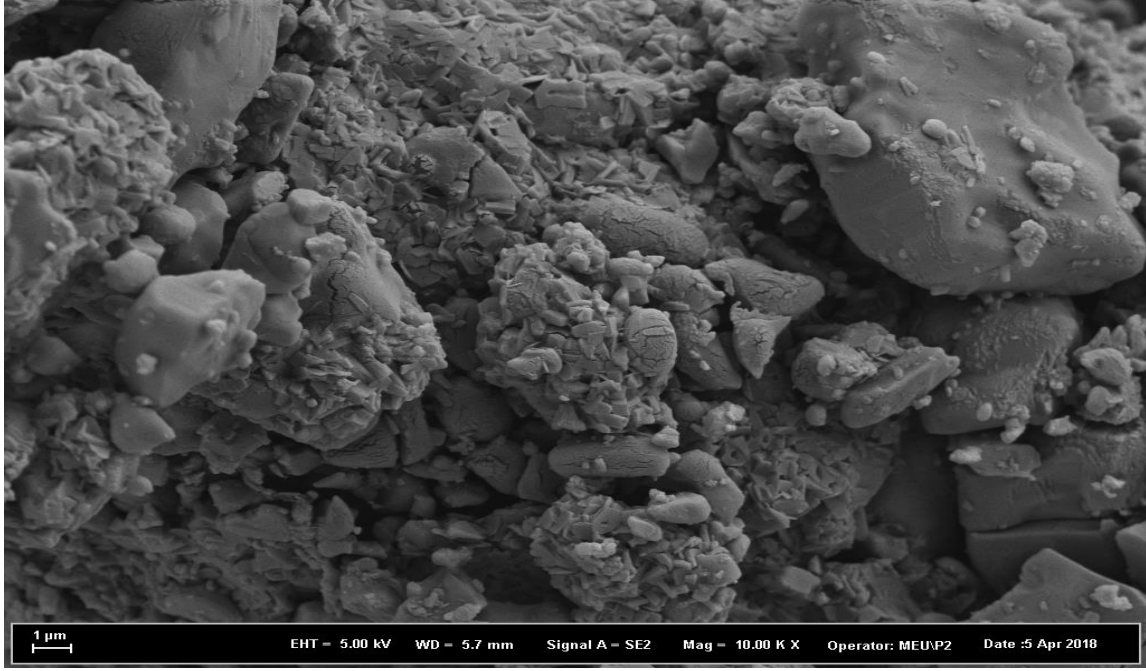
Şekil 4.38 : LS-AL-PM'ye ait 10k SEM görüntüsü



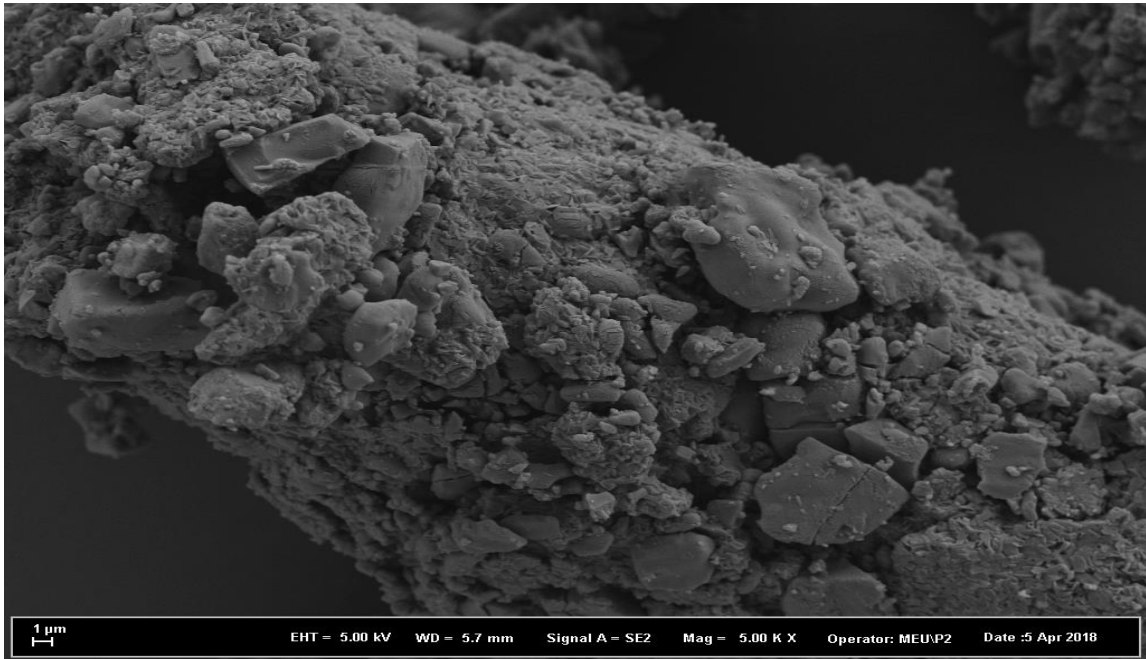
Şekil 4.39 : LS-AL-PM'ye ait 5k SEM görüntüsü



