



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**



|YÜKSEK LİSANS TEZİ|

**KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI İÇİN SELÜLOZLARIN FARKLI ETKEN
MADDELERDEKİ DAVRANIŞLARININ VE DİFÜZYON
MEKANİZMALARININ İNCELENMESİ**

|Aybike TEKİN|

**|DANIŞMAN
Prof. Dr. Lutfullah M. SEVGİLİ|**

|Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı |

|Temel İşlemler ve Termodinamik Programı |

|İSTANBUL-2019|

Bu çalışma, 8.07.2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Kimya Mühendisliği Anabilim Dalı, Temel İşlemler ve Termodinamik Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

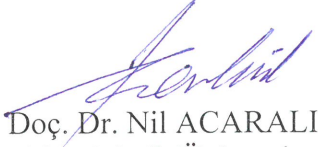
Tez Jürisi



Prof. Dr. Lutfullah M. SEVGİLİ(Danışman)
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Işıl ACAR
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Mühendislik Fakültesi



Doç. Dr. Nil ACARALI
Yıldız Teknik Üniversitesi
Kimya-Metalürji Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa’nın abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Lisansüstü Eğitim Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 20647 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Yüksek Lisans tezimin planlanmasında, yürütülmesinde ve hazırlanmasında ilgisini, fikirlerini, yardımlarını esirgemeyen, çalışmam boyunca ihtiyaç duyduğum her an edindiğiengin bilgi ve tecrübeyi paylaşmaktan çekinmeyen, daima yanımda olarak daha ileri gitmemi sağlayan, çalışmanın tüm aşamalarında danışmanlığını, yol göstericiliğini esirgemeyen değerli danışman hocam Sayın Prof. Dr. Lutfullah M. SEVGİLİ'ye saygı ve şükranlarımı sunarım.

Anlayış ve yürekten desteğini benden hiç esirgemeyen çok sevgili Ahmet YILMAZ'a, bana her zaman güvenen, inanan ve hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen gösterdikleri sonsuz sabır, anlayış, hoşgörü ve desteklerinden dolayı anneannem E. Dürdane KUTAY, annem Şenay TEKİN ve babam Sungur TEKİN'e sonsuz teşekkür ederim.

Haziran,2019

Aybike TEKİN

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİL LİSTESİ	ix
TABLO LİSTESİ	xiii
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	xvi
ÖZET	xvii
SUMMARY	1
1 GİRİŞ	3
2 GENEL KISIMLAR	9
2.1 HİDROJELLER	9
2.1.1 Hidrojellerin Tarihçesi	9
2.1.2 Hidrojellerin Özellikleri	10
2.1.3 Hidrojellerin Sınıflandırılması	11
2.1.4 Hidrojellerin Hazırlanış Yöntemleri	15
2.1.5 Hidrojellerde Suyun Konumu	15
2.1.6 Hidrojellerin Şişmesi	16
2.1.7 Hidrojel Karakterizasyonu	19
2.1.8 Hidrojellerin Kullanım Yerleri	20
2.2 DİFÜZYON	20
2.2.1 Kararlı Hal Difüzyonu (I. Fick Kanunu)	21
2.2.2 Kararlı Hal Difüzyonu (II. Fick Kanunu)	22
2.3 İLAÇ	23
2.3.1 İlaçların Emilimi	23
2.4 İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ	24
2.4.1 Kontrollü salım sistemlerin sınıflandırılması	26
2.4.2 İlaç Salım Sisteminde Difüzyon	31
2.4.3 İlaç Salımında Hidrojeller	34
2.4.4 Tablet İçine Solvent Absorpsiyon Mekanizmaları	35
2.5 ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER	37
2.5.1 Diklofenak sodyum	37
2.5.2 Ibuprofen	40
2.5.3 Hidroksipropil Metilselüloz (HPMC)	42
2.5.4 Hidroksietil Selüloz (HEC)	45
2.5.5 Hidroksietil selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz maddelerinin karşılaştırılması	49

3	MALZEME VE YÖNTEM.....	50
3.1	KULLANILAN KİMYASAL MADDE, MALZEMELER VE ALETLER.....	50
3.1.1	Hammadde Spesifikasyonları.....	50
3.1.2	Malzemeler.....	50
3.2	İLAÇ TABLETLERİN HAZIRLANMASI.....	51
3.3	SELÜLOZLARIN JELLEŞME YÜZDELERİNİN GRAVİMETRİK OLARAK TAYİNİ	54
3.4	TABLETLERİN ZAMANA BAĞLI DİNAMİKLERİNİN İNCELENMESİ.....	54
3.4.1	Selüloz Türevleri ile Basılan Tabletlerin Zaman İle Değişiminin İncelenmesi ..	54
3.4.2	Selüloz Türevleri ve Farklı Hammadde İle Basılan Tabletlerin Değişiminin İncelenmesi	55
3.4.3	Farklı Oranda Selüloz Türevleri ve Farklı Hammaddeler ile Basılan Tabletlerin Değişiminin İncelenmesi.....	56
3.4.4	Selüloz Türevi Ve Hammadde İle Basılan Tabletlerin Şişme Değerlerinin Farklı pH İle Değişiminin İncelenmesi.....	56
3.5	SELÜLOZ TÜREVİ İLE BASILAN TABLETLERİN EROZYON DAVRANIŞLARININ TAYİNİ.....	57
3.6	TABLET İÇERİĞİNİN ULTRAVİYOLE (UV) SPEKTROFOTOMETRİK ANALİZİ	58
3.7	SELÜLOZ TÜREVLERİ İLE BASILAN TABLETLERİN % SU ABSORBLAMA KARAKTERİZASYONU	61
4	BULGULAR.....	62
4.1	HİDROJEL OLUŞUM MEKANİZMASI VE OLUŞUM YÜZDELERİ	62
4.2	HAZIRLANAN TABLETLERİN SALIM DAVRANIŞLARININ GRAVİMETRİK İNCELENMESİ.....	63
4.2.1	Selüloz Türevleri ve İlaçtan Oluşan Tabletlerin Zamana Bağlı Islak ve Kuru Tartımları	63
4.2.2	Selüloz Türevleri ve İlaçtan Oluşan Tabletlerin Zamana Bağlı Kuru ve Islak Tartımları	66
4.2.3	Diklofenak Sodyum, Hidroksipropil Metilselüloz ve Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Hazırlanan Tabletlerin İnfiltrasyon ve Erozyon Grafikleri	69
4.2.4	İbuprofen, Hidroksipropil Metilselüloz ve Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Hazırlanan Tabletlerin İnfiltrasyon ve Erozyon Grafikleri	79
4.3	SELÜLOZ TÜREVLERİ VE SELÜLOZ TÜREVLERİ İLE BİRLİKTE BASILAN İLAÇ HAMMADDELERİNİN İNFİLTASYON KİNETİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	89
4.3.1	Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Kinetik Verileri	89
4.3.2	Selüloz Türevlerinin Farklı Hammadde İle İnfiltrasyon Kinetik Verileri	91
4.3.3	Selüloz Türevlerinin Farklı Hammaddelerin Tablet İçerisinde Oranına Bağlı İnfiltrasyon Kinetik Verileri.....	96

4.3.4	Selüloz Türevleri ile Basılan Tüm Tabletlerin İnfiltrasyon Kinetiği Verilerinin Karşılaştırılması	101
4.3.5	Selüloz Türevlerinin Farklı pH İle İnfiltrasyon Kinetik Verileri	112
4.3.6	Diklofenak Sodyum, HPMC ve HEC ile İbuprofen, HPMC ve HEC Hazırlanan Tabletlerin Difüzyon Katsayısının Bulunması.....	114
4.4	SELÜLOZ TÜREVLERİ ŞİŞME (SU TUTMA) DEĞERİNİN İNCELENMESİ ...	115
4.4.1	Selüloz Türevleri Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Zaman İle Değişiminin İncelenmesi	115
4.4.2	Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi	118
4.4.3	Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammaddelerin Oranı ile Değişiminin İncelenmesi.....	123
4.4.4	Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı pH İle Değişiminin İncelenmesi	127
4.5	SELÜLOZ TÜREVLERİNİN EROZYON DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ	129
4.5.1	Selüloz Türevlerinin Zamana Bağlı Erozyon Davranışları	130
4.5.2	Tabletlerin Farklı Hammadde İle Erozyon Davranışları	132
4.5.3	Tabletlerin Farklı Hammaddelerin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Davranışları.....	136
4.6	ULTRAVİYOLE (UV) ANALİZLERİ.....	141
4.6.1	Sabit ve Karıştırmalı Ortamda Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz'un Ultraviyole Analizleri	142
4.6.2	Diklofenak Sodyum hammaddesinin Ultraviyole Analizleri	144
4.6.3	Sabit ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz'un Ultraviyole Analizleri	146
4.6.4	İbuprofen hammaddesinin Ultraviyole Analizleri.....	152
4.6.5	Karıştırmalı Ortamda İbuprofen Hammaddesinin Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz'un Ultraviyole Analizleri	154
4.6.6	İbuprofen ve Diklofenak Sodyum'un Ultraviyole Analizlerinin Karşılaştırması	158
4.7	SELÜLOZ TÜREVLERİ VE FARKLI HAMMADDELER İLE BASILAN TABLETLERİN SALIM DAVRANIŞLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	160
4.7.1	Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi	160
4.7.2	Diklofenak Sodyum ve Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi	163
4.7.3	İbuprofen ve Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi	165
4.7.4	Diklofenak Sodyum, İbuprofen ve Selüloz Türevleri ile Basılan Tabletlerin Zaman ile Değişimi	168

4.8	BASILAN TABLETLERİN SU ABSORBLAMA DAVRANIŞI.....	169
4.8.1	Selüloz Türevleri ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışı	169
4.8.2	Selüloz Türevleri ve Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışı.....	170
4.8.3	Selüloz Türevleri ve İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışı	172
4.8.4	Selüloz Türevleri ve Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışı.....	174
5	TARTIŞMA VE SONUÇ.....	176
	KAYNAKLAR	180
	EKLER.....	192
	EK - 1 :100 mg İbuprofen, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları.....	192
	EK – 2 ; 100 mg İbuprofen, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları.....	195
	EK – 3; 100 mg İbuprofen, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları.....	198
	EK – 4; 100 mg Diklofenak Sodyum, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları.....	201
	EK – 5; 100 mg Diklofenak Sodyum, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları.....	204
	EK – 6; 100 mg Diklofenak Sodyum, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları.....	207
	EK – 7; 200 mg Hidroksipropil Metilselüloz Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları	210
	EK – 8; 160 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 40 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları	212
	EK – 9; 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 100 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları	215
	EK – 10; 40 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 160 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları	218
	EK – 11; 100 mg Diklofenak Sodyum ve 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin pH = 7.4 Ortamında Elde Edilen Sonuçlar	221
	EK – 12; 100 mg Diklofenak Sodyum ve 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin pH = 2.0 Ortamında Elde Edilen Sonuçlar	224
	EK – 13; Ek – 1 ve Ek – 10 Arasında Çalışma Nedeni ile Basılan Tabletlerin Ortalama Çap ve Kalınlık Değerleri	227

EK – 15; Araştırma İçin Basılan Tabletlerin Ortalama Ağırlığı Ve Standart Sapmasının Bulunması	
231	
EK – 14; HEC ve HPMC ile Basılan Tabletlerin Karıştırmalı ve Sabit Ortamda UV Karşılaştırması	
233	
EK – 15; Diklofenak Sodyum, HPMC ve HEC ile Basılan Tabletlerin Karıştırmalı Ortamda UV Karşılaştırması	235
EK – 16; İbuprofen, HPMC ve HEC ile Basılan Tabletlerin Karıştırmalı Ortamda UV Karşılaştırması	237
ÖZGEçMİş	239



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2-1: Hidrojelin Şişmesine neden olan fiziksel ve kimyasal uyarıcılar	10
Şekil 2-2: Hidrojellerde Çapraz Bağlanma olayının şematik gösterimi	14
Şekil 2-3: Hidrojel İçerisindeki su çeşitleri	16
Şekil 2-4: Sulu ortamda farklı davranış gösteren polimerler Kovalent çapraz bağ	19
Şekil 2-5: Geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri	26
Şekil 2-6: Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması	27
Şekil 2-7: Membran sistem şematik gösterilişi	28
Şekil 2-8: Membran sistem şematik gösterilişi	29
Şekil 2-9: Vücutta parçalanan sistemlerin şematik gösterilişi	29
Şekil 2-10: Şişme Kontrollü Sistemlerin Şematik Gösterilişi	30
Şekil 2-11: Osmotik Kontrollü Sistemler Şematik Gösterilişi	31
Şekil 2-12: Fick ve Fick olmayan difüzyonun şematik gösterimi	34
Şekil 3-1: Diklofenak Sodyum'un Kalibrasyon Grafiği	60
Şekil 3-2: Ibuprofen'in Kalibrasyon Grafiği	60
Şekil 4-1: HPMC ve HEC formülasyonları İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına Islak Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	64
Şekil 4-2: HPMC ve HEC formülasyonları İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	65
Şekil 4-3: Tüm Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına Islak Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	67
Şekil 4-4: Tüm Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	68
Şekil 4-5: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	69
Şekil 4-6: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili	70
Şekil 4-7: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili	71
Şekil 4-8: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği	71
Şekil 4-9: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu	72
Şekil 4-10: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	73
Şekil 4-11: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili	74
Şekil 4-12: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili	74
Şekil 4-13: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği	75

Şekil 4-14: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu	75
Şekil 4-15: 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	76
Şekil 4-16: 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili	77
Şekil 4-17: 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili	77
Şekil 4-18: 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği	78
Şekil 4-19: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu	78
Şekil 4-20: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	80
Şekil 4-21: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili	80
Şekil 4-22: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili	81
Şekil 4-23: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği	81
Şekil 4-24: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu	82
Şekil 4-25: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	83
Şekil 4-26: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili	84
Şekil 4-27: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili	84
Şekil 4-28: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği	85
Şekil 4-29: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu	85
Şekil 4-30: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi	86
Şekil 4-31: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili	87
Şekil 4-32: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili	87
Şekil 4-33: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği	88
Şekil 4-34: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu	88
Şekil 4-35: Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Kinetik Verileri	90
Şekil 4-36: Farklı Hammaddeler ve Selüloz Türevleriyle oluşturulan İnfiltrasyon Değerleri -B	92
Şekil 4-37: Farklı Hammaddeler ile oluşturulan Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Kinetik Verileri - C	95

Şekil 4-38: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevlerinin Oranına İlişkin İnfiltrasyon Değerleri	97
Şekil 4-39: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevlerinin Oran Farkına İlişkin İnfiltrasyon Hızı	99
Şekil 4-40: Çalışılan matrislerin infiltrasyon profillerinin zamana göre değişimlerinin karşılaştırılması	101
Şekil 4-41: Çalışılan matrislerin erozyon profillerinin zamana göre değişimlerinin karşılaştırılması	102
Şekil 4-42: HPMC ve HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili	103
Şekil 4-43: HPMC ve HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon kinetik parametreleri	103
Şekil 4-44: Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon kinetik parametreleri	104
Şekil 4-45: Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin zamana bağlı Erozyon kinetik parametreleri	104
Şekil 4-46: İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili	105
Şekil 4-47: İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili	105
Şekil 4-48: Selüloz Türevleri İle Basılan HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Profili	108
Şekil 4-49: Selüloz Türevleri İle Basılan HEC Oranına Göre Erozyon Profili	109
Şekil 4-50: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İle Basılan Tablet İçerisindeki HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Profili	110
Şekil 4-51: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İle Basılan HEC Oranına Göre Erozyon Hız Sabitleri	110
Şekil 4-52: İbuprofen Hammaddesi İle Basılan Tablet İçerisindeki HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Hız Sabitleri	111
Şekil 4-53: Selüloz Türevlerinin Farklı pH ile İnfiltrasyon Kinetik Verileri	114
Şekil 4-54: Diklofenak Sodyum, İbuprofen, HPMC ve HEC Hazırlanan Tabletlerin Difüzyon Katsayısının Bulunması	114
Şekil 4-55: Selüloz Türevleri Şişme Değerlerinin Zaman İle Değişiminin İncelenmesi	117
Şekil 4-56: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi	119
Şekil 4-57: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi	121
Şekil 4-58: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevi Oran Farkına Bağlı Şişme (Su Tutma) Değeri	125
Şekil 4-59: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevi Oran Farkına Bağlı Şişme (Su Tutma) Değeri	127
Şekil 4-60: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı pH İle Değişimi	129
Şekil 4-61: Hidrojellerin Zamana Bağlı Erozyon Oranı	131
Şekil 4-62: Farklı Hammadde ile Erozyon Davranışları	134
Şekil 4-63: Farklı Hammadde ile Erozyon Davranışları	135
Şekil 4-64: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Değeri	137
Şekil 4-65: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Değeri	139
Şekil 4-66: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda HEC ve HPMC karşılaştırması	143
Şekil 4-67: 200 mg Diklofenak Sodyum UV Ölçümü	145
Şekil 4-68: Sabit Ortam ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum ve HPMC	148
Şekil 4-69: Sabit Ortam ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum ve HEC	150
Şekil 4-70: Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum, HEC ve HPMC karşılaştırması	152

Şekil 4-71: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda İbuprofen	154
Şekil 4-72: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen + HPMC ve İbuprofen + HEC Karşılaştırılması.....	156
Şekil 4-73: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen, HEC ve HPMC içeren tabletlerden ibuprofen salımının karşılaştırması	158
Şekil 4-74: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen ve Diklofenak Sodyum Karşılaştırılması	159
Şekil 4-75: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen + HPMC + HEC ile Diklofenak Sodyum + HPMC + HEC Karşılaştırılması	159
Şekil 4-76: HPMC ve HEC'un % Su Absorblama Davranışları.....	170
Şekil 4-77: Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışları	172
Şekil 4-78: İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışları	174



TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 2-1: Hidrojellerin Sınıflandırılması.....	11
Tablo 2-2: pH'a duyarlı, Sıcaklığa duyarlı polimerler ile pH ve Sıcaklığa duyarlı polimer örnekleri. .	18
Tablo 2-3: Fick difüzyonuna göre n değerlerinin gösterimi.....	34
Tablo 2-4: Diklofenak Sodyum Özellikleri.....	37
Tablo 2-5: Diklofenak Sodyum Hammaddesi için ilaç formlarına göre özellikleri.....	38
Tablo 2-6: İbuprofen Özellikleri.....	40
Tablo 2-7: İbuprofen Hammaddesi için ilaç formlarına göre özellikleri.....	41
Tablo 2-8: Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) Özellikleri.....	43
Tablo 2-9: Hidroksietil selüloz (HEC) Özellikleri.....	46
Tablo 3-1: Kullanılan Hammadde Özellikleri.....	50
Tablo 3-2: İbuprofen Hammaddesi İçeren Tabletlerin Teorik Formülasyonları.....	52
Tablo 3-3: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İçeren Tabletlerin Formülasyonları.....	52
Tablo 3-4: Hidroksipropil Metilselüloz ve Hidroksietil Selüloz Hammaddesi İçeren Tabletlerin Formülasyonları.....	53
Tablo 3-5: Farklı pH ölçümü için basılan tablet formülasyonları.....	53
Tablo 3-6: İbuprofen'in 264 nm'de ölçümü.....	59
Tablo 3-7: Diklofenak Sodyum'un Kalibrasyon Grafiği.....	59
Tablo 4-1: Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Davranışlarının Karşılaştırılması.....	89
Tablo 4-2: Selüloz Türevlerinin Farklı Hammadde İle İnfiltrasyon Değerleri – B.....	91
Tablo 4-3: Farklı Hammaddeler ile oluşturulan Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Hızı -C.....	93
Tablo 4-4: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevlerinin Oranına ilişkin İnfiltrasyon Değerleri.....	96
Tablo 4-5: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevlerinin Oran Farkına ilişkin İnfiltrasyon Kinetiği.....	98
Tablo 4-6: Yapılan deneylerde kullanılan tabletlerin hesaplanan infiltrasyon ve erozyon hız sabitleri.....	106
Tablo 4-7: Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerde İnfiltrasyon Hız Sabitinin % HEC Oranına Bağlı Değişimi.....	108
Tablo 4-8: Selüloz Türevleri İle Basılan HEC Oranına Göre Erozyon Profili.....	109
Tablo 4-9: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İle Basılan Tablet İçerisindeki İlaçsız Temelde HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Profili.....	109
Tablo 4-10: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İle Basılan HEC Oranına Göre (ilaçsız temelde) Erozyon Hız Sabitleri.....	110
Tablo 4-11: İbuprofen Hammaddesi İle Basılan Tablet İçerisindeki HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Hız Sabitleri.....	111
Tablo 4-12: İbuprofen Hammaddesi İle Basılan HEC Oranına Göre Erozyon Hız Sabitleri.....	111
Tablo 4-13: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İçeren Tabletlerin farklı pH Karşılaştırma için Hazırlanan Formülasyonları.....	112

Tablo 4-14: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İçeren Tabletlerin Farklı pH İle İnfiltrasyon Kinetik Verileri	113
Tablo 4-15: Selüloz Türevleri Şişme Değerlerinin Zaman İle Değişiminin İncelenmesi	116
Tablo 4-16: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi	118
Tablo 4-17: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi	120
Tablo 4-18: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevi Oran Farkına Bağlı Şişme (Su Tutma) Değeri	124
Tablo 4-19: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevi Oran Farkına Bağlı Şişme (Su Tutma) Değeri	126
Tablo 4-20: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı pH İle Değişimi	128
Tablo 4-21: Selüloz Türevlerinin Zamana Bağlı Erozyon Oranı	130
Tablo 4-22: Farklı Hammadde ile Erozyon Davranışları	132
Tablo 4-23: Farklı Hammaddeler ile oluşturulan Hidrojellerin Erozyon Değeri	134
Tablo 4-24: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Değeri	136
Tablo 4-25: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Değeri	138
Tablo 4-26: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda HEC ve HPMC karşılaştırması için Basılan Tablet Ağırlıkları	142
Tablo 4-27: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz'un Ultraviyole Analizleri	142
Tablo 4-28: Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum Ölçümü için Basılan Tablet Ağırlığı	144
Tablo 4-29: Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum	144
Tablo 4-30: Sabit Ortam ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum + HPMC ile Diklofenak Sodyum + HEC İncelemesi için Basılan Tablet Ağırlıkları	146
Tablo 4-31: Sabit Ortam ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum ve HPMC	147
Tablo 4-32: Sabit Ortam ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum ve HEC	149
Tablo 4-33: Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum, HEC ve HPMC karşılaştırması için Basılan Tablet Ağırlıkları	150
Tablo 4-34: Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum, HEC ve HPMC karşılaştırması	151
Tablo 4-35: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda İbuprofen İncelemesi için Basılan Tablet Ağırlıkları	153
Tablo 4-36: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda İbuprofen	153
Tablo 4-37: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen + HPMC ve İbuprofen + HEC Karşılaştırılması için Basılan Tablet Ağırlıkları	155
Tablo 4-38: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen + HPMC ve İbuprofen + HEC Karşılaştırılması	155
Tablo 4-39: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen, HEC ve HPMC karşılaştırması için Basılan Tablet Ağırlıkları	157
Tablo 4-40: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen, HEC ve HPMC karşılaştırması	157
Tablo 4-41: Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi	160
Tablo 4-42: Selüloz Türevleri ve Diklofenak Sodyum İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi	163
Tablo 4-43: Selüloz Türevleri ve İbuprofen İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi	166
Tablo 4-44: HPMC ve HEC'un % Su Absorblama Davranışları	169
Tablo 4-45: Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışları	171
Tablo 4-46: İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışları	173

Tablo 4-47: Çalışılan matrislerin Vergnaud denkleminde hesaplanmış kinetik parametre değerleri 174



SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı simgeler ve kısaltmalar açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler	Açıklama
J	: Difüzyon hızı (akı)
d	: Difüzyon katsayısı
S	: Aaaa
d_c	: Aaaa
W_i	: Basılan tabletin ilk ağırlığı
W_w	: Basılan tabletin belirli bir andaki ağırlığı
W_d	: İşlem görmüş tabletin etüvde bekletildikten sonraki ağırlığı
Q_w	: Basılan tabletlerin belirli bir anda tablet içeriğinde meydana gelen kütle değişim yüzdesi
M_T	: Belirli bir anda tabletin içerdiği çözücü kütlesi
M_∞	: Denge anındaki tabletin içerdiği çözücü kütlesi
E_p	: Basılan tabletlerin belirli bir anda yaşadığı erozyon yüzdesi
n	: Çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon katsayısı
k	: Hidrojelin yapısal ve geometrik özelliklerine bağlı olarak değişen bir sabit
F	: Hidrojelin t anında içerdiği çözücü miktarının dengede içerdiği çözücü miktarına oranı
t	: Zaman
a	: Tablet yarıçapı
$\varnothing$	: Tablet çapı
K	: Tablet kalınlığı

Kısaltmalar	Açıklama
HPMC	: Hidroksipropil Metilselüloz
HEC	: Hidroksietil Selüloz
DFS	: Diklofenak Sodyum
İBU	: İbuprofen

ÖZET

KONTROLLÜ İLAÇ SALIMI İÇİN SELÜLOZLARIN FARKLI ETKEN MADDELERDEKİ DAVRANIŞLARININ VE DİFÜZYON MEKANİZMALARININ İNCELENMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Aybike TEKİN

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Mühendislik Bilimleri Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Lutfullah M. SEVGİLİ

Sunulan çalışmada, ağrıyı dindirmek amacı ile ilaç sektörünün anti-inflamatuar ilaçların vazgeçilmez etken maddesi olan diklofenak sodyum ve ibuprofen hammaddelerinden elde edilen tabletlerin şişme ve absorplama özellikleri ve kontrollü salım davranışları ile difüzyon mekanizmalarının incelenmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda, çevre ortamın tablet içine difüzyonundaki difüzyon katsayıları, absorplama esnasındaki ve erozyon esnasındaki kinetik parametreler hesaplanmıştır.

Tez kapsamında diklofenak sodyum ve ibuprofen hammaddelerinin selüloz esaslı hidroksipropil metilselüloz ve hidroksietil selüloz polimerleri içinden salınımı incelenmiştir. Daha sonra aynı etken maddelerin farklı oranlarda hidroksipropil metilselüloz ve hidroksietil selüloz polimer karışımlarından salım davranışları gravimetrik yöntemle ve UV analizi sonucu ortaya çıkarılmıştır. pH ve hidroksipropil selüloz ve hidroksietil selüloz karışımlarının farklı kompozisyonlarının şişme davranışlarına (şişme ve absorplama kapasitesi ve kinetiği), infiltrasyon ve erozyon davranışlarına nasıl etki ettiği ortaya çıkarılmıştır.

Kinetik parametreler, Higuchi denklemi, Hixson-Crowell denklemi ve Vergnaud denklemi yardımı ile hesaplandı. Ayrıca, şişme değerlerinden difüzyon katsayıları hesaplanmıştır. Vergnaud denklemi yardımı ile çevre ortamın tablet içine absorplanmasının difüzyon-kontrollü ilerlediği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Kontrollü ilaç salınımı, diklofenak Sodyum, ibuprofen, hidroksipropil metilselüloz, hidroksietil selüloz



SUMMARY

INVESTIGATION OF BEHAVIOR AND DIFFUSION MECHANISMS OF CELLULOSES FOR CONTROLLED DRUG DELIVERY IN DIFFERENT ACTIVE SUBSTANCES

M.Sc. THESIS

Aybike TEKİN

Istanbul University-Cerrahpasa

Institute of Graduate Studies

Department of Engineering Sciences

Supervisor : Prof. Dr. Lutfullah M. SEVGİLİ

In this study; it is aimed to examine the swelling and absorption properties and controlled release behavior of tablets and diffusion mechanisms obtained from matrices including diclofenac sodium and ibuprofen raw materials which are the indispensable agents of anti-inflammatory drugs in order to relieve pain in the pharmaceutical sector. Diffusion coefficients and kinetic parameters of tablets for absorption and erosion were also calculated.

Within the scope of the thesis, the release of diclofenac sodium and ibuprofen raw materials from cellulose based hydroxypropyl methylcellulose and hydroxyethyl cellulose polymers were investigated. Release kinetics of drugs from the mixture of hydroxypropyl methylcellulose and hydroxyethyl cellulose polymers were investigated

by gravimetric method and UV analysis. The effect of pH and composition variables on the swelling behavior (swelling and absorption capacity and kinetics) and on the infiltration and erosion behaviors were determined.

Kinetic parameters were determined by Higuchi, Hixson-Crowell equations and Vergnaud equation. Diffusion coefficients were calculated with the help of swelling data. It is determined by the help of Vergnaud equation that, absorption of medium into the matrices were diffusion-controlled mechanism.

Key words; Controlled drug release, diclofenac sodium, ibuprofen, hydroxypropyl methylcellulose, hydroxyethyl cellulose,

1 GİRİŞ

Günümüzde, geleneksel ilaç kullanımının olumsuz etkileri bilinmektedir. Bu etkilerin doğurduğu sonuçlar doğrultusundan araştırma – geliştirme kurumları ve ilaç firmaları araştırmalar yaparak yeni etken madde arayışına girmiştir. Yeni etken maddenin zaman ve ekonomik yönden olumlu sonuçlar doğurmaması üzerine farklı yollar denenmiştir. Bu denemeler sonucu kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir. Taşıyıcı sistem aracılığı ile gerçekleşen bu sistemin en önemli avantajı hastanın yaşam kalitesini artırmaktadır.

İlaçların pek çok uygulama yöntemi olmasına rağmen en çok tercih edilen uygulama yöntemi ağız yolu ile ilaçların alımı en yaygın yöntemdir. Bu nedenle ilaçların tablet olarak üretimi ve kontrollü ilaç salımı güncelliğini sürdürmektedir. [1]

Hidrojeller, suda çözünmeden şişebilen, üç boyutlu, çapraz bağlı polimerik yapılardır. Kimyasal veya fiziksel çapraz bağlar nedeni ile suda çözünmezler. [2] Uyarılabilme özellikleri doğrultusunda ilaçların insan vücudu içinde kontrollü salınımı sıklıkla kullanılan alanlarından biri olmuştur.

Kontrollü salım sistemlerinde, taşıyıcı olarak son yıllarda canlı yapısına fiziksel olarak sağladığı uyum, ekonomik olarak uygun olması ve yapısal özelliklerinden kaynaklanan avantajlar sonucu önem kazanan hidrojellerin başlıca diğer tercih nedenleri ise bozulmaya karşı dirençli olması, vücut tarafından emilmemesi ve pek çok değişik şekil ve formda hazırlanabilmesidir. Ayrıca hidrojellerin en önemli özellikleri, çözücü ile birlikte büyük hacimlere şişebilmeleridir. Suda çözünmeyen bu yapı, etken maddeyi absorplayarak şişme gösterirler. Spesifik çevre uyarılarına örneğin pH, çözücü birleşimi, iyonik kuvvet, sıcaklık ve ışığa bu kadar duyarlı ve diğer yardımcı maddelere oranla biyoyoumluluğu ve ekonomik başka bir madde çeşidi bulunmamaktadır. [3]

İlaç endüstrisinde, kontrollü ilaç salımında sıklıkla kullanılan malzemelerden biri selüloz eterdir. Bir selüloz eter olan hidroksipropilmetil selüloz (HPMC), toksik olmayışı ve kolay taşınması gibi özellikleri nedeni ile en çok tercih edilen matris

bileşenidir. Bu bağlamda seçilen polimerler Hidroksipropil Metilselüloz (HPMC) ve Hidroksietil Selülozdur (HEC) [4]. HPMC polimerin en önemli özelliği yüksek şişme değerine sahip olmasıdır ki bu da ilaç salımına etki eden en önemli parametrelerden biridir [5].

Bu çalışmada da bu selüloz eteri temel alarak, hidroksietil selülozun (HEC), HPMC ile farklı oranlardaki ikili karışımlarının etken maddelerin salım davranışları üzerine etkisi araştırılmıştır. Seçilen etken maddelerden ibuprofen çözünmez, diklofenak sodyumun da çok çözünür madde oluşları selüloz eter karışımları içindeki salım mekanizmalarını ve kinetiklerini de farklı kılacaktır. Bu amaçla, öncelikle oluşturulan tabletlerin ıslak ve kuru tartımları zamana bağlı olarak gravimetrik olarak tayin edilecek, ayrıca ilaç salımı için de zamana bağlı olarak numuneler alınıp ultraviyole analiz yöntemi ile analiz edilecektir. Böylece çalışılan etken maddelere ait optimum HPMC/HEC oranı seçilecektir.

Literatürde HPMC ile yapılan çeşitli çalışmalar mevcut olup şu şekilde özetlenmiştir. Gao ve ark. (1996), adinazolammesitilatın, hidroksipropilmetilselüloz içeriği %20'den %80'e kadar değişen hidroksipropilmetilselüloz-laktoz karışımlarındaki davranışlarını incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre, yüksek viskoziteli HPMC için matrislerin çözünme hızı düşük viskoziteli HPMC'a kıyasla daha yavaştır. Ayrıca, çalıştıkları bütün tablet örneklerinde, difüzyonun ilacın salımında baskın mekanizma olduğunu bulmuşlardır. Formülasyondaki HPMC kompozisyonunun ilaç salım hızını değiştirdiği sonucuna varmışlardır. [6].

Tahara ve ark. (1995), metilparaben ve propilparabenin HPMC'un farklı viskozite değerleri için salım kinetiğini incelemişlerdir. Öncelikle ilaçsız hazırladıkları matrislerin ıslak ve kuru tartım verilerini zamana bağlı olarak elde etmişler, solvent infiltrasyonu ve erozyon profillerini ortaya çıkarmışlardır. Ayrıca ilaçlı matrislerdeki salım verilerini de UV spektrofotometre kullanarak elde etmişler ve salımın infiltrasyon kontrollü mü erozyon kontrollü mü olduğunu ortaya koymuşlardır. [7].

Conti ve ark. (2007), suda çözünebilen bir ilaç olan diltiazemHCl'ün sodyum karboksimetil selüloz (NaCMC) ve HPMC'un hem ayrı ayrı hem de farklı oranlardaki karışımları içindeki salım davranışlarını incelemişlerdir. Biri iyonik diğeri iyonik olmayan bu selüloz eter karışımlarının pH 4.5 ve 6.8'de düşük hızda, sıfırıncı dereceden kinetiğe sahip olduğunu tespit etmişlerdir. [8].

Angadi ve ark. (2010), izoniyazidin kontrollü salımı için glutaraldehid çapraz bağlayıcı ile kitosan ve hidroksietil selülozdan polimer sentezlemişler ve XRD, DSC, TGA ve FTIR kullanarak karakterizasyonlarını incelemelerinin yanında, pH7.4'teki şişme denge değerlerini ve pH1.2 ile 7.4'teki ilaç salım davranışlarını incelemişlerdir. Veriler taşınım parametreleri cinsinden değerlendirilip, difüzyon katsayısı ve solventin tablet içine absorplanma hızı hesaplanmıştır. Salım mekanizmasının Fickian olmayan karakterde olduğunu bulmuşlardır. [9].

E. Favre ve S. Girard (2001), metil selüloz, hidroksipropil selüloz ve karboksimetil selülozun farklı oranlardaki karışımlarını divinilsulfon ile çapraz bağlayarak hidrojeller sentezlemişler ve bu hidrojellerin düşük molekül ağırlıklı maddelerin içindeki salım davranışlarını farklı sıcaklıklarda incelemişlerdir. Sıcaklık artışı ile difüzyon katsayısı azalsa da bu değişim çok düşük seviyelerde olduğunu belirlemişlerdir. [10].

L. Maggi ve ark. (2002), farklı molekül ağırlıklarına sahip polietilen oksit içeren hidrofilik tabletlerin çözünme mekanizmasını ve suda çözünebilen bir madde olan diltiazemHCl'ün bu tabletlerden salımını incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre, yüksek molekül ağırlıklı polietilen oksit daha çok şişerken aynı zamanda hidrasyon sonucu daha sağlam bir jel tabakası oluşturmakta, yani salım mekanizması şişme ile difüzyonun bir kombinasyonu olmakta, öte yandan daha düşük molekül ağırlıklı polietilen oksit tabletler de erozyona daha meyilli olup salım mekanizması şişme ve erozyonun bir kombinasyonudur. [11].

M.E. Campos-Aldrete ve L.Villafuerte-Robles (1997), HPMC tabletlerin tanecik boyutu ve viskozite değerlerinin metronidazolun salım davranışına olan etkilerini incelemişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre, %10'a kadar olan HPMC kompozisyonlarında viskozite ile salım hızı arasında lineer bir ilişki vardır. Ayrıca salım hızı ile tanecik boyutunun küpü arasında da lineer bir ilişki görülmüştür. Daha yüksek HPMC kompozisyonlarında, viskozitenin ve tanecik boyutunun salım hızına bir etkisi olmadığı gözlenmiştir. [12].

T.D. Reynolds ve ark., HPMC kullanarak teofilin ve hidropropanolol HCl'ün salımı ve HPMC'un erozyon davranışları üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Buna göre, hem durgun ortamda hem de 100 rpm'lik karışmanın olduğu ortamda erozyona uğrayan polimer %'si zamana göre lineer artmaktadır. Ayrıca, ilacın difüzyon ile salımı, % salım ile $t^{0.45}$ arasında lineer bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir. Zamana bağlı difüzyonel salım değerlerinin durgun ya da farklı hızlardaki karışma ortamları için birbirine benzer değerler vermekte bu da difüzyonel salımın karıştırılmadan bağımsız olduğunu göstermektedir. Öte yandan, erozyonun lineer oluşu erozyona uğrayan polimer içinde sürekli sabit miktarda ilaç bulunmakta ilacın erozyonla salım hızının sabit olduğunu göstermektedir. Ayrıca, erozyon hızı karıştırma hızı ile artmaktadır. [13].

K.C. Sung ve ark., HPMC/laktoz oranı ile HPMC viskozite değerlerinin adenozolammesitilatın salım mekanizması üzerine etkilerini araştırmışlardır. Düşük HPMC/laktoz oranı ve düşük viskoziteli HPMC yüksek ilaç ve HPMC salımını sağlamaktadır. Elde edilen salım verileri, ilacın hidrate olmuş jel tabakasından salımının difüzyon ile olduğunu göstermektedir. [14].

M. Levina ve A.R. Rajabi-Siahboomi (2004), düşük çözünürlüğe sahip klorfeniramin maleat ile yüksek çözünürlüğe sahip teofilinin HPMC tabletlerden salımına etkisini incelemişlerdir. Her iki etken maddenin salımında %20'den %49.95'e kadar olan farklı oranlarda nişastanın tablet bileşimine eklenmesi durumunda ilaç salım hızında düşüş

gözlemişlerdir. Aynı şekilde mikrokristalin selüloz veya sprey-kurutulmuş laktoz kullanıldığında da salım hızında düşüş gözlenmiştir. Ancak nişastanın bulunduğu tabletlerdeki salım hızı bu diğer katkı maddelerin bulunduğu tabletlerdeki salım hızına kıyasla daha yavaştır. [15].

M. Valesco ve ark. (1999), ilaç/HPMC oranı, ilaç ve polimer tanecik büyüklükleri ve basınç kuvveti parametrelerinin diklofenak sodyum salımı üzerine etkilerini incelemişler ve diklofenak sodyumun salım hızının ve mekanizmasının ilaç/HPMC oranı parametresi ile kontrol edildiğini bulmuşlardır. Diğer parametrelerin ise etkisi daha azdır. Hatta salımın basma kuvvetinden hiç etkilenmediği de rapor edilmiştir. [16].

A.A. El-Kahtani ve B.S. Sherigara (2014), akrilamid ve hidroksietil selülozdan sentezledikleri polimeri pH 1.2 ve 7.4'te diklofenak sodyumun salımında kullanmışlardır. Difüzyon sabiti, n değerleri 0.94 ile 1.49 arasında değişmektedir. Bu da taşınımın Fickian olmayan karakterden Durum II (relaksasyon kontrollü) karaktere değiştiğini göstermektedir. [17].

Yapılan literatür araştırmasında çoğunlukla, HPMC içindeki etken maddelerin salım davranışlarına ilave maddelerin etkisinin incelendiği görülür. Bu proje kapsamındaki çalışmada da HEC'un HPMC ile birlikte karbamazepin ve diklofenak salımı üzerine nasıl bir etkisi olacağı incelenip çeşitli matematiksel modeller ile deneysel veriler desteklenecektir.

Bulunan literatür ve tez çalışmaları çerçevesinde Diklofenak Sodyum ve İbuprofen eşit miktarda olacak şekilde hidrofilik [Hidroksipropil Metilselüloz] ve hidrofobik [Hidroksietil Selüloz] maddeleri kullanılarak farklı tabletler basılmıştır. Basılan tabletlerin zamana bağlı şişme (%) değerinin yanında erozyon yüzdesi ile Hixson – Crowell kinetik model yardımı ile erozyon hızı, İnfiltrasyon hızı, farklı pH çözücü

içerisinde gösterdiği davranış ve Vergnaud denklemi yardımı ile % su absorblama kapasiteleri tespit edilmeye çalışılmıştır.



2 GENEL KISIMLAR

Bu bölümde çalışma konusu ile ilgili literatür taraması sonucu elde edilen genel bilgiler alt başlıklar halinde sunulmuştur.

2.1 HİDROJELLER

2.1.1 Hidrojellerin Tarihçesi

Hidrojel kelimesi literatürde ilk kez 1894 yılında Lee, Kwon ve Park tarafından yayınlanan bir makalede karşılaşılmıştır. Yayınlanan makalede hidrojel inorganik tuz ile yapılan kolloidal jel olarak tanımlanmaktaydı. Günümüzde kullanılan tanım ilk kez 1960 yılında insan vücudunda kullanılan kontakt malzemelerin bahsedildiği makalede geçer. Çaprazbağlı polihidroksietil metakrilat (pHEMA)'ın hidrojel olarak tanımlanıp kullanılması hidrojellerin tarihçesini belirler. Elli yılı aşkın süredir hidrojel üzerinde çalışmaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Günümüzde hidrojeller bilim adamları ve biyomedikal araştırmalar ile gelişmektedir. Hidrojel tarihi üçe ayrılarak incelenebilir. İlki, bir başlatıcı yardımı ile bir monomer veya polimerin çapraz bağlanma yolu ile kimyasal modifikasyona uğraması sonucu oluşur. Hidrojellerin geliştirilmesindeki en büyük neden şişme özelliği ve mekanik özellikleri olması nedeni ile; ikincisi. 70'li yılların başında hidrojel sıcaklık, pH veya konsantrasyona tepki veren nesil kavramı geliştirildi. Bunun sonucunda, hidrojellerin ilaç salınımı ve maddelerin polimerizasyonu için kullanılabileceği öngörüldü. Üçüncü nesil hidrojeller ise çapraz bağlanmış hidrojellerin araştırılması ve geliştirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Özelliklerinin ayarlanabilir olması ve geniş uyarıcı yelpazesi sayesinde biyomalzeme, mühendislik ve tıp sektöründe olarak günümüzde büyük ilgi görmektedir.

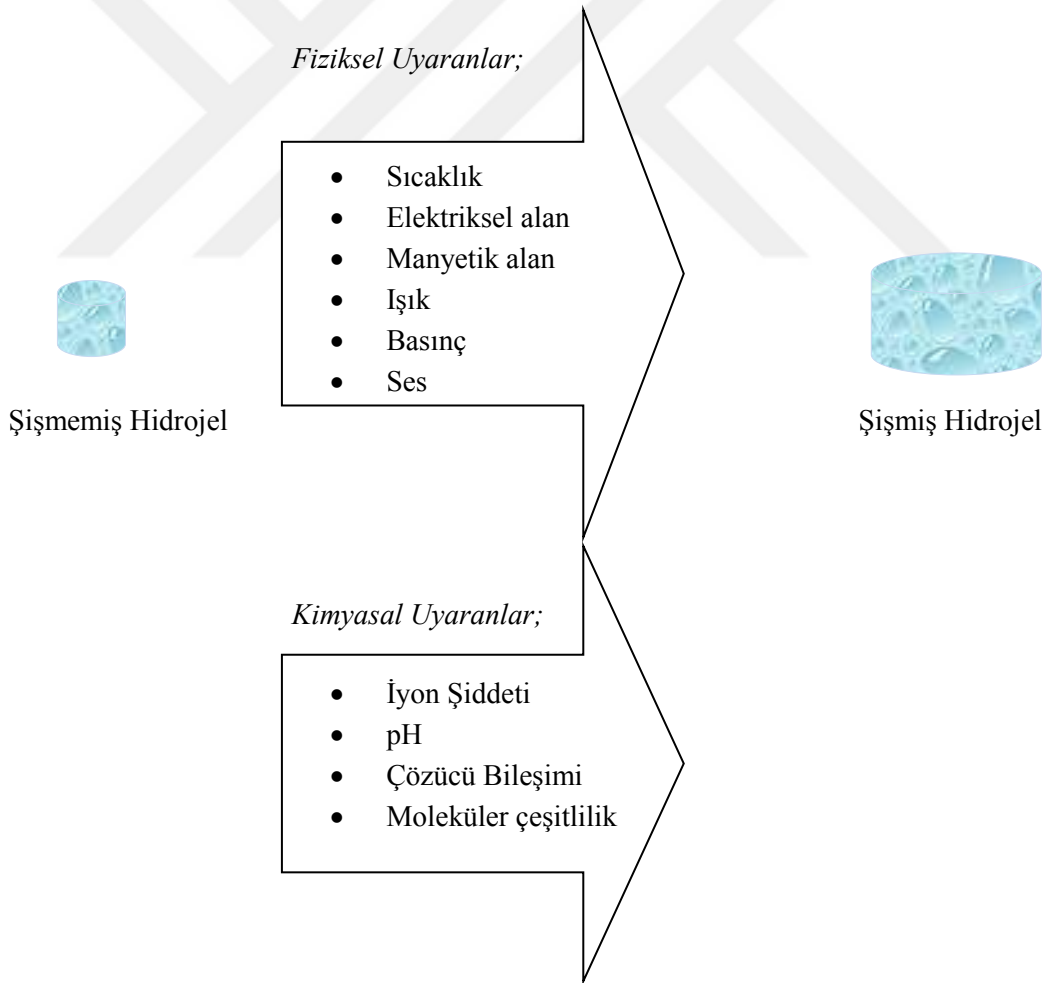
80'li yılların sonlarında Yannas ve arkadaşlarının, köpekbalığı kıkırdağından yapılan doğal hidrojeller çeşitli dokuların rejenerasyonu sayesinde doku mühendisliği alanında yeni bir başlangıç olmuştur. [18]

Hidrojeller, hidrofilik ve suda çözünmezlikle karakterize edilen polimerlerdir. Suda çözünmeyip şişebilen yani suyun büyük kısmını hidrojel boyutuna göre yapıları içerisinde de alabilen, üç boyutlu polimerik şebekeler jelatin, agar ve alginatlar gibi hem

doğal hem de sentetik polimerleri kapsamaktadır. Suda bir denge hacmine kadar şişerler fakat şekillerini korurlar. Çapraz bağlı bu yapılarda bağlar kovalent veya iyoniktir. Bu bağlardan daha zayıf olan Van Der Waals kuvvetleri ve Hidrojen bağları da çapraz bağ gibi davranarak hidrojel davranışı gösterir. Yani yarı kristalin ve gerçek anlamda çapraz bağlanmamış hidrofilik polimerler de, hidrojel oluşturarak, fiziksel anlamda çapraz bağlı gibi davranır ve suda çözünmezler. [19] Hidrofilik yapı, -OH, -COOH, CONH₂, -SO₃H vb. gibi grupların varlığı dolayısıyladır. Çözünmezlik ve şekin kararlılığı üç boyutlu ağ yapının varlığındandır.

2.1.2 Hidrojellerin Özellikleri

2.1.2.1 Fiziksel ve Kimyasal Özellikler :



Şekil 2-1: Hidrojin Şişmesine neden olan fiziksel ve kimyasal uyarıclar

Hidrojeller, difüzyona izin vererek moleküller ve hücrelere üçboyutlu viskoelastik ağ oluşturma özelliği ile eşsizdir. Hidrojellerin yapısında suda şişen, fakat çözünmeyen polimerik matris vardır. Geçmişte, hidrojellerin bu özellikleri farkedilince üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda hidrojel içerisindeki ağların sıvı ve ortam sıcaklığı ile şekli arasında denge kurduğunu, hidrojel yapısındaki monomerin konsantrasyonu ve yapısındaki değişiklikler ile ortam sıcaklık, pH, iyonik konsantrasyon, ışık, manyetik alan, elektrik alanı ve kimyasalların hidrojeli etkilediği bulunmuştur. [20] Hidrojellerin fiziksel ve kimyasal uyarıcıların etkisi sonucu gösterdikleri davranış Şekil 2 – 1’de görülebilir.

2.1.2.2 Hidrojellerin Mekanik Özellikleri: Hidrojellerin mekanik özellikleri kullanım amacına bağlı olarak ayarlanabilir. Çapraz bağlama derecesi artırılarak jelin sertliğini artırmak ya da malzemeyi ısıtarak sertliğini azaltmak mümkündür. Mekanik özellikler çok çeşitli, değişken ve malzemeye bağlıdır Bu nedenle analizi iyi yapılmalıdır. [21]

2.1.3 Hidrojellerin Sınıflandırılması

Polimerik hidrojeller, çeşitli özelliklerine göre sınıflandırılabilirler. Tüm hidrojeller türleri bulunmamak ile birlikte önemli olan hidrojel türlerinden bazıları Tablo 2 – 1’de verilmiştir. [22, 23, 24]

Tablo 2-1: Hidrojellerin Sınıflandırılması.

Hazırlama Yöntemine Göre	Homopolimer
	Kopolimer
	Çoklu Polimer
	IPN
Kaynaklarına Göre	Doğal
	Sentetik
İçerdikleri Yan Gruba Göre	Nötral
	İyonik
Fiziksel Yapıların Göre	Amorf Hidrojeller
	Yarı – Kristal Hidrojeller
	Hidrojen Bağlı Hidrojeller

Çapraz Bağlanma Durumuna Göre	Fiziksel
	Kimyasal
Kimyasal Kararlılıklarına Göre	Biyobozunur
	Biyobozunur olmayan
Su içeriklerine Göre	Düşük Şişme Dereceli
	Orta Şişme Dereceli
	Yüksek Şişme Dereceli
	Süper - Absorbant

2.1.3.1 Hazırlama Yöntemine göre:

- **Homopolimer;** Tek tip hidrofilik monomer birimlerinden oluşan ağ yapılı çapraz bağlı hidrojellerdir. (25)
- **Kopolimer ;** Kopolimerik hidrojeller en az bir hidrofilik bileşen, iki veya daha fazla farklı monomer türünden oluşmaktadır. Monomerler, polimer ağının zinciri boyunca, rastgele, blok veya alternatif konfigürasyon şeklinde dizilmiştir. (25)
- **Çoklu polimer;**
- **IPN(İç içe geçmiş ağ yapılı hidrojeller);** En az bir yapının sentezlendiği veya diğeriyle çapraz bağlandığı hidrojel türüdür. [26] Ağ yapılarının kalıcı olması nedeni ile faz ayrılmasını sınırlar. İleri polimer alanında ilaç uygulama sistemlerinin gelişmesine neden olmuştur. Kimyasal yapılarına göre; kovalent yarı IPN, kovalent olmayan yarı IPN ve kovalent olmayan tam IPN olmak üzere üçe ayrılır. (25)

2.1.3.2 Kaynaklarına göre: Hidrojeller sentetik ve doğal olmak üzere iki ana sınıfa ayrılabilir. Doğal hidrojeller, kolojen, kitosan vb. doğal malzemelerin türevi olarak doğada bulunurlar. Doğal hidrojellerin yapısal özelliklerinin bağlı olduğu polimerizasyon nicelikleri tam anlaşılamaması ile birlikte doğal malzemelerin türevi olarak doğada bulunduklarından birinden diğerine farklılık göstermesi en büyük olumsuz özelliklerindendir. Polietilen glikol, polivinil alkol gibi sentetik hidrojellerin yapısı zor etkilenen polimerizasyon şartlarına bağlı olmasına rağmen sıcaklık ve çevre kontrollerinin iyi yapılmış olması gerekmektedir. Kimyasal ve mekanik özelliklerinin ayarlanabilir olması hidrojel yapımında çeşitlilik sağlar.

Doğal polimerlerden oluşan hidrojeller organik bileşene sahip olmaları nedeni ile hücresel aktiviteleri etkiler. Bu nedenle biyoyum ve biyobozunur avantajlarına sahiptir. Sentetik polimerlerde böyle bir özellik bulunmamaktadır fakat biyoyum ve biyofonksiyon kazandırmak için uygun yapıya sahiptirler. [24]

2.1.3.3 İçerdikleri yan gruplara göre:

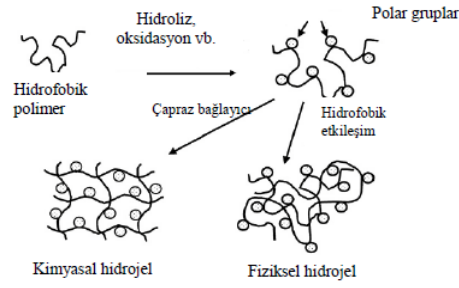
- **Nötral Hidrojenler;** Yapılarında iyonik grup olmadığından elektrolit varlığından etkilenmezler. Ayrıca fonksiyonel grupları olmadığından hidrojelın şişme oranı ortam pH'ına da bağlı değildir. Hidrojel şişmesi sadece polimer sıvı etkileşimine bağlıdır. Poli(akrilamid), poli(etilen glikol) vb. hidrojellerden pek çok nötral hidrojel hazırlanmıştır. [27, 28]
- **İyonik Hidrojenler;** İçerdikleri yüklere göre üçe ayrılırlar. Negatif yüklü grup içeren anyonik, pozitif yüklü grup içeren katyonik, iki gruptan yük içeren hidrojeller ise amfoterik olarak adlandırılır. [29] İyonik ağ yapılar hem asidik hemde bazik gruplar içerir. Uygun pH ortamında iyonlaşma artar ve hidrofilik hale gelir ve şişme dereceleri artar [25]

2.1.3.4 Fiziksel yapılarına göre:

- **Amorf hidrojeller;** Makromolekül zincirleri rastgele sıralandığından uygulanan kuvvet ile şekil değiştiren hidrojel üzerinden kuvvet kaldırıldığında eski haline döner.
- **Yarı-kristal hidrojeller;** Yapı içerisinde bulunan makromoleküller düzenli olup yarısı kristal yarısı amorf özelliği barındırır.
- **Hidrojen bağlı hidrojenler;** Yapısında – COOH, –OH ve – NHCO gibi fonksiyonel gruplar içeren moleküller arasında bulunur.

2.1.3.5 Çapraz bağlanma durumlarına göre:

Hidrojeller kimyasal olarak stabil ve stabil olmayan olarak ayrılabilir. Bu tarz tersinir jelleri moleküllerin karmaşık yapıları, hidrofobik kuvvetler, hidrojen bağları ve iyonik kuvvetler bir arada tutar. Fiziksel hidrojeller homojen olmamak ile birlikte moleküllerindeki iyonlaşmaya yatkın alanlar, moleküler dolaşım kümeleri veya hidrofobik özelliği sayesinde homojenliği sağlanabilir. Fakat fiziki hidrojellerin serbest zincir uçları hidrojellerin kusuru olarak bilinir. [30] Fiziksel ve kimyasal hidrojellerin bahsedilen durumlarına ilişkin durumu Şekil 2 – 2'de mümkündür.



Şekil 2-2: Hidrojellerde Çapraz Bağlanma olayının şematik gösterimi

- **Fiziksel Hidrojeller:** Bir polielektrolit, çok değerlikli bir iyon ile yüklendiği zaman, fiziksel hidrojel olarak bilinen iyonotropik hidrojel oluşturur. Sıcaklık, pH ya da çözücü gibi çevrenin etkisi ile değişim uğramasına rağmen başlangıç koşullarına geri döndüğünde yeniden jelleşebilirler. Bu nedenle tersinir olarak bilinir. Aljinat, jelatin ve kitosan fiziksel hidrojellere örnek gösterilebilir. [24]
- **Kimyasal hidrojeller:** Hidrojeller, kovalent çapraz bağlı ağlara sahip iseler kimyasal hidrojel olarak tanımlanır. Günümüzde kontakt lens olarak bilinen Wichterle and Lim'in Sentetik hidrojelleri çapraz bağlayıcı EGDMA ile HEMA'nın kopolimerizasyonu sayesinde bağlanmıştır. Kimyasal hidrojeller suda çözünebilir polimerlerin çapraz bağlanması ya da hidrofobik polimerlerin hidrofilik polimerlere dönüştürülmesi ile elde edilir. Fiziksel hidrojellerde bulunan serbest zincir ucu bulunmaz. Sıcaklık, pH ya da çözücü bileşiminin değişmesi ile tekrar çözünmediğinden tersinmez olarak bilinirler. [30]

2.1.3.6 Kimyasal kararlılıklarına göre:

-Biyobozunur hidrojeller: Etken maddenin taşıyıcı olarak hidrojel içerisinde dağıtıldığı ve polianhidrit gibi enzim varlığında bozunma gösterebilen polimerler kullanılmaktadır. Hidrojelin davranış şekli, bozunma hızı kontrol edilebilmektedir. Etken maddenin bölgesel salımı için kullanılmaktadır. Etken madde sadece bölge içerisinde yayıldığından yan etki ihtimalini yüksek oranda ortadan kaldırmaktadır. [24]

-Biyobozunur olmayan hidrojeller: Hidrojellerin dağılma ve çözünme karakteristiği enzim varlığından etkilenmemekte olup, ortamdaki diğer koşulların değişmesinden etkilenmektedir.

2.1.3.7 Su içeriklerine göre: Hidrojeller içerdikleri su oranına göre sınıflandırılabilirler. % 20 -50 arasında su içeriği olan hidrojele düşük şişme dereceli, % 50 -90 arasında su içerene orta şişme dereceli, %90 – 99 arasında su içeriğine sahip hidrojele yüksek şişme dereceli ve %99,5 ile üzerinde su içeriğine sahip hidrojele ise süper absorbant olarak tanımlanırlar. [26]

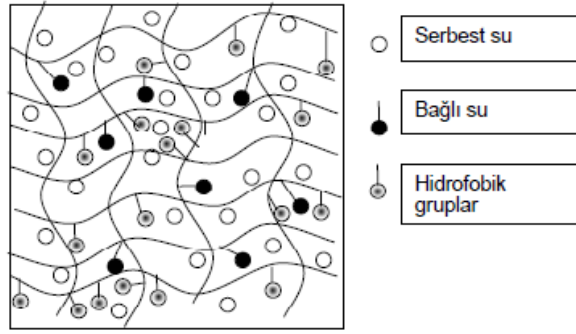
2.1.4 Hidrojellerin Hazırlanış Yöntemleri

2.1.4.1 Kimyasal Çapraz bağlanma ile hidrojel hazırlanması: Doğrusal veya dallanmış homopolimer/kopolimerin, çapraz bağlayıcı yardımı ile doğrudan çapraz bağlanması ile oluşturulur. [31] Çapraz bağlayıcı olarak, hidroksil grubu ile iki ve daha fazla fonksiyonel grup içeren maddeler kullanılır. Kimyasal çapraz bağlanma; başlama, zincir büyümesi, birleşme ve sonlanma olmak üzere dört basamakta gerçekleşir. Monomerler çapraz bağlanma ile polimerleri, oluşan polimerlerin içerisindeki monomerler de çapraz bağlayıcı ile yer değiştirerek hidrojel oluşturur. [32]

2.1.4.2 Yüksek enerjili ışınlar yardımı ile radikalik zincir polimerleşmesi ile hidrojel hazırlanması: Uyarılma α , β ve γ ışınları, elektron, proton ve nötron gibi hızlandırılmış taneciklerin yardımı ile fotokimyasal polimer özelliklerinde hidrojel elde edilir. [32]

2.1.5 Hidrojellerde Suyun Konumu

Hidrojeller yapısında barındırdığı $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}$, vb.fonksiyonel gruplar su ile etkileşerek hidrojen bağlarını oluşturur. [33, 34] Hidrojele bağlanan su ile jelin hacmi ile kütlesi artar. Şişen hidrojelde şekil 2 – 3’de gösterilen üç çeşit su bulunur. Bağlı su; polimer içerisinde hidrojen bağları oluşturan, serbest su; polimerle etkileşime girmeyen, gözenekleri dolduran su olarak tanımlanır. Bu tanımlar Şekil 2 – 3’de gösterilmektedir. [35]



Şekil 2-3: Hidrojel İçerisindeki su çeşitleri.

Hidrojel ile serbest su etkileşime girdiğinde hidrojel yüzeyinde ilk olarak çevreye tepki veren polimer zincirleri hareketlenir. Hareketlenen polimer zincirleri su içerisindeki iyonlar jel içerisinde derişim gradienti oluşturur. Son olarak serbest su, polimere bağlı su olur.

Şişmiş bir hidrojel yüzeyi karakteristik özelliklerine bağlı olarak farklı davranışlar gösterebilir. [36]

- a) Su yapısı ve sistemdeki kimyasal bileşenlerin etkileri gibi çevresel etkilere karşı yanıt vererek hidrojel içerisindeki polimer zincirleri hareketlenir.
- b) İyonlar, küçük mol kütleli organikler ve proteinler, jel içinde çözeltide bir derişim gradienti oluştururlar.
- c) Serbest su, polimer zincirine polimer moleküllerine bağlanır ve buz benzeri bir yapı oluşturur. Su yapısı sistemdeki polimer zincirleri ya da diğer moleküller etkisiyle değişebilir. [37, 38, 39]

2.1.6 Hidrojellerin Şişmesi

Hidrojellerin oluşması, monomerlerin primer veya sekonder bağlarla polimerik şebekeler halinde çapraz bağlanması ile gerçekleşir.

Hidrojellerin, polimerik yapıların hazırlanmasındaki iki önemli adım şöyledir;

Çözelti veya katı durumdaki homopolimer veya kopolimerin çapraz bağlanması ve daha sonra su veya biyolojik bir sıvı içinde şişmeye bırakılması ilk adımdır. İkinci adım ise iki fonksiyonel gruba sahip monomerler ile ikiden fazla fonksiyonel gruba sahip bir

monomer kopolimerleşmesi ile elde edilen çapraz bağlı polimerin uygun bir ortamda şişmeye bırakılmasıdır.

1970’li yıllarda jellerin çevre şartlarındaki küçük değişimlere cevap olarak şişmiş ve büzüşmüş haller arasında ani bir değişim veya faz geçişine uğrayabildikleri keşfedilmiştir. [40] Şişme, polimer yapısındaki hacmin ani değişimi; küçük molekülü sıvının polimer yapısındaki değişme ile soğurulma işlemi olarak tanımlanabilir. Şişme, polimerik ağ yapılarının karakteristik özelliğidir ve çapraz bağlanma miktarı ile doğru orantılıdır. Hidrojeller, sıvı ortamda şişen çapraz bağlı polimer ağlarıdır ve kendi katının %10 – 20’sine kadar sıvı absorbe edebilir. Hidrojelin şişme olayı polimer moleküllerinin çok büyük olmasından dolayı tek yönlüdür. Hidrojelin şişmesine neden olan su yada çözücü molekülleri, polimerin molekül yapısını zorla açtığına; *“yapılar arası şişme”*, molekülleri oluşturan makromoleküllerin yapısında zorla ayırma meydana getirir ise *“yapı içi şişme”* olarak tanımlanır. [41] Kuru bir hidrojel su absorbe etmeye başladığında, matrise giren ilk su molekülleri hidrofilik grupları hidratlayarak birinci bağlı su oluşturur. Şişen moleküller, su molekülleri ile etkileşime devam ettikçe ikincil bağlı su (hidrofobik bağlı su) meydana gelir. Derişik çözelti tabakası ile seyreltik halde olan çözelti tabakası eşitlendiğinde homojen bir sistem meydana gelir. Bu homojen sistem oluştuğunda çözeltide birincil bağlı su ile ikincil bağlı su miktarına *“Toplam bağlı su”* adı verilir. Hidrojel şişme dengesine ulaştığında; polar ve hidrofobik gruplar serbest su ile doyuncu hidrojel içerisindeki gözenek, makropor ve boşlukların dolduğu varsayılmaktadır. Hidrojel içerisindeki ağlar parçalanabilirse, jel dağılmaya başlar. [42]

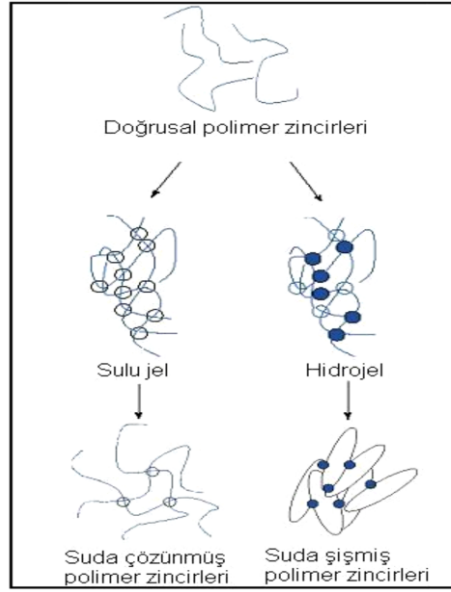
Hidrojelde şişme 2 çeşit olabilir. Sıvının küçük moleküllerinin hareketi ile makromoleküllerinin hareketi ters orantılı olduğundan, polimer çözünmeden önce içine çok miktarda sıvı alarak şişer ve çözeltiye dönüşür. Hidrojellerin bu davranışına *“Sınırsız Şişme”* ya da *“Çözünme”* olarak adlandırılır. *“Sınırlı şişme”* ise sıvının, polimer zincirlerini ayıramayıp ortamda içerisinde sıvı bulunan polimer çözeltisi ile sıvının birlikte dengede bulunur ve gözle ayırt edilebilir. Hidrojel şişmesine ilişkin durum Şekil 2 – 4’te gösterilmiştir. [43]

Hidrojellerde şişmeyi etkileyen en önemli faktörlerden biri çapraz bağlanma oranıdır. Bu oran arttıkça hidrojinin şişmesi azalır. Çapraz bağlanma hidrojinin bir özelliği değildir. Hidrojinin her bir karakteristik özelliği ile ilgilidir. Hidrojel içerisindeki ağ yapısı çok farklı şekillerde elde edilebildiğinden çapraz bağlama yapısı da bu doğrultuda farklılık gösterir. [44]

Çapraz bağlama derecesi kontrol altına alınarak malzeme özelliğini ayarlamak mümkündür. [45, 46, 47] Hidrojeli oluşturan polimerin kimyasal yapısı hidrofilik ise şişme oranı artar, hidrofobik ise azalır. Gözenek, bir malzemenin morfolojik özelliği olup en basit anlamda kütle içerisindeki boşluk olarak tanımlanır. Hidrojel içerisindeki gözenekler sentez sırasında olan faz ayrımında oluşmakla birlikte, içerisinde bulunan ağ yapısının bir özelliği olarak meydana çıkar. Şişmesinde etkili olan bu özellik hidrojel içerisinde arttıkça, şişmesi de artacaktır. Hidrojellerin gözenek boyutu; çapraz bağlı polimer konsantrasyonu, polimerin fiziksel özellikleri ve polielektrolit hidrojinin net yüklenmesinden etkilenir. Ayrıca sıcaklığa duyarlı bir hidrojel ortamdaki sıcaklık değişiminden, aynı şekilde pH'a duyarlı olan hidrojel ortamdaki pH değişikliklerinden etkilenecektir. Fonksiyonel grupların birbiriyle ve çözücü ile olan etkileşimi zincirler arası çekme ve itme, elektrostatik, hidrofobik, Van der Waals ve hidrojen bağları da hidrojinin şişmesini etkiler. [48] Tablo 2 – 2'de pH ve sıcaklığa duyarlı olan bazı hidrojellerin tablosu görülmektedir.

Tablo 2-2: pH'a duyarlı, Sıcaklığa duyarlı polimerler ile pH ve Sıcaklığa duyarlı polimer örnekleri.

pH'a duyarlı	Sıcaklığa duyarlı	pH ve sıcaklığa duyarlı
poli (akrilik asit)	poli (N-izopropil akrilamid)	Poli (N-izopropil akrilamid)
poli (metakrilik asit)		
poli (sulfonik asit)	poli (metil vinil eter) (negatif duyarlı)	poli (akrilik asit)
poli (akrilamid)	Poliakrilamid (pozitif duyarlı)	



Şekil 2-4: Sulu ortamda farklı davranış gösteren polimerler Kovalent çapraz bağ

2.1.7 Hidrojel Karakterizasyonu

2.1.7.1 Spektroskopik Karakterizasyon: Polimerik malzemelerin saf halde pek çoğunun infrared (IR) spektrumları alınmış ve literatüre katılmıştır. Bilinmeyen bir polimerin analizinde var olan absorpsiyon bantları ile karşılaştırılabilir yapılarak bilgi sağlanabilir. [49]

2.1.7.2 SEM analizi: Polimerik yapıların yüzey özelliklerinin incelenmesi ve karakterizasyon analizi açısından oldukça önemlidir. [50]

2.1.7.3 Şişme Karakterizasyonu ve Difüzyon Türü: Şişen bir hidrojin şişme kinetiğinin incelenmesi zamana bağlı olarak polimerin kütlesi ya da hacmindeki değişimin takibi doğrultusunda oluşturulur. [51]

Hidrojelde meydana gelen Şişme karakterizasyonu denklem (2.1) yardımı ile incelenir.

$$\text{Hidrojel içerisindeki su miktarı} = \frac{\text{Şişen hidrojel ağırlığı} - \text{Kuru hidrojel ağırlığı}}{\text{Kuru hidrojel ağırlığı}} \quad (2.1)$$

Denge durumunda olan hidrojel içerisindeki sıvı içeriği ise Denklem (2.2) yardımı ile hesaplanır.

$$\text{Dengedeki Hidrojelin sıvı içeriği} = \frac{\text{Şişen hidrojel ağırlığı} - \text{Kuru hidrojel ağırlığı}}{\text{Şişen hidrojel ağırlığı}} \quad (2.2)$$

2.1.8 Hidrojellerin Kullanım Yerleri

Biyomühendislik, biyomedikal, eczacılık, tarım, hayvancılık, gıda endüstrisi ve telekomünikasyon gibi farklı alanlarda kullanılmaktadır. Biyomateryal özelliğe sahip hidrojeller, biyotıp, eczacılık, veterinerlik gibi alanlarda; kontrollü salım sistemlerinde, yapay organlarda, kontak lens yapımında, enzim tutuklama sistemlerinde, ilaç taşıyıcı sistemlerde, kulak içi uygulamalarda, yara örtü zarı ve ameliyat ipliği yapımında, kemik hastalıkları tedavisi için materyal olarak ve bunlara benzer pek çok uygulamada etkin olarak kullanılırlar. Sağlık sektöründe bir diğer kullanım alanı ise yanık tedavisidir. Antijenik olmaları, nemi geçirebilmeleri ve dayanıklılıkları sebebi ile yapışkan olmayan yanık sargısı olarak kullanılmaktadır. [52, 53, 54]

Yüksek oranda su tutma özelliği aynı zamanda adsorpsiyon, su saflaştırma, endüstriyel atık sulardan ağır metal ve boyarmadde uzaklaştırılmasında, sensör teknolojisinde uyarı-cevap materyali olarak, iyon değişimi uygulamalarında, kromatografik uygulamalarda, çözücü ekstraksiyon işlemlerinde, petrol ve yağ içerikli endüstriyel atık karışımlarından suyun uzaklaştırılmasında, telekomünikasyonda korozyonun önlenmesinde, peçete, çocuk bezi gibi temizlik ürünlerinin yapımında, gübrelerin ve tarım ilaçlarının denetimli salımlarında ve benzeri uygulamalarda kullanım olanağı sağlamakta ve dolayısıyla günlük hayatımızda kullanım alanları giderek artmaktadır. Bu uygulamalar arasında, hidrojel tabanlı ilaç salım cihazları ile ilgili çalışmalar önemli bir alan oluşturmuştur ve piyasada bunlarla ilgili çeşitli ticari ürünler bulunmaktadır. [55] Proteinler, peptidler, DNA bazlı ilaçlar, hidrojel taşıyıcı cihazlarından sağlanabilir. Biyoyumluluk, hidrofiliklik, esneklik vb. gibi özellikleri hidrojelleri ilaç salım cihazları yapımı için uygun bir madde haline getirmektedir. [56, 57]

2.2 DİFÜZYON

Difüzyon, yüksek konsantrasyonlu bölgeden daha düşük konsantrasyonlu bölgeye gerçekleşen atomların hareketi olarak tanımlanabilir. Gerçekleşen bu hareket

konsantrasyon her yerde aynı olana kadar devam eder. Difüzyonun gerçekleşme nedeni atomların sahip olduğu Gibbs serbest enerjilerini azaltma isteğidir. Konsantrasyonlar eşitlendiğinde yani ortam kararlı hale geldiğinde Gibbs serbest enerjisi en az seviyededir. Difüzyon sıcaklık, basınç ve konsantrasyondan etkilenmektedir. Difüzyon davranışı en hızlı gazlarda olmaktadır. [58, 59, 60] Daha sonra ise sıvı ve katı fazlarda meydana gelir. Katı maddelerdeki difüzyonu inceleyen iki adet mekanizma vardır.

- **Arayer Difüzyon Mekanizması;** Malzeme içerisindeki diğer atomlara oranla yoğunluğu daha az olan kristal yapıdaki arayer atomu, atomlar arası boşluğu doldurma nedeni ile hareket eder. Yüksek sıcaklıkta yeterli enerji bulunması ile gerçekleşen bu difüzyon türü kusursuz kristal yapılarda etkin olması nedeni ile idealdir. [61]
- **Yeralan Difüzyon Mekanizması;** Bu difüzyon türünde malzeme yapısı içerisinde atomsal düzeyde boşluk olması gerekmektedir. Boşluğun doldurulması, sıcaklığın artması ile doğru orantılıdır. Artan sıcaklık ile atomlar arası oluşan titreşim enerjisi sayesinde boşluk doldurulabilir. [61]

$$J = \frac{dM}{S dt} \quad (2.3)$$

Denklem (2.3) difüzyon hızını hesaplamaya yardımcı olmaktadır. Moleküllerin bir bölgeden diğer bir bölgeye difüzyon hızına akı (J) denir. Bu değer birim zamanda (t) birim alandan (S) geçen madde miktarını (M) gösterir. Difüzlenen kütle (M) gram veya mol olarak, enine kesit alan (S) cm² olarak ve zaman (t) saniye olarak alındığında, akının birimi g/ cm² /sn veya mol/ cm² /sn olur.

2.2.1 Kararlı Hal Difüzyonu (I. Fick Kanunu)

Herhangi bir aktarım işleminde, aktarılan bileşenin miktarını belirlemek için Fick'in I. Yasası kullanılır. A, sabit bir kesit olarak düşünüldüğünde difüze olan madde miktarının formülasyonu denklem (2.4)'te verilmektedir. [62]

$$J_A = - D \frac{dC}{dx} \quad (2.4)$$

Formülasyondaki, J_A ; t zaman aralığında A yüzeyinden düzleme dik, difüzyon doğrultusunda yer değiştirme değeri yani kütle akısıdır. D; molekülün t zaman aralığında yerdeğiştirdiği alanı yani difüzyon katsayısını (m²/s), dC/dx; değeri

zamandan bağımsız olup konsantrasyon gradiyenti $(m^3/m)^{-1}$ olarak tanımlanır. Eşitliğin (-) değerinde olmasının nedeni ise molekül hareketinin düşük konsantrasyonlu bölgeye difüze olmasıdır.

dC/dx değeri sıfır olduğunda konsantrasyon değişiminin olmadığını, sıfırdan farklı bir değerde ise konsantrasyon farkı nedeni ile difüzyonun mevcut olduğunu belirtmektedir. D değeri sıcaklık, basınç ve difüzlenen ortama göre değişkenlik göstermektedir.

