

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

**FT-IR ve Termal Analiz Yöntemleri İle Diflunisal İçeren Pektin
Mikrokürelerinin Ön Formülasyon Çalışmaları**

Sevgican Işıl HİŞMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Nefise ÖZLEN ŞAHİN

MERSİN-2015

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

**FT-IR ve Termal Analiz Yöntemleri İle Diflunisal İçeren Pektin
Mikrokürelerinin Ön Formülasyon Çalışmaları**

Sevgican Işıl HİŞMİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof.Dr. Nefise ÖZLEN ŞAHİN

TEZ NO: 278

MERSİN-2015

Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN'in danışmanlığında Sevgican Işıl HIŞMI tarafından hazırlanmış olan **"FT-IR ve Termal Analiz Yöntemleri İle Diflunisal İçeren Pektin Mikrokürelerinin Ön Formülasyon Çalışmaları"** başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi 13/02/2015



Jüri Başkanı
Prof. Dr. Nefise Özlen ŞAHİN
Mersin Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı



Prof. Dr. Hakan ARSLAN
Mersin Üniversitesi
Fen-Edebiyat Fakültesi
Kimya Bölümü
Jüri Üyesi



Prof. Dr. Nazan BERGİŞADİ
Yeni Yüzyıl Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji
Anabilim Dalı
Jüri Üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun 18.02.2015 tarih ve 2015/121...sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Doç. Dr. Kâmil ATEŞ
Enstitü Müdürü
İmza/Mühür



TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Yüksek lisans eğitimime başladığım andan itibaren ve tez çalışmam süresince yardımını esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimlerinden yararlanma şansına eriştiğim, değerli hocam ve danışmanım Sn. Prof. Dr. Nefise Özlen Şahin'e saygılarımı sunarım. Yaşamım boyunca her an yanımda olan, muhteşem aileme, sevgili eşime sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
KABUL VE ONAY	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ÇİZELGELE DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xii
ÖZET	xiii
ABSTRACT	xiv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Gastrointestinal Sistem	4
2.1.1. Gastrointestinal sistemin yapısı	4
2.1.2. Gastrointestinal sistemde ilaç salımı	7
2.1.3. Kolona İlaç salımında kullanılan yöntemler	8
2.1.4. pH-Duyarlı Sistemlerin Gastrointestinal Sistemdeki İlaç Salım Uygulamaları	9
2.2. Ağrı	11
2.2.1. Ağrının Tanımı	11
2.2.2. Ağrının Sınıflandırılması	12
2.2.2.1. Mekanizmalarına Göre	12
2.2.2.2. Başlama Süresine Göre	13
2.2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre	14
2.2.3. Ağrı Yolakları	15

2.2.3.1. Nosiseptif Çıkıcı Yolaklar	16
2.2.3.2. Antinosiseptif İnici Yolaklar	17
2.2.4. Ağrının Algılanma Aşamaları	19
2.3. Analjezikler	19
2.3.1. Opioid Analaljezikler	19
2.3.2. Non-steroidal Antiinflamatuvar Analjezikler	20
2.3.2.1. Non- steroidal Antiinflamatuvar Analjeziklerin Etkileri ve Etki Mekanizmaları	21
2.3.2.1.1. Analjezik Etkiler	21
2.3.2.1.2. Antipiretik Etkileri	23
2.3.2.1.3. Antiinflamatuvar Etkileri	24
2.3.2.2. Non-steroidal Antiinflamatuvar Analjeziklerin Sınıflandırılması	27
2.3.2.2.1. Salisilatlar	27
2.3.2.2.2. Para-aminofenol Türevleri	27
2.3.2.2.3. Pirazolon Türevleri	27
2.3.2.2.4. Profenler (fenilropionik asid türevleri)	28
2.3.2.2.5. Fenilasetik Asid Türevleri	28
2.3.2.2.6. İndolasetik Asid Türevleri	28
2.3.2.2.7. Fenamik Asid Türevleri	28
2.3.2.2.8. Oksikamlar ve Diğer İlaçlar	28
2.3.2.2.9. COX-2 İnhibitörleri	29
2.3.2.3. Non-Steroida Antiinflamatuvar Analjeziklerin Yan Etkileri	30

2.3.2.4. Non-SteroidaI Antiinflatuvar Analjeziklerin Diğer	
İlaçlarla Etkileşimi	32
2.4. Diflunisal	32
2.4.1. Kimyasal Yapısı	32
2.4.2. Endikasyonu	33
2.4.3. Farmakolojisi	33
2.4.4. Farmakokinetiği	34
2.4.5. Eliminasyonu	35
2.4.6. Yan Etkileri	35
2.4.7. Kontrendikasyonları	36
2.4.8. Piyasada bulunan müstahzarları	37
2.5. İlaçları Uygulama Yolları	37
2.5.1. Lokal Uygulama Yolları	37
2.5.2. Sistemik Etki İçin Uygulama Yolları	38
2.5.2.1. Oral Uygulama	38
2.5.2.2. Parenteral Uygulama	38
2.5.2.3. Rektal ve Vajinal Uygulama	39
2.5.2.4. Dermal ve Transdermal Uygulama	40
2.5.2.5. İntranazal Uygulama	41
2.5.2.6. Sublingual ve Bukkal Uygulama	41
2.5.2.7. Göz İçine Uygulama	42
2.5.2.8. İnhalasyon Yoluyla Uygulama	42
2.6. İlaçların Formülasyonunda Kullanılan Taşıyıcı Sistemler	43
2.6.1. Kontrollü Salım Yapan Sistemler	43

2.6.1.1. Ozmotik basınçla çalışan ilaç taşıyıcı sistemler	44
2.6.1.2. Lipozomlar	44
2.6.1.3. Mikrokapsüller ve Mikroküreler	45
2.6.1.3.1. Mikroküreler	45
2.6.1.4. Boncuklar	46
2.7. Ön Formülasyonda Kullanılan Polimerler	47
2.7.1. Pektin	48
2.7.1.1 Yapısı ve Özellikleri	50
2.7.1.2. Pektinin Değerli Katyonlarla Tepkimesi ve Jel Oluşumu	52
2.7.1.3. Pektinin kullanım alanları	53
2.7.1.3.1. Pektinin sağlık alanında kullanışı	53
2.7.1.3.1.1 Diş Hekimliğiyle Kullanılışı	53
2.7.1.3.1.2. Eczacılıkta kullanılışı	53
2.7.1.3.2. Pektinin Farklı Endüstri Alanlarında Kullanışı	54
2.7.1.3.2.1. Besin Endüstrisinde Kullanışı	54
2.7.1.3.2.2. Tekstil ve Kağıt Sanayinde Kullanışı	54
2.7.2. Aljinik Asit	54
2.7.2.1. Yapısı ve Özellikleri	55
2.7.2.2. Aljinatların Değerli Katyonlarla Tepkimesi ve Jel Oluşumu	57
2.7.2.3. Aljinik Asit ve Tuzların Uygulama Alanları	60
2.7.2.3.1. Aljinik Asit ve Tuzların Sağlık Alanında Kullanışı	60
2.7.2.3.1.1 Tıp Alanında Kullanılışı	60

2.7.2.3.1.2. Diş Hekimliğimle Kullanılışı	60
2.7.2.3.1.3. Eczacılıkta Kullanılışı	61
2.7.2.3.2. Aljinik Asit ve Tuzların Farklı Endüstri Alanlarında Kullanılışı	61
2.7.2.3.2.1. Besin Endüstrisinde Kullanılışı	61
2.7.2.3.2.2. Tekstil ve Kağıt sanayinde Kullanılışı	62
2.7.2.3.2.3. Tarımda Kullanılışı	62
2.5. Çalışmanın Amacı	62
3. GEREÇ VE YÖNTEM	63
3.1. GEREÇLER	63
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	63
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	63
3.1.3. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler	64
3.1.4. Kullanılan Bilgisayar Programları	64
3.2. Yöntemler	64
3.2.1. Diflunisalin Karakterizasyonu	64
3.2.1.1. UV Spektrumu	64
3.2.1.1.1. Yöntem Validasyonu	65
3.2.1.2. Çözünürlük Testi	66
3.2.2. Ön Formülasyon Çalışmalar	66
3.2.3. Yüklü Pektin/Aljinat Boncuklarının Hazırlanması	66
3.2.4. FT-IR Analizi	68
3.2.5. DSC Analizi	68
3.2.6. Fe-SEM Analizi	69

3.2.7. İnvitro Dezentegrasyon Çalışmaları	69
4.BULGULAR VE TARTIŞMA	70
4.1. Diflunisalin Karakterizasyonu	70
4.1.1. UV Spekturumu	70
4.1.2. Çözünürlük	70
4.2. Boncuklara Ait Ön Formülasyon Çalışmaları	72
4.2.1. FT-IR Analizi	72
4.2.2. DSC Analizi	76
4.2.3. Fe-SEM Analizi	79
4.2.4. İnvitro Dezentegrasyon Çalışmaları	83
4.2.5. Enkapsüle Edilen İlaç Miktarının Saptanması	85
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	91
7. KAYNAKLAR	93
8. ÖZGEÇMİŞ	99

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1. Diflunisal yüklü boncukların hazırlanmasında uygulanacak değişkenler	67
Çizelge 4.2. Diflunisale ait validasyon parametreleri	71
Çizelge 4.3. Diflunisale ait validasyon parametrelerinden tekrarlanabilirliğe (kesinlik) ait veriler	71
Çizelge 4.4. Boncukların dağılma süreleri	84
Çizelge 5.1. İnsan gastrointestinal yolundaki sıvıların pH değerleri	89

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Sindirim sisteminin yapısı	5
Şekil 2.2: Kolonun fizyolojik yapısı	6
Şekil 2.3:Gastrointestinal sistemde biyobozunur ve pH-duyarlı oral ilaç salım sisteminin kullanımı	11
Şekil 2.4: A- Nosisseptif Çıkıcı Yolaklar, B- Antinosiseptif İnici Yolaklar	18
Şekil 2.5: Siklooksijenaz Yolu	22
Şekil 2.6: Diflunisal' in kimyasal yapısı	33
Şekil 2.7: Kontrollü salım yapan (A) Uzatılmış etkili (B) Klasik salım yapan (C) salım sistemleri için etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri arasındaki farklılık	44
Şekil 2.8: Polimerizasyon tepkimesinin şematik gösterimi	49
Şekil 2.9: Pektinin kimyasal yapısı	51
Şekil 2.10: Aljinatın ve monomerlerinin yapısı	55
Şekil 2.11: Sodyum aljinatın yapısı	56
Şekil 2.12: Aljinat ile Ca^{+2} 'nin etkileşim	59
Şekil 4.1: Diflunisalin kalibrasyon doğrusu	70
Şekil 4.2: Diflunisal FTIR spektrumu	71
Şekil 4.3: Pektin FTIR spektrumu	73
Şekil 4.4: Sodyum aljinat FTIR spektrumu	74
Şekil 4.5: Diflunisal yüklü pektin/Na-Alg boncuklarının FTIR spektrumu	75
Şekil 4.6: Boş pektin/Na-Alg boncuklarının FTIR spektrumu	76
Şekil 4.7: Sodyum aljinat'ın DSC grafiği	77
Şekil 4.8: Diflunisal' in DSC grafiği	77
Şekil 4.9: Pektinin DSC grafiği	78
Şekil 4.10: Diflunisal içeren Pektin/Na-Alg boncuklarının DSC grafiği	78
Şekil 4.11: Boş Pektin/Na-Alg boncuklarının DSC grafiği	79
Şekil 4.12: Pektinin (toz halde) taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı	80
Şekil 4.13: Diflunisalin (toz halde) taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı	80
Şekil 4.14: Diflunisal içeren boncukların taramalı elektron (SEM) mikroskobu	

ile çekilmiş fotoğrafı.	81
Şekil 4.15: Diflunisal içeren boncukların taramalı elektron (SEM) mikroskobu	
ile çekilmiş fotoğrafı.	82
Şekil 4.16: Pektin/ Sodyum Aljinat ile hazırlanan boş boncukların SEM	
ile çekilmiş fotoğrafı	82
Şekil 4.17: Pektin/ Sodyum Aljinat ile hazırlanan boş boncukların SEM	
ile çekilmiş fotoğrafı	83

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

ACE inhibitörü: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri

COX: Siklooksijenaz

COX-1: Siklooksijenaz 1

COX-2: Siklooksijenaz 2

COX-3: Siklooksijenaz 3

DSC: Diferansiyel taramalı kalorimetre

FE-SEM: Alan Emisyonlu Taramalı Elektron Mikroskobu

FT-IR: Infrared Spektrofotometrisi

GABA: Gamma-aminobütirik asit

GI: Gastrointestinal

GIS: Gastrointestinal Sistem

GnRH: Gonadotropin Salıverici Hormon

IASP : Uluslararası ağrı araştırmaları derneğine (international association for the study of pain)

KSS: Kontrollü Salım Sistemleri

LO: Lipooksijenaz

LT : lökotrienleri

NSAİİ: Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaç

PAF: Trombosit Aktive Edici Faktör

PG: Prostaglandin

PGG2: Prostaglandin G2

PGH2: Prostaglandin H2

PGE2: Prostaglandin E2

PGF2: Prostaglandin F2

PGI2: Prostaglandin I2

SP: Substans P

SSS: Santral Sinir Sistemi

TDTS: Transdermal Teröpotik Sistem

TXA2: Tromboksan A2

UV: Ultraviole

USP XXII: Amerikan Farmakopesi Yirmi İkinci Baskı

ÖZET

FT-IR VE Termal Analiz Yöntemleri İle Diflunisal İçeren Aljinat-Pektin Mikrokürelerinin Ön Formülsayon Çalışmaları

Bu çalışmada, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç olan diflunisalin immobilizasyonunu sağlayan pektin/sodyum aljinat 'ın mikroküreleri hazırlanıp karakterize edildi. Boncuk formunda hazırlanan mikroküreler sıvıda olgunlaştırma yöntemi ile kalsiyum klorür ile çapraz bağlanarak hazırlandı. Kullanılan polimerler, etkin madde ve mikrokürelerin ön formülasyon çalışmaları kapsamında ilaç-polimer geçimliliğinin belirlenmesi açısından Fourier transform infrared (FTIR) spektroskopisi ile karakterize edildi. DSC analizleri yapıldı. Taramalı elektron mikroskobu ile incelenen mikrokürelerin boncuk formunda küresel tabiatlı yapıda olduğu doğrulandı.

Anahtar Kelimeler: Pektin, Sodyum Aljinat, Diflunisal, Boncuk

ABSTRACT

Preformulation Studies On Diflunisal Containing Sodium Alginate-Pectine Beads Using FT-IR & Thermal Analysis Methods

In this study, pectin / sodium alginate (NaAlg) beads were prepared by using ionotropic gelation method. Effect of various factors on the preparation and properties of beads was investigated. In this Project, an NSAD, diflunisal, was encapsulated into pectin/sodium alginate (NaAlg) microspheres by emulsion crosslinking method. Fourier transform infrared (FTIR) spectroscopy, differential scanning calorimetry (DSC) and scanning electron microscopy (SEM) were used to characterize the grafted copolymers and the microspheres. SEM analysis confirmed the spherical nature of the particles.

Key Words: Pectin, Sodium Alginate, Beads, Diflunisal

1. GİRİŞ

Ağrının kontrolü için yapılan çalışmalar M.Ö. 4000 yılına kadar dayanmaktadır (1). Tarihsel gelişim içinde ağrının giderilmesi için pek çok ilaç ve yöntem, uygulama alanına girmiştir (2). Günümüzde ise, ağrı tedavisinde kullanılan yöntemlerin yanısıra opioidler ve nonopioidler (non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar) olarak sınıflandırılan analjezikler kullanılmaktadır (2).

Non-steroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar antiinflamatuvar, antipiretik ve analjezik etkilerinden dolayı artrit, romatizma, gut, ankilozan spondilit, dismenore gibi çeşitli inflamasyonlu hastalıkların tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlardır (3). 2009 yılında Hollanda'da 3 milyon hasta reçetesinde NSAİ yer almakta iken; yine aynı yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde, sık tüketilen NSAİ'lerden olan ibuprofen ve naproksen reçetesi toplam 40 milyon kutuya ulaşmıştır (4). Türkiye'de ise IMS (International Medical Statistic) verilerine göre 2013 yılında 120 milyon NSAİ reçete edilmiştir (5). Altmışbeş yaş üzerindeki popülasyonda, NSAİ'lerin haftalık kullanım sıklığının %70'lere ulaştığı tahmin edilmektedir (6). Ancak bu ilaçların kronik kullanımdaki gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrekler üzerindeki yan etkileri NSAİ ilaçların kullanılışlarını sınırlandırmaktadır (7,1).