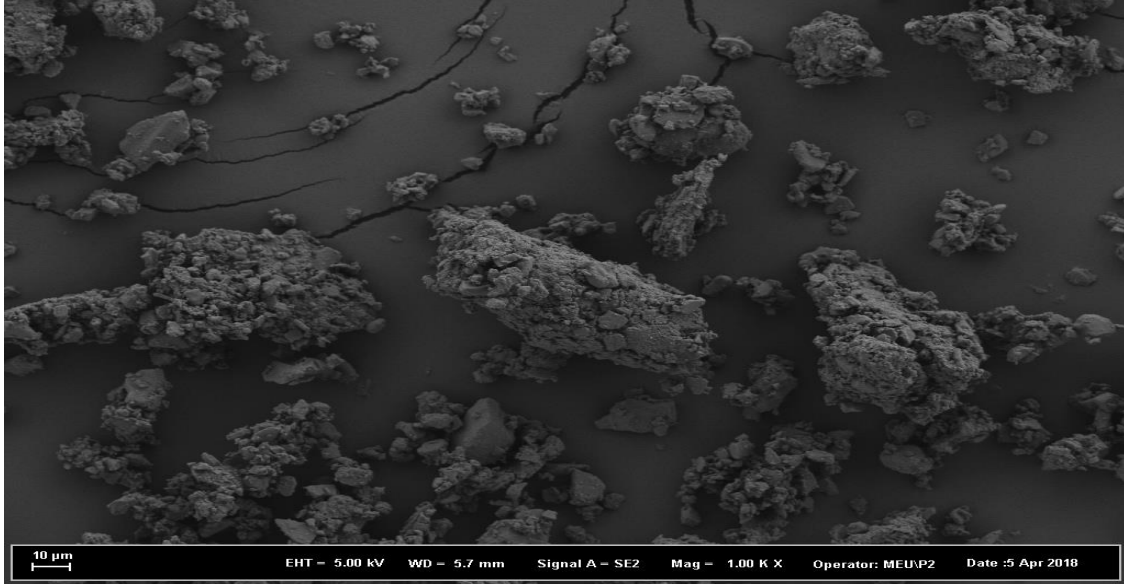
Şekil 4.40 : LS-AL-PM'ye ait 1k SEM görüntüsü



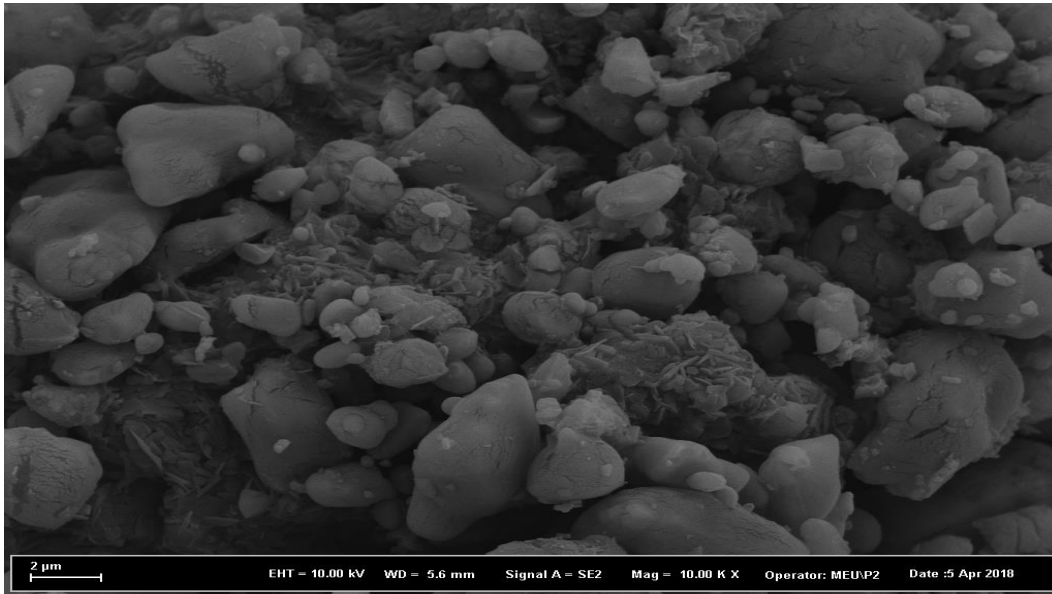
Şekil 4.41: PLM-AL-PM'ye ait 10k SEM görüntüsü