2.2.2 Kararlı Hal Difüzyonu (II. Fick Kanunu)

II. Fick kanunu'na göre derişim ve akı, zaman ile birlikte mesafenin de foksionudur. Sabit konsantrasyonda kütle akışının ölçümü zor olması ve metallerdeki difüzyonun çözümlenmesine yardımcı olması nedeni ile difüzyon katsayısının bulunabilmesi Fick'in II. Kanunu ile sağlanmaktadır. Zaman ve sıcaklığa bağlı olarak madde yüzeyine difüze olan atomların konsantrasyonunu hesaplamaya yardımcı olur. I. Fick kanunu'nda belirtilen eşitliğin kısmı diferansiyeli alınıp, dJ/dx ifadesinin yerine eşitlikte dC/dt yazılır ise Fick'in II. Kanunu olarak bilinen denklem (2.5) elde edilir. [63]

$$\frac{dC}{dt} = - \frac{dJ}{dx} \quad \rightarrow \quad - \frac{dJ}{dx} = D \frac{d^2C}{dx^2} \quad \rightarrow \quad - \frac{dC}{dt} = D \frac{d^2C}{dx^2} \quad (2.5)$$

Yukarıdaki eşitliklerde molekül hareketinin tek yöne olduğu kabul edilir. Elde edilen denklemin çözümü sınır değerleri yazıldığında denklem (2.6) elde edilir.

$$\frac{C_s - C_x}{C_s - C_0} = \text{erf}\left(\frac{x}{2\sqrt{Dt}}\right) \quad (2.6)$$

Formülasyondaki C_s , yüzey konsantrasyonu, C_x , yüzeyden x kadar mesafedeki belirli bir noktanın yoğunluğu, C_0 , difüzyon çiftinden herhangi birinin yoğunluğu, x , C_x 'in ölçüldüğü noktanın yüzeye olan uzaklığı, D , ortak difüzyon katsayısı, t , difüzyon süresi ve erf ise hata fonksiyondur. Zamana bağlı olarak değişen derişim hızı, yerdeğiştirilen mesafedeki derişim farkının değişim hızı ile doğru orantılıdır. Doğru orantılı olan bu iki hızın oranı sabittir ve difüzyon katsayısı kadardır. [64]

2.3 İLAÇ

ilaç farmakope veya formüllerde kayıtlı, teşhis, kür, yatıştırma tedavi veya hastalıklardan korunma için kullanılan maddeye denir. [65] Tıpta kullanılan ve biyolojik etkinliği olan saf kimyasal madde veya ona eşdeğer bitkisel veya hayvansal kaynaklı, standart miktarda aktif madde içeren bir karışımdır. Farmakoloji ise ilaç bilimidir. [66]

İlaçlar; önleme, tedavi ve teşhis amaçlı kullanılır. Temel özellikleri ise, seçicilik, etkisinin geçici olması ve görülen etkinin doza bağımlı olması olarak belirtilebilir. İlaçlar, farmakolojik, kimyasal, hedef aldığı sisteme ve etki ettiği bölgeye göre sınıflandırılabilirler. [67] İlaçları aktif özelliklerine göre sınıflandırılması yapılır ise; anabolikler, anestetikler, analeptikler, analjezikler, antihipertansiyonlar, antialerjikler, antibiyotikler, antihistaminikler, antidepresanlar, antienflamatuarlar ve antipiretik olarak incelenebilir. İlaçların hammaddesi en çok bitkilerden elde edilse de hayvanlar, mikroorganizmalar ve mineral kaynaklı ilaçlar bulunmaktadır. Günümüzde kullanılan ilaçların pek çoğunun laboratuvar üretimi olan sentetik ilaç olduğu görülmür. Tıpta kullanılan ilk basit bileşik genel anestezi olan dietil eter ve azot protoksittir. İlaçların birçok farklı verilış şekli vardır. Sıvı ekstre, katı ekstre, enfüzyon, dekoksasyon, toz, paket, kaşe, tablet, dil altı tablet, palet, draje, kapsül, hap, granül, çözelti, eliksir, şurup, süspansiyon, kollir, losyon, merhem, pat, liniment, süpozituar, ovül, lavman, ampul ve flakon ayrılır. [66]

2.3.1 İlaçların Emilimi

İlaçların belirli bir doku veya organı etkileyebilmeleri için o etki yerine belli bir konsantrasyona ulaşmaları gerekir. Bunun için ilacın önce emilmesi (absorbe olması) sonra da vücutta dağılması gerekir. İlaç ağızdan uygulanmışsa ağız mukozası, burundan uygulanmışsa burun mukozası aşılması gereken yapılardır. İlacın intravenöz uygulanmasında absorpsiyon olayından bahsedilmez zira ilaç halihazırda kana karışmıştır. Lokal etkili ilaçların emilmesi söz konusu değildir. Hatta bu durumlarda ilacın emilerek bölgedeki konsantrasyonunun azalması, hem tedavi etkisinin azalması hem de toksisite bakımından istenmeyen bir durumdur.

İlaçların emilme hızını etkileyen faktörler aşağıdaki gibi sıralanabilir. [68]

- *İlacın veriliş yolu;* Oral uygulamada farmasötik şekillerin absorpsiyon oranları şöyledir: çözelti > emülsiyon > süspansiyon > kapsül > tablet. Ağız yoluyla alınan ilaçların ince bağırsağa geçerek emilmelerinin başlaması için belli bir süre gerektiğinden enjeksiyon yolu ile verilen ilaçlara göre daha geç emilirler.
- *İlacın fiziksel özellikleri;* ilaçlar enjeksiyon yoluyla verildiğinde emilimi kolaylaşır. Büyük moleküllü ilaçların emilim hızı küçük moleküllü ilaçlara göre daha yavaştır. İlacın pH'ı ile ortamın pH uyumu arttıkça ilacın emilimi artar.
- *İlacın Farmasötik şeklinin fiziksel özellikleri:* sıvı ilaçlar katı olanlara oran ile daha hızlı emilirler. Günümüzde bazı formülasyonlar farklı zamanlar salınımı sağlamak amacı ile birkaç çeşit hammadde içermektedir.
- *İlacın konsantrasyonu:* ilacın uygulandığı yerdeki konsantrasyon doğrultusunda emilim etkilenir.
- *İlacın kimyasal yapısı:* Kimyasal yapıları nedeniyle bazı enzimler tarafından parçalanabilen ilaçlar, bu enzimlerin bol bulunduğu bölgelerde parçalanarak emilmeye vakit bulamazlar.

2.4 İLAÇ SALIM SİSTEMLERİ

Farmakoterapide, hastalığın tedavisinde kimyasal veya biyolojik kökenli ilaçlar kullanılmaktadır. Bu ilaçlar çok farklı yollardan vücudun çeşitli bölgelerine salınabilir. Hastaya biyoaktif bileşiklerin doğru, etkin ve güvenilir olarak uygulanmasını sağlamak için ilaç salım çalışmaları günümüzde çok önem taşımaktadır. [69] İlacın farmakokinetik profili, ilaç salım hızı, ilaç aktivitesinin süresi ve yeri ile yan etki profili gibi ilacın farmakolojik etkilerinin kontrolünde hayati bir rol oynar. Optimal bir ilaç salım sistemi, aktif ilacın doğru zamanda, uygun konsantrasyonda, dozlama aralığını uzatma, yan ve zararlı etkilerden arındırma ve ilacı hedef bölgeye göndermede etkili olmasını sağlamalı ve çözünmüş maddenin salımını zamanın fonksiyonu olarak kontrol edebilmelidir. İlaç alanındaki çalışmaların amacı, insanlık tarihinde önemli yer işgal eden hastalıkların tedavisinde, yeni bir molekül geliştirmek olmuştur. Araştırmaların uzun zaman alıyor olması, ekonomik açıdan araştırmacılara yük olması ve istenilen hedefe ulaşamamak araştırmalarda yavaşlamaya neden olmuştur.

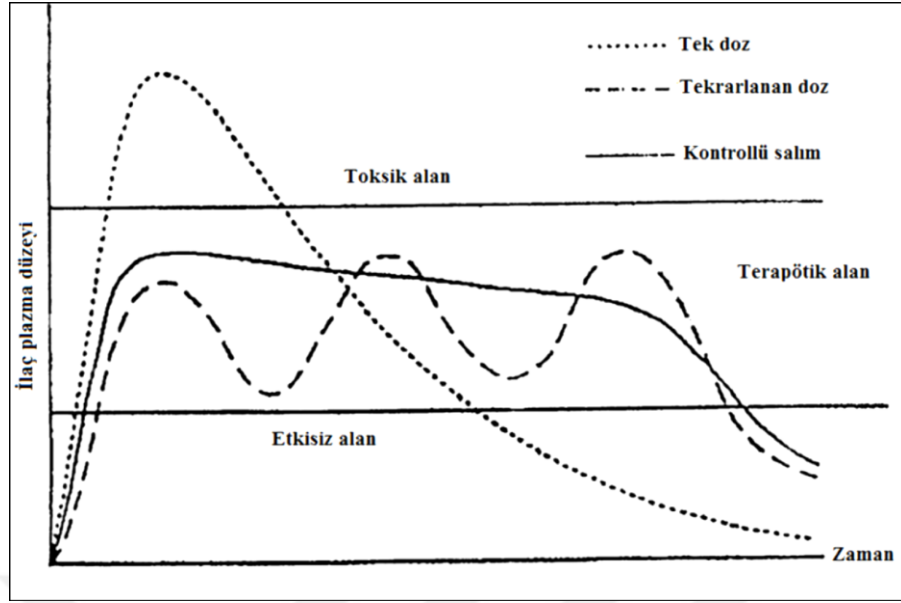
Hidrojel bazlı ilaç ürünlerinin hazırlanması lineer polimerlerin çapraz bağlanmasını, monomerlerin polimerizasyonunu veya çapraz bağlanmalarını içerir. Çapraz bağ oranı düşük hidrojellerin mekanik özelliklerinin güçlendirilmesi ile çeşitli uygulamalarda kullanılabilir. Aktif moleküllerin difüzyonu kontrol edilebilir olduğundan ilaç salımı için uygun olması en önemli nedenlerdendir. Hidrojelin içine enzim enjekte edildiğinde enzimatik reaksiyon ürünleri jelin faz geçişini tetikleyebilir. Kimyasal uyarı, ortamdaki pH değişimine ve jelin tepki olarak şişmesine veya büzülmesine neden olabilir. [70]

İlaç salım çalışmasında hidrojele ilaç yüklenmesi iki şekilde yapılabilir. İlki, hidrojelin polimerizasyonunda, monomeri, çapraz bağlayıcı, başlatıcı ve etken madde ile karıştırılarak yapılabilir. İkincisi ise varolan hidrojel uygun ilaç çözeltisinde denge noktasına kadar şiştirilir ve kurumaya bırakılarak yapılabilir. İlk yöntemde polimerizasyon koşulları, ilaç özelliklerini etkileyebilir.

Geleneksel yöntemlerden farklı olan salım sistemlerini, geciktirilmiş ve uzatılmış salım sistemleri olmak üzere iki başlık altında toplayabiliriz. Kontrollü ve sürekli salım sistemleri ise uzatılmış salım sistemlerinin kollarıdır. [71]

- ***Tekrarlanan doz içeren sistemler:*** İçerisinde iki veya üç dozu varolan etken madde belirli zaman aralıkları ile salınırlar. [72]
- ***Geciktirilmiş salım sistemleri:*** Etken maddenin sistem içerisinden salımı belirli bir bölgede olur. [73]
- ***Sürekli salım sistemleri:*** Sistem bulunduğu ortam şartlarından etkilendiği için mekanizmanın kontrol edilmesi zordur. [74]
- ***Kontrollü salım sistemleri:*** Etken maddenin istenen doku ya da organa taşıyan sistemdir. [75]

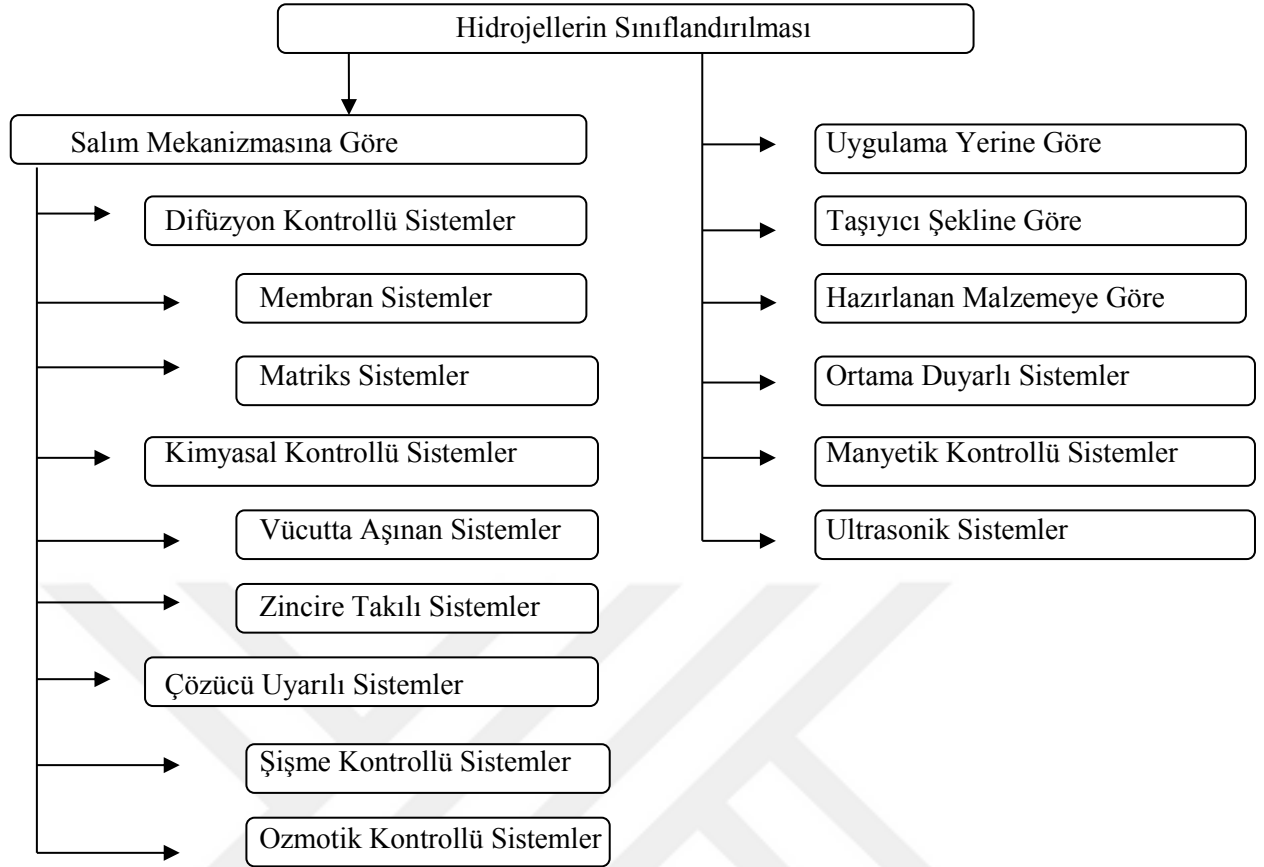
Geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri Şekil 2 – 5’de gösterilmektedir. [76]



Şekil 2-5: Geleneksel ve kontrollü salım sistemlerinin salım profilleri.

2.4.1 Kontrollü salım sistemlerin sınıflandırılması

Çeşitli ilaçların polimerik taşıyıcılar ile birlikte kullanılması ilk kez 50'lerde tarım ilaçları ile başlamıştır. Teknolojinin ilerlemesi ile birlikte 60'lı yıllarda tıp alanında gelişmeler yaşanmıştır. Denenen ilk çalışmalar diyaliz alanında olmuştur. 70'lerde ise molekül ağırlığı 600'den büyük olan ilaçların katı polimerlerden sürekli ve kontrollü olarak salınımını sağlayacak sistemler geliştirilmiştir. Son yıllarda ise ilaçların çok uzun süreler boyunca sürekli ve kontrollü olarak ilaç salınımı üzerinde çalışılmaktadır. İlaç salınımında hız kısıtlayıcı basamak ilacın polimerden difüzyonu olduğu için hastalar arasında ki farklılıklar azalmıştır. Geleneksel ilaç salım sistemleri, etken maddenin aniden salındığından, doz uygulandıktan sonra kan serum derişimde değişiklikler meydana getirmektedir. Yaşanan bu durum, düzenli doz alımı ile giderilmeye çalışılmıştır. Kontrollü ilaç salım amaçları; etken madde stabilite uygunluğu, optimum tedavi, yan etkiler ve ilaç atığının ortadan kaldırılması, yarılanma süresi çok az olan biyoaktif bileşiklerin korunumu, aktif bileşiklerin sabit konsantrasyonu ve dozlama oranının azalması olarak belirlenebilir. [77] Kontrollü salım sistemlerine ilişkin sınıflandırma Şekil 2 – 6'da gösterilmektedir.



Şekil 2-6: Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması.

2.4.1.1 Difüzyon kontrollü sistemler

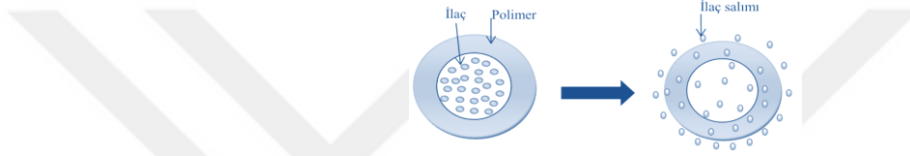
Difüzyon yüksek konsantrasyonlu bölgeden, düşük konsantrasyonlu bölgeye atom veya partikül taşınımına denir. Difüzyon kontrollü sistemler, ilaç salımında en çok kullanılan mekanizmadır. Küçük molekül ağırlıklı etken maddeler için tasarlanmıştır. Hidrojel içerisine eklenen etken madde, yüzeye ulaşarak çevrede bulunan sıvıya geçiş yapar. Difüzyon kontrollü salım sisteminin modellenmesinde Fick'in difüzyon yasası sabit veya değişken katsayıları kullanılır. Membran ve matriks olmak üzere iki alt başlıkta incelenebilir. Membran sistemlere göre matris sistemlerin fabrikasyonu daha kolay ve ucuzdur. [78]

- **Membran sistemler;** Şekil 2 – 7’de de belirtildiği gibi membran sistemlerde etken madde polimer membran içerisinde bulunmaktadır. Membran sistemler film, kapsül ve mikrokapsül gibi çeşitli şekillerde hazırlanabilir. Membran içerisinde sabit konsantrasyonda etken madde bulunduğundan sistem olarak sıfırıncı dereceden salım kinetiğine yani sabit salım hızına sahip olmaları farmasötik açıdan çok kullanılmalarına

neden olur. Salım sırasında etken madde membrana doğru hareket eder. Membrandan, ortam içerisine dağılan etken maddenin difüzyonunu membran kalınlığı ve geçirgenliği önemli ölçüde etkilemektedir. Denklem (2.7)'de belirtilen Fick'in birinci kanunu tek boyutta membran içerisinden ilaç salımını açıklamada yardımcı olmaktadır. [79]

$$J_A = -D \frac{dC_A}{dx} \quad (2.7)$$

Burada, J_A : ilacın akışını, D : ilaç difüzyon katsayısını, C_A : ilacın konsantrasyonu, x : Difüzyonun etkili olduğu alana olan uzaklık olarak tanımlanır.



Şekil 2-7: Membran sistem şematik gösterilişi.

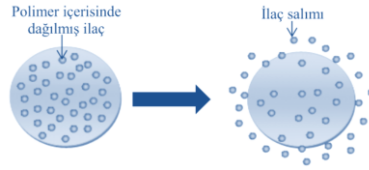
- **Matriks sistemler;** Bu tür sistemlerde polimer içerisinde etken madde homojen olarak dağılmış durumdadır. Membran sistemin benzer durumu Şekil 2 – 8'de gösterilmektedir. Yüzeye yakın mesafeden salım başlayarak orta noktaya kadar etken madde difüze olur. Difüzyon hızı sabit olduğundan, en derin noktadaki salım gerçekleşene kadar salım hızı düşer. [80] Etken maddenin polimer yapıdaki dağılımı nedeni ile sıfıncı dereceden salım kinetiğine ulaşamayıp kararsız halde olan ilaç difüzyonu Fick'in ikinci difüzyon kanunu kullanılarak ifade edilir. [81] Denklem (2.8)'de yer alan eşitlikler sadece ince ve düzlemsel geometriye sahip olan sistemler ve konsantrasyondan bağımsız olan difüzyon katsayıları için geçerlidir. [82]

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = - \frac{\partial J_A}{\partial x} \quad \rightarrow \quad \frac{dC_A}{dt} = D \frac{d^2 C_A}{dx^2} \quad (2.8)$$

Difüzyon konsantrasyona bağlı olduğunda denklem (2.9) geçerli olur.

$$\frac{\partial C_A}{\partial t} = \frac{\partial}{\partial x} \left(D(C_A) \frac{\partial C_A}{\partial x} \right) \quad (2.9)$$

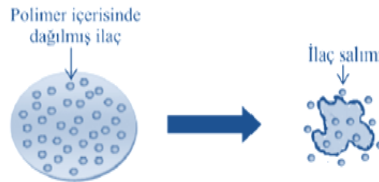
$D(C_A)$: Konsantrasyona bağılı difüzyon katsayısı olup, t salım zamanıdır. Difüzyon katsayısı konsantrasyona ve hidrojinin yapısal özelliklerinden etkilenir.



Şekil 2-8: Membran sistem şematik gösterilişi.

2.4.1.2 Kimyasal Kontrollü Sistemler

- **Vücutta parçalanen sistemler:** Hidrofilik özellikte olan polimerler matris ya da membran sistem şeklinde vücuda verildiğinde biyolojik olarak parçalanmaktadır. Matris sistemlerde ilaç salımı gerçekleştirdikten sonra vücutta kalıntı bulunmaz iken membran sistemlerde ilaç salımı tamamlandığında kalan sistem parçalarının alınması gereklidir. Moleküler düzeyde polimer aşınmasını açıklayan üç mekanizma bulunur. İlki, çapraz bağların hidrolizi; ikincisi, polimer yan gruplarının hidrolizi veya iyonizasyonu; üçüncüsü ise suda çözünmeyen polimer zincirinin hidrolizidir. Bu sistemlerin incelenmesi oldukça zordur. [83] Şekil 2 – 9’da vücutta aşınan sistemlerden ilaç salımı görülmektedir. [84]



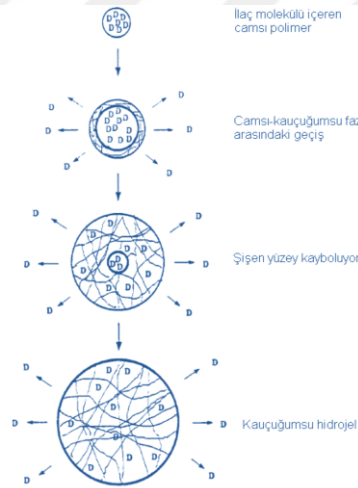
Şekil 2-9: Vücutta parçalanen sistemlerin şematik gösterilişi.

- **Zincire Takılı sistemler:** Hidrojel içerisine içeriği %80’den fazlası etken madde polimer zincirine hidrolitik ya da enzimatik olarak bağlanmıştır. Etken maddenin salımı bağın bozulma oranı ile kontrol edilir. Tedavi etkinliğini artırmak, belirli alanı hedeflemek ve kısa süreli uygulamalarda tercih edilir. Geleneksel yöntemlerde hidrojel yapının %70 – 90’ının polimer olduğunu ayrıca belirtmek gerekir. [85]

2.4.1.3 Çözücü Uyarılı sistemler

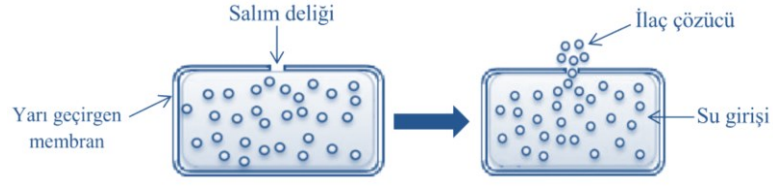
Şişme Kontrollü Sistemler: Etken madde, çözünme ortamında dağılmaya başlayıp çözücünün polimer içerisine geçiş başladığında polimer şişer ve merkeze doğru

ilerleyen difüzyon makromoleküler gevşeme sonucu ilaç çözünme ortamına dağılır. Çözücünün buharlaştırılması ile camsı polimerik matris elde edilir. Şişme meydana gelirken ilk camsı bölge ile kauçuğumsu bölgeyi birbirinden ayıran şişme ara yüzeyi olarak adlandırılan ve camsı bölgeye doğru hareket eden bölge meydana gelir. İkincisi ise kauçuğumsu polimeri çözünme ortamından ayıran sınır olarak bilinir ve dışarı doğru hareket eder. Camsı ve kauçuğumsu ağların karakteristik şişme özelliklerine sahiptir. Polimer içerisinde çapraz bağ oranı arttıkça çözünmenin engellendiği görülür. Bu sistemlerde hidroksipropil metil selüloz başta olmak üzere hidroksipropil selüloz gibi selüloz türevleri toksik olmamaları nedeni ile çok tercih edilmektedir. PVA gibi üstün şişme özelliği nedeniyle çok fazla tercih edilen bir diğer hidrojeldir. Salım ortamının polimer içindeki konsantrasyonu ile salım hızı kontrol edilir. [86,87] Şekil 2 – 10’da şişme kontrollü sistemlerin şematik gösterilmiştir. [88]



Şekil 2-10: Şişme Kontrollü Sistemlerin Şematik Gösterilişi

- **Osmotik Kontrollü Sistemler:** Etken madde yarı geçirgen bir membran içindedir. Salım için osmotik basınçtan yardım alınmaktadır. Şekil 2 – 11’de gösterildiği üzere membranın yapısında bulunan gözeneklerden çözücü girmesi ile etken madde çözünür. Çözünme hızı, etken madde çözünürlüğüne, osmotik basınca, membran özellikleri tarafından belirlenmektedir. Salım kontrol altına alınamayacağından kinetiği sıfırıncı derecedendir. [89]



Şekil 2-11: Osmotik Kontrollü Sistemler Şematik Gösterilişi.

2.4.1.4 Diğer Sistemler

- **Manyetik kontrollü sistemler:** Etken madde ve manyetik taneler polimer içerisinde dağıtılmıştır. Sistemin dışardan kontrol edilmesine ve hızın ayarlanmasına olanak tanır. [90]
- **Ultrasonik sistemler:** Manyetik sistemlerde kullanılan polimerler kullanılır. Etken madde salımı ultra ses dalga yardımı ile olur. Kontrollü insülin salımında bu yöntem kullanılır. [91]
- **Ortama duyarlı sistemler:** Salımın yapılacağı ortamın pH ve sıcaklık değişimlerine göre yönetilen sistemlerdir. Hidrojeldaki şişme ve büzülme ile salım kontrol edilir. [92, 93]
- **Uygulama yerine göre sistemler:** Vücuttaki farklı uygulama yerine göre sınıflandırılmaktadır. Oküler, nazal, oral, bukal, transdermal, implant, jinekolojik ve rektal olarak belirtilebilir. [94, 95]
- **Taşıyıcı şekline göre sistemler:** Etken maddenin içerisine yerleştirip kontrollü salımın sağlanması amacı ile geliştirilmiştir. [96]
- **Hazırlanan malzemeye göre sistemler:** Hidrojelin hazırlandığı polimer cinsine göre farklılık gösterir. Uygun polimer kendi özelliklerine uygun etken madde ile birlikte formüle edilmesi amacı ile geliştirilmiştir.

2.4.2 İlaç Salım Sisteminde Difüzyon

İlaç salımı ve hidrojelin göstermiş olduğu şişme ya da büzülme etkisi difüzyon konusu olduğu için Fick difüzyon yasaları ile ele alınır. Şişme davranışı difüzyon kontrollü şişme ve gevşeme kontrollü şişme olarak sınıflandırılır. Çapraz bağlı, ağ yapılı polimerler uygun çözücülü ortama konulduğunda, polimer içerisindeki etken madde dağılarak, çözünür. Çözücü ile etkileşime geçtiğinde polimer şişmeye başlayarak difüzyon başlar. Belirli süre sonunda çözücünün jele etki ettiği hız ile jelden salım hızı eşit olduğunda, en büyük şişme değerine yani denge durumuna ulaşılır. [97]

Polimerlerin şişme davranışı gösteren polimerlerin karakterizasyonunda şişme kinetiğinin incelenmesi ve şişme eğrilerinin oluşturulması önemlidir. Şişme eğrileri, uygun çözücü yardımı ile polimer kütlesi ya da hacminde meydana gelen değişikliğin zaman bağılı olarak izlenmesi sonucunda oluşturulur. Elde edilen şişme eğrileri, şişme kinetiğinin ve difüzyon türünün belirlenmesi açısından önemlidir. [98] Polimerde meydana gelen değişiklik denklem (2.10) ile elde edilir.

$$Q_w = \frac{W_w - W_i}{W_w} \times 100 \quad (2.10)$$

Formülasyonda belirtilen W_i ; Kuru polimer kütlesini, W_w ; t süre sonundaki polimer kütlesini ve Q_w ise t süre sonunda polimerde meydana gelen kütle değişiminin yüzdesidir. Belirli bir t zamanındaki polimer içerisindeki sıvı içeriği ise denklem (2.11) yardımı ile hesaplanır.

$$\text{Şişmiş Polimer İçeriği} = \frac{W_w - W_i}{W_w} \quad (2.11)$$

Şişme denkleminde farklı olarak yukarıdaki formülasyonda bulunan W_d değeri şişmiş polimer kütlesini belirtmektedir. Şişme kinetiği eğrisi ikinci dereceden varsayıldığında denklem (2.12) eşitlik elde edilir. [99]

$$\frac{dS}{dt} = k_s (S_{mak} - S)^2 \quad (2.12)$$

Eşitlikte dS/dt ; şişme hızını, S_{mak} ; belirli bir t anındaki şişme değerini, S; t anındaki şişme değerini ve k_s ; şişme hız sabitini göstermektedir. Eşitliği, $t=0$ için $S=0$ ve $t=t_{den}$ için $S=S_{mak}$ sınır koşullarında matematiksel düzenlenmesi sonucu denklem (2.13) elde edilir.

$$\frac{t}{S} = A + Bt \quad (2.13)$$

Polimer ve kopolimer yapıda şişme kinetiği ve difüzyon türünü açıklamak için Fick yasalarından yararlanılır. [100]

$$F = \frac{M_t}{M_\infty} = k \times t^n \quad \rightarrow \quad \ln(F) = \ln(k) + (n \ln(t)) \quad (2.14)$$

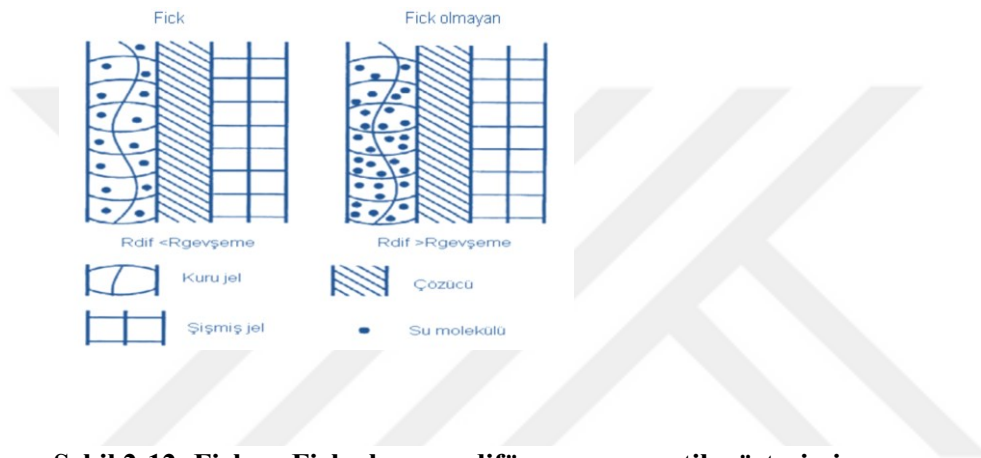
Polimerlerin şişme kinetiğini gösteren denklem (2.14); M_t , t anında hidrojinin içerdii çözücü kütlesi, M_∞ : Dengedeki jelin içerdii çözücü kütlesi, n : Çözücünün difüzyon türünü gösteren difüzyon katsayısı, k : Hidrojelin yapısal ve geometrik özelliklerine bağı olarak değışen bir sabit, F : Hidrojelin t anında içerdii çözücü miktarının dengede içerdii çözücü miktarına oranı olarak tanımlanmaktadır. Difüzyon türünün belirlenebilmesi için n değıerinin bilinmesi gerekmektedir. ‘ n ’ değıeri zaman $\ln(t)$ ile hidrojinin içerdii çözücü miktarına oranının $\ln(F)$ doğrusunun eğiminden bulunur. Bu değıer bulunur iken şişmenin dengeye ulaşmamış olması ve çözücü kütlesinin %60’ının jele girebilmesi gereklidir. [101] Difüzyon türü ve mekanizmasına bağı olarak aşağıdaki sınıflandırmalar yapılmaktadır. [102]

- **Fick tipi difüzyon (Durum I):** Şişme değıerine en kısa sürede ulaşılın, durulma hızının, difüzyon hızından büyük olduğı difüzyon türüdür. Polimerik yapıya giren veya çıkan miktar, zamanın karekökü ile orantılı artmaktadır. ($n = 0,5$)
- **Fick tipi olmayan difüzyon:** Şişme üzerinde difüzlenme ve durulmanın aynı anda etkin olduğı difüzyon türüdür. Küre ve silindirik şekillerde meydana gelir. ($0,5 < n < 1$) [103]
- **Durum II:** Difüzyon hızının, şişmenin durulma hızından daha büyük olduğı difüzyon türüdür. Salım hızı, zamandan bağımsızdır. Polimer yapının gevşeme özelliğı ile doğru orantılıdır. İstenilen difüzyon türüdür fakat her zaman bu değıeri elde etmek mümkün olmamaktadır. Daha çok ince film tabakalarda gözükür. ($n = 1$) [104]
- **Süper Durum II:** Osmotik basınç yardımı ile difüzyon hızında çok büyük artışlar olmaktadır. ($n > 1$)

Su ve etken maddenin hareketine bağı olarak mekanizma analizinin fick olmayan difüzyon ve durum II difüzyonuna ait n değıerleri ve difüzyon hızının düzlem üzerinde şematize edilmiş hali Tablo 2 – 3’de, şekil 2 – 12’de ise difüzyon türünün şematize edilmiş hali gösterilmektedir. [105]

Tablo 2-3: Fick difüzyonuna göre n değerlerinin gösterimi

n değerleri			Geçiş Mekanizması	dM_T / dt
İnce Film	Silindir	Küre		
0,5	0,45	0,43	Fick Difüzyonu	$t^{-0,5}$
$0,5 < n < 1,0$	$0,45 < n < 0,89$	$0,43 > n > 0,85$	Fick'e Uymayan (anormal) Difüzyon	t^{n-1}
1,0	0,89	0,85	Durum II	0.Derecede salım
$n > 1,0$	$n > 0,89$	$n > 0,85$	Süper Durum II	t^{n-1}



Şekil 2-12: Fick ve Fick olmayan difüzyonun şematik gösterimi

$\ln(t)$ ile $\ln(F)$ arasında çizilen doğrunun kesim noktası ise 'k' değerini verir. Silindirik geometrideki yapıların difüzyon katsayısını bulabilmek için II. Fick kanunu'nun eşitliği denklem 2.12'deki gibi düzenlenip, $F = k * t^n$ eşitliği ile karşılaştırıldığında n yerine 0,5 değeri yazılması ile D; difüzyon katsayısı $F - t^{0,5}$ grafiği yardımı ile bulunabilir. Denklem (2.15)'te a; jelin yarıçapıdır.

$$k = 4(D / \pi a^2)^{0,5} \quad (2.15)$$

2.4.3 İlaç Salımında Hidrojeller

Hidrojellerin kontrollü ilaç salımı için taşıyıcı olarak kullanıldığı sistemlerde, uyarıcı büyüklüğü ile orantılı şişme-büzüşme cevabı, salım sisteminden ilaç çıkış hızının ayarlanması amacıyla kullanılır. Aktif moleküllerin difüzyonu kontrol edilebildiğinden

ilaç salım sistemlerinde çok tercih edilmektedir. pH'a duyarlı olan hidrojelleri protein yapısında olan etken maddeleri sindirim sisteminde koruyabildiğinden oral olarak kullanılan ilaçlarda tercih edilmektedir. İnsülin salım sistemleri, glikoz algılama kabiliyeti ve otomatik kesme mekanizması gerektirdiğinden en zorlayıcı olan sistemlerdendir. Kontrollü salım sistemleri belirlenen zaman ve/veya yol ile vücutta spesifik tedavi ihtiyaçlarını karşılamaktadır. [106, 107]

2.4.4 Tablet İçine Solvent Absorpsiyon Mekanizmaları

Bir polimer saf bir solvent içine konulduğunda iki proses karşımıza çıkar. Bunlardan biri tek sıvı fazın oluşması durumunda çözünme prosesi, iki sıvı fazın oluşması durumunda da sorpsiyon prosesidir. Çözünme prosesi, camsı halde bulunan polimerin solvent içindeki hal değişimleri esnasında karşımıza çıkmaktadır. Bu proses esnasında konsantrasyon gradientinin artış yönüne göre 6 bölge tanımlanmıştır [108]. (i) saf solvent, (ii) sıvı tabakası, (iii) jel tabakası, (iv) şişmiş polimer tabakası, (v) sızma tabakası, (vi) saf polimer tabakası. Jel tabakasının oluşma hızı, kütle transferi üzerine, dolayısıyla ilacın salımı üzerine etki eden en önemli parametrelerden biridir. Bu tabakanın oluşumu, tablet gözenekliliğine, polimer miktarına ve hidrasyon hızına bağlı olup, şişme kontrollü salım sistemlerinde camsı-kauçuksu hal değişimi esnasında gerçekleşir [109]. Camsı polimer içindeki durgun haldeki ilaç, polimer içine su nüfuz ettikçe göreceli olarak hareket etmeye başlar. Bu durumda polimer de kauçuksu hale geçiş yapmaya başlar. Bu esnada polimerin camsı geçiş sıcaklığı da düşer. Kısa bir süre içinde de matris etrafında jel tabakası oluşur [108, 110]. Oluşan jel tabakası suyun içeri absorplanmasını, ilacın da dışarı salınmasını kontrollü olarak gerçekleştiren hidrofilik bir bariyer görevi görür [110]. Bu nedenle, jel tabakası içinde polimer konsantrasyon gradienti oluşur. Tabaka yüzeyinde polimer, kritik konsantrasyon değerine sahip olup bu konsantrasyon değerinin altında polimer zincirleri solventin oluşturduğu kesme gerilimine karşı koyamayıp matristen ayrılacaktır [109].

Şişmiş bir tablette oluşan tabakalara bağlı olarak 3 adet cepheden bahsedilir; (i) şişme cephesi ki camsı polimer ile jel tabakası arasındadır, (ii) erozyon cephesi ki jel ile onu çevreleyen solventi birbirinden ayırır, (iii) difüzyon cephesi ki bu tabaka da jel ile

özünmemiş ilaç moleküllerini birbirinden ayırır. Difüzyon cephesinin pozisyonu ilaç moleküllerinin çözünürlüğüne bağlı olacaktır. Daha çok çözünen ilaçlar için difüzyon tabaka kalınlığı daha ince, yani şişme cephesine daha yakın olacaktır. Buradan da anlaşıyor ki, daha çok çözünen ilacın jelden dışarı difüzyon yoluyla salınması, çözünürlüğü az olan ilaçların salımının da erozyon kontrollü olması beklenir [109].

Tabletin özünme prosesi boyunca bu cepheler hareket halinde bulunur. Tabletin şişmesi durumunda erozyon cephesi tableten dışarıya doğru hareket ederken, matrisin çözünmesi durumunda da içeri doğru hareket eder. Çözünebilir ilaçlar durumunda, difüzyon cephesi içeri doğru hareket eder, yani şişme cephesine yakındır. Çözünürlüğü az olan ilaçlarda ise, difüzyon cephesi dışı doğru hareket edebilir [110].

Su, polimer ve ilaç arasındaki etkileşimler ile kontrol edilen ilacın salımının taşınım kinetiği, jel tabakasındaki ilaç konsantrasyonunun gradientine bağlı olacaktır. Bu nedenle ilacın kütle akısı ilaç konsantrasyonuna ve jel tabakası kalınlığına bağlıdır [110]. İlaç konsantrasyonu ve jel tabakasının kalınlığı da hazırlanan matrisin kütle transfer özelliklerine göre değişecektir, şöyle ki; jel tabakasındaki ilaç konsantrasyonu matristeki ilaç miktarına ve çözünürlüğüne bağlıdır. Jel tabakası kalınlığı da solventin matris içine transferine, zincir ayrılmasına ve ilaç ile polimerin solvente olan kütle transferine bağlıdır.

Solventin matris içine transferi ile zincirlerin ayrılma hızlarına bağlı olarak karşımıza farklı dinamikler çıkmaktadır. Başlangıçta solventin matris içine girme hızı zincir ayrılma hızından daha yüksek olduğundan jel tabakası çabuk oluşacaktır. Solventin matris içine girme hızı yavaşladığında, solvent giriş hızı ile zincirlerin ayrılma hızı birbirine yakın olduğundan, jel tabakasının kalınlığında kayda değer bir değişim gözlenmeyecek buna karşın difüzyon tabakasının kalınlığı artacaktır. Bu nedenle jel tabakasına ait üç rejimden bahsedilebilir; (i) Solvent transferinin matris içine hızı yüksek olduğunda jel tabakasının kalınlığı da artar, (ii) zincir ayrılma hızı ile solvent giriş hızı birbirine yakın olduğunda tabaka kalınlığında değişim olmaz, (iii) bütün

polimer camsı halden kauçuksu hale geçiş yaptığında kalınlık azalır. Bu rejimler de bize gösteriyor ki başlangıçtaki Fickian karakterden Fickian olmayan karaktere sonunda da I. dereceden kinetiğe ulaşan bir dinamikler bütünü ile karşılaşırız. Yüksek molekül ağırlıklı şişebilen polimerler ile hazırlanan matrislerde bu üç dinamik bir arada görülebilmektedir [110].

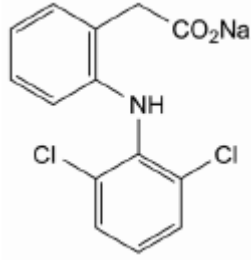
2.5 ÇALIŞMADA KULLANILAN KİMYASAL MADDELER

2.5.1 Diklofenak sodyum

Kimyasal ismi 2-[2-(2,6-diklorofenil) aminofenil] asetik asit-monosodyum tuzu olan diklofenak sodyum bir fenilasetik asit türevidir. Kokusuz, beyaz-bej rengine, higroskopik kristalize toz halindedir. Diklofenak sodyum, suda yavaş, metanolde kolayca çözündüğü görülürken, su-alkol karışımı ve kloroformda çözünmemektedir. Antipiretik, anti-inflamatuar, non steroidal ve analjezik etkilere sahip olduğundan, romatizmanın enflamatuvar ve dejeneratif türlerinin akut ve kronik tedavisinde, travma sonrasında, postoperatif ağrı, enfalamasyon ve şişlik tedavilerinde, jinekolojik ağrılı veya enflamatuvar durumların tedavisinde endikedir. Diklofenak sodyum, uyuşturucu özellikte değildir. Uyuşturucu özellikte olmayan, en güçlü analjezik olarak mevzuatlarda yer almaktadır. Diklofenak sodyumun tamamına yakın miktarı geri dönüşebilir şekilde kan içerisindeki albumine bağlanır. [111] Tablo 2 – 4’te diklofenak sodyum hammaddesinin özellikleri görülmektedir.

Tablo 2-4: Diklofenak Sodyum Özellikleri

CAS No	15307-79-6
Tanımı	Sodium [2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenyl]acetate
Molekül Formülü	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$
Molekül Ağırlığı (M_T)	318.1
Görünüş	Beyaz ya da biraz sarı, biraz higroskopik, kristalize toz

Molekülün Şematik Hali	
-------------------------------	--

Yasal mevzuatlara göre günde oral yolla alınması gereken diklofenak dozajı 100 mg, jel ile alınması gereken miktar 32 gramı geçmemesi önerilmiştir. Fakat bazı durumlarda istisna yapılacağı öngörülmüştür örneğin; ağırlı menstrüasyon tedavisinde ilk gün 20 mg diklofenak sodyumun tedavide kullanılabileceği belirtilmiştir. Diklofenak sodyumun gecikmeli ve uzun süreli salınımlı dizayn edilmiş tabletlerin vücuttaki reaksiyonu yavaş olduğundan akut ağrıların tedavisinde tercih edilmemektedir. Eklem ağrısı tedavisinde en çok kullanılan hammadde olarak ilaç sektöründe karşılaşılr fakat omurga, kalça ve omuz ve eklem tedavilerinde değerlendirmeye alınmamaktadır. İntramüsküler yol ile uygulanan diklofenak sodyum ampülü 20 dakikada kan içerisinde maksimum seviyeye ulaşmış olur. Bu sürenin değişiklik göstermesi tabi ki plazma konsantrasyonu ve verilen doz ile orantılıdır. [112, 113] Tablo 2 – 5’de diklofenak sodyum hammaddesi için gösterilen dozaj limitleri yetişkinler içindir.

Tablo 2-5: Diklofenak Sodyum Hammaddesi için ilaç formlarına göre özellikleri.

Uygulama Şekli	Endikasyonları	Hazırlama şekli	Dozaj Limiti	Yarılma zamanı
Oral	Osteoartrit	Gecikmeli salım tablet	Günde 100 -150 mg, 50 mg günde 2 ya da 3 defa, 75 mg günde defa.	2 saat
		Uzun süreli salım tablet	Günde 100 mg	5 saat 25 dakika
	Romatoid Artrit	Gecikmeli salım tablet	Günde 150 -200 mg, 50 mg günde 3 ya da 4 defa, 75 mg günde 2 defa.	2 saat

		Uzun süreli salım tablet	Günde 100 mg, Günde 2 kere 100 mg,	5 saat 25 dakika
	Ağrı Kesici	Kontrollü salım tablet	Günde 100 mg, 50 mg günde 3 defa.	1 – 2 saat
Transdermal	Ağrı kesici	Diklofenak epolamin %1,3	Günde 2 defa.	10 – 20 saat
Jel	Alt Ekstremit Osteoartrit	Diclofenac sodium 1% gel	Günde 4 defa, 4 gr masaj ile	10 – 14 saat
	Üst Ekstremit Osteoartrit		Günde 4 defa, 2 gr masaj ile	10 – 14 saat
Intramüsküler	Osteoartrit Romatoid Artrit Ağrı kesici	Ampul	Günde 3 – 4 defa 75 mg 3 mL ampul,	1,2 – 2 saat

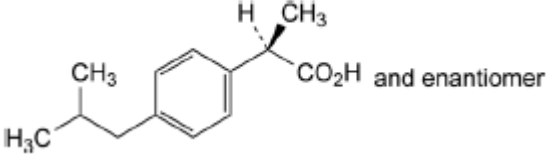
Diklofenak sodyum da her ilaçta olduğu gibi en düşük etkin dozaj ve en kısa uygulama süresi seçilerek hastanın tedavisinde kullanılmalıdır. Kardiyovasküler sistemde trombotik etkileri olduğundan geçmişinde kardiyovasküler hastalık bulunan kişilerde tedavi amaçlı diklofenak sodyum kullanılırken dozaj formuna çok dikkat edilmesi gerektiği mevzuatlarda belirtilmiştir. [114] Diklofenak sodyum ciddi glisemik toksisite artışı (midede ülser, gastrit vb.) sağladığından genel olarak sağlıklı kişilerde, sigara içenlerde, alkole bağımlı olanlarda ve daha önce mide hastalıklarından tedavisi olan kişilerde tedavi amaçlı önerilmeden önce sorgulanmalıdır. Tedavisinde diklofenak sodyum seçilen hastanın hipertansiyon, kalp yetmezliği ve ödem gibi hastalıkları var ise dikkat edilmelidir. Diklofenak sodyumun uzun süreli tedavisinde böbrek hasarının görüldüğü mevzuatlarda belirtilmiştir. Ayrıca içeriği diklofenak sodyum olan birden fazla ilaç birlikte kullanılmamalıdır. Diklofenak sodyum içeren jel kullanımında herhangi bir yan etki görülmemiştir. Jel kullanımında göz ile temasından kaçınılmalıdır. Temas olması halinde bol su ile yıkanmalıdır. Diklofenak sodyumun transdermal tedavisi hasarlı cilde uygulanmamalıdır.

Diklofenak sodyum tedavisinde en çok görülen yan etkiler ise uygulama şekline göre ayrılmaktadır. Diklofenak sodyum oral ya da intramüsküler yollar ile alındı ise, mide bulantısı, kansızlık, baş ağrısı, kusma, karın ağrısı, baş dönmesi; jel ile uygulandı ise uygulanan yerin reaksiyon göstermesi, transdermal şeklinde hastaya uygulandı ise bulantı gibi reaksiyonlar görülebilir. [115]

2.5.2 Ibuprofen

Non stereoidal antienflamatuar ilaç etken maddesi olarak kullanılan ibuprofenin kimyasal adı $(\pm)$ -2-(p-izobütilfenil) propiyonik asittir. Beyaz kristal toz yapısında olan ibuprofenin kendine has kokusu vardır ve tatsızdır. Suda çözünmemekte olup, kloroform, eter ve aseton gibi organik çözücülerde çözünmektedir. İbuprofen sinir sistemi ve anti migren ilaçları kategorisindedir. Vücuttaki iltihaplanma ve ağrıya sebep olan hormonları azaltarak çalışma prensibine sahip olan ibuprofen antipiretik analjezik, anti-inflamatuar, analjezik ve antipiretik etkilere sahip olduğundan romatoid artrit, osteoartrit, migren ve nevrit tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca analjezik ve antipiretik etkilere sahip ateş kesici özelliğe sahiptir. Altı ayını doldurmuş çocuklardan itibaren tedavi için önerilmektedir. [116, 117] Tablo 2 – 6’da ibuprofen hammaddesinin özellikleri görülmektedir. [118]

Tablo 2-6: İbuprofen Özellikleri.

CAS No	15687 – 27 – 1
Tanımı	(2RS)-2-[4-(2-Methylpropyl)phenyl]propanoic acid.
Molekül Formülü	$C_{13}H_{18}O_2$
Molekül Ağırlığı (M_T)	206.3
Görünüş	Beyaz yada hemen hemen beyazı, kristalize toz yada renksiz kristal
Molekülün Şematik Hali	

Yasal mevzuatlarda göre günde gereken ibuprofen dozajı yaşa ve uygulama şekline göre değişmektedir. Yetişkin bir kişinin oral yolla alması gereken ibuprofen miktarı 3200 mg iken 12 yaşına kadar olan çocuklarda 1200 mg'ı geçmemelidir. Yetişkinler için IV yoluyla alınması gereken en fazla doz 4200 mg olarak belirtilmiştir. İbuprofen süspansiyon yolu ile alınacak ise çok ise çalkalandıktan sonra kullanılmalıdır. İbuprofen proteine tamamen bağlanmaktadır. [119] Tablo 2 – 7’de ibuprofen hammaddesi için gösterilen dozaj limiti yetişkinler içindir.

Tablo 2-7: İbuprofen Hammaddesi için ilaç formlarına göre özellikleri.

Uygulama Şekli	Endikasyonları	Dozaj Limiti (günde)	Hazırlama şekli	Yarılma zamanı
Oral	Osteoartrit Romatoid Artrit	300 mg 4 saatte bir, 400 – 600 - 800 mg, 6 ya da 8 saatte bir.	Tablet Kapsül Draje Çiğneme tableti	1 - 2 saat
	Nezle	200 ile 400 mg,		
	Ağrı Kesici	4 ya da 6 saatte bir,		
Süspansiyon	Osteoartrit Romatoid Artrit Nezle	400 – 600 – 800 mg, 6 ya da 8 saatte bir.	Oral Süspansiyon	2 saat
Jel	Ağrı Kesici	2 gr, 8 ya da 12 saatte bir	%5 Jel	2 – 3,5 saat
Likit	Ağrı kesici Nezle	Çoğunlukla pediatrik kullanıldığından, Nezle – 5mg/kg, Ağrı kesici – 10 mg/kg, olarak hesaplanır.	Şurup	2 saat

Intramüsküler	Osteoartrit	400 mg,	Ampul	1,2 – 2 saat
	Romatoid Artrit	6 saatte bir,		
	Nezle	400 mg, 4 ya da 6 saatte bir, 100 ile 200 mg, 4 saatte bir.		2 saat
	Ağrı kesici	400 ile 800 mg, 6 saatte bir,		

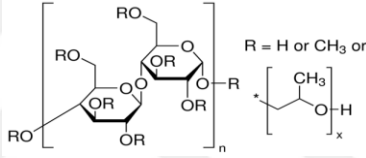
İbuprofene alerjisi olan kişilerin bu ilaçları kullanmaması gerekmektedir. Aksi halde ciddi yan etkiler ile karşılaşmaktadır. İbuprofen içerikli ilacın alınması halinde kişilerde, mide bulantısı, kusma, gaz sancısı, baş ağrısı, kulaklarda çınlama ve kaşıntı en çok görülen yan etkilerdendir. Astım hastası olan kişilerin, sigara ve üç bardaktan fazla alkol içen kişilerin, yüksek tansiyon, mide ülser ve gastriti olan kişilerin, hamile ve emzirme döneminde olan kişilerin ibuprofen içeren ilaçları kullanmamalıdır. Anti-inflamatuvar özellikte bir ilaç kullanıldığında, aspirin, antidepresan ilaçları kullanan, kanser tedavisi gören ve organ nakli yaşayan kişiler ibuprofene karşı reaksiyon gösterir. [120] Çocuklarda kas ve iskelet sistemi yaralanmalarında ibuprofenin, asetaminofen ve kodeinden daha güçlü bir ağrı kesici olduğu görülmüştür. [121] İbuprofenin vücut içerisine alınımından tablet formlarında 2 saat, çiğneme tableti ve oral süspansiyon formları 1 saat içerisinde plazmada en yüksek seviyeye ulaşır, 4 ile 6 saat süresinde plazmada bulunmaktadır [122]

2.5.3 Hidroksipropil Metilselüloz (HPMC)

Hidroksipropil metilselüloz saf pamuk selülozun, alkali koşullarda eterleşme reaksiyonu sonucu elde edilir. Kokusuz, tatsız, iyonik olmayan, beyaz toz şeklindedir. Toz tanecikleri ne kadar ince olur ise kalitesi o kadar fazladır. Hidroksipropil metilselüloz'un stabilizatör, su tutma, dağıtma, yapışma, kıvam artıma, film oluşturma, enzimlere karşı direnç, pH stabilize, ve tuz toleransı özelliğine sahiptir. Su ile temas halinde içerisinde

dağılır fakat çözünmez belirli süre sonunda suyun viskozitesinin arttığını ve jelleştiği görülmektedir. [123] Tablo 2 – 8’de HPMC’nin özellikleri verilmiştir. [124]

Tablo 2-8: Hidroksipropil metilselüloz (HPMC) Özellikleri.

CAS No	9004-65-3
Tanımı	Hydroxypropylmethylcellulose. Cellulose, 2-hydroxypropyl-methyl ether. Partly O – methylated and O – (2-hydroxypropylated) cellulose.
Molekül Formülü	-
Molekül Ağırlığı (M_T)	-
Görünüş	Beyaz yada hemen hemen beyazı, kristalize toz yada renksiz kristal
Molekülün Şematik Hali	

Hidroksipropil metilselüloz hammaddesine ait özellikler aşağıda verilmiştir. [125, 126]

- Hidroksipropil metilselüloz, alkol-su ve propil alkol-su gibi solventlerde çözünmektedir. Fakat dietil eter, aseton ve susuz alkolde çözünmez.
- Termal jelleşme özelliğine sahip olduğundan soğuk suda çözünüp, 60°C’den sıcak suda çözünmemektedir.
- Sulu çözeltisi yüzey etkinliği olan, kararlı özelliklere sahip ve homojen yapıdadır.
- Hidroksipropil metilselülozun çözünürlüğü viskozitesi ile ters orantılı olarak değişir.
- Hidroksipropil metil selülozun sulu çözeltisi pH değişikliklerinden etkilenmemektedir. Çözeltinin yüzey etkinliği bulunmakta ve kararlı özellik göstermektedir.
- HPMC, enzim direnci özelliğine sahiptir. Bu özellik sayesinde geleneksel sistemde şeker ya da nişastaya yapılan ilaç depolanmasını ortadan

kaldırmaktadır. Yine bu özelliği sayesinde boya ve gıda endüstrisinde küflenmeyi engelleme amacı ile kullanılmaktadır.

- Hidroksipropil metilselüloz, iyonik olmayan karışık bir selüloz eter olduğundan tuz ve iyonik bileşikler ile reaksiyona girmemektedir. Bu özelliği farmasötik alanda önemli rol almasına neden olmaktadır.
- HPMC, metabolik olarak etkisiz yapıdadır. Geleneksel olarak ilaç sektöründe kullanılan eksipiyenler gibi emilmez.
- HPMC'nin içeriğinde hidroksipropil içeriği ne kadar yüksek ise özgül ağırlığı o kadar artar ve su tutma özelliği artış gösterir. Su tutma özelliği ise sıcaklığın artması ile azalır. Bu özelliği sayesinde dış cephe kaplamalarında, çimento yapımında çok tercih edilen bir maddedir. [127]
- Hidroksipropil metilselüloz içerisinde metoksil içeriği azaldıkça jelleşme noktası yükselir. Su içerisindeki çözünürlüğü azaldığından yüzey etkinliği de azalır.
- HPMC, film oluşturma özelliği ile ilaç sektöründe kaplama maddesi olarak kullanılmaktadır. Saf HPMC ile elde edilen film, renksiz şeffaf ve güçlü olmaktadır fakat içerisine gliserin ilavesi ile esnekliği artırılabilir.
- Hidroksipropil metilselüloz çevre ve insan sağlığı açısından güvenlidir.

Hidroksipropil metilselüloz, yapı endüstrisinde, seramik, kaplama malzemesi olarak, mürekkep baskısında, plastik sanayiinde kalıplama ayırıcı olarak, pvc üretiminde, deri sektöründe, meyve ve sebze saklanmasında, tekstil endüstrisinde ve ilaç sektöründe maliyeti düşürdüğü, kirliliği azalttığı ve üretim güvenliğini artırdığından üretim proseslerinin yapıtaş olmuştur. Enerji ve çevre kirliliği sorunlarının çözümü için doğal selüloz ve selüloz türevlerinin uygulamalarına büyük ilgi duyulmaktadır. [128]

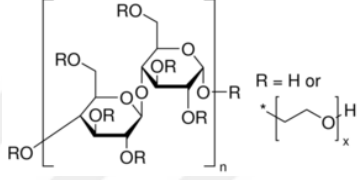
Farmasötik eksipiyen olarak kullanılan HPMC diğer yardımcı maddelerin sahip olmadığı avantajlara sahiptir. Bu avantajlar keşfedildiğinden beri son yıllarda kullanımı oldukça artmıştır. Araştırma ve geliştirme firmaları tarafından mühendislik alanını yakından ilgilendiren gelişmeler yaşanmaktadır.

Toksik olmama özelliği tüm selüloz eterlerin genel özelliği olduğu gibi HPMC'nin de temel özelliklerindendir. Bu nedenle tüm ülkelerin ve uluslararası yayınlanan yiyecek ilaç ve kozmetik mevzuatlarında kabul görmektedir. Doğal bir hidrofilik polimer olan HPMC ilaç sektöründe, tablet, toz, likit, emülsiyon, süspansiyon ve krem gibi çeşitli dozaj formlarında kıvam artırıcı, stabilizatör, bağlayıcı, ayırıcı, emülgatör, nem tutma ve sürekli salım amaçlı ajan olarak kullanılmaktadır. HPMC, sıvılarda bağlayıcı ve dağılma etkilerinin yanı sıra, film oluşturma özelliklerine de sahiptir. Küfe dayanıklı olma sebebi ile tablet sertliğini ve elastikliğini artırma amacı ile tıp sektöründe kullanılmaktadır. HPMC sayesinde her çeşit farmasötik formülasyon düzgün bir şekilde dağıtılabilir, kararlı emülsiyon yapabilir, kırılmadan sert hale getirilebilir ve tabaka olmadan sürekli salınabilir. Tabletlerde bağlayıcı, göz damlalarında kıvamlaştırıcı, merhem ve süspansiyonlarda koruyucu kolloid, emülsiyon ve süspansiyonlarda ise dengeleyici olarak kullanılır. İlaç endüstrisinde, matris kontrollü salınım ve sürekli salınım gibi oral ilaçlarda günümüzde çoğunlukla tercih edilen ekspiyandır. Tabletlerde kaplama maddesi olan HPMC, tabletlerin belirli bir ortamda parçalanmasına ve salınımına yardımcı olur. Örneğin; formülasyonunda dağıtıcı ajan olan HPMC kullanılan enterik kaplı bir ilaç, pH değeri oldukça düşük gastrik sıvıda orjinal halini koruyarak parçalanmaz. Bağırsak sıvısında yükselen pH değerinde kısa bir sürede dağılır ve salınır. [129, 130, 131]

2.5.4 Hidroksietil Selüloz (HEC)

Doğal polimer olan selüloz içerisindeki hidroksil grubu hidrojenlerinden bir kısmı veya tümünün, hidroksietil ile yer değiştirerek oluşturduğu üründür. Bu oluşan ürün non-iyonik özelliklere sahiptir. Tatsız, toksik olmayan, beyaz ya da açık sarı renkte lifli veya toz halde bulunabilir. Hidroksietil selüloz, selüloz alkalın veya etilen oksitten eterleşme reaksiyonu sonucu oluşur. Yoğunlaştırıcı, süspanse edici, çözücü, emülse edici, film oluşturan, su tutma ve koruyucu özelliklere sahiptir. Suda çözünebilir olması ve tuz toleransı tercih edilmesine sebep olan özelliklerdendir. [132] Tablo 2 – 9'da HEC'un özellikleri verilmiştir. [133]

Tablo 2-9: Hidroksietil selüloz (HEC) Özellikleri.

CAS No	9004-62-0
Tanımı	Partly O – (2-hydroxyethylated) cellulose.
Molekül Formülü	-
Molekül Ağırlığı (M_T)	-
Görünüş	Beyaz, sarımtırak beyaz yada grimsi beyaz toz yada granül
Molekülün Şematik Hali	

Hidroksietil Selüloz hammaddesine ait özellikler aşağıda verilmiştir. [134]

- Hidroksietil selüloz soğuk ve sıcak suda çözünebilir. Normal şartlar altında organik çözücüler yardımı ile çözünmemektedir ancak su ve organik karışımı bir çözücü olması halinde çözünme gösterebilir.
- 2 – 12 pH değer aralığı dışında viskozitesi azalır. Geniş pH aralığında viskozitesi sabit olduğundan, küf oluşumunu engeller.
- Hidroksietil selüloz, yumuşama sıcaklığı 135°C -140°C'dir.
- Hidroksietil selüloz iyonik olmadığından, elektrolit içeren çözücülerde kararlı hal gösterip, iyi bir kıvamlaştırıcı olarak rol almaktadır.
- Hidroksietil selüloz, Çözelti konsantrasyonu ve ısıtma oranına bağlı olarak termal jelasyon özelliğine sahiptir. Çözücü içerisinde belirli bir sıcaklığa kadar ısıtıldığında, çökme eğilimi gösterir. Ancak soğutulduktan sonra özgün haline geri döner.
- Oda sıcaklığında kararlı yapı gösteremeyen hidroksietil selüloz, nem, sıcaklık ve yüksek sıcaklıktanda etkilenmektedir.

- Metil selüloz ve hidroksipropil metil selüloz karşılaştırıldığında, hidroksietil selüloz en kötü dağılım yüzdesine sahiptir. En koruyucu kolloid özelliğine sahiptir.
- Enzime dirençli olan hidroksietil selüloz, diğer selüloz eterlerine göre ideal koyulaştırıcı etkilere sahiptir.
- Hidroksietil selüloz çözücüsüne karıştırma işlemi uygulanır ise viskozitesi azalır fakat işlem kesildiğinde özgün viskoz özelliğine geri döner.

Hidroksietil selüloz (HEC) yapı malzemeleri, boya sanayi, petrokimya, sentetik reçine, seramik sanayi, ilaç, gıda, tekstil, tarım, kozmetik, tütün, mürekkep, kaplama, inşaat, ilaç, gıda, tekstil, kağıt yapımı, polimerizasyon ve diğer alanlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. [135, 136, 137]

Hidroksietil selüloz yüksek konsantrasyonlarda, non-Newtonian davranış göstermektedir. Psödoplastik derecesi molekül zincirlerinin dağılımına bağlıdır. Moleküler zincir dağılımının düzgün olması sonucu tiksotropik özelliği az ve psödoplastik özelliği yüksek olur. Bu özellikler çözücünün viskozitesini etkilediğinden ilaç yapımında tercih edilmektedir. Çoğunlukla kıvam artırıcı, koruyucu, stabilizatör olarak, süspanse edici, film oluşturucu ve sürekli salım malzemesi olarak tablet, topikal ilaç, merhem, göz damlası, likit ilaç, kapsül ve krem yapımında kullanılırlar. Düşük maliyeti, kolay üretilbilir olması ve toksik özelliği olmadığından, kontrollü ve sürekli ilaç salım sistemlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Çalışma içerisinde kullanılacak olan İbuprofen ve diklofenak sodyum maddelerinin özelliklerine ilişkin karşılaştırma aşağıda verilmiştir. [138]

- İbuprofen ve diklofenak sodyum benzer mekanizmaya sahip olmasına rağmen kimyasal yapılarında farklılıklar mevcuttur. İbuprofen, propanoik aside bağlı benzen halkası içeren bir yapı türevidir. Diklofenak sodyum ise yapısında iki tane klor atomu ve benzen halkası barındıran diklorobenzen türevidir. Diklofenak sodyum içerisinde ki klor atomları, ibuprofene göre aktivitesinin daha etkili olmasına nedendir.

- İbuprofen ve diklofenak sodyum hammaddelerinin vücutta Emilimi yüksek fakat farklı seviyelerde gerçekleşmektedir. Vücuda alınan ibuprofen'in %80'i emilirken, diklofenak sodyum'un tamamı emilmektedir.
- İbuprofen ve diklofenak sodyumun karaciğerde metabolize olma yöntemleri farklılık göstermektedir. İbuprofen, karaciğerde ağırlıklı olarak CYP2C9 karaciğer enzimi olmak üzere CYP2C8, CYP2C19 ve CYP3A4 karaciğer enzimleri ile metabolize olurken buna alternatif olarak UDP glukuronil transferaz enzimleri ile de metabolize olur. Diklofenak sodyum ise karaciğerde CYP2C9, CYP3A4 karaciğer enzimleri vasıtasıyla metabolize olur iken buna alternatif olarak UDP glukuronil transferaz enzimleri ve Prostaglandin G / H sentaz 1 ile metabolize olur.
- İbuprofen ve diklofenak sodyum vücutta elimine olmaktadır fakat eliminasyon süreleri farklılık göstermektedir. İbuprofenin vücutta eliminasyon yarı ömrü 2 ile 4 saat olup, idrar ile tamamı dışarı atılmaktadır. Diklofenak sodyum ise 2 saatte vücutta elimine olup, alınan dozun dışarı atılması %65'i idrar ve %35'i safra ile atılır.
- Diklofenak sodyum kullanımı felç ve kalp krizini riskini artırırken ibuprofenin uzun süre kullanımı güvenilir olduğunu bilinmektedir.
- İbuprofen, diklofenak sodyumdan daha iyi antipiretik özelliği vardır.
- Diklofenak sodyum, ibuprofenden daha iyi analjezik özelliklere sahiptir. İbuprofen ise asetaminofenden sonra en güvenilir analjezik olarak bilinmektedir.

İbuprofen ve diklofenak sodyum hammaddeleri yan etki mekanizmalarında benzerdir. Mide rahatsızlığı ve kızarıklık gibi etkiler ikisinde de görülmektedir. Ayrıca her iki ilaçta FDA'nın gebelik listesinde C kategorisinde olup, dikkatle ve risk analizinden sonra kullanılması gerektiğini belirtmiştir. Gebeliğin 30 haftayı geçtiği durumlarda, fetus üzerinde olumsuz etki göstereceğinden D kategorisine göre sınıflandırılıp, kullanılması önerilmemektedir. [139]

İbuprofen ve diklofenak sodyum içeren ilaçlar birlikte kullanılmamalıdır. Kullanılması halinde yan etkileri ikiye katlanır. [140]

2.5.5 Hidroksietil selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz maddelerinin karşılaştırılması

Çalışma içerisinde kullanılacak olan Hidroksietil selüloz ve Hidroksipropil metilselüloz maddelerinin özelliklerine ilişkin karşılaştırma aşağıda verilmiştir. [141]

- HPMC, soğuk suda kolayca çözünmektedir. Sıcak sudaki jelleşme özelliği HEC'a göre çok yüksektir.
- HPMC viskozitesi molekül ağırlığı ile doğru orantılıdır. Sıcaklığın artması, viskoziteyi azalmaktadır fakat sıcaklığın HPMC üzerindeki etkisi HEC'a göre daha düşüktür.
- HPMC, asit, baz ve tuzlara karşı kararlıdır. Tuz çözeltisinin konsantrasyonu ile HPMC viskozitesi doğru orantılıdır.
- HPMC'nin su tutma özelliği HEC'a göre daha fazladır.
- HPMC, HEC'dan daha iyi enzim direncine sahiptir. Bu sebepten HEC'un enzimatik bozulma ihtimali daha fazladır.
- HPMC'nin kıvam arttırma özelliği HEC'a göre daha fazladır.
- Selüloz eter ürünlerinden hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz ve hidroksipropil metilselüloz eterlerinin karşılaştırıldığında hidroksietil selülozun yüksek hidrofilite ve erozyon özelliğine sahip olduğu görülür.

3 MALZEME VE YÖNTEM

3.1 KULLANILAN KİMYASAL MADDE, MALZEMELER VE ALETLER

3.1.1 Hammadde Spesifikasyonları

Tablo 3-1: Kullanılan Hammadde Özellikleri

	Diklofenak Sodyum	Ibuprofen	Hidroksipropil Metilselüloz	Hidroksietil Selüloz
Kimyasal formül	$C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$	$C_{13}H_{18}O_2$	-	-
Moleküler ağırlık (g/mol)	318,4	206,285	-	-
UV spektrumu (nm)	254	264	214	220
Suda çözünürlüğü	Suda çözünür.	Pratik olarak suda çözünmez. (Hemen hemen hiç çözünmez).	Pratik olarak sıcak suda çözünmez. Soğuk suda kolloidal bir çözelti vererek çözünür.	Sıcak ve Soğuk suda kolloidal bir çözelti vererek çözünür.
Fiziksel görünüm	Beyaz yada biraz sarı, biraz higroskopik, kristalize toz	Beyaz yada hemen hemen beyazı, kristalize toz yada renksiz kristal	Beyaz yada hemen hemen beyazı, kristalize toz yada renksiz kristal	Beyaz, sarımtırak beyaz yada grimsi beyaz toz yada granül

3.1.2 Malzemeler

3.1.2.1 Kimyasal Maddeler ve Malzemeler

- Diklofenak Sodyum (Sigma – Aldrich)
- Ibuprofen (Sigma – Aldrich)

- Hidroksimetil Propilselüloz (Sigma – Aldrich)
- Hidroksietil Selüloz (Sigma – Aldrich)
- Deiyonize su
- Etil alkol (Sigma – Aldrich)

3.1.2.2 Kullanılan Cihazlar

- Etüv
- Küçük Ölçekli Tablet Basım Makinesi
- Hassas Terazı (Santorius CP2202S)
- Deney yapılan cihaz karıştırıcılı
- T60 UV – Visible Spektrofotometre (PG Instruments)
- Vakum Etüvü- Nüve EV018
- Desikatör
- Sartorius hassas terazi
- Plastik tartım kabı
- Cam Beher
- Damlalık
- Puar
- Mikropipet
- Petri kutusu
- Numune şişesi
- Spatül

3.2 İLAÇ TABLETLERİN HAZIRLANMASI

Ibuprofen, Diklofenak Sodyum, Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz hammaddeleri fiziksel olarak toz yapıdadırlar. Tablet oluşturma yöntemi olarak kuru granülasyon yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde ilaç hammaddesi ve yardımcı maddeler herhangi bağlayıcı ilavesi ile birleşme sağlanmadan, herhangi bir eleme ve kurutma basamakları kullanılmamaktadır. Etken maddenin bağlayıcı maddeden etkilenmemesi, etken madde stabilitesini güvence altına alınması, içerik tekdüzeliği yüksek tabletler

elde edilmesi, değişkenliği düşük granüller elde edilmesi, zaman ve enerjiden tasarruf edilmesi amacı ile bu yöntem tercih edilmiştir.

Takip edilecek olan ana formülasyonlar Tablo 3 – 2, Tablo 3 – 3, Tablo 3 – 4 ve Tablo 3 – 5’te verilmiş olması ile birlikte, Ek – 1, Ek – 2, Ek – 3, Ek – 4, Ek – 5, Ek – 6, Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10’da gösterildiği üzere her bir tablet için belirlenen miktarda hammaddeler havana alınır. Ortalama 5 dakika boyunca beher içerisinde cam çubuk yardımı ile karışımın homojen olarak karışması sağlanır. Karıştırılan karışım tartım kabına aktarılır. Manuel tablet basım makinesi içerisine yerleştirilen tozlar 9 ton basınç altında 1 dakika boyunca bekletilir. Süre sonunda alınan tablet petri kabına geçirmeden önce tartımı alınır. Tabletın basım sonrasında çap ve kalınlık ölçümü yapılır. Tabletın belirlenen değerlere uygun olması halinde numara verilir. Her bir formülasyondan 20 adet tablet basılmıştır. Hata payını azaltmak için deneyler iki kez tekrarlanmıştır.

Tablo 3-2: Ibuprofen Hammaddesi İçeren Tabletlerin Teorik Formülasyonları

	Ibuprofen	Hidroksipropil metilselüloz	Hidroksietil selüloz	Toplam
A	100 mg	80 mg	20 mg	200 mg
B	100 mg	50 mg	50 mg	200 mg
C	100 mg	20 mg	80 mg	200 mg

A: $\pm$ 6.38 mg

B: $\pm$ 2.82 mg

C: $\pm$ 2.55 mg

Tablo 3-3: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İçeren Tabletlerin Formülasyonları

	Diklofenak Sodyum	Hidroksipropil metilselüloz	Hidroksietil selüloz	Toplam
D	100 mg	80 mg	20 mg	200 mg
E	100 mg	50 mg	50 mg	200 mg
F	100 mg	20 mg	80 mg	200 mg

D: ± 2.75 mg

E: ± 3.46 mg

F: ± 3.01 mg

Tablo 3-4: Hidroksipropil Metilselüloz ve Hidroksietil Selüloz Hammaddesi İçeren Tabletlerin Formülasyonları

	Hidroksipropil metilselüloz	Hidroksietil selüloz	Toplam
G	200 mg	-	200 mg
H	160 mg	40 mg	200 mg
I	100 mg	100 mg	200 mg
K	40 mg	160 mg	200 mg

G: ± 2.39 mg

H: ± 6.24 mg

I: ± 5.00 mg

K: ± 5.80 mg

Tablo 3-5: Farklı pH ölçümü için basılan tablet formülasyonları

	pH	Diklofenak Sodyum	Hidroksipropil metilselüloz	Toplam
L	7.4	100 mg	100 mg	200 mg
M	2.0	100 mg	100 mg	200 mg

L: ± 4.21 mg

M: ± 9.82 mg

3.3 SELÜLOZLARIN JELLEŞME YÜZDELERİNİN GRAVİMETRİK OLARAK TAYİNİ

Bölüm 3.2’de hazırlanıp basılan tabletlerin gravimetrik olarak tayini yapılmadan önce son tartımları alınır. Hazırlanan tabletlerin kumpas yardımı ile iki farklı yerden çapı ve kalınlığı ölçülür. Ölçümlerin yapıldığı tablo Ek – 13’te verilmiştir. Araştırma pH = 7,4 ve 37°C’de 150 mL destile su içerisine eklenerek belirli zaman aralıklarında ölçümleri alındı.