Yarılanma ömrü uzun, analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili bir molekül olan diflunisal, asetillenmemiş nonsteroid antiinflamatuvar bir ilaçtır. Yapısal olarak aspirine benzemekle birlikte vücutta salisilik aside dönüşmediği için farklı bir salisilat olarak kabul edilir (8,9). Avantajlarının yanı sıra sadece midede dağılan tablet formunda bulunan bu molekülün gastrointestinal sistem başta olmak üzere, renal, hematolojik ve kardiyolojik gibi önemli yan etkileri de ortaya çıkabilmektedir (10).

Önformülasyon çalışmaları yeni bir etkin maddenin sentezlenip ilaç şeklinin tasarımı için gerekli fizikokimyasal özelliklerinin karakterize edilmesini kapsamaktadır. Önformülasyon çalışmaları sırasında elde edilen önemli bilgiler hızlı ve başarılı ilaç geliştirilmesine yardımcı olmaktadır. Bugün oral olarak kullanılacak yeni etkin maddelerin büyük çoğunluğu tablet veya kapsül şeklindedir. Dolayısıyla önformülasyon çalışmaları da genellikle katı ilaç şekli hazırlamak için tasarlanmaktadır. İlaç şekillerinin geliştirilmesinden önce ilaç moleküllerinin fiziksel, kimyasal özellikleri ve

toz özelliklerinin bilinmesi gerekmektedir. İlaç molekülü ve toz özelliklerine ait bu bilgiler formülasyon geliştirilmesinde oldukça önemli olmaktadır. Formülasyon geliştirilmesinde bu aşamaya önformülasyon ismi verilmektedir. Önformülasyon, diğer bir tanımla, bir bileşiğin katı ve çözünmüş halindeki özelliklerinin fizikokimyasal karakterizasyonu olarak tanımlanmaktadır (77).

Terapötik amaçla kullanılan etkin maddelerin vücutta maksimum etki göstereceği bölgede salımının sağlanması farmasötik teknoloji alanında dozaj formlarının tasarımındaki önemli noktalardan bir tanesidir. Farmakolojik yanıtın en yüksek olduğu, bölgeye hedeflendirilmiş dozaj şekilleri ile etkin maddenin sistemik absorpsiyonu ve biyolojik etkinliği artırılmakta, yan etkisi ise azaltılmaktadır. Terapötik ajanların vücuda verilişlerinde oral yol en geniş uygulama alanına sahip olan ve en fazla tercih edilen yoldur. Ancak oral yol ile uygulanan dozaj formlarından bir kısmı mide asidine ve/veya mide bağırsak kanalı enzimlerine duyarlı olmaları ya da gastrointestinal yan etkileri nedeniyle her zaman istenen terapötik cevap sağlanamamaktadır. Son yıllarda oral yoldan verilen ve belirli bir bölgeye özgü ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesine yönelik çok sayıda araştırma bulunmaktadır (11).

İlacın veriliş şeklini değiştirmek için geliştirilen sistemlerin başında polimerlerin kullanıldığı kontrollü salım yapan sistemler gelir. İlacın bir polimere bağlandığı kontrollü salım sistemleri ile ilacın salım hızı ve oranı rahatlıkla kontrol edilebilmektedir. Son on yılda polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı çalışmalarda ilaçların, çok uzun süreler (bazı durumlarda bir yıldan fazla) sürekli salınabildiği gösterilmiştir. Değişik polimer sistemler kullanılarak veya polimer-ilac sistemini hazırlama yöntemi değiştirilerek, çok farklı salım hızları elde edilebilmiştir. Polimerlerin ilaç verilmesini kontrol etme aracı olarak kullanıldığı salım sistemlerini içeren teknoloji dalına kontrollü ilaç salım teknolojisi adı verilmiştir [76].

Kolon, uygulanan dozaj şeklinin kalış süresinin uzun olması ve enzim aktivitesinin mide bağırsak sisteminin üst kısımlarına oranla daha az olması nedeniyle etkin maddelerin sistemik absorpsiyonlarının artırılması amacıyla oldukça elverişli bir bölgedir. Kolona hedefleme, oral uygulamayı takiben, kolona dozaj şeklinin ulaşması için gerekli zamanın yaklaşık 8 saat olması nedeniyle geciktirilmiş salım olarak sınıflandırılmaktadır. Tüm bu özellikleri nedeniyle kolona hedeflenen sistemlerin tasarımı giderek artan bir önem kazanmıştır (11).

Son zamanlarda nanopartiküller, mikroküreler, boncuklar gibi kontrollü ilaç salım sistemleri ilaç araştırmalarının odak noktası olmaya başlamıştır (12). İlaç taşıyıcı olarak kullanılan ve biyolojik olarak parçalanabilen polimerik materyaller büyük bir ilgi görmektedir (13). Polimerlerin ilaçlarla fiziksel kombinasyonu şeklinde olan polimerik mikrok relele, boncuk k relele, miseller ve hidrojel tipi metaryallere ilaçlar hapsedilmiştir. Bu matrislerden ilaç salımı serbest ilacın difüzyonu veya matrisin erozyonu ile kontrol edilmektedir (13).

Doğal polimerlerin ve modifiye edilmiş doğal polimerlerin kontrollü salım sistemlerinde kullanılmasının en büyük avantajları; kararlılıkları, molekül büyüklüğünün kontrol edilebilmesi, düşük maliyetleri, biyolojik olarak parçalanma özelliklerinin iyi olması, ilacın yüksek yüklenme kapasitesinde olması, polimerin kendisinin ve parçalanma ürünlerinin toksik etki göstermemesidir (14). Kitosan, guar gum, pektin ve sodyum aljinat gibi doğal polimerler, farmasötik formülasyonlarda ilaç modifiye edici ajan olarak daha sık tercih edilmektedirler (12,14,15).

Pektin, asidik ortamda iyonize olmaması, intestinal ortam pH' da ilaç salımı yapması enterik kaplamaya gerek kalmaksızın kolona ilaç hedeflenmesine olanak vermesi, enzim bazlı sistemlerle karşılaştırılığında başarılı bir seçenektir (9). Aljinatlar ise, jel oluşturan, film oluşturan, su tutan ve stabilize edici ajanlar olarak çeşitli kullanım alanlarına sahiptirler. Aljinat jeller, matriksin içinde inert sulu bir  evre içerirler, makromoleküllerin diffüzyonuna izin veren yüksek jel porositesi gösterirler ve normal fizyolojik koşullarda, sistemin biodegradasyonu gerçekleşir. Bu özelliklerinden dolayı pektin ve aljinatlar proteinlerin, ilaçların, hücrelerin salımı, tutuklanması, doku ve organların onarımı için matriks olarak kullanılırlar (16). Pektinler aljinat ile sinerjik reaksiyona girereler (17).

Tüm bu bilgiler ışığında bu tezde, diflunisal yüklü pektin/ sodyum aljinat boncuklarının  n form lsayon çalışmalarının yapılması, maximum etkinliği sağlayan, yan etkileri minimuma indirilmiş ilaç uygulama yollarının tasarlanıp geliştirilmesi amaçlanmıştır.

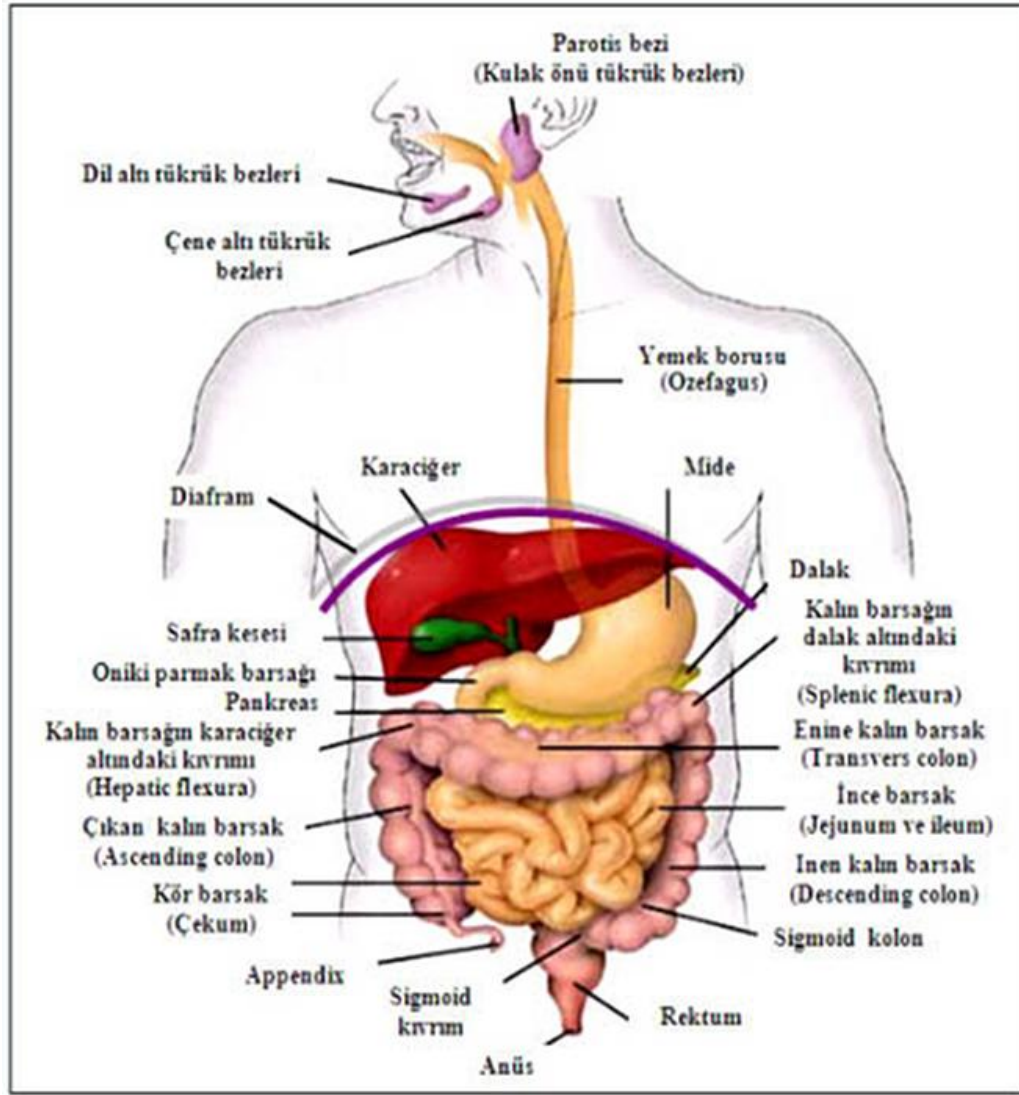
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gastrointestinal Sistem

Oral yolla alınan etkin maddenin salım yeri, salım zamanı, salım hızı gibi parametleri hazırlanan farklı farmasötik yöntemlerle kontrol edilebilir. Oral alınan ilaçların başlıca absorpsiyon yeri ince barsaklardır. İlacın kalış süresinin kısa ve mide mukoza yüzeyinin küçük oluşu nedeniyle mide absorpsiyona genellikle çok daha az elverişlidir. İlaçlar kalın barsak mukozasından da absorbe edilebilirler, ancak buradaki absorpsiyon hızı ve derecesi ince barsağa göre, ilaçların çoğu için çok düşüktür (18)

2.1.1. Gastrointestinal Sistemin Yapısı

Gastrointestinal sistem (GİS) ağızdan anüse kadar glandüler organlarla (tükürük bezleri, pankreas ve karaciğer) birlikte çalışan içi boş bir lümeninden oluşur. Mide, yiyecekleri sindiren ve hormon salgılayan, diafram altında, epigastrik, umbilikal ve sol hipokondriak bölgede yer alan hem ekzokrin hem de endokrin özellik gösteren sindirim sisteminin en geniş bölümüdür. Salgılanan mide özsuyunun miktarı 8–15 ml. kadardır. Şiddetli asid reaksiyonu gösteren bu sıvının pH sı 0.9-1.5 'tir. Su, mukus, tuzlar, hidrolitik asit ve enzimler içerir. Asit sekresyon hızı oksintik mukozada infeksiyon (H.pylori gibi) veya atrofik gastrit olmadıkça çok fazla değişken değildir. Asit, proteinlerin sindirimi ve demir, kalsiyum ve B12 vitamini Emilimini sağlar, aynı zamanda aşırı bakteriyel gelişimi ve enterik infeksiyonları önler. Asit mukozal defans mekanizmalarının üzerine çıktığı zaman ülser gelişir (19).

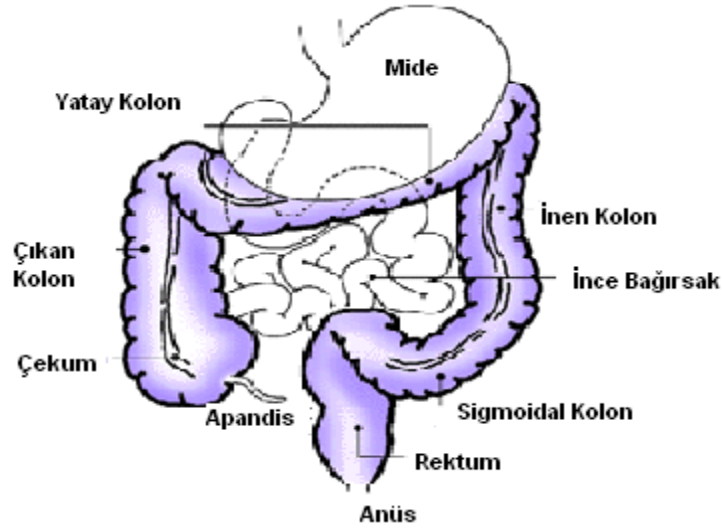


Şekil 2.1: Sindirim sisteminin yapısı

İnce barsak 3m boyunda 4cm çapında olan (20), midenin pylorus kısmından başlayıp, kalın barsaklara kadar uzanan bir organdır. Birbirini takip eden üç bölümden oluşur. Bu bölümler: duodenum, jejunum ve ileumdur. İnce barsağın mideden sonra gelen ilk kısmı duodenumdur. Yaklaşık boyu 25-30 cm kadardır ve "C" harfi şeklinde görülür. Jejunum ince barsağın duodenum'dan sonra gelen kısmıdır. Kesin bir sınır göstermeden ileum ile devam eder. Duodenum, ince barsağın en kısa bölümüdür, 25 cm boyundadır ve hareketsizdir. İleum jejunum'un devamı şeklindedir. Bu iki bölüm arasında kesin bir sınır yoktur. Ancak bazı yapısal farklılıklar ile birbirlerinden

ayrılırlar. Örneğin; jejunum, ileum'a göre daha kalın bir duvar yapısına sahiptir. İleum kapak yapıda bir oluşum ile kalın barsağa açılır.

Kalın barsağın toplam uzunluğu yaklaşık 120-150 cm kadardır. Çekum, kolon ve rektum olmak üzere üç bölümde incelenir. Çekum, kalın barsağın, ince barsak ile birleştiği yerin altında kalan kısmıdır. Barsak duvarında meydana gelmiş kör bir çıkıntı halindedir. Karın boşluğunun sağ alt kısmında yer alır. Yaklaşık 6- 7 cm kadar boyundadır ve kalın barsağın hemen hemen en geniş kısmını oluşturur. Kolon, kalın barsağın çekum'dan sonra gelen bölümüdür. Kendi içinde colon ascendens (yükselen kolon) colon transversum (enine kolon), colon descendens (inen kolon), colon sigmoideum ("S" şeklindeki kolon) olmak üzere dört bölümde ele alınır.