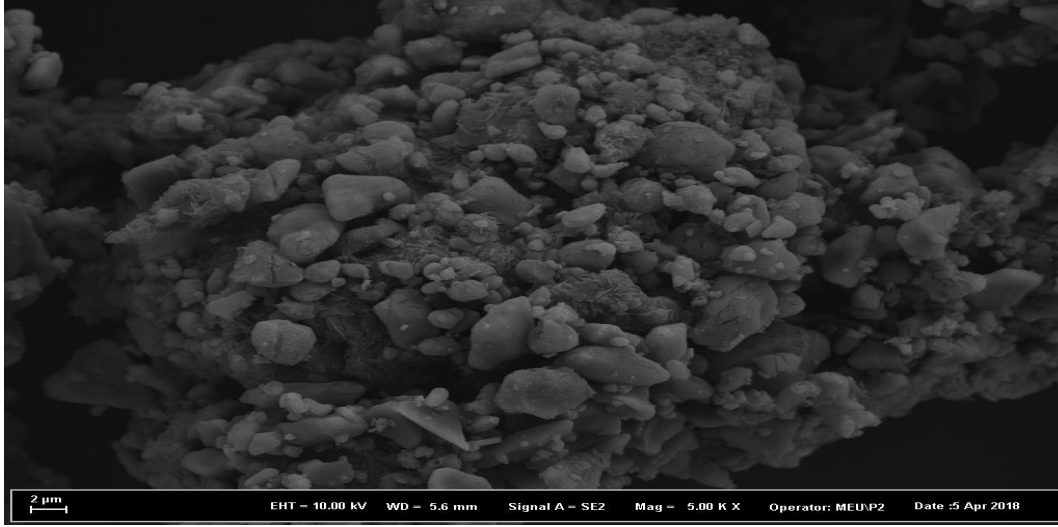
Şekil 4.42 : PLM-AL-PM'ye ait 5k SEM görüntüsü



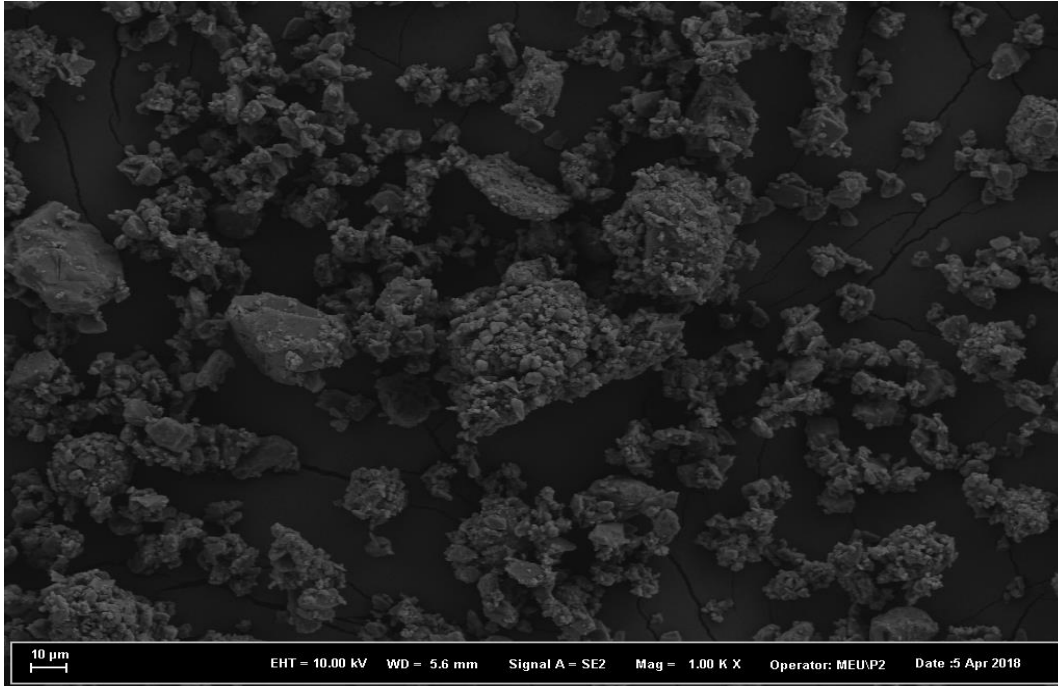
Şekil 4.43 : PLM-AL-PM'ye ait 1k SEM görüntüsü