Bu bölümde tabletlerin zaman, farklı hammadde ve pH değişimlerine karşı şişme ve erozyon davranışlarının incelenmesine değinildi. Tüm deneyler iki kez tekrarlanmıştır.

3.4 TABLETLERİN ZAMANA BAĞLI DİNAMİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bu bölümde hazırlanan ilaç tabletlerinin zaman, farklı hammadde ve pH değişimlerine karşı şişme, infiltrasyon ve erozyon davranışları incelendi. Bu inceleme sırasında hata payını azaltmak için tüm deneyler iki kez tekrarlandı.

3.4.1 Selüloz Türevleri ile Basılan Tabletlerin Zaman İle Değişiminin İncelenmesi

Selüloz türevleri ile basılan tabletlerin zamana bağlı değişimi ölçebilmek için araştırma sırasında belirli zaman aralıklarında ölçümleme işlemi uygulandı. Basılan tabletlerin zamanla değişimi 37°C’de 150 mL saf suda 6 saat (360 dakika) boyunca düzgün salımlı hareket halinde, belirli zaman aralıklarında alınan örneklemeler ile incelendi. Her bir formülasyon için basılan 20 adet tabletin ölçümleme süresi sonunda ilk alınan tartıma “Islak Tartım” (W_w), Etüvde kurutulup sabit tartıma getirilen şekilsiz disk biçimindeki kuru tabletlerin ilk tartımına ise “Kuru Tartım” (W_d) denir. Basılan tabletlerin elde kalan miktarın ölçümünü yapabilmek ve tamamen batmalarını sağlamak için kapalı fakat sıvı temasını engellemeyen süzgeçler içerisinde etkileşime bırakıldı. Zamana bağlı değişimin incelenmesi için ise 10 dakika ara ile 7 örnek, 15 dakika ara ile 7 örnek ve 30 dakika ara ile 6 örnek alınarak tabletlerin şişmesi, infiltrasyon ve erozyon davranışları

hesaplandı. Basılan tabletlerin salım davranışlarının incelenmesi için örneklemeler iki kez tekrarlanmıştır.

Islak tartım değerleri arttıkça sıvının matris içine infiltrasyonu da artacaktır. Bunu takiben şişme ve erozyon prosesleri gerçekleşecektir. İnfiltrasyon esnasında matristeki görünür sıvı içeriğinin geriye kalan matris miktarına oranı (Q_w) ile zaman arasındaki ilişkiden matrislere ait profiller çıkarılabilir. Q_w değeri denklem (3.1)'den hesaplanır;

$$Q_w = \frac{W_w - W_d}{W_w} \times 100 \quad (3.1)$$

Elde edilen Q_w değerinden selüloz türevleri ile basılan tabletlerin İnfiltrasyon hızı denklem (3.2)'de belirtildiği şekilde tanımlanmıştır.

$$Q_w = k_1 t^{1/2} \quad (3.2)$$

Burada k_1 , tabletin içinde bulunduğu sıvının tablet içerisine infiltrasyon hızını tanımlayan infiltrasyon hız sabitidir.

Erozyon hızı ise Hixson-Crowell küpkök kinetik modeli ile denklem (3.3)'deki gibi tanımlanır;

$$\left(\frac{W_d}{W_i}\right)^{1/3} = 1 - k_2 t \quad (3.3)$$

k_2 , tabletin erozyon hız sabitidir.

3.4.2 Selüloz Türevleri ve Farklı Hammadde İle Basılan Tabletlerin Değişiminin İncelenmesi

Selüloz türevleri ile basılan tabletlerin farklı hammaddeye bağlı değişimini ölçebilmek için araştırma sırasında belirli zaman aralıklarında ölçümlenme işlemi uygulandı. Bu ölçümler zamana bağlı değişimin incelenmesi için ise 10 dakika ara ile 7 örnek, 15

dakika ara ile 7 örnek ve 30 dakika ara ile 6 örnek alınarak matrisin şişmesi, infiltrasyon ve erozyon profillerine ait kinetik parametreler hesaplandı. Basılan tabletler 6 saat (360 dakika) boyunca 37°C’de 150 mL saf suda düzgün salımlı hareket halinde, belirli zaman aralıklarında alınan örneklemeler ile incelendi. Basılan tabletlerin salım davranışlarının incelenmesi için örneklemeler iki kez tekrarlanmıştır. Tabletlerin farklı hammaddeye bağlı gravimetrik salım davranışları denklem (3.1), denklem (3.2) ve denklem (3.3) kullanılarak hesaplandı.

3.4.3 Farklı Oranda Selüloz Türevleri ve Farklı Hammaddeler ile Basılan Tabletlerin Değişiminin İncelenmesi

Farklı oranda selüloz türevleri ve farklı hammadde ile basılan tabletlerin değişimini ölçebilmek için araştırma sırasında belirli zaman aralıklarında ölçümleme işlemi uygulandı. Bir önceki deneylerde yapıldığı gibi, kapalı fakat sıvı temasını engellemeyen süzgeçlerde bulunan 20 adet tabletin her biri, içinde 150 ml destile su bulunan beherlere konuldu ve 37°C’deki inkübatörde 6 saat (360 dakika) boyunca, belirli zaman aralıklarında gravimetrik olarak örneklemeler almak için bekletildi. Basılan tabletlerin zamanla değişimi 37°C’de 150 mL saf suda 6 saat (360 dakika) boyunca düzgün salımlı hareket halinde, belirli zaman aralıklarında alınan örneklemeler ile incelendi. Bu deney setinde de, 10 dakika ara ile 7 örnek, 15 dakika ara ile 7 örnek ve 30 dakika ara ile 6 örnekler alınarak tabletlerin şişmesi, infiltrasyon ve erozyon kinetikleri hesaplandı. Deneyler iki kez tekrarlanmıştır. Tabletlerin farklı hammaddeye bağlı salım davranışları denklem (3.1), denklem (3.2) ve denklem (3.3) kullanılarak hesaplandı.

3.4.4 Selüloz Türevi Ve Hammadde İle Basılan Tabletlerin Şişme Değerlerinin Farklı pH İle Değişiminin İncelenmesi

Selüloz türevi ve hammadde ile basılan tabletlerin pH etkenine bağlı olarak değişimini ölçebilmek adına araştırma sırasında 10 dakika ara ile 7 örnek, 15 dakika ara ile 7 örnek ve 30 dakika ara ile 6 örnek ile ölçümleme işlemi uygulandı. Basılan tabletlerin zamanla değişimi diğer deneylerde olduğu gibi basılan 20 adet tabletin her biri içinde

150 ml destile su bulunan beherlere konularak, 6 saat (360 dakika) boyunca düzgün salımlı hareket halinde, belirli zaman aralıklarında gravimeteik örneklemeler almak için bekletildi.

Basılan tabletlerin salım davranışlarının incelenmesi için örneklemeler iki kez tekrarlanmıştır. Tabletlerin farklı hammaddeye bağlı salım davranışları denklem (3.1), denklem (3.2) ve denklem (3.3) kullanılarak hesaplandı.

İnsanlar için pH seviyesi serumda 7.4 (7.35-7.45) alkali seviyesinde olmalıdır. [142] İnsan vücudunda pH düzeyi bölgeden bölgeye ve organdan organa göre büyük farklılık göstermektedir. Mide içerisinde sindirim ve fırsatçı mikroorganizmalardan korunmak için pH seviyesi 1.35-3.50 arasında tutulmaktadır. [143] Bu bilgiler doğrultusunda selüloz türevi ve hammadde ile basılan tabletlerin şişme değerlerinin farklı pH ile değişiminin incelenmesine pH = 7.4 ve pH=2.0 ortamında yapılmasına karar verilmiştir.

3.5 SELÜLOZ TÜREVİ İLE BASILAN TABLETLERİN EROZYON DAVRANIŞLARININ TAYİNİ

Selüloz türevleri ile basılan tabletlerin erozyon deneyleri 37°C’de 150 mL saf suda 6 saat (360 dakika) boyunca takip edildi. Basılan tabletlerin erozyon davranışları 37°C’de 150 mL saf suda 6 saat (360 dakika) boyunca düzgün salımlı hareket halinde, belirli zaman aralıklarında alınan örneklemeler ile incelendi. Örnekler deneye başlanmadan önce basılan tabletlerin tartımı alınır. Bu tartım w_i , tabletin ilk ağırlığı olarak adlandırılır. Tabletlerin ilk tartımları alındıktan sonra 150 mL’lik saf suya yerleştirilerek, 37 °C’de düzgün salınım hareketi gösteren ekipman içerisine yerleştirildi. Tabletlerin belirli zaman aralıklarında alınan örnekler etüvde kurutulup sabit tartıma getirildi. Şekilsiz disk biçimindeki kuru tabletlerin (W_d) tartımı alındı. Elde edilen bu veriler ile selüloz türevi ile basılan tabletlerin zaman içerisindeki kütle kayıpları takip edilerek erozyon oranı saptandı.

Matrisin % erozyonu ise denklem (3.4) yardımı ile hesaplanır:

$$\text{Bozunma Değeri (\%)} E_p = \frac{W_i - W_d}{W_i} \times 100 \quad (3.4)$$

W_i = İşlemden önceki tablet ağırlığı

W_d = İşlemden sonraki tablet ağırlığı

3.6 TABLET İÇERİĞİNİN ULTRAVİYOLE (UV) SPEKTROFOTOMETRİK ANALİZİ

Bölüm 3.3, Bölüm 3.4 ve Bölüm 3.5'te bahsi geçen selüloz türevleri ile basılan tabletlerin Diklofenak Sodyum ve İbuprofen hammaddelerinin salımının zamana bağlı değişimi ölçebilmek için tablet, 37 °C'deki çevre ortam olan 900 ml su içine yerleştirilmiş ve zamana bağlı olarak çevre ortamdan enjektör ile 5 ml örnek çekilmiştir. Her çekilen örnek için, hacmin sabit kalması amacıyla 5 ml saf su ilave edilmiştir. Örnekler deney sonunda UV analizinde analiz edilerek zamana bağlı ilaç konsantrasyonu hesaplanmıştır. Basılan tabletlerin salım davranışlarının incelenmesi için örneklemeler iki kez tekrarlanmıştır.

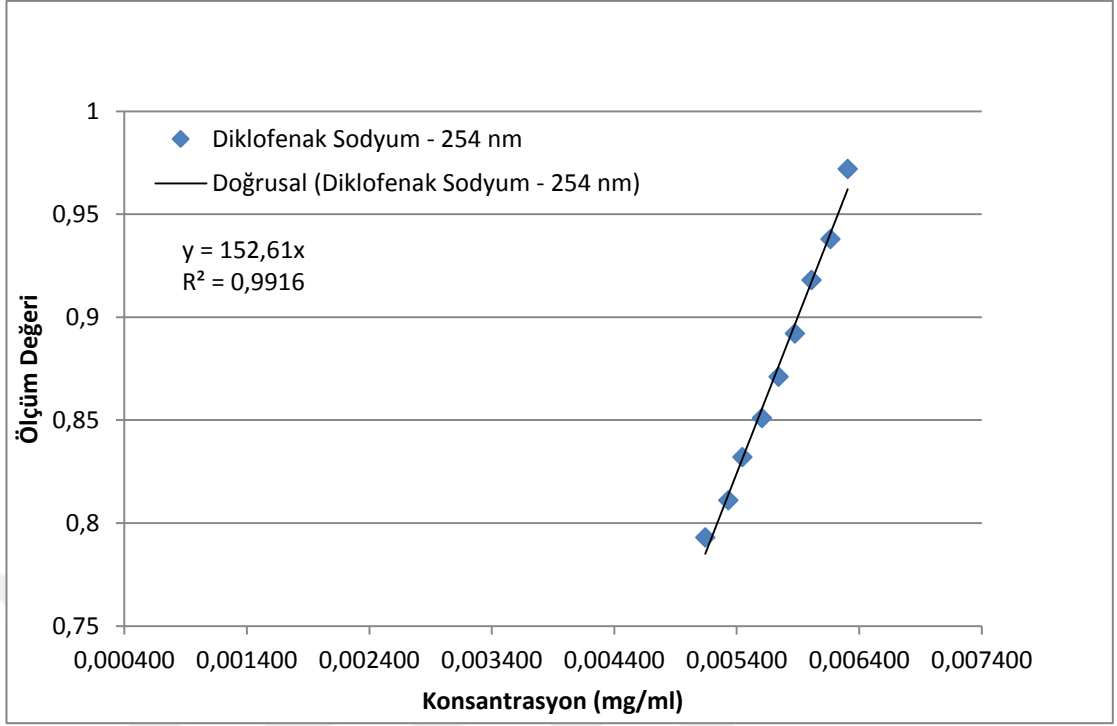
Belirli zaman aralıklarında alınan çözelti örneklerinin UV-Spektrofotometresinde Diklofenak Sodyum incelenmesi sırasında 254 nm'de, İbuprofen incelenmesinde 264 nm'de spektrumu alındı. Elde edilen sonuçlar İbuprofen hammaddesi için Tablo 3 – 6'da, Diklofenak Sodyum hammaddesi için Tablo 3 – 7'de verilmiştir. Bu veriler doğrultusunda Diklofenak Sodyum'un 254 nm'de ve İbuprofen'in 264 nm'de kalibrasyon doğrusu elde edilmiştir.

Tablo 3-6: İbuprofen'in 264 nm'de ölçümü

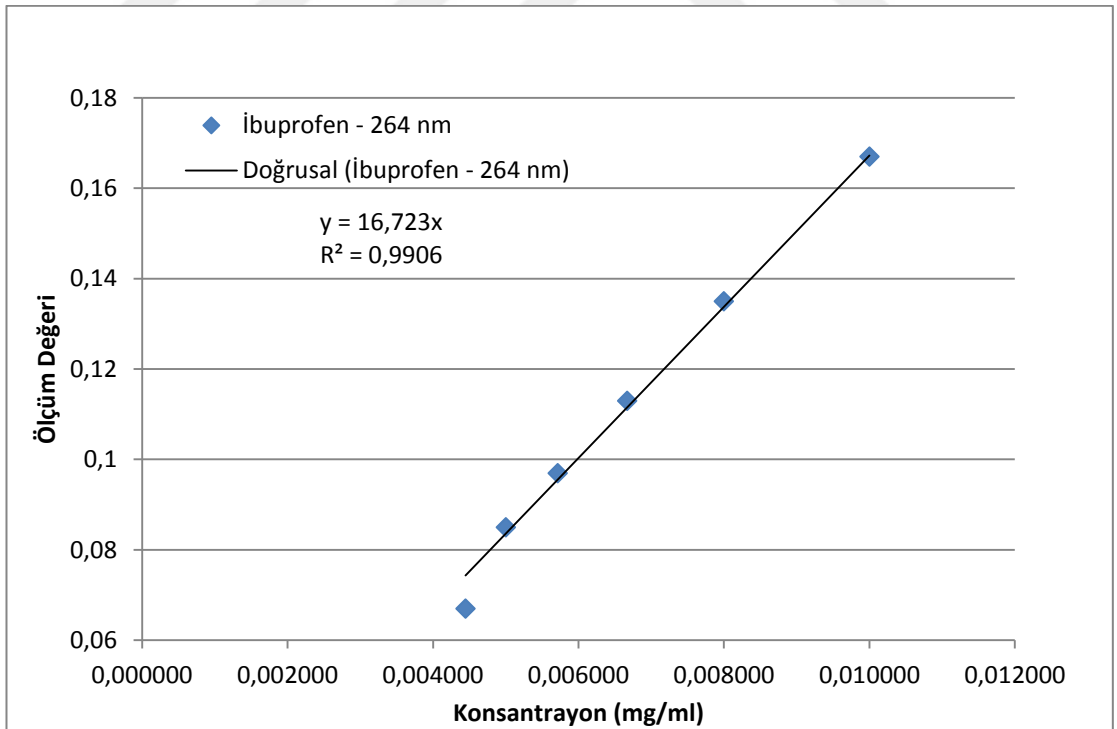
İbuprofen - 264 nm			
mg	mL	Konsantrasyon (mg/ml)	264 nm'de Absorbans
0,1	10	0,010000	0,167
0,1	12,5	0,008000	0,135
0,1	15	0,006667	0,113
0,1	17,5	0,005714	0,097
0,1	20	0,005000	0,085
0,1	22,5	0,004444	0,067

Tablo 3-7: Diklofenak Sodyum'un Kalibrasyon Grafiği

Diklofenak Sodyum - 254 nm			
mg	mL	Konsantrasyon (mg/ml)	254 nm'de Absorbans
5	100	0,005144	0,793
5	102,5	0,005330	0,811
5	105	0,005447	0,832
5	107,5	0,005605	0,851
5	110	0,005741	0,871
5	112,5	0,005875	0,892
5	115	0,006010	0,918
5	117,5	0,006165	0,938
5	120	0,006305	0,972



Şekil 3-1: Diklofenak Sodyum'un Kalibrasyon Grafiği



Şekil 3-2: İbuprofen'in Kalibrasyon Grafiği

3.7 SELÜLOZ TÜREVLERİ İLE BASILAN TABLETLERİN % SU ABSORBLAMA KARAKTERİZASYONU

Bölüm 3.4.1’de bahsedilen hidrojellerin şişme değerlerinin incelenmesi sonucu elde edilen verileri kullanarak, hidrojellerin % su absorblama karakterizasyonu yapılmıştır. Vergnaud denklemi yardımı ile absorplama hızı, su absorplama mekanizması ve kinetik parametreler hesaplanmıştır. Tabletlerin su absorblama hesaplamasına ilişkin denklem (3.5)’te verilmiştir.

$$M_t = kt^n \quad (3.5)$$

4 BULGULAR

Bu kısımda deneysel çalışma sonucu elde edilen sonuçlar, yorumlar ile birlikte alt başlıklar halinde sunulmuştur.

4.1 HİDROJEL OLUŞUM MEKANİZMASI VE OLUŞUM YÜZDELERİ

Etken maddeler ve selüloz türevli jelleri üç farklı konsantrasyondaki kombinasyonlarında tablet basılmıştır. Bu kombinasyonlarda 100 mg hammadde sabit kalıp, selüloz türevli jellerin tablet içerisindeki oranları değişecek şekilde tasarlanmıştır. Her bir tablet ağırlığı 200 mg olarak belirlenmiştir. Oluşan kombinasyonlar 100 mg Ibuprofen – 20 mg hidroksipropil metilselüloz – 80 mg hidroksietil selüloz , 100 mg Ibuprofen – 50 mg hidroksipropil metilselüloz – 50 mg hidroksietil selüloz 100 mg Ibuprofen – 80 mg hidroksipropil metilselüloz – 20 mg hidroksietil selüloz ve 100 mg Diklofenak sodyum – 20 mg hidroksipropil metilselüloz – 80 mg hidroksietil selüloz, 100 mg Diklofenak sodyum – 50 mg hidroksipropil metilselüloz – 50 mg hidroksietil selüloz, 100 mg Diklofenak sodyum – 80 mg hidroksipropil metilselüloz – 20 mg hidroksietil selüloz şeklinde sıralanabilir. İlgili maddelerin tartımı alındıktan sonra homojen karışımı sağlama amacı ile her bir tartım kabı beş dakika boyunca karıştırılmıştır. Elde edilen homojen karışımlar tablet basım makinesi yardımı ile 9 ton basınç altında 1 dakika boyunca bekletilerek basılmıştır. Belirlenen her bir kombinasyon için yirmi adet tablet hazırlanmıştır. Doğrulama amacı ile hazırlanan kombinasyonlardan iki set basılmıştır. Basımı tamamlanan tabletlerin ağırlığı basıldıktan sonra tartılarak kaydedilmiştir. Aynı şekilde tabletlerin çap ve kalınlığı kumpas ile ölçülerek kayıtlandırılmıştır. İlaç salımının incelenmesi öncesinde analiz maddelerinden olan saf suyun pH derecesi ölçülür. İstenilen pH derecesine getirmek için asidik ise hazırlanan sodyum hidroksit çözeltisi ile bazik ise hidroklorik asit yardımı ile pH = 7.4 derecesine ayarlanır. Analiz için işlemlere başlamadan önce tabletlerin konulacağı ekipmanın açılması gerekmektedir. Ekipman 37°C'ye ayarlanarak istenilen dereceye gelmesi beklenir. Bu bekleme sırasında tabletlerin

hazırlığı tamamlanır. Her bir tablet için 250 ml’lik beher kullanılmıştır. Behere pH = 7.4 derecesinde hazırlanan sudan 150 ml eklenmiştir. Hazırlanan tabletler, süzgeçlerin içerisine yerleştirilerek beherlere konulur. Beherlerin üstleri film ile kapatılarak ekipman içerisine yerleştirilir. İlk yedi örnek on dakikada, ikinci 7 örnek onbeş ve üçüncü altı örnek otuz dakikada bir alınır. Alınan beherdeki süzgecin içindeki çözünen tabletin kalıntıları önceden tartımı alınmış olan şişe/beher’e koyulur. Her bir şişe/beherin tartımı alınarak kaydedilir. Tablet kalıntılarının bulunduğu şişe/beherleri etüvde kuruttuktan sonra tartımı alınır. Tablet kalıntılarının zamana karşı grafiği çizilir. İbuprofen etken maddesi içeren tabletler suda tam çözünmediğinden suda kalıntı bırakır. Kalıntı miktarını belirlemek amacı ile beher içerisindeki suyu süzgeç kağıdı yardımı ile süzerek kurutulur ve tartımı alınır.

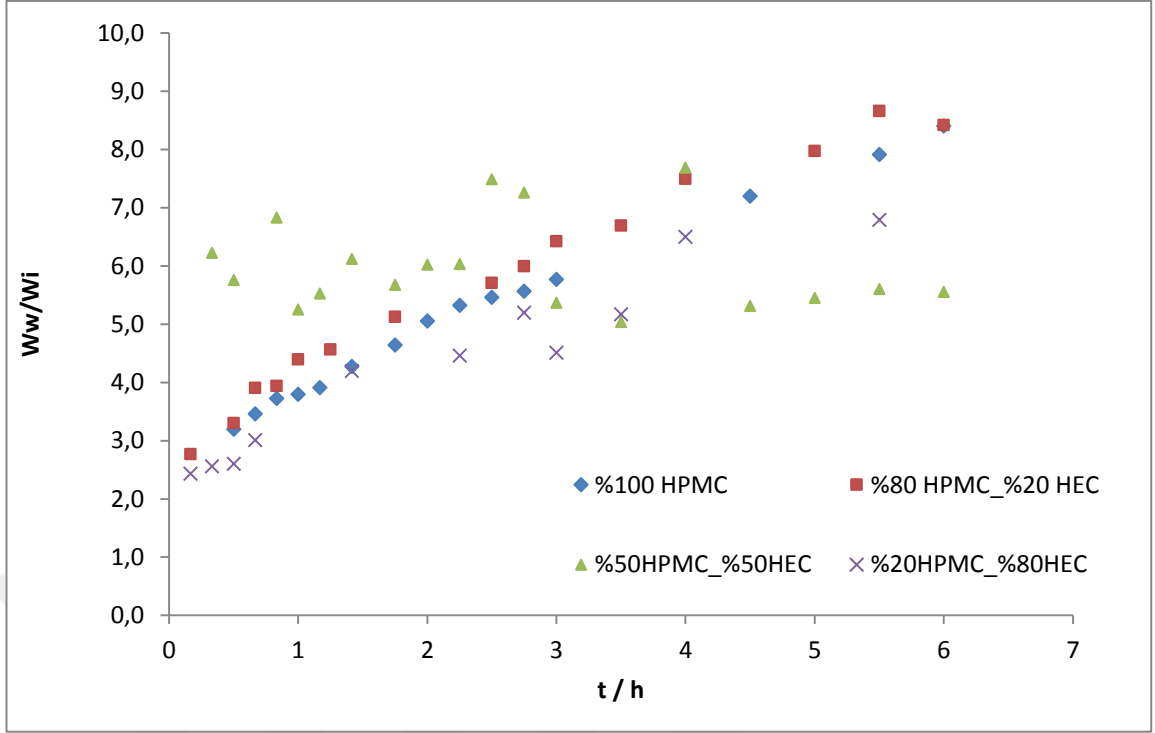
Hazırlanan tabletlerin oluşumda selüloz türevlerinin etkisini incelemek için Bölüm 3.3’de anlatıldığı şekilde tamamlanmış ve sonuçlar alt başlıklar halinde belirtilmiştir.

4.2 HAZIRLANAN TABLETLERİN SALIM DAVRANIŞLARININ GRAVİMETRİK İNCELENMESİ

Bölüm 2.4.2’de bahsedilen İlaç Salım Sistemlerinde difüzyonun incelenmesi için Bölüm 4.2’de Hidrojellerin Şişme Davranışları incelenmiştir.

4.2.1 Selüloz Türevleri ve İlaçtan Oluşan Tabletlerin Zamana Bağlı Islak ve Kuru Tartımları

Selüloz Türevleri ile basılan tabletler 37°C’de ve pH = 7,4’de zamana karşı değişimi Bölüm 3.4.1’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Basılan tabletlerin pratik olarak elde edilen sonuçlar Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10’da verilmiştir. Selüloz türevi tabletlerin işlem sonucu birim tablet kütlesi başına ıslak tartımlarına (W_w/W_i) ilişkin sonuçlar Şekil 4 – 1’de verilmiştir.



Şekil 4-1: HPMC ve HEC formülasyonları İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına Islak Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

%100 HPMC : 200 mg Hidroksipropil Metilselüloz ile basılan tabletlerin Islak tartımı

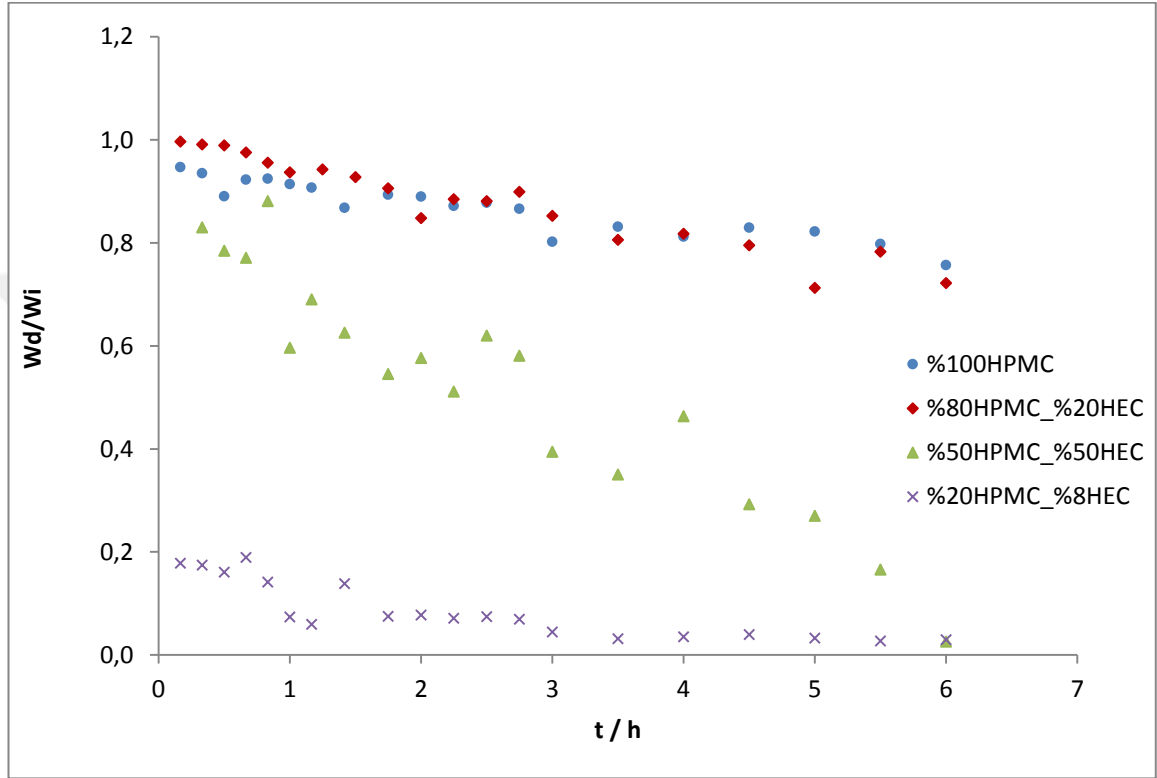
%80 HPMC_%20 HEC: 160 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 40 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin Islak tartımı

%50 HPMC_%50 HEC: 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 100 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin Islak tartımı

%20 HPMC_%80 HEC: 40 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 160 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin Islak tartımı

Şekil 4 – 1’den görüleceği üzere %100 HPMC ve %80 HPMC_%20HEC ile basılan tabletler araştırma sürecinde benzer, lineere yakın davranış göstermişlerdir. %80 HPMC_%20 HEC tableti için HPMC selülozuna %20 HEC ilavesi suyun daha çok absorplanmasına sebep olmuş tabletin şişmesine olumlu yönde etki etmiştir. Ancak, hidrofilik özelliğinden dolayı HEC miktarı tablet içinde arttıkça, çözünüp çevre ortama karışmasından dolayı, ıslak tartım miktarının azaldığı Şekil 4 – 1’de açıkça görülmektedir.

Selüloz türevleri ile basılan tabletler belirli zaman aralıklarında alınarak etüvde kurutulur. Kurutulduktan sonra tabletlerin kuru tartımı (W_d) alınır. Selüloz türevi ile basılan tabletlerin kuru tartımına ilişkin sonuçlar Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10’da verilmiş olup, bu veriler ışığında elde edilen birim tablet kütlesi başına kuru tartımlarına (W_d/W_i) ilişkin sonuçlar Şekil 4-2’de verilmiştir.



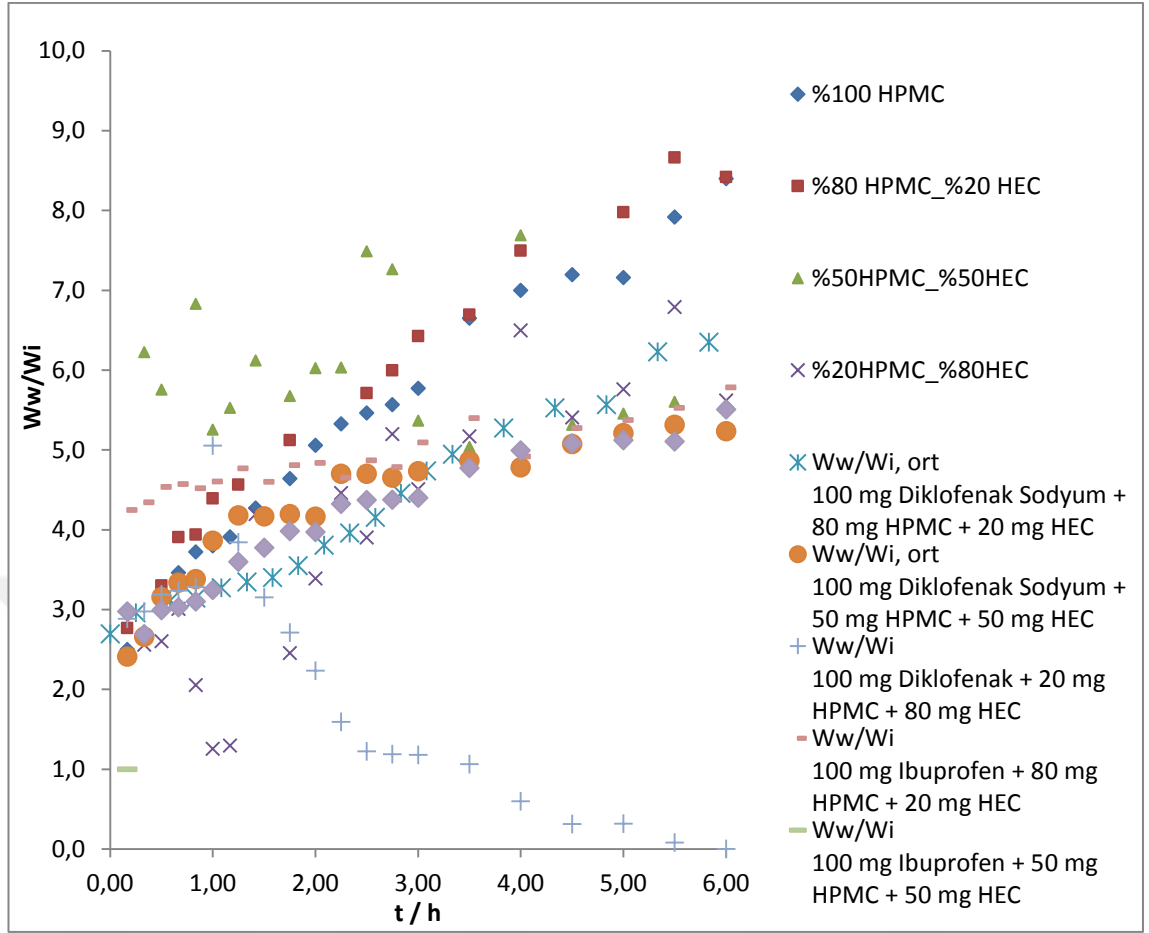
Şekil 4-2: HPMC ve HEC formülasyonları içeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

Şekil 4 – 2’de görüleceği üzere %100 HPMC ve %80 HPMC_%20 HEC ile basılan tabletler etüvde kurumaya bırakıldığında benzer şekilde sonuçlanmıştır. Tablet içerisinde hidrofilik özelliğinden dolayı HEC miktarı arttıkça birim tablet kütlesi başına kuru tartım miktarının azaldığı Şekil 4 – 2’de açıkça görülmektedir, bu da yüksek oranlarda HEC’un su absorplama kapasitesini düşürdüğü anlamına gelir.

4.2.2 Selüloz Türevleri ve İlaçtan Oluşan Tabletlerin Zamana Bağlı Kuru ve Islak Tartımları

Selüloz Türevleri ve ilaç hammaddeleri ile basılan tabletlerin 37°C’de ve pH = 7,4’de zamana karşı değişimi Bölüm 3.4’te anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Diklofenak Sodyum ve İbuprofen hammaddeleri ile HPMC ve HEC farklı formülasyonları ile basılan tabletlerden elde edilen sonuçlar Ek – 1, Ek – 2, Ek – 3, Ek – 4, Ek – 5, Ek – 6, Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10’da verilmiştir. Elde edilen veriler doğrultusunda Şekil 4 – 3’de birim tablet kütlesi başına ıslak tablet (W_w/W_i) tartımları ve Şekil 4 – 4’de etüvde kurutulan tabletlere ilişkin birim tablet kütlesi başına kuru tablet (W_d/W_i) tartım değerlerinin zamana göre değişimi ayrı ayrı gösterilmiştir. Şekil 4 – 3 ve Şekil 4 – 4’e bakıldığı zaman ıslak tartım sonuçlarında en yüksek değerler %100 HPMC ve %80 HPMC_%20HEC matrisinde elde edilirken, en düşük değerler 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC matrisinde elde edilmiştir. 200 mg HPMC matrisi maksimum hidrasyona uğramıştır. Araştırma süresi olan 6 saat sonunda bile hidrasyonun devam ettiği gözlenmiştir. Tablet formülasyonuna HEC ilavesi hidrasyonu göreceli arttırmış olsa da maksimum şişme değerinde çok büyük değişikliğe sebep olmamıştır. Diklofenak Sodyum ve Hidroksietil Selüloz hammaddesinin hidrofilik özelliklerinden dolayı çözücü içerisinde 1. saatte maksimum şişme değerine ulaştıktan sonra azalmaya başladığı ve sonunda da çözündüğü açıkça görülmektedir.

Etüvde bekletilen tabletlerden alınan kuru tartım değerleri kullanılarak elde edilen Şekil 4 – 4’de görüleceği üzere en yüksek ıslak tartım değerine ulaşan %100 HPMC ve %80 HPMC_%20HEC matrisi kuru tartımda da en yüksek değere ulaşmıştır ki bu durum HPMC’nin suda şişmesi ve su absorblama özellikleri nedeni ile beklenmektedir. Yine aynı şekilde ıslak tartım değerlendirmesinde de olduğu gibi kuru tartım değerlendirmesinde de HEC hammaddesinin hidrofilik özelliğinden dolayı tablet içerisindeki miktarı arttıkça birim tablet kütlesi başına kuru tablet tartımı azalmaktadır.



Şekil 4-3: Tüm Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına Islak Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

%100 HPMC : 200 mg Hidroksipropil Metilselüloz ile basılan tabletlerin Islak tartımı

%80 HPMC_%20 HEC: 160 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 40 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin Islak tartımı

%50 HPMC_%50 HEC: 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 100 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin Islak tartımı

%20 HPMC_%80 HEC: 40 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 160 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin Islak tartımı

Ww/ Wi, Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC: 100 mg Diklofenak Sodyum, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin birim tablet kütlesi başına Islak tartımı

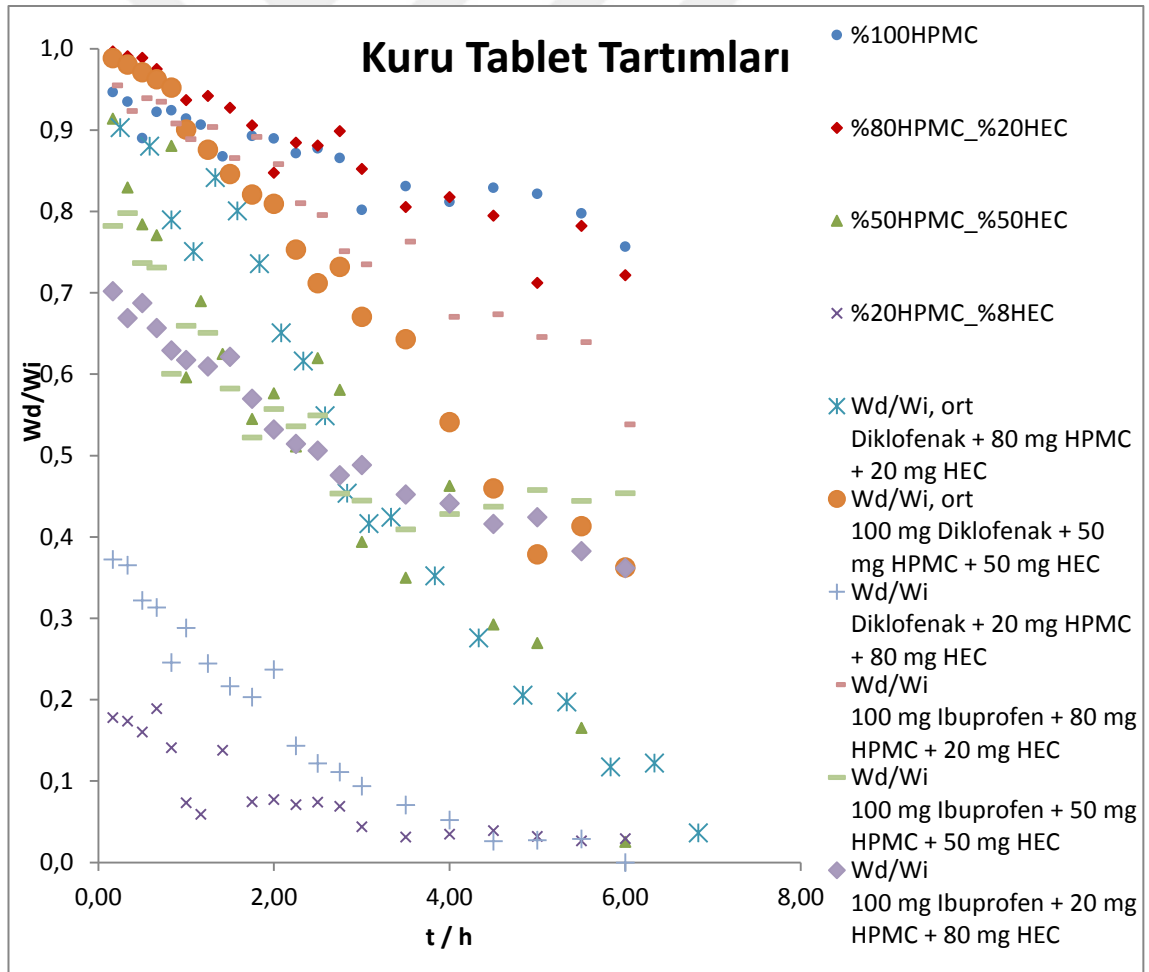
Ww/ Wi, Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC: 100 mg Diklofenak Sodyum, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin birim tablet kütlesi başına Islak tartımı

Ww/ Wi, Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC: 100 mg Diklofenak Sodyum, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin birim tablet kütlesi başına Islak tartımı

Ww/ Wi, Ort; 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC: 100 mg İbuprofen, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin birim tablet kütlesi başına Islak tartımı

Ww/ Wi, Ort; 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC: 100 mg İbuprofen, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin birim tablet kütlesi başına Islak tartımı

Ww/ Wi, Ort; 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC: 100 mg İbuprofen, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil selüloz ile basılan tabletlerin birim tablet kütlesi başına Islak tartımı



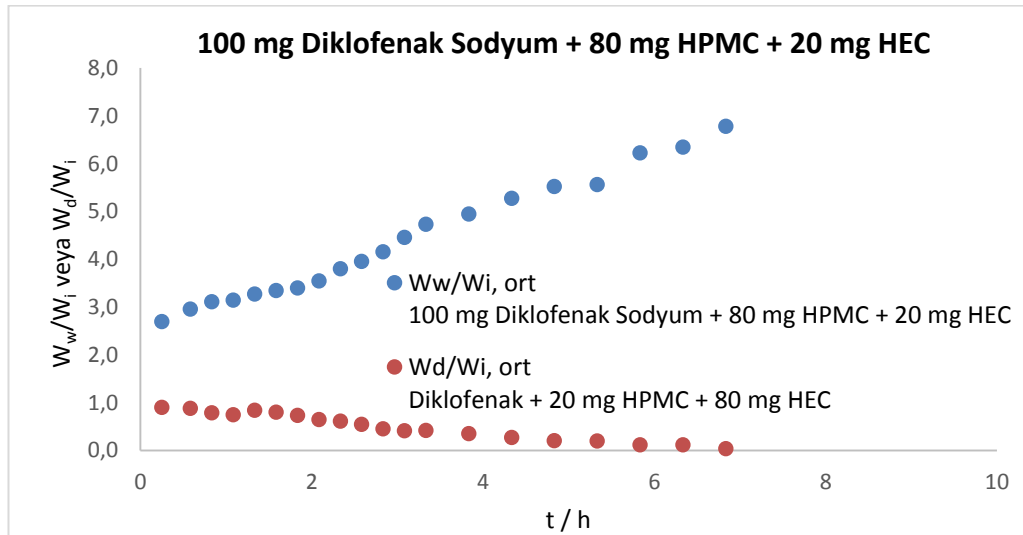
Şekil 4-4: Tüm Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

4.2.3 Diklofenak Sodyum, Hidroksipropil Metilselüloz ve Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Hazırlanan Tabletlerin İnfiltrasyon ve Erozyon Grafikleri

Diklofenak Sodyum hammaddesinin içerdiği tabletlerin incelenmesi için birim tablet kütlesi başına ıslak ve kuru tartımları Bölüm 4.2.2’de hesaplanmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda basılan tabletlerin İnfiltrasyon kinetiği ve erozyonunu açıklamak için hesaplanan sonuçlar Ek – 4, Ek – 5 ve Ek – 6’da hazırlanmış olup formülasyon bazında incelemeler alt başlıklarda incelenmiştir.

4.2.3.1 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletleri

100 mg Diklofenak Sodyum, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin öncelikle zamana bağlı olarak ıslak tartımları alınmış, vakum etüvünde kurutulduktan sonra da kuru tartımları alınmıştır. Alınan tartımlar sonucu elde edilen veriler Ek – 4’de verilmiştir. Şekil 4 – 5’te birim tablet ağırlığı başına ıslak ve kuru tartımların zamana bağlı olarak değişimini göstermektedir. Bu verilere göre tabletler deney süresi boyunca için sıvı absorplamaya devam etmekte aynı zamanda da belli bir oranda erozyona uğramaktadır.

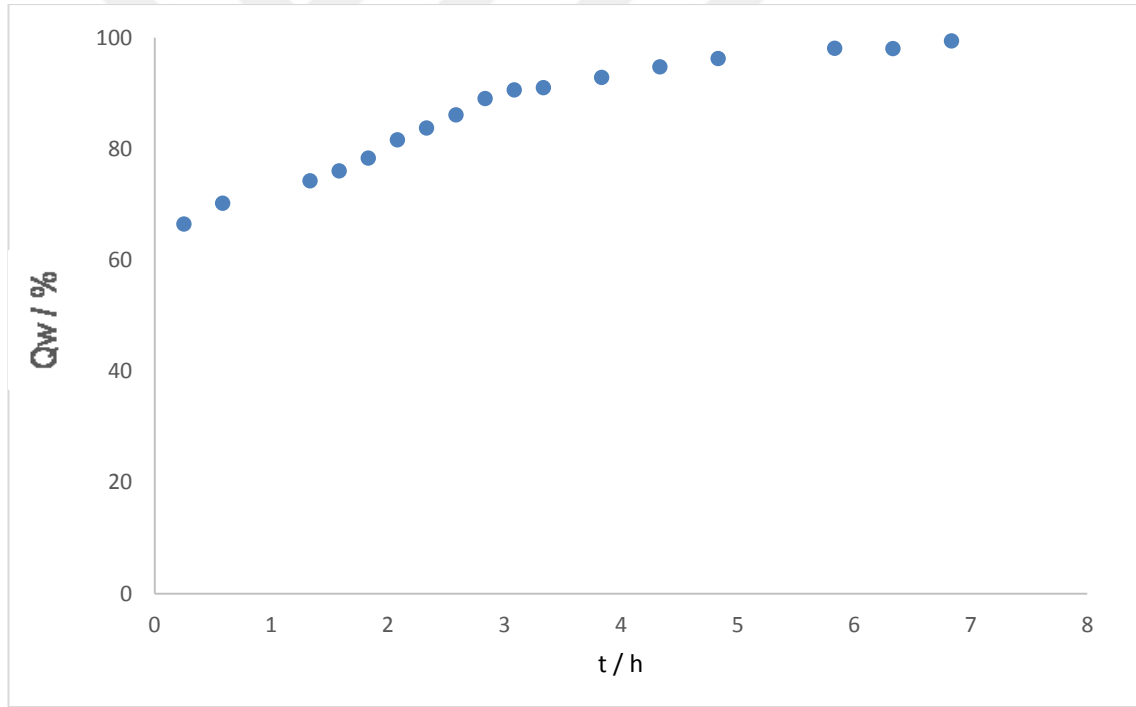


Şekil 4-5:100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

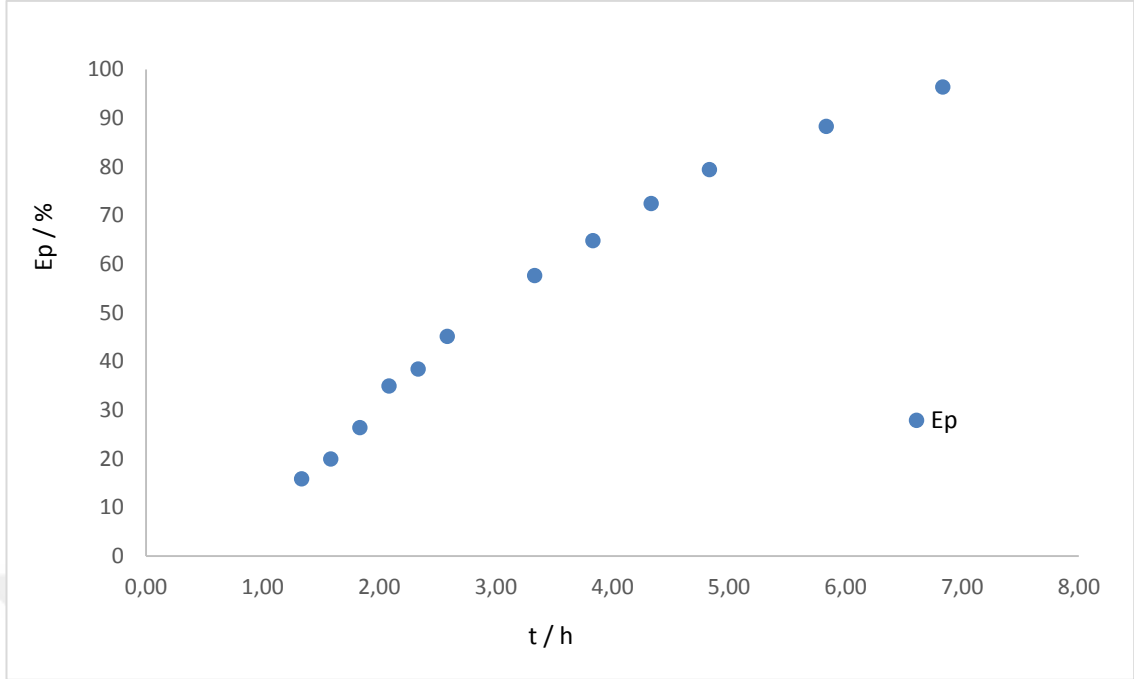
Ww/Wi,Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 20 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg Diklofenak Sodyum, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen ıslak tartımın birim tartım değerine oranı

Wd/Wi,Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 20 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg Diklofenak Sodyum, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen etüvde kurutulan tabletin tartımın birim tartım değerine oranı

100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili Şekil 4 – 6’da, erozyon profili ise Şekil 4 – 7’de verilmiştir.

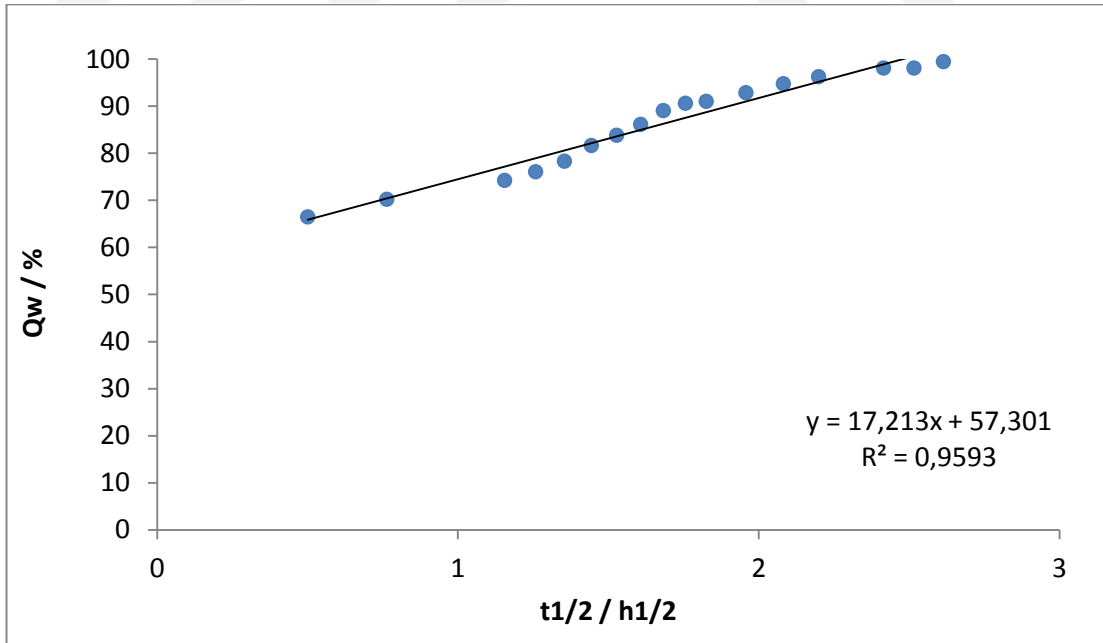


Şekil 4-6: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili



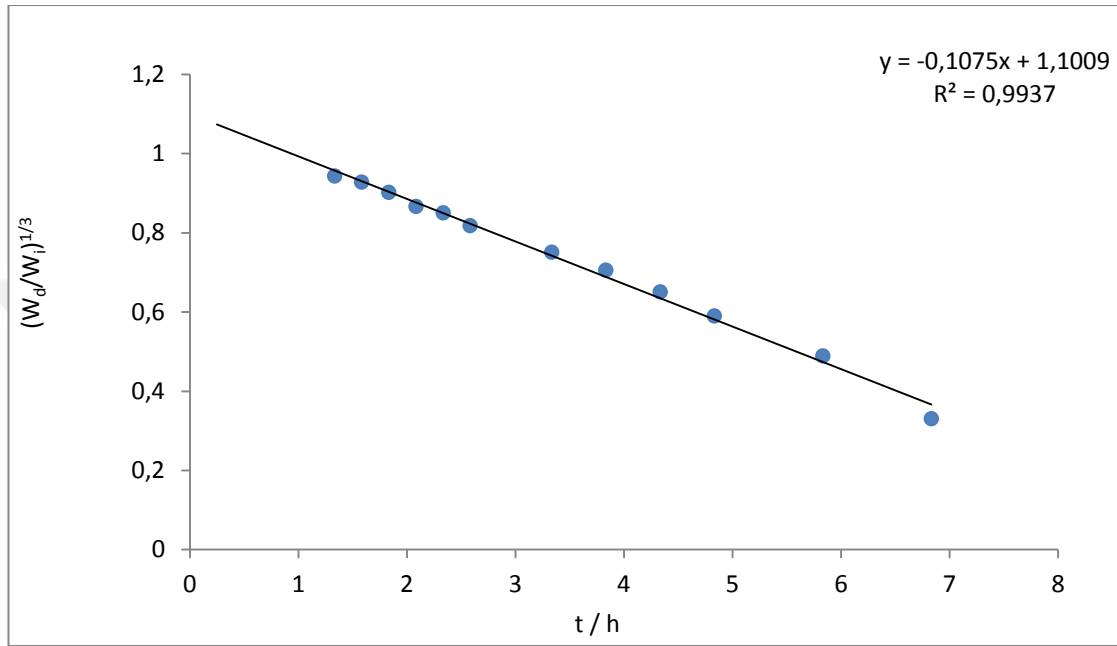
Şekil 4-7: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili

Şekil 4 – 8’de tabletlerin içine çevre ortamın infiltrasyonu esnasındaki kinetiği gösterilmektedir. Buradaki infiltrasyon hızı sabiti $17,21 \text{ h}^{-0.5}$ dir.



Şekil 4-8: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği

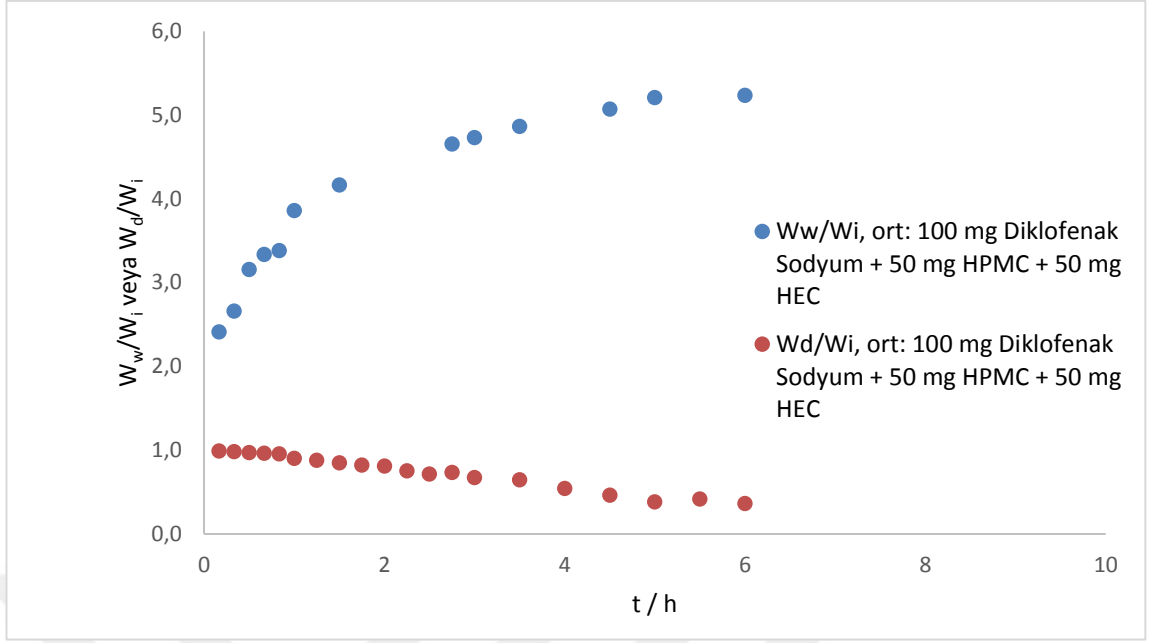
Erozyon esnasında, yüzey alanı ve çapı düzenli değişen tabletlerde kullanılan Hixson-Crowell modeli yardımıyla katsayılar da hesaplanmıştır. Şekil 4 – 9’da hesaplanan eğri görülmektedir. Buna göre erozyon davranışı Hixson-Crowell modeli ile uyumlu olup erozyon hızı 0.1075 h^{-1} ’dir.



Şekil 4-9: 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu

4.2.3.2 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletleri

100 mg Diklofenak Sodyum, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin öncelikle zamana bağlı olarak ıslak tartımları alınmış, vakum etüvünde kurutulduktan sonra da kuru tartımları alınmıştır. Alınan tartımlar sonucu elde edilen veriler Ek – 5’de verilmiştir. Şekil 4 – 10’da birim tablet ağırlığı başına ıslak ve kuru tartımların zamana bağlı olarak değişimini göstermektedir. Bu verilere göre tabletler belli bir süre için sıvı absorplayip sonra dengeye ulaşma eğiliminde olduğu gözlenmektedir. Burada HEC oranının artışı ile tabletin hidrasyonunda azalma görülmüştür.

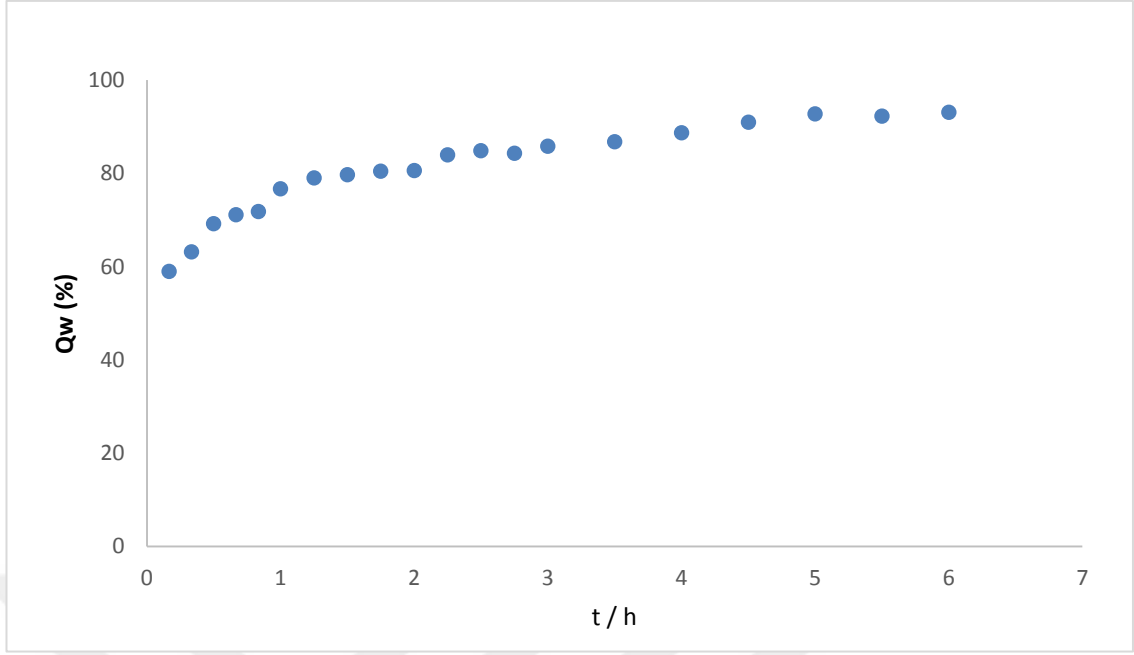


Şekil 4-10: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

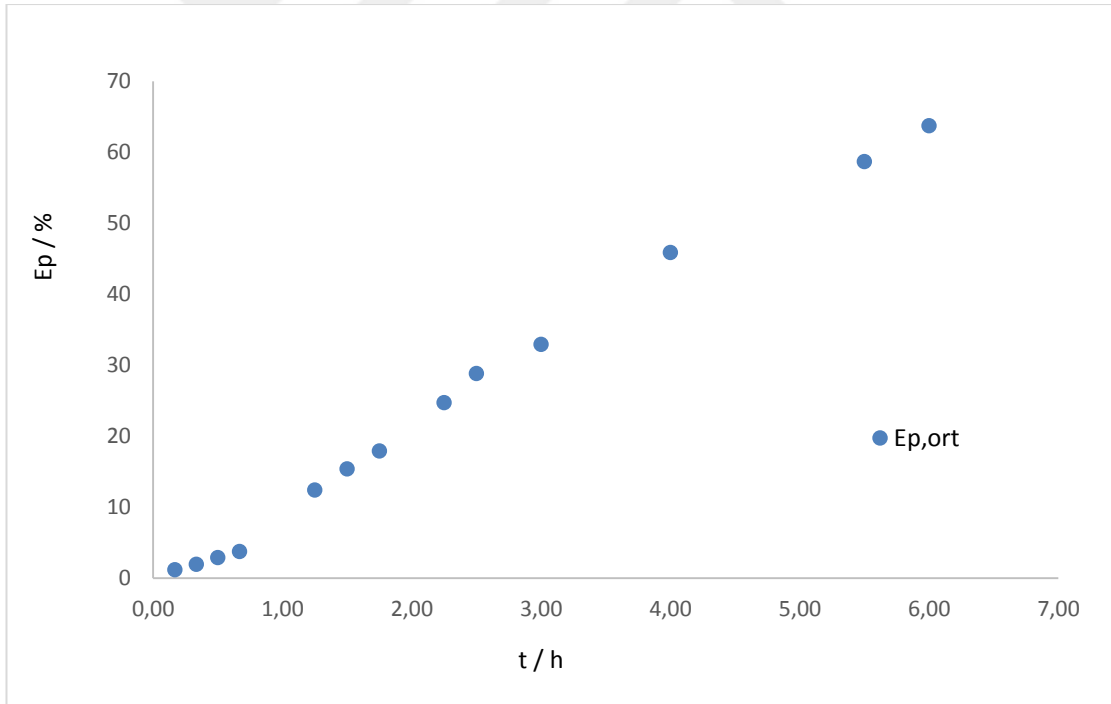
Ww/Wi,Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 50 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg Diklofenak Sodyum, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen ıslak tartımın birim tartım değerine oranı

Wd/Wi,Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 50 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg Diklofenak Sodyum, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen etüde kurutulan tabletin tartımın birim tartım değerine oranı

100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili Şekil 4 – 11’de, erozyon profili ise Şekil 4 – 12’de verilmiştir.

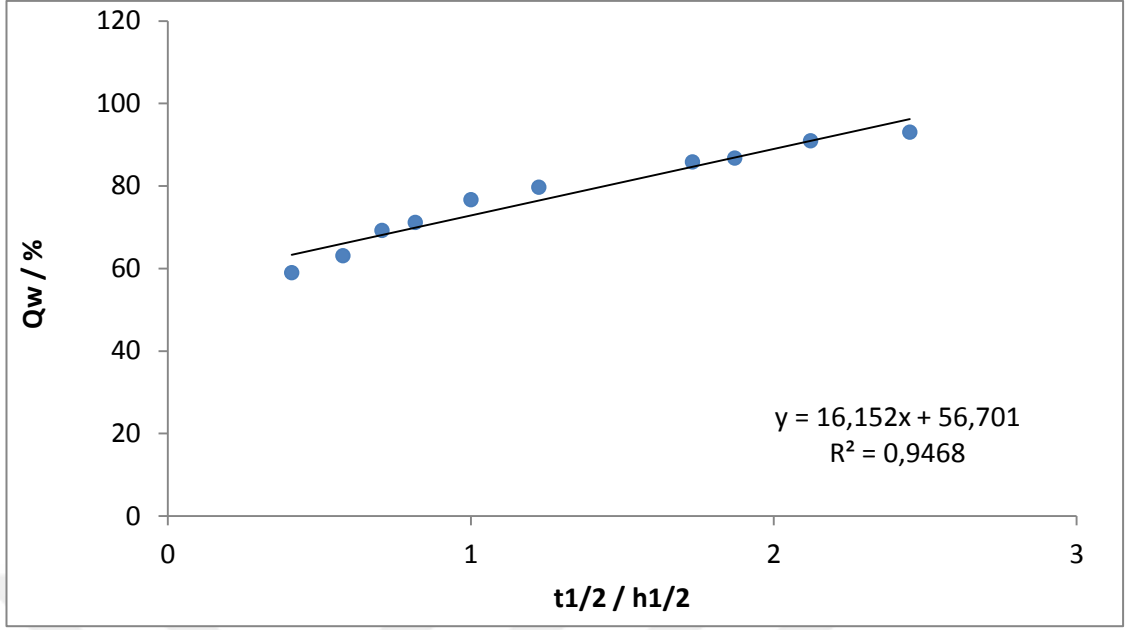


Şekil 4-11: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili



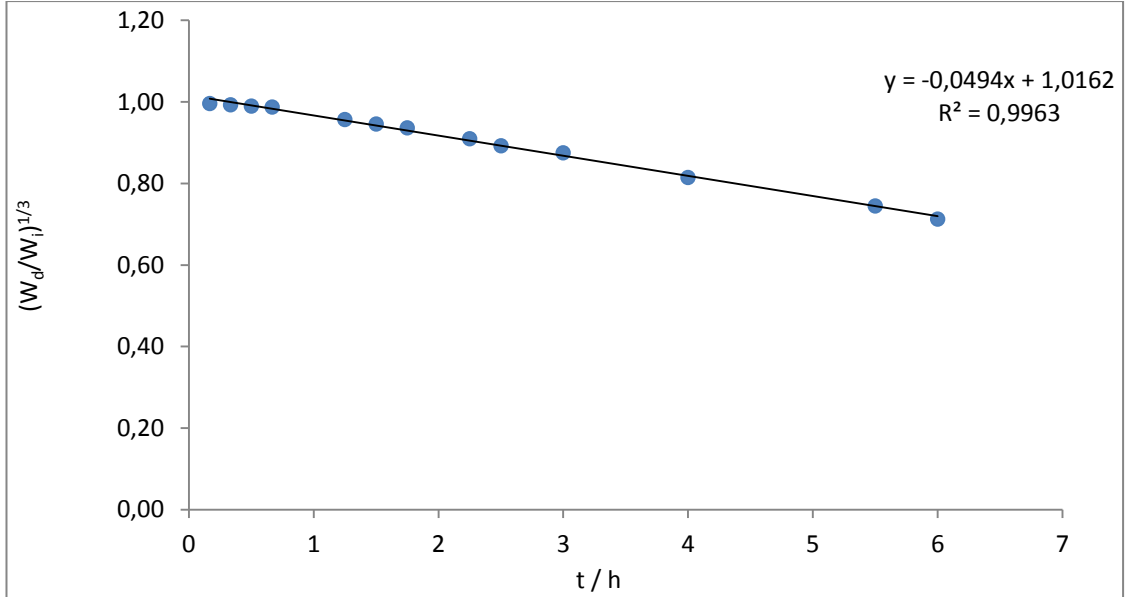
Şekil 4-12: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili

Şekil 4 – 13’de tabletlerin içine çevre ortamın infiltrasyonu esnasındaki kinetiği gösterilmektedir. Buradaki infiltrasyon hızı sabiti $16,15 \text{ h}^{-0.5}$ dir.



Şekil 4-13: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği

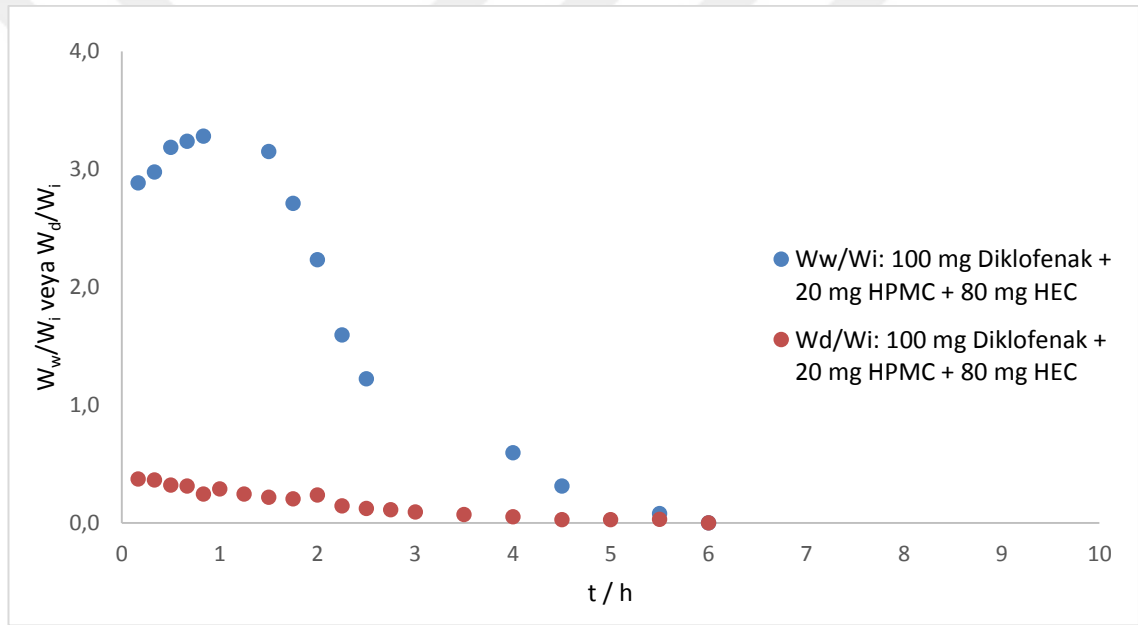
Erozyon esnasında, yüzey alanı ve çapı düzenli değişen tabletlerde kullanılan Hixson-Crowell modeli yardımıyla katsayılar da hesaplanmış ve Şekil 4 – 14’te görülmektedir. Buna göre erozyon davranışı Hixson-Crowell modeli ile uyumlu olup erozyon hızı $0,0494 \text{ h}^{-1}$ ’dir.



Şekil 4-14: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu

4.2.3.3 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletleri

100 mg Diklofenak Sodyum, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin öncelikle zamana bağlı olarak ıslak tartımları alınmış, vakum etüvünde kurutulduktan sonra da kuru tartımları alınmıştır. Alınan tartımlar sonucu elde edilen veriler Ek – 6’da verilmiştir. Şekil 4 – 15’de birim tablet ağırlığı başına ıslak ve kuru tartımların zamana bağlı olarak değişimini göstermektedir. Bu verilere göre tabletler belli bir süre için sıvı absorplamakta sonra da erozyona uğramaktadır. Burada, tabletteki HPMC oranındaki azalma ile şişmenin de azalıp kısa süre sonra erozyona uğrayıp tamamen çözünmesi açıkça görülmektedir.

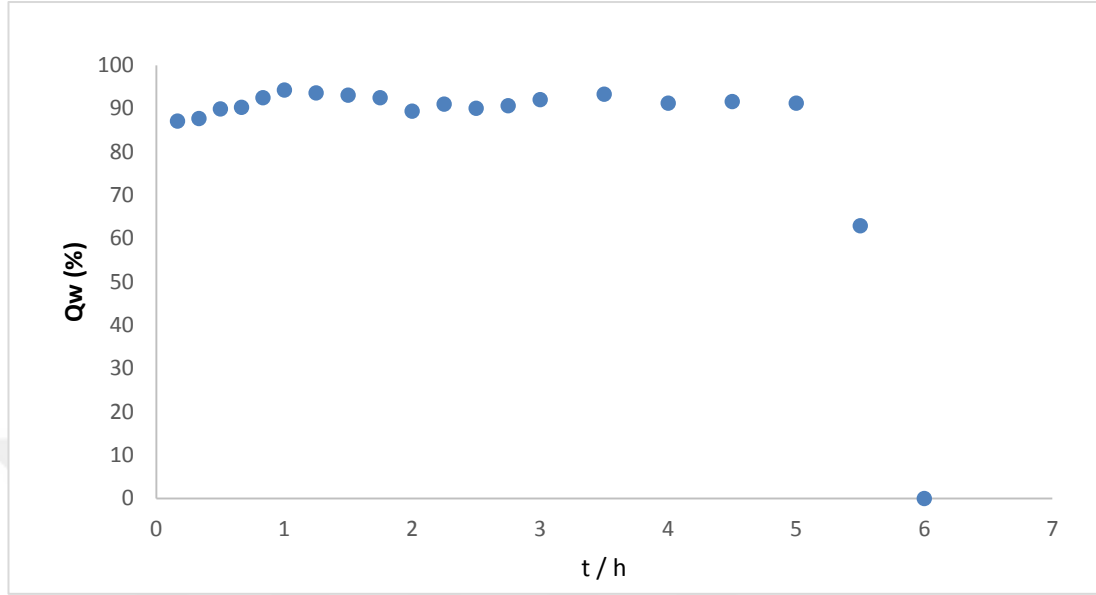


Şekil 4-15: 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütle Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

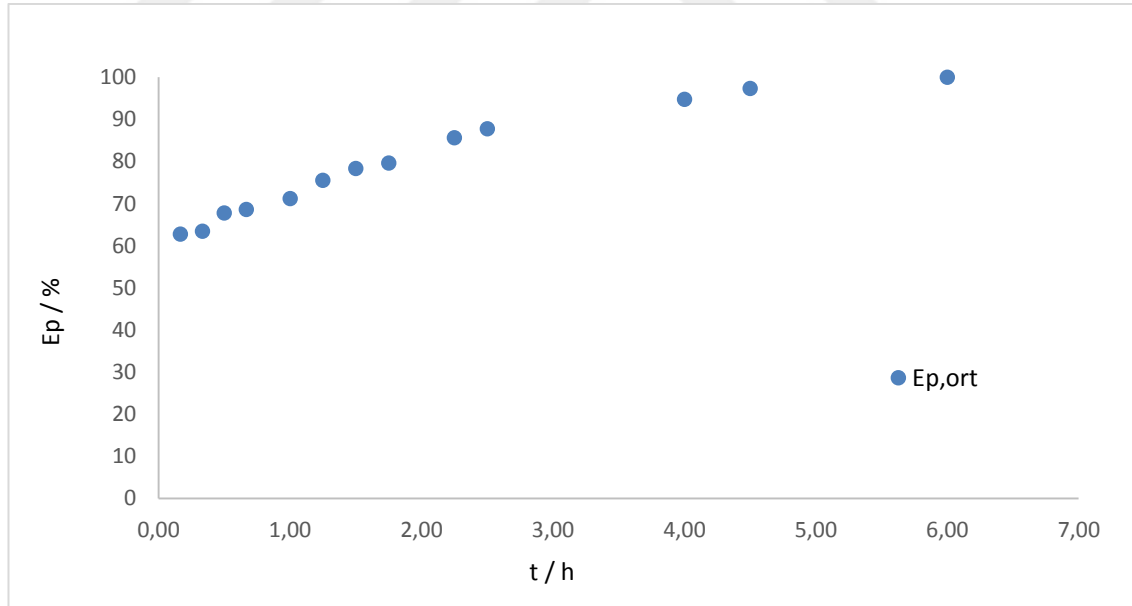
Ww/Wi,Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 80 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg Diklofenak Sodyum, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen ıslak tartımın birim tartım değerine oranı

Wd/Wi,Ort; 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 80 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg Diklofenak Sodyum, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen etüvde kurutulan tabletin tartımın birim tartım değerine oranı

100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağılı infiltrasyon profili Şekil 4 – 16’da, erozyon profili ise Şekil 4 – 17’de verilmiştir.