Şekil 2.2: Kolonun fizyolojik yapısı

Bütün bu bölümler sanki bir resim çerçevesi gibi, ince barsak kıvrımlarını dışarıdan kuşatmış durumdadır. Bölümlerin bazıları karın arka duvarına yapışmış halde iken, bir kısmı da periton örtüsü içinde bulunur. Son kısım olan colon sigmoideum, rectum ile devam eder (36). İnce bağırsağın aksine kalın bağırsakta kıvrım ve çıkıntılar olmadığından yüzey alanı küçüktür, ayrıca sindirim amaçlı enzim salgılanması da yoktur. Bakteri üremesi kolonda daha çok çıkan kolonda görülür çünkü burada besin

kaynakları fazladır. Temel besin maddeleri; karbonhidratlar, nişasta, polisakkaritler (selüloz, hemiselüloz, guar, pektin) ve oligosakkaritler (laktoz, sorbitol, ksilol)'dir. Bakteri kaynaklı polisakkaridaz ve glikozidaz enzimleri bu molekülleri yıkıma uğratmaktadır (11). Kalın bağırsağın temel görevleri; selüloz, bağırsak sekresyonunun absorplanmayan kısmı, atılan epitel hücreleri ve bakteriler gibi sindirilemeyen materyali elimine etmek, suyu ve elektrolitleri geri absorblamaktır. Böylece çekum ve çıkan kolonda sıvı yarı katı olan bağırsak içeriği giderek katılaşmakta ve atılana kadar inen kolonda depolanmaktadır (11,21).

Kolona hedeflenen ilaç taşıyıcı sistemlerden etkin madde salımını etkileyen fizyolojik faktörlerin başlıcaları şunlardır (11);

- Mide boşalması
- Gastrointestinal kanal pH'sı
- İnce bağırsaktan geçiş süresi
- Kolondan geçiş süresi
- Kolondan absorpsiyon
- Kolon mikroflorası
- Kolon hastalıkları

2.1.2. Gastrointestinal Sistemde İlaç Salımı

Oral alınan ilaçların başlıca absorpsiyon yeri ince barsaklardır. Bunun iki ana nedeni vardır. Birinci neden ince barsak mukozasının anatomik özelliğidir. Ağızdan alınan ilaç veya besinin ince bağırsağın sonuna erişmesi için ortalama 5 saat geçer. Bunun ortalama 1/2 - 1 saati midede, kalan kısmı ince barsakta geçer. İlacın kalış süresinin kısa ve mide mukoza yüzeyinin küçük oluşu nedeniyle mide, absorpsiyona genellikle çok daha az elverişlidir (11).

Sindirim sistemi ilaç uygulaması açısından çok kullanılır, ancak bu yolun aşılması gereken önemli zorlukları vardır. Safra kesesinden ince bağırsağa salgılanan ve yağların emülsifiye olmasını sağlayan yüzey etkin özellikteki safra tuzları, sindirime yardımcı enzimlerin etkileri ve değişik pH değerine sahip bölgeler, etkin maddenin

parçalanmasına ve biyoyararlanımının azalmasına sebep olabilecek başlıca faktörlerdir (21). Mide suyunda pepsin veya asit etkisi altında parçalanan ya da mide mukozasını tahriş eden ilaçlar mide ortamında ayrıışmayan fakat barsakta çözünüp ortadan kalkan formülasyonlarla hazırlanırlar. Bunlar barsak pH'nın 5'ten yukarı olduğu bölgede parçalanarak içerdikleri etkin maddeyi salıverirler. Bu tür farmasötik şekillere enterik kaplı farmasötik şekiller adı verilir (18). Oral olarak alınan ilaçlar ince barsağın yukarı kısımlarında tam olarak absorbe edilmemişlerse, barsakta kalan kısımları aşağı doğru ileledikçe, barsak mikroflorası tarafından salgılanan enzimlerin etkisine artan bir oranda maruz kalır. Barsak mikroflorası, barsağın yukarı kısımlarında absorbe edilmeyen bazı ilaçları metabolize ederek onları ileum ve kolonda absorbe edilebilir hale getirip, absorpsiyona yardım edebilir (18)

2.1.3. Kolona İlaç Salımında Kullanılan Yöntemler

Farmasötik alanda yapılan çalışmaların başlıca amacı klasik ilaç şekillerinin dezavantajlarının giderilmesi ve hastaya daha az etkin madde verilmesi ile ilaç alım sıklığının azaltılması ve böylece daha uzun aralıklarla ilaç salımı sağlayan tedavi yöntemlerinin gerçekleştirilmesidir (76). Mide ülserleri yüksek morbidite ve mortalite oranları ile küresel bir sağlık sorunudur (22). Yapılan çalışmalarla ile gösterilmiştir ki zamanla ilaç hedefleme yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte gastrointestinal yan etkilerde de düşüş izlenmiştir (23). Bazı ilaçlar için nötr pH, düşük enzim aktivitesi, uzun transit zamanı, sistemik yan etkilerin engellenebilmesi, düşük dozların uygulanabilmesi, belirli bir alana hedefleneme yapılabilmesi (24,25), bazı enflamatuvar tabanlı bağırsak hastalıklarında lokal ilaç hedeflemesine olanak sağlaması, etki bölgesinde yüksak ilaç konsantrasyonun sağlanması (26), hidrolitik enzim aktivitesinin ince bağırsaklara oranla kolonda daha az olması peptit, protein tarzındaki ilaçların absorpsiyonları için daha iyi bir bölge olması, gastrointestinal sistemde ciddi yan etkileri olan etkin maddelerin uygulanabilmesi, geciktirilmiş salım yapan formülasyonların geliştirilmesi, absorpsiyon bölgesi kolon olan etkin maddelerin vücuda verilebilmesi (11), kolonun absorpsiyon artırıcı maddelere çok daha fazla afinite

göstermesi, ilaçların geçiş süreleri kolonda daha uzun ve enzim aktivitesinin çeşit ve miktarının az olması nedeniyle (11) tercih edilen bir yer ve yöntemdir.

Kolona ilaç hedeflemek için pH duyarlı jeller, ön ilaç veya zamana bağılı terapötik sistemler kullanılabilir (26). Mide boşalması, gastrointestinal kanal pH'sı, ince bağırsaktan geçiş süresi, kolondan geçiş süresi, kolondan absorpsiyon, kolon mikroflorası, kolon hastalıkları kolona hedeflenen ilaç taşıyıcı sistemlerden etkin madde salımını etkileyen fizyolojik faktörlerin başlıcalarıdır (11,27). İnce bağırsağın üst kısımlarında mikroflora midedekine benzemekte, alt kısımlara inildikçe gram negatif bakteri oranı artmaktadır. Bakteriye floradaki bu artış, ortam pH'sının nötralleşmesinin ve hareketliliğinin azalmasının bir sonucudur. Kolondaki bakteriye popülasyonun çoğunluğu anaerob bakterilerden oluşmaktadır (28). Bakteri üremesi kolonda daha çok, çıkan kolonda görülür çünkü burada besin kaynakları fazladır. Temel besin maddeleri; karbonhidratlar, nişasta, polisakkaritler (selüloz, hemiselüloz, guar, pektin) ve oligosakkaritler (laktoz, sorbitol, ksilol)'dir. Bakteri kaynaklı polisakkaridaz ve glikozidaz enzimleri bu molekülleri yıkıma uğratmaktadır (11,29,30).

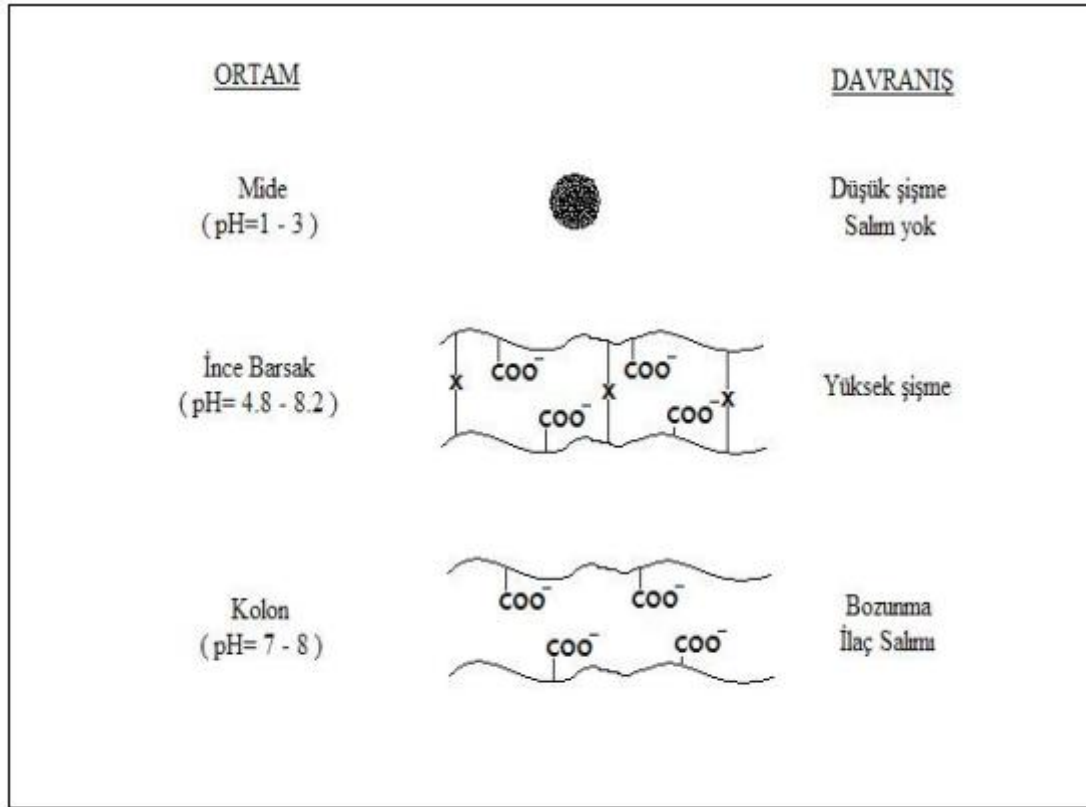
Sindirim sisteminin fizyolojik ve mikrobiyolojik yapısı göz önüne alındığında oral yol ile alınan bir dozaj şeklinin zarar görmeden kolona ulaşması ve içeriğindeki etkin maddeyi orada açığa çıkarmasının sağlanması pek çok zorluğu içermektedir. Bu amaçla bir çok farmasötik yaklaşım geliştirilmiştir.

2.1.4. pH-Duyarlı Sistemlerin Gastrointestinal Sistemdeki İlaç Salım Uygulamaları

Gastrointestinal kanalın pH'sı midede asidiktir ve ince bağırsaklar ile kolonda ise pH değeri artmaktadır. Gastrointestinal kanalın farklı segmentlerindeki pH çeşitliliği kolona özgü ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Etkin madde çekirdeğinin pH'ya duyarlı polimerlerle kaplanması, bu amaçla kullanılan en başarılı yöntemdir. Bu polimerler asidik ortam içinde çözünmezken, pH 6 ve üzerindeki pH'da çözünür özelliktedir. Bu tarz enterik kaplama ile etkin maddelerin mide ve üst-bağırsak kanalında bozunmadan korunarak geçişi sağlanabilmektedir (11,28,31). Etkin maddelerin pH'ya duyarlı polimerler ile enterik kaplama yapıldığı bu sistemler kolona

hedefleme teknolojisinde basitliği, pratikliği ve maliyetin düşük olması nedeniyle diğer sistemlerden ayrılmaktadır. Ancak, bu sistemler bölgeye özgünlük açısından pek çok sınırlamaya sahiptir. Çünkü bu sistemlerin prensibi gastrointestinal kanaldaki pH farkına dayanmaktadır ama gastrointestinal kanal pH'sı iç ve dış pek çok faktörden (örn: diyet, hastalıklar, yaş, cinsiyet, açlık tokluk durumu, ortamdaki kısa zincirli yağ asitlerinin, safra asitlerinin, karbondioksit ve fermentasyon ürünlerinin bulunması gibi) etkilenmektedir. Bu gibi faktörler nedeniyle değışkenlik gösteren gastrointestinal kolon pH'sı bu tarz sistemlerin güvenilirliğini zedelemektedir (11). Ancak formülasyonlarının basitliği nedeniyle bu yaklaşıma göre hazırlanmış ticari preparatlar mevcuttur. Ülseratif kolit tedavisinde kullanılan 5-ASA'nın Eudragit S ile kaplanmış Asacol® (pH > 7) ve Eudragit L ile kaplanmış Salofalk® (pH > 6) gibi ticari preparatları bulunmaktadır (28,72).

Bu tarz bir formülasyonun geliştirilmesindeki en önemli basamak uygun biyoçözünür polimerin seçimidir. Bu polisakkaridler genellikle suda çözünürler fakat hidrofobik özellik geliştirme yoluyla veya çapraz bağlanma ile suda çözünmeyen forma dönüşmek zorundadırlar (28). Polimerdeki hidrofilik ve hidrofobik grupların oranları ve serbest karboksil grup miktarı önemli parametrelerdir. Örneğin kullanılan polimerden yüksek metoksi pektinin, in vitro yapılan çalışmalarda, çekirdeği enzim ataklarından koruduğu gösterilmiştir (28).



Şekil 2.3: Gastrointestinal sistemde biyobozunur ve pH-duyarlı oral ilaç salım sisteminin kullanımı

2.2. Ağrı

2.2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı genellikle doku zedelenmesine bağlı yani nosiseptif nitelikte bir duygudur (18). Uluslararası ağrı araştırmaları derneğine (International Association For The Study Of Pain = IASP) göre; vücudun herhangi bir yerinden başlayan, organik bir nedene bağlı olan ya da olmayan, kişinin geçmişteki deneyimleriyle ilgili, sensoryal,

emosyonel, hoş olmayan duygu olarak tarif edilmiştir. IASP Taksonomi Alt Komitesi; ağrıyı beş eksenli taksonomi şeklinde, eksen bazında tanımlamıştır. Bu tanımlamaya göre; birinci eksen ağrının yer aldığı vücut bölgesi ile ilgilidir, ikinci eksen ağrının etkilediği sistemleri, üçüncü eksen oluşum süresini ele alır, dördüncü eksen, hastanın ifadesine göre ağrının şiddeti ve başladığından bu yana geçen süreyi, beşinci eksen ise ağrının etyolojisini belirtir (32)

2.2.2. Ağrının Sınıflandırılması

2.2.2.1. Mekanizmalarına Göre

Ağrı çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir:

a. Nositseptif Ağrı:

Bedenin bir bölgesinde bir doku hasarı olduğu zaman bunun özelleşmiş sinir uçları (nositseptör) ile SSS'ne götürülmesi, algılanması ve buna karşı fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik önlemlerin harekete geçirilmesine nosisepsiyon denir. Ağrı, nosisepsiyon içinde bir algılama olup kişiye ve koşullara göre değişen bir duygulanım şeklidir (32). Nositsepsiyon, doku hasarı ile ağrının algılanması arasında oluşan karmaşık elektrokimyasal olaylar serisinin bütünüdür (32). Tüm nositseptör aracılı uyarılar ağrı oluşturur, ancak tüm ağrılar nosisepsiyondan kaynaklanmaz. Ağrı ileten lifler ile omuriliğe oradan da talamusa iletilen ve serebral korteks tarafından ağrı olarak algılanan uyarılar, nositseptörlerce algılanır. Nositseptif ağrı; somatik ve visseral olarak ikiye ayrılır. Somatik ağrı somatik afferent liflerle, visseral ağrı ise sempatik lifler ile taşınır (32).

b. Nöropatik Ağrı:

Nonnosiseptif ağrı için en yaygın kabul gören terimdir. Periferik sinirlerde travma veya bir hastalık sonucu nosiseptörlerin doğrudan etki altında kalmasıyla ortaya çıkan bir ağrıdır. Nosiseptif ağrıdan en belirgin farkı, sürekli bir nosiseptif uyarının bulunmamasıdır (20). IASP nöropatik ağrıyı, santral sinir sisteminde fonksiyon bozukluğu veya primer lezyonun başlattığı veya neden olduğu ağrı olarak tanımlanmıştır. Spinal kord yaralanması, multipl sklerozis, epilepsi ve inme gibi yapısal değişikliklere bağlı ağrılar örnek olarak verilebilir. Nöropatik ve nörojenik ağrı karıştırılmamalıdır. Nörojenik ağrı , herhangi bir nöropati oluşturma şartı aranmaksızın periferik sinir yaralanması ile ortaya çıkan ağrıdır. Nöropatik ağrı metabolik hastalıklar sonucu ortaya çıkan ağrıyı da tanımlamak için kullanılabilir (32).