Şekil 4.44 : ST-AL-PM'ye ait 10k SEM görüntüsü



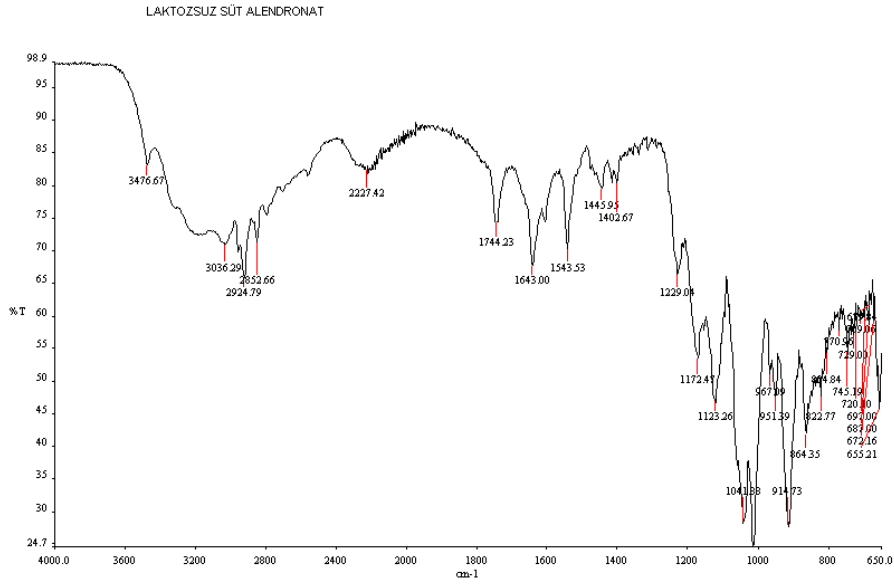
Şekil 4.45 : ST-AL-PM'ye ait 5k SEM görüntüsü



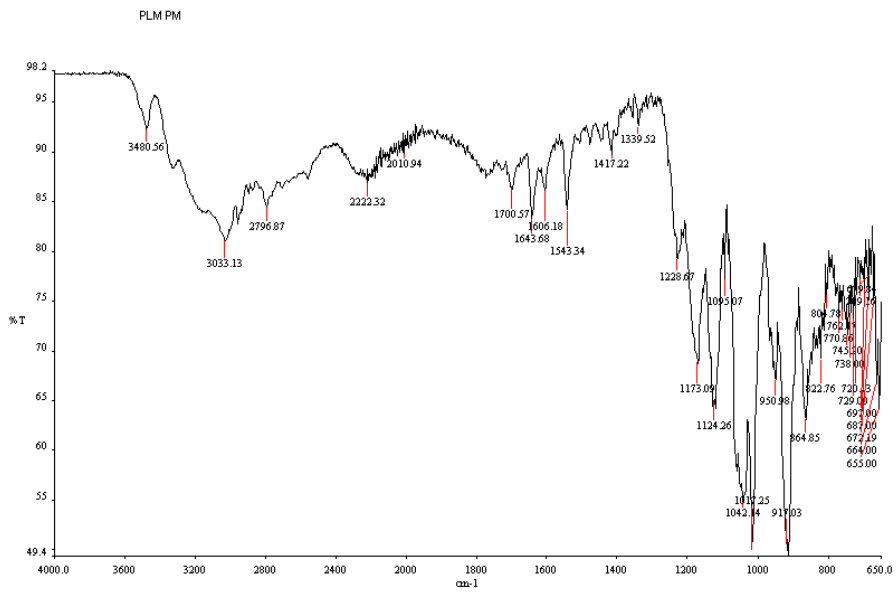
Şekil 4.46 : ST-AL-PM'ye ait 1k SEM görüntüsü

4.4.3 Fiziksel Karışımlara Ait FTIR Analiz Bulguları

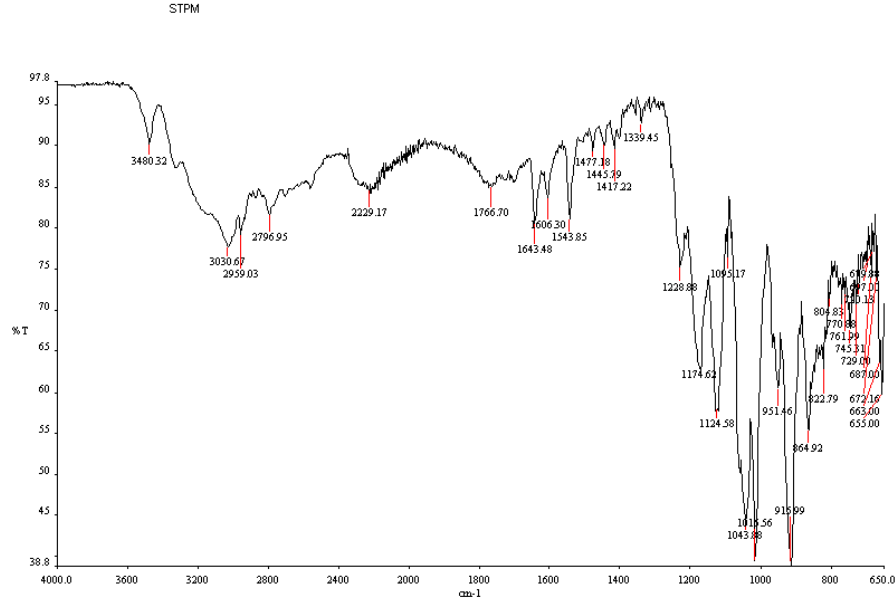
Bölüm 3.6.2.2.2'de belirtilen analize ait sonuçlar Şekil 4.47-Şekil 4.49'da verilmiştir. Etken madde ve süt tozlarına ait karakteristik pikleri spektrumlarda görmek mümkündür. Bu da herhangi bir kimyasal reaksiyon olmaksızın inert taşıyıcılarla etken maddenin homojen bir karışım oluşturduğunu göstermektedir.