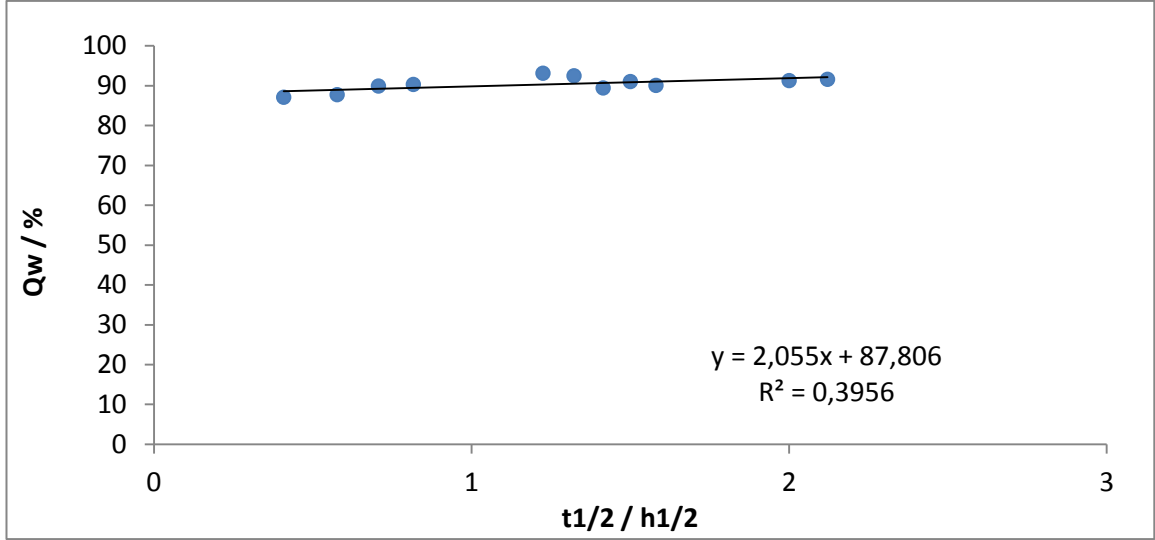


Şekil 4-16: 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağılı infiltrasyon profili



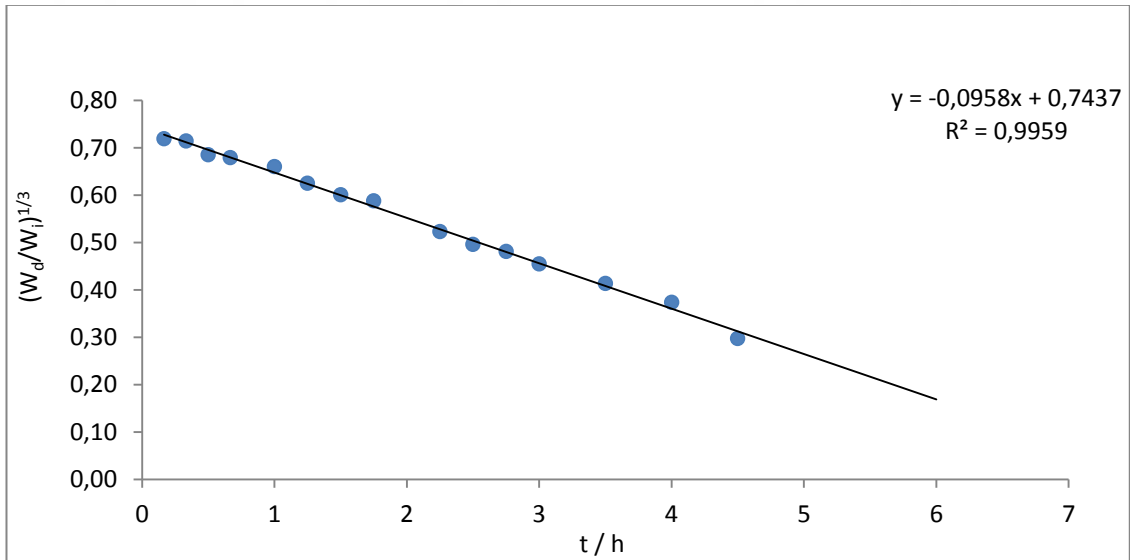
Şekil 4-17: 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağılı Erozyon profili

Şekil 4 – 18’de tabletlerin içine çevre ortamın infiltrasyonu esnasındaki kinetiği gösterilmektedir. Buradaki infiltrasyon hızı sabiti $2,055 \text{ h}^{-0.5}$ olup, Higuchi modelinden karekök kanunundan) sapma göstermektedir. Bunun nedeni de tablet bozumasının yüksek olmasıdır.



Şekil 4-18: 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği

Erozyon esnasında, Hixson-Crowell modeli yardımıyla katsayılar da hesaplanmıştır. Şekil 4 – 19’da elde edilen sonuçlar doğrultusunda oluşturulan eğri görülmektedir. Buna göre erozyon davranışı Hixson-Crowell modeli ile uyumlu olup erozyon hızı 0.0958 h^{-1} ‘dir.



Şekil 4-19: 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu

4.2.4 İbuprofen, Hidroksipropil Metilselüloz ve Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Hazırlanan Tabletlerin İnfiltrasyon ve Erozyon Grafikleri

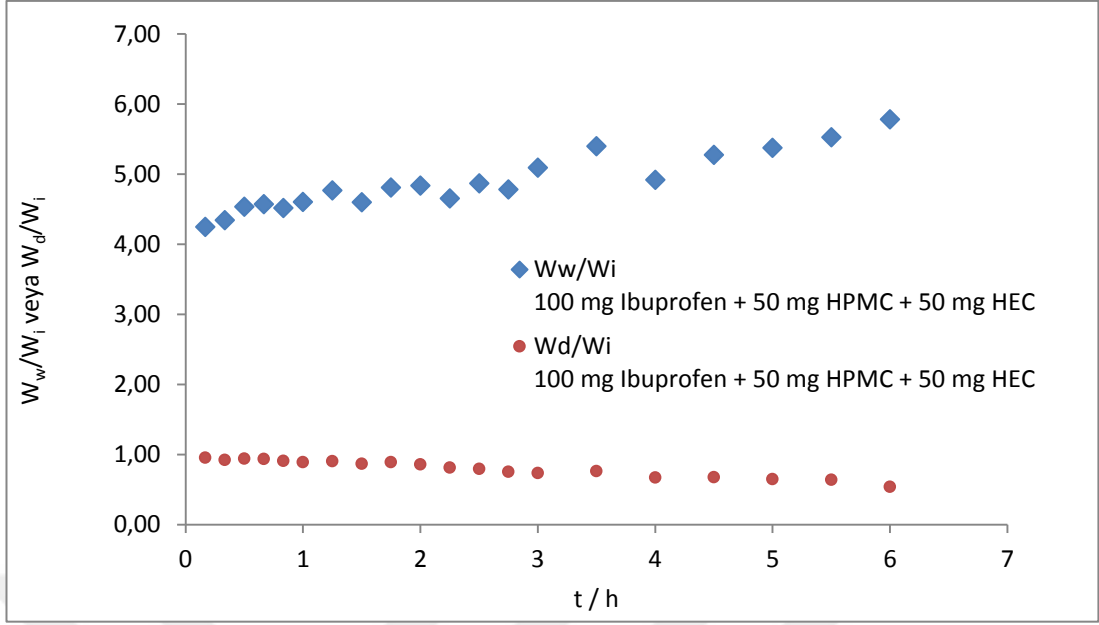
İbuprofen hammaddesinin içerdiği tabletlerin incelenmesi için birim tablet kütlesi başına ıslak ve kuru tartımları Bölüm 4.2.2'deki gibi hesaplanmıştır. Elde edilen veriler doğrultusunda basılan tabletlerin İnfiltrasyon kinetiği ve erozyonunu açıklamak için elde edilen sonuçlar Ek – 1, Ek – 2 ve Ek – 3'da hazırlanmış olup formülasyon bazında incelemeler alt başlıklarda incelenmiştir.

4.2.4.1 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletleri

100 mg İbuprofen, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin öncelikle zamana bağlı olarak ıslak tartımları alınmış, vakum etüvünde kurutulduktan sonra da kuru tartımları alınmıştır. Alınan tartımlar sonucu elde edilen veriler Ek – 1'de verilmiştir. Şekil 4 – 20'de birim tablet ağırlığı başına ıslak ve kuru tartımların zamana bağlı olarak değişimini göstermektedir. Bu verilere göre tabletler deney süresince devamlı sıvı absorplamakta ve hidrasyon 6 saatten sonra da devam etmektedir. Hidrasyon esnasında tablet aynı zamanda erozyona da uğramakla beraber bu erozyon kuru tartım verilerinden de anlaşılacağı üzere çok düşüktür. Halbuki, aynı oranda selüloz içeren diklofenaklı tabletlerde, erozyon göreceli daha yüksektir. Bu da diskofenak sodyumun suda çözünmesinden dolayıdır.

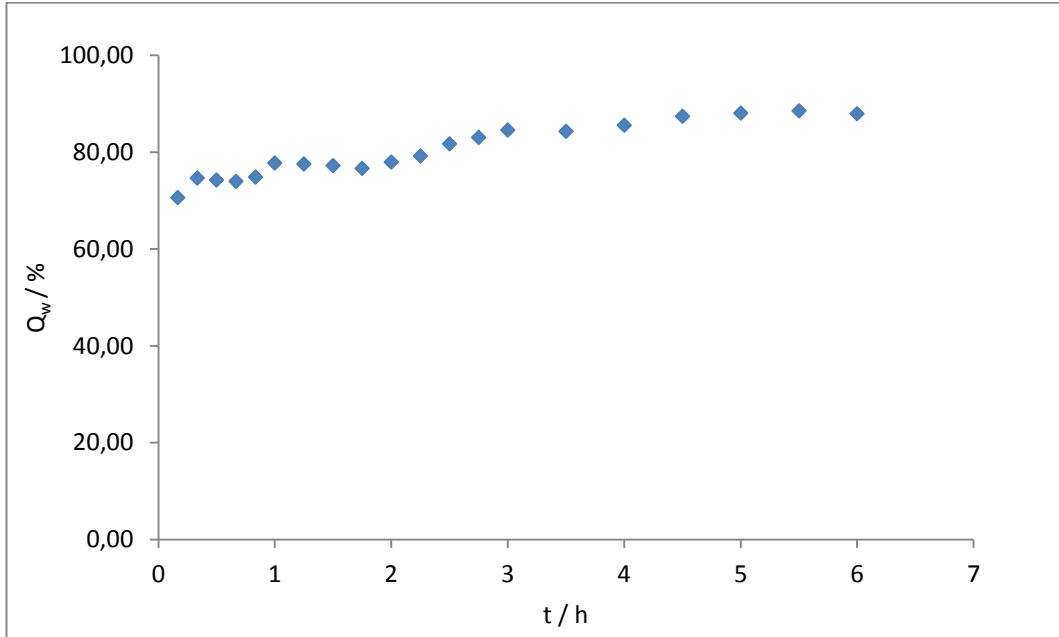
Ww/Wi,Ort; 100 mg İbuprofen + 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 20 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg İbuprofen, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen ıslak tartımın birim tartım değerine oranı

Wd/Wi,Ort; 100 mg İbuprofen + 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 20 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg İbuprofen, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen etüvde kurutulan tabletin tartımın birim tartım değerine oranı

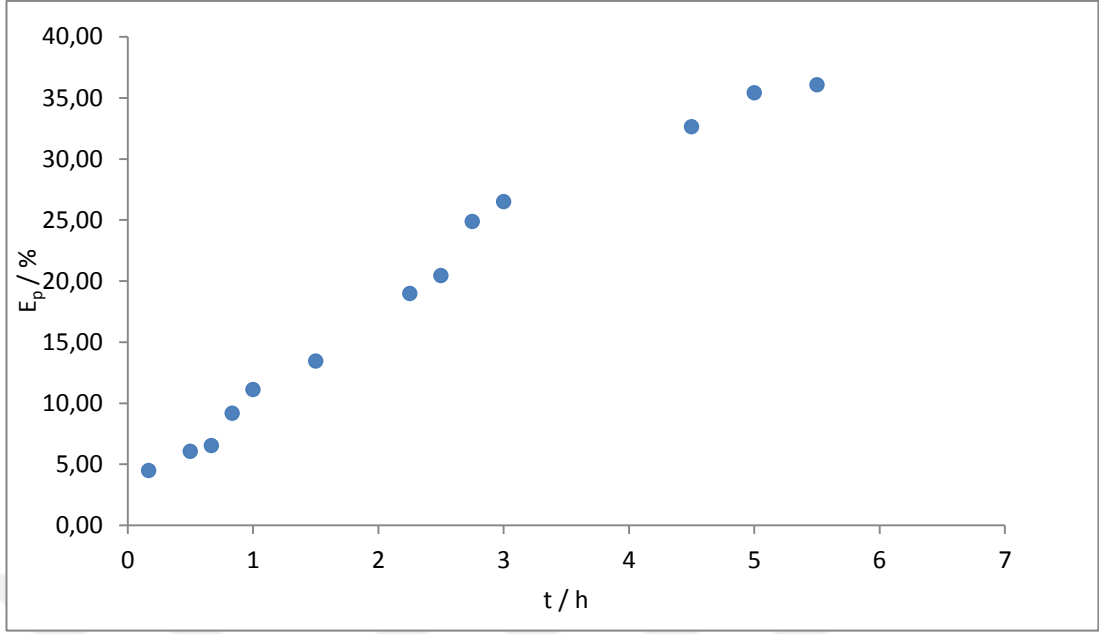


Şekil 4-20: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili Şekil 4 – 21’de, erozyon profili ise Şekil 4 – 22’de verilmiştir.

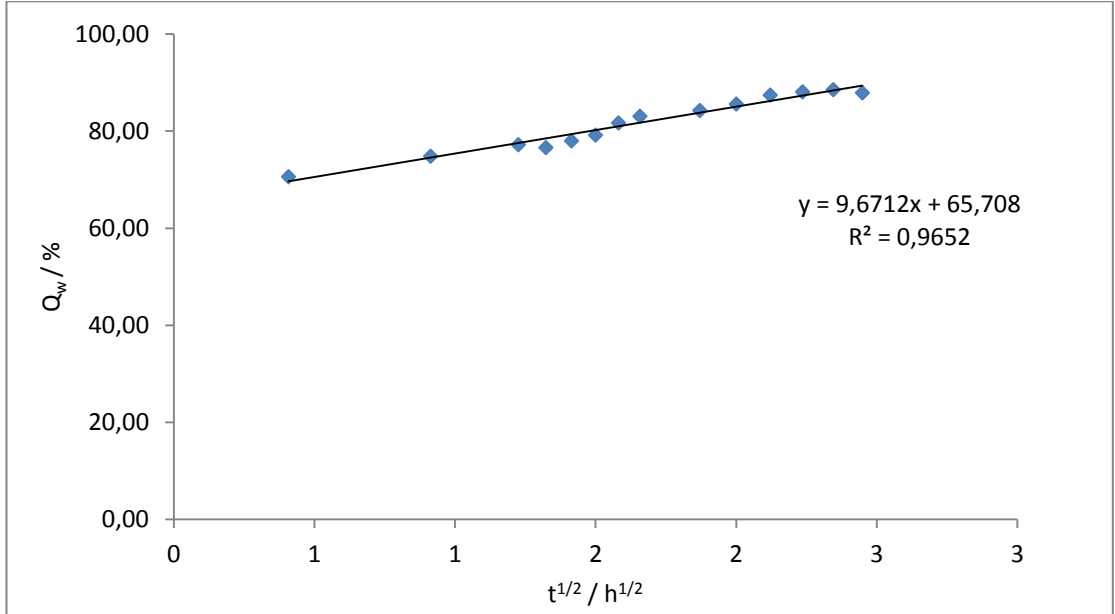


Şekil 4-21: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili



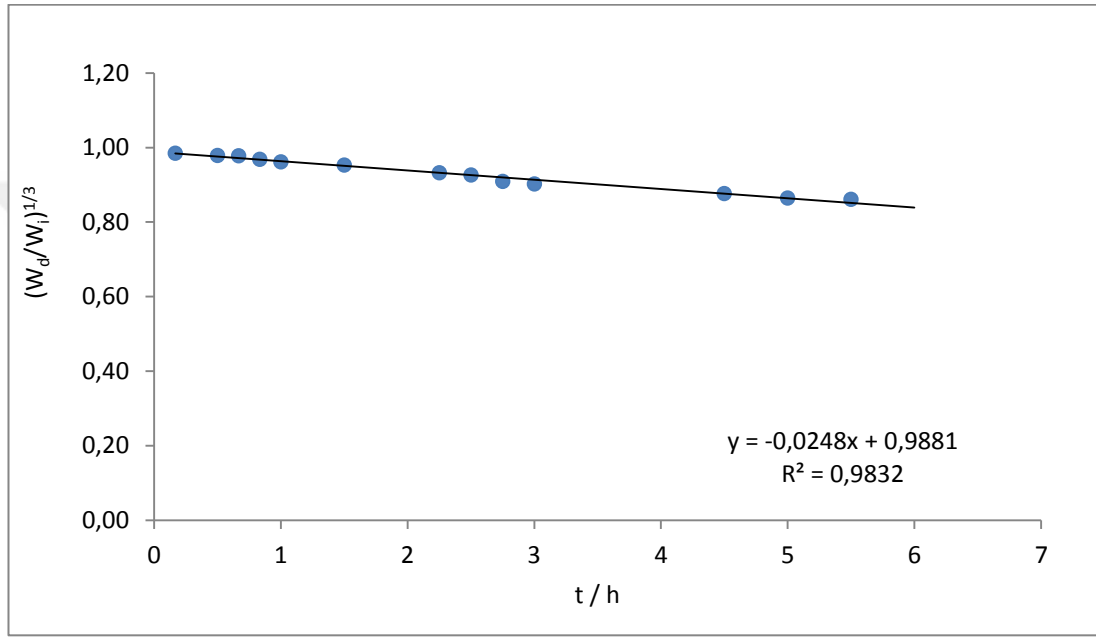
Şekil 4-22: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili

Şekil 4 – 23’de tabletlerin içine çevre ortamın infiltrasyonu esnasındaki kinetiği gösterilmektedir. Buradaki infiltrasyon hızı sabiti $45,12 \text{ h}^{-0.5}$ dir.



Şekil 4-23: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği

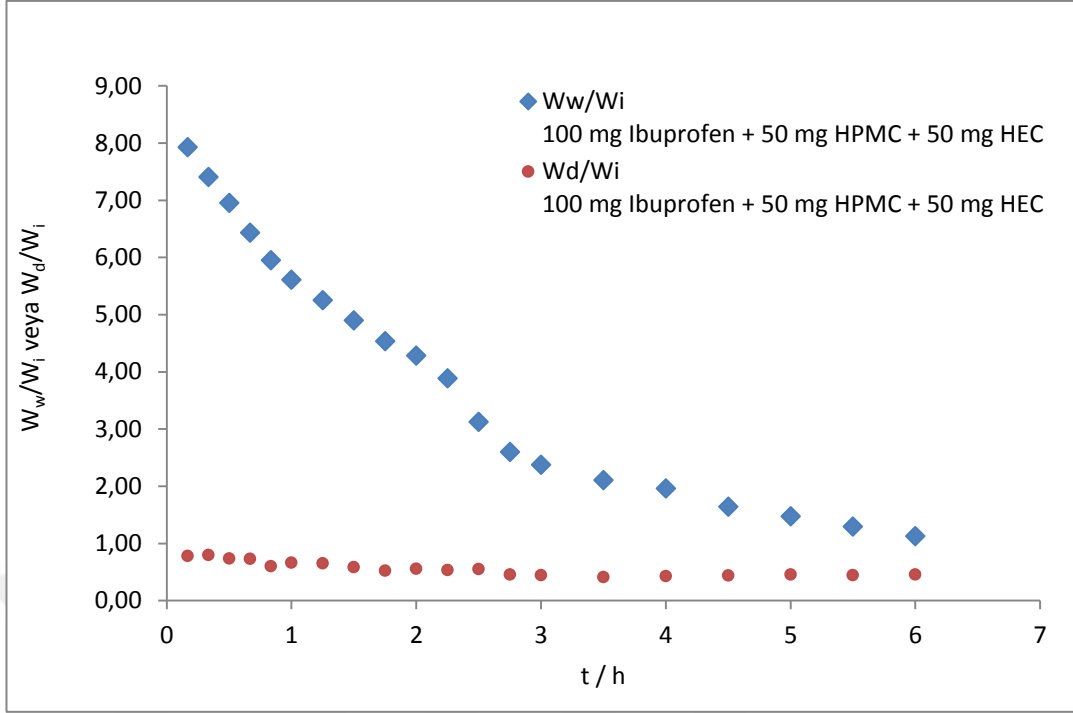
Erozyon esnasında, yüzey alanı ve çapı düzenli değişen tabletlerde kullanılan Hixson-Crowell modeli yardımıyla katsayılar da hesaplanmış ve Şekil 4 – 24’te grafik olarak sunulmaktadır. Buna göre erozyon davranışı Hixson-Crowell modeli ile uyumlu olup erozyon hızı 0.0248 h^{-1} ‘dir. Diklofenak sodyum içeren tablet ile kıyaslanırsa, diklofenak sodyumlu tabletin erozyon hız sabitinin 0.1075 değeri ile daha hızlı erozyona uğradığı görülür.



Şekil 4-24: 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu

4.2.4.2 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletleri

100 mg İbuprofen, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin öncelikle zamana bağlı olarak ıslak tartımları alınmış, vakum etüvünde kurutulduktan sonra da kuru tartımları alınmıştır. Alınan tartımlar sonucu elde edilen veriler Ek – 2’de verilmiştir. Şekil 4 – 25’te birim tablet ağırlığı başına ıslak ve kuru tartımların zamana bağlı olarak değişimini göstermektedir. Bu verilere göre tabletler erken zaman dilimlerinde çok hızlı ve yüksek oranda sıvı absorblamakta ve hemen akabinde lineer olarak erozyona uğramaktadır.

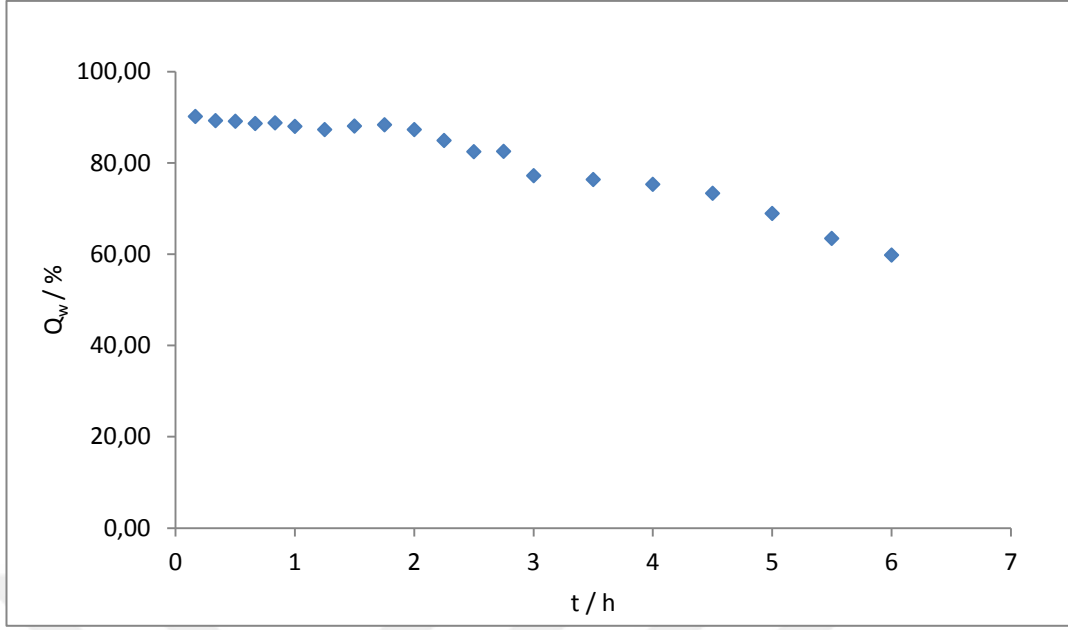


Şekil 4-25: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütlesi Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

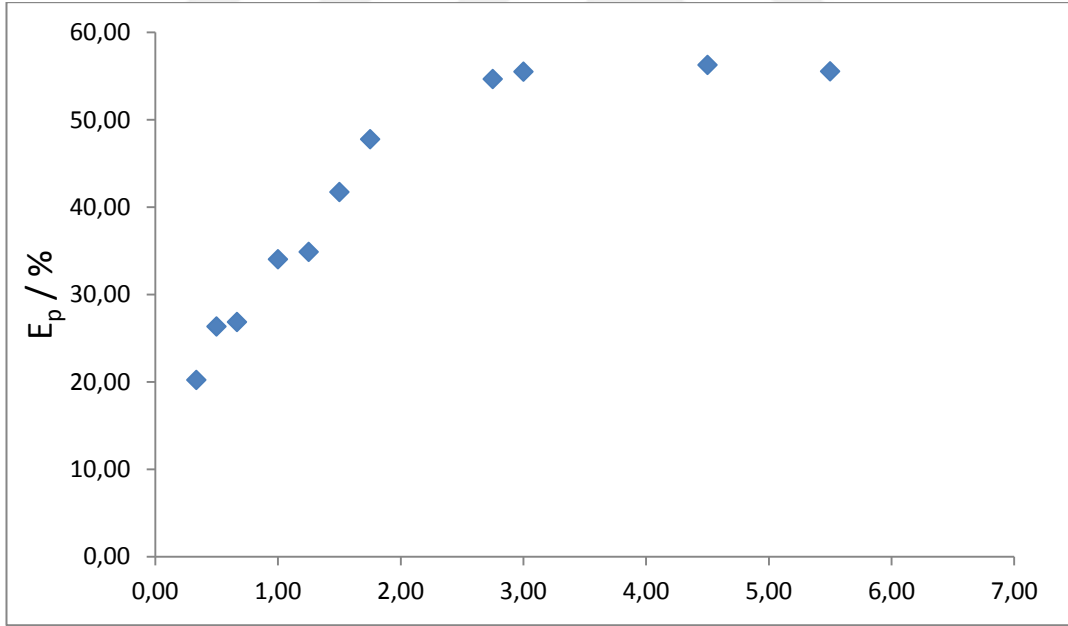
W_w/W_i , Ort; 100 mg İbuprofen + 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 50 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg İbuprofen, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen ıslak tartımın birim tartım değerine oranı

W_d/W_i , Ort; 100 mg İbuprofen + 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 50 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg İbuprofen, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen etüvde kurutulan tabletin tartımın birim tartım değerine oranı

100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili Şekil 4 – 26’da, erozyon profili ise Şekil 4 – 27’de verilmiştir.

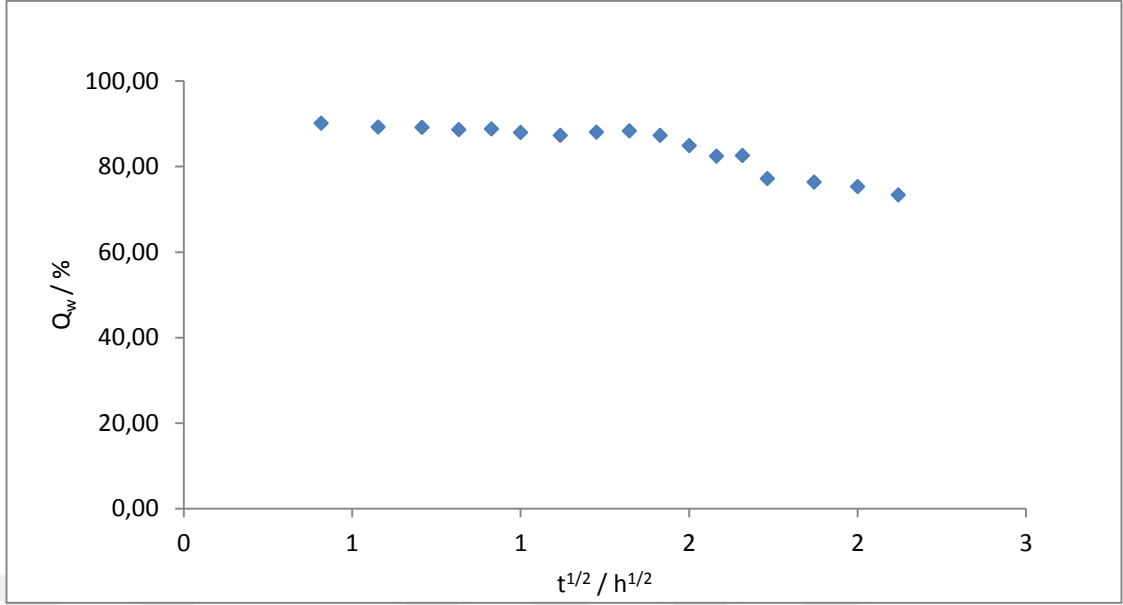


Şekil 4-26: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili



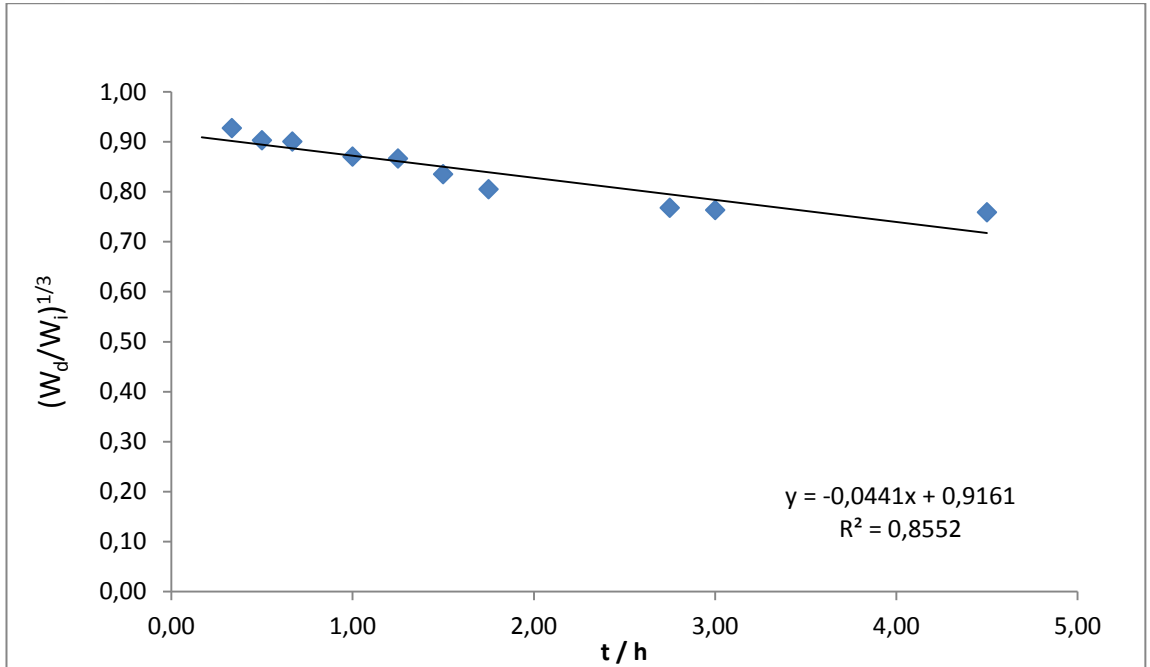
Şekil 4-27: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili

Şekil 4 – 28’de tabletlerin infiltrasyon değerleri azaldığından infiltrasyon hızı sabiti hesaplanamamıştır.



Şekil 4-28: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği

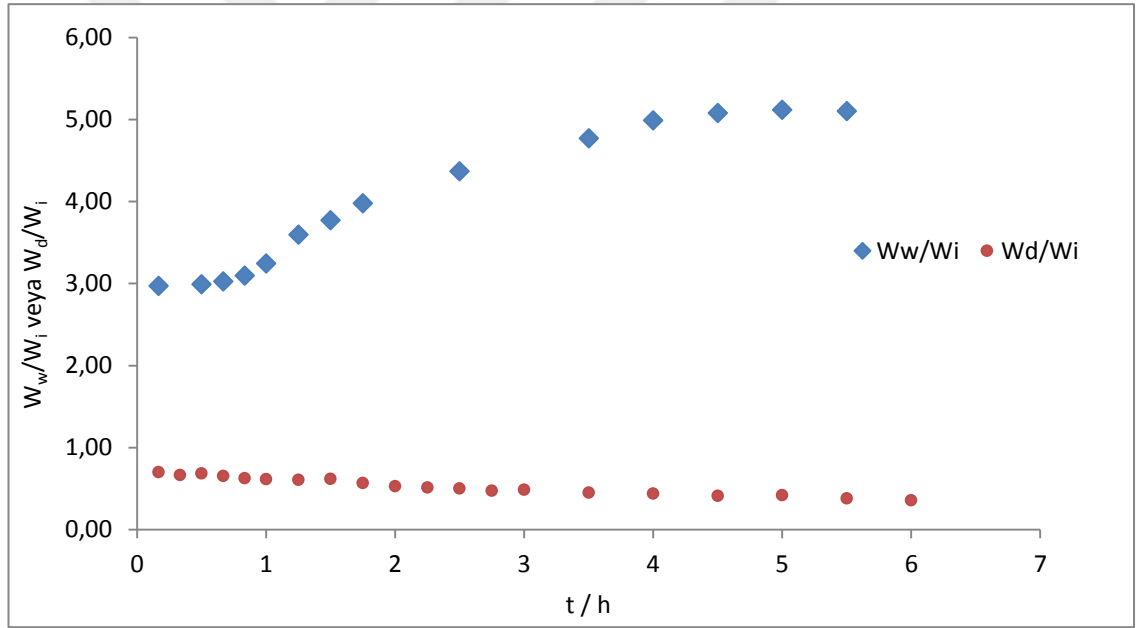
Erozyon esnasında, katsayılar da hesaplanmış ve Şekil 4 – 29’da grafik olarak sunulmuştur. Buna göre erozyon davranışı Hixson-Crowell modeli ile uyumlu olup erozyon hızı 0.0441 h^{-1} ’dir.



Şekil 4-29: 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu

4.2.4.3 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletleri

100 mg İbuprofen, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin öncelikle zamana bağlı olarak ıslak tartımları alınmış, vakum etüvünde kurutulduktan sonra da kuru tartımları alınmıştır. Alınan tartımlar sonucu elde edilen veriler Ek – 3’te verilmiştir. Şekil 4 – 30’da birim tablet ağırlığı başına ıslak ve kuru tartımların zamana bağlı olarak değişimini göstermektedir. Bu verilere göre, tabletler belli bir süre için sıvı absorplamakta ve dengeye ulaşmaktadır. Halbuki aynı orana sahip HEC içeren diklofenak sodyum tabletlerinde, tablet kısa sürede erozyona uğramaya başlayıp deney süresi sonunda tamamen çözünmekte idi.



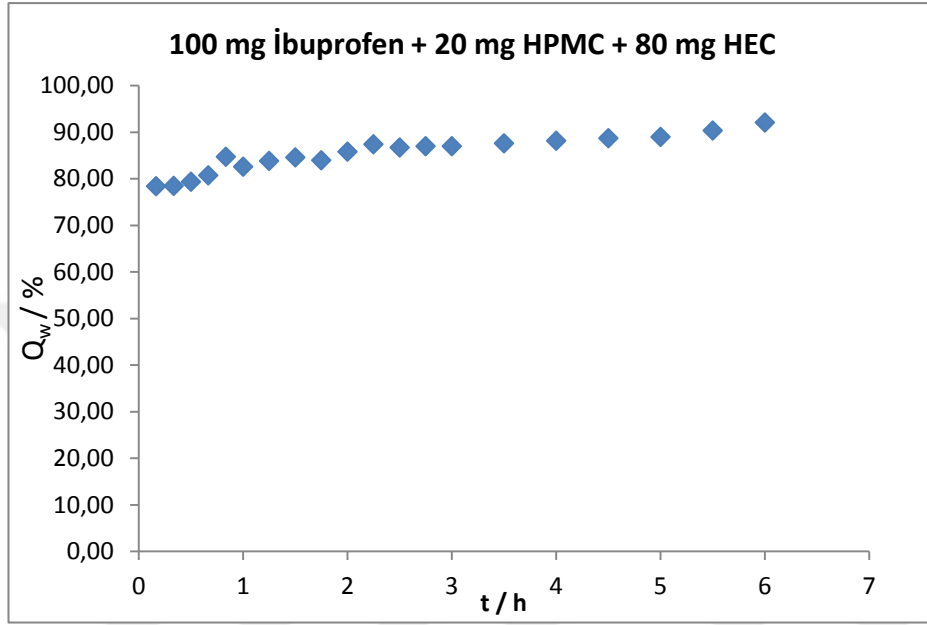
Şekil 4-30: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC İçeren Tabletlerin Birim Tablet Kütle Başına, Islak ve Kuru Tartımlarının Zamana Bağlı Değişimi

Ww/Wi: 100 mg İbuprofen, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen ıslak tartımın birim tartım değerine oranı

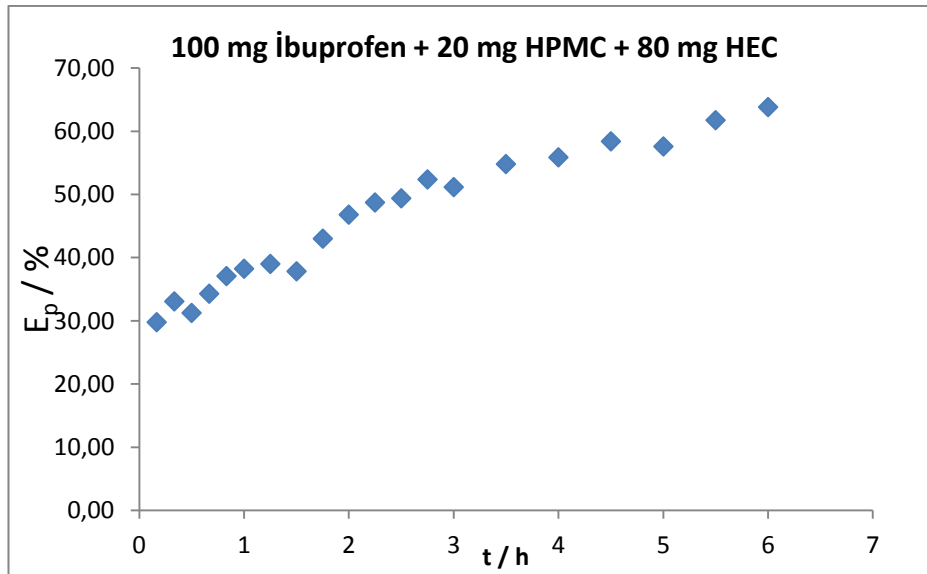
Wd/Wi,Ort; 100 mg İbuprofen + 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 80 mg Hidroksietil selüloz: 100 mg İbuprofen, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg

Hidroksietil selüloz hammaddeleri ile basılan tabletlerin işlem sonucunda elde edilen etüvde kurutulan tabletin tartımın birim tartım değerine oranı

100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili Şekil 4 – 31’de, erozyon profili ise Şekil 4 – 32’de verilmiştir.

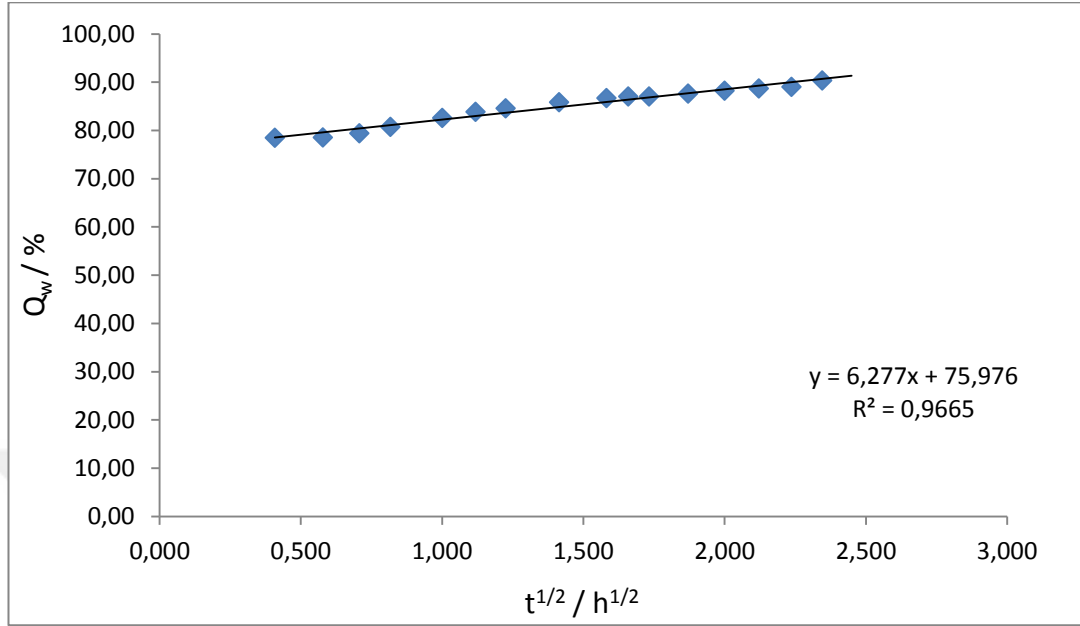


Şekil 4-31: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili



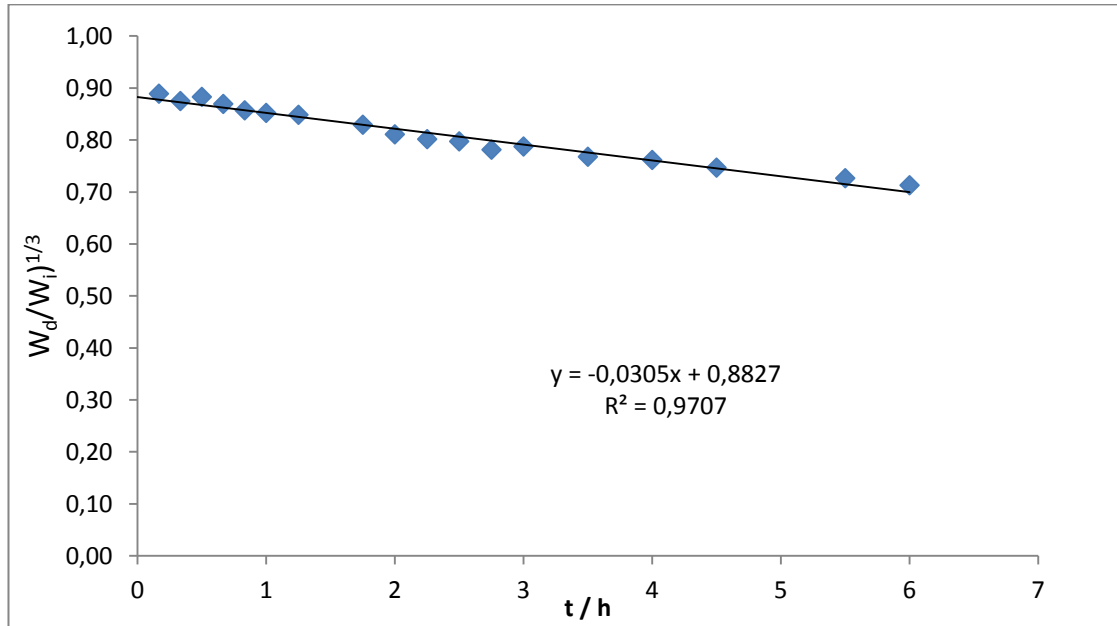
Şekil 4-32: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili

Şekil 4 – 33'te tabletlerin içine çevre ortamın infiltrasyonu esnasındaki kinetiği gösterilmektedir. Buradaki infiltrasyon hızı sabiti $6.277 \text{ h}^{-0.5}$ dir.



Şekil 4-33: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerinin Zamana Bağlı İnfiltrasyon Kinetiği

Erozyon esnasında, erozyon davranışı Hixson-Crowell modeli ile uyumlu olup erozyon hızı 0.0305 h^{-1} 'dir.



Şekil 4-34: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Tabletlerinin Erozyon Deney Verilerinin Hixson - Crowell Modeli ile Uyumluluğu

4.3 SELÜLOZ TÜREVLERİ VE SELÜLOZ TÜREVLERİ İLE BİRLİKTE BASILAN İLAÇ HAMMADDELERİNİN İNFİLTRASYON KİNETİK VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Üretilen tabletlerin salım davranışları Bölüm 3.4’te anlatıldığı gibi incelenmiş ve bu deneyler sonucu elde edilen veriler selüloz türevleri ile basılan tabletleri infiltrasyon kinetiğinin incelenmesinde kullanılmıştır. Sonuçlar alt başlıklar halinde sunulmuştur.

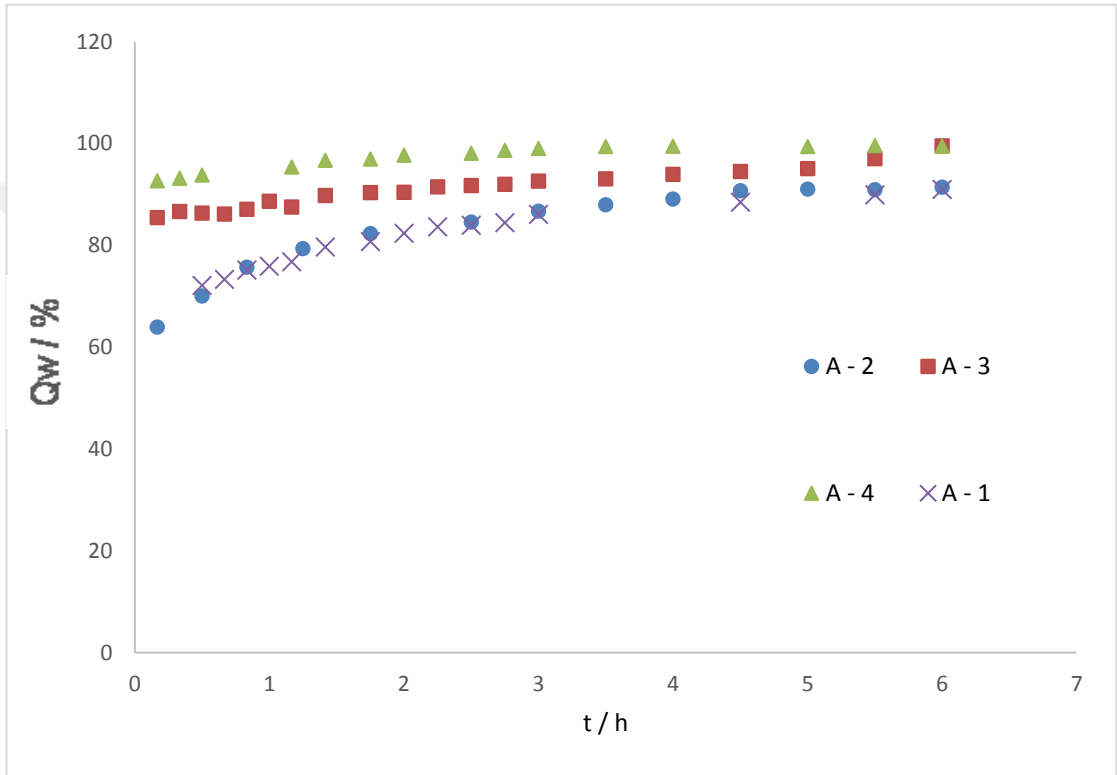
4.3.1 Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Kinetik Verileri

Basılan tabletlerin infiltrasyon hızı incelenmesi 37°C ve pH = 7,4’de zamana karşı değişimi Bölüm 3.4.1’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Basılan tabletlerin pratik olarak elde edilen sonuçları Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10’da verilmiştir. Selüloz türevi tabletlerin infiltrasyon kinetik verilerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.1’de ve Şekil 4.1’de grafik olarak belirtilmiştir.

Tablo 4-1: Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Davranışlarının Karşılaştırılması

t (Saat)	200 mg HPMC olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % A – 1	160 mg HPMC + 40 mg HEC olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % A – 2	100 mg HPMC + 100 mg HEC olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % A – 3	160 mg HEC + 40 mg HPMC olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % A – 4
0,17	—	63,96	85,46	92,67
0,33	—	—	86,68	93,21
0,50	72,16	70,05	86,37	93,85
0,67	73,36	—	86,18	—
0,83	75,17	75,74	87,11	—
1,00	75,93	—	88,65	—
1,17	76,81	79,37	87,51	95,42
1,42	79,68	—	89,78	96,71
1,75	80,76	82,32	90,40	96,97
2,00	82,41	—	90,43	97,72
2,25	83,64	—	91,53	—
2,50	83,94	84,57	91,72	98,10

2,75	84,45	85,01	92,00	98,67
3,00	86,10	—	92,66	99,03
3,50	—	87,97	93,05	99,40
4,00	—	89,10	93,98	99,46
4,50	88,48	90,75	94,49	—
5,00	—	91,07	95,06	99,44
5,50	89,92	90,97	97,05	99,61
6,00	90,99	91,43	99,54	99,48



Şekil 4-35: Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Kinetik Verileri

A – 1 : 200 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değeri

A – 2 : 160 mg HPMC + 40 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değeri

A – 3 : 100 mg HPMC + 100 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değeri

A – 4 : 40 mg HPMC + 160 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değeri

Şekil 4 – 35’te görüldüğü üzere, tüm tabletlerin infiltrasyon yüzdesi zamanla artmış ve deney süresi sonunda dengeye ulaşmıştır. İnfiltrasyon yüzdesinin zamanla artmasının nedeni, HPMC’nin iyi bir su absorblayıcısı olması ile açıklanabilir. Polimer zincirlerinin arasına giren çözücü molekülleri ile polimer zincirleri arasında hızla bir etkileşim

meydana getirir. Meydana gelen bu etkileşim şişme değerlerini artırır. 6 saat sonunda Q_w değerleri kıyaslandığında 200 mg HPMC (A- 1) ile 160 mg HPMC+40 mg HEC tabletleri (A- 2) en düşük değerde iken, HEC miktarı arttıkça Q_w değeri de artmış ve %80 HEC içeren 40 mg HPMC+160 mg HEC tabletinde (A- 4), 6 saat sonunda %100'e yakın değer elde edilmiştir.

200 mg Hidroksietil selüloz içerikli tablet, hammaddenin yapısı nedeni ile basılamamıştır.

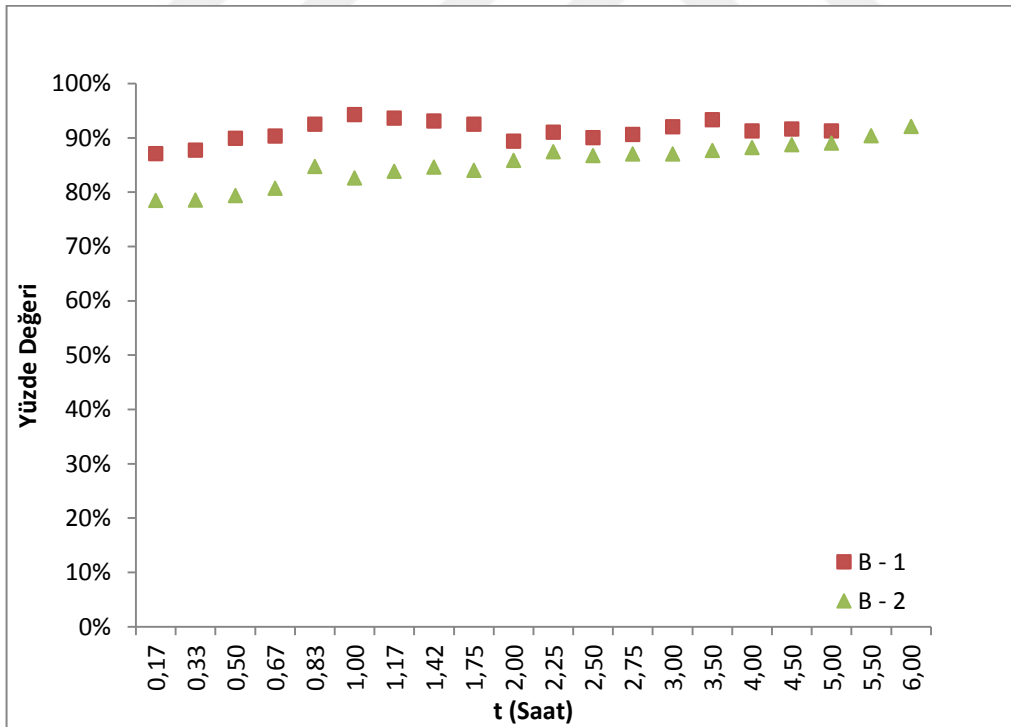
4.3.2 Selüloz Türevlerinin Farklı Hammadde İle İnfiltrasyon Kinetik Verileri

Basılan tabletlerin infiltrasyon kinetiklerinin incelenmesi 37°C'de ve pH = 7,4'de farklı hammadde ile değişimi Bölüm 3.4.2'de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. B - 1 ve B - 2 grubunda basılan tabletlerin pratik olarak elde edilen sonuçları Ek - 3 ve Ek - 6'da, tabletlerin ortalama infiltrasyon kinetik verilerine ilişkin sonuçlar Tablo 4 - 2 ve Şekil 4 - 36'da grafik olarak belirtilmiştir.

Tablo 4-2: Selüloz Türevlerinin Farklı Hammadde İle İnfiltrasyon Değerleri - B

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % B - 1	100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % B - 2
0,17	87,09	78,45
0,33	87,73	78,52
0,50	89,90	79,38
0,67	90,32	80,75
0,83	92,51	84,73
1,00	94,30	82,59

1,17	93,64	83,84
1,42	93,12	84,61
1,75	92,50	84,02
2,00	89,39	85,85
2,25	91,01	87,43
2,50	90,03	86,72
2,75	90,64	87,04
3,00	92,05	87,04
3,50	93,35	87,66
4,00	91,25	88,21
4,50	91,60	88,73
5,00	91,27	89,03
5,50	95,40	90,37
6,00	100,00	92,09



Şekil 4-36: Farklı Hammaddeler ve Selüloz Türevleriyle oluşturulan İnfiltrasyon Değerleri -B

Şekil 4 – 36’da görüldüğü üzere Diklofenak Sodyum (B – 1) ve İbuprofen (B-2) hammaddeleri ile basılan tabletler göreceli yakın infiltrasyon değerleri göstermekle

beraber Diklofenak Sodyum içeren tabletlere ait değerler diğerine kıyasla daha yüksektir.

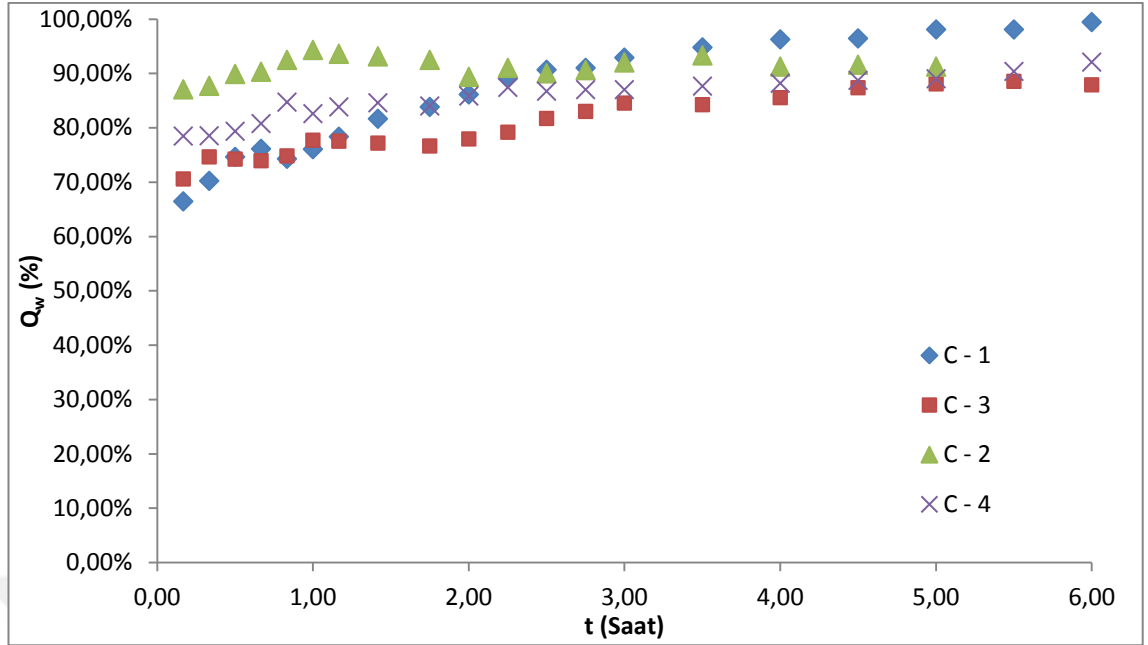
Tablo 4-3: Farklı Hammaddeler ile oluşturulan Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Hızı -C

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri %	100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri %	100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri %	100 mg İbuprofen +20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri %
	C - 1	C - 2	C - 3	C - 4
0,17	66,47	87,09	70,61	78,45
0,33	70,26	87,73	74,65	78,52
0,50	74,65	89,90	74,23	79,38
0,67	76,14	90,32	73,94	80,75
0,83	74,30	92,51	74,80	84,73
1,00	76,08	94,30	77,72	82,59
1,17	78,31	93,64	77,54	83,84
1,42	81,67	93,12	77,18	84,61
1,75	83,81	92,50	76,63	84,02
2,00	86,13	89,39	77,96	85,85
2,25	89,06	91,01	79,18	87,43
2,50	90,65	90,03	81,70	86,72
2,75	91,05	90,64	83,04	87,04
3,00	92,89	92,05	84,53	87,04
3,50	94,79	93,35	84,25	87,66
4,00	96,28	91,25	85,56	88,21
4,50	96,47	91,60	87,40	88,73
5,00	98,13	91,27	88,05	89,03
5,50	98,09	95,40	88,54	90,37
6,00	99,46	100,00	87,89	92,09

Tablo 4-3'te, C – 1 (100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg Hidroksipropil metilselüloz + 20 mg Hidroksietil selüloz) ile C – 2 (100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg Hidroksipropil metilselüloz + 80 mg Hidroksietil selüloz), C – 3 (100 mg İbuprofen + 80 mg Hidroksipropil metilselüloz + 20 mg Hidroksietil selüloz) ile C - 4 (100 mg İbuprofen + 20 mg Hidroksipropil metilselüloz + 80 mg Hidroksietil selüloz) karşılaştırması yapılmıştır. Basılan tabletlerin infiltrasyon değerine ilişkin inceleme 37°C'de ve pH = 7,4'de farklı hammadde ile değişimi Bölüm 3.4.2'de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Sonuçlar Şekil 4 – 37'de grafik olarak belirtilmiştir. C – 1, C – 2, C – 3 ve C – 4 grubunda basılan tabletlerin pratik ağırlıkları sırası ile Ek – 4, Ek – 6, Ek – 1 ve Ek – 3'te verilmiştir

Yapılan karşılaştırma sonucu, Diklofenak Sodyum hammaddesi ile basılan tablet gruplarından C – 1 ile C – 2 arasında başlangıç seviyelerinde farklılık gözükmemektedir. Bu da HEC kompozisyonunun tablet içinde artması ile başlangıçta infiltrasyon değerini de artmasına bağlıdır. Ancak %80 HEC içeren C – 2 tablet grubu çözünmeye başlayıp bozunduğundan infiltrasyon değerlerinde zamana bağlı olarak azalma görülmektedir. İbuprofenin suda çözünmeyerek tablet içerisinde yaptığı direnç nedeni ile C – 3 ile C – 4 benzer seviyelerde sonuçlanmıştır. Fakat Hidroksipropil metilselülozun suda hidroksietil selüloz'a göre daha yavaş çözünmesi nedeni ile HPMC miktarı içeriğinde fazla olan tablet grubu C – 1, C – 2'den, C – 3 de C – 4'ten düşük seviyede infiltrasyon değerlerine sahiptir.

İbuprofen hammaddesinin suda çözünmeyerek tablet içerisinde yaptığı direnç nedeni ile C – 3 ile C – 4 benzer seviyelerde sonuçlanmıştır. Fakat hidroksipropil metilselüloz'un, hidroksietil selüloz'a göre daha fazla su absorblama özelliği nedeni ile HPMC miktarı içeriğinde fazla olan C – 3 tablet grubunda deney başlarında daha düşük infiltrasyon değerleri kaydedilmiştir. HPMC miktarı daha az olan C – 4 tablet grubu, HEC tabletin su ile teması ile birlikte çözünmeye başladığından C – 3'den daha yüksek infiltrasyon değeri ile başlamıştır.



Şekil 4-37: Farklı Hammaddeler ile oluşturulan Selüloz Türevlerinin İnfiltrasyon Kinetik Verileri - C

Ayrıca, Şekil 4 – 37’den görüldüğü üzere Diklofenak Sodyum ile basılan tabletlerin düzenli infiltrasyon hızına ulaştığı görülmektedir. Diklofenak Sodyum hammaddesinin suda çözünürlüğünün olması nedeni ile C – 2 tablet grubunun, Bölüm 4.2.1’de belirtilen %80 HEC içeren ilaçsız tabletlerden (A – 4) farklı davranış sergilediği görülmüştür.

C – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Hızı (%20 HEC ilaçsız temelde)

C – 2 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Hızı (%80 HEC ilaçsız temelde)

C – 3 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Hızı (%20 HEC ilaçsız temelde)

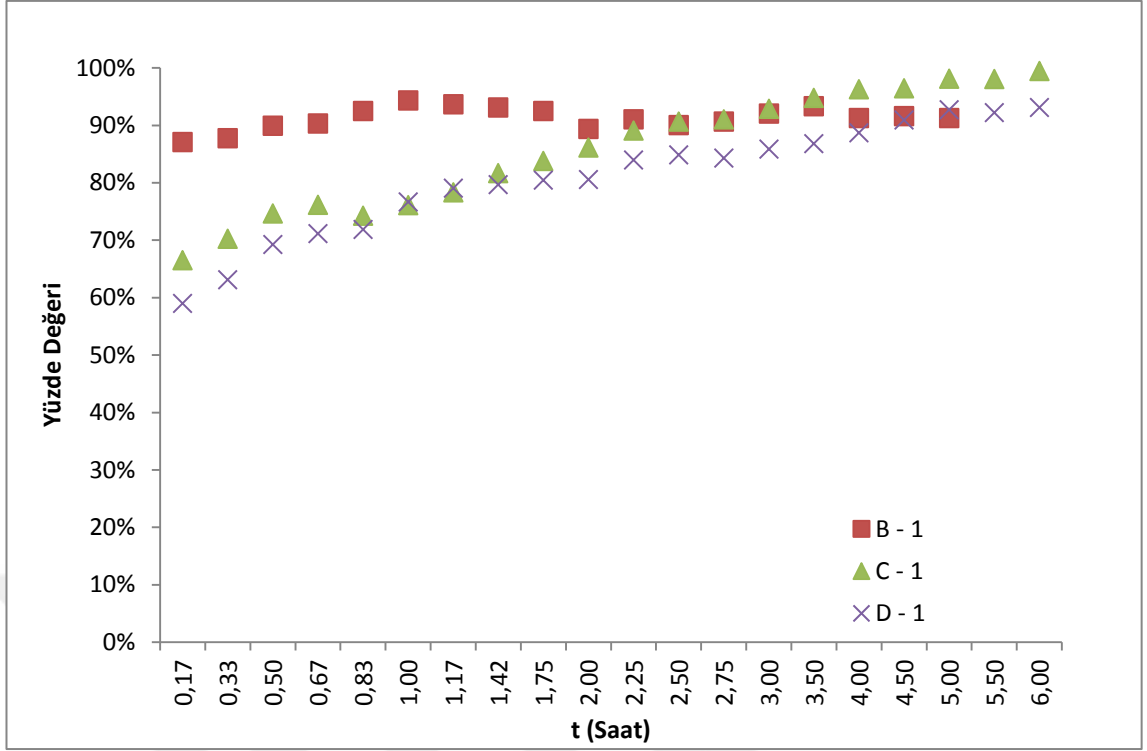
C – 4: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Hızı (%80 HEC ilaçsız temelde)

4.3.3 Selüloz Türevlerinin Farklı Hammaddelerin Tablet İçerisinde Oranına Bağlı İnfiltrasyon Kinetik Verileri

Diklofenak Sodyum hammaddesinin, selüloz türevleri ile gösterdiği infiltrasyon kinetiğini incelemek için. B – 1, C – 1 ve D – 1 grubun kıyaslanmış, basılan tabletlerin pratik ağırlıkları sırası ile Ek – 6, Ek – 4 ve Ek – 5’te, tabletlerin ortalama infiltrasyon değerlerinin zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 4’de verilmiştir. Sonuçlar Şekil 4 – 38’de grafik olarak belirtilmiştir. Her bir inceleme için deneyler 2 kere tekrarlanmıştır.

Tablo 4-4: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevlerinin Oranına ilişkin İnfiltrasyon Değerleri

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % B - 1	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % C - 1	100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % D - 1
0,17	87,09%	66,48%	59,00%
0,33	87,73%	70,25%	63,13%
0,50	89,90%	74,64%	69,23%
0,67	90,32%	76,13%	71,15%
0,83	92,51%	74,27%	71,83%
1,00	94,30%	76,07%	76,67%
1,17	93,64%	78,35%	79,04%
1,42	93,12%	81,65%	79,69%
1,75	92,50%	83,81%	80,43%
2,00	89,39%	86,14%	80,57%
2,25	91,01%	89,08%	83,98%
2,50	90,03%	90,65%	84,86%
2,75	90,64%	91,05%	84,27%
3,00	92,05%	92,88%	85,83%
3,50	93,35%	94,77%	86,78%
4,00	91,25%	96,28%	88,68%
4,50	91,60%	96,46%	90,94%
5,00	91,27%	98,12%	92,73%
5,50	100,00%	98,08%	92,22%
6,00	100,00%	99,46%	93,07%



Şekil 4-38: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevlerinin Oranına İlişkin İnfiltrasyon Değerleri

B – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletler

C – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletler

D – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Olarak Basılan Tabletler

Şekil 4 – 38’te %20 HEC içeren (ilaçsız temelde) C-1 tablet grubu ile %50 HEC içeren D-1 tablet grubu kıyaslandığında birbirine yakın infiltrasyon değerleri verdiği, ancak D-1 grubu tabletlerin infiltrasyon değerlerinin daha düşük olduğu anlaşılmaktadır. Bu da HEC oranındaki artışın tabletin infiltrasyon değerini düşürdüğünü göstermektedir. zamana bağlı olarak infiltrasyon değerinin artışı C – 1’de görülmektedir. %80 HEC içeren B – 1 grubu tabletlerde, Diklofenak Sodyum ve HEC’in suda çözünme etkisine bağlı olarak C – 1 ve D – 1’den daha fazla oranda infiltrasyon hızı ile başlamış ancak sonunda tamamen çözünmüştür. Sonuçta, ilaçlı tabletlerde HEC miktarının artması ile infiltrasyon hızında da azalma gözlenmiş, ancak çok yüksek HEC değerleri çok hızlı

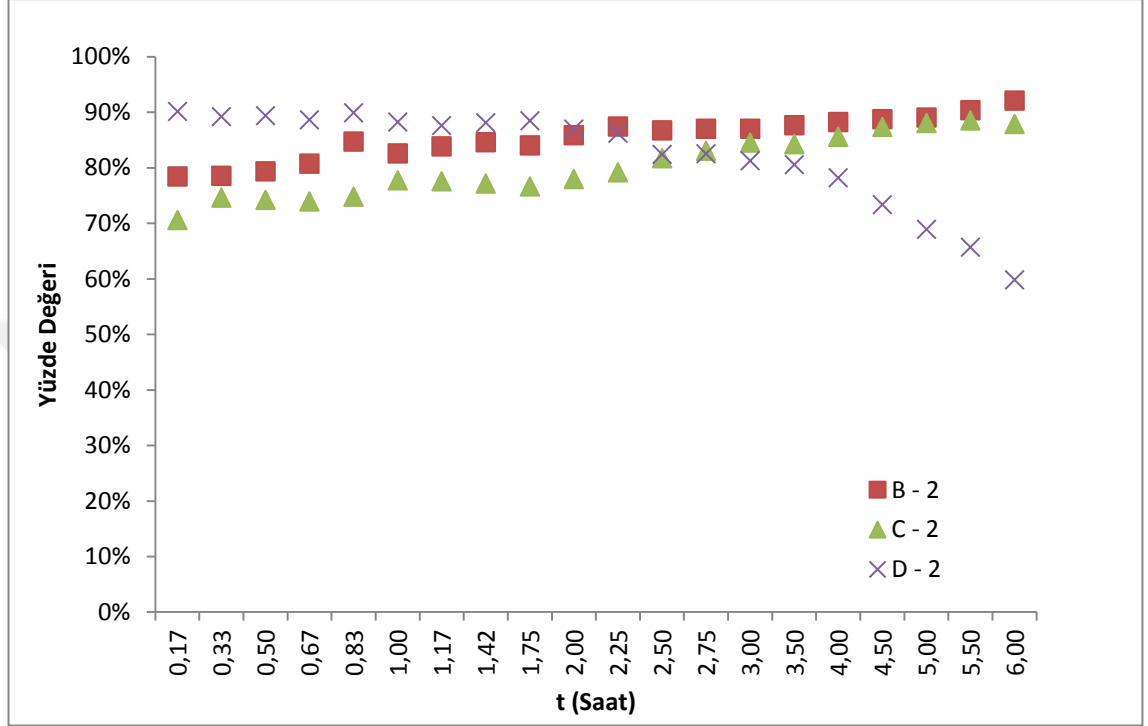
infiltrasyon değerleri vermiş sonrasında da azalmıştır. Halbu ki ilaç içermeyen selüloz türevlerinde tablet içinde HEC miktarının artması infiltrasyon hızını arttırmakta idi.

İbuprofen hammaddesinin, selüloz türevleri ile gösterdiği infiltrasyon kinetiğini incelemek adına B – 2, C – 2 ve D – 2 için toplam 120 adet tablet basılmıştır. Basılan tabletlerin davranışları 37°C’de ve pH = 7,4’de farklı hammadde ile değişimi Bölüm 3.4.2’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. B – 2, C – 2 ve D – 2 grubunda basılan tabletlerin pratik ağırlıkları sırası ile Ek – 6, Ek – 4 ve Ek – 5’te, tabletlerin ortalama infiltrasyon değerlerinin zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 5’de verilmiştir. Sonuçlar Şekil 4 – 39’da grafik olarak belirtilmiştir. Her bir inceleme için 2 kere deney tekrarlanmıştır.

Tablo 4-5: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevlerinin Oran Farkına İlişkin İnfiltrasyon Kinetiği

t (Saat)	100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri %	100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri %	100 mg İbuprofen + 50 mg HEC + 50 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri %
	B - 2	C - 2	D - 2
0,17	78,45%	70,61%	90,13%
0,33	78,52%	74,65%	89,23%
0,50	79,38%	74,23%	89,41%
0,67	80,75%	73,94%	88,63%
0,83	84,73%	74,80%	89,91%
1,00	82,59%	77,72%	88,24%
1,17	83,84%	77,54%	87,60%
1,42	84,61%	77,18%	88,11%
1,75	84,02%	76,63%	88,49%
2,00	85,85%	77,96%	86,99%
2,25	87,43%	79,18%	86,22%
2,50	86,72%	81,70%	82,43%
2,75	87,04%	83,04%	82,54%
3,00	87,04%	84,53%	81,25%
3,50	87,66%	84,25%	80,54%
4,00	88,21%	85,56%	78,18%

4,50	88,73%	87,40%	73,34%
5,00	89,03%	88,05%	68,92%
5,50	90,37%	88,54%	65,70%
6,00	92,09%	87,89%	59,80%



Şekil 4-39: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevlerinin Oran Farkına ilişkin İnfiltrasyon Hızı

B – 2 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletler

C – 2 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletler

D – 2 : 100 mg İbuprofen + 50 mg HEC + 50 mg HPMC Olarak Basılan Tabletler

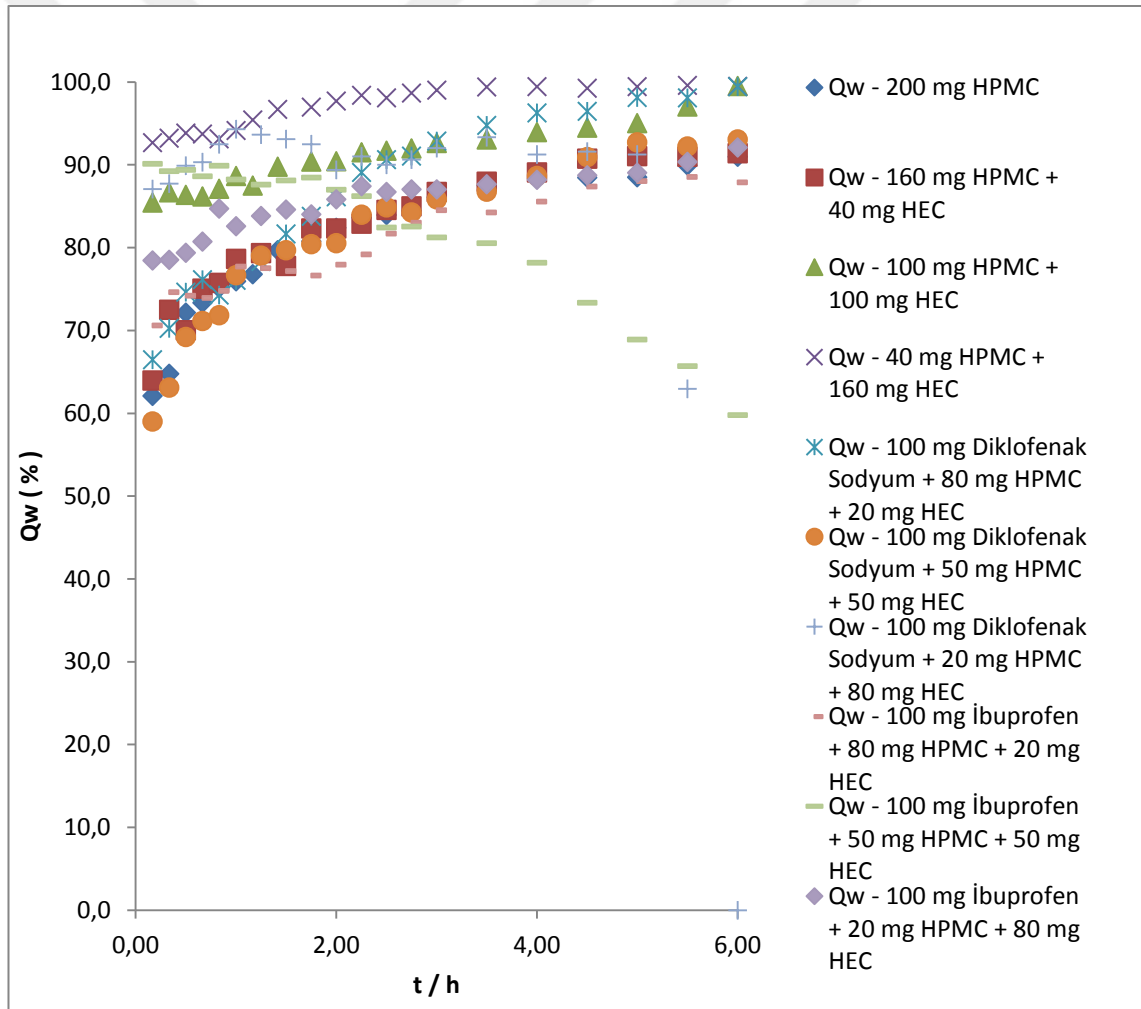
Şekil 4 – 39’da Şekil 4 – 38’e benzer şekilde %20 HEC içeren tabletlerin infiltrasyon değerlerinin artması C – 2’de görülmektedir. %80 HEC içeren D – 2 grubu tabletlerinin infiltrasyon değerleri diklofenak sodyum içeren D-1 tablet grubuna kıyasla azalma yerine artış göstermiştir ki bu da ibuprofenin suda çözünmemesi ile tablet içerisinde gösterilen dirençten kaynaklanmaktadır. %50 HEC içeren B – 2 tablet grubu ise diğer tablet gruplarından çok farklı bir davranış sergilemiştir. Erken zaman dilimlerinde çok hızlı bir artış ardından da zamanla sürekli azalan bir eğilim sergilemiştir.