2.2.2.2. Başlama Süresine Göre

a. Akut ağrı:

Daima nosiseptif nitelikte olup, vücuda zarar veren bir olayın varlığını gösterir. Neden olan lezyon ile ağrı arasında yer, şiddet ve zaman bakımından yakın ilişki vardır. Nedenleri arasında, travma, enfeksiyon, doku hipoksisi ve enflamasyon sayılabilir. Postoperatif akut ağrı en iyi örnektir. Akut ağrı, üzerinden 3-6 ay süre geçtiğinde kronik ağrı özellikleri gösterir (32).

b. Kronik ağrı:

Çoğu kez nosiseptif nitelikte olup uyarıcı işlevi geçtikten sonra, kişinin hayat kalitesini değiştiren, kişileri anormal davranışlara yönelten, psikolojik etkenlerin rol oynadığı kompleks bir tablodur. Akut ağrıdaki kadar otonomik cevaplar yoktur. Sempatik tonus artışı, nöroendokrin fonksiyonda artış belirgindir (32).

2.2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre

a. Somatik ağrı:

Somatik sinirlerden kaynaklanan, ani başlayan, keskin, iyi lokalize edilen ağrıdır (32).

b. Viseral ağrı:

Organlardan kaynaklanan ağrıdır. Visseral ağrı mekanizmalarının somatik ağrıya göre farklılıkları vardır. Her organdan kaynaklanmaz (karaciğer böbrek gibi solid organlar, akciğer parankimi ağrıya hassas değildir). Her zaman doku harabiyeti ile ilişkili değildir (örn. barsakların kesilmesi ağrıya yol açmaz). Başka bölgelere yayılır. Motor ve otonom reflekslerle birlikte görülür (bulantı kusma gibi). Bazı organların ağrıya hassas olmaması bu organların periferik reseptörlerinin özelliğine bağlıdır. Visseral ağrının geniş bir bölgeye yayılması ise visseral afferent nosiseptif yolların MSS’de dağılımına bağlıdır. Genellikle sindirim kanalı, safra yolları ve üreter gibi içi boş organların aşırı gerilmeleri veya düz kasların aşırı kasılması sonucu ağrı duyulur. Karaciğer böbrek ve dalak gibi organları saran kapsüllerin zorlanması ile ağrı ortaya çıkabilir. Organlardan kaynaklanan ağrı MSS’ne sempatik sistem içinde iletilir. İç organların parankimasyonu ve beyinde ağrı reseptörleri bulunmaz. Arter duvarları, periton, plevra, dura mater ve diğer bağ dokusu bulunan yerlerde ağrı reseptörleri bulunur. Organlardan gelen otonom aferentlerin arka boynuzda somatik ağrı yoluna taşınması ile buradaki somatik sinirin inerve ettiği cilt alanında ağrı (yansıyan ağrı) duyulur.

c. Sempatik ağrı:

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile ortaya çıkan damarsal kökenli ağrılar, CRPS (kompleks rejyonal ağrı sendromu) ve kozaljiler örnektir (32).

d. Periferik ağrı:

Kaslar, tendonlar veya bizzat periferik sinirlerin kendinden köken alabilir. Bir başka sınıflandırma da normal fonksiyon gösteren sinirler ile patoloji sonrası fonksiyonları değişen sinirler arasındaki farka göre yapılabilir (32).

2.2.3. Ağrı Yolakları

Ağrılı uyarıları taşıyan periferik liflerin hücre cismi, yani ağrı yolunun birinci nöronu arka kök ganglionlarında yer alır. Buradan kalkan lifler spinal korda girer ve substantia gelatinosa'da arka boynuz hücreleri ile sinaps yapar. Yani ağrı iletiminde ikinci durak spinal korddur. Substantia gelatinosa'da enkefalinerjik ara nöronlar bulunmaktadır. Ağrı yolunun üçüncü nöronu talamustadır. Talamusdan çıkan uzantılar da kortekse giderek postsentral girusda sonlanır. Medulla spinalis düzeyinde primer aferentleri baskılayıp kontrol altında tutan sistem; inen kontrol sistemleridir. Periakvaduktal gri cevher nöronları, formasyon retikularis ve lokus seruleus gibi supraspinal inen kontrol mekanizmaları, endojen peptitler serotonin, noradrenalin, GABA gibi bir çok nörotransmitter içerir (32).

Nosiseptör aktivasyonu ile oluşan ağrı uyarıları nosiseptörler vasıtasıyla merkezi sinir sistemine (MSS) taşınır. Nosiseptörler ağrılı uyarılara hassas tüm deri, deri altı dokularında bulunan çıplak ve serbest sinir uçlarıdır (33). Nosiseptörler, miyelinsiz C lifleriyle miyelinli A delta liflerinin distal uçlarındadır; küçük kan damarları ve mast hücreleri kenarında sonlanmaktadır (33). A delta lifleri 30 m/sn hızla keskin, iğneleyici, iyi lokalize edilebilen, C lifleri 2 m/sn hızla yanıcı ve inatçı karakterde ağrı oluşturur. Periferik çıplak sinir uçlarının uyarılması nörotransmitter salınımına yol açar. Substans P (SP) ve taşıkininlerin lokal salınımı vazodilatasyon ve plazma ekstrasvazasyonuna yeter miktarda ise ödem meydana gelmesine sebep olur (33). P maddesi mast hücrelerinden histamin salgılatır (33). Vazodilatasyonu takiben histamin ve bradikinin, kan hücrelerinden lokal olarak salınır ve ikisi de nosiseptörleri daha hassas hale getirir. Doku yaralanması ve SP mast hücrelerini aktive eder. SP sinir terminallerinden salınır.

Nosiseptörlerde hassasiyet meydana getirir. Histamin, trombosit ve mast hücresinden salınır. Sinir uçlarında aktivasyon meydana getirir. Prostaglandinler, araşidonik asitten ya da zedelenmiş hücreden meydana gelir. Lökotrienler, araşidonik asitten veya zedelenmiş hücrelerden meydana gelir ve nosiseptörlerde hassasiyet meydana getirir. Bradikininler, mekanik uyarı ile hücre zarı permeabilitesini bozar ve hücre yıkımı sonrası hücre dışına öncül maddeler çıkartır. Serotonin trombositlerden salınır. Direkt olarak nosiseptörleri aktive eder. Hücre zarına etki ederek prostoglandinlerin salınmasına yol açar. Direkt doku travması sonucu salınan serotonin ve bradikinin hücre membranında bulunan fosfolipitleri etkileyerek prostoglandinlerin ve lökotrienlerin serbest hale geçmesini sağlar. Prostaglandinler hem nosiseptiflerin duyarlılığını artırırılar hem de lokal dolaşımda vazodilatasyon yaparlar. Vazodilatasyon oluşması ise algojenik maddelerin birikimine yol açar (33).

2.2.3.1. Nosiseptif Çıkıcı Yolaklar

Dorsal boynuza I. duyu siniri ile gelen nosiseptif bilgi, burada II. duyu sinirine geçip, projeksiyon nöronları ile yukarıya iletilirler. Çıkıcı yollar (yolaklar):

a. Spinotalamik yolak

Ağrının yer, şiddet ve zaman gibi diskriminatif (ayırma) boyutları ile algılanmasını sağlar (73).

b. Spinoretiküler yolak

Bu sistem korteksi ve subkortikal yapıları (limbik sistem ve diensefalon) genel bir uyanıklık içinde tutar ve zararlı uyarana karşı genel bir alârm hali yaratır (73).

c. Spinomezensefalik yolak

Bu yolun peri akuaduktal bölgeye bağlantı yapması nosisepsiyon bakımından çok önemli görülmektedir. Çünkü burada analjezik etki sağlayan enkefalinergic nöronlar vardır. Periakuaduktal gri cevher, antinosiseptif mekanizmaların tetiklendiği en önemli bölgelerden biri gibi görünmektedir. Dördüncü yolaktan başlayarak sonrakiler ağırlı sinyalleri götürebilme yeteneğine sahiptirler. Ancak birincil derecede önem taşımazlar, gereksinimlere göre devreye girerler. Buna örnek olarak; Ağrı cerrahisinde anterolateral traktusun kesilmesine rağmen bir süre sonra ağrıların yeniden algılanmasıdır (73).

d. Dorsal postspinal kolon sistemi

e. Spinoservikal yolak

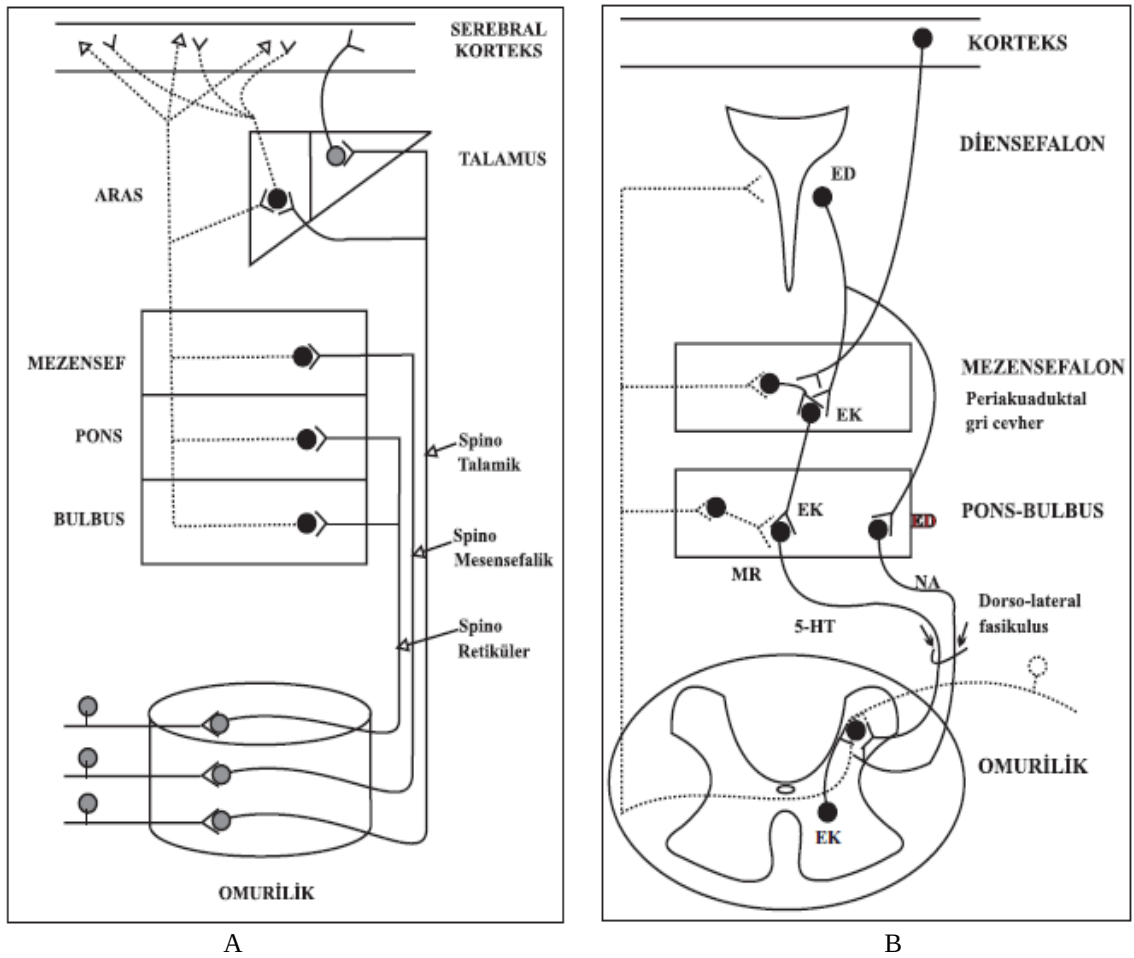
f. Propriospinal multisinaptik çıkıcı sistem

Spinotalamik yolağın lateral kısmı „neospinotalamik sistem“, medial kısım ile Spinoretiküler ve spinomezensefalik yolak ise „paleospinotalamik sistem“ olarak adlandırılır. Neospinotalamik sistem, ağrının duyusal (diskriminatif yönünü, paleospinotalamik sistem ise motivasyon (afektif) yönünü oluşturmaktadır (73).

2.2.3.2. Antinosiseptif İnici Yolaklar

Özellikle endojen opioid peptidlerin keşfi ile ağırlı uyarılara karşı spinal ve supraspinal düzeyde enkefalinergic ve monoaminergic bir inhibisyon varlığı gösterilmiştir. Bunlar üç gruba ayrılırlar: Mezensefalik periaquaduktal gri cevherde yer alan enkefalinergic nöronlardır. Bunlar serebral korteks ve hipotalamus ile bağlantı içindedirler. Retiküler formasyonun bazı çekirdeklerinden başlayıp, medulla spinalis arka boynuzunda sonlanan noradrenergik nitelikteki lifler. Antinosiseptif spinal segmental mekanizmada özellikle spinal enkefalinergic nöronlar rol oynar. Ağrı

impulsları öncelikle substans P ve glutamat tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Spinotalamik yol nöronlarındaki aktivite inen yollar tarafından modüle edilir. Beynin bazı bölgelerinin uyarılması spinotalamik hücrelerin zararlı uyarılara yanıtını inhibe eder. İnen yolların rafe nükleus, periaquoduktal ve beyin sapı retiküler formasyon, periventriküler gri madde, VPL talamik nükleus ve parietal korteksten köken aldığı bilinmektedir (32).



2.2.4. Ağrının Algılanma Aşamaları

Periferde bulunan ağrıya hassas nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasar görmüş dokudan salınan mediyatörler tarafından, medulla spinalise afferent transmisyon ve dorsal boynuz üzerinden yüksek merkezlere ileti aşamaları ile gerçekleşir (32). Ağrı 4 aşamada algılanır:

Transdüksiyon: Sinirlerin sensoriyal uçlarında uyarının, elektriksel aktiviteye dönüştürüldüğü aşamadır.

Transmisyon: Nosiseptörler ile algılanan uyarıların, duyuşal sinirler ile üst merkeze iletilmesidir.

Modulasyon: Ağrılı uyaran medulla spinaliste değişime uğramakta ve bu değişim üst merkezlere iletilmektedir.

Persepsiyon: Çıkan yollar ile üst merkeze ağrının iletilmesi ve algılanmasıdır.

2.3. Analjezikler

2.3.1. Opioid Analaljezikler

Bu gruptaki ilaçlara narkotik analjezikler de denir. Opioid ilaçlar güçlü analjezik etki ile birlikte santral sinir sistemi üzerinde oldukça yaygın depresif etki yaparlar; mutad olarak hepsinde az veya çok, keyif verici, madde olarak kötüye kullanılma ve ilaç bağımlılığı yapma potansiyeli vardır. Yaygın depresif etkileri nedeniyle verilen dozun büyüklüğüne göre artan şiddette narkoz hali meydana getirirler. Narkoz; SSS nin ilacın dozunun artmasına bağlı olarak gelişen, uyuşukluk ve sedasyon halinden koma haline kadar değişen bir şiddette genel depresyonu ifade eder (18).

Opioidler olağan dozlarında verildiklerinde uyuşukluk ve sedasyon hali ve bazen stupor (kendinden geçme hali) meydana getirirler. Opioidlerin NSAİİ'lerden farklı olarak antipiretik ve antienflamatuvar etkileri yoktur. Analjezik tesirleri terapötik dozlarda tamamiyle santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucudur ve bazı

deneysel durumlar dışında periferik etkiye bağılı değildir. Morfin ve kodein gibi doğal alkaloidlerle onların yarı sentetik türevlerine opiyatlar denilir (18).

2.3.2. Non-Steroidal Antiinflatuvar Analjezikler

Günümüzde ağrı kesici ilaçlar arasında opioid ilaçlar, güçlü etkinliklerine karşın, istenmeyen etkilerinin fazlalığı ve etkilerine tolerans gelişmesi nedeniyle etkin bir şekilde kullanılmamaktadırlar. Bu nedenlerden dolayı, non-steroid antiinflatuvar ilaçlar, özellikle şiddetli olmayan ağrılarda çok daha fazla tercih edilmektedirler (34). Çoğu organik asit yapısında olan ve yapısal olarak genellikle heterojen olmalarına rağmen benzer terapotik etki ve yan etki gösteren bir ilaç grubudur. Analjezik, antipiretik ve anti-inflatuvar etki gösterirler. Aspirin bu grup ilaçların prototipidir (35,36).