Şekil 4.47: LS-AL-PM'ye ait FTIR spektrumu



Şekil 4.48: PLM-AL-PM'ye ait FTIR spektrumu



Şekil 4.49: ST-AL-PM'ye ait FTIR spektrumu

4.5 Dezentegrasyon Çalışmalarına Ait Bulgular

Bölüm 3'de anlatıldığı gibi, etken madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların pH 1.2 suni mide vasatı ve pH 6.8 fosfat tamponu içerisindeki dağılma süreleri belirlendi. Dağılma süreleri Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Etken madde, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların dağılma süreleri

	Ortamdaki dağılma süresi (dk)	
	pH 1.2	pH 6.8
Fosamax	2,13	1,65
Alendronat	6,23	3,79
Fiziksel Karışım 1 (laktoz içeren sütle hazırlanan formülasyon)	6,68	4,78
Fiziksel Karışım 2 (laktoz içermeyen sütle hazırlanan formülasyon)	6,97	3,85
Katı dispersiyon 1 (laktoz içeren sütle hazırlanan formülasyon)	4,16	4,08
Katı dispersiyon 2 (laktoz içermeyen sütle hazırlanan formülasyon)	4,84	3,03

Alendronat, fiziksel karışım ve katı dispersiyonların pH 1.2 suni mide vasatı ve pH 6.8 fosfat tamponu içerisindeki dağılma sürelerinin incelenmesi sonucunda piyasa preparatı olan Fosamax sırası ile 2,13 ve 1,65 dakikada dağılma gösterirken, ADL 6,23 ve 3,78 dakikada dağılmıştır. Fiziksel karışım 1 pH 1.2 pH 6.8'de sırasıyla 6,68 ve 4,78 dakika, fiziksel karışım 2 ise 6,97 ve 3,85 dakikada dağılmıştır. Katı dipersiyon 1 pH 1.2 pH 6.8'de sırasıyla 4,28 ve 4,08 dakika, katı dispersiyon 2 ise 4,16 ve 4,08 dakikada dağılmıştır. Literatürle uyumlu olarak pH 6.8'de daha hızlı bir dağılma söz konusudur.