Diklofenak Sodyum ve İbuprofen arasındaki en net fark Şekil 4 – 38 üzerinde D – 1 ve Şekil 4 – 39 üzerinde D – 2 değerleri karşılaştırıldığında görülebilir. D – 2, D – 1’e göre yüksek bir seviyede infiltrasyon hızı ile başlamıştır. Çözünen tablet içerisinde HEC miktarı arttıkça tablet içerisinde İbuprofen’in gösterdiği direnci suda çözülerek azaltmaktadır. İbuprofen ve Diklofenak Sodyum hammaddeleri suda çözünme özellikleri nedeni ile D – 1 daha doğrusal bir şişme değeri göstermiştir.

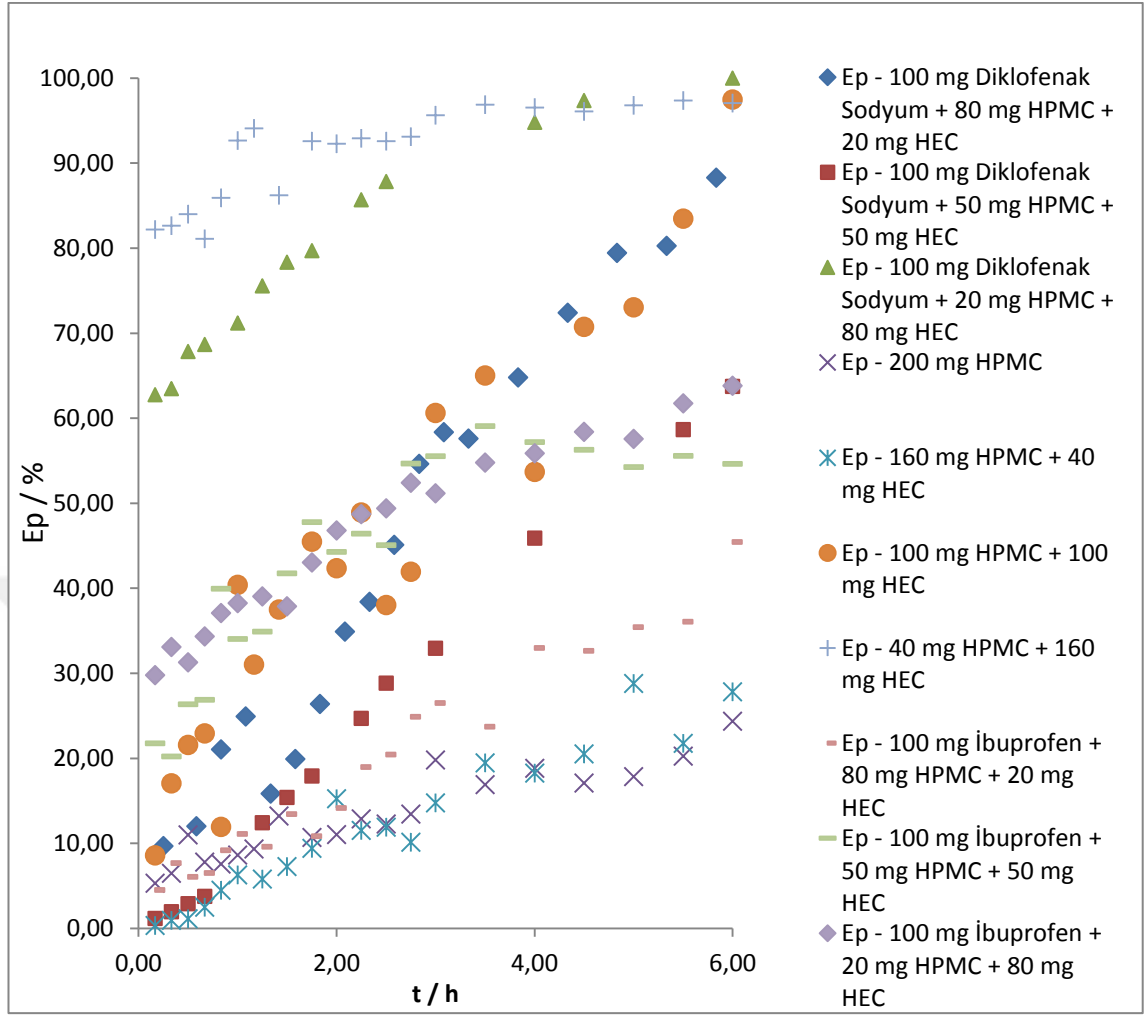
Bir diğer fark ise Şekil 4 – 38 üzerinde C – 1 ve Şekil 4 – 39 üzerinde C – 2 değerleri karşılaştırıldığında görülebilir. İki değerde ortak olarak tabletler 80 mg HPMC ve 20 mg HEC ile basılmıştır. Diklofenak sodyum suda ibuprofen’e göre daha fazla çözünmektedir. Buna bağlı olarak Bölüm 4.2.1’deki A – 2 ile bir benzerlik söz konusudur. Bu durum diklofenak sodyum hammaddesi, HEC gibi tablet içerisinde suya karşı direnç yaratmadan çözünmekte ve HPMC’nin şişme değerini düzenli olarak artırırken, ibuprofen ise Diklofenak Sodyum’un tam tersi oranda etki göstermektedir.

4.3.4 Selüloz Türevleri ile Basılan Tüm Tabletlerin İnfiltrasyon Kinetiği Verilerinin Karşılaştırılması

Şekil 4 – 40’da Ek – 1, Ek – 2, Ek – 3, Ek – 4, Ek – 5, Ek – 6, Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10’da verilen tüm tablet gruplarının infiltrasyon profilleri verilmektedir. En yüksek değerler 40 mg HPMC+160 mg HEC ile basılan tablet grubunda görülürken en düşük değerler 100 mg İbuprofen+ 80 mg HPMC+ 20 mg HEC tablet grubunda görülmektedir. Tablet içerisindeki HEC miktarı arttıkça infiltrasyon değerlerinin arttığı açıkça görülebilir.

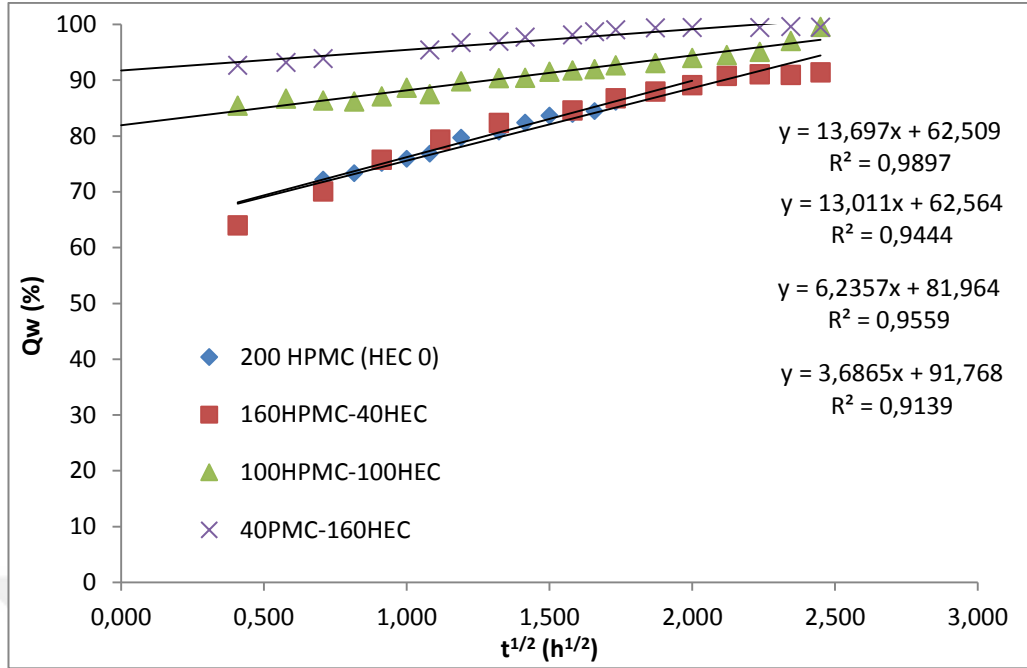


Şekil 4-40: Çalışılan matrislerin infiltrasyon profillerinin zamana göre değişimlerinin karşılaştırılması



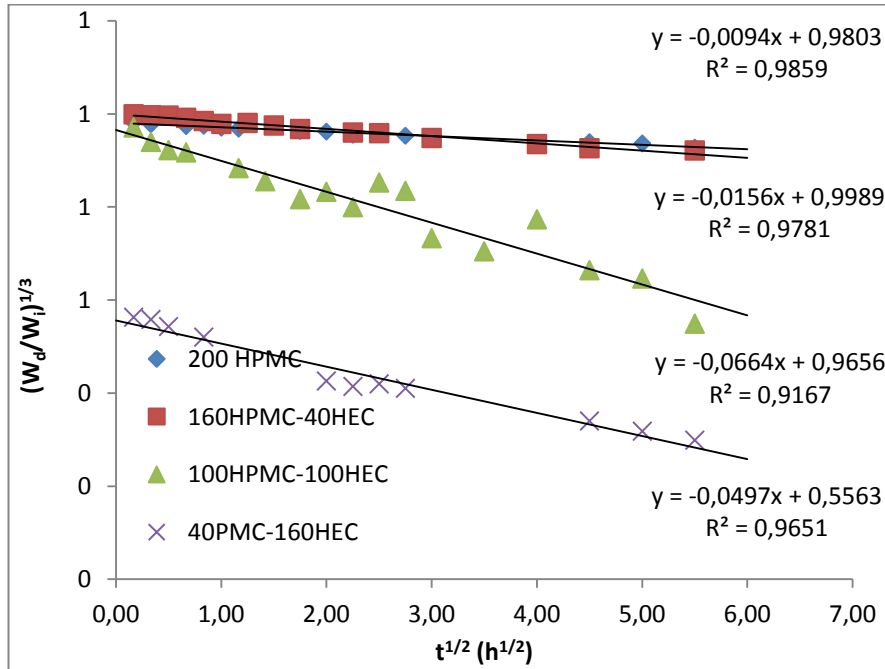
Şekil 4-41: Çalışılan matrislerin erozyon profillerinin zamana göre değişimlerinin karşılaştırılması

Şekil 4 – 41’de Ek – 1, Ek – 2, Ek – 3, Ek – 4, Ek – 5, Ek – 6, Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10’da verilen tüm tablet gruplarının erozyon profilleri verilmektedir. Erozyon profilleri incelendiğinde, her matrisin erozyon profillerinin birbirine benzer yükselme grafiği göstermektedir. 40 mg HPMC ve 160 mg HEC hammaddeleri ile basılan tablet grupları en yüksek erozyon hızına sahiptir. En düşük erozyon profili ise 200 mg HPMC ile basılan tablet grubunda görülmektedir ki bu da HPMC’nin su absorplama kapasitesinin yüksek olmasından dolayı beklenen bir sonuçtur. İlaç içermeyen tabletlerde HEC yüzdesi arttıkça erozyon değerini arttırmaktadır. Diklofenak Sodyum içeren tabletlerde ise, HEC yüzdesi %20’den %50’ye artmakla öncelikle erozyon değeri düşmekte, ancak %80 HEC içeren yüksek içerikli tabletlerde ise erozyon değeri bariz bir şekilde artmaktadır. Tablet içeriğine yüksek miktarlarda HEC bulunması, HEC’un çözünürlüğünden dolayı tabletin erozyonuna neden olmaktadır.

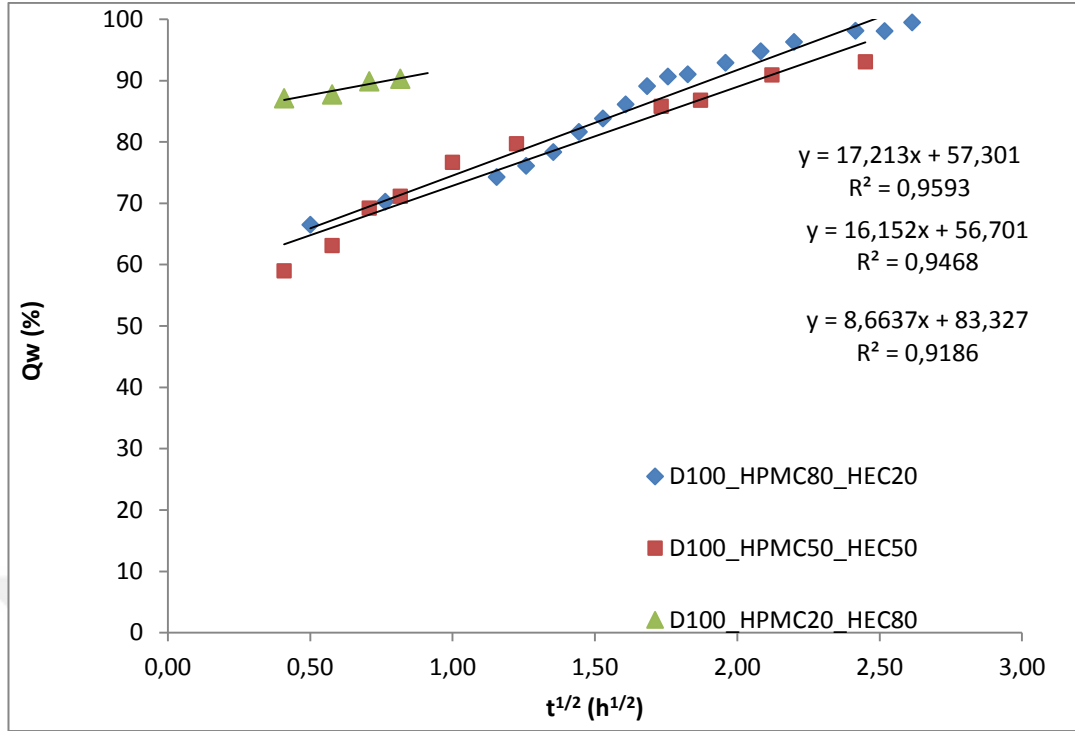


Şekil 4-42: HPMC ve HEC Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili

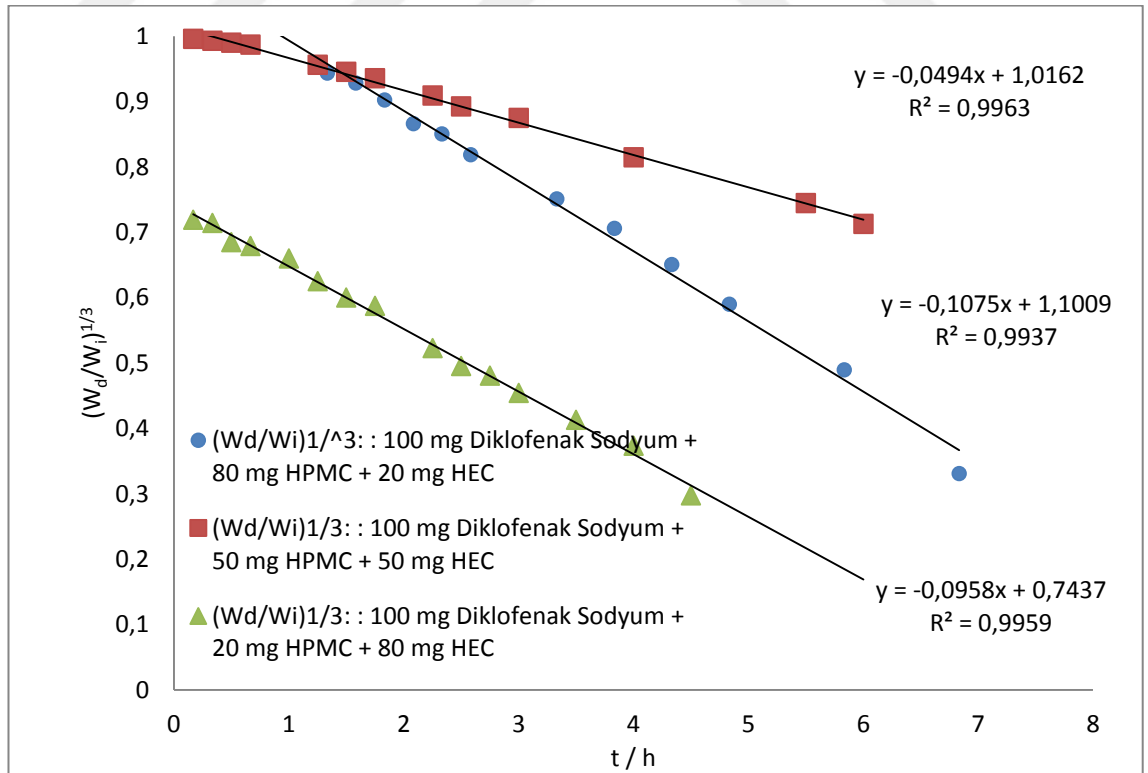
Şekil 4-42'deki kinetik verilere bakıldığında, en yüksek infiltrasyon kinetik sabiti 200 mg HPMC tabletinde 13.70 değeri ile görülürken, HEC ilavesi ile infiltrasyon hızında düşme gözlenmektedir.



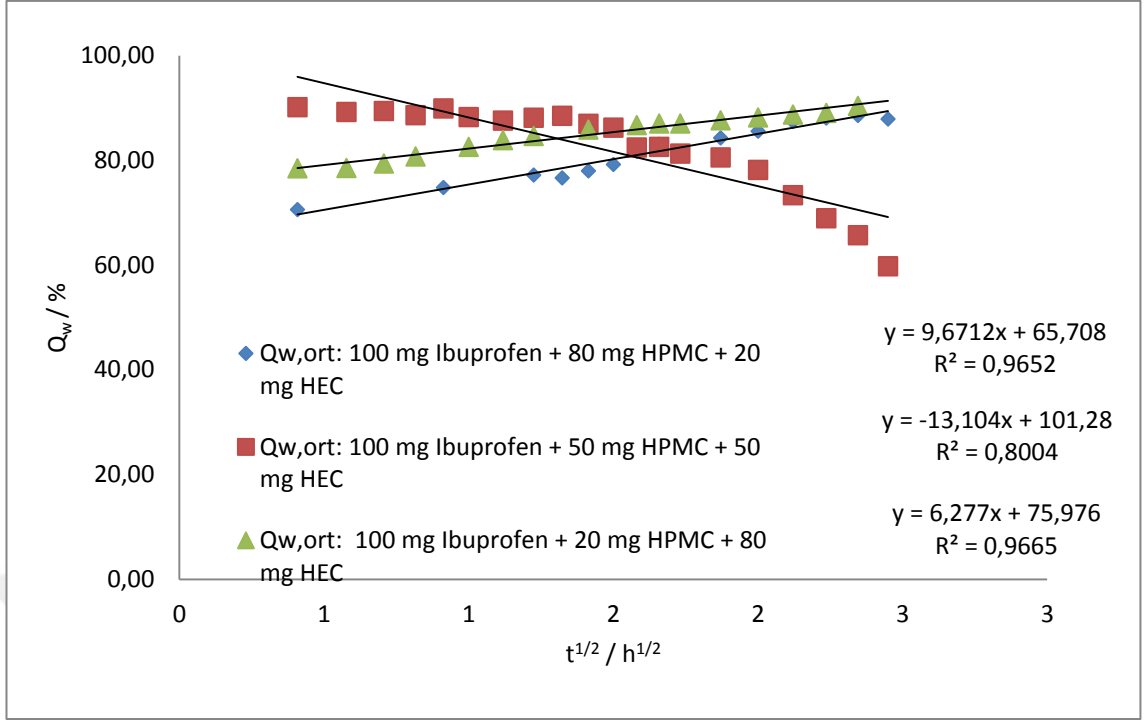
Şekil 4-43: HPMC ve HEC Tabletlerin zamana bağlı Erozyon kinetik parametreleri



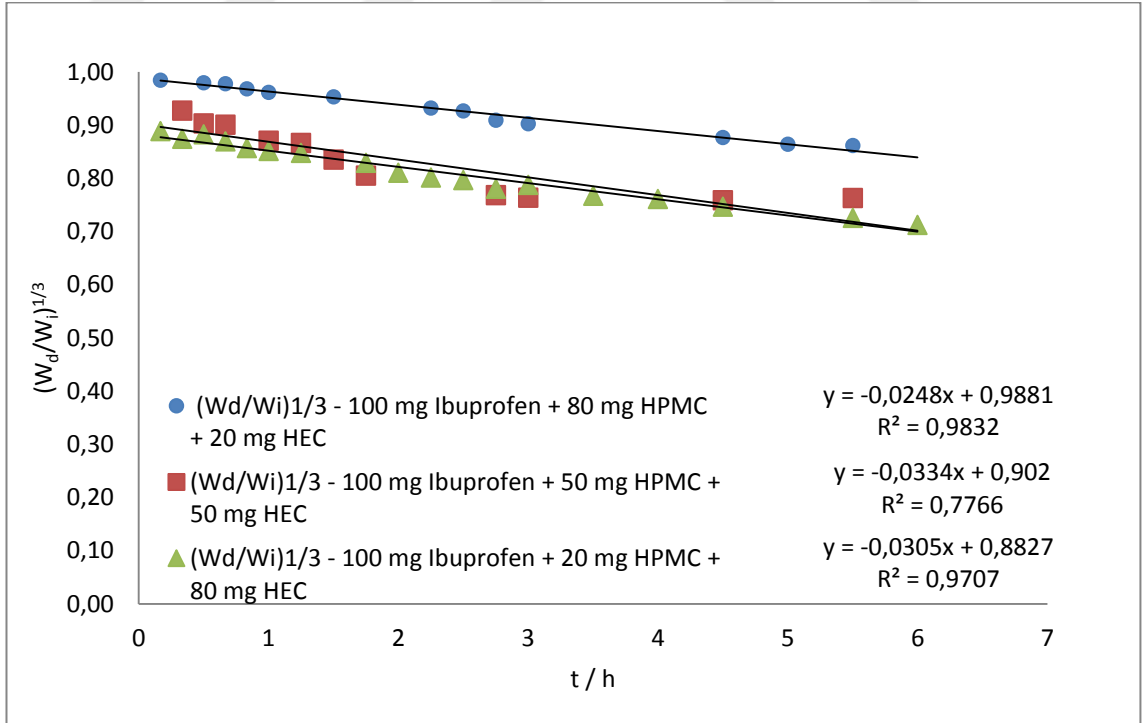
Şekil 4-44: Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon kinetik parametreleri



Şekil 4-45: Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin zamana bağlı Erozyon kinatik parametreleri



Şekil 4-46: İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin zamana bağlı infiltrasyon profili



Şekil 4-47: İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin zamana bağlı Erozyon profili

Şekil 4 – 42’de Selüloz türevleri ile basılan tabletlerin, Şekil 4 – 44’de Diklofenak Sodyum ve selüloz türevleri ile basılan tabletlerin ve Şekil 4 – 46’da İbuprofen ile selüloz türevleri ile basılan tabletlerin çevre ortamın infiltrasyonu esnasındaki kinetiği gösterilmektedir. Elde edilen verilerden çizilen grafikler doğrultusunda hesaplanan denklemler Tablo 4 – 6’daki İnfiltrasyon hızına ait sütun doldurulmuştur.

Şekil 4 – 43’de Selüloz türevleri ile basılan tabletlerin, Şekil 4 – 45’te Diklofenak Sodyum ve selüloz türevleri ile basılan tabletlerin ve Şekil 4 – 47’de İbuprofen ile selüloz türevleri ile basılan tabletlerin çevre ortamın infiltrasyonu esnasındaki kinetiği gösterilmektedir. Erozyon esnasında, yüzey alanı ve çapı düzenli değişen tabletlerde kullanılan Hixson-Crowell modeli yardımıyla katsayılar da hesaplanmıştır.

Tablo 4-6: Yapılan deneylerde kullanılan tabletlerin hesaplanan infiltrasyon ve erozyon hız sabitleri

Tablet Formülasyonu	Q_w, İnfiltrasyon Hızı $k_1 / h^{-0.5}$	$(W_d / W_i)^{1/3}$, Erozyon Hızı k_2 / h^{-1}
200 mg HPMC (%0 HEC)	13,70	0,0094
160 mg HPMC + 40 mg HEC (%20 HEC)	13,01	0,0156
100 mg HPMC + 100 mg HEC (%50 HEC)	6,24	0,0664
40 mg HPMC + 160 mg HEC (%80 HEC)	3,69	0,0497
100 mg Diklofenak Sodyum + 100 mg HPMC	16,84	0,0093
100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	17,21	0,1075
100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	16,15	0,0494
100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC	8,66	0,0958
100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	9,67	0,0248
100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	-	0,0619
100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC	6,28	0,0305

Tablo 4 – 6'daki değerlere bakıldığında, ilaç içermeyen tabletlerde, sadece HPMC tabletinin sahip olduğu infiltrasyon hızı HEC ilave edilmiş tabletlere kıyasla en yüksek olup farklı oranlarda, HEC ilave ettiğimizde miktara bağlı olarak infiltrasyon hızı da azalmaktadır. Bunun nedeni de HEC'un hidrofilik yapısı nedeni ile hızlı hidrasyona uğrayıp jel bariyeri oluşturmaması, bu nedenle çevre akışkanın matris içine difüzyon hızını azaltmasıdır. HPMC'un tek başına iken sahip olduğu infiltrasyon hız sabiti, tablet içeriğine Diklofenak Sodyum ilave edildiğinde artmakta buna mukabil, tablet içeriğinde HEC ilavesi ile miktara bağlı olarak azalmaktadır. %20 HEC ile %50 HEC içeren tabletlerin infiltrasyon hızları birbirine yakın olup, HEC oranı %80 olduğunda hız yarıyarıya düşmüştür. HEC, tabletin hidrasyon kabiliyetini arttırmakta ancak HEC miktarının artması infiltrasyon hızını düşürmektedir. HEC, hidrofilik bir yapıya sahip olduğundan, tabletlerde yüksek miktarlarda bulunması hidrasyon hızını çok arttıracığından ani hidrasyona (burst effect) sebep olacaktır. Ancak hidrasyon hızının artması, ıslak tartımın maksimum değerinde artış yerine azalmaya sebep olmuştur ki bu da beklenen bir sonuçtur.

Erozyon hızına bakıldığında ise, HPMC-HEC tablet grubunda, tablet sadece HPMC'den oluştuğunda, HPMC şişme ve su absorplama kapasitesinin yüksek olmasından dolayı daha az erozyona uğrayacaktır. Şekil 4.41'den de görüleceği üzere deney süresi sonunda tabletin sadece %20'si erozyona uğramıştır. Tablo 4.6'daki erozyon hız katsayısının 0.0094 gibi çok düşük bir değere sahip olması da bunu kanıtlamaktadır. HPMC'ye HEC ilave edildiğinde miktara bağlı olarak katsayıda, dolayısıyla erozyon hızında da artış gözlenmiştir.

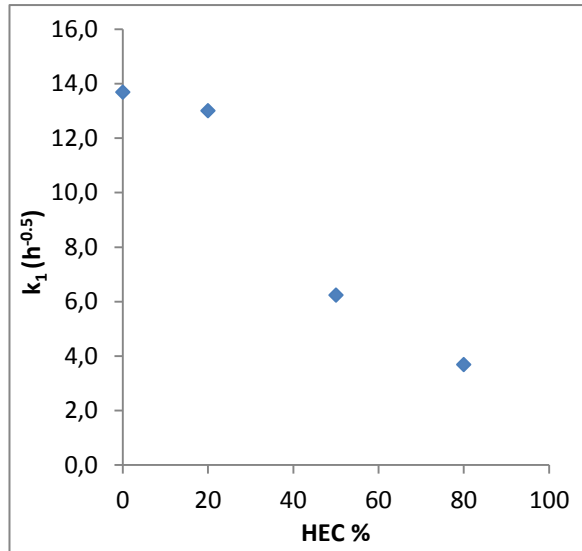
Diklofenak Sodyum – HPMC – HEC tablet grubunun erozyon hızı HPMC-HEC tablet grubuna kıyasla göreceli daha yüksektir. Tablet grubuna eklenen HEC miktarı arttıkça ise erozyon hızı artmaktadır. Bu sonuç da göstermektedir ki, HEC infiltrasyon hızını azaltırken erozyon hızını da göreceli olarak arttırmaktadır.

İbuprofen etken maddesi için ise, %20 HEC içeren HPMC-HEC tabletine ibuprofen ilave edildiğinde infiltrasyon hız sabiti diklofenak sodyumun tersine azalmaktadır.

Tablet içeriğinde HEC ilavesi ile miktara bağlı olarak azalmakla beraber bu azalış çok yüksek değildir. Erozyon hızına bakıldığında ise, İbuprofen – HPMC – HEC tablet grubunun erozyon hızı HPMC tablet grubuna göre daha düşüktür. Tablet grubuna eklenen HEC miktarı arttıkça ise katsayıda önce artış sonra ise azalma gözlemlenmiştir. %20 HEC ile %80 HEC içeren tabletler kıyaslandığında, erozyon hız sabitleri birbirine çok yakın değerlerdir. Ancak %50 HEC içeren tablet çok farklı bir davranış sergilemiş olup , ibuprofen içeren tabletler içerisinde maksimum erozyon hız sabiti bu tablette gözlenmiştir. Ayrıca, bu tabletin erozyon hız sabiti yine %50 HEC içeren ilaçsız tabletin erozyon hız sabitine çok yakındır.

Tablo 4-7: Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerde İnfiltrasyon Hız Sabitinin % HEC Oranına Bağlı Değişimi

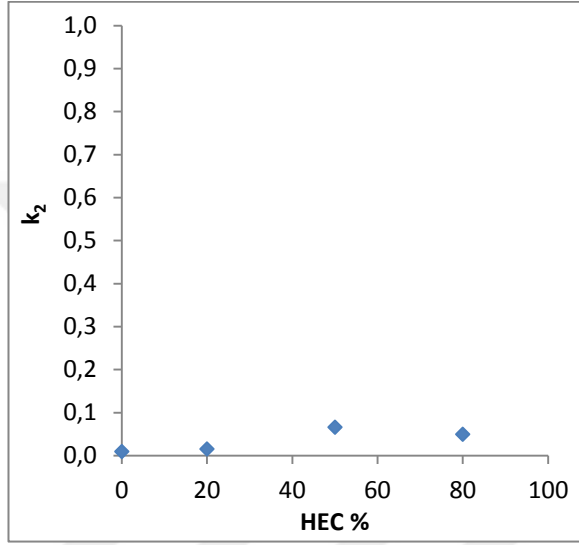
HEC, %	k_1
0	13.70
20	13.01
50	6.24
80	3.69



Şekil 4-48: Selüloz Türevleri İle Basılan HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Profili

Tablo 4-8: Selüloz Türevleri İle Basılan HEC Oranına Göre Erozyon Profili

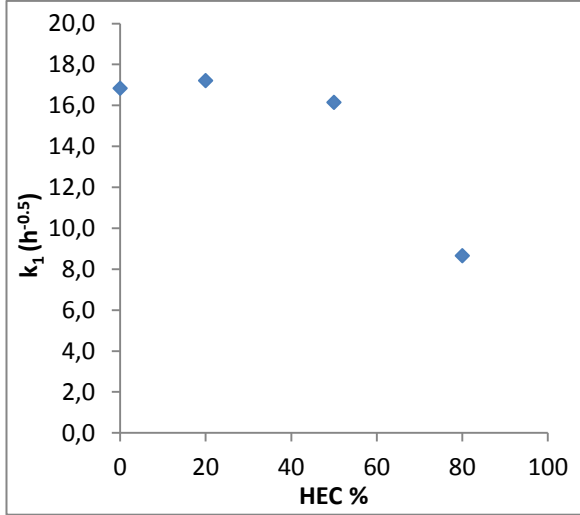
HEC, %	k_2
0	0,0094
20	0,0156
50	0,0664
80	0,0497



Şekil 4-49: Selüloz Türevleri İle Basılan HEC Oranına Göre Erozyon Profili

Tablo 4-9: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İle Basılan Tablet İçerisindeki İlaçsız Temelde HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Profili

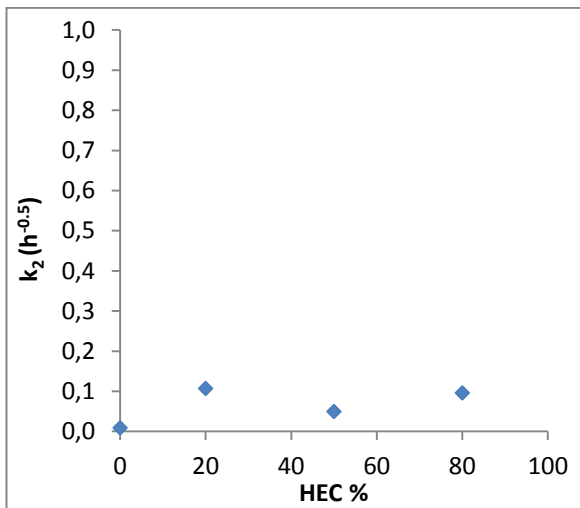
HEC, %	k_1
0	16,84
20	17,21
50	16,15
80	8,66



Şekil 4-50: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İle Basılan Tablet İçerisindeki HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Profili

Tablo 4-10: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İle Basılan HEC Oranına Göre (ilaçsız temelde) Erozyon Hız Sabitleri

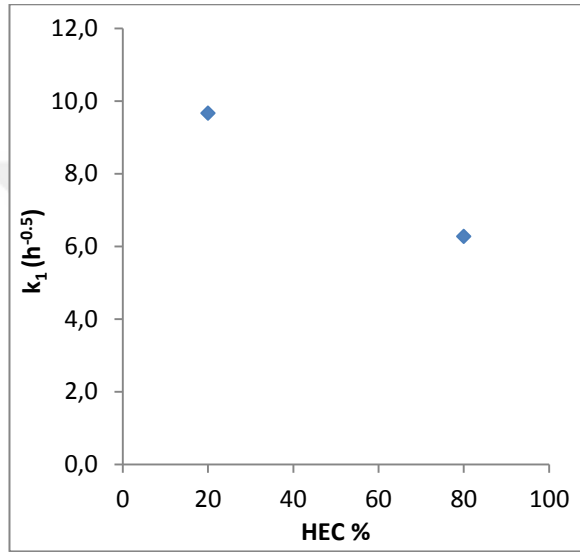
HEC, %	k_2
0	0,0093
20	0.1075
50	0.0494
80	0.0958



Şekil 4-51: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İle Basılan HEC Oranına Göre Erozyon Hız Sabitleri

Tablo 4-11: İbuprofen Hammaddesi İle Basılan Tablet İçerisindeki HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Hız Sabitleri

HEC, %	k_1
20	9,67
50	-
80	6,16



Şekil 4-52: İbuprofen Hammaddesi İle Basılan Tablet İçerisindeki HEC Oranına Göre İnfiltrasyon Hız Sabitleri

Tablo 4-12: İbuprofen Hammaddesi İle Basılan HEC Oranına Göre Erozyon Hız Sabitleri

HEC, %	k_2
20	0,0248
50	0,0619
80	0,0305

4.3.5 Selüloz Türevlerinin Farklı pH İle İnfiltrasyon Kinetik Verileri

Farklı pH ortamında hidrojellerin infiltrasyon hızının incelenmesi Bölüm 3.4.4'te belirtildiği gibi gerçekleşmiştir. pH farkının incelenmesi için basılan tabletlerin teorik miktarı Tablo 4 – 16'da gösterilmiştir. pH=7.4 incelemesi için basılan tabletlerin deneysel değerleri Ek – 11'de, pH=2.0 incelemesi için basılan tabletlerin pratik değerleri ise Ek – 12'de verilmektedir.

Tablo 4-13: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İçeren Tabletlerin farklı pH Karşılaştırma için Hazırlanan Formülasyonları

	pH	Diklofenak Sodyum	Hidroksipropil metilselüloz	Toplam
L	7.4	100 mg	100 mg	200 mg
M	2.0	100 mg	100 mg	200 mg

L: ± 4.21 mg

M: ± 9.82 mg

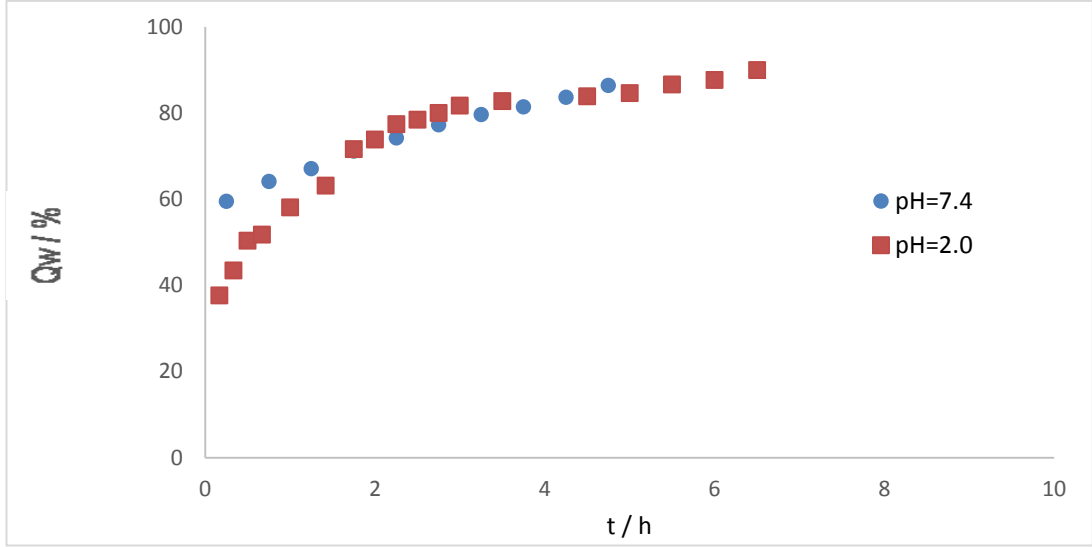
Farklı pH ortamında hidrojellerin infiltrasyon hızının incelenmesi adına toplamda 40 adet tablet basılmıştır. Tabletler, formülasyonları aynı, 200 mg ağırlığında, 37°C ve düzgün salımlı ortamda incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda başlangıç değerlerinde fark olmasına rağmen Diklofenak sodyum ve HPMC maddelerinin pH değişikliğine duyarlı olmadığı ve bu nedenle hemen hemen aynı oranlarda deneyi tamamladığı görülmüştür. Bu durum göstermektedir ki nötr pH ortamında incelenen hammaddeler daha yüksek infiltrasyon hızı sağlanmaktadır.

E – 1 : pH = 7.4

E - 2 : pH = 2.0

Tablo 4-14: Diklofenak Sodyum Hammaddesi İçeren Tabletlerin Farklı pH İle İnfiltrasyon Kinetik Verileri

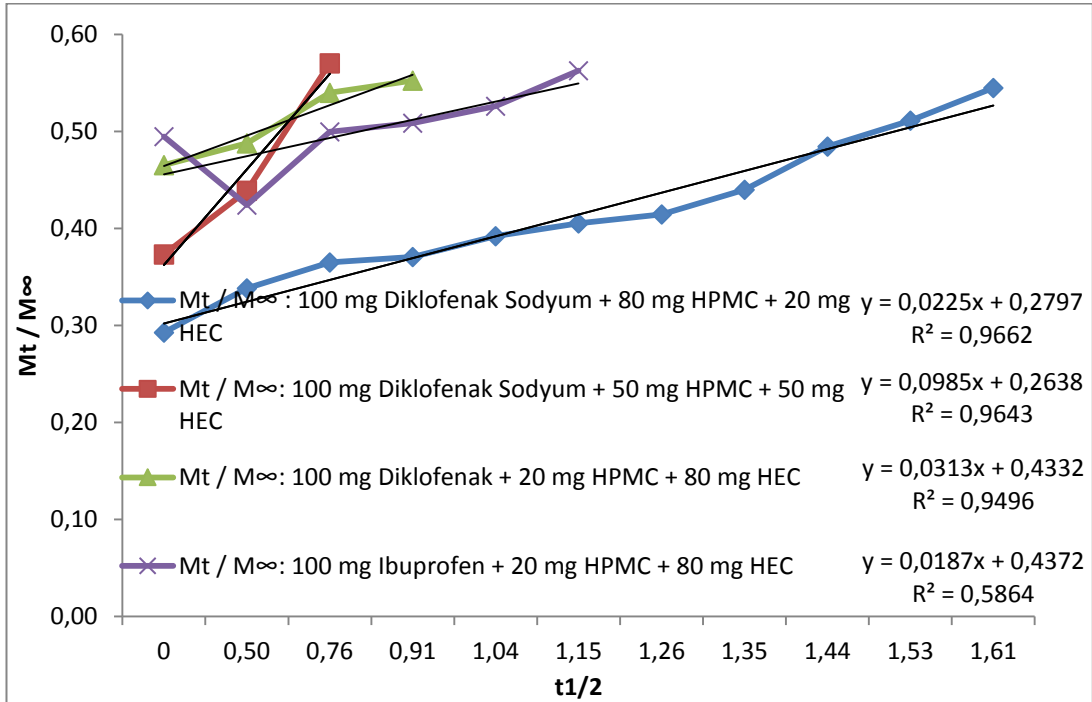
t (Saat)	pH = 7.4 ortamında 100 mg HPMC + 100 mg Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % E – 1	pH = 2.0 ortamında 100 mg HPMC + 100 mg Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin İnfiltrasyon Değerleri % E - 2
0,17	39,53	37,68
0,33	44,28	43,46
0,50	49,06	50,37
0,67	55,93	51,79
0,83	59,54	49,68
1,00	64,09	58,06
1,17	67,11	72,96
1,42	71,19	63,18
1,75	74,22	71,65
2,00	77,26	73,86
2,25	79,69	77,40
2,50	81,42	78,47
2,75	83,68	80,05
3,00	86,42	81,74
3,50	—	82,80
4,00	—	83,87
4,50	—	84,62
5,00	—	86,64
5,50	—	87,69
6,00	—	90,00



Şekil 4-53: Selüloz Türevlerinin Farklı pH ile İnfiltrasyon Kinetik Verileri

4.3.6 Diklofenak Sodyum, HPMC ve HEC ile İbuprofen, HPMC ve HEC Hazırlanan Tabletlerin Difüzyon Katsayısının Bulunması

Bölüm 4.2.2 içerisinde yapılan deneyler sonucu ıslak tartım verilerinden elde edilen değerler difüzyon katsayısının hesabında kullanılmıştır.



Şekil 4-54: Diklofenak Sodyum, İbuprofen, HPMC ve HEC Hazırlanan Tabletlerin Difüzyon Katsayısının Bulunması

İbuprofen 50 mg HPMC + 50 mg HEC ve İbuprofen 80 mg HPMC + 20 mg HEC tablet grubu için M_t / M_∞ değeri bulunamadığından difüzyon katsayısı hesaplanamamıştır. Diğer tablet grupları için hesaplanan difüzyon katsayısı aşağıdadır.

	k	D
100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC	0,0225	$1,07 \times 10^{-06}$
100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	0,0985	$4,69 \times 10^{-06}$
100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	0,0313	$1,49 \times 10^{-06}$
100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC	0,0187	$8,90 \times 10^{-07}$

4.4 SELÜLOZ TÜREVLERİ ŞİŞME (SU TUTMA) DEĞERİNİN İNCELENMESİ

Üretilen tabletlerin şişme (su tutma) deneyleri Bölüm 3.4'te anlatıldığı gibi sonuçlandırılmış ve sonuçlar alt başlıklarda sunulmuştur.

4.4.1 Selüloz Türevleri Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Zaman İle Değişiminin İncelenmesi

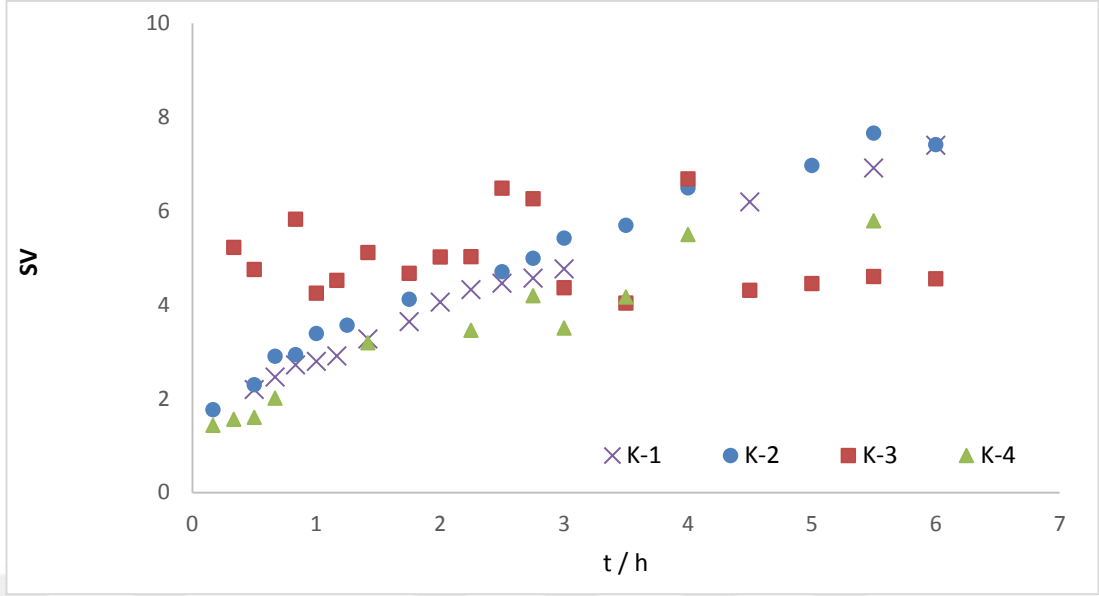
Basılan tabletlerin şişme davranışları 37°C 'de ve $\text{pH} = 7,4$ 'de zamana karşı değişimi Bölüm 3.4.1'de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Basılan tabletlerin pratik olarak elde edilen sonuçlar Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10'da verilmiştir. Tabletlerin ortalama şişme değerlerinin zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 15'de verilmiştir. Sonuçlar Şekil 4 – 56'da grafik olarak belirtilmiştir.

Tablo 4-15: Selüloz Türevleri Şişme Değerlerinin Zaman İle Değişiminin İncelenmesi

t (Saat)	200 mg HPMC Olarak Basılan Tabletin Şişme Değeri	160 mg HPMC + 40 mg HEC Olarak Basılan Tabletin Şişme Değeri	100 mg HPMC + 100 mg HEC Olarak Basılan Tabletin Şişme Değeri	160 mg HEC + 40 mg HPMC Olarak Basılan Tabletin Şişme Değeri
	K – 1	K – 2	K – 3	K – 4
0,17	1,50	1,77	5,29	1,43
0,33	1,66	2,60	5,23	1,56
0,50	2,20	2,30	4,76	1,60
0,67	2,46	2,91	4,58	2,01
0,83	2,72	2,94	5,83	1,06
1,00	2,80	3,39	4,25	0,25
1,17	2,91	3,57	4,53	0,29
1,42	3,27	3,18	5,12	3,19
1,75	3,64	4,12	4,68	1,46
2,00	4,06	3,79	5,02	2,39
2,25	4,33	4,18	5,03	3,46
2,50	4,46	4,71	6,49	2,90
2,75	4,57	4,99	6,26	4,20
3,00	4,77	5,42	4,37	3,51
3,50	5,65	5,70	4,04	4,17
4,00	6,00	6,50	6,69	5,50
4,50	6,20	7,60	4,31	4,41
5,00	6,16	6,98	4,45	4,76
5,50	6,92	7,66	4,60	5,79
6,00	7,40	7,89	4,56	4,62

Şekil 4 – 56’da tüm tabletlerin şişme değerleri deney süresi boyunca artmıştır.

Şişme değerinin zamanla artması, selüloz türevlerinin hidrofilik yapısından kaynaklanır. Polimer zincirlerinin arasına giren çözücü molekülleri ile polimer zincirleri arasında hızla bir etkileşim meydana gelir. Meydana gelen bu etkileşim sonucunda molekül grupları birbirini iter. Moleküller birbirinden uzaklaşarak şişme değerlerini artırmış olur.



Şekil 4-55: Selüloz Türevleri Şişme Değerlerinin Zaman İle Değişiminin İncelenmesi

Şekil 4 – 54’de en yüksek şişme değeri 160 mg hidroksetil propilselüloz + 40 mg hidroksetil selüloz (K – 2) olarak basılan tabletlerde, en düşük şişme değeri ise arada şişme değerinde artış yaşanmasına rağmen 100 mg hidroksetil propilselüloz + 100 mg hidroksetil selüloz (K – 3) olarak basılan tabletlerde görülmüştür. K – 3 belirli zaman aralıklarında yükselme değerleri göstermiş olmasına rağmen veriler düzensizdir. Bunun nedeni, her birinden eşit oranda tablet içinde bulunan selüloz eterlerden, HPMC’nin şişme eğilimi HEC’un da çözünme eğiliminden her ikisinin de baskın olmasından kaynaklanmakta olduğu düşünülmektedir.

K – 1 ile K – 2 arasındaki benzerlik gözardı edilemeyecek kadar büyüktür. Şekil 4 – 56’dan da anlaşılacağı üzere içerisinde sadece HPMC’den oluşan tablet, HEC ile HPMC karışımına göre daha az şişme değeri göstermiştir ancak şişme eğilimi deney süresi sonunda da devam etmiştir.

200 mg Hidroksetil selüloz içerikli tablet, hammaddenin yapısı nedeniyle Bölüm 3.2’de belirtilen koşullarda basılamamıştır.

K – 1 : 200 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri

K – 2 : 160 mg HPMC + 40 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri

K – 3 : 100 mg HPMC + 100 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri

K – 4 : 160 mg HEC + 40 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri

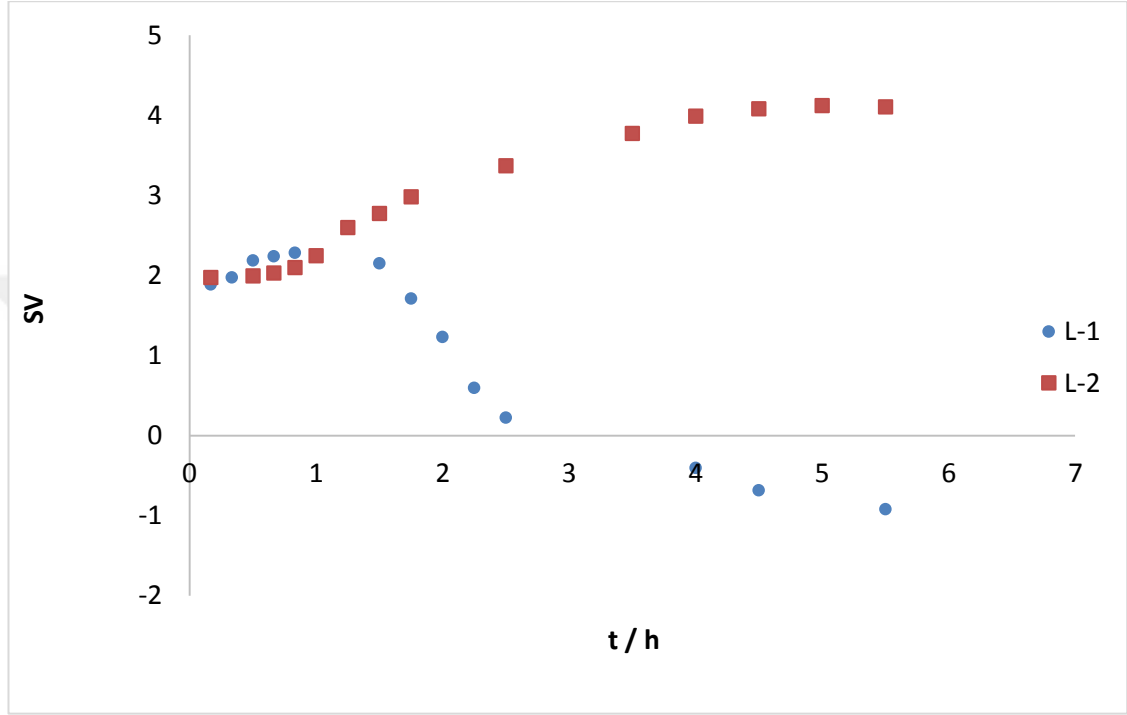
4.4.2 Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi

Basılan tabletlerin şişme davranışları 37°C’de ve pH = 7,4’de farklı hammadde ile değişimi Bölüm 3.4.2’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. L – 1 ve L – 2 grubunda basılan tabletlerin pratik ağırlıkları Ek – 3 ve Ek – 4’te, tabletlerin ortalama şişme değerlerinin zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 16’da verilmiştir. Sonuçlar Şekil 4 – 56’da grafik olarak belirtilmiştir.

Tablo 4-16: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri	100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri
	L - 1	L - 2
0,17	1,89	1,97
0,33	1,98	—
0,50	2,19	1,99
0,67	2,24	2,03
0,83	2,28	2,10
1,00	—	2,25
1,17	—	2,60
1,42	2,15	2,77
1,75	1,71	2,98
2,00	1,23	—
2,25	0,59	—
2,50	0,22	3,37
2,75	—	—
3,00	—	—
3,50	—	3,77
4,00	-0,40	3,99

4,50	-0,69	4,08
5,00	—	4,12
5,50	-0,92	4,10
6,00	—	—



Şekil 4-56: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi

L – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri

L – 2 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri

Şekil 4 – 56’den görüldüğü üzere Diklofenak Sodyum (L – 1) ile İbuprofen (L – 2) hammaddesi ile basılan tabletler birbirinden tamamen farklı etkileşimi göstermektedir. Diklofenak Sodyum hammaddesinin, İbuprofen’e göre daha fazla suda çözünme özelliği nedeni ile 1,5 saat civarında maksimum şişme değerine ulaşmış, daha sonra ise erozyon davranışı baskın gelerek bozunup çözünmüştür. Grafikte şişme değerlerinin negatif çıkması tabletin bozunduğunu gösterir. İbuprofen hammaddesi ile basılan tabletlerin

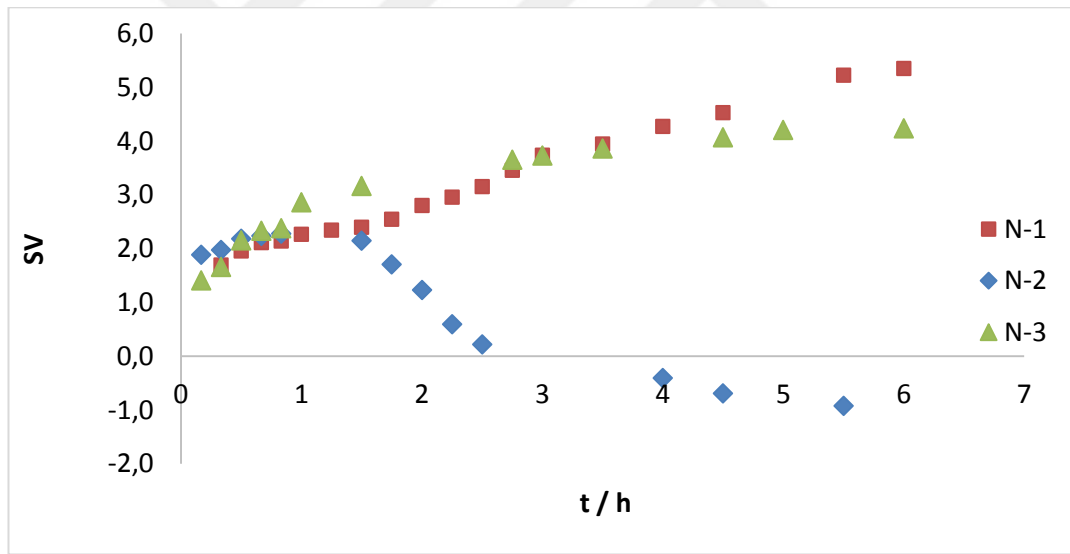
şişme değerleri ise zamanla azalarak artan bir eğri vererek 5.5 saatin sonunda şişme denge değerine ulaşmıştır.

Bölüm 4.3.1’de incelenmesi yapılan selüloz türevlerinin infiltrasyon kinetiği karşılaştırmasında A – 2 ve A – 4 durum karşılaştırmasının yapılması adına M – 1 (100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg Hidroksipropil metilselüloz + 20 mg Hidroksietil selüloz) ile M – 2 (100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg Hidroksipropil metilselüloz + 80 mg Hidroksietil selüloz), M – 3 (100 mg İbuprofen + 80 mg Hidroksipropil metilselüloz + 20 mg Hidroksietil selüloz) ile M - 4 (100 mg İbuprofen + 20 mg Hidroksipropil metilselüloz + 80 mg Hidroksietil selüloz) karşılaştırması yapılmıştır. Basılan tabletlerin şişme davranışları 37°C’de ve pH = 7,4’de farklı hammadde ile değişimi Bölüm 3.4.2’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. M – 1, M – 2, M – 3 ve M – 4 grubunda basılan tabletlerin pratik ağırlıkları sırası ile Ek – 4, Ek – 6, Ek – 1 ve Ek – 3’te, tabletlerin ortalama şişme değerlerinin zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 17’de verilmiştir. Sonuçlar Şekil 4 - 57’de grafik olarak belirtilmiştir.

Tablo 4-17: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tablet Şişme Değeri	100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tablet Şişme Değeri	100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tablet Şişme Değeri	100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tablet Şişme Değeri
	M - 1	M - 2	M - 3	M - 4
0,17	1,69	1,89	3,25	1,97
0,33	1,96	1,98	3,34	—
0,50	2,11	2,19	3,54	1,99
0,67	2,15	2,24	3,57	2,03
0,83	2,27	2,28	3,52	2,10
1,00	2,35	—	3,60	2,25
1,17	2,40	—	3,77	2,60
1,42	2,55	2,15	3,60	2,77

1,75	2,80	1,71	3,81	2,98
2,00	2,96	1,23	3,83	—
2,25	3,16	0,59	3,65	—
2,50	3,46	0,22	3,87	3,37
2,75	3,74	—	3,78	—
3,00	3,95	—	4,09	—
3,50	4,27	—	—	3,77
4,00	4,53	-0,40	3,92	3,99
4,50	—	-0,69	4,28	4,08
5,00	5,23	—	4,37	4,12
5,50	5,35	-0,92	4,53	4,10
6,00	5,79	—	4,78	—



Şekil 4-57: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammadde İle Değişiminin İncelenmesi

M – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin Şişme Değeri

M – 2 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin Değeri

M – 3 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin Değeri

M – 4: 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tabletlerin Değeri

Yapılan karşılaştırma sonucu, M – 1 tablet grubu içerisinde basılan tabletlerin düzenli bir şişme değeri gösterdiği Şekil 4 – 56’da görülmektedir. Hatta M – 1, M – 2’den, M – 3, M – 4 arasında karşılaştırma yapılır ise yine M – 1 tablet grubu en çok şişme değerini gösteren grup olarak karşımıza çıkmaktadır.

M – 2 tablet grubu içerisinde basılan tabletlerin 1. Saatin sonunda maksimum şişme değerine ulaştıktan sonra hem diklofenak sodyum’un hem de hidroksietil selüloz hammaddelerin suda çözünme özelliklerinden dolayı çözelti içerisinde denge durumunu kaybederek, çözünmeye başladığı görülmektedir.

Diklofenak Sodyum hammaddesinin suda çözünürlüğünün ve İbuprofen hammaddesine göre daha fazla olması nedeni ile M – 1 ve M – 2 tamamen farklı durumlarda sonuçlanmıştır. Hem Diklofenak sodyum hem de Hidroksietil selüloz hammaddesinin suda çözünürlük özelliğinden dolayı M – 2, M – 1’den farklı olarak şişme değerine ulaştıktan sonra tamamen çözünmüştür. M – 1 tablet grubu içerisinde HPMC miktarı HEC’e göre daha fazla bulunduğundan şişme değeri sürekli artış göstermiş, herhangi bir şişme denge değerine ulaşmadığı, şişmenin sürekli artış gösterdiği görülmektedir.

M – 3 tablet grubu içerisinde basılan tabletlerin ilk zaman dilimlerinde çok hızlı şişmeye başladığı ardından bu şişme hızının yavaşladığı ve deney süresince şişmeye devam ettiği görülmektedir.

İbuprofen hammaddesinden basılan tabletler içerisindeki Hidroksipropil metilselüloz ve Hidroksietil selüloz miktarına bağlı olarak M – 3 ile M – 4 çok farklı seviyelerde sürece başlamış fakat benzer seviyelerde sonuçlanmıştır. M – 3 tablet grubunda bulunan HPMC miktarının HEC’den fazla olması nedeni ile yüksek derecede şişme değerinde başlamıştır. M – 4 tablet grubunda ise HEC miktarının HPMC’den fazla olması nedeni

ile az miktarda şişme değeri ile başlamış fakat tablet içerisinde HEC çözündükçe araştırma sonunda M – 4 ile aynı seviyeye ulaşmıştır.

Hidroksipropil metilselülozun suda hidroksietil selüloz'a göre daha az çözünmesi nedeni ile HPMC miktarı içeriğinde fazla olan tablet grubu M – 1, M – 2'den, M – 3, M – 4'ten daha fazla şişme değeri ile araştırmayı tamamlamıştır. Ayrıca İbuprofen hammaddesinin Diklofenak Sodyum'a göre daha az suda çözünür olması ve İbuprofen'in suda çözünmeye karşı verdiği dirence bağlı olarak M – 3 ve M – 4 arasında M – 3 yüksek seviyede sonuçlanmıştır.

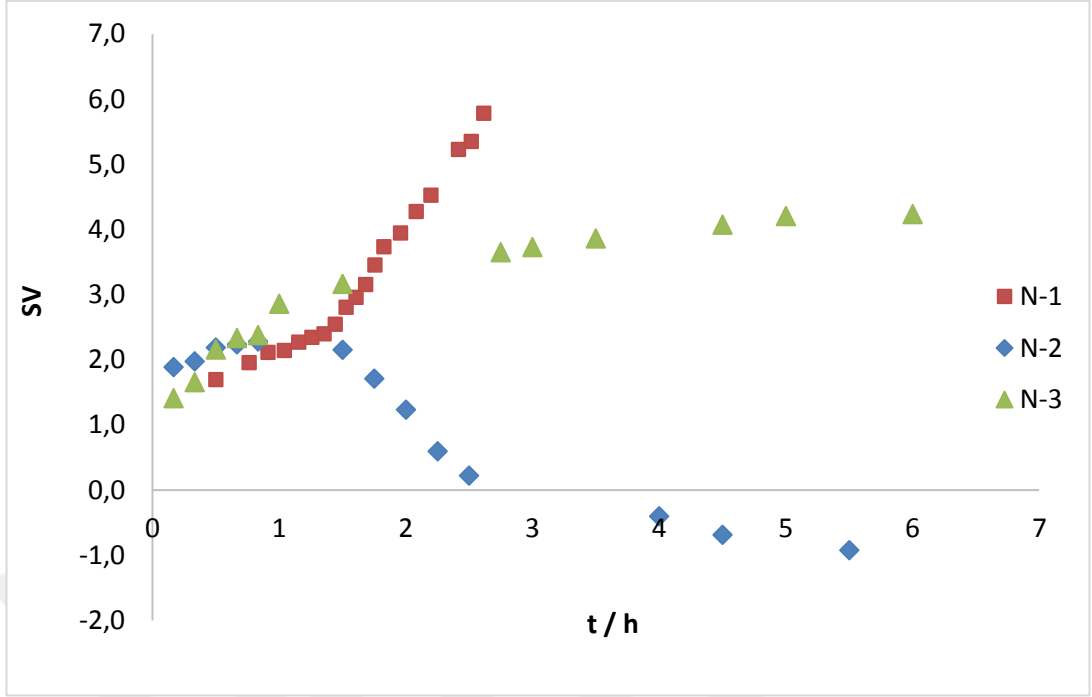
4.4.3 Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı Hammaddelerin Oranı ile Değişiminin İncelenmesi

Diklofenak Sodyum hammaddesinin, yardımcı maddeler ile gösterdiği şişme değerini incelemek adına N – 1, N – 2 ve N – 3 için toplam 120 adet tablet basılmıştır. Basılan tabletlerin şişme davranışları 37°C'de ve pH = 7,4'de farklı hammadde ile değişimi Bölüm 3.4.2'de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. N – 1, N – 2 ve N – 3 grubunda basılan tabletlerin pratik ağırlıkları sırası ile Ek – 6, Ek – 4 ve Ek – 5'te, tabletlerin ortalama şişme değerlerinin zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 18'de verilmiştir. Sonuçlar Şekil 4 – 58'de grafik olarak belirtilmiştir. Her bir inceleme için 2 kere deney tekrarlanmış, değer olarak ortalamaları alınmıştır.

İbuprofen hammaddesinin, yardımcı maddeler ile gösterdiği şişme yüzde değerini incelemek adına O – 1, O – 2 ve O – 3 grupları için toplam 120 adet tablet basılmıştır. O – 1, O – 2 ve O – 3 2 gruplarında basılan tabletlerin pratik ağırlıkları sırası ile Ek – 3, Ek – 1 ve Ek – 2'te, tabletlerin ortalama şişme değerlerinin zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 19'da verilmiştir. Sonuçlar Şekil 4 – 58'de grafik olarak belirtilmiştir. Her bir inceleme için 2 kere deney tekrarlanmış, değer olarak ortalamaları alınmıştır.

Tablo 4-18: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevi Oran Farkına Bağlı Şişme (Su Tutma) Değeri

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri	100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri
	N - 1	N - 2	N - 3
0,17	1,69	1,89	1,41
0,33	1,96	1,98	1,66
0,50	2,11	2,19	2,16
0,67	2,15	2,24	2,34
0,83	2,27	2,28	2,38
1,00	2,35	—	2,86
1,17	2,40	—	—
1,42	2,55	2,15	3,17
1,75	2,80	1,71	—
2,00	2,96	1,23	—
2,25	3,16	0,59	—
2,50	3,46	0,22	—
2,75	3,74	—	3,65
3,00	3,95	—	3,73
3,50	4,27	—	3,87
4,00	4,53	-0,40	—
4,50	—	-0,69	4,07
5,00	5,23	—	4,21
5,50	5,35	-0,92	—
6,00	5,79	—	4,24



Şekil 4-58: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevi Oran Farkına Bağlı Şişme (Su Tutma) Değeri

N – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tablet'in Şişme Değeri

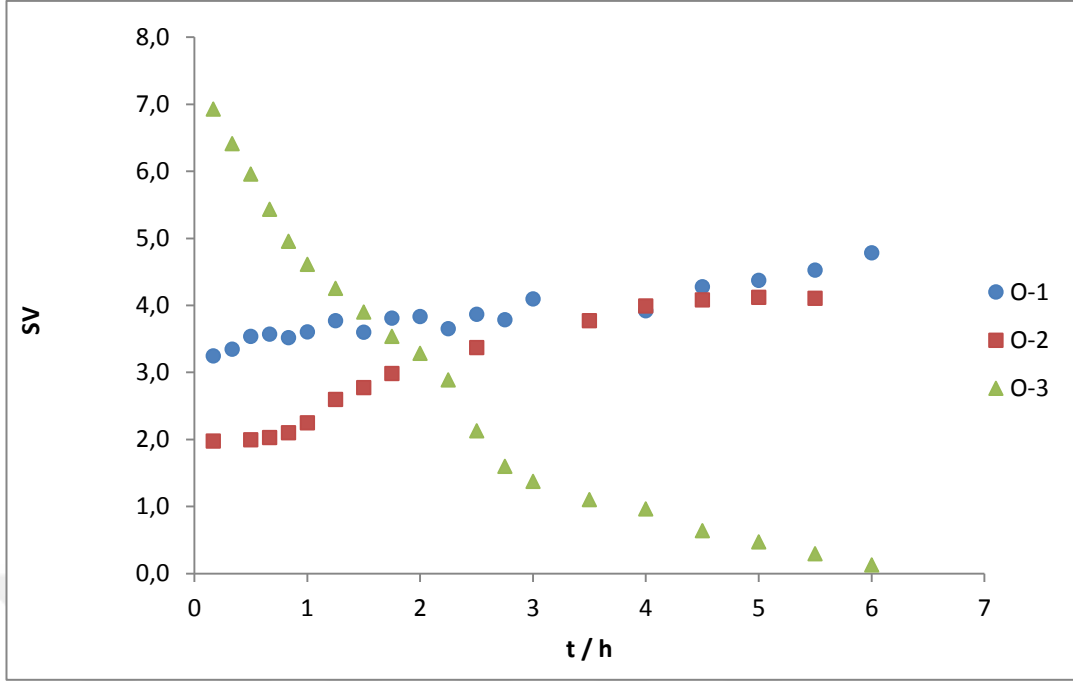
N – 2 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tablet'in Şişme Değeri

N – 3 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Olarak Basılan Tablet'in Şişme Değeri

Diklofenak sodyum hammaddesi ile basılan tablet gruplarında şişme değeri tablette HEC oranı arttıkça azalmış %80 HEC içeren tablette de 1.5 saatlik bir zaman diliminde şişme gözlenmiş ve sonrasında da azalmaya ve erozyon davranışına başlamıştır.

Tablo 4-19: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevi Oran Farkına Bağlı Şişme (Su Tutma) Değeri

t (Saat)	100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri	100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri	100 mg İbuprofen + 50 mg HEC + 50 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri
	O - 1	O - 2	O - 3
0,17	1,97	3,25	6,93
0,33	—	3,34	6,41
0,50	1,99	3,54	5,96
0,67	2,03	3,57	5,43
0,83	2,10	3,52	4,95
1,00	2,25	3,60	4,61
1,17	2,60	3,77	4,25
1,42	2,77	3,60	3,90
1,75	2,98	3,81	3,54
2,00	—	3,83	3,28
2,25	—	3,65	2,89
2,50	3,37	3,87	2,13
2,75	—	3,78	1,60
3,00	—	4,09	1,37
3,50	3,77	—	1,10
4,00	3,99	3,92	0,96
4,50	4,08	4,28	0,64
5,00	4,12	4,37	0,47
5,50	4,10	4,53	0,30
6,00	—	4,78	0,13



Şekil 4-59: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Selüloz Türevi Oran Farkına Bağlı Şişme (Su Tutma) Değeri

O – 1 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri

O – 2 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri

O – 3 : 100 mg İbuprofen + 50 mg HEC + 50 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri

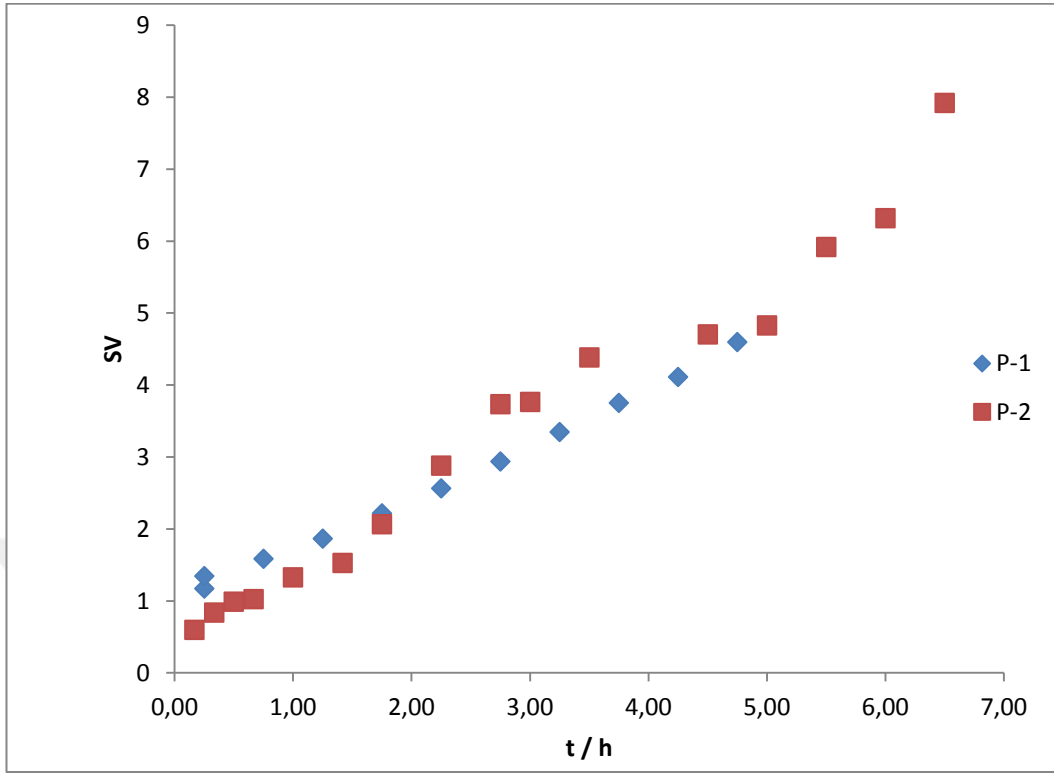
4.4.4 Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı pH İle Değişiminin İncelenmesi

Farklı pH ortamında selüloz türevleri ve diklofenak sodyum ile basılan tabletlerin şişme değerinin incelenmesi Bölüm 3.4.4'te belirtildiği gibi gerçekleştirilmiştir. pH farkının incelenmesi adına basılan tabletlerin teorik miktarı Tablo 4 – 22'de gösterilmiş, Şekil 4 – 61'de grafik olarak verilmiştir. pH=7.4 incelemesi için basılan tabletlerin pratik değerleri ise Ek – 11'de, pH=2=0 incelemesi için basılan tabletlerin pratik değerleri ise Ek – 12'de verilmektedir.