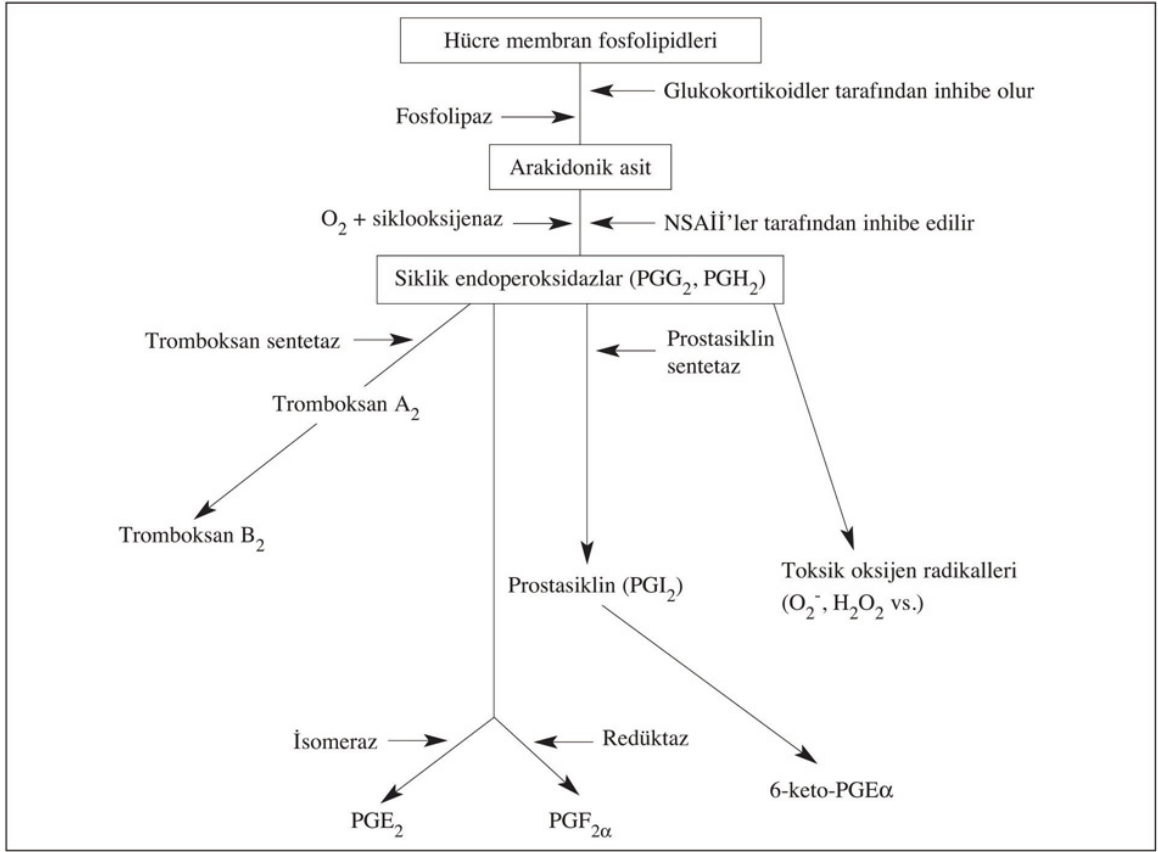
NSAİ'ların tarihçesine bakıldığında; ilk kez 1820'de kolşisin, 1860'da salisilik asid tanımlanmış ve 1897'de ilk Aspirin tablet, Felix Hoffman tarafından sentezlenmiştir (37). 1900 yılların başında aspirinin analjezik, antiinflatuvar ve antipiretik etkisi anlaşıldıktan sonra benzer birçok molekül (parasetamol, naproksen, indometazin v.b.) üzerinde çalışılmıştır. Glukokortikosteroidler gibi antiinflamasyonda kullanılan diğer ilaçlardan farklı oldukları ve terapötik etkilerindeki benzerlikten dolayı bu ilaçlar aspirin benzeri ilaçlar grubu altında sınıflandırılmışlardır (37). Non-steroid antiinflatuvar ilaç isminin 1949 yılında ilk kullanılışı, fenilbutazon'un sentezlenmesi ile eş zamanlıdır. 1971'de John R. Vane etki mekanizmaları konusunda yaptığı çalışmalar sonucunda ilk defa siklooksijenaz (COX) enzimini tanımlamış ve bu buluşla Nobel ödülü almıştır (38). 1976'da ise ilk defa prostoglandin endoperoksit sentetaz (siklooksijenaz) enzimi elde edilmiştir. Bu konu ile ilgili son gelişme 1990'ların başında COX' un tek bir molekül olmadığı, birden fazla izomerlerinin ve bunların da farklı işlevlerinin olduğunun gösterilmesi olmuştur (36). NSAİ ilaçlarda hedef COX enzimleridir. Bu inhibitörler COX enziminin aktif bölgesiyle etkileşmek için araşidonik asit ile yarışır (7).

Semptomatik iyileşme sağlayan bu ilaçlar halen dünyada en çok reçete edilen ilaçların başında gelmektedir. Toplumda NSAİİ kullanım prevalansının yaklaşık %5 olduğu düşünülmektedir (39). Platelet inhibisyonuna bağlı kanama, hepatik hasar, kan basıncı ve renal fonksiyonlarda değişikliklerin yanı sıra, gastrointestinal hasar ve kardiyovasküler istenmeyen etkiler en önemli yan etkileri oluşturmaktadır (40). Sıklığı ve şiddeti nedeniyle gastrointestinal yan etkiler endişe vericidir (40). Bu nedenle selektif COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesi için ya da mevcut moleküllerin hedefleme şekillerinin ve yerlerinin değiştirilmesi ile çözüm aranmaktadır (35,36)

2.3.2.1. Non- Steroidal Antiinflatuvar Analjeziklerin Etkileri ve Etki Mekanizmaları

2.3.2.1.1. Analjezik Etkiler

Araşidonik asit, hücre membranı fosfolipidlerinin hidrolizi sonucunda serbest hale geçen polidoymamış yağ asitidir. Çeşitli faktörlerin etkisiyle aktive olan fosfolipaz A₂ membran fosfolipitlerini hidroliz ederek araşidonik asitin salınımını sağlar. Araşidonik asit siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri ile sırasıyla prostanoitleri ve lökotrienleri (LT) meydana getirir. Araşidonik asitten prostanoitlerin oluşma reaksiyonu iki basamakta gerçekleşir. Birinci basamakta prostaglandin endoperoksit H sentaz enzimi aracılığıyla araşidonik asitten prostaglandin (PG) endoperoksit PGG₂ oluşur. Daha sonra PGG₂, peroksidaz etkisiyle PGH₂'ye dönüşür. İkinci basamakta ise kararsız olan PGH₂ spesifik dokularda spesifik enzimlerle prostanoitlere dönüşürken, trombositlerde tromboksan sentaz enzimi tarafından tromboksanlara (TXA₂, TXB₂) dönüşür (7).



Şekil 2.5: Siklooksijenaz Yolu

Prostanoitler otokrin ve parakrin fonksiyonlarına sahip olmalarından dolayı lokal hormonlar gibi düşünülürler. Hücrede ilk olarak bir prostanoit biçimlenir, hücreden çıkar ve G-proteini reseptör kompleksiyle etkileşerek ya ana hücrede ya da yakınındaki komşu hücrelerde ikinci mesajcı düzeyini düzenler (7). Prostanoitlerin dokularda dağılımı hücrel enzimatik maddelere bağlı olmasına rağmen fizyolojik ve patolojik yanıtları çok geniş bir aralığı etkiler. Araşidonik asitten Tromboksan A₂ (TXA₂) oluşumu esas olarak COX-1 enzimi tarafından katalize edilir. TXA₂ direkt etkisiyle trombositleri aktive ederek onların agregasyonuna ve adezyonuna neden olur. TXA₂ PGI₂'nin aksine vazokonstriktör etkiye sahiptir. TXA₂ bronşlarda bronkokonstriktör etki gösterirken, PGI₂ ve PGE₂ bronkodilatör etkilidir. PGE₂, PGF₂ ve özellikle PGI₂ GİS'de bikarbonat sekresyonunu ve kan akımını düzenler. Bunlar asit sekresyonunu azaltarak gastrik mukozanın korunmasını sağlar. TXA₂ damar permeabilitesini artırarak ödeme

neden olur. PGE_2 ve PGI_2 ise böbreklerde TXA_2 'dan farklı olarak renal kan akımını ve idrar atılımını (diürez) artırır (7).

Prostanoidler aynı zamanda doku hasarında ve inflamasyonda vücudun cevap vermesine aracılık ederler. PGE_2 ve PGI_2 histamin veya bradikinin gibi otokoidler ile sinerji oluşturarak kuvvetli vazodilatör etki gösterir. İnflamasyonlu bölgelerde sinerjistik etkileriyle kılcal damarlardaki kan akışını artırarak inflamasyona katkıda bulunup, damar permeabilitesini artırır. Aynı zamanda duyuşal liflerdeki periferik uçları duyarlılaştırarak hiperaljezi oluştururlar. PGE_2 nöronları da etkiler ve sistemik yanıtlarıyla ateş, yorgunluk ve ağrıda aşırı duyarlılığa neden olur. Klasik NSAİ ilaçlar COX-1 inhibisyonu ile mide ve böbreklerdeki fizyolojik PG'lerin biyosentezini inhibe ederek GI iritasyona sebep olurken, COX-2 inhibisyonu yoluyla da hasarlı dokuda proinflatuvar PG'lerin üretimini düşürüp antiinflatuvar etki yaparlar (7).

Ağrı yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini ve periferik aferent sinir uçlarının ağrı uyarılarına karşı duyarlılığını arttırdığı bilinmektedir. NSAİ'lerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokulardan araşidonik asitten prostaglandinlerin ve bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz enzimlerini inhibe etmeleridir (18).

2.3.2.1.2. Antipiretik Etkileri

Vücut sıcaklığının immünolojik sataşmaya bağı olarak yükselmesi olarak kısaca tanımlanan ateş (pirezis) infeksiyon hastalıklarının kardinal bir belirtisidir. Ancak ateşe neden olan immünolojik faktörler sadece infeksiyon etkenlerinden salıverilenler değildir. İnfeksiyöz olmayan iltihap olayları, kanser, graft reaksiyonu ve benzeri durumlar da ateşe yol açarlar. Antipiretik ilaçlar ateş şeklindeki hipertermide yükselmiş olan vücut sıcaklığın düşürürler ve normale döndürürler. Normal vücut sıcaklığını düşürmezler. Vücut sıcaklığın düzenlenmesi hipotalamusta bulunan termoregülatör merkez tarafından yapılır. Etken ne olursa olsun ateşin gelişmesi ve özellikleri aynıdır (18).

Mikroorganizmalar tarafından salgılanan sitokinler büyük moleköl ağırlıklı proteinlerdir, kan beyin engelini geçemezler. Ancak bazı kısıtlı beyin bölgelerinde kan beyin engeli bulunmaz. Bu bölgedeki ve onun çevresindeki nöronlar kanda dolaşan sitokinlerin etkisine açıktır. Sitokinler bu bölgede nöronları uyararak prostaglandin salıverilmelerini arttırırlar. Prostaglandinler parakirin iletişimle ve ara nöronlar üzerinden, aynı bölgede bulunan termoregölätör merkezi, hipotalamik otonomik merkezleri ve vazopresin salgılayan nöronları etkiler. Antipiretik etki ise prostaglandin sentezinin inhibe edilmesi ve ısı kaybının arttırılması (ciltte vazodilatasyon, terleme) ile olur (18).

2.3.2.1.3. Antiinflatuvar Etkileri

İnflamasyona neden olan uyarılar, araşidonik asitten COX enzimi yoluyla prostasiklin ve PG sentezini artırır ve bu sırada siklik endoperoksitler (PGG_2 ve PGH_2), tromboksan A_2 ve trombosit aktivite edici faktör (PAF) oluşumu da artar. Bu maddeler veya bunlardan oluşun stabil metabolitler inflamasyan bölgesinde gösterilmiştir. Benzer şekilde iltihaplı dokuda lipooksijenaz (LO) yolu ürünleri olan lökotrienlerin miktarlarının arttığı da yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Eikozanoidlerin kaynağını teşkil eden araşidonik asit, hücre membranındaki fosfolipidlerden fosfolipaz A_2 enzimi aracılığı ile koparılır. NSAİİ'lar ise, COX enzimini inhibe ederek inflamasyona aracılık eden COX ürünlerinin sentezini azaltırlar (35). Bu ilaçların antiinflatuar etki güçleri ile COX enzimini inhibe etme potensleri arasında sıkı bir korelasyon vardır. Daha güçlü antiinflatuar etki gösteren glukokortikoidler ise fosfolipaz A_2 enzimi üzerine inhibitor etki göstererek, sadece COX ürünlerinin değil, aynı zamanda LO ürünlerinin sentezini de azaltırlar (39).

1991 yılında Daniel L. Simmons tarafından COX-2 enzimi bulunmuş ve böylece COX enziminin en az iki formunun olduğu ortaya konmuştur. Bunlardan COX-1 yapısal bir enzimdir ve birçok normal fizyolojik olayda düzenleyici rol oynar. PG ve tromboksanın fizyolojik etkilerinden COX-1 tarafından sentez edilen prostanoidler sorumludur. COX-2 inflamasyonda eksprese edilen bir enzimdir ve COX-2'nin

inhibisyonu NSAİİ' ların istenen etkilerine yol açabilir. NSAİİ' ların bu 2 enzim üzerine olan selektiviteleri aynı değildir ve büyük farklılıklar gösterir. Selektif olmayan inhibisyonda COX-1 enzim inhibisyonuna bağlı yan etkiler ortaya çıkarken, selektif inhibisyonda inflamasyon yan etkiler olmadan baskılanabilir (39,41).

COX-1 ve COX-2 izoformlarının yapısal benzerliği % 60'dır ve her iki izoformun da araşidonik asitten PG oluşturma potensleri aynıdır (37). Yapısal benzerlik olmakla birlikte 2 izoform arasında bazı önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bunlar; araşidonik asit substrat kaynaklarındaki farklılık (COX-1 hücre içi, COX-2 hücre dışı substratları kullanır) ve iki enzimin üç boyutlu molekül yapısındaki farklılıktır. COX-1, yapısal olarak hemen tüm dokularda gösterilebilmektedir (10). İlk çalışmalarda, COX-2'nin yalnızca inflamasyon bölgesinde sonradan uyarıyla üretilen bir enzim olduğu düşünülürken, yakın zamanda yapılan çalışmalarla normal şartlarda da dokularda eksprese edildiği ve önemli rolleri olduğu ortaya konmuştur. COX-2'nin; bazı beyin ve sinir fonksiyonlarının düzenlenmesinde (beynin matürasyonu, ateş oluşumu), gastrointestinal mukozanın infeksiyon ve invazyonuna karşı koruyucu etkinlikte, uterus, over fonksiyonlarında ve normal doğum fizyolojisinde, kemik yapım yıkım sürecinde, Alzheimer hastalığında ve son olarak da inflamasyon ve ağrı gelişiminde oldukça önemli bir konumda olduğu ortaya konmuştur (10).

Yapılan çalışmalar, COX-2/COX-1 oranı düşük olan ilaçların yan etki profillerinin diğerlerine göre daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (15). Klasik NSAİİ' lar her iki enzimi birden inhibe ederken, COX-2 inhibitörleri indüklenabilir COX-2'yi inhibe etmekte ve yapısal yan etki ortaya çıkmaksızın inflamasyonu baskılamaktadır. Bu yaklaşımla COX inhibitörleri şöyle sınıflandırılmaktadır (17,30);

- a. COX-1 spesifik ajanlar: Düşük doz Aspirin gibi, COX-2 inhibisyonu yapmadan COX-1 inhibisyonu yapanlar.
- b. COX non-spesifik ajanlar: Konvansiyonel NSAİİ' ler, her iki enzimi de inhibe ederler.
- c. COX-2 selektif ajanlar: Klinik terapötik dozlarda insan ve hayvanda COX-2 inhibisyonu yaparken, artan dozlarda belirginleşen COX-1 inhibisyonuna neden olurlar (meloksikam, nabumetane, nimesulid vb).
- d. COX-2 spesifik ajanlar: Maksimum terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı COX-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlar (selekoksib, rofekoksib vb).