5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Katı dispersiyon hazırlama tekniği, çözünürlüğü düşük ilaç etkin maddelerinin süt tozu gibi inert taşıyıcılar içinde, katı halde süspande edilerek çözünürlüğünün ve buna bağlı olarak çözünme hızlarının ve biyoyararlanımının arttırıldığı ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Bu tez çalışmasında bu amaçla ilaç etken maddesinin çözünürlüğünü ve buna bağlı olarak muhtemelen biyoyararlanımını arttırmayı amaçladığımız osteoporoz tedavisinde kullanılan Alendronat isimli etken madde model olarak seçilmiştir. Katı dispersiyon teknolojisinden faydalanarak ADL'nin katı dispersiyon formülasyonu hazırlanmış, bunun için laktoz içeren ve içermeyen farklı süt tozu taşıyıcıları ile formülasyonlar geliştirilmiş olduğundan dolayı gastrointestinal yan etkilerini azaltmanın yanı sıra çözünme hızını artırarak daha hızlı etki eden formülasyonlarının hazırlanması hedeflenmiştir. Burada laktoz intoleransı olan hastalar da düşünülerek laktoz içermeyen süt ile formülasyon çalışmaları da yapılmıştır. Aynı zamanda, laktoz içeriğinin katı dispersiyon oluşumu ve çözünürlüğe etkisinin olup olmadığı incelenmiştir. Bu tez çalışmasında, Alendronatın fizikokimyasal özellikleri incelenmiş, elde edilen sonuçların literatür bulgularına uygun olduğu görülmüştür. Spektrofotometrik miktar yönteminin geçerliliğinin kanıtlanması için, USP XXXVI esas alınarak analitik yöntem validasyonu çalışmaları yapılmıştır. Daha sonra ADL'nin farklı süt tozlarıyla katı dispersiyon formülasyonları hazırlanmıştır. Katı dispersiyon formülasyonlarında da FTIR, erime derecesi, XRD ve SEM analizleri yapılmıştır. Miktar tayini, çözünürlük ve dezentegrasyon çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Yapılan tüm analizler sonucunda, bütün formülasyonlarda etkin madde ile taşıyıcı arasında bir etkileşimin olmadığı görülmüştür. Sonuç olarak Alendronatın katı dispersiyon formüllerinin hazırlanması ile etkin maddenin hızlı çözünmesi, buna bağlı olarak biyoyararlanımının artması, hazırlama kolaylığı, kullanılan yardımcı maddelerle herhangi bir etkileşime girmemesi, taşıyıcı olarak süt tozu gibi nontoksik ve gastrik irritasyonu olmayan bir madde kullanılması gibi avantajlara sahip olması nedeniyle piyasada bulunan klasik dozaj formlarına göre üstünlük sağlayacağı düşünülmektedir. Laktoz intoleransı olan hastalar için formülasyonların laktoz içermeyen süt veya süt tozu ile hazırlanmasında benzer sonuçların elde edildiği görülmüştür. Bu da bir avanajdır. Bu konuda yapılan ilk çalışmadır. Bu nedenle, hazırladığımız katı dispersiyon formülasyonlardan laktoz intoleransı olan hastaların tedavisinde dahi kolaylık sağlayacak bazı preparat şekillerinin (kapsül ve tablet) hazırlanabileceği hedeflenmektedir. Ayrıca, Bölümümüzde in vivo çalışmalar yapılarak formülasyonların in vivo ortamda yan etkilerinin de azaltılıp azaltılmadığı, formülasyonun terapötik etki üzerine tesirinin olup olmadığı ve biyoyararlanımı incelenecektir. Bu çalışmalar, halen sürmektedir.

KAYNAKLAR

- [1] Sekiguchi, K., Obi, N. (1961). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and Hat of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 9, 866-872. [EBRU HOCA 12]
- [2] Craig, D. Q. M. (2002). The Mechanisms of Drug Release from Solid Dispersions in Water Soluble Polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 231, 131-144.[EBRU HOCA 13]
- [3] Soydan SS, Şenel F, Araz K. Bifosfanata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patagonezi ve Tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 2009, 33(3), 61-68
- [4] Değim T. Bifosfanatlar ve Çene Kemiğinde Kemik Erimesi, *Eczacı Dergisi* 2008, 13, 26-28.)
- [5] Agnusdei D et al. Effects of ipriflovene on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 19, 543-548, 1992.
- [6] Brandi ML. Ipriflovene, in vitro and in vivo effects on Bone Metabolism. *Osteoporosis* 1335-1344, 1996.
- [7] Devogelaer JP, BrollH, Correa-RotterR, etal. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1996; 18 (2): 141-50
- [8] Stock JL, Bell NH, Chestnut CH, et al. Increments in bone mineral density of the lumbar spine and hip and suppression of bone turnover are maintained after discontinuation of alendronate in postmenopausal women. *Am JMed* 1997;103: 291-
- [9] Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the evalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation invitro. *Proc Natl A cad Sci USA*1999;96:133-8
- [10] Khan SA, Kanis JA, Vasikaran S, et. al. Elimination and biochemical responses to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *JBoneMinerRes*1997;12(10):1700-7
- [11] Harris ST, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1399-1406
- [12] Lin JH, Duggan DE, Chen IW, et al. Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. *DrugMetabDispos*1991;19(5):926-32).
- [13] Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action. alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast. *J Clin Invest* 1991; 88 (6): 2095-105

[14] Adami S, et al. Treatment of Paget's disease of bone with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1,1-bisphosphonate. *Calcif Tissue Int* 1986;39:226-9. Pubmed [alendronat sodyum, alendronik asit, alendronat - kolekalsiferol]

[15] 133-Harris ST, et al. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodelling in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1399-1406. Pubmed[alendronat sodyum, alendronik asit, alendronat - kolekalsiferol]

[16] Attardo-Parrinello G, et al. Effects of a new aminodiphosphonate (aminohydroxybutylidene diphosphonate) in patients with osteolytic lesions from metastases and myelomatosis: comparison with dichloromethylene diphosphonate. *Arch Intern Med* 1987;147:1629-33. Pubmed [alendronat sodyum, alendronik asit, alendronat - kolekalsiferol]

[17] Chesnut CH, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99:144-52. Pubmed [alendronat sodyum, alendronik asit, alendronat - kolekalsiferol]

[18] Lin JH, Duggan DE, Chen IW, et al. Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. *Drug Metab Dispos* 1991; 19 (5): 926-32

[19] 32- Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(β,γ -dichloromethylene) triphosphate, by mamma