Tablo 4-20: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı pH İle Değişimi

t (Saat)	pH = 7.4 P - 1	pH = 2.0 P - 2
0,17	0,59	0,60
0,33	0,74	0,84
0,50	0,87	0,99
0,67	1,17	1,02
0,83	1,35	1,14
1,00	1,58	1,33
1,17	1,86	1,03
1,42	2,22	1,53
1,75	2,56	2,06
2,00	2,94	3,04
2,25	3,35	2,88
2,50	3,75	3,63
2,75	4,11	3,73
3,00	4,60	3,77
3,50	—	4,38
4,00	—	4,70
4,50	—	4,83
5,00	—	5,92
5,50	—	6,32
6,00	—	7,92

Farklı pH ortamında %50 diklofenak sodyum içeren tabletlerin şişme değerinin incelenmesi adına toplamda 40 adet tablet basılmıştır. Tabletler, formülasyonları aynı, 200 mg ağırlığında, 37°C ve düzgün salımlı ortamda incelenmiştir. Bu inceleme sonucunda şekil 4 – 60’da, HPMC’in asidik pH değerinde daha yüksek şişme değeri gösterdiği görülmüştür. pH 7.4 ortamında ise Diklofenak Sodyum ve HPMC’den oluşan tabletlerin şişme değerlerinin lineer arttığı gözlemlenmiş, pH=2.0 değerindeki çevre ortamında da yaklaşık 5 saate kadar azalarak artan bir eğri ile şiştiği bu değerden sonra ise yüksek bir ivme ile şişmeye devam ettiği gözlenmiştir. HPMC pH değişiminden etkilenmediğinden bu farkın diklofenak sodyumun çözünürlüğündeki değişimden kaynaklandığı anlaşılmaktadır.



Şekil 4-60: Selüloz Türevlerinin Şişme (Su Tutma) Değerlerinin Farklı pH İle Değişimi

P – 1 : pH = 7.4 değerindeki çevre ortamında 100 mg Diklofenak Sodyum + 100 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri

P – 2 : pH = 2.0 değerindeki çevre ortamında 100 mg Diklofenak Sodyum + 100 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Şişme Değeri

4.5 SELÜLOZ TÜREVLERİNİN EROZYON DAVRANIŞLARININ İNCELENMESİ

Basılan tabletlerin erozyon davranışları 37°C ve pH = 7.4'te Bölüm 3.5'te belirtildiği şekilde incelenmiştir. Bu inceleme sonuçları Zaman, pH, farklı hammadde ve tablet içerisinde orana bağlı olarak bölümler içerisindeki tablolarda belirtilmiştir.

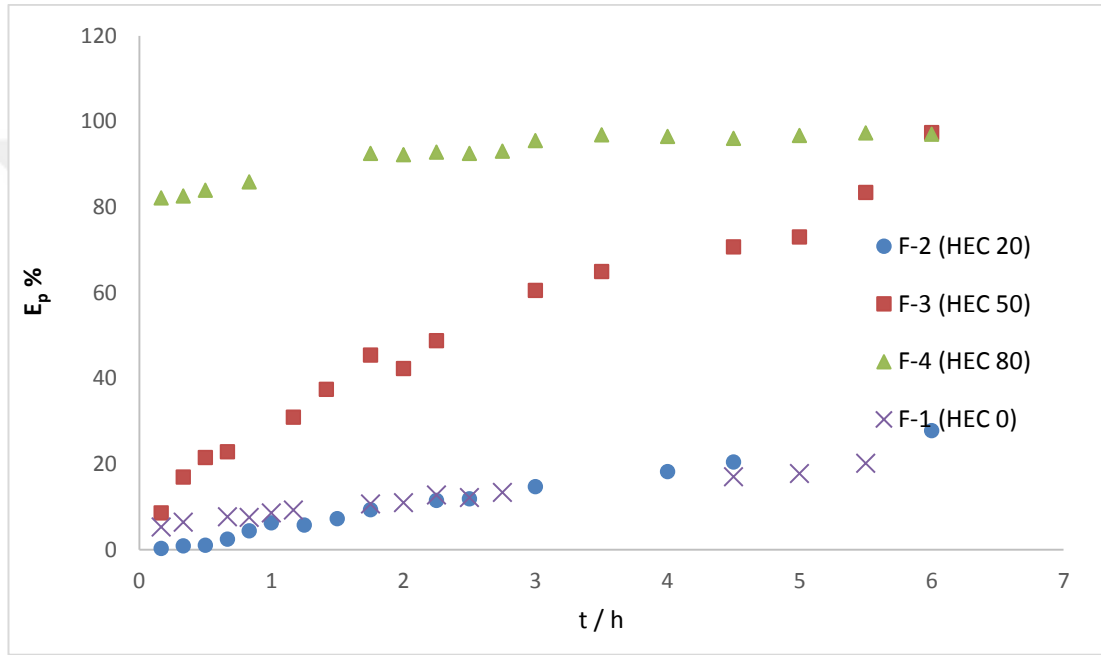
4.5.1 Selüloz Türevlerinin Zamana Bağlı Erozyon Davranışları

Basılan tabletlerin erozyon davranışlarının zamana karşı değişimi 37°C’de ve pH = 7,4 koşullarında yürütülmüştür. Basılan tabletlerden pratik olarak elde edilen sonuçlar Ek – 7, Ek – 8, Ek – 9 ve Ek – 10’da verilmiştir. Tabletlerin ortalama erozyon oranı zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 23’de verilmiş ve sonuçlar Şekil 4 – 62’de grafik olarak sunulmuştur. Hidrojellerin zamana bağlı olarak erozyon oranlarını incelemek için toplamda 40 adet tablet basılmıştır. Erozyon oranının en yüksek olduğu tabletler, F – 4 kodlu %80 HEC’un bulunduğu tabletlerde görülmüştür. %50 HEC içeren F – 3 tabletleri çözünürlüğe bağlı olarak göreceli düşük değerlerde erozyon oranı ile başlayıp F – 4 ile aynı oranlarda incelemeyi tamamlamıştır. Şekil 4 – 62’den görüldüğü üzere F – 1 ve F – 2 formülasyonlarında HPMC miktarı HEC’a oranla çok daha fazladır ve su tutma oranı daha fazla olduğundan erozyon oranı F – 3 ve F – 4’e göre çok daha düşüktür. Bu inceleme ile Bölüm 4.2’de bahsedilen durumların doğrulaması olarak görülebilmektedir.

Tablo 4-21: Selüloz Türevlerinin Zamana Bağlı Erozyon Oranı

t (Saat)	200 mg HPMC Olarak Basılan Tabletin Erozyon Değeri % F - 1	160 mg HPMC+ 40 mg HEC Olarak Basılan Tabletin Yüzde Erozyon Değeri % F - 2	100 mg HPMC + 100 mg HEC Olarak Basılan Tabletin Yüzde Erozyon Değeri % F - 3	160 mg HEC + 40 mg HPMC Olarak Basılan Tabletin Yüzde Erozyon Değeri % F - 4
0,17	5,32	0,34	8,60	82,19
0,33	6,49	0,94	17,04	82,62
0,50	—	1,12	21,56	83,97
0,67	7,77	2,50	22,91	—
0,83	7,57	4,47	—	85,91
1,00	8,61	6,30	—	—
1,17	9,33	5,78	31,02	—
1,42	—	7,26	37,49	—
1,75	10,71	9,41	45,49	92,56
2,00	11,04	—	42,35	92,28
2,25	12,86	11,53	48,89	92,90
2,50	12,25	11,90	—	92,59

2,75	13,43	—	—	93,11
3,00	—	14,77	60,61	95,60
3,50	—	—	65,00	96,88
4,00	—	18,25	—	96,52
4,50	17,08	20,50	70,75	96,07
5,00	17,85	—	73,04	96,79
5,50	20,23	—	83,46	97,33
6,00	—	27,83	97,45	97,06



Şekil 4-61: Hidrojellerin Zamana Bağlı Erozyon Oranı

F – 1 : 200 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Erozyon Değeri

F – 2 : 160 mg HPMC+ 40 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

F – 3 : 100 mg HPMC + 100 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

F – 4 : 160 mg HEC + 40 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

En yüksek Erozyon % 80 HEC içeren tabletlerde görülmüş, en düşük Erozyon ise %100 HPMC ve %20 HEC içeren tabletlerde görülmüştür.

4.5.2 Tabletlerin Farklı Hammadde İle Erozyon Davranışları

Diklofenak Sodyum tabletlerin şişme davranışları 37°C’de ve pH = 7,4’de zamana karşı değişimi Bölüm 3.4.2’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Basılan tabletlerden pratik olarak elde edilen sonuçlar Ek – 3 ve Ek – 4’de verilmiştir. Tabletlerin ortalama erozyon oranı zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 24’de verilmiş ve sonuçlar Şekil 4 – 63’te grafik olarak sunulmuştur.

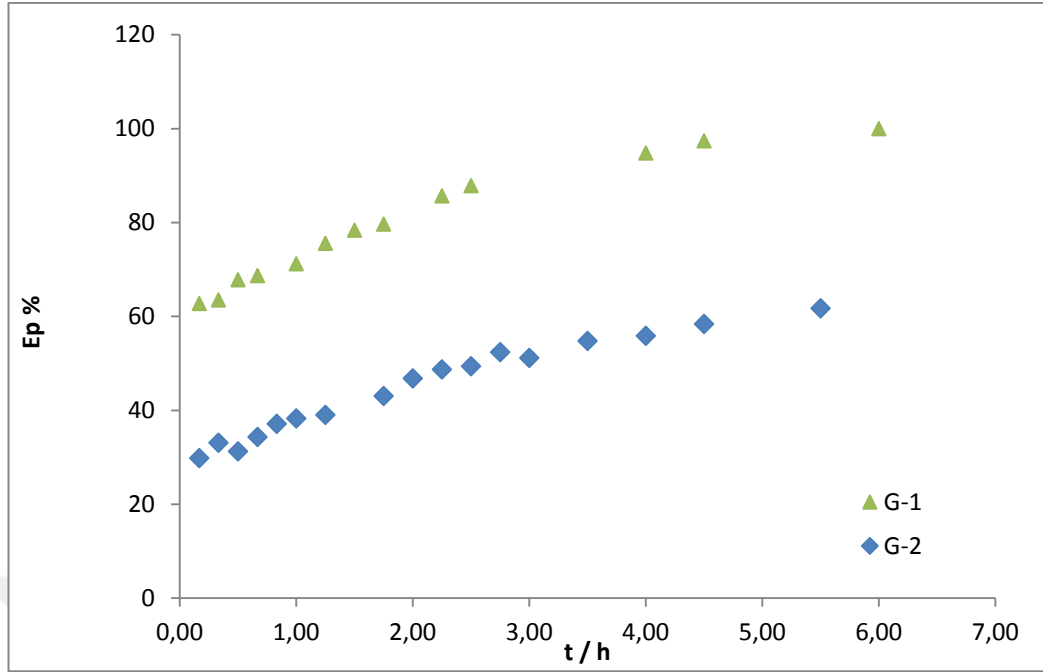
Tablo 4-22: Farklı Hammadde ile Erozyon Davranışları

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri G - 1	100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri G - 2
0,17	62,76	29,79
0,33	63,49	33,11
0,50	67,82	31,27
0,67	68,66	34,32
0,83	—	37,09
1,00	71,20	38,24
1,17	75,54	39,03
1,42	78,33	—
1,75	79,68	43,02
2,00	—	46,79
2,25	85,68	48,73
2,50	87,82	49,41
2,75	—	52,41
3,00	—	51,17
3,50	—	54,79
4,00	94,79	55,88
4,50	97,37	58,39
5,00	—	—
5,50	—	61,74
6,00	100,00	63,82

Farklı hammadde ile basılan %80 HEC içerikli tabletlerin incelemesi sonucu Şekil 4 – 62’de belirtilmiştir. Yapılan incelemeler sonucunda suda çözünmeyen İbuprofen’e göre daha fazla erozyon yüzdesi ile deneye başlayan Diklofenak sodyum ile basılan tabletler deney sonucunda tamamen bozulup çözündüğü görülmektedir. İbuprofen hammaddesi ile basılan tabletler ise belirli bir miktar erozyon gösterip deney sonucunda varlığını korumaktadır. Bu durum Bölüm 4.2.4’de yapılan inceleme sonuçlarını doğrulamaktadır. Diklofenak Sodyum için ise Bölüm 4.2.3’deki elde edilen verilen doğrulaması yapılmaktadır.

Diklofenak Sodyum tabletlerin erozyon davranışı 37°C’de ve pH = 7,4’de zamana karşı değişimi Bölüm 3.5’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. G – 1, G – 2, H – 1 ve H -2 tablet grubunda basılan tabletlerin pratik olarak elde edilen sonuçları sırası ile Ek – 6, Ek – 3, Ek – 4 ve Ek – 1’de verilmiştir. Tabletlerin ortalama erozyon oranı zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 25’de verilmiş ve Sonuçlar Şekil 4 – 64’te grafik olarak sunulmuştur.

Şekil 4 – 63’te ise Şekil 4 – 62’den farklı olarak daha az erozyon davranışı göstereceği öngörülen H – 1 ve H – 2 değerleri de dahil edilmiştir. Yapılan araştırma sonucu tablet içerisinde HPMC miktarına bağlı olarak tabletlerin erozyonu, HEC miktarı fazla olan tabletlere oranla daha düşük olduğu görülmüştür. HEC, suda çözünür iken HPMC tablet içerisinde suyu tutarak tabletler içerisindeki erozyon yüzde değerini düşük tutmuştur. Bu karşılaştırma Şekil 4 – 64’de G – 1 ile H – 1, G – 2 ile H – 2 incelendiğinde daha net görülebilmektedir. HPMC miktarı tablet içerisinde daha fazla olan tabletler hammadde farklılığından bağımsız olarak daha düşük yüzde değerinde erozyon göstererek araştırmaya başlamıştır. H – 1 ile H – 2 arasındaki farkın oluşmasına Diklofenak sodyum ile İbuprofen hammaddeleri arasındaki en büyük fark olan suda çözünürlüğü gösterilebilir.



Şekil 4-62: Farklı Hammadde ile Erozyon Davranışları

Tablo 4-23: Farklı Hammaddeler ile oluşturulan Hidrojellerin Erozyon Değeri

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri % G - 1	100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri % G - 2	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri % H - 1	100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri % H - 2
0,17	62,76	29,79	—	4,50
0,33	63,49	33,11	—	—
0,50	67,82	31,27	—	6,06
0,67	68,66	34,32	—	6,53
0,83	—	37,09	15,84	9,19
1,00	71,20	38,24	19,93	11,11
1,17	75,54	39,03	26,40	—
1,42	78,33	—	34,91	13,45
1,75	79,68	43,02	38,39	—
2,00	—	46,79	45,11	—

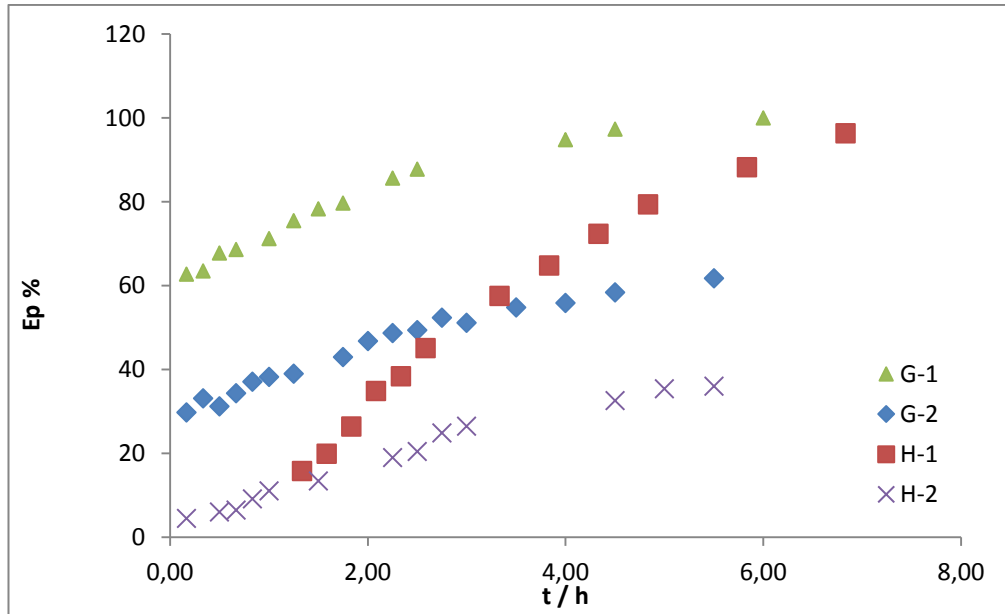
2,25	85,68	48,73	—	18,99
2,50	87,82	49,41	—	20,44
2,75	—	52,41	57,59	24,87
3,00	—	51,17	64,79	26,50
3,50	—	54,79	72,41	—
4,00	94,79	55,88	79,43	—
4,50	97,37	58,39	—	32,64
5,00	—	—	88,27	35,42
5,50	—	61,74	—	36,06
6,00	100,00	63,82	96,37	—

G – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

G – 2 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

H – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

H – 2 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri



Şekil 4-63: Farklı Hammadde ile Erozyon Davranışları

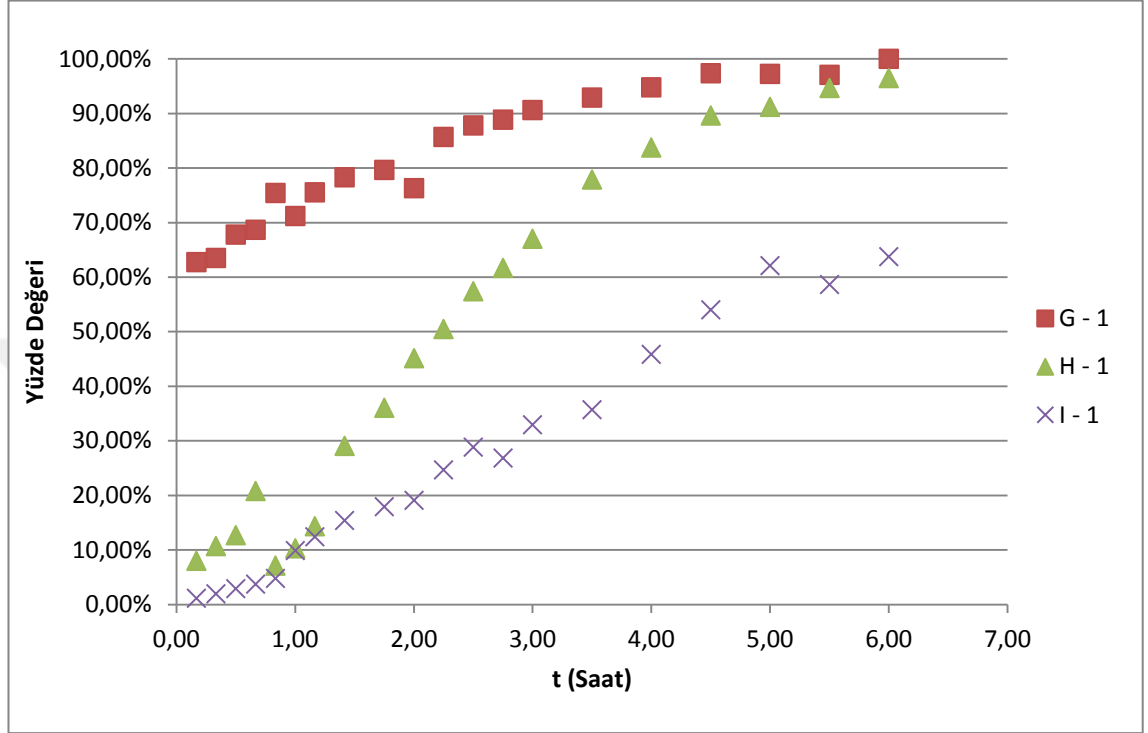
4.5.3 Tabletlerin Farklı Hammaddelerin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Davranışları

Diklofenak Sodyum hammaddesinin, yardımcı maddeler ile gösterdiği erozyon davranışını incelemek adına her formülasyon grubundan iki kez tekrarlanacak şekilde toplam 120 adet tablet basılmıştır. Diklofenak Sodyum tabletlerin erozyon davranışları 37°C’de ve pH = 7,4’de zamana karşı değişimi Bölüm 3.4.3 ’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Basılan tabletlerin pratik olarak elde edilen sonuçlar Ek – 4, Ek – 5 ve Ek – 6’de verilmiştir. Tabletlerin ortalama erozyon oranı zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 26 ve Şekil 4 – 64’te grafik olarak sunulmuştur.

Tablo 4-24: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Değeri

t (Saat)	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri % G - 1	100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri % H - 1	100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri % I - 1
0,17	62,76	—	1,16
0,33	63,49	—	1,96
0,50	67,82	—	2,90
0,67	68,66	—	3,75
0,83	—	15,84	—
1,00	71,20	19,93	—
1,17	75,54	26,40	12,41
1,42	78,33	34,91	15,38
1,75	79,68	38,39	17,92
2,00	—	45,11	—
2,25	85,68	—	24,70
2,50	87,82	—	28,82
2,75	—	57,59	—
3,00	—	64,79	32,93
3,50	—	72,41	—
4,00	94,79	79,43	45,88
4,50	97,37	—	—
5,00	—	88,27	—

5,50	—	—	58,66
6,00	100,00	96,37	63,73

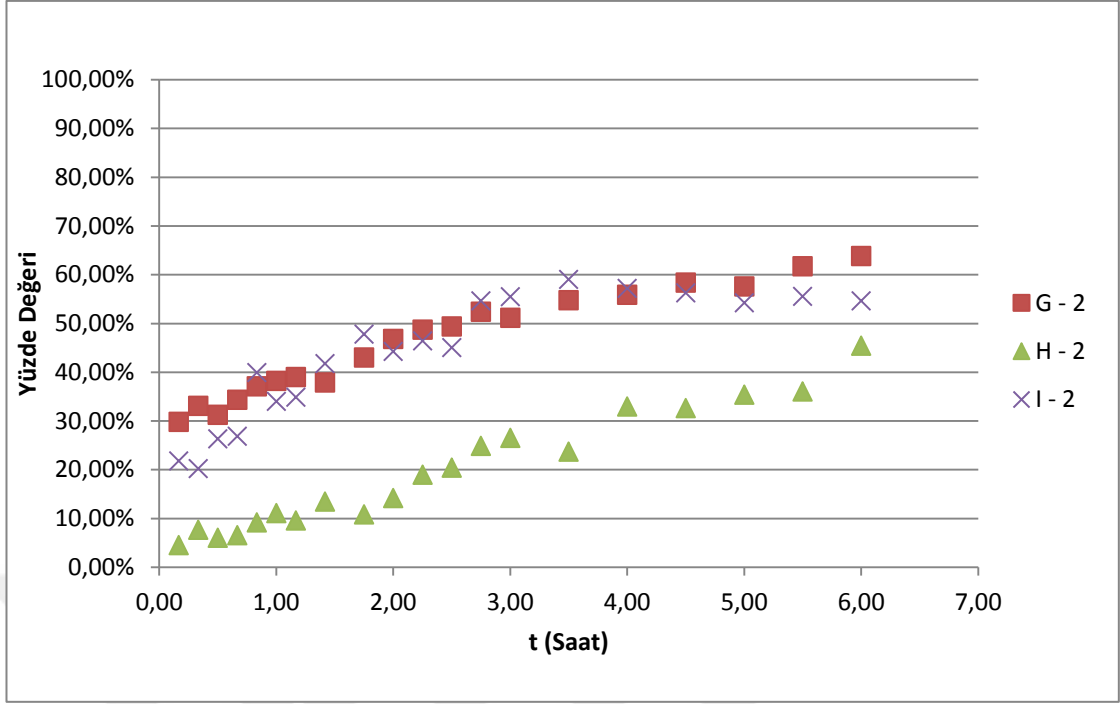


Şekil 4-64: Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Değeri

İbuprofen hammaddesinin, yardımcı maddeler ile gösterdiği erozyon davranışını incelemek adına her formülasyon grubundan iki kez tekrarlanacak şekilde toplam 120 adet tablet basılmıştır. İbuprofen tabletlerin erozyon davranışları 37°C’de ve pH = 7,4’de zamana karşı değişimi Bölüm 3.4.3 ’de anlatıldığı şekilde yürütülmüştür. Basılan tabletlerin pratik olarak elde edilen sonuçlar Ek – 1, Ek – 2 ve Ek – 3’de verilmiştir. Tabletlerin ortalama erozyon oranı zamanla değişim sonuçları Tablo 4 – 25 ve Şekil 4 – 65’de grafik olarak sunulmuştur.

Tablo 4-25: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Değeri

t (Saat)	100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri %	100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri %	100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Olarak Basılan Tablet Yüzde Erozyon Değeri %
	G - 2	H - 2	I - 2
0,17	29,79	4,50	21,77
0,33	33,11	—	20,21
0,50	31,27	6,06	26,35
0,67	34,32	6,53	26,87
0,83	37,09	9,19	39,94
1,00	38,24	11,11	34,03
1,17	39,03	—	34,89
1,42	—	13,45	41,74
1,75	43,02	—	47,79
2,00	46,79	—	44,27
2,25	48,73	18,99	46,42
2,50	49,41	20,44	45,05
2,75	52,41	24,87	54,66
3,00	51,17	26,50	55,52
3,50	54,79	—	59,05
4,00	55,88	—	57,19
4,50	58,39	32,64	56,28
5,00	—	35,42	54,24
5,50	61,74	36,06	55,56
6,00	63,82	—	54,61



Şekil 4-65: İbuprofen Hammaddesinin Tablet İçerisinde Oran Farkına Bağlı Erozyon Değeri

G – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

H – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

I – 1 : 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

G – 2 : 100 mg İbuprofen + 80 mg HEC + 20 mg HPMC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

H – 2 : 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

I – 2 : 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC Olarak Basılan Tabletın Yüzde Erozyon Değeri

G – 1 grubunda hem Diklofenak Sodyum hemde HEC hammaddesi suda çözünür olduğundan daha yüksek erozyon değeri ile başladığı görülmektedir. Şekil 4 – 65 üzerinden de görüleceği üzere G – 1 4.5 saatin sonunda stabil kalmış sonunda da

tamamen bozunduğu gör÷lmektedir. H – 1 tablet grubu içerisinde HPMC, HEC’a göre daha fazla bulunduğundan düzenli olarak su içerisinde bozunduğu ve G – 1 ile I – 1 arasında araştırma süresinde en yüksek erozyon değerini oluşturduğu yine Şekil 4 – 64 üzerinde gör÷lebilmektedir. I – 1’deki durum ise tablet içerisinde ki HPMC miktarının artmasına bağılı olarak erozyon değerinin azaldığının en büyük kanıtıdır. Bu durumda Şekil 4 – 64’te tablet içerisindeki en düşük HPMC miktarına sahip olan G – 1 ile I – 1 arasında meydana gelen fark açıkça gör÷lmektedir. Hem Diklofenak Sodyum’un hemde HEC’un suda çözünürlüğünün olması ve G – 1 içerisindeki HEC miktarının I – 1’e oranla daha fazla olması ile açıklanabilir.

G – 1, H – 1 ve I – 1 arasında gör÷len en büyük erozyon değerine H – 1’in sahip olduğu gör÷lmektedir.

G – 2, H – 2 ve I – 2 tablet grubu incelendiğinde ise en büyük erozyon değerine H – 2’nin sahip olduğu gör÷lmektedir. G – 2 tablet grubunda HEC miktarının tablet içerisinde fazla olması nedeni ile H – 2 ve I – 2’ye oranla daha yüksek bir erozyon yüzde değeri ile başladığı Şekil 4 – 66’da gör÷lmektedir. Yine bu duruma benzer olarak I – 2 tablet grubu içerisinde HPMC ve HEC miktarı eşit miktarda bulunduğundan H – 2 ile G – 2 arasında erozyon değeri ile gör÷lmektedir. HPMC miktarı G – 2 tablet grubu içerisinde daha fazla miktarda bulunduğundan G – 2’ye oranla daha düşük erozyon yüzde değeri başlamasına rağmen hemen hemen aynı oranlarda araştırmayı tamamladığı gör÷lmüştür. İbuprofen içeren bu tablet gruplarının hiçbirisi diklofenak sodyum içeren tabletler gibi yüksek erozyon değerleri göstermemiştir.

HEC hammaddesinin suda çözünürlüğüne bağılı olarak Şekil 4 – 65’de gör÷ldüğü üzere erozyon yüzde değerine göre sıralama G – 2, H – 2 ve I – 2 yani %80 HEC > %50 HEC > %20 HEC olarak gör÷lmektedir. Buna benzer bir sıralama Diklofenak Sodyum hammaddesi ile basılan tabletler için de bu sıralama geçerlidir ayrıca hem Diklofenak Sodyum hammaddesi hem de HEC suda çözünme özelliğinden dolayı erozyon değerleri de daha büyüktür.

G – 1, H – 1, I – 1, G – 2, H – 2 ve I – 2 arasında karşılaştırma yapıldığında tablet içerisinde oran farkına bağlı olarak erozyon yüzde değeri karşılaştırması Şekil 4 – 64’te H – 1 ve Şekil 4 – 65’de H – 2 arasında yapılabilmektedir. H – 1 ile H – 2 arasında en yüksek erozyon değerine başlangıç ile bitiş arasında %88,53 oranına sahip olan H – 1 olduğu görülmektedir. Bunun nedeninin de Diklofenak Sodyum’un İbuprofen’e göre suda çözünürlüğü gösterilebilir. Bu durum Bölüm 4.3.2’de yapılan karşılaştırmayı da doğrulamaktadır.

4.6 ULTRAVİYOLE (UV) ANALİZLERİ

Hazırlanan hidrojellerin kimyasal yapısını aydınlatmak için gerekli spektrofotometrik incelemeler FT-IR spektrofotometresi ile yapılmıştır. Bölüm 3.4.5’de belirtilen kalibrasyon ölçümü hem diklofenak sodyum hemde ibuprofen hammaddesi için yapılmıştır. Elde edilen veriler grafikler üzerine yansıtılmıştır. Çizilen grafiklerden konsantrasyon denklemi elde edilmiştir.

Ultraviyole analizlerin yapılması için farklı koşullar göz önüne alınmıştır. Diklofenak sodyum hammaddesinin araştırılması için 9 ve İbuprofen hammaddesinin çözelti içerisindeki araştırılması için 9 adet olmak üzere toplam 18 adet tablet basılmıştır.

Tablet formülasyonları Bölüm 3.2’de antıldığı şekildedir.

4.6.1 Sabit ve Karıştırmalı Ortamda Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz'un Ultraviyole Analizleri

Sabit ve Karıştırmalı ortamda 4 adet Hidroksipropil metilselüloz ve 4 adet hidroksietil selüloz hammaddesi tablet ağırlığı 200 mg $\pm$ 5 mg olacak şekilde basılmıştır. Selüloz Türevleri ile basılan tabletler 37°C'de ve pH = 7,4'de 900 ml destile su içerisine konulmuştur. Sabit ve karıştırmalı ortamda HPMC ve HEC'un karşılaştırmasının yapılabilmesi adına toplam her formülasyondan 2'şer adet tablet basılmıştır. Teorik verinin yanı sıra pratik olarak elde edilen tablet ağırlıkları Tablo 4 – 26'da sunulmuştur. İnceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 2 – 27'da verilir iken veriler doğrultusunda oluşturulan grafik Şekil 4 – 66'da gösterilmektedir. HEC tablet basımı 9 ton baskıda gerçekleşmediğinden tablet basımı 10 tonda ve 2 dakika bekletilerek yapılmıştır.

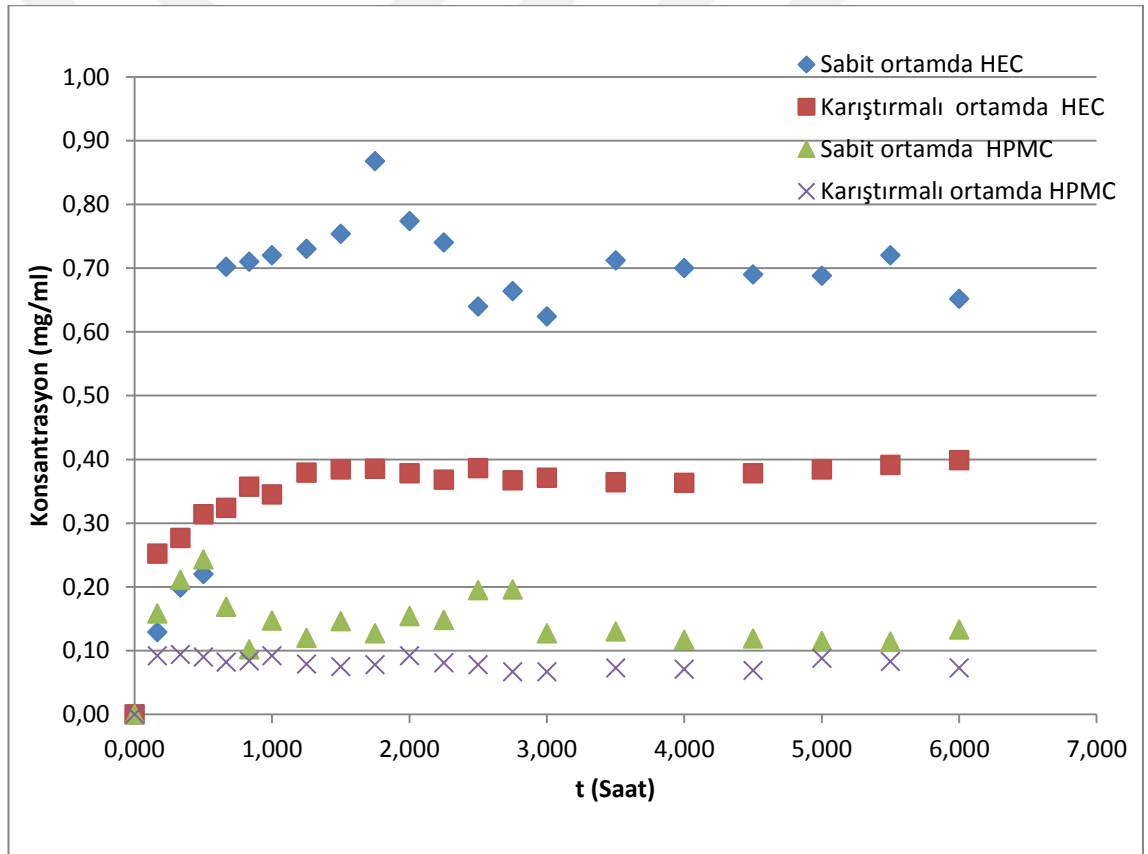
Tablo 4-26: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda HEC ve HPMC karşılaştırması için Basılan Tablet Ağırlıkları

Koşul	Sabit Ortamda HEC	Karıştırmalı ortamda HEC	Sabit ortamda HPMC	Karıştırmalı ortamda HPMC
Tablet Ağırlığı (mg)	196,8	198,8	197,2	200,1

Tablo 4-27: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz'un Ultraviyole Analizleri

t (dk)	Sabit ortamda HEC	Karıştırmalı ortamda HEC	Sabit ortamda HPMC	Karıştırmalı ortamda HPMC
0,17	0,129	0,252	0,158	0,092
0,33	0,199	0,277	0,211	0,094
0,50	0,22	0,314	0,243	0,09
0,67	0,702	0,324	0,169	0,082
0,83	0,71	0,357	0,102	0,084
1,00	0,72	0,345	0,147	0,092
1,25	0,73	0,379	0,12	0,079
1,50	0,754	0,384	0,146	0,075
1,75	0,868	0,385	0,127	0,078

2,00	0,774	0,378	0,154	0,092
2,25	0,74	0,368	0,148	0,081
2,50	0,64	0,386	0,195	0,078
2,75	0,664	0,367	0,196	0,067
3,00	0,624	0,371	0,127	0,067
3,50	0,712	0,364	0,13	0,073
4,00	0,7	0,363	0,117	0,071
4,50	0,69	0,378	0,119	0,069
5,00	0,688	0,384	0,115	0,088
5,50	0,72	0,391	0,114	0,083
6,00	0,652	0,399	0,133	0,073



Şekil 4-66: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda HEC ve HPMC karşılaştırması

Şekil 4 – 66’da ölçümü yapılan analizler sonucunda HEC içeren tabletlerin su içerisindeki konsantrasyonunun HPMC’ye göre daha fazla bulunması hidrofilik özeliğinden kaynaklanmaktadır. Aynı zamanda karıştırmalı ortamda hem HEC hem

HPMC'nin daha düzgün salım göstererek konsantrasyon değerinin arttığı görülmektedir. Sabit ortamda ölçümü yapılan HEC ve HPMC'nin belirli bir zaman dilimlerinde tablet salımında maksimuma ulaştığı ve daha sonrasında ise düzensiz salım göstererek ikinci pik değerine ulaşmaktadır. Bu durum normalde istenmeyen bir süreçtir. Salımın düzgün olması hammadde etkisinin düzenli gösterilebilmesi açısından çok önemlidir.

4.6.2 Diklofenak Sodyum hammaddesinin Ultraviyole Analizleri

Sabit ve Karıştırmalı ortamda 2 adet Diklofenak Sodyum hammaddesi ile tablet ağırlığı $200 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ olacak şekilde basılmıştır. Basılan tabletler 37°C 'de ve $\text{pH} = 7,4$ 'de 900 ml destile su içerisine konulmuştur. Sabit ve karıştırmalı ortamda karşılaştırmasının yapılabilmesi adına 2'şer adet tablet basılmıştır. Teorik verinin yanı sıra pratik olarak elde edilen tablet ağırlıkları Tablo 4 – 28'de sunulmuştur. İnceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 2 – 29'da verilir iken veriler doğrultusunda oluşturulan grafik Şekil 4 – 67'de gösterilmektedir.

Tablo 4-28: Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum Ölçümü için Basılan Tablet Ağırlığı

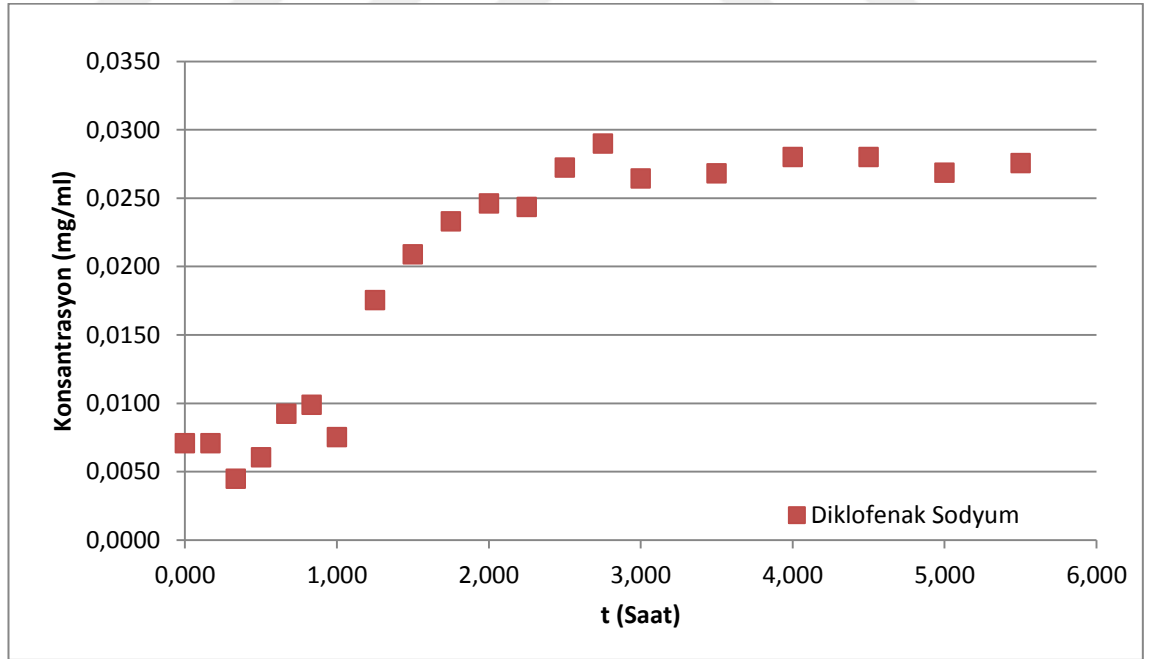
Koşul	Karıştırmalı ortamda Diklofenak Sodyum
Tablet Ağırlığı (mg)	200,0

Tablo 4-29: Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum

t (dk)	Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum
0,17	0,007
0,33	0,007
0,50	0,005
0,67	0,006
0,83	0,009
1,00	0,010
1,25	0,008
1,50	0,018
1,75	0,021
2,00	0,023

2,25	0,025
2,50	0,024
2,75	0,027
3,00	0,029
3,50	0,026
4,00	0,027
4,50	0,028
5,00	0,028
5,50	0,027
6,00	0,028

Şekil 4 – 66’den çıkarılan sonuç neticesinde Diklofenak Sodyum hammaddesinin salımı düzgün karıştırılmalı ortamda yapılmıştır. Şekil 4 – 67’de görüldüğü üzere konsantrasyon değeri düzenli olarak zamana bağlı olarak arttığı gözlemlenmiştir. 75. dakika’da (1.25 saat) meydana gelen düşüş basılan tablet ağırlığı nedeni ile meydana gelmiştir.



Şekil 4-67: 200 mg Diklofenak Sodyum UV Ölçümü

4.6.3 Sabit ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum Hammaddesinin Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz'un Ultraviyole Analizleri

Sabit ve Karıştırmalı ortamda 2 adet Diklofenak Sodyum ve Hidroksipropil metilselüloz hammaddesi tablet ağırlığı $200 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ olacak şekilde basılmıştır. Basılan tabletler 37°C 'de ve $\text{pH} = 7,4$ 'de 900 ml destile su içerisine konulmuştur. Sabit ve karıştırmalı ortamda karşılaştırmasının yapılabilmesi adına toplam her formülasyondan 2'şer adet tablet basılmıştır. Teorik verinin yanı sıra pratik olarak elde edilen tablet ağırlıkları Tablo 4 – 30'da sunulmuştur. İnceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 4 – 31'de verilir iken veriler doğrultusunda oluşturulan grafik Şekil 4 – 68'de gösterilmektedir.

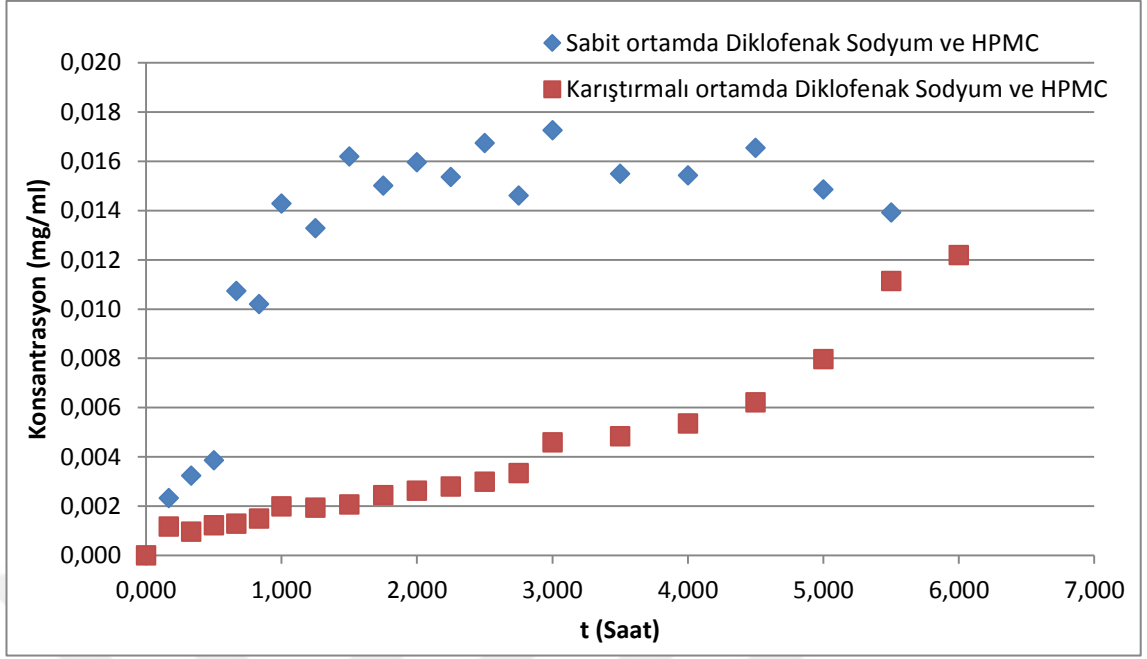
Tablo 4-30: Sabit Ortam ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum + HPMC ile Diklofenak Sodyum + HEC İncelemesi için Basılan Tablet Ağırlıkları

Koşul	Sabit Ortamda Diklofenak Sodyum + HPMC	Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum + HPMC	Sabit Ortamda Diklofenak Sodyum + HEC	Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum + HEC
Tablet Ağırlığı (mg)	197,0	199,2	198,1	200,1

Sabit ve karıştırmalı ortamda sadece Diklofenak Sodyum ve HEC incelemesine ilişkin elde edilen sonuçlar Şekil 4 – 68'de gösterilmiştir. Karıştırmalı ve sabit ortamda meydana gelen konsantrasyon farkının iyi gözlemlendiği sonuçlardan biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Karıştırmalı ortamda vial içerisindeki konsantrasyon değeri düzenli bir artış gösterir iken sabit ortamdaki konsantrasyon değeri belirli bir anda yükselme göstermiş ve daha sonrasında bu değer üzerine çıkarak ortalama aynı değerlerde tamamlanmıştır. Aynı değerlerde tamamlanmasının en büyük nedeni ise HPMC'nin suda çözünmeyerek şişmesi ve Diklofenak Sodyum'un ortam hareketine bağlı olarak salınmasıdır.

Tablo 4-31: Sabit Ortam ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum ve HPMC

t (dk)	Sabit Ortamda Diklofenak Sodyum + HPMC	Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum + HPMC
0,00	0,0000	0,0000
0,17	0,0008	0,0012
0,33	0,0006	0,0010
0,50	0,0009	0,0012
0,67	0,0011	0,0013
0,83	0,0012	0,0015
1,00	0,0013	0,0020
1,25	0,0016	0,0019
1,50	0,0018	0,0021
1,75	0,0022	0,0024
2,00	0,0022	0,0026
2,25	0,0026	0,0028
2,50	0,0030	0,0030
2,75	0,0033	0,0033
3,00	0,0044	0,0046
3,50	0,0051	0,0048
4,00	0,0059	0,0054
4,50	0,0066	0,0062
5,00	0,0086	0,0080
5,50	0,0096	0,0111
6,00	0,0116	0,0122



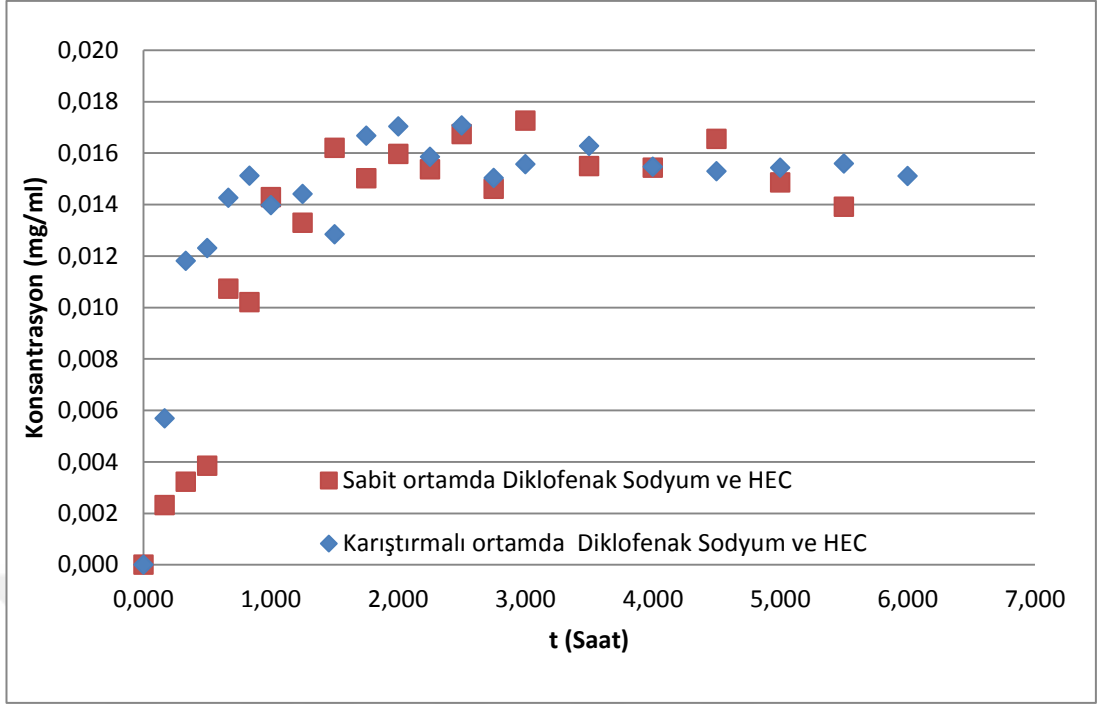
Şekil 4-68: Sabit Ortam ve Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum ve HPMC

Sabit ve Karıştırmalı ortamda 2 adet Diklofenak Sodyum ve hidroksietil selüloz hammaddesi tablet ağırlığı $200 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ olacak şekilde basılmıştır. Basılan tabletler 37°C 'de ve $\text{pH} = 7,4$ 'de 900 ml destile su içerisine konulmuştur. Sabit ve karıştırmalı ortamda karşılaştırmasının yapılabilmesi adına toplam her formülasyondan 2'şer adet tablet basılmıştır. Teorik verinin yanı sıra pratik olarak elde edilen tablet ağırlıkları Tablo 4 – 30'de sunulmuştur. İnceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 4 – 32'de verilir iken veriler doğrultusunda oluşturulan grafik Şekil 4 – 70'te gösterilmektedir.

Diklofenak Sodyum ve HEC hammaddeleri ile basılan tabletler üzerinde Sabit ortam ve karıştırmalı ortamın etkisinin olmadığı, ortam hareketinden bağımsız olarak konsantrasyon değerinin benzer değerlerde sonuçlandığı görülmektedir. Ortamın sabit ya da karıştırmalı olması deney içerisinde sadece pik değerine ulaşılan zaman açısından farklılık göstermektedir. Tahmin edileceği üzeri karıştırmalı ortamda pik değerine ulaşma zamanı daha kısa sürmüştür ve sonrasında konsantrasyon değeri pik değerine yakın seviyelerde salım göstermiştir. Karıştırmalı ortamda salım pik değerine 20. Dakikada ulaşır iken sabit ortamda 40. Dakikada ulaşmıştır. Dengeye ulaşma süresinde pek bir değişim gözlemlenmemiştir.

Tablo 4-32: Sabit Ortam ve Karıştırılmalı Ortamda Diklofenak Sodyum ve HEC

t (dk)	Sabit Ortamda Diklofenak Sodyum + HEC	Karıştırılmalı Ortamda Diklofenak Sodyum + HEC
0,00	0,0000	0,0000
0,17	0,0023	0,0057
0,33	0,0032	0,0118
0,50	0,0039	0,0123
0,67	0,0107	0,0143
0,83	0,0102	0,0151
1,00	0,0143	0,0140
1,25	0,0133	0,0144
1,50	0,0162	0,0128
1,75	0,0150	0,0167
2,00	0,0160	0,0170
2,25	0,0154	0,0159
2,50	0,0167	0,0171
2,75	0,0146	0,0150
3,00	0,0173	0,0156
3,50	0,0155	0,0163
4,00	0,0154	0,0155
4,50	0,0166	0,0153
5,00	0,0149	0,0154
5,50	0,0139	0,0156
6,00	0,0116	0,0151



Şekil 4-69: Sabit Ortam ve Karıştırılmalı Ortamda Diklofenak Sodyum ve HEC

Sabit ve Karıştırılmalı ortamda 2 adet Diklofenak Sodyum, Hidroksipropil metilselüloz ve hidroksietil selüloz hammaddesi tablet ağırlığı $200 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ olacak şekilde basılmıştır. Basılan tabletler 37°C 'de ve $\text{pH} = 7,4$ 'de 900 ml destile su içerisine konulmuştur. Sabit ve karıştırılmalı ortamda karşılaştırmasının yapılabilmesi adına toplam her formülasyondan 2'şer adet tablet basılmıştır. Teorik verinin yanı sıra pratik olarak elde edilen tablet ağırlıkları Tablo 4 – 33'da sunulmuştur. İnceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 4 – 34'te, veriler doğrultusunda oluşturulan grafik Şekil 4 – 70'de gösterilmektedir.

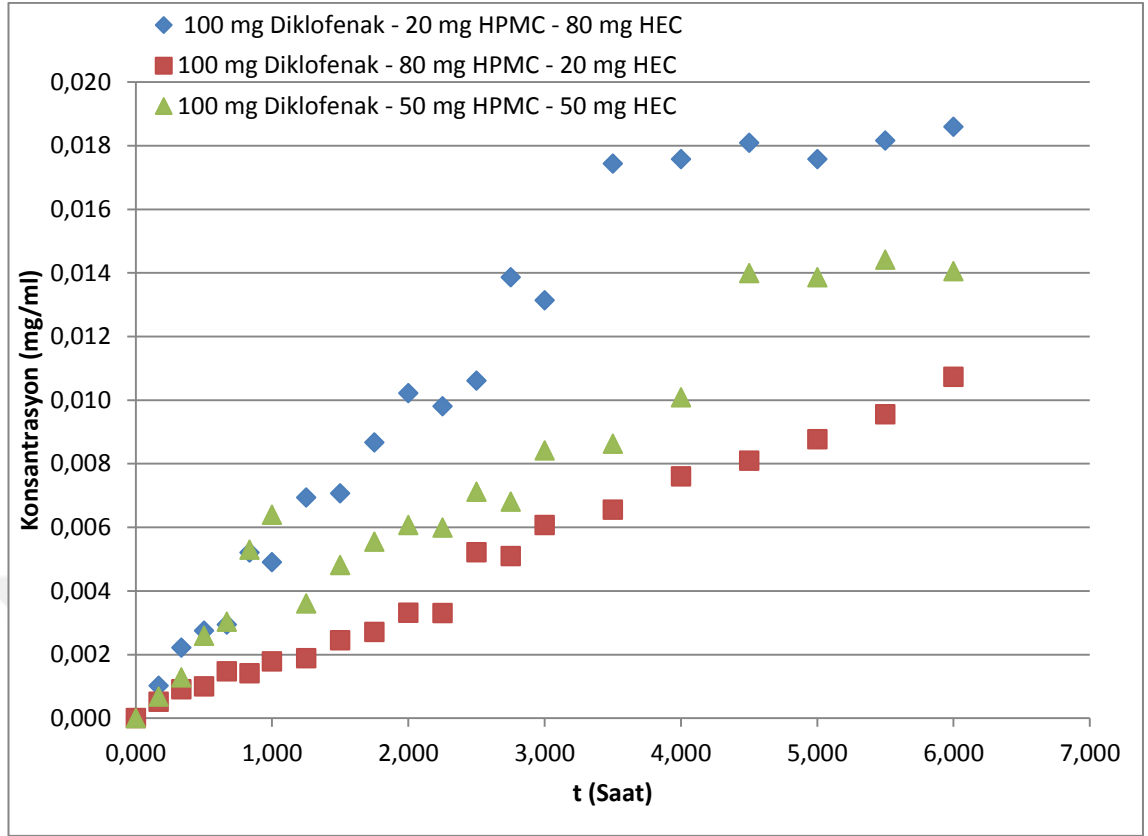
Tablo 4-33: Karıştırılmalı Ortamda Diklofenak Sodyum, HEC ve HPMC karşılaştırması için Basılan Tablet Ağırlıkları

Koşul	100 mg Diklofenak - 80 mg HPMC - 20 mg HEC	100 mg Diklofenak - 50 mg HPMC - 50 mg HEC	100 mg Diklofenak - 20 mg HPMC - 80 mg HEC
Tablet Ağırlığı (mg)	198,4	199,2	201,2

Bölüm 4.6.3’de Karıştırılmalı ortamın tablet salımında daha dengeli bir etkisi olduğu kanıtlandıktan sonra Diklofenak Sodyum, HPMC ve HEC hammaddelerinden oluşan tabletlerin sadece karıştırılmalı ortamda incelenmesine kararı verilmiştir. Zamana bağlı diklofenak sodyum araştırması doğrultusunda tablet içerisinde HEC miktarı arttıkça Diklofenak Sodyum konsantrasyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Bu durum HEC’in suda çözünürlüğünün Diklofenak Sodyum’a göre daha fazla olması ve bu nedenle tablet içerisinde HEC çözünürken basılan tablettten Diklofenak Sodyum moleküllerinin çevre ortama salımınının artması şeklinde yorumlanabilir.

Tablo 4-34: Karıştırılmalı Ortamda Diklofenak Sodyum, HEC ve HPMC karşılaştırması

t (dk)	100 mg Diklofenak - 80 mg HPMC - 20 mg HEC	100 mg Diklofenak - 50 mg HPMC - 50 mg HEC	100 mg Diklofenak - 20 mg HPMC - 80 mg HEC
0,00	0,0000	0,0000	0,0000
0,17	0,0005	0,0007	0,0010
0,33	0,0009	0,0013	0,0022
0,50	0,0010	0,0026	0,0027
0,67	0,0015	0,0030	0,0029
0,83	0,0014	0,0053	0,0052
1,00	0,0018	0,0064	0,0049
1,25	0,0019	0,0036	0,0069
1,50	0,0025	0,0048	0,0071
1,75	0,0027	0,0055	0,0087
2,00	0,0033	0,0061	0,0102
2,25	0,0033	0,0060	0,0098
2,50	0,0052	0,0071	0,0106
2,75	0,0051	0,0068	0,0139
3,00	0,0061	0,0084	0,0131
3,50	0,0066	0,0086	0,0174
4,00	0,0076	0,0101	0,0176
4,50	0,0081	0,0140	0,0181
5,00	0,0088	0,0139	0,0176
5,50	0,0096	0,0144	0,0182
6,00	0,0107	0,0141	0,0186



Şekil 4-70: Karıştırmalı Ortamda Diklofenak Sodyum, HEC ve HPMC karşılaştırması

4.6.4 İbuprofen hammaddesinin Ultraviyole Analizleri

Sabit ve Karıştırmalı ortamda 2 adet İbuprofen hammaddesi tablet ağırlığı $200 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ olacak şekilde basılmıştır. Basılan tabletler 37°C 'de ve $\text{pH} = 7,4$ 'de 900 ml destile su içerisinde konulmuştur. Sabit ve karıştırmalı ortamda karşılaştırmasının yapılabilmesi adına toplam her formülasyondan 2'şer adet tablet basılmıştır. Teorik verinin yanı sıra pratik olarak elde edilen tablet ağırlıkları Tablo 4 – 35'de sunulmuştur. İnceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 4 – 36'da, veriler doğrultusunda oluşturulan grafik Şekil 4 – 71'de gösterilmektedir.

Diklofenak Sodyum'dan farklı olarak İbuprofen hammaddesi suda çözünme özelliği göstermediğinden hem sabit ortamda hemde karıştırmalı ortamda incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar neticesinde Şekil 4 – 69'da Diklofenak Sodyum için oluşturulan grafik Şekil 4 – 71'e benzer özellik gösterdiği ve karıştırmalı ortamda ibuprofen

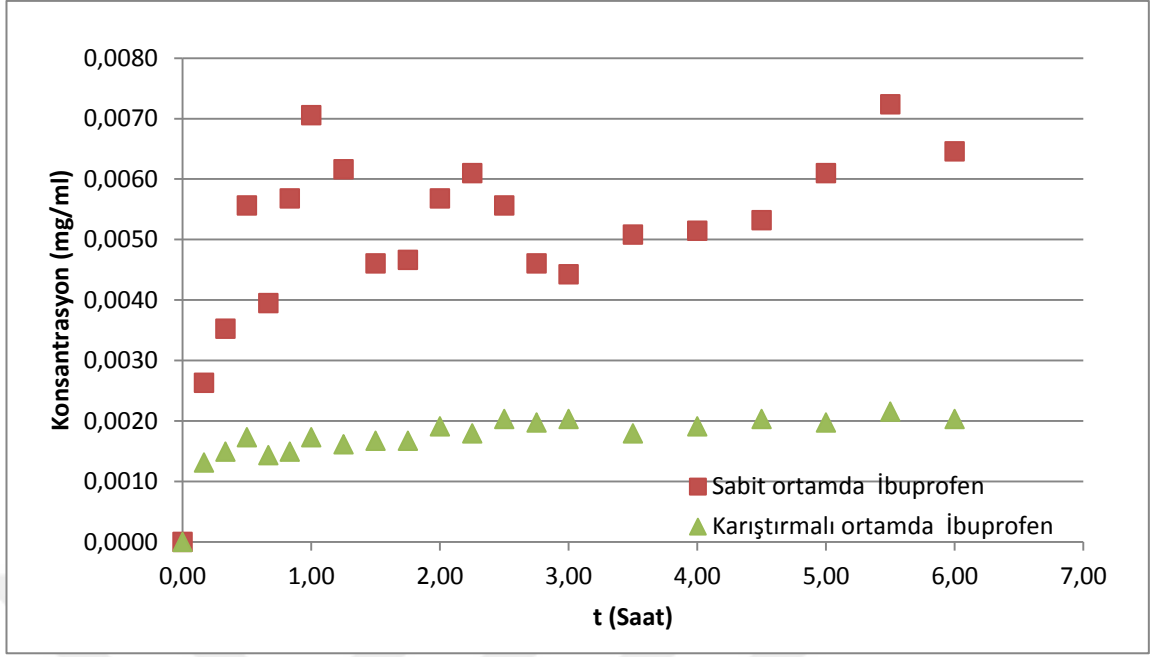
hammaddesinin konsantrasyon değeri Diklofenak Sodyum’a benzer olarak çok daha düzenli bir şekilde zamana bağlı artarak salındığı gözlemlenmiştir.

Tablo 4-35: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda İbuprofen İncelemesi için Basılan Tablet Ağırlıkları

Koşul	Sabit ortamda İbuprofen	Karıştırmalı ortamda İbuprofen
Tablet Ağırlığı (mg)	197,2	203,7

Tablo 4-36: Sabit ve Karıştırmalı Ortamda İbuprofen

t (dk)	Sabit ortamda İbuprofen	Karıştırmalı ortamda İbuprofen
0,00	0,0000	0,0000
0,17	0,0026	0,0013
0,33	0,0035	0,0015
0,50	0,0056	0,0017
0,67	0,0039	0,0014
0,83	0,0057	0,0015
1,00	0,0071	0,0017
1,25	0,0062	0,0016
1,50	0,0046	0,0017
1,75	0,0047	0,0017
2,00	0,0057	0,0019
2,25	0,0061	0,0018
2,50	0,0056	0,0020
2,75	0,0046	0,0020
3,00	0,0044	0,0020
3,50	0,0051	0,0018
4,00	0,0051	0,0019
4,50	0,0053	0,0020
5,00	0,0061	0,0020
5,50	0,0072	0,0022
6,00	0,0065	0,0020



Şekil 4-71: Sabit ve Karıştırılmalı Ortamda İbuprofen

4.6.5 Karıştırılmalı Ortamda İbuprofen Hammaddesinin Hidroksietil Selüloz ve Hidroksipropil Metilselüloz'un Ultraviyole Analizleri

Sabit ve Karıştırılmalı ortamda 2 adet ibuprofen ve hidroksipropil metilselüloz ile ibuprofen ve hidroksietil selüloz hammaddeleri ile tablet ağırlığı $200 \text{ mg} \pm 5 \text{ mg}$ olacak şekilde basılmıştır. Basılan tabletler 37°C 'de ve $\text{pH} = 7,4$ 'de 900 ml destile su içerisine konulmuştur. karıştırılmalı ortamda karşılaştırmasının yapılabilmesi formülasyondan 2'şer adet tablet basılmıştır. Teorik verinin yanı sıra pratik olarak elde edilen tablet ağırlıkları Tablo 4 – 37'de sunulmuştur. İnceleme sonucu elde edilen veriler Tablo 4 – 38'de, veriler doğrultusunda oluşturulan grafik Şekil 4 – 72'de gösterilmektedir.

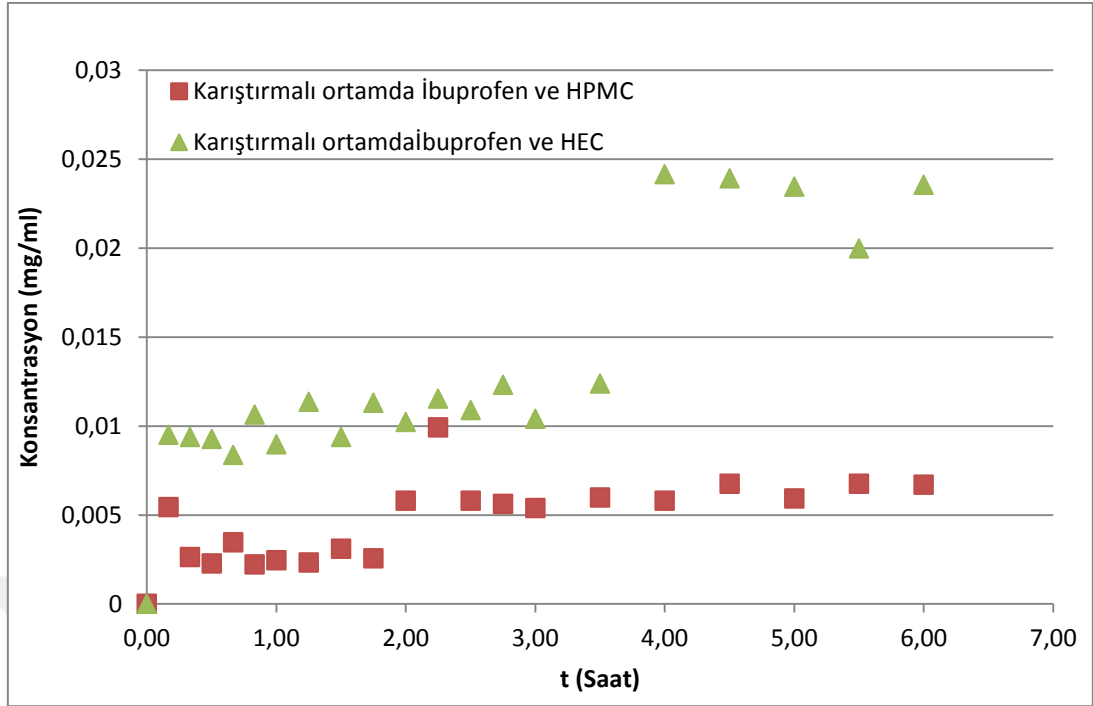
Bölüm 4.4.5'den çıkan sonuç neticesinde İbuprofen hammaddesinin sadece karıştırılmalı ortamda incelenmesine karar verilmiştir. Bu karşılaştırma sonucunda ilk 10 dakika sonucunda İbuprofen ve HPMC'den oluşan tablet daha fazla konsantrasyon değeri ile salım başlamıştır. İbuprofenin suda çözünürlüğünün olmaması nedeni ile ultraviyole analizlerinin sonucu neticesinde eser miktarda konsantrasyon değeri ölçülmüştür.

Tablo 4-37: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen + HPMC ve İbuprofen + HEC Karşılaştırılması için Basılan Tablet Ağırlıkları

Koşul	Karıştırmalı ortamda İbuprofen ve HPMC	Karıştırmalı ortamda İbuprofen ve HEC
Tablet Ağırlığı (mg)	198,7	200,8

Tablo 4-38: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen + HPMC ve İbuprofen + HEC Karşılaştırılması

t (dk)	Karıştırmalı ortamda İbuprofen ve HPMC	Karıştırmalı ortamda İbuprofen ve HEC
0,00	0,000	0,0000
0,17	0,005	0,0095
0,33	0,003	0,0094
0,50	0,002	0,0093
0,67	0,003	0,0084
0,83	0,002	0,0106
1,00	0,002	0,0090
1,25	0,002	0,0114
1,50	0,003	0,0094
1,75	0,003	0,0113
2,00	0,006	0,0102
2,25	0,010	0,0115
2,50	0,006	0,0109
2,75	0,006	0,0123
3,00	0,005	0,0104
3,50	0,006	0,0124
4,00	0,006	0,0242
4,50	0,007	0,0239
5,00	0,006	0,0234
5,50	0,007	0,0200
6,00	0,007	0,0236



Şekil 4-72: Karıştırılmalı Ortamda İbuprofen + HPMC ve İbuprofen + HEC Karşılaştırılması

Bölüm 4.4.5’den çıkan sonuç neticesinde İbuprofen hammaddesinin HPMC ve HEC ile birlikte basılan tabletlerin araştırmasında karıştırılmalı ortamda yapılmasına karar verilmiştir. Basılan tabletlerin ortalama ağırlıkları Tablo 4 – 39’da sunulmuş olup araştırma sonucu elde edilen sonuçlar Tablo 4 – 40 ve Şekil 4 – 73’te grafik olarak gösterilmiştir. Şekil 4 – 73’den görüleceği üzere HPMC ve HEC miktar farklarından bağımsız olarak deney içerisinde ölçülen konsantrasyon değere başlangıç seviyesi neredeyse aynı değerde başlamış, sonucunda da neredeyse aynı değerde tamamlanmıştır. Başlangıç ve bitiş seviyesi arasındaki fark ise aşağıda belirtilmiştir. Bu değerlerin oldukça düşük olduğu ve İbuprofen’i suda çözünmemesine kanıt olarak gösterilebilir.

100 mg ibuprofen - 20 mg HPMC - 80 mg HEC : 0,001195958

100 mg ibuprofen - 80 mg HPMC - 20 mg HEC : 0,002212522

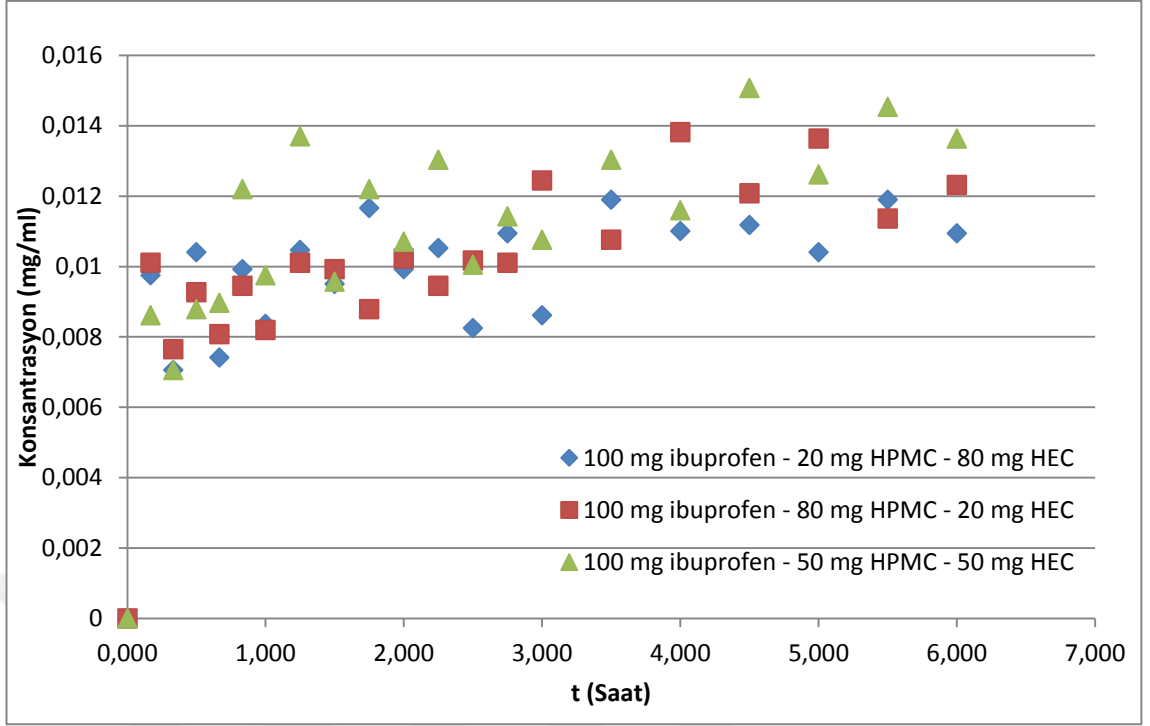
100 mg ibuprofen - 50 mg HPMC - 50 mg HEC : 0,005023022

Tablo 4-39: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen, HEC ve HPMC karşılaştırması için Basılan Tablet Ağırlıkları

Koşul	100 mg İbuprofen - 80 mg HPMC - 20 mg HEC	100 mg İbuprofen - 50 mg HPMC - 50 mg HEC	100 mg İbuprofen - 20 mg HPMC - 80 mg HEC
Tablet Ağırlığı (mg)	204,2	199,2	202,4

Tablo 4-40: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen, HEC ve HPMC karşılaştırması

t (dk)	100 mg ibuprofen - 20 mg HPMC - 80 mg HEC	100 mg ibuprofen - 80 mg HPMC - 20 mg HEC	100 mg ibuprofen - 50 mg HPMC - 50 mg HEC
0,00	0,000	0,000	0,000
0,17	0,010	0,010	0,009
0,33	0,007	0,008	0,007
0,50	0,010	0,009	0,009
0,67	0,007	0,008	0,009
0,83	0,010	0,009	0,012
1,00	0,008	0,008	0,010
1,25	0,010	0,010	0,014
1,50	0,010	0,010	0,010
1,75	0,012	0,009	0,012
2,00	0,010	0,010	0,011
2,25	0,011	0,009	0,013
2,50	0,008	0,010	0,010
2,75	0,011	0,010	0,011
3,00	0,009	0,012	0,011
3,50	0,012	0,011	0,013
4,00	0,011	0,014	0,012
4,50	0,011	0,012	0,015
5,00	0,010	0,014	0,013
5,50	0,012	0,011	0,015
6,00	0,011	0,012	0,014

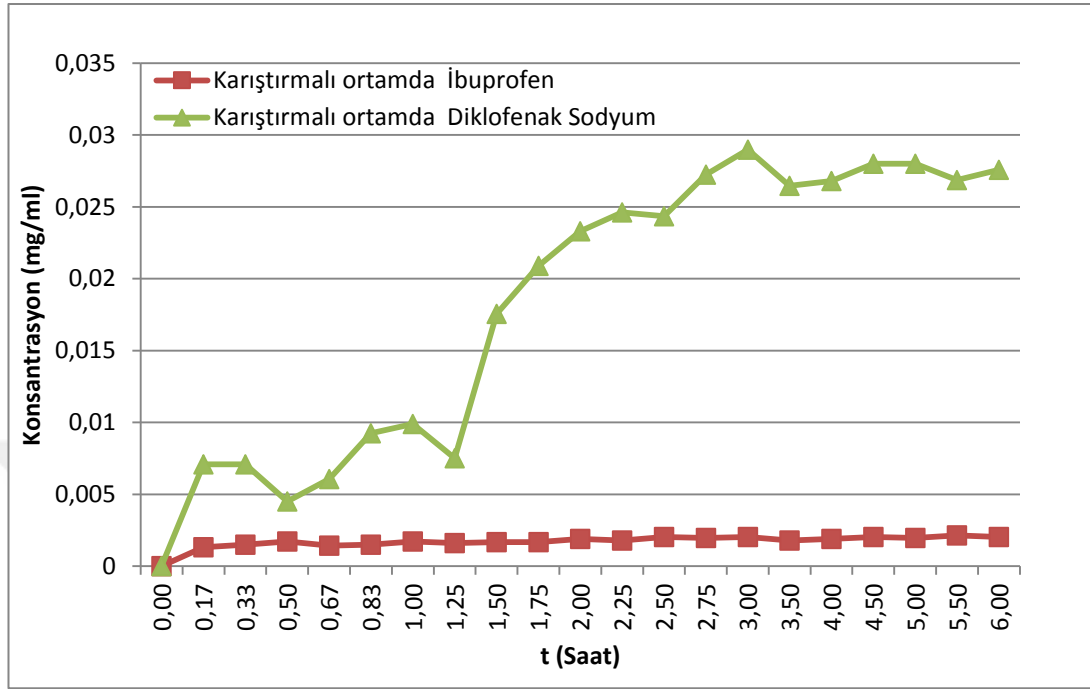


Şekil 4-73: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen, HEC ve HPMC içeren tabletlerden ibuprofen salımının karşılaştırması

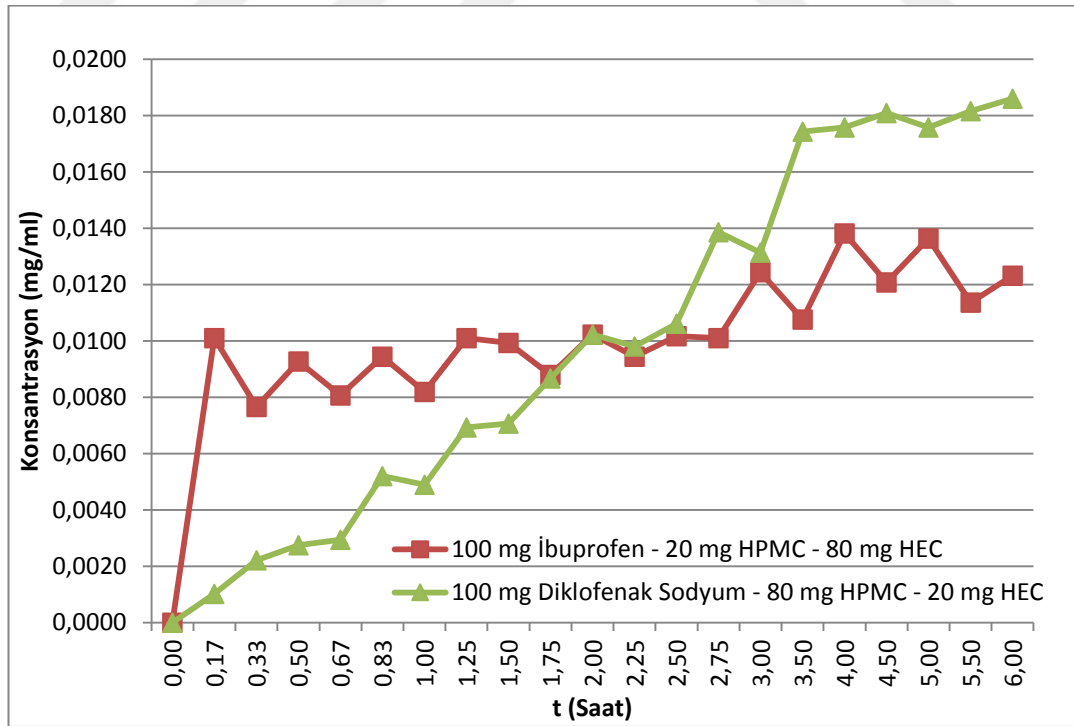
4.6.6 İbuprofen ve Diklofenak Sodyum'un Ultraviyole Analizlerinin Karşılaştırması

Bölüm 3.1.1'de verilen spesifikasyonlar doğrultusunda yapılan deneyler aracılığı ile görülen Diklofenak Sodyum hammaddesinin İbuprofen hammaddesinden daha çok suda çözünür olduğu belirtilmiştir. Bu bilgiyi doğrulamak amacı ile Bölüm 4.4'de tablet salımı sonrasında belirli zaman aralıklarında örnekler alınmış ve bu örnekler Ultraviyole analiz yöntemi ile çözelti içerisindeki İbuprofen ve Diklofenak sodyum hammadde kalıntısı araştırılmıştır. Araştırma iki hammaddeninde farklı dalga boylarında görüntülenmesi nedeni ile ayrı ayrı yürütülmüştür. İbuprofen ve Diklofenak Sodyumun karşılaştırması için 200 mg sadece hammadde basılan tabletlere ait grafik Şekil 4 – 74'de, İbuprofen ve diklofenak sodyum hammaddelerine ek olarak 20 mg HPMC ve 80 mg HEC ile basılan tabletlere ait grafik Şekil 4 – 75'da karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. HEC hammaddesinin suda çözünürlüğü nedeni ile formülasyonda HEC miktarı tablet içerisinde fazla olan tablet grubu karşılaştırma için seçilmiştir. İbuprofen hammaddesinin başlangıç ve bitiş arasındaki fark ile Diklofenak sodyum

hammaddesinin deney sonucuna kadar gösterdiği zamana bağlı artış grafiği tüm tamamlanan analizleri doğrulamaktadır.