NSAİİ'lerin antiinflamatuvar etkilerinden sorumlu diğer başka olası mekanizmalar da vardır;

- a. Nötrofillerin çeşitli uyaranlar tarafından aktivasyonunun inhibe edilmesi; PG'ler nötrofilleri, monosit ve makrofajları aktive ederek onları inflamatuvar bölgeye çekerler. Bu ilaçlarla PG sentezinin inhibe edilmesi sonucunda, nötrofil lokositlerin aktive edilmesi ve buna eşlik eden olaylar inhibe edilir.
- b. Aktif oksijen radikallerinin bağlanması: Gerek LO yolunda ve gerekse COX yolu esnasında oldukça sitotoksik olan aktif serbest oksijen radikalleri oluşur. Bazı NSAİİ' lar antiinflamatuvar etkilerini kısmen inflamasyon bölgesinde aktif oksijen radikallerini bağlayarak veya oluşmalarını inhibe ederek yaparlar.
- c. Lizozomal membran stabilizasyonu: Lizozomal enzimler proinflamatuvar etkinlik dışında, kollajenin ve muhtemelen periartiküler kemiğin yıkılmasına da yol açarlar. NSAİİ' ların çoğu, lizozomların membranını stabilize ederek lizozomal enzimlerin salınmasını inhibe edebilir.

COX-2 enzimini bulan Simmons ayrıca 2002'de COX-3 enzimini de geliştirmiş ve bu yeni enzimin parasetamol (asetaminofen) ile ilişkisini analiz etmiştir. Bu ilacın ağrı ve muhtemelen de ateş düşürücü etkisinde COX-3 inhibisyonunun primer bir rol oynadığını ileri sürmüştür (35). COX-3 enzimi beyin dokusunda tespit edilmiştir fakat bu izoformun işlevi tam olarak aydınlatılamamıştır (23,138). COX-2 enziminin keşfi ve ayrıntılarının ortaya konması NSAİİ'la ilgili birçok mekanizmanın çözülmesine katkı sağlamakla birlikte parasetamolün etki mekanizmasında, COX enzim inhibisyonunun rolü tam anlaşılamamıştır. Beyinde yer alan COX enziminin dalakta yer alan COX enziminden daha fazla parasetamolün etkisine duyarlı olduğu gösterilmiş ve bu yüzden doku-spesifik COX enzimlerinin varlığına dikkat çekilmiştir (24). Bu enzime karşı parasetamol ve diğer NSAİİ'ların etkileri ölçülmüştür. Parasetamol bu enzime karşı COX-1 ve COX-2 den daha duyarlıdır ve ayrıca parasetamolün bu enzime aspirinden de daha fazla etkili olduğu bulunmuştur (24). Böcek hücrelerine köpek COX-3 enziminin iki ayrı (splice) varyantını transfer etmiş ve bu varyantlardan birinin kodladığı enzimin yüksek miktarda PGE2 sentez ettiğini belirtmişlerdir NSAİİ'lara ve parasetamolün etkisine duyarlı olduğu düşünüldüğünden dolayı bu protein COX-3 olarak adlandırılmıştır (42).

2.3.2.2. Non-Steroida Antiinflatuvar Analjeziklerin Sınıflandırılması

NSAİD ler kimyasal yapılarına göre dokuz gruba ayrılırlar. Bunlar:

2.3.2.2.1. Salisilatlar

1828’de Leroux tarafından salisin glikoziti Salixalba’dan elde edilmiş ve antipiretik olarak kullanılmıştır. 1838 Piriasalisinden salisilik asid elde etmiş. Sentezi ise Kolbeve Leutmann tarafından 1860’da gerçekleştirilmiştir. Asidik özellikteki salisilatlar düşük pH’da gastrik sıvıda aniyonize olarak bulunurlar, lipoit özellikteki membrandan hızlı bir şekilde absorblanırlar.

2.3.2.2.2. Para-aminofenol Türevleri

Bu grupta parasetamol ve fenasetin bulunur. Parasetamol, kronik kullanımda halinde bu grup ilaçların en az toksik olanıdır (18).

2.3.2.2.3. Pirazolon Türevleri

Aminopirin, propifenazon, metamizol sodyum (dipiron), fenilbutazon ve oksifenbutazon bu grupta yer alır. İlk üç ilaç güçlü analjezik, antipiretik ve düşük antienflatuvar etkinlik gösterir. Fenilbutazon ve oksifenbutazon ise güçlü antienflatuvar ilaçlardır ve artık kullanılmamaktadır (18).

2.3.2.2.4. Profenler (Fenilropionik Asid Türevleri)

Aspirin ve parasetamoldan sonra en sık kullanılan analjezik ilaçlardır. Bu grup içinde en fazla kullanılan ibuprofendir (18).

2.3.2.2.5. Fenilasetik Asid Türevleri

Diklofenak sodyum, nabumeton bu grupta yer alır.

2.3.2.2.6. İndolasetik Asid Türevleri

İndometasin, asemetasin,tolmetin, ketorolak trometamol, sulindak bu grupta yer alır.

2.3.2.2.7. Fenamik Asid Türevleri

Mefenamik asid, flufenamik asid, etofenamat, tolfenamik asid bu grupta yer alır.

2.3.2.2.8. Oksikamlar ve Diğer İlaçlar

En uzun süreli nsaidlerdendir. Günde 1 kez verilmeleri yeterli olu. Gastrointestinal yan tesir riskleri diğer nsaidlerden yüksektir. Piroksikam, prokuazon, azopropazon, metotrimoprazin bu gruptadır (18).

2.3.2.2.9. COX-2 inhibitörleri

NSAİİ' lar son yüzyılda çok kullanılmalarına rağmen 1971 yılında COX enziminin yapısı teşhis edilene kadar etki mekanizmaları tam olarak bilinmemiştir. 1990'a kadar siklooksijenazın tek tipinin olduğu düşünülmüş, takiben hızla ilerleyen çalışmalar ve moleküler biyoloji tekniklerinin bu alanda yaygın olarak kullanılmasıyla siklooksijenazın konstitütif ve indüklenebilir tip olmak üzere iki tipinin olduğu ortaya çıkmıştır. Konstitütif siklooksijenaza COX-1, indüklenebilir siklooksijenaza ise COX-2 adı verilmiştir. COX-1 ve COX-2 aynı reaksiyonları katalizlese de farklı yapı ve fonksiyonlara sahiptir (7).

COX-1 daha çok dokularda koruyucu etki gösterip, böbrek ve GİS'de platelet agregasyonu ve homeostazis gibi fizyolojik koruyucu fonksiyonların düzenlenmesinde etkiliyken, COX-2 enzimi bunların zıddı etki yapar. COX-2 izoformu sağlıklı insanlarda neredeyse görülmez. Sitokinler, büyüme faktörleri, tümör nekroz ajanlar, bakteriyel endotoksin gibi proinflamatuvar stimulanlar inflamasyonlu hücrelerdeki yanıtlarıyla süratla COX-2'nin ekspresyonuna neden olurlar. COX-2 ürünü PG'ler inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynar ve kızarıklık, ateş, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi karakteristik inflamatuvar semptomlardan sorumludurlar. Kolorektal ve göğüs kanseri gibi bazı kanser türlerinde de COX-2'nin indüklendiği ve oluşturduğu PG'lerle hücre apoptozunu engelleyerek kanser hücresi proliferasyonunu teşvik ettikleri görülmüştür. Ayrıca, Alzheimer ve Parkinson hastalarının beyinlerindeki plaklarda da COX-2'nin indüklendiği saptanmıştır (74).

Gastroduodenal mukoza prostoglandin konsantrasyonunun azalması NSAİİ ilişkili mukozal toksisitenin en önemli mekanizmalarındandır. Siklooksijenaz araşidonik asidden prostoglandin ve tromboksan oluşumundaki hız kısıtlayıcı basamaktır (70). Bu gruptaki ilaçlar spesifik olarak bu enzimi inhibe ederek etkilerini gösterirler. Etorikoksib, lumirakoksib, meloksikam, parekoksib, parekoksib sodyum, rofekoksib, selekoksib, valdekoksib bu grupta yer alır.

2.3.2.3. Non-Steroidal Antiinflatuvar Analjeziklerin Yan Etkileri

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların en önemli yan etkileri gastrointestinal sistem ile ilgili görülen etkileridir. Gastrointestinal perforasyon, ülser ve kanama gibi olaylarda PGE₂'nin normal mukoza koruyucu mekanizmalar ile ilişkisine bağlı olduğu belirtilmektedir. Mide erozyonu ve ülserlerinin önlenmesinde hücre koruyucu etki gösteren PG'ler, endojen olarak üretilen prostosiklin ve mide duvarı üzerindeki damarlarda doğrudan vazodilator etkinlik gösteren PGE₂'ler tarafından oluşturulurlar. Prostanoidler gastrik mukoza ve mide asid salgısının salgılanmasını sağlarlar. Bu salgılanan mukus koruyucu fizyolojik bir bariyer oluşturarak artan asidik ortamı dengelemey çalışır (35). Bu ilaçlar özellikle uzun süreli kullanıldıklarında böbrek rahatsızlığına da sebep olabilmektedirler. İmmnokimyasal alışmalar; arteriyol toplama kanalları ve glomerli gibi pek çok böbrek dokularında COX-1'in PG aktivitesinde rol oynadığını göstermiştir (43). Ayrıca potansiyel yan etkilere sahip oldukları için diğer NSAİİ'ler veya kortikosteroidler ile eş zamanlı kullanımlarından kaçınılması gerekmektedir . COX-1 inhibitörleri midedeki asit sekresyonunu inhibe ederek prostaglandin seviyesinin azalmasına ve böylece gastrik irritasyona neden olurken COX-2 inhibitörleri böyle bir yan etki oluşurmamaktadır.

Normal böbrek korteksi, PGE₂ ve PGI₂'nin her ikisini de sentezlemesine rağmen PGE₂ oranı daha fazladır (20). Prostaglandinler, memeli böbreklerinde, damar tons, sodyum ve su dengesinin sağlanması gibi önem taşıyan işlevlere sahip moleküllerdir. COX-2 selektif inhibitörü kullanımı ile distal tübülü lümenindeki sodyum içeriğinin azalması ile uyarılan renin sekresyonunun tamamen baskılandığı gösterilmiştir (10). Son çalışmalarda, selektif COX-2 ihhibitr kullanımının özellikle yatkın olanlarda idrar ile potasyum atılımını azalttığı ve hiperkalemiye yol açabileceği belirlenmiştir. Bununla birlikte kan basıncını yükselttiği yolunda sonuçlanan çalışmalar da vardır (10). NSAİİ'lerin böbrek fonksiyonları üzerine olumsuz etkilerini açıklayan bazı mekanizmalar bilinmesine rağmen, en çok kabul gören mekanizma siklooksijenaz (COX) yolunun son ürünlerinden olan PGE₂ ve PGI₂ gibi vazodilatatör prostaglandinlerin bu ilaçlarla bloke edilmesidir. NSAİİ' ler albümine bağlanır. Azalan serum albümin düzeyleri serbest plazma konsantrasyonlarını ve potansiyel toksik etkilerini artırır. Bu etki hipoalbminemik ve üremik hastalarda daha da belirginleşir.

Bozulmuş karaciğer fonksiyonları olan hastalarda serbest ve total NSAİİ düzeyleri artar, yarı ömürleri uzar ve doruk konsantrasyonlara ulaşırlar (44). Normal renal fonksiyonlara sahip ve uygun hidrate edilen hastalar NSAİİ'lerin renal yan etkileri açısından risk altında değildir. Bu ilaçlara bağlı renal fonksiyonlarda bozulma ilaca, farmakolojik etkinin süresi ve dozuna ve özellikle alıcının sağlık durumuna bağlıdır. NSAİİ'lara bağlı en sık renal yan etki sıvı retansiyonudur. Hastaların %5'inde bu etki ortaya çıkar (44). Klasik NSAİİ'lerle ortaya çıkan idrarla sodyum atılımında geçici azalma COX-2 inhibitörleriyle aynı oranda görülür (44).

Klasik NSAİ grubu ilaçlar eşit oranda COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapmaktadırlar. COX-1 inhibisyonu sonucunda gastrik erozyon ve ülserler olumakta, trombositlerde agregasyonun engellenmesine bağlı kanama zamanı uzamakta, böbreklerde glomerüler filtrasyon ve kan akımı azalmaktadır. COX-2 inhibisyonu ile inflamasyon azalmakta, analjezi azalmakta, böbrekte kan akımı ve glomerüler filtrasyon azalmasına ek olarak sodyum tutulumu sonucunda kan basıncı yükselmektedir. Ayrıca vasküler endotelde trombosit agregasyonu inhibitörü ve vazodilatör olan prostasiklin düzeyi düşmekte ve yine COX-2 inhibisyonu ile gastrointestinal poliplerde karsinoma riski azalmaktadır (43).

Toparlayacak olursak;

- a. Gastrointestinal; dispepsi, gastrik erozyon, peptik ülser, üst GIS kanaması, barsak enflamasyonu
- b. Üriner; glomerüler filtrasyonda azalma, akut böbrek yetmezliği, papiller nekroz
- c. Pulmoner ; bronkospazm, astım provokasyonu, pnömonitis
- d. Kardiyovasküler; sıvı retansiyonu, hipertansiyon, kalp yetmezliği, anjinal ağrıların artması gibi daha çok su ve tuz retansiyonuna bağlı yüklenme bulguları. Uzun süre yüksek dozlarda kullanım sonucu asidoz.
- e. Nöropsikiyatrik; baş ağrısı, baş dönmesi, huzursuzluklar, epilepsi provokasyonu, aseptik menenjit
- f. Dermatolojik; ürtiker, lökositoklastik vaskülit, eritema multiforme, ilaç erupsiyonu
- g. Hematolojik; kanamaya eğilim, aplastik anemi, trombositopeni, agranülositoz
- h. Hepatik; toksik hepatit, kolestatik sarılık, karaciğer yetmezliği (45).

2.3.2.4. Non-Steroidall Antiinflatuvar Analjeziklerin Diğer İlaçlarla Etkileşimi

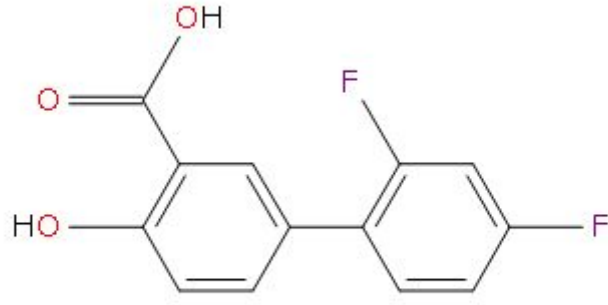
Bir çok NSAİİ plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve diğer bir çok ilacı bağlanma yerinden ayırarak plazmadaki serbest fraksiyonlarını arttırabilir. Bazı ilaçlar da NSAİİ'lerin emilimlerini ve atılımlarını etkileyebilirler.

- a. Oral antikoagulanların etkisini artırır
- b. Lityumun atılımını azaltır
- c. Oral hipoglisemiklerin etkisini artırır
- d. Fenitoin düzeyini artırır
- e. Digoksin düzeyini artırır
- f. Antihipertansiflerin etkilerini azaltır (ACE inhibitörü, beta bloker, Ca kanal inhibitörleri)
- g. Diüretiklerin etkilerini azaltır
- h. Aminoglikozidlerin düzeyini artırır
- i. Antasitler emilimlerini yavaşlatır
- j. Probenesid bu ilaçların atılımını yavaşlatır
- k. Barbitüratlar bu ilaçların metabolik klirensini artırır
- l. Kafein emilim hızlarını artırır
- m. Kolestiramin emilimlerini yavaşlatır (45).