[20] Lin JH, Duggan DE, Chen IW, et al. Physiological disposition of alendronate, a potent anti-osteolytic bisphosphonate, in laboratory animals. *Drug Metab Dispos* 1991; 19 (5): 926-32

[21] Lin JH, Chen I-W, deLuna FA. The role of calcium in plasma protein binding and renal handling of alendronate in hyperand hypocalcemic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 670-5

[22] Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18 (2): 75-85

[23] De Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335 (14):1016-21

[24] Adami S, et al. Treatment of Paget's disease of bone with intravenous 4-amino-1-hydroxybutylidene-1

[25] *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2013, 3(5), 65-74

[26] TS 1329 Süttozu Standardı (2005). Türk Standartları Enstitüsü, Ankara.

[27] Süt tozu teknolojisi (2016). 15.02.2018 tarihinde <http://cdn.istanbul.edu.tr/FileHandler2.ashx?f=sut-tozu-tekn.pdf> adresinden erişildi.

[28] Pugliese, A., Paciulli, M., Chiavaro, E., Mucchetti, G. (2016). Characterization of commercial dried milk and some of its derivatives by differential scanning calorimetry. *J Therm Anal Calorim*, 123,2583–2590.

- [29] TS 1329 Süttozu Standardı (2005). Türk Standartları Enstitüsü, Ankara.
- [30] Breitenbach, J. (2002). Melt extrusion: from Process to Drug Delivery Technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 54, 107-117.
- [31] Patel, R., Patel, M. (2008). Preparation Characterization and Dissolution Behavior of a Solid Dispersion of Simvastatin with Polyethylene Glycol 4000 and Polyvinylpyrrolidone K30. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 29(2), 193-204.
- [32] Sekiguchi, K., Obi, N. (1961). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. I. A Comparison of the Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and Hat of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 9, 866-872.
- [33] Weuts, I., Kempen, D., Verreck., G., Peeters, J., Brewster, M., Bleton, N., Mooter, G.V.D. (2005). Salt formation in solid dispersions consisting of polyacrylic acid as a carrier and three basic model compounds resulting in very high glass transition temperatures and constant dissolution properties upon storage *European J. Pharm. Sci.*, 25, 387-393
- [34] Chiou, W. L., Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60, 1281-1302.
- [35] Sekiguchi, K., Obi, N., Ueda, Y. (1964). Studies on Absorption of Eutectic Mixture. II. Absorption of Fused Conglomerates of Chloramphenicol and Urea in Rabbits, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 12, 134-144.
- [36] Barrett, W. E., Bianchine (1975). The Bioavailability of Ultramicronsize Griseofulvin Tablets in Man, *Current Therapeutic Research*, 18, 501-505.
- [37] Ford, J. L. (1986). The Current Status of Solid Dispersion. *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 61, 69-88.
- [38] Tanno, F., Nishiyama, Y., Kokubo, H., Obara, S. (2004). Evaluation of HPMCAS as a carrier in solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 30 (1), 9-17.
- [39] Goldberg, A.H., Gibaldi, M., Kanig, J. L. (1966). Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixture II, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 55, 482-487
- [40] Dong, Z., Chatterji, A., Sandhu, H., Choi, D. S., Chokshi, H., Shah, N. (2008). Evaluation of Solid State Properties of Solid Dispersions Prepared by Hot-Melt Extrusion and Solvent CoPrecipitation. *International Journal of Pharmaceutics*, 355, 141-149.
- [41] Charumanee, S., Okonoki, S., Sirithunyalug, J. (2004). Improvement of the Dissolution Rate of Piroxicam by Surface Solid Dispersion, *Chiang Mai University Journal*, 3(2), 77-84.
- [42] Janssens, S., Roberts, C., Smith, E. F., Van den Mooter, G. (2008). Physical Stability of Ternary Solid Dispersions of Itraconazole in Polyethylene Glycol 6000/Hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 Blends, *International Journal of Pharmaceutics*, 355, 100-107.

[43] Acartürk, F., Ağabeyoğlu, İ., Çelebi, N., Değim, T., Değim, Z., Doğanay, T., Takka, S. Ve Tırnaksız, F. (2007). Modern farmasötik teknoloji. Ankara: Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi Yayını.

[44] Paradkar, A., Maheshwari, M., Tyagi, A.K., Chauhan, B., Kadam, S.S. (2003). Preparation and characterization of flurbiprofen beads by melt solidification technique. American Association of Pharmaceutical Scientists, 4: Article 65.

[45] Drooge, D. J. V. (2006). Combining the incompatible: inulin glass dispersions for fast dissolution, stabilization and formulation of lipophilic drugs.

[46] Goldberg, A. H., Gibaldi, M., Kanig, J. L. (1965). Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs Via Solid Solutions and Eutectic Mixture I. Journal of Pharmaceutical Sciences, 54, 1145-1148.