Şekil 4-74: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen ve Diklofenak Sodyum Karşılaştırılması



Şekil 4-75: Karıştırmalı Ortamda İbuprofen + HPMC + HEC ile Diklofenak Sodyum + HPMC + HEC Karşılaştırılması

4.7 SELÜLOZ TÜREVLERİ VE FARKLI HAMMADDELER İLE BASILAN TABLETLERİN SALIM DAVRANIŞLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Tabletlerin salım davranışlarının incelenmesi için Bölüm 4 içerisinde çeşitli denklemler yardımı ile çözücü içerisindeki tepkileri hesaplanmıştır.

4.7.1 Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi

Teorik olarak 200 mg olması planan HPMC, HEC ve HPMC + HEC tablet gruplarının salım davranışı inceleme aşamasında fotoğrafları çekilmiştir. İlgili fotoğraflar Tablo 4 - 41'de sunulmuştur. Tablo 4 – 41'de görülen fotoğraflar tabletlerin belirli zaman aralığında ekipmandan alınan ve ıslak tartımı alındıktan hemen sonra çekilmiştir.

Tablo 4-41: Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi

t (sa)	200 mg HPMC	160 mg HPMC + 40 mg HEC	100 mg HPMC + 100 mg HEC	160 mg HEC + 40 mg HPMC
0,17				
0,33				
0,50				
0,67				

0,83



1,00



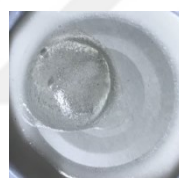
1,25



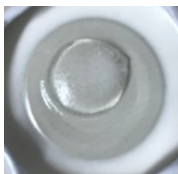
1,50



1,75



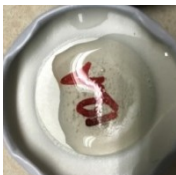
2,00



2,25



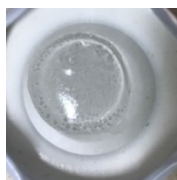
2,50



2,75



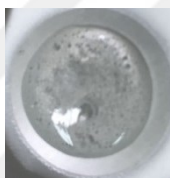
3,00



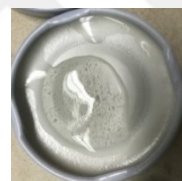
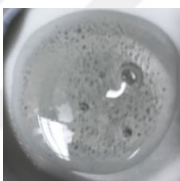
3,50



4,00



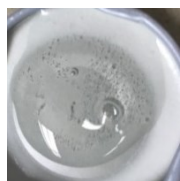
4,50



5,00



5,50



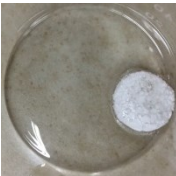
6,00



4.7.2 Diklofenak Sodyum ve Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi

Teorik olarak 200 mg olması planan Diklofenak Sodyum, HPMC ve HEC tablet gruplarının salım davranışı inceleme aşamasında fotoğrafları çekilmiştir. İlgili fotoğraflar Tablo 4 – 42’de sunulmuştur. Tablo 4 – 42’de görülen fotoğraflar tabletlerin belirli zaman aralığında ekipmandan alınan ve ıslak tartımı alındıktan hemen sonra çekilmiştir.

Tablo 4-42: Selüloz Türevleri ve Diklofenak Sodyum İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi

t (sa)	Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC
0,17			
0,33			
0,50			
0,67			
0,83			

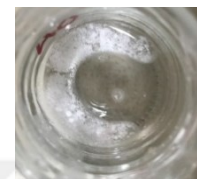
1,00



1,25



1,50



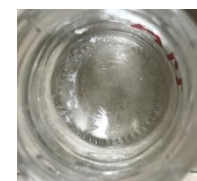
1,75



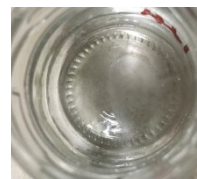
2,00



2,25



2,50



2,75



3,00



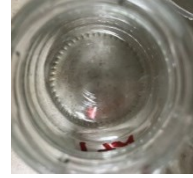
3,50



4,00



4,50



5,00



5,50



6,00



4.7.3 İbuprofen ve Selüloz Türevleri İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi

Teorik olarak 200 mg olması planan Diklofenak Sodyum, HPMC ve HEC tablet gruplarının salım davranışı inceleme aşamasında fotoğrafları çekilmiştir. İlgili fotoğraflar Tablo 4 – 43’de sunulmuştur. Tablo 4 – 43’de görülen fotoğraflar tabletlerin

belirli zaman aralığında ekipmandan alınan ve ıslak tartımı alındıktan hemen sonra çekilmiştir.

Tablo 4-43: Selüloz Türevleri ve İbuprofen İle Basılan Tabletlerin Zamana Bağlı Değişimi

t (sa)	İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC
0,17			
0,33			
0,50			
0,67			
0,83			
1,00			

1,25



1,50



1,75



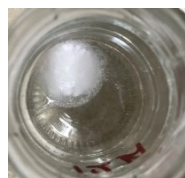
2,00



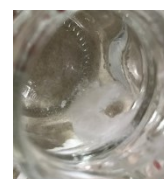
2,25



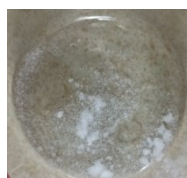
2,50



2,75



3,00



3,50



4,00



4,50



5,00



5,50



6,00



4.7.4 Diklofenak Sodyum, İbuprofen ve Selüloz Türevleri ile Basılan Tabletlerin Zaman ile Değişimi

Tablo 4 – 41, Tablo 4 – 42 ve Tablo 4 – 43 göstermektedir ki selüloz türevleri ile basılan tablet içeriğinde HPMC miktarı fazlalaştıkça tabletin dağılmadan şiştiği gözlemlenmiştir. Diklofenak sodyum hammaddesi ile basılan tabletlerde de benzer davranış görülmüştür. İbuprofen ile basılan tabletlerde ise HPMC ve HEC miktarının eşit olduğu tablet grubu diğerlerinden farklı olarak deney başında nasıl davranış gösterdi ise deney sonunda da miktar azalarak benzer davranış göstermiştir.

4.8 BASILAN TABLETLERİN SU ABSORBLAMA DAVRANIŞI

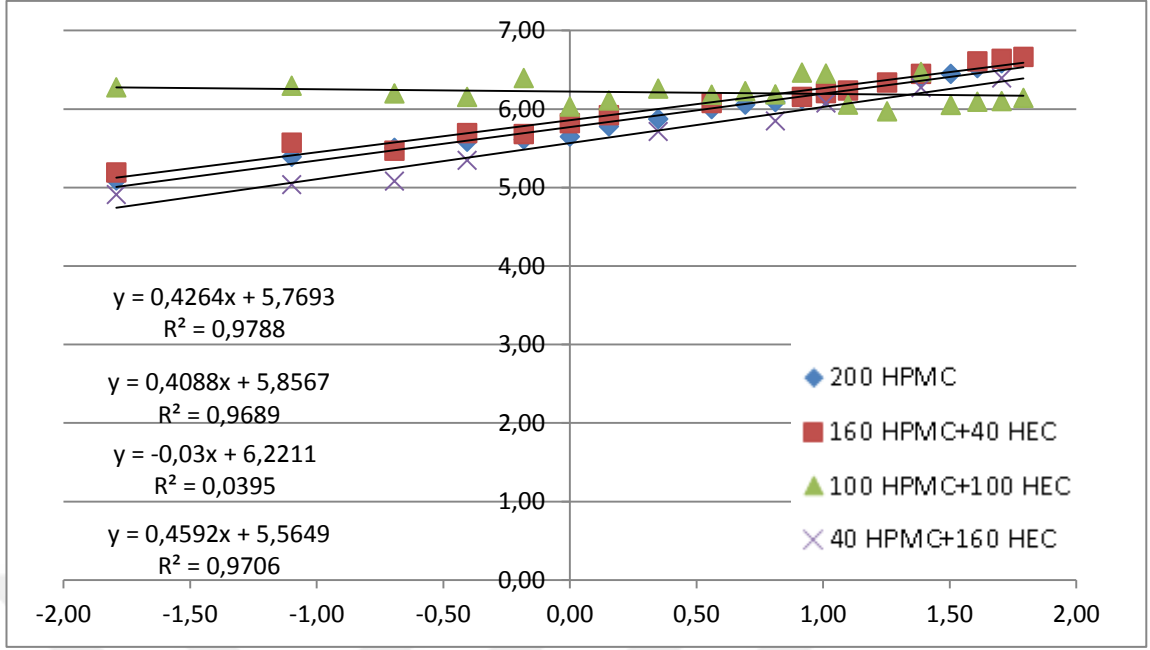
Araştırma süresince elde edilen verilerden tabletlerin % su absorblama değerleri de hesaplanmıştır. Bu değeri hesaplamak için Vergnaud denklemi kullanılmış ve denklem yardımı ile kinetik parametrelere ulaşılmıştır.

4.8.1 Selüloz Türevleri ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışı

Selüloz Türevleri ile basılan tabletlerden elde edilen sonuçlar doğrultusunda elde edilen verilerden Tablo 4 – 44 değerleri bulunmuş ve Şekil 4 – 76’da grafiği sunulmaktadır.

Tablo 4-44: HPMC ve HEC'un % Su Absorblama Davranışları

ln(t)	ln(% Su Absorblama) - 200 mg HPMC	ln(% Su Absorblama) - 160 mg HPMC + 40 mg HEC	ln(% Su Absorblama) - 100 mg HPMC + 100 mg HEC	ln(% Su Absorblama) - 40 mg HPMC + 160 mg HEC
-1,7918	5,09	5,19	6,28	4,91
-1,0986	5,39	5,57	6,29	5,04
-0,6931	5,50	5,47	6,20	5,08
-0,4055	5,58	5,69	6,15	5,34
-0,1823	5,61	5,68	6,39	—
0,0000	5,65	5,82	6,03	—
0,1542	5,78	5,92	6,11	—
0,3483	5,87	—	6,26	5,71
0,5596	6,00	6,08	6,18	—
0,6931	6,05	—	6,23	—
0,8109	6,09	—	6,19	5,85
0,9163	6,13	6,15	6,46	—
1,0116	6,16	6,20	6,45	6,08
1,0986	—	6,24	6,06	—
1,2528	—	6,34	5,97	—
1,3863	6,41	6,45	6,47	6,27
1,5041	6,45	—	6,05	—
1,6094	6,52	6,61	6,09	—
1,7047	6,58	6,64	6,10	6,39
1,7918	—	6,66	6,14	—



Şekil 4-76: HPMC ve HEC'un % Su Absorblama Davranışları

Şekil 4 – 76’da görüldüğü üzere 200 mg HPMC ile 160 mg HPMC ve 40 mg HEC ile basılan tablet grupları en düşük su absorblama yüzdesi ile başlamış ve en yüksek su absorblama yüzdesi ile araştırmayı tanımlamışlardır. İçeriğinden en düşük HPMC miktarına sahip olan 40 mg HPMC ve 160 mg HEC ile basılan tablet grubu beklenildiği üzere en düşük su absorblama yüzdesi ile araştırmaya başlamış yine aynı şekilde en düşük su absorblama yüzdesi ile süreci tamamlamıştır. Tablet içerisinde miktarların eşit olduğu 100 mg HPMC ve 100 mg HEC tablet grubu ise başladığı seviyeye yakın bir sonuçla araştırmayı tamamladığı görülmektedir.

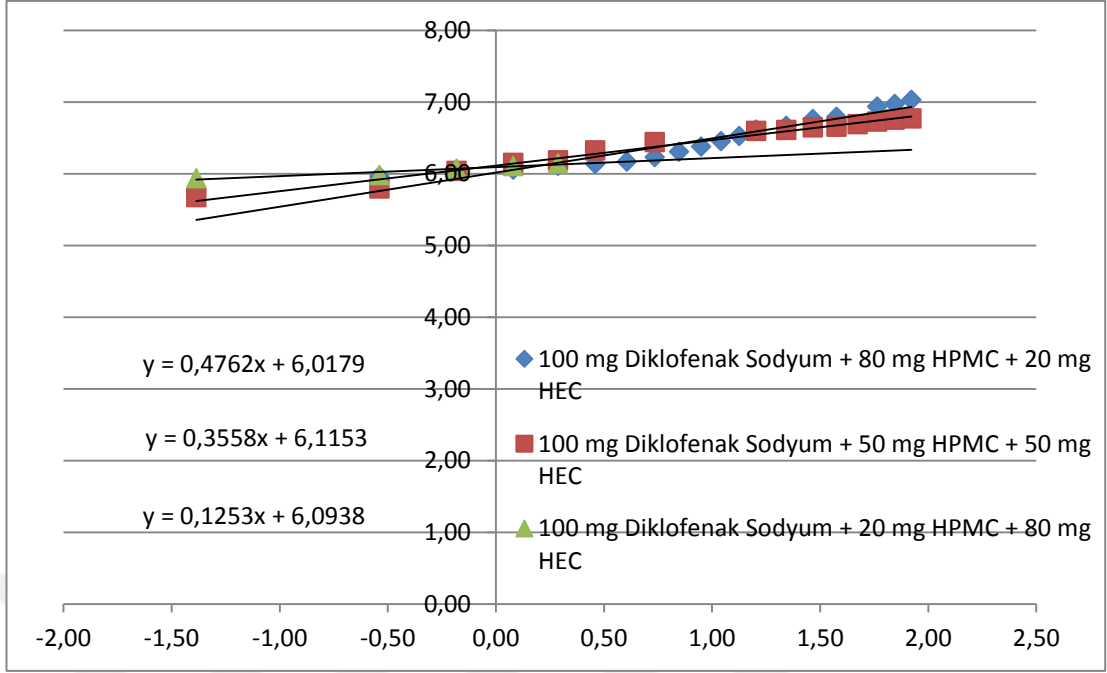
4.8.2 Selüloz Türevleri ve Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışı

Selüloz Türevleri ve diklofenak sodyum hammaddesi ile basılan tabletlerden elde edilen sonuçlar doğrultusunda elde edilen verilerden Tablo 4 – 45 değerleri bulunmuş ve Şekil 4 – 77’de grafiği sunulmaktadır.

Tablo 4-45: Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışları

ln(t)	ln(% Su Absorblama) - 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	ln(% Su Absorblama) - 100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	ln(% Su Absorblama) - 100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC
-1,7918	—	5,68	5,94
-1,0986	5,97	5,80	5,98
-0,6931	6,05	6,04	6,07
-0,4055	6,06	6,15	6,11
-0,1823	6,11	6,19	6,14
0,0000	6,14	6,33	—
0,1542	6,17	—	—
0,3483	6,23	6,44	—
0,5596	6,31	—	—
0,6931	6,38	—	—
0,8109	6,46	—	—
0,9163	6,53	—	—
1,0116	6,62	6,60	—
1,0986	6,67	6,61	—
1,2528	6,76	6,65	—
1,3863	6,79	6,66	—
1,5041	—	6,69	—
1,6094	6,94	6,73	—
1,7047	6,98	6,75	—
1,7918	7,03	6,77	—

Şekil 4 – 77’de görüldüğü üzere tablet içeriğinde HPMC miktarının fazla olduğu 100 mg diklofenak sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC’den oluşan tablet grubu araştırmayı en yüksek su absorblama değeri ile tamamlamıştır. Tablet içeriğinde HEC miktarının fazla olduğu 100 mg diklofenak sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC’den oluşan tablet grubu 1. Saatte en yüksek su absorblama değerine ulaşmış sonrasında ise değer azalma göstermiştir. Bu durum Diklofenak sodyum ve HEC hammaddelerinin suda çözünme özelliği nedeni ile açıklamak mümkündür.



Şekil 4-77: Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışları

4.8.3 Selüloz Türevleri ve İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışı

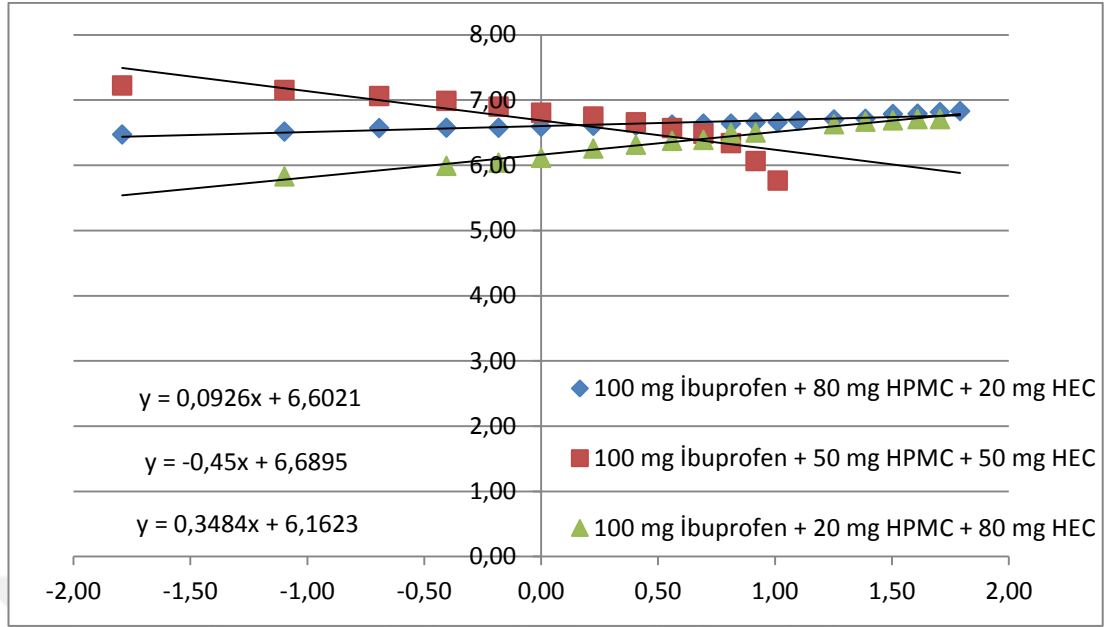
Selüloz Türevleri ve ibuprofen hammaddesi ile basılan tabletlerden elde edilen sonuçlar doğrultusunda elde edilen verilerden Tablo 4 – 46 değerleri bulunmuş ve Şekil 4 – 78’de grafiği sunulmaktadır.

Şekil 4 – 78’de görüldüğü üzere tablet içeriğinde HPMC miktarının fazla olduğu 100 mg ibuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC’den oluşan tablet grubu araştırmayı en yüksek su absorblama değeri ile tamamlamıştır. Tablet içeriğinde HEC miktarının fazla olduğu 100 mg ibuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC’den oluşan tablet grubu en düşük su absorblama değeri ile araştırmaya başlamış fakat 100 mg ibuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC ile benzer değerlerde sonuçlanmıştır.

İbuprofen hammaddesi ile HPMC ve HEC hammaddelerinin eşit miktarda olduğu tablet grubu araştırmaya başladığı andan itibaren su absorblama değerinde azalma göstermektedir. Bunun nedeni Bölüm 4.4.1’de bahsedilen Selüloz Türevleri ile basılan tablet grubunda 100 mg HPMC ve 100 mg HEC ile basılan tablet grubunun gösterdiği davranışın benzeridir.

Tablo 4-46: İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışları

ln(t)	ln(% Su Absorblama) - 100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	ln(% Su Absorblama) - 100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	ln(% Su Absorblama) - 100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC
-1,7918	6,47	7,22	—
-1,0986	6,52	7,16	5,83
-0,6931	6,57	7,06	—
-0,4055	6,58	6,99	5,99
-0,1823	6,58	6,90	6,04
0,0000	6,59	6,81	6,11
0,1542	6,61	6,75	6,26
0,3483	6,60	6,66	6,31
0,5596	6,62	6,57	6,38
0,6931	6,64	6,48	6,39
0,8109	6,64	6,34	6,50
0,9163	6,66	6,06	6,50
1,0116	6,66	5,77	—
1,0986	6,68	—	—
1,2528	6,70	—	6,63
1,3863	6,71	—	6,67
1,5041	6,78	—	6,69
1,6094	6,79	—	6,71
1,7047	6,81	—	6,71
1,7918	6,83	—	—



Şekil 4-78: İbuprofen Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışları

4.8.4 Selüloz Türevleri ve Diklofenak Sodyum Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin % Su Absorblama Davranışı

Bu veriler incelendiğinde, ilaçsız tabletlerde n değerleri 0,41 ile 0,43 arasında olup, su absorplama ile şişme davranışı difüzyon-kontrollü gerçekleşmektedir, çünkü silindirik formdaki polimerlerde Fick difüzyonuna uyumlu, yani difüzyon-kontrollü şişme şartı n değerinin 0,45 değeri civarında olmasıdır. İlaç içeren tablet gruplarında ise n değerleri 0,45'ten daha düşüktür. Ancak sadece diklofenak sodyum tablet grubunda, % 20 HEC tablette absorpsiyon, ilaçsız tabletlerde olduğu gibi difüzyon kontrollü ilerlemektedir. Absorplama hızına bakılacak olursa, her bir tablet grubunda en yüksek hız sabiti %50 HEC değerinde elde edilmiştir.

Tablo 4-47: Çalışılan matrislerin Vergnaud denkleminde hesaplanmış kinetik parametre değerleri

Tablet Formülasyonları	n	k
200 mg HPMC	0,43	283,6
160 mg HPMC + 40 mg HEC	0,41	348,9

100 mg HPMC + 100 mg HEC	—	—
40 mg HPMC + 160 mg HEC	0,46	261,1
100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	0,48	410,8
100 mg Diklofenak Sodyum + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	0,31	516,5
100 mg Diklofenak Sodyum + 20 mg HPMC + 80 mg HEC	0,13	473,7
100 mg İbuprofen + 80 mg HPMC + 20 mg HEC	0,09	736,6
100 mg İbuprofen + 50 mg HPMC + 50 mg HEC	—	—
100 mg İbuprofen + 20 mg HPMC + 80 mg HEC	0,34	474,5

Diklofenak Sodyum hammaddesinin içerdği tabletlerin incelenmesi için Şişme değerleri Bölüm 4.2.3’de hesaplanmıştır. Tablet in şişme kinetiği ve Difüzyon türünü açıklamak için Tablo 4 – 30 hazırlanmış olup formülasyon bazında incelemeler alt başlıklarda incelenmiştir. Hesaplamalara ilişkin değerler Ek – 1, Ek – 2 ve Ek – 3’te verilmiştir.

5 TARTIŞMA VE SONUÇ

Sunulan çalışmada diklofenak sodyum ve ibuprofen etkin maddeleri ile selüloz türevi madde olan hidroksipropil metil selüloz ve hidroksietil selüloz kullanılmıştır. Toplam tablet miktarı 200 mg olacak şekilde belirlenip çeşitli kombinasyonlarda araştırmalar 150 ml destile su içerisinde 37°C ve pH = 7.4 koşullarında incelenmiştir. Basılan tabletlerin şişmesi, infiltrasyon ve erozyon profillerine ait kinetik parametreler araştırma sonucu elde edilen veriler ile hesaplandı. Kinetik parametler haricinde, tabletlerin çözücü içerisindeki konsantrasyon miktarı ise ultraviyole analiz yöntemi ile incelenmiştir. Ayrıca tabletler üzerinde pH etkisini ölçme amacı ile asidik ve nötr pH koşullarında araştırılması yapılmıştır.

Selüloz türevleri ile basılan tablet gruplarında hidroksipropil metilselüloz miktarının yüksek olan grubun hidroksipropil metilselülozun su absorblama özelliği nedeni ile suyu daha çok absorblamasına olumlu yönde etkisi olduğu görülmüştür. Mesela, 100 mg HPMC ile 100 mg diklofenak sodyum içeren tabletlerin su absorplama kapasitesi HPMC'nin tek başına ldupu zamanki absorplama kapasitesinden daha yüksektir. Bu %20 oranında HEC ilave edilen tabletlerin kapasitesi de diğerlerinkine kıyasla biraz daha artmış olup düşük miktarlarda HEC ilavesi absorplama kapasitesine olumlu yönde etkide bulunmuştur. Ancak HEC miktarı arttıkça hem kapasite düşmüş hem de yüksek oranlardaki HEC içeren tabletlerde erozyon hızlı ilerlemiştir. Hidrofilik özelliğinden dolayı hidroksietil selüloz hammaddesi miktarının fazla olduğu tablet grubunda birim tablet kütlesi başına kuru tartım miktarının azaldığı görülmektedir ki, bu da hidroksietil selülozun su absorplama kapasitesini düşürdüğü anlamına gelip elde edilen diğer verileri doğrulamaktadır. Elde edilen verilerde HEC miktarının tablette düşük tutulduğu zaman erozyonunda, tek başına HPMC kullanıldığında alınan sonuçlara yakın sonuçlar alınmıştır. Bu duruma sebep hidroksietil selülozun çabuk hidrasyona uğrayıp tablet yüzeyinde jel bariyeri oluşturması gösterilebilir. Selüloz türevleri ile yapılan araştırma içerisine ilaç etkin maddelerinin eklenmesi ile sadece selüloz türevleri ile elde edilen

sonucun değişmediği görülmektedir. Islak tartım sonucunda diklofenak sodyum ile basılan tablet grubunda hidroksipropil metilselüloz miktarının tablet içeriğinde fazla bulunan tablet grubu en yüksek değerleri elde ederken, en düşük değerler hidroksietil selüloz miktarının fazla olduğu tablet grubunda yaşanmıştır.

Selüloz türevleri ile basılan tablet gruplarının şişmiş tablet değerleri ile elde edilen infiltrasyon hesaplamaları sonucu tablet içeriği hidroksipropil metilselüloz maddesi ile zengin olan tablet grubunun yüksek değerlere ulaştığı görülmüştür. Tahmin edileceği üzere tablet içeriğinde hidroksietil selüloz miktarı azaldıkça düzenli olarak infiltrasyon yüzdesi artış göstermektedir. Selüloz türevleri ile hazırlanan tablet içerisine ilaç etkin maddesinin eklenmesi ile birlikte hidroksipropil metilselüloz hammaddesinin tablet içeriğinde fazla olan tablet gruplarının infiltrasyon değeri büyük ölçüde artış göstermiştir. Bu durum hem diklofenak sodyum hammaddesi hem de ibuprofen hammaddesi ile basılan tablet grupları için benzer durumda gerçekleşmiştir. Tablet içeriğindeki hidroksipropil metilselüloz miktarı infiltrasyon seviyesini etkilemektedir. İlaç etkin maddesinin suda çözünürlüğünden bağımsız olarak tablet içerisinde hidroksipropil metilselüloz miktarı arttıkça, su içerisindeki şişme değerinin arttığı gözlemlenmiştir. Tablet içerisinde hec ve hpmc miktarı eşit olması halinde tabletin su içerisinde daha doğrusal şişme değeri gösterdiği saptanmıştır. Tablet içerisinde etkin maddenin suda çözünürlüğü ve hec miktarı arttıkça erozyon kontrollü olduğu anlaşılmaktadır. HEC, tabletin hidrasyon kabiliyetini arttırmakta ancak HEC miktarının artması infiltrasyon hızını düşürmektedir. HEC, hidrasyon hızını çok arttıracakından ani hidrasyona (burst effect) sebep olacaktır. Ancak hidrasyon hızının artması, ıslak tartımın maksimum değerinde artış yerine azalmaya sebep olmuştur.

HPMC ve diklofenak sodyum hammaddesinin farklı pH ile gösterdiği davranış incelenmiştir. İnceleme sonucunda ortamın asidik veya n rt olmasının HPMC pH değişiminden etkilenmediği bu farkın diklofenak sodyumun çözünürlüğündeki değişimden kaynaklandığı anlaşılmaktadır. Bu durum Al – Taani ve Tashtoush (2003), Diklofenak sodyum hammaddesinin çözücü içerisindeki ilaç miktarının pH=7.4 ortamında pH 5.9'dan daha yüksek olduğunu bulmuştur. [144]

Selüloz türevleri ile basılan tabletlerin şişme değerleri incelendiğinde sadece hidroksipropil metilselüloz hammaddesi ile basılan tablet grubunun şişme değerinin en yüksek olduğu görülmüştür. Selüloz türevleri ve ilaç etkin maddeleri ile basılan tabletlerin şişme değeri ise etkin maddenin su içerisindeki çözünme özelliğine bağlı olduğu görülmüştür. Diklofenak sodyum etkin maddesinin, ibuprofene göre daha fazla suda çözünme özelliği olduğundan belirli bir zamanda şişme değerine ulaşarak, denge konumundan düşüş yaşadığı görülmüştür.

Tablet içerisinde hidroksipropil metilselüloz ve hidroksietil selüloz miktarının eşit miktarda bulunduğu tabletler daha doğrusal bir erozyon davranışı göstermiştir. Tablet içeriğinde hidroksietil selüloz miktarı fazla olanlar ise zaten çok yüksek seviyede erozyon davranışı göstermeye başlamış sonrasında ise neredeyse bozunduğu görülmüştür. Hidroksipropil metilselüloz miktarının hidroksietil selüloza göre daha yüksek olan tabletler içerisindeki hidroksietil selüloz miktarına bağlı olarak erozyon davranışı göstermişlerdir. Bu kombinasyona ilaç hammaddeleri eklendiğinde ise eklenen hammaddenin suda çözünürlüğüne bağlı olarak değişiklik göstermiştir. Diklofenak sodyum suda çözünen bir etkin madde olduğundan ibuprofen'e kıyasla daha yüksek erozyon değerinde araştırmaya başlamış ve gözlemlenen 6 saat sonunda tamamen bozunduğu görülmüştür. Diklofenak sodyum etkin maddesi ile hazırlanan tablet içeriğinde hpmc miktarı hidroksietil selüloza göre daha fazla olduğu durumda erozyon değerinin çok ciddi miktarda düştüğü gözlemlenmiştir. Bu da HPMC'nin su absorplama ve şişme kapasitesinin yüksek olmasından dolayıdır. Benzer durum İbuprofen etkin maddesi için de geçerli olmak ile birlikte ibuprofen'in suda çözünürlüğünün olmaması nedeni ile diklofenak sodyum etkin maddesine kıyasla çok düşük seviyede araştırmaya başlamış ama araştırma sonunda neredeyse tamamen bozunduğu görülmüştür. Tablet basım işlemleri sırasında çapraz bağlayıcı madde kullanılmadığından sistemin erozyon kontrollü olduğu görülmüştür.

UV analiz ölçümleri Karıştırılmalı ve sabit ortamda yapılarak maddelerin çözünürlüğüne etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda suda çözünürlüğü yüksek olan Hidroksietil selüloz maddesinin sabit ortamda aniden konsantrasyonunun

yükseldiği buna karşın karıştırmalı ortamda ise düzgün salım gösterdiği görülmüştür. Suda çözünme özelliği hidroksietil selüloz kadar olan hidroksipropil metilselüloz ise Hidroksietil selüloza göre çok daha düşük konsantrasyon değerine ulaşmıştır. Hpmc de karıştırmalı ortamda sabit ortama kıyasla daha düzgün salındığı sonucuna ulaşılmıştır.

Hidroksietil selüloz ve diklofenak sodyum birleşiminden oluşan tabletlerin araştırılması sonucunda ise ortam hareketinin uv analiz sonucuna etki etmediği görülmüştür. İki etkin maddenin de suda çözünme özelliği bulunduğundan su molekülleri ile temas halinde çözünmeye başlamış olması meydana gelen durumun en olağan açıklamasıdır. Hidroksipropil metilselüloz ve diklofenak sodyum etkin maddesi eklenerek yapılan uv analiz sonucunda da sabit ortamda alınan örneklemelerin bir anda yükselme gösterdiği görülmüştür. Bu kombinasyonlara ek olarak diklofenak sodyum, hidroksipropil metilselüloz ve hidroksietil selüloz içeren tabletlerin uv analizleri de yapılmıştır. Bu veriler ışığında diğer incelenecek olan uv analizlerinin sadece karıştırmalı ortamda yapılmasına karar verilmiştir. Beklenen bir durum olan tablet içerisinde hec miktarının arttıkça çözelti içerisindeki konsantrasyonun arttığı gözlemlenmiştir. Diklofenak sodyum etkin maddesinin benzer sonuçları ibuprofen etkin maddesi için de karşılaşılmıştır.

Araştırma içerisinde hesaplanan değerlerden yola çıkarak, su absorplama ile şişme davranışı difüzyon-kontrollü gerçekleşmektedir, çünkü silindirik formdaki polimerlerde Fick difüzyonuna uyumlu, yani difüzyon-kontrollü şişme şartı n değerinin 0,45 değeri civarında olmasıdır. İlaç içeren tablet gruplarında ise n değerleri 0,45'ten daha düşüktür. Ancak sadece diklofenak sodyum tablet grubunda, % 20 HEC tablette absorpsiyon, ilaçsız tabletlerde olduğu gibi difüzyon kontrollü ilerlediği görülmüştür.

KAYNAKLAR

- [1]. Yun, Y.H., B.K. Lee, K. Park, “Controlled Drug Delivery: Historical perspective for the next generation”, *J. Controlled Release*, 219, 2-7, 2015
- [2]. Kontrollü Salım Sistemleri, Ed.: A. Z. Gürsoy. İstanbul: Elma Bilgisayar Basım Ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti., 2002
- [3]. Qui, Y., Park, K., “Environment-Sensitive Hydrogels For Drug Delivery”, *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 53: 321, 2001.
- [4]. Tahara K., K. Yamamoto, T. Nishihata, “Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910”, *J. Controlled Release*, 35, 59-66, 1995
- [5]. J. Siepmann, Göpferich A., “Mathematical modeling of bioerodible, polymeric drug delivery systems”, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 48, 229-247, 2001
- [6]. Gao, P.; J. W. Skoug, P. R. Nixon, T. R. Ju, N. L. Stemm, K.-C. Sung, “Swelling of Hydroxypropyl Methylcellulose Matrix Tablets. 2. Mechanistic Study of the Influence of Formulation Variables on Matrix Performance and Drug Release”, *J. Pharm. Sci.*, 85(7), 732-740, 1996
- [7]. Tahara K., K. Yamamoto, T. Nishihata, “Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910”, *J. Controlled Release*, 35, 59-66, 1995
- [8]. Conti, S., L. Maggi, L. Segale, E. Ochoa Machiste, U. Conte, P. Grenier, G. Vergnault, “Matrices containing NaCMC and HPMC 1. Dissolution performance characterization”, *Int. J. Pharm.* 333, 136-142, 2007
- [9]. Angadi, S.C., L.S. Manjeshwar, T.M. Aminabhavi, “Interpenetrating polymer network blend microspheres of chitosan and hydroxyethyl cellulose for controlled release of isoniazid”, *Int. J. Bio. Macromolecules*, 47, 171-179, 2010
- [10]. Favre E., S. Girard, “Release kinetics of low molecular weight solutes from mixed cellulose ethers hydrogels: a critical experimental study”, *Eur. Polymer J.*, 37, 1527-1532, 2001

- [11]. Maggi L., L. Segale, M.L. Torre, E.O. Machiste, U. Conte, "Dissolution behavior of hydrophilic matrix tablets containing two different polyethylene oxides (PEOs) for the controlled release of a water-soluble drug. Dimensionality study", *Biomaterials*, 23, 1113-1119, 2002
- [12]. Campos-Aldrete M.E., L. Villafuerte-Robles, "Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets", *Eur. J. Pharm. And Biopharm.*, 43, 173-178, 1997
- [13]. Reynolds T.D., S.H. Gehrke, A.S. Hussain, L.S. Shenouda, "Polymer erosion and drug release characterization of hydroxypropyl methylcellulose matrices", *J. Pharm. Sci.*, 87, 1115-1123, 1998
- [14]. Sung K.C., P.R. Nixon, J.W. Skoug, T.R. Ju, P. Gao, E.M. Topp, M.V. Patel, "Effect of formulation variables on drug and polymer release from HPMC-based matrix tablets", *Int. J. Pharm.*, 142, 53-60, 1996
- [15]. Levina M., A.R. Rajabi-Siahboomi, "The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices", *J. Pharm. Sci.*, 93, 2746-2754, 2004
- [16]. Velasco M.V., J.L. Ford, P. Rowe, A.R. Rajabi-Siahboomi, "Influence of drug:hydroxypropyl methylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets", *J. Contr. Release*, 57, 75-85, 1999
- [17]. A.A. Al-Kahtani, B.S. Sherigara, "Controlled release of diclofenac sodium through acrylamide grafted hydroxyethyl cellulose and sodium alginate", *Carbohydrate Polymers*, 104, 151-157, 2014
- [18]. [Http://Www.Jbiomed.com/Biomedical-Sciences/History-And-Applications-Of-Hydrogels.Php?Aid=7218](http://Www.Jbiomed.com/Biomedical-Sciences/History-And-Applications-Of-Hydrogels.Php?Aid=7218)
- [19]. Duran, S., Şolpan, D., Güven, O., "Synthesis And Characterization Of Acrylamide-Acrylic Acid Hydrogels And Adsorption Of Some Textile Dyes", A Thesis Of Master Of Science, *The Institute For Graduated Studies In Pure And Applied Sciences Of Hacettepe University*, Ankara, 25-30, 2000.
- [20]. Ostroha, J., Pong, M., Lowman, A., Dan, N., "Controlling The Collapse/Swelling Transition In Charged Hydrogels", *Biomaterials*, 2004
- [21]. Park, K., Shalaby, S. W.W., Park, H., "Biodegradable Hydrogels For Drug Delivery", *Technomic Publishing Co. Inc.*, 1-12, 35-66, 1993.

- [22]. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., “Hydrogels In Pharmaceutical Formulations” , *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50: 27-46, 2000
- [23]. Swami, S.N., “Radiation Synthesis Of Polymeric Hydrogels For Swellingcontrolled Drug Release Studies” , *Doctor Of Philosophy, University Of Western Sydney*, New South Wales, Australia, 120-149, 2004
- [24]. M. Hamidi, A. Azadi, P. Rafiei, *Hydrogel Nanoparticles In Drug Delivery*, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60, 1638–1649, 2008
- [25]. Asıl, D., “Kitosan-Polikrilik Asit-Polisitrakonik Asit İçeren Yarı İpn Tipi Hidrojellerin Şişme Özellikleri Ve Flukanozol Salım Davranışlarının İncelenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara, 2006
- [26]. Szila'Gyi, A., Zrı'Nyi, M., “Temperature Induced Phase Transition Of Interpenetrating Polymer Networks Composed Of Poly(Vinyl Alcohol) And Copolymers Of N-İsopropylacrylamide With Acrylamide Or 2-Acrylamido-2- Methylpropyl-Sulfonic Acid” , *Polymer*, 46: 10011–10016, 2005
- [27]. Swami, S.N., “Radiation Synthesis Of Polymeric Hydrogels For Swellingcontrolled Drug Release Studies” , *Doctor Of Philosophy, University Of Western Sydney*, New South Wales, Australia, 120-149, 2004
- [28]. Ostroha, J., Pong, M., Lowman, A., Dan, N., “Controlling The Collapse / Swelling Transition In Charged Hydrogels” , *Biomaterials*, 25: 4345-4353, 2004
- [29]. Peppas, N.A., Khare, A.R., “Preparation, Structure And Diffusional Behavior Of Hydrogels In Controlled Release” , *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 11: 1-35, 1993
- [30]. Omidian H., Park K., Hydrogels J. Siepmann Et Al. (Eds.), *Fundamentals And Applications Of Controlled Release Drug Delivery, Advances In Delivery Science And Technology, Chapter 4*, 2012
- [31]. Peppas, N.A., Mikos, A.G., “Preparation Methods And Structure Of Hydrogels” , *Hydrogels Med. And Pharm.*, 1: 1-25, 70, 1986
- [32]. Basan, S., “Polimer Kimyası” , *Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları*, Sivas 60-128, 2001

- [33]. Peppas, N.A., Khare, A.R., “Preparation, Structure And Diffusional Behavior Of Hydrogels İn Controlled Release” , *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 11: 1-35, 1993
- [34]. Oğuz, O. And Sayıl, Ç., “Macroporous Poly(N-İsopropylacrylamide) Network Formation Conditions” , *Polymer*, 7639-7652, 73, 2001
- [35]. Ayman, M., Atta And K.F. Arndt., “New Crosslinkers To Synthesize Ph And Temperature-Sensitive İonic Hydrogels” , *Macromolecules*, 14: 671-674, 1994
- [36]. Ratner, B.D., “Hydrogels İn Medicine And Pharmacy”, Peppas, N.A., Ed., *Hydrogels Surfaces*, Crc Press Florida, 1: 85-93, 1986
- [37]. Akçakaya, İ., “İyonik Poli(N,N Dimetilakrilamid-Ko-Akrilamid) Hidrojellerinin Sentezi Ve Şişme Davranışları” , Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 3-5, 13-17, 2005
- [38]. Turan, E., “Sıcaklık Duyarlı Poli(N-T-Bütillakrilamid-Ko-Akrilamid) Hidrojellerinin Şişme Davranışlarına Çapraz Bağlayıcı Türü Ve Miktarının Etkisi” , Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 10-20, 2005
- [39]. Tanaka, T., “Phase Transition İn Polymer Gels” , *Sci. Am.*, 7: 110-112, 1985
- [40]. Peppas, N.A., “Hydrogels İn Medicine And Pharmacy”, Crc Press, Boca Raton, Florida, 1987
- [41]. Basan, S., “Polimer Kimyası” , *Cumhuriyet Üniversitesi Yayınları*, Sivas 60-128, 2001
- [42]. Kenkare, N.R., Hall, C.K., Khan, S.A. Theory And Simulation Of The Swelling Of Polymer Gels, *Journal Of Chemical Physics* , 2000, 113 (1): 404 -418
- [43]. Gupta, P., Vermani, K., Garg, S., “Hydrogels From Controlled Release To Ph-Responsive Drug Delivery” , *Drug Discov. Today*, 7: 569-579 2002.
- [44]. Tanaka, T., “Phase Transition İn Polymer Gels” , *Sci. Am.*, 7: 110-112, 1985
- [45]. Zhang, X. Z., Yang, Y. Y., Chung, T. S. And Ma, K. X., “Preparation And Characterization Of Response Macroporous Poly(N-İsopropyl Acrylamide) Hydrogels” , *Langmuir*, 17: 6094-6099, 2001

- [46]. Ayman, M., Atta And K.F. Arndt., "New Crosslinkers To Synthesize Ph And Temperature-Sensitive Ionic Hydrogels" , *Macromolecules*, 14: 671-674, 1994
- [47]. Kim, J.J., Lee, M.Y. , Kim, S.X., "Preparation And Characterization of Thermosensitive Poly(N-Isopropylacrylamide)/Poly(Ethylenoxide) Semiinterpenetrating Polymer Networks" , *J. Appl. Polym. Sci.*, 90: 3032-3036, 2003
- [48]. Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S., Vasheghani-Farahani, E., Theoretical Description Of Hydrogel Swelling: A Review, *Iranian Polymer Journal*, 19 (5), 375-398, 2010
- [49]. Skoog, D.A., Leary, J.J. 1992. Principles Of Instrumental Analysis. Saunders College Publishing, Florida, Usa.
- [50]. Yu, H., Xiao, C. Synthesis And Properties Of Novel Hydrogels From Oxidized Konjac Glucomannan Crosslinked Gelatin For In Vitro Drug Delivery. *Carbohydrate Polymers*, 72: 479-489, 2008
- [51]. Bajpai, S. K., Singh, S., Analysis Of Swelling Behavior Of Poly (Methacrylamide-Co-Methacrylic Acid) Hydrogels And Effect Of Synthesis Conditions On Su Absorbance, *Reactive And Functional Polymers*, 66 (4), 431-440, 2006
- [52]. Taşdelen, B., Kayaman, N., Güven, O., Baysal, B.M., "Anticancer Drug Release Poly(N-Isopropylacrylamide/Itaconic Acid) Copolymeric Hydrogels" , *Radiat. Phys. Chem.*, 73: 340-345, 2005
- [53]. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., "Hydrogels In Pharmaceutical Formulations" , *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50: 27-46, 2000
- [54]. Hoffman, A.S., "Hydrogels For Biomedical Applications" , *Adv. Drug Deliver. Rev.*, 54: 3-12, 2002
- [55]. N. Kashyap And N. Kumar, "Hydrogels For Pharmaceutical And Biomedical Applications" Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 22, No. 2, Pp. 107-150, 2005
- [56]. C. Peniche, M.E. Cohen, B. Vazquez, Is Romen *Water Sorption Of Flexible Networks Based On 2-Hydroxyethyl Methacrylate-Triethylenglycol Dimethacrylate Copolymers Polymer*, 38, 5977- 5982, 1997
- [57]. D. Saraydin, And E. Karadag, *A Comparison Of Adsorption Isotherms Of Crosslinked Poly (N-Vinylpyrrolidone)-Basic Brown 1 Binding System*, Turkish Journal Of Chemistry, 20 (3), 234-243, 1996
- [58]. Wesseltng Ja, "Controlling Diffusion", *J.Cont.Rel.*, 24, 47-60, 1993.

- [59]. Martin A, Bustamante P, Chun Ahc, "Diffusion And Dissolution", Physical Pharmacy, 4th Ed., (Ed: A Martin, P Bustamante, Ahc Chun), Lea-Febiger, London, S. 324-361, 1993
- [60]. Fiyngl, Yalkowsky Sh, Rosemantj, "Mass Transport Phenomena And Models: Theoretical Concepts" J.Pharm.Sci., 63, 479-510, 1974.
- [61]. Kim Cj, "Diffusion", Advanced Pharmaceutics – Physicochemical Principles, (Ed: Cj Kim), Crc Press, Washington D.C., S. 341- 408, 2004
- [62]. James, F.S., „Introduction To Materials Science For Engineering-Point Defect And Solid-State Diffusion“, Fourth Edition, University Of California, Macmillan Publishing Company, 112-124, 1985.
- [63]. James, F.S., „Introduction To Materials Science For Engineering-Point Defect And Solid-State Diffusion“, Fourth Edition, University Of California, Macmillan Publishing Company, 112-124, 1985.
- [64]. Callistar, W. D., „Materials Science And Engineering An İntroduction-Diffusion Mechanism“, 5th Edition, The University Of Utah Johnwiley, 94-11, 2000.
- [65]. 1262 Sayılı, İspençiyari Ve Tıbbi Müstahzarlar Kanunu, İspençiyari Ve Tıbbi Müstahzarlar Yasasının 1. Maddesi
- [66]. Öktel. Nurettin : Farmakoloji; 1. Fasikül, 2. Bası, Güzel İstanbul Matbaası, Ankara, 1964.
- [67]. Brunton Ll, Lazo Js, Parker Kl. Goodman And Gilman Tedavinin Farmakolojik Temeli, Çev. Ed. Süzer O. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2009.
- [68]. Öktel. Nurettin : Farmakoloji; 1. Fasikül, 2. Bası, Güzel İstanbul Matbaası, Ankara Sayfa 15 – 16, 1964
- [69]. Ağabeyoğlu, İlbeyi: Modern Farmasötik Teknoloji; 2. Baskı Türk Eczacılar Birliği Eczacılık Akademisi Yayını, Temel Bölüm 11 Farmokokinetik Sayfa (183 – 226), 2009
- [70]. Peppas, N.A. Bures, P. Leobandung, W. And Ichikawa, H. Hydrogels İn Pharmaceutical Formulations Eur. J. Biopharm, Vol. 50, Pp 27-46, 2000

- [71]. Gürsoy A.Z., “Kontrollü Salım Sistemleri” , Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları , İstanbul , 21-75, 2002.
- [72]. Danckwerts M, Fassihi A. Implantable Controlled Release Drug Delivery Systems: A Review. *Drug. Dev. Ind. Pharm*, 17(11): 1465-1502. Zhang L, Gu F.X, Chan J.; 1991
- [73]. Kontrollü İlaç Salımı., [Http://Www.Gencbilim.Com/](http://www.gencbilim.com/)
- [74]. Chourasia, M.K. And Jain, S.K. “Pharmaceutical Approaches To Colon Targeted Drug Delivery Systems” *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 6, 33-66, 2003.
- [75]. Gürsoy A.Z., “Kontrollü Salım Sistemleri” , *Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları* , İstanbul , 21-75, 2002.
- [76]. Chien Y. W, Lin S. Drug Delivery: Controlled Release. In: *Encyclopedia Of PharmaceutiCal Technology Vol. I*, Ed.: J. Swarbrick. New York: Informa Healthcare Usa, Inc, 1082-1103, 2007
- [77]. Peppas, N.A., Bures, P., Leobandung, W., Ichikawa, H., “Hydrogels İn Pharmaceutical Formulations” , *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 50: 27-46, 2000.
- [78]. Kılıçarslan, M., *Verapamil Hcl İn Kontrollü Salım Yapan Çok Birimli Oral İlaç Şeklinin Hazırlanması*, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, 1999
- [79]. Kartal, A., Jelatin Matriksten Vitamin B2’nin İn-Vivo Kontrollü Salımı Ve Kan Plazma Seviyesine Etkisi, Yük. M. Tezi, 1994.
- [80]. Orhan, E., *Poli(Vinil Alkol) / Poli(Vinil Piroolidon) Ve (Pva–Aşı–I–Vinil–2–Piroolidon) Salisilik Asitin Kontrollü Salımı*, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, 2004
- [81]. Siegel, R.A., Firestone, B.A., Ph-Dependent Equilibrium Swelling Properties Of Hydrophobic Polyelectrolyte Gels, *Macromolecules*, 21, 3254-3259, 1988
- [82]. İmren, D., Ph-Duyarlı Ve/Veya Biyobozunur Dekstran Hidrojeller: Sentez, Karakterizasyon Ve Kolona-Özgü İlaç Salımı, Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2003
- [83]. Osada, Y., Takeuchi, Y., *J. Polym.Sci.Polym.Lett.*, Ed.19, 303, 1981.

- [84]. R. Langer Et N.A. Peppas "*Present And Future Applications Of Biomaterials İn Controlled Drug Delivery Systems*". *Biomaterials* 2, Pp. 201-214, 1981
- [85]. Chen, J., Park, K., "Superporous Hydrogels Fast Responsive Hydrogel Systems", *Pure Apply Chemical*, 36: 917-930, 1999
- [86]. Hopfenberg, H. B. And Hsu, K. C., *Polym. Engi. Sci.*, 18, 1186, 1978.
- [87]. Gümüşderelioğlu, H., Ca-Aljınat Jellerin Uyarı-Cevap Karakteristikleri Ve Bu Jellerin Ağızdan Alınan Geciktirilmiş İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılabilirliğinin Araştırılması, Yük. M. Tezi, 1988.
- [88]. Edwards, D.A., "Non-Fickian Diffusion İn Thin Polymer Films", *J. Polym. Sci. Pol. Phys.*, 34: 981-997, 1996.
- [89]. Chen, J., Park, K., "Superporous Hydrogels Fast Responsive Hydrogel Systems", *Pure Apply Chemical*, 36: 917-930, 1999.
- [90]. Tetraj, P., Morales, M., Verdoguer, S., Carreno, T., Serna, C.J., The Preparation Of Magnetic Nanoparticles For Applications İn Biomedicine, *Journal Of Physics D: Applied Physics*, 36, 182-197, 2003
- [91]. Chen, J., Park, K., "Superporous Hydrogels Fast Responsive Hydrogel Systems", *Pure Apply Chemical*, 36: 917-930, 1999.
- [92]. Rim, Y.J., Choi, S., Koh, U., Lee, M., Ko, K.S., Kim, S.W., Controlled Release Of İnsülin From Injectable Biodegradable Triblock Copolymer, *Pharmaceutical Research*, 18, 548-550, 2001
- [93]. Gupta, K. C., Ravi Kumar, M. N. V., Ph Dependent Hydrolysis And Drug Release Behaviour Of Chitosan/Poly(Ethylene Glycol) Polymer Network Microspheres, *Journal Of Materials Science: Materials İn Medicine*, 12, 753-759, 2001
- [94]. Robinson, J. R. And Lee, V. H. L. Controlled Drug Delivery: Fundamentals And Applications. *Drugs And Pharmaceutical Sciences*, 2.Nd.Edition, Vol.29, Marcel Dekker, New York, 1987
- [95]. Pişkin, E., Gürsoy, A., Dortunç, B. Ve Peppas, N. A., Kontrollü İlaç Serbestleştirme Sistemleri, İstanbul, 325, 1989.

- [96]. Z. Gürsoy, Ayla: Kontrollü Salım Sistemleri, Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayın No: 1, 2002
- [97]. Gürdağ, G., İ.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Programı, *Uyarıya Duyarlı Polimerler*, Ders Notları, 2015
- [98]. Alexev, V., Budtova, T., Buyanov, A., Emenko, G. And Frenkel, S., Swelling Induced Changes Of Polyelectrolyte Gels, *Polymer*, 40, 2975-2979, 1999
- [99]. Yunus A. Çengel, Afshin J. Ghajar Isı Ve Kütle Transferi Esaslar Ve Uygulamalar, Dördüncü Basım Palme Yayıncılık
- [100]. Kasgoz, H., Aydın, I., Kasgoz, A., The Effect Of Peg(400)Da Crosslinking Agent On Swelling Behaviour Of Acrylamide-Maleic Acid Hydrogels, *Polymer Bulletin*, 54 (6), 387-397, 2005
- [101]. Karadağ, E., Barış, Ü, Ö., Saraydin, D., Su AbsorblamaIn Chemically Crosslinked Poly (Acrylamide- Co-Crotonic Acid) Hydrogels, *Materials & Design*, 26 (4), 265-270, 2005
- [102]. Crank, J., The Mathematics Of Diffusion, Oxford University Press, London, Chapter 1, 5, 1964
- [103]. Bajpai, S. K., Singh, S., Analysis Of Swelling Behavior Of Poly (Methacrylamide-Co-Methacrylic Acid) Hydrogels And Effect Of Synthesis Conditions On Su Absorblama, *Reactive And Functional Polymers*, 66 (4), 431-440, 2006
- [104]. Peppas Na. Hydrogels And Drug Delivery, *Curr. Opin. Coll. Int. Sd.*, 2, 531-537, 1997.
- [105]. Serel, S., Şen, Z., Kaya, B., Emiroğlu, M., Zeki, C., İmplantlar Ve Doku Genişleticiler İle Meme Rekonstrüksiyon, *Ankara Üni. Tıp Fak. Mecmuası*, 57 (3), 167-173, 2004
- [106]. Peppas Na. Hydrogels And Drug Delivery, *Curr. Opin. Coll. Int. Sd.*, 2, 531-537, 1997.
- [107]. Ratner Bd, Hoffman As. Synthetic Hydrogels For Biomedical Applications, Acs Symposium Series. *American Chemical Society.*, 31, 1-36, 1976.
- [108]. Vrentas, J.S., C.M. Vrentas, "Dissolution of rubbery and glassy polymers", *J. Polym. Sci. Part B. Polymer Physics*, 36, 2607-2614, 1998

- [109]. Viridén A., S. Abrahmsén-Alami, B. Wittgren, A. Larsson, “Release of theophylline and carbamazepine from matrix tablets-Consequences of HPMC chemical heterogeneity”, Eur. J. Pharm. Biopharm., 78, 470-479; 2011
- [110]. Colombo, P., R. Bettini, P. Santi, N. A. Peppas, “Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance”, PSTT, 3, 198-204, 2000
- [111]. Açıkgöz, M., H.S. Kaş, A. A. Hıncal; Diklofenak Sodyum Biyoyararlanım Dosyası; Fabad Farmasötik Bilimler Dergisi, 19, 37 – 47, 1994
- [112]. European Pharmacopoeia 9.0 ,2246 – 2248
- [113]. Novartis Consumer Health. Voltaren (Diclofenac Sodium 1%) Topical Gel Prescribing Information. Parsippany, Nj; 2009 Jul.
- [114]. https://www.tkd.org.tr/kalp-yetersizligi-calisma-grubu/sayfa/toplum_icin_bilgiler
- [115]. <https://www.drugs.com/monograph/diclofenac-sodium.html>
- [116]. <https://www.drugbank.ca/drugs/db01050>
- [117]. <https://www.drugs.com/pro/ibuprofen.html>
- [118]. European Pharmacopoeia 9.0 ,2745 – 2747
- [119]. <https://www.drugs.com/pro/ibuprofen.html>
- [120]. <https://www.drugs.com/sfx/ibuprofen-side-effects.html>
- [121]. <https://www.drugbank.ca/drugs/db01050>
- [122]. <https://www.drugbank.ca/drugs/db01050>
- [123]. <http://celluloseether.com/hydroxy-propyl-methyl-cellulose-hpmc/>
- [124]. European Pharmacopoeia 9.0 2738 – 2740

- [125]. [Http://Celluloseether.Com/Properties-Of-Hpmc-Hydroxypropyl-Methyl-Cellulose/](http://Celluloseether.Com/Properties-Of-Hpmc-Hydroxypropyl-Methyl-Cellulose/)
- [126]. [Http://Celluloseether.Com/Properties-Of-Hydroxypropyl-Methylcellulose/](http://Celluloseether.Com/Properties-Of-Hydroxypropyl-Methylcellulose/)
- [127]. [Http://Celluloseether.Com/Effects-Of-Temperature-On-Water-Retention-Of-Cellulose-Ether/](http://Celluloseether.Com/Effects-Of-Temperature-On-Water-Retention-Of-Cellulose-Ether/)
- [128]. [Http://Celluloseether.Com/Introduction-Hydroxy-Methyl-Cellulose-Application/](http://Celluloseether.Com/Introduction-Hydroxy-Methyl-Cellulose-Application/)
- [129]. [Https://Celluloseether.Com/Application-Hpmc-Pharmaceutical-Industry/](https://Celluloseether.Com/Application-Hpmc-Pharmaceutical-Industry/)
- [130]. [Https://Celluloseether.Com/Hydroxypropyl-Methylcellulose-Food-Cosmetic-Industries/](https://Celluloseether.Com/Hydroxypropyl-Methylcellulose-Food-Cosmetic-Industries/)
- [131]. [Https://Celluloseether.Com/Application-Hydroxypropyl-Methylcellulose-Capsules/](https://Celluloseether.Com/Application-Hydroxypropyl-Methylcellulose-Capsules/)
- [132]. [Http://Celluloseether.Com/Hydroxy-Ethyl-Cellulose-Hec-Introduce/](http://Celluloseether.Com/Hydroxy-Ethyl-Cellulose-Hec-Introduce/)
- [133]. European Pharmacopoeia 9.0 2724 – 2725
- [134]. [Http://Celluloseether.Com/Use-Of-Hydroxyethyl-Cellulose/](http://Celluloseether.Com/Use-Of-Hydroxyethyl-Cellulose/)
- [135]. [Http://Celluloseether.Com/Application-Hec-Hydroxyethyl-Cellulose-Industry/](http://Celluloseether.Com/Application-Hec-Hydroxyethyl-Cellulose-Industry/)
- [136]. [Http://Celluloseether.Com/Hydroxy-Ethyl-Cellulose-Water-Based-Coatings/](http://Celluloseether.Com/Hydroxy-Ethyl-Cellulose-Water-Based-Coatings/)
- [137]. [Http://Celluloseether.Com/Applications-Of-Cellulose-Ethers-In-The-Pharmaceutical-And-Food-Industries/](http://Celluloseether.Com/Applications-Of-Cellulose-Ethers-In-The-Pharmaceutical-And-Food-Industries/)
- [138]. [Https://Drugsdetails.Com/Diclofenac-Vs-Ibuprofen/#Difference_Between_Diclofenac_And_Ibuprofen](https://Drugsdetails.Com/Diclofenac-Vs-Ibuprofen/#Difference_Between_Diclofenac_And_Ibuprofen)
- [139]. [Https://Www.Fda.Gov/Drugs/Drug-Safety-And-Availability/Information-Drug-Class](https://Www.Fda.Gov/Drugs/Drug-Safety-And-Availability/Information-Drug-Class)
- [140]. [Https://Drugsdetails.Com/Diclofenac-Vs-Ibuprofen/](https://Drugsdetails.Com/Diclofenac-Vs-Ibuprofen/)

- [141]. [Http://Celluloseether.Com/Difference-Methyl-Mc-HPMC/](http://Celluloseether.Com/Difference-Methyl-Mc-HPMC/)
- [142]. Waughand A, Grant A. Anatomy and physiology in health and illness. Churchill Livingstone Elsevier. 10th Edition, Philadelphia, Pa, USA, 2007.
- [143]. Malov Y S, Kulikov A N. Bicarbonate deficiency and duodenal ulcer. *Terapevticheskii Arkhiv*, 70 (2): 28-32, 1998
- [144]. Bashar M. Al-Taani and Bassam M. Tashtoush “Effect of Microenvironment pH of Swellable and Erodable Buffered Matri-ces on the Release Characteristics of Diclofenac Sodium”, Jordan University of Science and Technology, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Irbid, Jordan, 2003

EKLER

EK - 1 :100 mg İbuprofen, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngörülmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 100 mg İbuprofen + 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 20 mg Hidroksietil Selüloz

	1. Deneme				2. Deneme			
	IBU*	HPMC*	HEC*	Toplam*	IBU*	HPMC*	HEC*	Toplam*
A1	97,80	78,10	17,30	193,2	102,30	82,10	21,70	206,10
A2	100,40	80,10	20,00	200,5	101,20	81,40	21,30	203,90
A3	97,30	79,40	19,50	196,2	102,20	82,80	22,50	207,50
A4	98,50	79,10	18,70	196,3	101,60	82,60	22,20	206,40
A5	100,70	79,70	19,20	199,6	102,40	83,30	23,10	208,80
A6	100,20	80,70	20,20	201,1	100,70	80,40	21,80	202,90
A7	98,60	77,80	17,10	193,5	99,30	80,30	19,70	199,30
A8	100,40	80,90	21,80	203,1	102,00	82,70	22,10	206,80
A9	99,50	78,20	17,80	195,5	100,30	79,70	20,00	200,00
A10	125,50	50,90	17,80	194,2	100,80	81,70	21,60	204,10
A11	103,20	82,30	22,10	207,6	103,00	83,90	23,60	210,50
A12	100,10	80,10	20,60	200,8	101,20	80,20	20,10	201,50
A13	102,40	81,60	21,80	205,8	102,20	82,10	21,30	205,60
A14	99,20	78,80	19,30	197,3	97,60	77,40	17,80	192,80
A15	99,20	79,50	20,40	199,1	73,00	79,50	20,40	172,90
A16	102,10	80,70	20,90	203,7	106,50	84,80	24,70	216,00
A17	102,60	82,10	21,80	206,5	97,00	85,00	25,10	207,10
A18	99,80	79,50	19,90	199,2	97,10	85,40	25,30	207,80
A19	96,40	77,20	17,10	190,7	104,50	84,70	24,30	213,50

A20	87,80	75,30	16,50	179,6	105,50	82,40	22,60	210,50
------------	-------	-------	-------	-------	--------	-------	-------	--------

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.2, Bölüm 4.2.3, Bölüm 4.3.2 ve Bölüm 4.3.3 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t1/2	Ww/Wi	Wd/Wi	Qw	Ep	Sv,ort	Mt / M_∞
A1	0,17	0,408	4,25	0,96	70,61	4,50	3,25	0,72
A2	0,33	0,577	4,34	0,92	74,65	7,66	3,34	0,74
A3	0,50	0,707	4,54	0,94	74,23	6,06	3,54	0,78
A4	0,67	0,816	4,57	0,93	73,94	6,53	3,57	0,79
A5	0,83	0,913	4,52	0,91	74,80	9,19	3,52	0,78
A6	1,00	1,000	4,60	0,89	77,72	11,11	3,60	0,80
A7	1,17	1,080	4,77	0,90	77,54	9,60	3,77	0,83
A8	1,42	1,190	4,60	0,87	77,18	13,45	3,60	0,79
A9	1,75	1,323	4,81	0,89	76,63	10,85	3,81	0,84
A10	2,00	1,414	4,83	0,86	77,96	14,16	3,83	0,85
A11	2,25	1,500	4,65	0,81	79,18	18,99	3,65	0,81
A12	2,50	1,581	4,87	0,80	81,70	20,44	3,87	0,85
A13	2,75	1,658	4,78	0,75	83,04	24,87	3,78	0,84
A14	3,00	1,732	5,09	0,74	84,53	26,50	4,09	0,90
A15	3,50	1,871	5,40	0,76	84,25	23,71	—	0,97
A16	4,00	2,000	4,92	0,67	85,56	32,96	3,92	0,86
A17	4,50	2,121	5,28	0,67	87,40	32,64	4,28	0,94
A18	5,00	2,236	5,37	0,65	88,05	35,42	4,37	0,97
A19	5,50	2,345	5,53	0,64	88,54	36,06	4,53	1,00
A20	6,00	2,449	5,78	0,54	87,89	45,45	4,78	1,06

	t (h)	$(W_d/W_i)^{1/3}$	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)
A1	0,17	0,98	647,1	-1,79	6,47
A2	0,33	—	676,2	-1,10	6,52
A3	0,50	0,98	713,25	-0,69	6,57
A4	0,67	0,98	718,75	-0,41	6,58
A5	0,83	0,97	718,05	-0,18	6,58
A6	1,00	0,96	727,7	0,00	6,59
A7	1,17	—	740,05	0,22	6,61
A8	1,42	0,95	737,65	0,41	6,60
A9	1,75	—	752,85	0,56	6,62
A10	2,00	—	763,25	0,69	6,64
A11	2,25	0,93	763,75	0,81	6,64
A12	2,50	0,93	778,05	0,92	6,66
A13	2,75	0,91	778,3	1,01	6,66
A14	3,00	0,90	798,2	1,10	6,68
A15	3,50	—	813,3	1,25	6,70
A16	4,00	—	821,25	1,39	6,71
A17	4,50	0,88	884,25	1,50	6,78
A18	5,00	0,86	889,65	1,61	6,79
A19	5,50	0,86	910,95	1,70	6,81
A20	6,00	—	926	1,79	6,83

EK – 2 ; 100 mg İbuprofen, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngörülmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 100 mg İbuprofen + 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 50 mg Hidroksietil Selüloz

	1. Deneme				2. Deneme			
	IBU*	HPMC*	HEC*	Toplam*	IBU*	HPMC*	HEC*	Toplam*
B1	98,50	49,20	50,60	198,30	101,50	48,10	47,60	197,20
B2	100,60	50,80	48,70	200,10	100,40	50,10	49,20	199,70
B3	97,70	48,60	48,50	194,80	100,00	48,20	48,50	196,70
B4	98,70	49,80	50,90	199,40	99,00	48,90	50,60	198,50
B5	101,10	50,60	51,30	203,00	99,00	49,10	48,70	196,80
B6	98,20	49,30	49,80	197,30	98,50	48,60	47,80	194,90
B7	100,50	51,20	50,30	202,00	100,10	48,60	49,30	198,00
B8	100,80	52,10	52,40	205,30	98,00	48,30	49,50	195,80
B9	100,40	52,30	52,10	204,80	99,00	49,70	49,90	198,60
B10	98,70	49,60	49,70	198,00	100,70	49,70	50,30	200,70
B11	100,40	48,60	48,10	197,10	100,80	47,80	47,60	196,20
B12	100,50	49,20	50,00	199,70	102,90	50,60	51,10	204,60
B13	100,40	50,50	51,40	202,30	98,30	49,30	50,40	198,00
B14	99,40	51,60	49,90	200,90	100,50	50,80	50,20	201,50
B15	101,40	52,30	51,60	205,30	99,00	49,20	50,60	198,80
B16	100,60	49,60	49,80	200,00	101,70	47,30	47,40	196,40
B17	100,90	49,20	50,30	200,40	101,10	47,50	48,10	196,70
B18	99,10	48,90	48,70	196,70	99,60	47,90	47,60	195,10
B19	98,60	48,10	48,20	194,90	100,00	49,50	48,90	198,40
B20	102,00	46,50	46,80	195,30	102,30	47,30	47,10	196,70

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.3 ve Bölüm 4.3.3 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t1/2	Ww/Wi	Wd/Wi	Qw	Ep	Sv,ort	Mt / M_∞
B1	0,17	0,408	7,93	0,78	90,13	21,77	6,93	1,00
B2	0,33	0,577	7,41	0,80	89,23	20,21	6,41	0,92
B3	0,50	0,707	6,96	0,74	89,41	26,35	5,96	0,86
B4	0,67	0,816	6,43	0,73	88,63	26,87	5,43	0,78
B5	0,83	0,913	5,95	0,60	89,91	39,94	4,95	0,71
B6	1,00	1,000	5,61	0,66	88,24	34,03	4,61	0,67
B7	1,17	1,080	5,25	0,65	87,60	34,89	4,25	0,61
B8	1,42	1,190	4,90	0,58	88,11	41,74	3,90	0,56
B9	1,75	1,323	4,54	0,52	88,49	47,79	3,54	0,51
B10	2,00	1,414	4,28	0,56	86,99	44,27	3,28	0,47
B11	2,25	1,500	3,89	0,54	86,22	46,42	2,89	0,42
B12	2,50	1,581	3,13	0,55	82,43	45,05	2,13	0,31
B13	2,75	1,658	2,60	0,45	82,54	54,66	1,60	0,23
B14	3,00	1,732	2,37	0,44	81,25	55,52	1,37	0,20
B15	3,50	1,871	2,10	0,41	80,54	59,05	1,10	0,16
B16	4,00	2,000	1,96	0,43	78,18	57,19	0,96	0,14
B17	4,50	2,121	1,64	0,44	73,34	56,28	0,64	0,09
B18	5,00	2,236	1,47	0,46	68,92	54,24	0,47	0,07
B19	5,50	2,345	1,30	0,44	65,70	55,56	0,30	0,04
B20	6,00	2,449	1,13	0,45	59,80	54,61	0,13	0,02

	t (h)	$(W_d/W_i)^{1/3}$	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)
B1	0,17	—	1370	-1,79	7,22257
B2	0,33	0,93	1281,35	-1,10	7,15567
B3	0,50	0,90	1165,7	-0,69	7,06108
B4	0,67	0,90	1080,6	-0,41	6,98527
B5	0,83	—	989,95	-0,18	6,89765
B6	1,00	0,87	903,85	0,00	6,80666
B7	1,17	0,87	850,4	0,22	6,74571
B8	1,42	0,84	781,15	0,41	6,66077
B9	1,75	0,81	713,15	0,56	6,56969
B10	2,00	—	654,6	0,69	6,48402
B11	2,25	—	567,7	0,81	6,34159
B12	2,50	—	429,85	0,92	6,06344
B13	2,75	0,77	319,55	1,01	5,76691
B14	3,00	0,76	276,2	1,10	—
B15	3,50	—	223,1	1,25	—
B16	4,00	—	190,6	1,39	—
B17	4,50	0,76	127	1,50	—
B18	5,00	—	92,5	1,61	—
B19	5,50	0,76	58,15	1,70	—
B20	6,00	—	25,3	1,79	—

EK – 3; 100 mg İbuprofen, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngörülmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 100 mg İbuprofen + 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 80 mg Hidroksietil Selüloz