2.4. Diflunisal

2.4.1. Kimyasal Yapısı

Salisilik asidin diflourofenil türevidir, vücutta salisilata metabolize edilmez. Aynı miktardaki aspirin ve parasetamol ile eşit etkinlik gösterir.



Şekil 2.6 : Diflunisal' in kimyasal yapısı

2.4.2. Endikasyonları

Diflunisal kas, iskelet ağrıları, dismenore, diş ağrısı, postoperatif ağrı gibi hafif ve orta şiddetli ağrıların semptomatik tedavisinde, osteoartrit ve romatoid artrit tedavisine eşlik eden ağrı ve inflamasyonun giderilmesinde endikedir.

2.4.3. Farmakolojisi

Diflunisal, periferik etkili, narkotik olmayan nonsteroid bir analjeziktir. Salisilik asitin difluorofenil türevi olan diflunisal kimyasal olarak asetilsalisilik asit'ten farklıdır. Diflunisal salisilik asite metabolize olmaz. Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilere sahip olan diflunisalin kesin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle

beraber, etkisini periferel hücrelerde prostaglandinlerin sentezini siklooksijenaz enzim seviyesinde inhibe ederek gösterdiği düşünölmektedir. Diflunisalin antienflamatuvar etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, siklooksijenaz enzimini inhibe etmesinin yanı sıra, aktif oksijen radikallerini de inaktive ettiğı bildirilmektedir (48). Analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkilerinden başka ürikozürük etkisi de vardır. Mide barsak kanalında iyi absorbe edilir. Karaciğerde glukuronik asitle konjuge edilmek suretiyle metabolize edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü ve etki süresi aspirin ve salisilatınkinden daha uzundur. Bu nedenle günde 2 kez kullanılabilir. Aspirin gibi doza bağı kinetik gösterir. Ağrı kesici olarak başlangıçta 1 g ve daha sonra 8-12 saatte bir 0.5 g dozunda ağızdan verilir.

2.4.4. Famakokinetiğı

Diflunisal oral yoldan alındıktan sonra süratle ve tamama yakın oranda gastrointestinal sistemden absorbe edilerek 2-3 saatte doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşır (46). Uzun etkili bir analjezik olan diflunisalin analjezik etkisi oral yoldan alınmasını takiben 1 saat içinde ortaya çıkar ve 2-3 saatte maksimum düzeye ulaşır (47). Uzun yarılanma ömrü (8-12 saat) ve doğrusal olmayan farmakokinetik özelliklerinden dolayı, çoklu dozlar sonrasında denge düzeyi plazma konsantrasyonlarına ulaşmak için birkaç gün gereklidir. Bu nedenle tedavi başlangıcında bu süreyi kısaltmak için bir yükleme dozu (500 mg veya 1000 mg) verilmesi önerilmektedir. Midenin dolu ya da boş oluşu absorpsiyonu anlamlı derecede değıştirmemektedir. Diflunisal % 99'dan fazla plazma proteinlerine bağı olarak bulunur. Salisilik asitin difluorofenil türevi olan diflunisal, salisilik asite metabolize olmaz (47).

2.4.5. Elimanasyonu

Verilen dozun yaklaşık % 90'ı glukuronid konjüгатları halinde idrarla, geri kalanı feçesle vücuttan atılır (47).

2.4.6. Yan Etkileri

Bulantı, kusma, dispepsi, gastrointestinal ağrı, diyare, konstipasyon, gaza bağlı mide- barsakta şikâyet, uyuklama hali, sersemlik, uykusuzluk, kulak çınlaması, deride döküntü, baş ağrısı yaygın görülen yan etkileridir (yapılan klinik çalışmalarda görülme sıklığı 1/100 ile 1/10).

Peptik ülser, gastrointestinal kanama, anoreksi, gastrit, anormal karaciğer fonksiyonu, sarılık, kolestaz, hepatit, sinirlilik, depresyon, halüsinasyon, konfüzyon, vertigo, parastezi, bulanık görme dahil olmak üzere geçici görme bozuklukları, exfoliatif dermatit, eritema multiforme, Stevens- Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, ürtiker, kaşıntı, terleme, somatit, trombositopeni, agranülositoz, hemolitik anemi, ışığa duyarlılık, dizüri, böbrek bozukluğu, interstisyel nefrit, hamatüri, proteinüri, bronkospazm ile birlikte anaflaktik reaksiyon, anjiyödem, aşırı duyarlılık sendromu, asteni, ödem ise yaygın olmayan yan etkileridir (yapılan klinik çalışmalarda görülme sıklığı 1/1000 ile 1/100).

Diflunisal de dahil olmak üzere NSAİD lerle tedavi edilen hastalarda, mide, ince barsak veya kalın barsakta inflamasyon, kanama, ülserasyon, perforasyon gibi ciddi ve ölümlü sonuçlanabilen gastrointestinal yan etkiler meydana gelebilir. Bu istenmeyen etkiler, ön belirtiler olsun veya olmasın ortaya çıkabilir. NSAİİ ile tedavi sırasında üst Gİ sisteme ait istenmeyen etki ortaya çıkan hastaların sadece %20'si semptomatiktir. NSAİİ ile tedavi sonucu görülen üst Gİ ülser, büyük kanama veya perforasyonlar, 3 ila 6 ay süreyle tedavi edilen hastaların yaklaşık %1 inde, bir yıl tedavi gören hastaların yaklaşık % 2'si ila %4'ünde ortaya çıkmaktadır. Kullanım süresi uzadıkça tedavinin

herhangi bir evresinde ciddi bir Gİ yan etki görülme olasılığı artmaktadır. Ancak kısa süreli tedavi bile risk taşır. Önceden geçirilmiş peptik ülser ve/veya Gİ kanama öyküsü olan hastalarda NSAİİ kullanımı sırasında Gİ kanama riski, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalardan yaklaşık on kat daha fazladır. Bu nedenle istenmeyen yan etkileri en aza indirmek için, tedavi en düşük etkili dozla en kısa sürede yapılmalıdır.

2.4.7. Kontrendikasyonları

Diflunisale aşırı duyarlılık durumlarında, asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçların akut astmatik atak, ürtiker veya rinite yol açtığı hastalarda, aktif peptik ülserli ve gastrointestinal kanamalı hastalarda kullanılmamalıdır. Koroner arter bypas greft operasyonu geçirenlerde ameliyat öncesi ağrı kesici olarak kullanılması kontrendikedir.

12 yaşın altındaki pediyatrik hastalardaki etkinliği ve güvenliliği henüz saptanmamıştır bu nedenle bu grupta kullanılması tavsiye edilmez.

Diflunisal başlıca böbrek yoluyla elimine edildiği için renal fonksiyon bozukluğu olan kişilerde dikkatle kullanılmalı, daha düşük dozlar tercih edilmelidir.

Diflunisal ile tedavi sırasında karaciğer hastalığıyla ilişkili tutarlı klinik belirti ve semptomlar gelişirse diflunisal tedavisine devam edilmemelidir.

2.4.8. Piyasada Bulunan Müstahzarları

Dolphin film tablet 500mg 10 tb

Dolphin film tablet 500mg 20 tb

2.5. İlaçları Uygulama Yolları

İlaç uygulama yolları ilaç vermekle hedef alınan amaca ve ilacın etkilenmesi istenilen yerin durumuna göre esas itibariyle lokal uygulama yolları ve sistemik etki için kullanılan uygulama yolları olarak iki grupta toplanırlar.

2.5.1. Lokal Uygulama Yolları

İlacın etkilemesini istediğimiz yer vücudun yüzeyinde ise ya da injektör iğnesi ile erişilmesi mümkün bir derinlikte ise ilaç lokal olarak uygulanır (18).

2.5.2. Sistemik Etki İçin Kullanılan Uygulama Yolları

Vücutta yaygın bir etki elde edilmek isteniyorsa veya lokal bir etki istenmekle beraber etki yerine lokal ilaç uygulaması mümkün değilse, ilaç mukozal boşluklara uygulanır ya da uygun bir yerde doku içine enjekte edilir ve buralardan absorbsiyona bırakılır. Böylece ilaç kan dolaşımı aracılığı ile etki yerine ulaşmış olur (18).

2.5.2.1. Oral Uygulama

İlacın ağıza konulup yutturulmak suretiyle verilmesine oral ilaç verilişı denir. Tıpta en sık kullanılan yöntemdir (18). İlacın kontrollü salımı üzerine 1900'lerin ortalarına kadar çalışmalar yapılmıştır ve bine yakın patent alınmıştır. Gerçekten etkili ilk oral ilaç salım sistemi olan Spansule 1950'lerde tanıtılmıştır. Bu sistem kaplanmış ilaç içeren pelletlerin kapsül içerisine yerleştirilmesiyle oluşturulmuştur. Farklı salım hızlarında kapsül başına 50'den 100'e ya da daha fazla ilaç içeren pellet alacak şekilde dizayn edilmiştir. Bu sistem Smith Kline & French Laboratories tarafından pazarlanmıştır (49). 1960'ların sonlarına doğru dozaj şekline dayalı yeni sistemleri isimlendirmek için "kontrollü ilaç salımı" terimi kullanılmıştır.

2.5.2.2. Parenteral Uygulama

Sistemik etki elde etmek üzere oral yoldan ilaç uygulandığında gastrointestinal kanaldan yeterince absorbe olmayan veya orada parçalanan ya da çok yoğun ilk geçiş etkisine maruz kalan ilaçları steril solüsyon şeklinde damar veya doku içine, sterilize

edilmiş bir injektör veya iğne ile vermek gerekir. İlacın çabuk etki etmesi istenen acil durumlarda, hastanın bilinçsiz olması, ilaç yutamamsı, bulantı, kusma olması gibi hallerde parenteral yol tercih edilir (18). Bu yolla uygulanan başlıca dozaj formları ise, sulu çözeltiler, emülsiyonlar ve liyofilize tozlardır. İntravenöz, subkutanöz veya intramusküler enjeksiyon ile yapılan parenteral ilaç dağıtımında ilaç, hızlı ilaç absorpsiyonu ile sistemik dolaşıma kolayca geçebilir. Öte yandan, hızlı ilaç absorpsiyonuna sistemik dolaşımda ilaç seviyelerinde hızlı bir düşüş de eşlik etmektedir (49).

2.5.2.3. Rektal ve Vajinal Uygulama

İlaçlar rektuma, lokal etki elde etmek için veya ağız yolundan ilaç vermenin güç ya da olanaksız olduğu durumlarda rektum bölgesinden absorpsiyona bırakılarak sistemik etki elde etmek için uygulanırlar (18). Anus ve rektum hastalıklarında (örneğin hemoroid, anal fisur, polip vb.) ilaçlar süpozituar, enema, lavman veya merhem şeklinde rektuma uygulanırlar. Kolonun bazı hastalıklarında ise ilaçlar büyük hacimde sıvı içinde verilerek lavman şeklinde uygulanabilir. Bazı pürgatif ilaçlar süpozituar, enema ve boşaltıcı lavman şeklinde kabızlığı gidermek için kullanılabilirler. Rektal uygulama sistemik etki elde etmek için de (örneğin bebeklerde antipiretik ilaç uygulaması) kullanılabilir (50).

İlacın intravajinal olarak uygulanması hepatik ilk geçiş etkisini ve oluşabilecek gastrointestinal uyumsuzluğu önlemektedir (49). Vajina ve uterus serviksinin iltihaplarında ilaçlar ovül (vajinal süpozituar), vajinal tablet, vajinal krem ve jel şeklinde vajina içine uygulanabilirler. Bu tür preparatların çoğunun kutusunda bir aplikatör bulunur. Ayrıca gebe kalmayı önlemek için bu farmasötik şekillerdeki veya köpük şeklindeki spermisid ilaçlar da vajinaya uygulanabilirler. Bazı özel durumlarda

ilaç solüsyonları vajina lavajı veya atuşman şeklinde ya da toz şeklindeki ilaçlar püskürtülerek (insüflasyonla) vajinaya uygulanabilirler (50).

2.5.2.4. Dermal ve Transdermal Uygulama

İlacın özel bir farmasötik şekil içinde ve ciltten absorbe edilerek dolaşıma girmesini sağlamak amacıyla cilt üzerine uygulanmasına, transdermal uygulama denilir. Fazla lipofilik ve bir veya birkaç miligram dolayındaki miktarı ile etkili olabilen (bu anlamda güçlü etkili) az sayıda ilaç halen bu şekilde uygulanabilmektedir. Transdermal uygulama için transdermal terapötik sistem olarak anılan özel bir farmasötik şekil veya merhem şekli kullanılabilir (50). TDDS'lerin hepatik ilk geçiş etkisine uğramadan daha uzun süre boyunca kan düzeyi sağlanması, yan etkilerin azalması ve gastrik mukoza ile direkt etkileşim nedeniyle ortaya çıkan gastrointestinal etkilerin önlenmesi gibi avantajları vardır. Transdermal uygulama, oral uygulamanın sakıncalarını ve kısıtlılıklarını göstermemesi bakımından, genelde parenteral uygulamaya benzemekle birlikte ağrısız uygulanması ve hastanın kolayca kendi kendine uygulayabilmesi gibi, parenteral uygulamada bulunmayan üstünlüklere sahiptir. İstenildiği zaman, örneğin toksik reaksiyon meydana geldiğinde, ciltten farmasötik şekli kaldırmak suretiyle uygulamanın hemen kesilebilmesi bakımından intravenöz infüzyona benzer. Kısa etki süreli ilaçları uzun aralıklarla (bu arada hastayı gece uyandırmadan) uygulamaya olanak vermesi, avantajlarının diğer biridir.

2.5.2.5. İntranazal Uygulama

Gastrointestinal ilk geçiş eliminasyonunu önlemek ve uygulamayı kolaylaştırmak için nazal yol bazı ilaçların günlük uygulaması için uygun bir alternatif olarak görünmektedir (50). Son on yıldır oral olarak emilimi olanaksız olan bileşikler için intranazal ilaç uygulamasının kullanışlı olabileceği tartışılmaktadır (49). Nazal ortamda gastrointestinal kanala oranla enzimatik bozulma çok daha düşük oranda gerçekleşir. Bazı burun mukozası ve paranazal sinus hastalıklarında antibakteriyel, vazokonstriktör, antiinflamatuvar veya lokal anesteziik ilaç solüsyonları burun mukozasına uygulanırlar. Bunun dışında, oksitosin, vazopresin ve türevleri ile GnRH (gonadotropin salıverici hormon) analoglarının solüsyonları, sistemik tesir elde etmek için, burun mukozası üzerine püskürtülerek (sprey şeklinde) uygulanabilir ve buradan absorpsiyonları sağlanabilir. Pomadlar ve yağlı solüsyonların intranazal uygulanmaması tavsiye edilir; bunlar çeşitli diğer sakıncalarından başka, alt solunum yollarına aspire edilerek lipid pnömonisine (özellikle bebeklerde) neden olabilirler (50).

2.5.2.6. Sublingual ve Bukkal Uygulama

Ağız boşluğu mukozası kan kapillerinden ve lenf damarlarından zengin yapıdır. İlaçlar buradan belirli koşullarda oldukça hızlı bir şekilde absorbe edilebilirler. Uygulamaya özgü ilaçlar genellikle çabuk çözünen tablet şeklinde hazırlanırlar (18). Tonsilit, diş absesi ve retrofarengeal abse gibi derin yapıların infeksiyonunda bu tür uygulamanın yararı yoktur. Bazı ilaçlar sistemik etki için de bukkal uygulanabilir (50).

2.5.2.7. Göz İçine Uygulama

Göz ve göz kapaklarının konjonktival kısmındaki iltihaplarda veya çeşitli amaçlarla miyozis ya da midriyazis yapmak için bu yoldan ilaç uygulaması yapılır. Göze uygulamaya özgü preparatlara oftalmik preparatlar veya “kolir” adı verilir. Bunlar genellikle solüsyon veya süspansiyon (göz damlası) ya da pomad (göz merhemi) şeklinde hazırlanırlar. Kolirlerin aseptik olarak hazırlanmaları ve steril olmaları gerekir (50). Son yıllarda akıllı polimerler kullanılarak göz ilaçlarının kontrollü salımının sağlanması konusunda da çalışmalar yapılmıştır (51). Akrilamit türevi polimerlerle hazırlanan formülasyonlar, ilaç salınımında kullanılmakta olup, sıcaklığa duyarlı olmasının yanı sıra biyolojik dokulara yapışma ve kayma kuvvetlerine karşı hassas olabilme özelliklerine de sahiptir. Normal göz damlaları gözyaşı tarafından seyrelerek akar. Ancak bu formülasyonlar göze sıkıldığında, vücut sıcaklığı ile birlikte viskoz bir hale gelir ve kaymaya hassaslığından dolayı göz her kırılışında sıvı hale gelerek jeli bütün göze eşit bir şekilde dağılmasını sağlar. Böylelikle içerisine yüklenen ilacı uzun bir sürede, yavaş yavaş göze salar (51).