[47] Kalia, A., Poddar, M. (2011). Solid dispersions: an approach towards enhancing dissolution rate. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 3(4), 9-19.

[48] Vasconcelos, T., Sarmiento, B., Costa, P. (2007). Solid Dispersions as Strategy to Improve Oral Bioavailability of Poor Water Soluble Drugs, Drug Discovery Today, 12, 1068-1075.

[49] . Sethia, S. (2004). In vitro-in vivo evaluation of carbamazepine solid dispersions formulated by supercritical and conventional solvent evaporation method. Doctor of Philosophy Dissertation, ST. John's University. New York.

[50] Sethia, S., Squillante E. (2004). Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. Int. J. Pharm., 272, 1-10.

[51] Serajuddin, A.T.M., (1999). Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. J. Pharm. Sci. , 88(10), 1058-1066.

[52] Verreck, G., Vandecruys, R., Conde, V., Baert, L., Peeters, J., Brewster, M.E. (2003). The use of three different solid dispersion formulations –melt extrusion, film coated beads and a glass thermoplastic system- to improve the bioavailability of a novel microsomal triglyceride transfer protein inhibitor. J. Pharm. Sci. , 93,5, 1217-1228.

[54] Won, D.H., Kim, M.S., Lee, S., Park, J.S., Hwang, S.J. (2005). Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. Int. J. Pharm. , 301, 199-208.

[55] Hülsmann, S., Backensfeld, T., Keitel, S., Bodmeier, R. (2000). Melt Extrusion an Alternative Method for Enhancing the Dissolution Rate of 17 β -Estradiol Hemihydrate. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 49, 237-242.

[56] Modi, A., Tayade, P. (2006). Enhancement of Dissolution Profile by Solid Dispersion (Kneading) Technique. AAPS Pharmaceutical Science Technology, 7 (3), 68.

[57] Nadia, S., Riaz, U., Naz, H.H., Kumar, B. S. (2011). Enhancement of Oral Bioavailability and Solid Dispersion: A Review. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 1 (7), 13-20.

[58] Leuner, C., Dressman, J. (2000). Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, 47-60.

[59] Gilles, D., Jean Louis, G., Florence, A., Jean Claude, C. (2006). A review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics, *Pharmaceutical Research*, 23, 2709-2728.

[60] Goddeeris, C., Van den Mooter, G. (2008). Free Flowing Solid Dispersions of the Anti-HIV Drug UC 781 with Poloxamer 407 and a Maximum Amount of TPGS 1000: Investigating the Relationship between Physicochemical Characteristics and Dissolution Behaviour. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35, 104-113.

[61] Kohda, Y., Kobayashi, H., Baba, Y., Yuasa, H., Ozeki, T., Kanaya, Y., Sagara, E. (1997). Controlled Release of Lidocaine Hydrochloride from Buccal Mucosa-Adhesive Films with Solid Dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*, 158, 147-155.

[62] Arias, M.J., Moyano, J.R., Gines, J.M. (1998). Study by DSC and HSM of the oxazepam-PEG 6000 and oxazepam-D-mannitol systems: Application to the preparation of solid dispersions. *Thermochimica Acta*. 321, 33-41.

[63] Bikiaris, D., Papageorgiou, G.Z., Stergiou, A., Pavlidou, E., Karavas, E., Kanaze, F., Georgarakis, M. (2005). Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs. Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica Acta*, 439, 58-67.

[64] Karavas, E., Ktistis, G., Xenakis, A., Georgarakis, E. (2005). Miscibility behaviour and formation mechanism of stabilized felodipine-polyvinylpyrrolidone amorphous solid dispersions. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 31, 473-489.

[65] Dordunoo, S. K., Ford, J. L., Rubinstein, M. H. (1991). Preformulation Studies on Solid Dispersions Containing Triamterene or Temazepam in Polyethylene Glycols or Gelucire 44/14 for Liquid Filling of Hard Gelatin Capsules. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 17(12), 1685-1713.

[66] Kattige, A., Rowley, G. (2006). Influence of Rheological Behaviour of Particulate/Polymer Dispersions on Liquid-Filling Characteristics for Hard Gelatin Capsules. *International Journal of Pharmaceutics*, 316, 74-85.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Çağrı Erdem Özdemir

Doğum Tarihi : 03/01/1991

E-mail : eczacgrierdemozdemir@gmail.com

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Mersin Üniversitesi	2009-2014
Yüksek Lisans	Farmasötik Teknoloji	Mersin Üniversitesi	2015-Halen

Deneyim:

Çalışılan Yer	Konum	Yıl
Çağrı Eczanesi	Sahip ve Mesul Müdür	2014-Halen

Eserler (Makaleler ve Bildiriler)

- 1.
- 2.
- 3.