	1. Deneme				2. Deneme			
	IBU*	HPMC*	HEC*	Toplam*	IBU*	HPMC*	HEC*	Toplam*
C1	99,80	19,70	78,70	198,20	100,20	19,60	78,10	197,90
C2	99,80	20,20	80,10	200,10	99,90	20,20	81,20	201,30
C3	100,20	19,60	78,90	198,70	100,20	19,80	79,50	199,50
C4	99,80	18,60	77,90	196,30	100,00	18,30	78,70	197,00
C5	101,60	22,30	81,30	205,20	98,70	18,10	78,70	195,50
C6	99,80	20,50	81,90	202,20	100,00	19,20	80,30	199,50
C7	100,60	20,10	79,80	200,50	100,30	20,10	80,10	200,50
C8	98,60	19,60	80,80	199,00	99,50	19,80	80,20	199,50
C9	98,30	19,10	78,60	196,00	99,40	19,70	78,80	197,90
C10	98,90	50,90	51,80	201,60	100,10	19,40	80,10	199,60
C11	99,30	19,40	80,60	199,30	99,00	20,60	80,70	200,30
C12	99,30	18,70	78,20	196,20	100,70	19,30	79,60	199,60
C13	99,60	17,80	77,30	194,70	99,80	20,00	79,60	199,40
C14	102,30	17,50	76,60	196,40	99,70	19,80	77,30	196,80
C15	101,70	17,60	76,50	195,80	103,50	20,80	81,20	205,50
C16	99,60	18,30	78,20	196,10	100,60	18,20	79,50	198,30
C17	96,90	19,00	78,60	194,50	99,50	19,10	79,80	198,40
C18	105,10	17,10	77,20	199,40	100,10	19,60	78,10	197,80
C19	101,00	17,30	77,00	195,30	100,90	20,30	81,80	203,00
C20	99,00	17,60	78,40	195,00	100,10	18,80	79,70	198,60

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.2, Bölüm 4.2.3, Bölüm 4.3.2 ve Bölüm 4.3.3 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t1/2	Ww/Wi	Wd/Wi	Qw	Ep	Mt	Mt / M_∞
C1	0,17	0,408	2,97	0,70	78,45	29,79	1,97	0,48
C2	0,33	0,577	2,69	0,67	78,52	33,11	1,69	
C3	0,50	0,707	2,99	0,69	79,38	31,27	1,99	0,49
C4	0,67	0,816	3,03	0,66	80,75	34,32	2,03	0,49
C5	0,83	0,913	3,10	0,63	84,73	37,09	2,10	0,51
C6	1,00	1,000	3,25	0,62	82,59	38,24	2,25	0,55
C7	1,17	1,080	3,60	0,61	83,84	39,03	2,60	—
C8	1,42	1,190	3,77	0,62	84,61	37,86	2,77	—
C9	1,75	1,323	3,98	0,57	84,02	43,02	2,98	—
C10	2,00	1,414	3,97	0,53	85,85	46,79	2,97	—
C11	2,25	1,500	4,32	0,51	87,43	48,73	3,32	—
C12	2,50	1,581	4,37	0,51	86,72	49,41	3,37	—
C13	2,75	1,658	4,38	0,48	87,04	52,41	3,38	—
C14	3,00	1,732	4,40	0,49	87,04	51,17	3,40	—
C15	3,50	1,871	4,77	0,45	87,66	54,79	3,77	—
C16	4,00	2,000	4,99	0,44	88,21	55,88	3,99	—
C17	4,50	2,121	5,08	0,42	88,73	58,39	4,08	—
C18	5,00	2,236	5,12	0,42	89,03	57,57	4,12	—
C19	5,50	2,345	5,10	0,38	90,37	61,74	4,10	—
C20	6,00	2,449	5,51	0,36	92,09	63,82	4,51	—

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)
C1	0,17	0,89	—	-1,79	—
C2	0,33	0,87	339,65	-1,10	5,83
C3	0,50	0,88	—	-0,69	—
C4	0,67	0,87	398,95	-0,41	5,99
C5	0,83	0,86	420,2	-0,18	6,04
C6	1,00	0,85	451,05	0,00	6,11
C7	1,17	0,85	520,8	0,22	6,26
C8	1,42	—	552,8	0,41	6,31
C9	1,75	0,83	587,25	0,56	6,38
C10	2,00	0,81	595,55	0,69	6,39
C11	2,25	0,80	663,8	0,81	6,50
C12	2,50	0,80	666,95	0,92	—
C13	2,75	0,78	—	1,01	—
C14	3,00	0,79	—	1,10	—
C15	3,50	0,77	756,6	1,25	6,63
C16	4,00	0,76	787,1	1,39	6,67
C17	4,50	0,75	801,85	1,50	6,69
C18	5,00	—	818,2	1,61	6,71
C19	5,50	0,73	817	1,70	6,71
C20	6,00	0,71	—	1,79	6,79

EK – 4; 100 mg Diklofenak Sodyum, 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 20 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngölmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 100 mg Diklofenak Sodyum + 80 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 20 mg Hidroksietil Selüloz

	1. Deneme				2. Deneme			
	DFS*	HPMC*	HEC*	Toplam*	DFS*	HPMC*	HEC*	Toplam*
D1	102,50	81,20	21,20	204,90	100,00	81,60	23,70	205,30
D2	98,10	80,80	20,80	199,70	97,30	80,80	20,60	198,70
D3	98,60	80,60	19,60	198,80	100,40	80,60	19,80	200,80
D4	100,80	79,80	20,10	200,70	98,50	79,80	20,10	198,40
D5	100,50	79,70	20,00	200,20	97,30	79,70	20,00	197,00
D6	99,40	78,60	19,50	197,50	99,80	78,60	19,90	198,30
D7	98,80	79,40	19,60	197,80	101,30	79,40	19,70	200,40
D8	99,80	80,60	20,20	200,60	98,00	80,60	19,80	198,40
D9	98,20	79,60	19,80	197,60	96,40	79,60	19,10	195,10
D10	100,80	81,70	21,10	203,60	97,60	79,40	18,70	195,70
D11	100,40	80,30	20,10	200,80	101,00	81,90	20,80	203,70
D12	98,90	79,20	19,70	197,80	98,80	79,20	19,40	197,40
D13	99,90	81,00	20,50	201,40	98,90	81,00	19,60	199,50
D14	99,30	78,40	19,80	197,50	101,00	80,90	20,20	202,10
D15	99,90	80,40	20,30	200,60	98,60	82,70	23,80	205,10
D16	98,30	80,10	19,80	198,20	98,90	78,70	18,60	196,20
D17	98,00	80,00	20,00	198,00	100,80	80,00	22,80	203,60
D18	97,20	79,20	19,90	196,30	98,90	79,20	20,00	198,10
D19	99,30	78,90	20,20	198,40	101,80	79,50	20,30	201,60
D20	99,10	78,10	18,60	195,80	101,70	75,60	17,90	195,20

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.2, Bölüm 4.2.3, Bölüm 4.3.2 ve Bölüm 4.3.3 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t_{1/2}	W_w/W_i	W_d/W_i	Q_w	Ep	S_{v,ort}	M_t / M_∞
D1	0,17	0,408	4,25	0,96	70,61	4,50	1,69	—
D2	0,33	0,577	4,34	0,92	74,65	7,66	1,96	—
D3	0,50	0,707	4,54	0,94	74,23	6,06	2,11	—
D4	0,67	0,816	4,57	0,93	73,94	6,53	2,15	—
D5	0,83	0,913	4,52	0,91	74,80	9,19	2,27	0,39
D6	1,00	1,000	4,60	0,89	77,72	11,11	2,35	0,41
D7	1,17	1,080	4,77	0,90	77,54	9,60	2,40	0,41
D8	1,42	1,190	4,60	0,87	77,18	13,45	2,55	0,44
D9	1,75	1,323	4,81	0,89	76,63	10,85	2,80	0,48
D10	2,00	1,414	4,83	0,86	77,96	14,16	2,96	0,51
D11	2,25	1,500	4,65	0,81	79,18	18,99	3,16	0,54
D12	2,50	1,581	4,87	0,80	81,70	20,44	3,46	0,60
D13	2,75	1,658	4,78	0,75	83,04	24,87	3,74	0,65
D14	3,00	1,732	5,09	0,74	84,53	26,50	3,95	0,68
D15	3,50	1,871	5,40	0,76	84,25	23,71	4,27	0,74
D16	4,00	2,000	4,92	0,67	85,56	32,96	4,53	0,78
D17	4,50	2,121	5,28	0,67	87,40	32,64	—	—
D18	5,00	2,236	5,37	0,65	88,05	35,42	5,23	0,90
D19	5,50	2,345	5,53	0,64	88,54	36,06	5,35	0,92
D20	6,00	2,449	5,78	0,54	87,89	45,45	5,79	1,00

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)
D1	0,17	—	347,6	-1,79	—
D2	0,33	—	390,15	-1,10	5,967
D3	0,50	—	422,35	-0,69	6,046
D4	0,67	—	428,1	-0,41	6,059
D5	0,83	0,94	451	-0,18	6,111
D6	1,00	0,93	464,4	0,00	6,141
D7	1,17	0,90	477,85	0,22	6,169
D8	1,42	0,87	508,25	0,41	6,231
D9	1,75	0,85	550,65	0,56	6,311
D10	2,00	0,82	590,6	0,69	6,381
D11	2,25	—	638	0,81	6,458
D12	2,50	—	683	0,92	6,526
D13	2,75	0,75	749	1,01	6,619
D14	3,00	0,71	788,2	1,10	6,670
D15	3,50	0,65	866,8	1,25	6,765
D16	4,00	0,59	892,75	1,39	6,794
D17	4,50	—	—	1,50	—
D18	5,00	0,49	1031	1,61	6,938
D19	5,50	—	1069,95	1,70	6,975
D20	6,00	0,33	1131,15	1,79	7,031

EK – 5; 100 mg Diklofenak Sodyum, 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 50 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngölmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 100 mg İbuprofen + 50 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 50 mg Hidroksietil Selüloz

	1. Deneme				2. Deneme			
	DFS*	HPMC*	HEC*	Toplam*	DFS*	HPMC*	HEC*	Toplam*
E1	106,10	51,60	51,90	209,60	98,50	51,60	51,70	201,80
E2	97,50	50,00	48,70	196,20	101,20	50,00	49,20	200,40
E3	93,60	48,60	49,30	191,50	100,40	49,70	49,30	199,40
E4	94,80	52,60	50,90	198,30	99,40	51,80	52,40	203,60
E5	94,20	52,90	53,40	200,50	95,60	52,70	54,10	202,40
E6	90,00	49,30	51,30	190,60	99,30	50,20	50,80	200,30
E7	96,80	48,90	47,30	193,00	100,50	49,10	47,20	196,80
E8	98,00	49,80	49,10	196,90	100,30	49,70	49,40	199,40
E9	88,10	50,90	52,10	191,10	99,80	51,20	51,50	202,50
E10	94,70	50,90	51,80	197,40	98,80	52,10	51,90	202,80
E11	97,60	47,90	48,10	193,60	100,10	49,10	48,70	197,90
E12	99,90	49,20	50,00	199,10	100,50	49,20	49,90	199,60
E13	96,70	51,80	50,30	198,80	100,30	51,80	51,40	203,50
E14	99,30	49,50	49,70	198,50	99,50	51,10	50,60	201,20
E15	95,00	49,60	51,90	196,50	101,50	51,00	50,20	202,70
E16	102,20	52,60	53,10	207,90	101,40	50,60	51,30	203,30
E17	97,20	49,20	50,30	196,70	99,90	49,80	50,30	200,00
E18	101,80	48,90	48,70	199,40	99,30	49,70	48,70	197,70
E19	99,10	49,80	49,20	198,10	100,10	49,80	49,20	199,10
E20	83,30	56,40	55,60	195,30	91,10	56,40	55,60	203,10

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.3 ve Bölüm 4.3.3 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t_{1/2}	W_w/W_i	W_d/W_i	Q_w	Ep	S_{v,ort}	M_t / M_∞
E1	0,17	0,408	7,93	0,78	90,13	21,77	1,41	0,33
E2	0,33	0,577	7,41	0,80	89,23	20,21	1,66	0,39
E3	0,50	0,707	6,96	0,74	89,41	26,35	2,16	0,51
E4	0,67	0,816	6,43	0,73	88,63	26,87	2,34	0,55
E5	0,83	0,913	5,95	0,60	89,91	39,94	2,38	0,56
E6	1,00	1,000	5,61	0,66	88,24	34,03	2,86	0,68
E7	1,17	1,080	5,25	0,65	87,60	34,89	—	—
E8	1,42	1,190	4,90	0,58	88,11	41,74	3,17	—
E9	1,75	1,323	4,54	0,52	88,49	47,79	—	—
E10	2,00	1,414	4,28	0,56	86,99	44,27	—	—
E11	2,25	1,500	3,89	0,54	86,22	46,42	—	—
E12	2,50	1,581	3,13	0,55	82,43	45,05	—	—
E13	2,75	1,658	2,60	0,45	82,54	54,66	3,65	—
E14	3,00	1,732	2,37	0,44	81,25	55,52	3,73	—
E15	3,50	1,871	2,10	0,41	80,54	59,05	3,87	—
E16	4,00	2,000	1,96	0,43	78,18	57,19	—	—
E17	4,50	2,121	1,64	0,44	73,34	56,28	4,07	—
E18	5,00	2,236	1,47	0,46	68,92	54,24	4,21	—
E19	5,50	2,345	1,30	0,44	65,70	55,56	—	—
E20	6,00	2,449	1,13	0,45	59,80	54,61	4,24	—

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)
E1	0,17	1,00	291,85	-1,79	5,676
E2	0,33	0,99	328,95	-1,10	5,796
E3	0,50	0,99	421,05	-0,69	6,043
E4	0,67	0,99	469,20	-0,41	6,151
E5	0,83	—	486,05	-0,18	6,186
E6	1,00	—	558,75	0,00	6,326
E7	1,17	0,96	—	0,22	—
E8	1,42	0,95	627,35	0,41	6,442
E9	1,75	0,94	—	0,56	—
E10	2,00	—	—	0,69	—
E11	2,25	0,91	—	0,81	—
E12	2,50	0,89	—	0,92	—
E13	2,75	—	734,65	1,01	6,599
E14	3,00	0,88	745,80	1,10	6,614
E15	3,50	—	771,20	1,25	6,648
E16	4,00	0,81	777,60	1,39	6,656
E17	4,50	—	807,65	1,50	6,694
E18	5,00	—	835,60	1,61	6,728
E19	5,50	0,74	857,05	1,70	6,753
E20	6,00	0,71	874,40	1,79	6,774

EK – 6; 100 mg Diklofenak Sodyum, 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 80 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngölmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 100 mg İbuprofen + 20 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 80 mg Hidroksietil Selüloz

	1. Deneme				2. Deneme			
	DFS*	HEC*	HPMC*	Toplam*	DFS*	HEC*	HPMC*	Toplam*
F1	99,30	78,90	20,10	198,30	101,80	81,20	21,80	204,80
F2	100,40	79,40	20,30	200,10	99,60	80,90	20,90	201,40
F3	97,30	77,30	19,40	194,00	101,80	81,70	20,40	203,90
F4	100,00	79,60	19,80	199,40	101,60	80,50	20,60	202,70
F5	99,80	81,60	21,60	203,00	99,10	82,90	21,40	203,40
F6	99,40	78,30	19,60	197,30	100,40	80,30	20,10	200,80
F7	101,80	80,40	19,80	202,00	99,10	81,20	20,70	201,00
F8	101,10	82,60	21,60	205,30	100,90	79,80	20,20	200,90
F9	99,10	82,90	22,80	204,80	100,80	80,30	19,80	200,90
F10	99,70	79,20	19,10	198,00	100,40	80,80	21,20	202,40
F11	98,30	78,60	20,20	197,10	97,30	81,90	23,20	202,40
F12	99,80	79,80	20,10	199,70	100,60	80,60	20,70	201,90
F13	99,40	81,30	21,60	202,30	101,50	81,90	21,50	204,90
F14	99,70	80,60	20,60	200,90	99,70	79,70	19,60	199,00
F15	100,10	83,40	21,80	205,30	99,90	80,50	20,00	200,40
F16	100,20	80,00	19,80	200,00	98,40	78,80	20,60	197,80
F17	100,60	80,10	19,70	200,40	97,40	83,80	23,60	204,80
F18	99,20	78,00	19,50	196,70	102,90	76,90	16,90	196,70
F19	98,00	78,20	18,70	194,90	102,00	75,60	18,10	195,70
F20	102,70	75,10	17,60	195,40	97,00	83,80	23,80	204,60

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.2, Bölüm 4.2.3, Bölüm 4.3.2 ve Bölüm 4.3.3 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t_{1/2}	W_w/W_i	W_d/W_i	Q_w	E_p	S_{v,ort}	M_t / M_∞
F1	0,17	0,408	2,97	0,70	78,45	29,79	1,89	0,47
F2	0,33	0,577	2,69	0,67	78,52	33,11	1,98	0,49
F3	0,50	0,707	2,99	0,69	79,38	31,27	2,19	0,54
F4	0,67	0,816	3,03	0,66	80,75	34,32	2,24	0,55
F5	0,83	0,913	3,10	0,63	84,73	37,09	2,28	0,56
F6	1,00	1,000	3,25	0,62	82,59	38,24	—	1,00
F7	1,17	1,080	3,60	0,61	83,84	39,03	—	0,70
F8	1,42	1,190	3,77	0,62	84,61	37,86	2,15	0,53
F9	1,75	1,323	3,98	0,57	84,02	43,02	1,71	0,42
F10	2,00	1,414	3,97	0,53	85,85	46,79	1,23	0,30
F11	2,25	1,500	4,32	0,51	87,43	48,73	0,59	0,15
F12	2,50	1,581	4,37	0,51	86,72	49,41	0,22	0,05
F13	2,75	1,658	4,38	0,48	87,04	52,41	—	0,05
F14	3,00	1,732	4,40	0,49	87,04	51,17	—	0,04
F15	3,50	1,871	4,77	0,45	87,66	54,79	—	0,02
F16	4,00	2,000	4,99	0,44	88,21	55,88	-0,40	-0,10
F17	4,50	2,121	5,08	0,42	88,73	58,39	-0,69	-0,17
F18	5,00	2,236	5,12	0,42	89,03	57,57	—	-0,17
F19	5,50	2,345	5,10	0,38	90,37	61,74	-0,92	-0,23
F20	6,00	2,449	5,51	0,36	92,09	63,82	—	-0,25

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)
F1	0,17	1,89	379,90	-1,79	5,940
F2	0,33	1,98	396,70	-1,10	5,983
F3	0,50	2,19	434,55	-0,69	6,074
F4	0,67	2,24	449,90	-0,41	6,109
F5	0,83	2,28	466,30	-0,18	6,145
F6	1,00	—	—	0,00	—
F7	1,17	—	—	0,22	—
F8	1,42	2,15	436,85	0,41	—
F9	1,75	1,71	347,10	0,56	—
F10	2,00	1,23	246,70	0,69	—
F11	2,25	0,59	119,55	0,81	—
F12	2,50	0,22	44,70	0,92	—
F13	2,75	—	38,25	1,01	—
F14	3,00	—	36,05	1,10	—
F15	3,50	—	12,30	1,25	—
F16	4,00	-0,40	—	1,39	—
F17	4,50	-0,69	—	1,50	—
F18	5,00	—	—	1,61	—
F19	5,50	-0,92	—	1,70	—
F20	6,00	—	—	1,79	—

EK – 7; 200 mg Hidroksipropil Metilselüloz Hammaddesi ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngölmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 0,2 g Hidroksipropil Metilselüloz

	t (h)	t _{1/2}	W _i (g)	W _w (gr)	W _d (g)	W _w /W _i	W _d /W _i	Q _w	Ep
G1	0,17	0,408	0,1973	0,4928	0,1868	2,50	0,95	62,1	5,3
G2	0,33	0,577	0,1957	0,5196	0,1830	2,66	0,94	64,8	6,5
G3	0,50	0,707	0,1999	0,6389	0,1779	3,20	0,89	72,2	11,0
G4	0,67	0,816	0,1994	0,6902	0,1839	3,46	0,92	73,4	7,8
G5	0,83	0,913	0,1954	0,7274	0,1806	3,72	0,92	75,2	7,6
G6	1,00	1,000	0,1952	0,7413	0,1784	3,80	0,91	75,9	8,6
G7	1,17	1,080	0,1951	0,7629	0,1769	3,91	0,91	76,8	9,3
G8	1,42	1,190	0,1974	0,8432	0,1713	4,27	0,87	79,7	13,2
G9	1,75	1,323	0,1952	0,9061	0,1743	4,64	0,89	80,8	10,7
G10	2,00	1,414	0,1983	1,0026	0,1764	5,06	0,89	82,4	11,0
G11	2,25	1,500	0,1968	1,0481	0,1715	5,33	0,87	83,6	12,9
G12	2,50	1,581	0,1975	1,0788	0,1733	5,46	0,88	83,9	12,3
G13	2,75	1,658	0,2003	1,1152	0,1734	5,57	0,87	84,5	13,4
G14	3,00	1,732	0,1986	1,1461	0,1593	5,77	0,80	86,1	19,8
G15	3,50	1,871	0,1982	1,3178	0,1647	6,65	0,83	87,5	16,9
G16	4,00	2,000	0,1978	1,3844	0,1606	7,00	0,81	88,4	18,8
G17	4,50	2,121	0,1967	1,4156	0,1631	7,20	0,83	88,5	17,1
G18	5,00	2,236	0,2050	1,4676	0,1684	7,16	0,82	88,5	17,9
G19	5,50	2,345	0,1962	1,5531	0,1565	7,92	0,80	89,9	20,2
G20	6,00	2,449	0,1951	1,6389	0,1476	8,40	0,76	91,0	24,3

Bölüm 4.2.1, Bölüm 4.3.1 ve Bölüm 4.4.1 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)	Sv,ort	Mt / M_∞
G1	0,17	0,98	—	-1,79	—	—	—
G2	0,33	0,98	161,95	-1,10	5,09	—	—
G3	0,50	0,96	219,5	-0,69	5,39	2,20	0,30
G4	0,67	0,97	245,4	-0,41	5,50	2,46	0,33
G5	0,83	0,97	266	-0,18	5,58	2,72	0,37
G6	1,00	0,97	273,05	0,00	5,61	2,80	0,38
G7	1,17	0,97	283,9	0,15	5,65	2,91	0,39
G8	1,42	0,95	322,9	0,35	5,78	3,27	0,44
G9	1,75	0,96	355,45	0,56	5,87	3,64	0,49
G10	2,00	0,96	402,15	0,69	6,00	4,06	0,55
G11	2,25	0,96	425,65	0,81	6,05	4,33	0,58
G12	2,50	0,96	440,65	0,92	6,09	4,46	0,60
G13	2,75	0,95	457,45	1,01	6,13	4,57	0,62
G14	3,00	0,93	473,75	1,10	6,16	4,77	0,64
G15	3,50	0,94	—	1,25	—	—	—
G16	4,00	0,93	—	1,39	—	—	—
G17	4,50	0,94	609,45	1,50	6,41	6,20	0,84
G18	5,00	0,94	631,3	1,61	6,45	—	—
G19	5,50	0,93	678,45	1,70	6,52	6,92	0,93
G20	6,00	0,91	721,9	1,79	6,58	7,40	1,00

EK – 8; 160 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 40 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngörülmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 160 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 40 mg Hidroksietil Selüloz

	HPMC	HEC	Toplam
H1	161,30	41,80	203,10
H2	161,40	40,20	201,60
H3	163,50	42,10	205,60
H4	162,10	41,80	203,90
H5	159,30	39,80	199,10
H6	159,20	39,10	198,30
H7	164,70	44,50	209,20
H8	159,70	38,70	198,40
H9	166,10	45,30	211,40
H10	160,00	40,10	200,10
H11	161,80	41,20	203,00
H12	160,30	39,70	200,00
H13	158,70	38,60	197,30
H14	151,80	36,40	188,20
H15	159,30	39,10	198,40
H16	155,90	38,60	194,50
H17	155,70	38,40	194,10
H18	166,70	45,60	212,30
H19	159,20	40,30	199,50
H20	166,50	44,80	211,30

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.1, Bölüm 4.3.1 ve Bölüm 4.4.1 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t1/2	Wi (g)	Ww (gr)	Wd (g)	Ww/Wi	Wd/Wi	Qw	Ep
H1	0,17	0,408	0,203	0,562	0,2024	2,77	1,00	63,96	0,34
H2	0,33	0,577	0,202	0,726	0,1997	3,60	0,99	72,50	0,94
H3	0,50	0,707	0,206	0,679	0,2033	3,30	0,99	70,05	1,12
H4	0,67	0,816	0,204	0,797	0,1988	3,91	0,97	75,05	2,50
H5	0,83	0,913	0,199	0,784	0,1902	3,94	0,96	75,74	4,47
H6	1,00	1,000	0,198	0,871	0,1858	4,39	0,94	78,67	6,30
H7	1,17	1,080	0,209	0,955	0,1971	4,57	0,94	79,37	5,78
H8	1,42	1,190	0,198	0,829	0,1840	4,18	0,93	77,79	7,26
H9	1,75	1,323	0,211	1,083	0,1915	5,12	0,91	82,32	9,41
H10	2,00	1,414	0,200	0,959	0,1696	4,79	0,85	82,31	15,24
H11	2,25	1,500	0,203	1,052	0,1796	5,18	0,88	82,92	11,53
H12	2,50	1,581	0,200	1,142	0,1762	5,71	0,88	84,57	11,90
H13	2,75	1,658	0,197	1,183	0,1773	5,99	0,90	85,01	10,14
H14	3,00	1,732	0,188	1,209	0,1604	6,42	0,85	86,73	14,77
H15	3,50	1,871	0,198	1,328	0,1598	6,70	0,81	87,97	19,46
H16	4,00	2,000	0,195	1,458	0,1590	7,50	0,82	89,10	18,25
H17	4,50	2,121	0,194	1,669	0,1543	8,60	0,79	90,75	20,50
H18	5,00	2,236	0,212	1,693	0,1512	7,98	0,71	91,07	28,78
H19	5,50	2,345	0,200	1,728	0,1561	8,66	0,78	90,97	21,75
H20	6,00	2,449	0,211	1,779	0,1525	8,42	0,72	91,43	27,83

	t (h)	(Wd/Wi) ^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)	Mt
H1	0,17	1,00	179,25	-1,79	5,19	1,77
H2	0,33	1,00	262,3	-1,10	5,57	—
H3	0,50	1,00	236,6	-0,69	5,47	2,30
H4	0,67	0,99	296,4	-0,41	5,69	2,91
H5	0,83	0,98	292,5	-0,18	5,68	2,94
H6	1,00	0,98	336,4	0,00	5,82	3,39
H7	1,17	0,98	373	0,22	5,92	3,57
H8	1,42	0,98	—	0,41	—	—
H9	1,75	0,97	435,85	0,56	6,08	4,12
H10	2,00	—	—	0,69	—	—
H11	2,25	0,96	—	0,81	—	—
H12	2,50	0,96	471,05	0,92	6,15	4,71
H13	2,75	—	492,7	1,01	6,20	4,99
H14	3,00	0,95	510,4	1,10	6,24	5,42
H15	3,50	—	564,95	1,25	6,34	5,70
H16	4,00	0,94	631,8	1,39	6,45	6,50
H17	4,50	0,93	—	1,50	—	—
H18	5,00	—	740,45	1,61	6,61	6,98
H19	5,50	0,92	764,3	1,70	6,64	7,66
H20	6,00	—	783,8	1,79	6,66	7,89

EK – 9; 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 100 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngölmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 100 mg Hidroksietil Selüloz

	HPMC	HEC	Toplam
I1	99,10	102,10	201,20
I2	106,40	100,80	207,20
I3	104,00	102,40	206,40
I4	103,90	101,70	205,60
I5	105,40	99,70	205,10
I6	96,70	99,20	195,90
I7	94,50	104,10	198,60
I8	105,60	98,70	204,30
I9	101,70	105,40	207,10
I10	101,40	99,80	201,20
I11	91,70	101,60	193,30
I12	98,10	99,40	197,50
I13	103,40	99,10	202,50
I14	100,80	94,70	195,50
I15	94,30	99,40	193,70
I16	95,70	97,60	193,30
I17	99,40	97,20	196,60
I18	93,00	105,80	198,80
I19	94,00	99,50	193,50
I20	97,70	106,40	204,10

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.1, Bölüm 4.3.1 ve Bölüm 4.4.1 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t1/2	Wi (g)	Ww (g)	Wd (g)	Ww/Wi	Wd/Wi	Qw	Ep
I1	0,17	0,408	0,2012	1,2647	0,1839	6,29	0,91	85,46	8,60
I2	0,33	0,577	0,2072	1,2901	0,1719	6,23	0,83	86,68	17,04
I3	0,50	0,707	0,2064	1,1881	0,1619	5,76	0,78	86,37	21,56
I4	0,67	0,816	0,2056	1,1468	0,1585	5,58	0,77	86,18	22,91
I5	0,83	0,913	0,2051	1,4006	0,1806	6,83	0,88	87,11	11,95
I6	1,00	1,000	0,1959	1,0291	0,1168	5,25	0,60	88,65	40,38
I7	1,17	1,080	0,1986	1,0973	0,1370	5,53	0,69	87,51	31,02
I8	1,42	1,190	0,2043	1,2500	0,1277	6,12	0,63	89,78	37,49
I9	1,75	1,323	0,2071	1,1755	0,1129	5,68	0,55	90,40	45,49
I10	2,00	1,414	0,2012	1,2118	0,1160	6,02	0,58	90,43	42,35
I11	2,25	1,500	0,1933	1,1658	0,0988	6,03	0,51	91,53	48,89
I12	2,50	1,581	0,1975	1,4789	0,1224	7,49	0,62	91,72	38,03
I13	2,75	1,658	0,2025	1,4705	0,1176	7,26	0,58	92,00	41,93
I14	3,00	1,732	0,1955	1,0490	0,0770	5,37	0,39	92,66	60,61
I15	3,50	1,871	0,1937	0,9761	0,0678	5,04	0,35	93,05	65,00
I16	4,00	2,000	0,1933	1,4861	0,0895	7,69	0,46	93,98	53,70
I17	4,50	2,121	0,1966	1,0444	0,0575	5,31	0,29	94,49	70,75
I18	5,00	2,236	0,1988	1,0840	0,0536	5,45	0,27	95,06	73,04
I19	5,50	2,345	0,1935	1,0840	0,0320	5,60	0,17	97,05	83,46
I20	6,00	2,449	0,2041	1,1338	0,0052	5,56	0,03	99,54	97,45

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)	Sv,ort
I1	0,17	0,97	531,75	-1,79	6,28	—
I2	0,33	0,94	541,45	-1,10	6,29	5,23
I3	0,50	0,92	490,85	-0,69	6,20	4,76
I4	0,67	0,92	470,6	-0,41	6,15	—
I5	0,83	—	597,75	-0,18	6,39	5,83
I6	1,00	—	416,6	0,00	6,03	4,25
I7	1,17	0,88	449,35	0,15	6,11	4,53
I8	1,42	0,86	522,85	0,35	6,26	5,12
I9	1,75	0,82	484,2	0,56	6,18	4,68
I10	2,00	0,83	505,3	0,69	6,23	5,02
I11	2,25	0,80	486,25	0,81	6,19	5,03
I12	2,50	0,85	640,7	0,92	6,46	6,49
I13	2,75	0,83	634	1,01	6,45	6,26
I14	3,00	0,73	426,75	1,10	6,06	4,37
I15	3,50	0,70	391,2	1,25	5,97	4,04
I16	4,00	0,77	646,4	1,39	6,47	6,69
I17	4,50	0,66	423,9	1,50	6,05	4,31
I18	5,00	0,65	442,6	1,61	6,09	4,45
I19	5,50	0,55	445,25	1,70	6,10	4,60
I20	6,00	—	464,85	1,79	6,14	4,56

EK – 10; 40 mg Hidroksipropil Metilselüloz ve 160 mg Hidroksietil Selüloz Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin Deney Sonuçları

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngölmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 40 mg Hidroksipropil Metilselüloz + 160 mg Hidroksietil Selüloz

	HPMC	HEC	Toplam
K1	33,80	155,40	189,20
K2	38,70	158,60	197,30
K3	40,10	160,80	200,90
K4	44,10	164,20	208,30
K5	40,80	160,70	201,50
K6	39,40	159,40	198,80
K7	40,60	162,10	202,70
K8	38,40	150,90	189,30
K9	40,30	161,30	201,60
K10	44,30	165,50	209,80
K11	39,70	160,30	200,00
K12	38,40	158,50	196,90
K13	43,70	163,90	207,60
K14	42,00	160,50	202,50
K15	38,40	160,30	198,70
K16	36,10	156,20	192,30
K17	43,10	162,90	206,00
K18	41,40	161,10	202,50
K19	43,50	162,80	206,30
K20	38,10	158,90	197,00

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.1, Bölüm 4.3.1 ve Bölüm 4.4.1 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t _{1/2}	W _i (g)	W _w (gr)	W _d (g)	W _w /W _i	W _d /W _i	Q _w	E _p
K1	0,17	0,408	0,1892	0,4599	0,0337	2,43	0,18	92,67	82,19
K2	0,33	0,577	0,1973	0,5051	0,0343	2,56	0,17	93,21	82,62
K3	0,50	0,707	0,2009	0,5232	0,0322	2,60	0,16	93,85	83,97
K4	0,67	0,816	0,2083	0,6268	0,0394	3,01	0,19	93,71	81,08
K5	0,83	0,913	0,2015	0,4141	0,0284	2,06	0,14	93,14	85,91
K6	1,00	1,000	0,1988	0,2493	0,0146	1,25	0,07	94,14	92,66
K7	1,17	1,080	0,2027	0,2622	0,0120	1,29	0,06	95,42	94,08
K8	1,42	1,190	0,1893	0,7940	0,0261	4,19	0,14	96,71	86,21
K9	1,75	1,323	0,2016	0,4950	0,0150	2,46	0,07	96,97	92,56
K10	2,00	1,414	0,2098	0,7107	0,0162	3,39	0,08	97,72	92,28
K11	2,25	1,500	0,2000	0,8923	0,0142	4,46	0,07	98,41	92,90
K12	2,50	1,581	0,1969	0,7687	0,0146	3,90	0,07	98,10	92,59
K13	2,75	1,658	0,2076	1,0791	0,0143	5,20	0,07	98,67	93,11
K14	3,00	1,732	0,2025	0,9132	0,0089	4,51	0,04	99,03	95,60
K15	3,50	1,871	0,1987	1,0276	0,0062	5,17	0,03	99,40	96,88
K16	4,00	2,000	0,1923	1,2495	0,0067	6,50	0,03	99,46	96,52
K17	4,50	2,121	0,2060	1,1138	0,0081	5,41	0,04	99,27	96,07
K18	5,00	2,236	0,2025	1,1665	0,0065	5,76	0,03	99,44	96,79
K19	5,50	2,345	0,2063	1,4011	0,0055	6,79	0,03	99,61	97,33
K20	6,00	2,449	0,1970	1,1073	0,0058	5,62	0,03	99,48	97,06

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)	Sv,ort
K1	0,17	0,56	135,35	-1,79	4,91	1,43
K2	0,33	0,56	153,9	-1,10	5,04	1,56
K3	0,50	0,54	161,15	-0,69	5,08	1,60
K4	0,67	—	209,25	-0,41	5,34	2,01
K5	0,83	0,52	—	-0,18	—	—
K6	1,00	—	—	0,00	—	—
K7	1,17	—	—	0,15	—	—
K8	1,42	—	302,35	0,35	5,71	3,19
K9	1,75	—	—	0,56	—	—
K10	2,00	0,43	—	0,69	—	—
K11	2,25	0,41	346,15	0,81	5,85	3,46
K12	2,50	—	—	0,92	—	—
K13	2,75	—	435,75	1,01	6,08	4,20
K14	3,00	—	—	1,10	—	3,51
K15	3,50	—	—	1,25	—	4,17
K16	4,00	—	528,6	1,39	6,27	5,50
K17	4,50	0,34	—	1,50	—	—
K18	5,00	0,32	—	1,61	—	—
K19	5,50	0,30	597,4	1,70	6,39	5,79
K20	6,00	—	—	1,79	—	—

**EK – 11; 100 mg Diklofenak Sodyum ve 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz
Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin pH = 7.4 Ortamında Elde Edilen Sonuçlar**

Teorikte hesaplamalar 200 mg tablet basılması öngölmüştür. Pratik olarak yapılan ölçüm sonuçları aşağıda verilmiştir.

200 mg Tablet = 100 mg Diklofenak Sodyum + 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz

pH = 7.4 için hazırlanan tablet formülasyonları;

	Diklofenak Sodyum	HPMC	Toplam
L1	104,40	104,20	208,6
L2	97,70	98,50	196,2
L3	97,20	96,20	193,4
L4	99,20	99,10	198,3
L5	100,30	100,20	200,5
L6	99,90	94,80	194,7
L7	95,70	97,30	193
L8	98,70	98,20	196,9
L9	97,80	95,30	193,1
L10	98,60	98,80	197,4
L11	96,80	96,80	193,6
L12	99,70	99,40	199,1
L13	98,70	100,10	198,8
L14	98,60	99,90	198,5
L15	97,80	98,70	196,5
L16	104,10	103,80	207,9
L17	97,50	99,20	196,7
L18	99,20	100,20	199,4
L19	98,60	99,50	198,1
L20	98,00	97,30	195,3

*Değerler mg cinsindendir.

Bölüm 4.2.4 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t_{1/2}	W_i (g)	W_w (g)	W_d (g)	W_w/W_i	W_d/W_i	Q_w	E_p
L1	0,17	0,408	0,2086	0,3309	0,2001	1,59	0,96	39,53	4,07
L2	0,33	0,577	0,1962	0,3415	0,1903	1,74	0,97	44,28	3,01
L3	0,50	0,707	0,1934	0,3626	0,1847	1,87	0,96	49,06	4,50
L4	0,67	0,816	0,1983	0,4302	0,1896	2,17	0,96	55,93	4,39
L5	0,83	0,913	0,2005	0,4706	0,1904	2,35	0,95	59,54	5,04
L6	1,00	1,000	0,1947	0,5032	0,1807	2,58	0,93	64,09	7,19
L7	1,17	1,080	0,193	0,5527	0,1818	2,86	0,94	67,11	5,80
L8	1,42	1,190	0,1969	0,6331	0,1824	3,22	0,93	71,19	7,36
L9	1,75	1,323	0,1931	0,688	0,1774	3,56	0,92	74,22	8,13
L10	2,00	1,414	0,1974	0,7775	0,1768	3,94	0,90	77,26	10,44
L11	2,25	1,500	0,1936	0,8418	0,171	4,35	0,88	79,69	11,67
L12	2,50	1,581	0,1991	0,946	0,1758	4,75	0,88	81,42	11,70
L13	2,75	1,658	0,1988	1,0162	0,1658	5,11	0,83	83,68	16,60
L14	3,00	1,732	0,1985	1,111	0,1509	5,60	0,76	86,42	23,98
L15	3,50	1,871	0,1965	1,155	0,1447	5,88	0,74	87,47	26,36
L16	4,00	2,000	0,2079	1,2328	0,1321	5,93	0,64	89,28	36,46
L17	4,50	2,121	0,1967	1,3222	0,1204	6,72	0,61	90,89	38,79
L18	5,00	2,236	0,1994	1,3996	0,1187	7,02	0,60	91,52	40,47
L19	5,50	2,345	0,1981	1,4603	0,11	7,37	0,56	92,47	44,47
L20	6,00	2,449	0,1953	1,4998	0,0994	7,68	0,51	93,37	49,10

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)	Sv,ort
L1	0,17	0,99	—	-1,79	—	—
L2	0,33	0,99	—	-1,10	—	—
L3	0,50	0,98	—	-0,69	—	—
L4	0,67	0,99	231,9	-0,41	5,45	1,17
L5	0,83	0,98	—	-0,18	—	1,35
L6	1,00	0,98	308,5	0,00	5,73	1,58
L7	1,17	0,98	359,7	0,15	5,89	1,86
L8	1,42	0,97	436,2	0,35	6,08	2,22
L9	1,75	0,97	494,9	0,56	6,20	2,56
L10	2,00	0,96	580,1	0,69	6,36	2,94
L11	2,25	0,96	648,2	0,81	6,47	3,35
L12	2,50	0,96	746,9	0,92	6,62	3,75
L13	2,75	0,94	817,4	1,01	6,71	4,11
L14	3,00	—	912,5	1,10	6,82	4,60
L15	3,50	—	—	1,25	—	4,88
L16	4,00	—	—	1,39	—	4,93
L17	4,50	—	—	1,50	—	5,72
L18	5,00	—	—	1,61	—	6,02
L19	5,50	—	—	1,70	—	6,37
L20	6,00	—	—	1,79	—	6,68

**EK – 12; 100 mg Diklofenak Sodyum ve 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz
Hammaddeleri ile Basılan Tabletlerin pH = 2.0 Ortamında Elde Edilen Sonuçlar**

200 mg Tablet = 100 mg Diklofenak Sodyum + 100 mg Hidroksipropil Metilselüloz

pH = 2.0 için hazırlanan tablet formülasyonları;

	Diklofenak Sodyum	HPMC	Toplam
M1	100,70	100,10	200,80
M2	103,10	110,00	213,10
M3	106,30	105,40	211,70
M4	106,00	106,70	212,70
M5	100,00	111,80	211,80
M6	107,60	104,90	212,50
M7	98,40	114,00	212,40
M8	105,20	104,60	209,80
M9	104,00	103,70	207,70
M10	92,40	97,40	189,80
M11	107,30	106,10	213,40
M12	97,90	98,20	196,10
M13	102,80	102,30	205,10
M14	103,80	101,80	205,60
M15	93,30	98,30	191,60
M16	93,70	97,40	191,10
M17	95,80	97,80	193,60
M18	90,60	96,40	187,00
M19	95,50	95,10	190,60
M20	94,50	97,30	191,80

*Değerler mg cinsindendir.

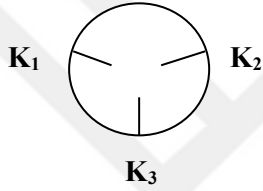
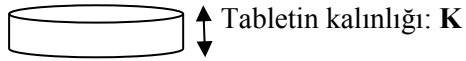
Bölüm 4.2.4 içerisinde kullanılan sonuçlar aşağıda verilmiştir.

	t (h)	t1/2	Wi (g)	Ww (gr)	Wd (g)	Ww/Wi	Wd/Wi	Qw	Ep
M1	0,17	0,408	0,2008	0,3211	0,2001	1,60	1,00	37,68	0,35
M2	0,33	0,577	0,2131	0,3912	0,2212	1,84	1,04	43,46	-3,80
M3	0,50	0,707	0,2117	0,4209	0,2089	1,99	0,99	50,37	1,32
M4	0,67	0,816	0,2127	0,4306	0,2076	2,02	0,98	51,79	2,40
M5	0,83	0,913	0,2118	0,4541	0,2285	2,14	1,08	49,68	-7,88
M6	1,00	1,000	0,2125	0,4943	0,2073	2,33	0,98	58,06	2,45
M7	1,17	1,080	0,2124	0,4304	0,1164	2,03	0,55	72,96	45,20
M8	1,42	1,190	0,2098	0,5302	0,1952	2,53	0,93	63,18	6,96
M9	1,75	1,323	0,2077	0,6364	0,1804	3,06	0,87	71,65	13,14
M10	2,00	1,414	0,1898	0,7677	0,2007	4,04	1,06	73,86	-5,74
M11	2,25	1,500	0,2134	0,8282	0,1872	3,88	0,88	77,40	12,28
M12	2,50	1,581	0,1961	0,9073	0,1953	4,63	1,00	78,47	0,41
M13	2,75	1,658	0,2051	0,9707	0,1937	4,73	0,94	80,05	5,56
M14	3,00	1,732	0,2056	0,9799	0,1789	4,77	0,87	81,74	12,99
M15	3,50	1,871	0,1916	1,0314	0,1774	5,38	0,93	82,80	7,41
M16	4,00	2,000	0,1911	1,0898	0,1758	5,70	0,92	83,87	8,01
M17	4,50	2,121	0,1936	1,1286	0,1736	5,83	0,90	84,62	10,33
M18	5,00	2,236	0,1870	1,2938	0,1728	6,92	0,92	86,64	7,59
M19	5,50	2,345	0,1906	1,3947	0,1717	7,32	0,90	87,69	9,92
M20	6,00	2,449	0,1918	1,7111	0,1711	8,92	0,89	90,00	10,79

	t (h)	(Wd/Wi)^{1/3}	% Su Absorblama	ln(t)	ln(% Su Absorblama)	Sv,ort
M1	0,17	1,00	120,30	-1,79	4,79	0,60
M2	0,33	—	178,10	-1,10	5,18	0,84
M3	0,50	1,00	209,20	-0,69	5,34	0,99
M4	0,67	—	217,90	-0,41	5,38	1,02
M5	0,83	—	242,30	-0,18	—	—
M6	1,00	0,99	281,80	0,00	5,64	1,33
M7	1,17	—	218,00	0,15	—	—
M8	1,42	—	320,40	0,35	5,77	1,53
M9	1,75	—	428,70	0,56	6,06	2,06
M10	2,00	—	577,90	0,69	6,36	—
M11	2,25	—	614,80	0,81	6,42	2,88
M12	2,50	1,00	711,20	0,92	6,57	—
M13	2,75	0,98	765,60	1,01	6,64	3,73
M14	3,00	—	774,30	1,10	6,65	3,77
M15	3,50	—	839,80	1,25	6,73	4,38
M16	4,00	0,97	898,70	1,39	6,80	4,70
M17	4,50	—	935,00	1,50	6,84	4,83
M18	5,00	—	1106,80	1,61	7,01	5,92
M19	5,50	0,97	1204,10	1,70	7,09	6,32
M20	6,00	0,96	1519,30	1,79	—	7,92

EK – 13; Ek – 1 ve Ek – 10 Arasında Çalışma Nedeni ile Basılan Tabletlerin Ortalama Çap ve Kalınlık Değerleri

Tabloda araştırma süresince basılan her tabletin kalınlığı 3 farklı yerden kumpas yardımı ile ölçülmüştür.



K_{1,ort} : Basılan bir tablet grubunun K₁ çizgisinden ölçülen tüm değerlerin ortalamasıdır.

K_{2,ort} : Basılan bir tablet grubunun K₂ çizgisinden ölçülen tüm değerlerin ortalamasıdır.

K_{3,ort} : Basılan bir tablet grubunun K₃ çizgisinden ölçülen tüm değerlerin ortalamasıdır.

Ölçüm sonucu elde edilen verilere göre;

Araştırma süresince basılan tabletlerin ortalama kalınlığı; 0,0050 cm

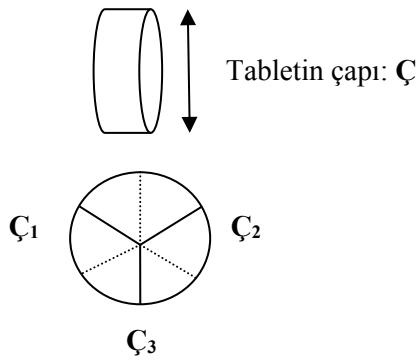
Araştırma süresince basılan tabletlerin kalınlığına ait standart sapması; 0,0001 olarak bulunmuştur.

Hazırlanan Tabletlere Ait Ortalama Kalınlık Ölçüm Değerleri

	$K_{1, \text{ort}}$	$K_{2, \text{ort}}$	$K_{3, \text{ort}}$	K_{ort}
A	0,0050	0,0050	0,0052	0,0051
B	0,0052	0,0051	0,0050	0,0051
C	0,0049	0,0050	0,0050	0,0050
D	0,0049	0,0051	0,0051	0,0050
E	0,0052	0,0052	0,0049	0,0051
F	0,0049	0,0050	0,0050	0,0050
G	0,0051	0,0049	0,0049	0,0050
H	0,0050	0,0050	0,0050	0,0050
I	0,0049	0,0049	0,0052	0,0050
K	0,0050	0,0052	0,0051	0,0051
L	0,0052	0,0050	0,0050	0,0051
M	0,0050	0,0049	0,0050	0,0050

*Değerler mm cinsindendir.

Tabloda araştırma süresince basılan her tabletin çapı 3 farklı yerden kumpas yardımı ile ölçülmüştür.



$\mathcal{C}_{1, \text{ort}}$: Basılan bir tablet grubunun $\mathcal{C}_1$ çizgisinden ölçülen tüm değerlerin ortalamasıdır.

$\mathcal{C}_{2, \text{ort}}$: Basılan bir tablet grubunun $\mathcal{C}_2$ çizgisinden ölçülen tüm değerlerin ortalamasıdır.

$\mathcal{C}_{3, \text{ort}}$: Basılan bir tablet grubunun $\mathcal{C}_3$ çizgisinden ölçülen tüm değerlerin ortalamasıdır.

Ölçüm sonucu elde edilen verilere göre;

Araştırma süresince basılan tabletlerin ortalama çapı; 1,30 cm

Araştırma süresince basılan tabletlerin çapına ait standart sapması; 0,007 olarak bulunmuştur.

	Ç _{1, ort}	Ç _{2, ort}	Ç _{3, ort}	Ç _{ort}
A	1,30	1,29	1,30	1,30
B	1,30	1,30	1,29	1,30
C	1,31	1,31	1,30	1,31
D	1,31	1,30	1,29	1,30
E	1,30	1,30	1,30	1,30
F	1,29	1,31	1,30	1,30
G	1,31	1,29	1,30	1,30
H	1,30	1,30	1,31	1,30
I	1,29	1,30	1,29	1,29
K	1,30	1,31	1,30	1,30
L	1,30	1,31	1,30	1,30
M	1,29	1,30	1,29	1,29

Çap ve kalınlık tabloların yapılan A, B, C, D, E, F, G, H, I, K, L ve M isimlendirmeleri Ek bölümü içerisindeki isimlendirmeleri karşılamaktadır.

A	100 mg İbuprofen, 80 mg HPMC ve 20 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 1)
B	100 mg İbuprofen, 50 mg HPMC ve 50 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 2)
C	100 mg İbuprofen, 20 mg HPMC ve 80 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 3)
D	100 mg Diklofenak Sodyum, 80 mg HPMC ve 20 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 4)
E	100 mg Diklofenak Sodyum, 50 mg HPMC ve 50 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 5)
F	100 mg Diklofenak Sodyum, 20 mg HPMC ve 80 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 6)
G	200 mg HPMC ile basılan tabletler (EK – 7)

H	160 mg HPMC ve 40 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 8)
I	100 mg HPMC ve 100 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 9)
K	40 mg HPMC ve 160 mg HEC ile basılan tabletler (EK – 10)
L	pH = 7.4 koşulunda 100 mg Diklofenak Sodyum ve 100 mg HPMC ile basılan tabletler (EK – 11)
M	pH = 2.0 koşulunda 100 mg Diklofenak Sodyum ve 100 mg HPMC ile basılan tabletler (EK – 12)



EK – 15; Araştırma İçin Basılan Tabletlerin Ortalama Ağırlığı Ve Standart Sapmasının Bulunması

Araştırma için Basılan Tüm tabletlerin Ağırlıkları (mg)									
197,3	194,5	200,0	212,5	205,3	207,9	197,1	202,9	198,3	196,4
195,7	194,1	196,9	212,4	198,7	196,7	199,7	199,3	200,1	196,7
199,9	212,3	207,6	209,8	200,8	199,4	202,3	206,8	194,8	195,1
199,4	199,5	202,5	207,7	198,4	198,1	200,9	200,0	199,4	198,4
195,4	211,3	198,7	189,8	197,0	195,3	205,3	204,1	203,0	196,7
195,2	201,2	192,3	213,4	198,3	201,8	200,0	210,5	197,3	197,9
195,1	207,2	206,0	196,1	200,4	200,4	200,4	201,5	202,0	201,3
197,4	206,4	202,5	205,1	198,4	199,4	196,7	205,6	205,3	199,5
195,2	205,6	206,3	205,6	195,1	203,6	194,9	192,8	204,8	197,0
198,3	205,1	197,0	191,6	195,7	202,4	195,4	172,9	198,0	195,5
196,8	195,9	208,6	191,1	203,7	200,3	204,8	216,0	197,1	199,5
197,5	198,6	196,2	193,6	197,4	196,8	201,4	207,1	199,7	200,5
200,3	204,3	193,4	187,0	199,5	199,4	203,9	207,8	202,3	199,5
198,6	207,1	198,3	190,6	202,1	202,5	202,7	213,5	200,9	197,9
198,2	201,2	200,5	191,8	205,1	202,8	203,4	210,5	205,3	199,6
197,8	193,3	194,7	204,9	196,2	197,9	200,8	193,2	200,0	200,3
196,7	197,5	193,0	199,7	203,6	199,6	201,0	200,5	200,4	199,6
205,0	202,5	196,9	198,8	198,1	203,5	200,9	196,2	196,7	199,4
196,2	195,5	193,1	200,7	201,6	201,2	200,9	196,3	194,9	196,8
195,1	193,7	197,4	200,2	195,2	202,7	202,4	199,6	195,3	205,5
203,1	193,3	193,6	197,5	209,6	203,3	202,4	201,1	197,2	198,3
201,6	196,6	199,1	197,8	196,2	200,0	201,9	193,5	199,7	198,4
205,6	198,8	198,8	200,6	191,5	197,7	204,9	203,1	196,7	197,8
203,9	193,5	198,5	197,6	198,3	199,1	199,0	195,5	198,5	203,0
199,1	204,1	196,5	203,6	200,5	203,1	200,4	194,2	196,8	198,6
198,3	189,2	207,9	200,8	190,6	198,3	197,8	207,6	194,9	198,2
209,2	197,3	196,7	197,8	193,0	200,1	204,8	200,8	198,0	200,1
198,4	200,9	199,4	201,4	196,9	194,0	196,7	205,8	195,8	198,7
211,4	208,3	198,1	197,5	191,1	199,4	195,7	197,3	198,6	196,3
200,1	201,5	195,3	200,6	197,4	203,0	204,6	199,1	200,7	205,2
203,0	198,8	200,8	198,2	193,6	197,3	206,1	203,7	196,2	202,2
200,0	202,7	213,1	198,0	199,1	202,0	203,9	206,5	204,6	200,5
197,3	189,3	211,7	196,3	198,8	205,3	207,5	199,2	198,0	199,0
188,2	201,6	212,7	198,4	198,5	204,8	206,4	190,7	201,5	196,0
198,4	209,8	211,8	195,8	196,5	198,0	208,8	179,6	198,8	201,6
199,3	196,2	194,7	196,4	195,8	196,1	194,5	199,4	195,3	195,0
196,8	198,8	197,2	200,1	200,0	197,0	199,2	200,1	198,1	198,4
199,2	201,2	197,2	203,7	198,7	200,8	204,2	199,2	202,4	-

Tabloda araştırma süresince basılan 379 adet tabletin ağırlıkları bulunmaktadır. Ağırlık ölçümlerinden aşağıdaki bilgiler elde edilmiştir.

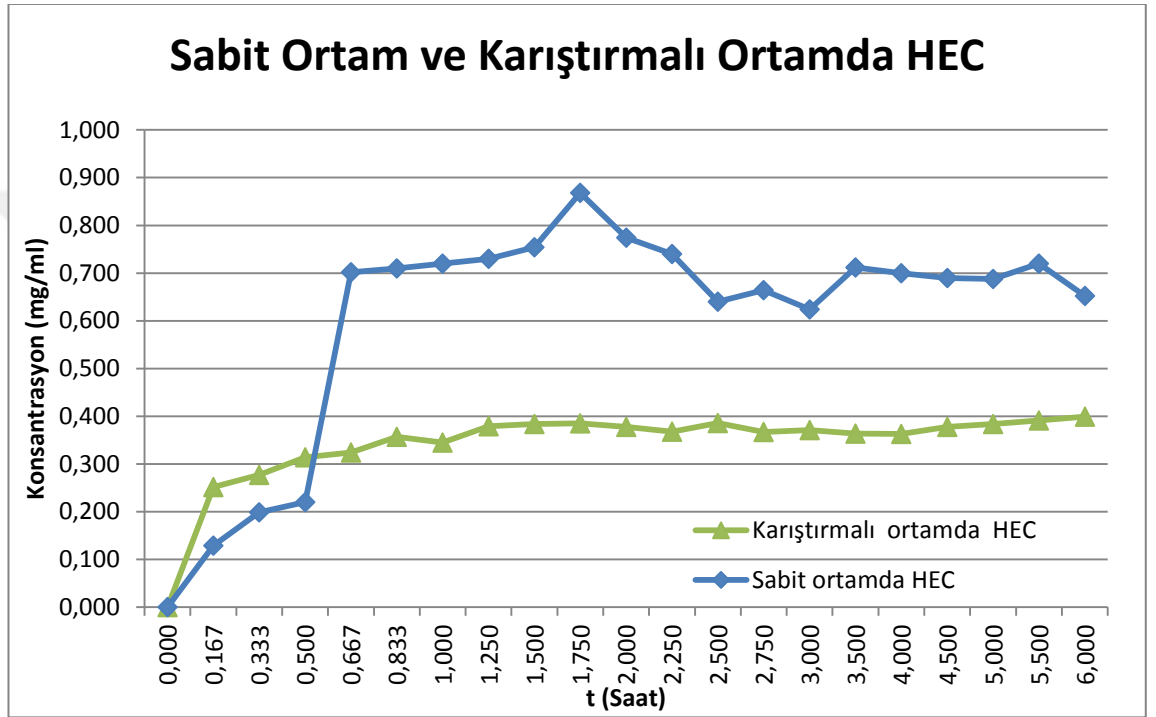
Araştırma süresince basılan tabletlerin ortalama ağırlığı; 199,7 mg

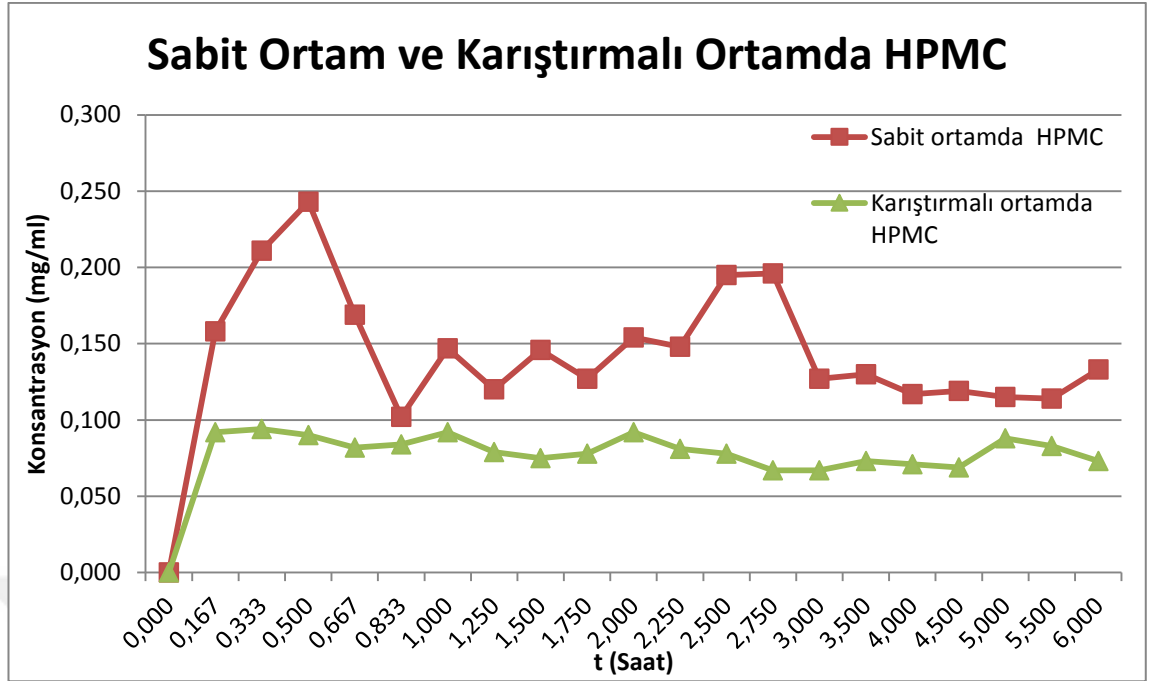
Araştırma süresince basılan tabletlerin ağırlığına ilişkin standart sapması; 5,00 olarak bulunmuştur. Bu veriler doğrultusunda tabletlerin basılma aralığı ± 5 mg olarak değerlendirilmiştir. Ancak, her deney için kullanılan tabletlerin standart sapması ayrı ayrı hesaplanmış ve Tablo 3-2'den Tablo 3-5'e kadar olan verilerde belirtilmiştir.



EK – 14; HEC ve HPMC ile Basılan Tabletlerin Karıştırmalı ve Sabit Ortamda UV Karşılaştırması

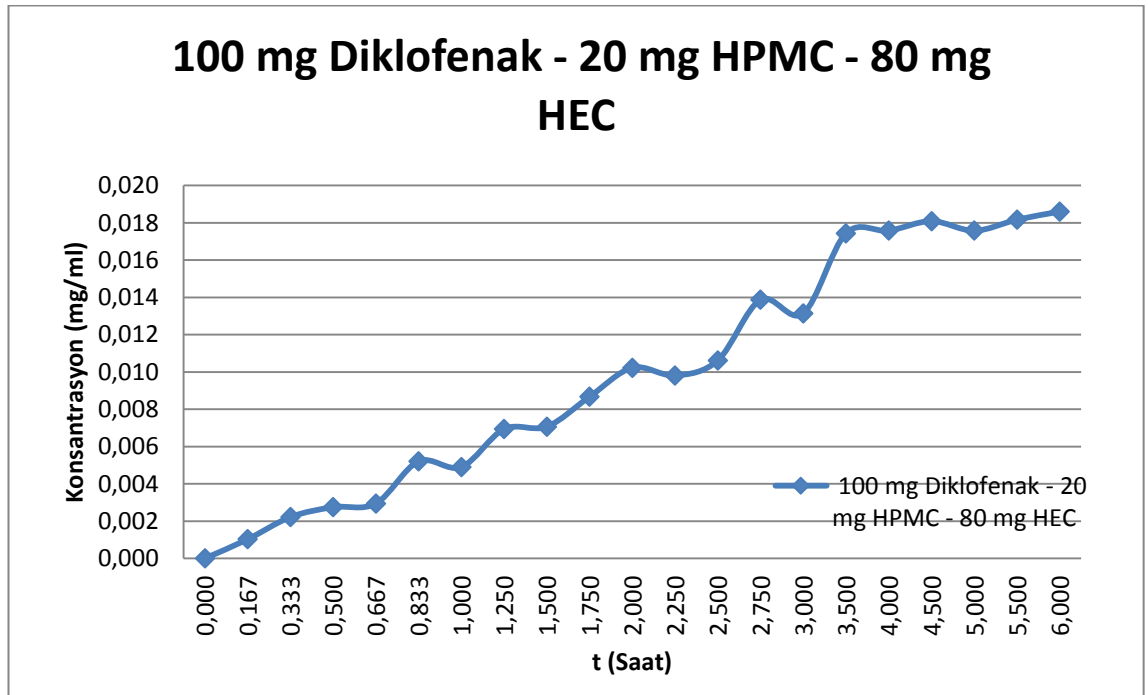
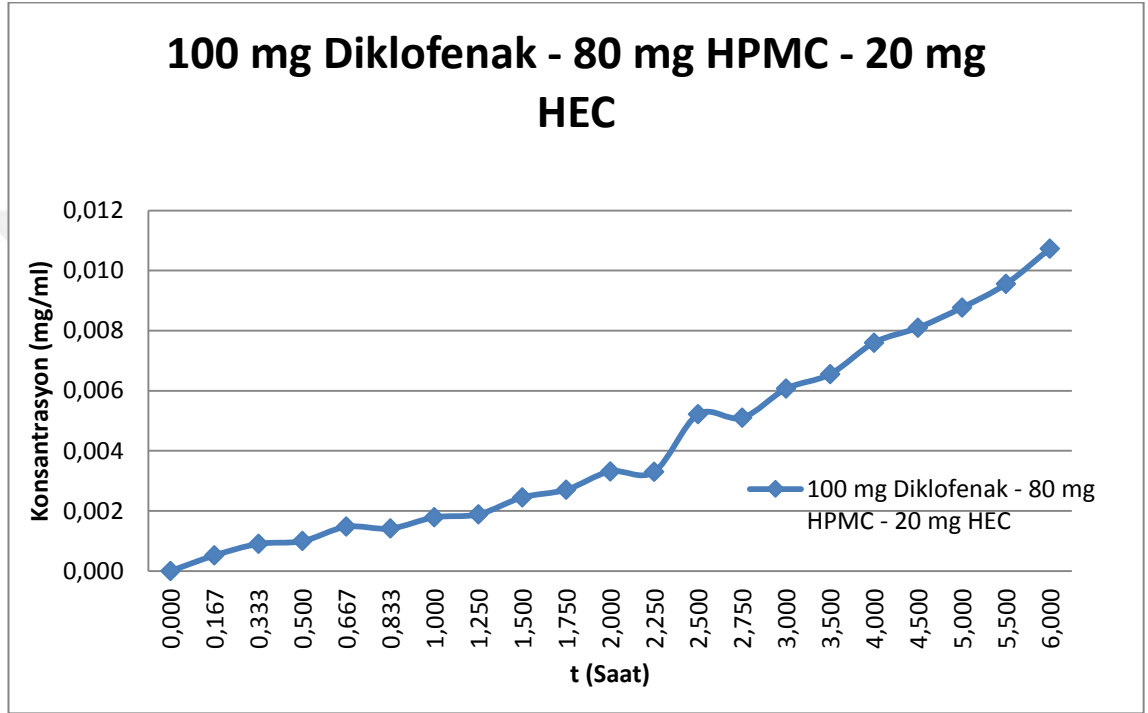
Bölüm 4.6.1, Şekil 4 – 67’de verilen grafik içerisinde HPMC ve HEC formülasyonlarının, sabit ve karıştırmalı ortamda HEC ile sabit ve karıştırmalı ortamda HPMC olmak üzere ayrı olarak aşağıda sunulmuştur.



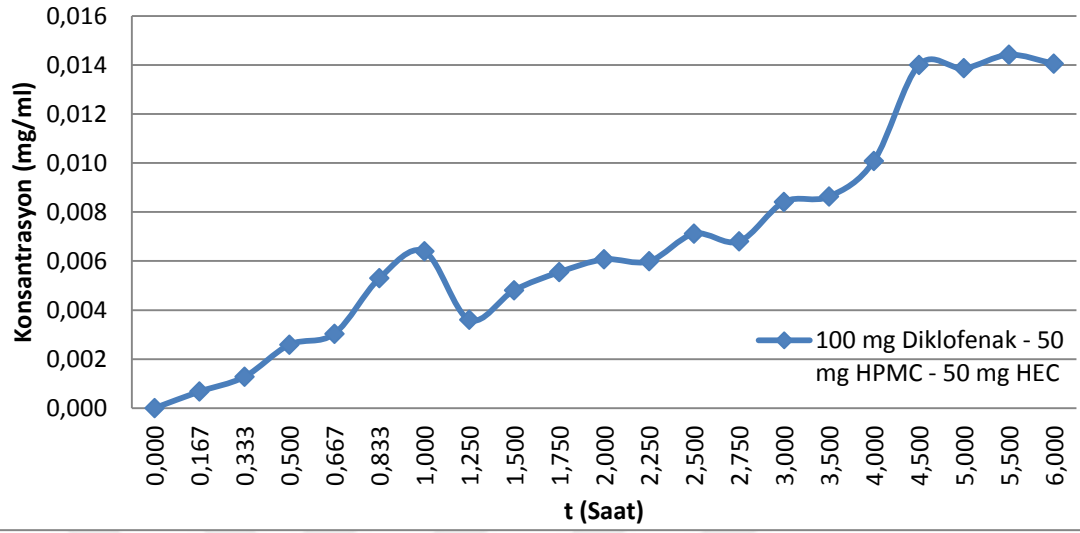


EK – 15; Diklofenak Sodyum, HPMC ve HEC ile Basılan Tabletlerin Karşıştırmalı Ortamda UV Karşılaştırması

Bölüm 4.6.3, Şekil 4 – 71’de verilen grafik içerisinde İbuprofen, HPMC ve HEC formülasyonlarının ayrı grafikler halinde gösterilmektedir.

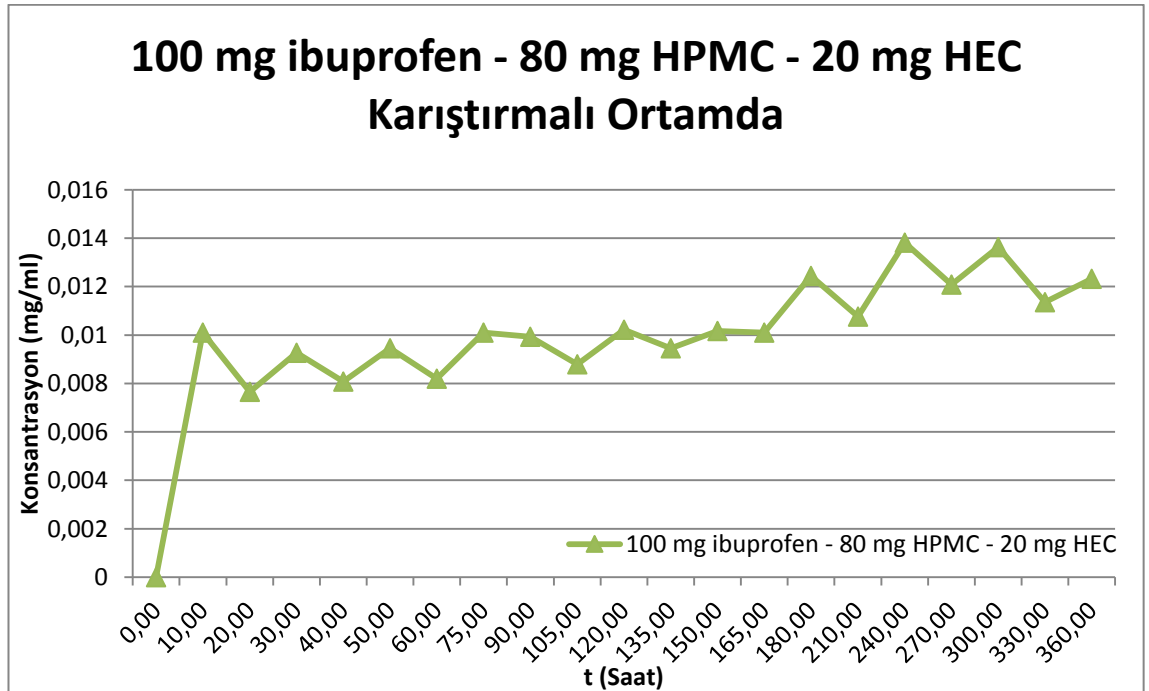
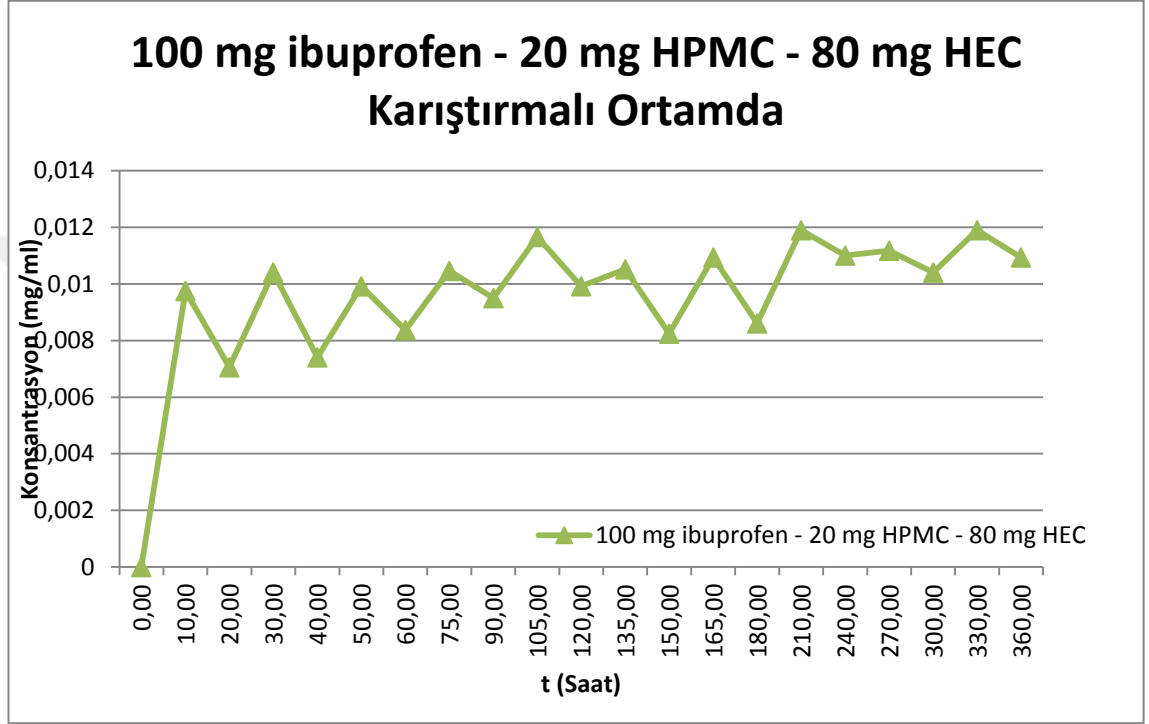


100 mg Diklofenak - 50 mg HPMC - 50 mg HEC

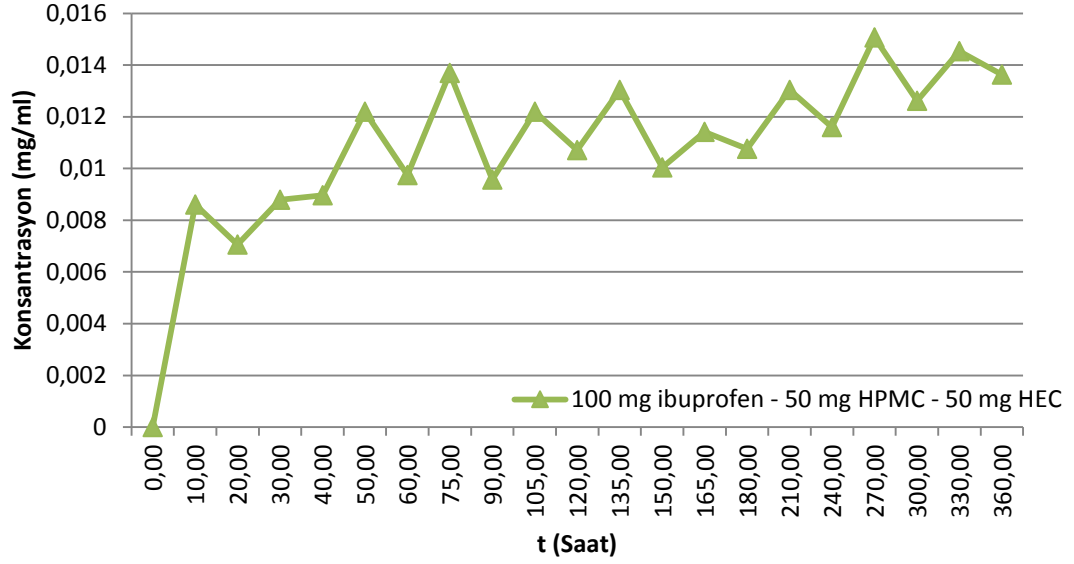


EK – 16: İbuprofen, HPMC ve HEC ile Basılan Tabletlerin Karıştırmalı Ortamda UV Karşılaştırması

Bölüm 4.6.4, Şekil 4 – 74’de verilen grafik içerisinde İbuprofen, HPMC ve HEC formülasyonlarının ayrı grafikler halinde gösterilmektedir.



100 mg ibuprofen - 50 mg HPMC - 50 mg HEC Karıştırmalı Ortamda



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Aybike TEKİN
Doğum Yeri	Bakırköy, İstanbul
Doğum Tarihi	02.02.1990
Uyruğu	☒ T.C. ☐ Diğer:
Telefon	0535 462 2237
E-Posta Adresi	aybiketekin@msn.com
Web Adresi	-



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Beykent Üniversitesi
Fakülte	Mühendislik Fakültesi
Bölümü	Kimya Mühendisliği
Mezuniyet Yılı	2013

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa
Enstitü Adı	Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Anabilim Dalı	Mühendislik Bilimleri Anabilim Dalı
Programı	Temel İşlemler ve Termodinamik

Makale ve Bildiriler	
-	