2.5.2.8. İnhalasyon Yoluyla Uygulama

Endikasyona ve kullanılan ilaca bağlı olarak, inhalasyon yoluyla uygulanan ilaçlar lokal veya sistemik etki oluştururlar. Gaz veya oda sıcaklığında yeterince buharlaşan uçucu sıvı halindeki lipofilik ilaçlar (örneğin azot protoksit gazı veya halotan, izofluran ve sevofluran gibi uçucu sıvı genel anestezikler) solundukları zaman akciğerde alveol membranını aşmak suretiyle hızlı bir şekilde kan dolaşımına geçerler. İnhalasyon suretiyle sistemik etki oluşturmak için uygulanan ilaçların lipid/su partisyon katsayıları büyüktür ve molekülleri görece ufaktır. Bu nedenlerden dolayı alveollerden hızla bir şekilde absorbe edilirler ve etkileri çok çabuk başlayabilir. İnhalasyonla uygulanabilen ve solunum havası içinde alveol boşluklarına ulaşabilen ilaçlar için akciğerler en verimli absorpsiyon yerini oluştururlar. Astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalıklarının tedavisinde bronkodilatör ilaçlar ve antiinflamatuvar amaçla kullanılan kortikosteroidler

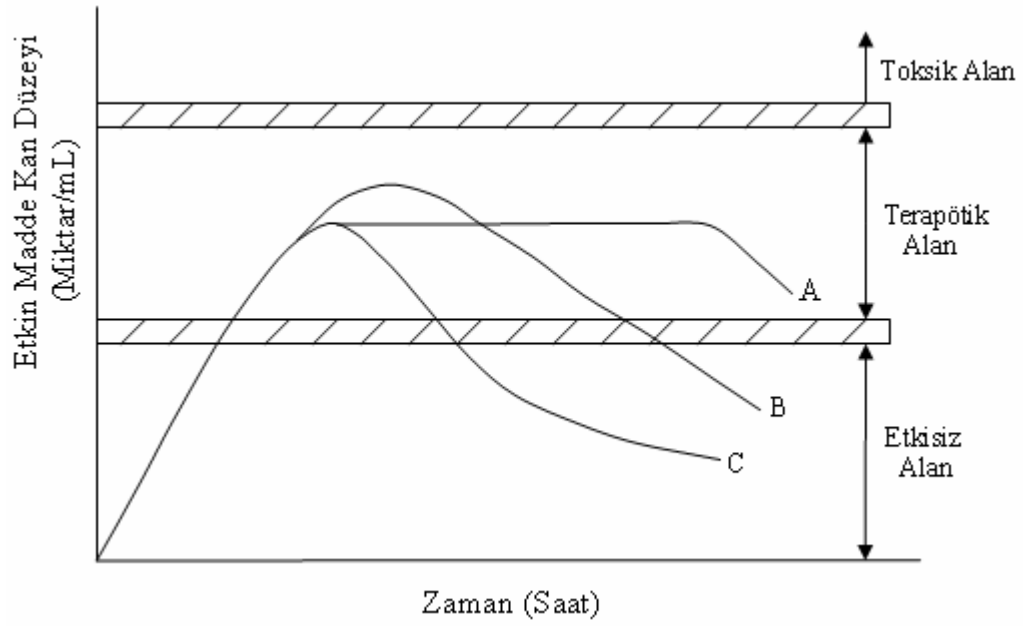
aerosol (solüsyon) veya ince toz şeklinde inhalasyonla lokal etki elde etmek üzere uygulanırlar. Bu tipte ilaç vermenin bir avantajı çok ufak miktarda ilacın doğrudan etki yerine (bronş ve bronşiyollerin düz kas tabakası gibi) uygulanmasıdır. Böylece, istenmeyen sistemik etkiler en aza indirilmiş olur (50).

2.6. İlaçların Formülasyonunda Kullanılan Taşıyıcı Sistemler

2.6.1.Kontrollü Salım Yapan Sistemler

Kapsüllerin ve tabletlerin ağızdan alımı ya da enjeksiyonu, ilaç alımında kullanılan klasik yöntemlerdir. Bu yöntemler sık ve tekrarlanan dozlarla ilaç alımını gerektirirler. Bu yöntemlerde, kandaki ilaç seviyesi bir süre artar, istenilen plazma düzeyine ulaşarak kısa bir süre sabit kalır, daha sonra hızla azalır. Klasik ilaç kullanımında görülen bu tür aksaklıkların giderilmesine yönelik yapılan araştırmalara en iyi yanıt veren sistemler kontrollü ilaç salım sistemleridir. Organizma için gerekli olan etken maddenin salım hızını kontrol ederek hedef hücreye, dokuya veya organa ulaştıran sistemlere kontrollü salım sistemleri adı verilir. Kontrollü salım sistemleri, ilaçların dozunun azaltılabilmesi, alımının daha uzun aralıklara yayılabilmesi, yan ve zararlı etkilerinden arındırabilmesi ve hedef bölgeye gönderilebilmesi gibi üstünlükleri dolayısıyla son yıllarda klasik ilaç kullanım yöntemlerinin yerini almaktadır (13).

Modifiye salım yapan sistemlerde, alınan doz sayısının azaltılmasının yanı sıra salımın yeri ve/veya hızının da değişimi söz konusudur (52). Temel amaç, hastanın tedavisinin yanı sıra yaşam kalitesini ve hasta uyuncunu artırarak, minimum dozla başarılı etkiyi sağlamaktır (52).



Şekil 2.7: Kontrollü salım yapan (A) Uzatılmış etkili (B) Klasik salım yapan (C) salım sistemleri için etkin madde kan düzeyi-zaman eğrileri arasındaki farklılık

2.6.1.1. Ozmotik Basınçla Çalışan İlaç Taşıyıcı Sistemler

Su, etken madde-polimer matrisine ozmotik basınç farkından dolayı girerek porların oluşmasına veya açılmasına sebep olmaktadır. Böylece etken madde salımı kolaylaşmaktadır. Bu sistemin en büyük avantajı, ozmotik basıncın, gastrointestinal kanalda pH'nın değişiminden etkilenmemesi ve etken maddenin sabit hızda salımını sağlayan bir kuvvet oluşturmastır (14).

2.6.1.2. Lipozomlar

Lipozomların boyutları ve yapıları hazırlama metodu ve içeriklerine göre değişiklik gösterir. Boyutları 0.025 μ ile 10 μ arasında değişiklik gösteren lipozomlar ilaç, aşı ve gen taşıma ve dağıtım amacı ile pek çok hastalığın tedavisinde yer almaktadır (49). İlaç taşıma aracı olarak lipozom kullanımının başlıca avantajları; daha az yan etki, hedefe yönelik taşıma, yavaş ve uzun süreli ilaç salınımdır (53).

Lipozomlar, hem hidrofilik hem de hidrofobik bölgeleri olması nedeni ile aynı anda yağda ve suda eriyen molekülleri taşıyabilme özelliğine sahiptirler. Bu veziküller, yapısal özelliklerinden dolayı ilaç taşıma araçları olarak kullanılmaktadırlar. Bununla birlikte, belirli hedef hücreye yönelebilen akıllı lipozomlar üretebilmek için çeşitli lipozom formülasyonları geliştirilmiştir (54). Bunların arasında en başarılı olanları ise antifungal ve antikanser preparatlarıdır (54).

2.6.1.3. Mikrokapsüller ve Mikroküreler

Mikroküre, mikropellet, mikrokapsül, mikrosünger gibi partiküler ilaç taşıyıcı sistemlerin tablet formunda dizayn edilmesi ve geliştirilmesi, sert jelatin kapsüller içinde verilmelerine oranla; mikropartiküler sistemlerden etkin madde çıkışının kontrol edilebilmesi, madde salımının uzatılabilmesi ve oral uygulamayı takiben daha uzun bir süreçte alt ünitelere ayrılan bir kompakt yapının oluşmasına bağlı olarak etkin maddenin vücutta daha uniform (tekdüze) konsantrasyonlara ulaşmasının sağlanabilmesi nedeniyle giderek önem kazanmıştır (52).

2.6.1.3.1. Mikroküreler

Çapları birkaç μm 'den 1 mm'ye kadar değişebilen, düzenli yapıda, mikro taşıyıcılardır (55). Mikroküreler; etkin maddeyi kontrollü veya modifiye bir şekilde salması, etkin maddenin yapı ve aktivitesini değiştirmemesi, etkin maddenin lokal irritasyon riskini azaltması, in vitro ve in vivo koşullarda dayanıklı olması, düşük dozda ilaç kullanımına olanak sağlaması ve düşük doza bağlı olarak toksisiteyi azaltması, biyolojik sistemle uyumlu olması, biyolojik olarak parçalanabilmesi ve parçalanma ürünlerinin toksik olmaması ile diğer partiküler sistemlerden ayrılmaktadır (52,55).

Tıptaki en önemli kullanım alanlarından biri de, kontrollü ilaç salımıdır. Burada önemli olan, ilaçların gerekli organlara istenilen dozlarda ve belli sürede verilmesidir.

Son yıllarda ilaçları sabit hızda salmak için polimerik yapılar kullanılmaktadır. Akıllı jeller, bu sistemlerin geliştirilmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu jeller, vücut içindeki şartlara duyarlı olduklarından, ilacın salım hızını değiştirerek kandaki ilaç seviyesini uygun düzeyde tutabilecek özelliklere sahiptirler. Sıcaklığa duyarlı jellerin kullanımıyla, ilaç molekülleri jel örgüsünde hapsedilebilir ve sıcaklıktaki değişime uygun olarak ortama salınabilir (51).

2.6.1.4. Boncuklar

Diğer bir kontrollü salım sağlayan sistem ise boncuklardır (21). Boncuklar; sodyum aljinat ve pektin gibi müsila yapısındaki maddelerin divalent katyonlarla iyonik jelasyonu ile oluşan küresel ilaç taşıyıcı sistemler olarak hazırlanabildiği gibi kitozanın asit ortamda oluşturduğu mikropartiküler sistemler de boncuk olarak formüle edilebilir (56). Boncuklar kontrollü salım, enzimlerden koruma ve hedeflendirme sağlarlar. Protein ve peptit yapıdaki ilaçların oral yoldan kullanılması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla jelatin kapsülleri değişik konsantrasyonlarda sodyum alginat ile kaplanmış, uygun konsantrasyonlardaki kalsiyum klorür ile çaprazlanmıştır. Gastrik ve intestinal ortam direnci açısından in vitro olarak test edilmiştir. Ağırlık olarak % 20 oranında polimer kaplı jelatin kapsüller in vitro ortamda en umut verici sonuçları sağlamıştır. İnsan gönüllü denekler üzerinde denenmiş ve gastrointestinal ortamdaki davranışları incelenmiştir. Yapılan radyolojik çalışmalar kaplı olmayan jelatin kapsüllerin 15 dk'lık bir sindirimden sonra parçalandığını; aljinat kaplı jelatin kapsüllerin ise midede kaldığı süre boyunca parçalanmadan kaldığını (3 saate kadar), daha sonra ilioçekal (ince barsak) bölgeye geldiğinde parçalanmaya uğradığını göstermiştir (49).

2.7. Ön Formülasyonda Kullanılan Polimerler

Polimerler, en basit tanımı ile çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, başka bir ifade ile yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir (13). Polimerler genellikle çok sayıda tekrarlanan “mer” veya “monomer” denilen basit birimlerden oluşur. Bu monomerlerin en basiti “CH₂-CH₂ (etilen)” dir. Tek bir polimer zincirinde binlerce ya da milyonlarca monomer bulunur. Polimer zincirini oluşturan monomerlerin özellikleri ve zincirlerin birbirleri ile olan etkileşimleri, polimer özelliklerinde belirleyici rol oynamaktadır.

Polimerler doğal ve sentetik polimerler olmak üzere iki grupta incelenir. Polimer seçiminde dikkat edilmesi gereken en önemli hususlar toksik olmaması ve biyolojik sistemde parçalanabilir olmasıdır. Doğal polimerler lipidler, aminopolisakkaritler, proteinler, karbonhidratlar, olarak ayrılırken; biyolojik olarak parçalanabilir olmaları, metabolize edilebilmeleri, stabilite ve büyüklük dağılımlarının kontrol edilebilir olmaları ve suda çözünen etken maddeler için yüksek yükleme kapasitesi vermeleri nedeni ile çok kullanılmaktadırlar. Sentetik polimerler arasında da biyolojik olarak parçalanabilen ve parçalanamayan polimerler sayılabilmektedir. Sentetik polimerler ise istenilen spesifikasyonlara göre sentezlenebilmeleri, hazırlama ve saklama süresince dayanıklı olmaları, fazla miktarda ve yüksek saflıkta üretilibilmeleri gibi üstünlüklerinden dolayı tercih edilmektedirler. Mikroküre hazırlanmasında biyoparçalanır bir matris seçilirse, polimer artıklarının vücutta birikmesinin önüne geçilmekte ve uygulanan mikrokürelerin uzaklaştırılması için ikinci bir işlem gerektirmemektedir (14).

Polimer zincirleri doğrusal yani lineer olabildiği gibi dallanmış yapıda da olabilir, bu durumda ana zincirden yan dallar ayrılmaktadır. Yan dallar başka ana zincirlere bağlanıyorsa oluşan polimerlere çapraz bağlı polimerler denir ki, günümüzde kullanılan polimerlerin yarıya yakını çapraz bağlı yapıdadır. Çapraz bağlı polimerler hiç bir solventte çözünmezler ancak sıvıları emerek şişerler. Eğer çapraz bağlı polimerler su ortamında şişerse buna jel veya hidrojel adı verilir. Hidrojeller nötral, anyonik ve katyonik olarak sınıflandırılabilirler (51).

Eczacılıkta ise polimerler, özellikle kontrollü salım sağlayan preparatların hazırlanmasında kullanılmaktadır. Kullanılacak polimerlerin seçiminde preparatın

kullanılış yolu (oral, nazal, bukal, oküler, rektal, vajinal, enjeksiyon, transdermal), etkin maddenin cinsi, dozu ve kullanım süresi dikkate alınır (51).

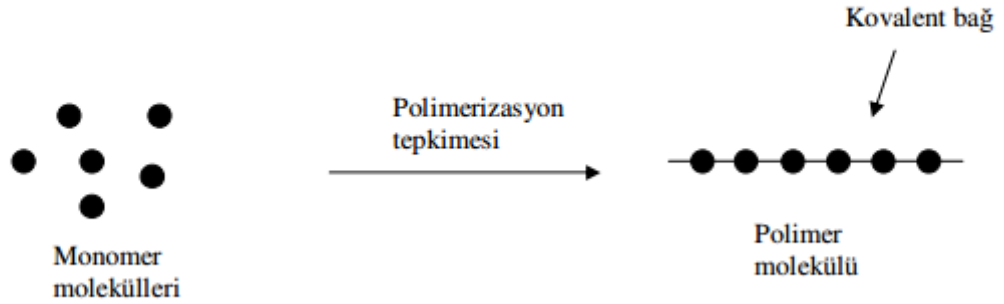
Günümüzde aljinat, pektin, kitosan, karregen, agar gibi biyoçözünür polimerler modifiye salım yapan farmösötik formların hazırlanmasında tercih edilmektedir. Bu amaçla tek başlarına ya da birbirleriyle kombinasyonları kullanılmış ve CaCl_2 gibi çağraz bağlayıcı bir ajan varlığında polimerik yapıların zincirlerinin bağlanması ve modifiye salım yapan dozaj formlarının hazırlanması sağlanmıştır (57).

Aljinat ve pektin düşük pH'da jelleşebilirler ya da Ca ile çapraz bağ oluşturabilirler. Kalsiyum pektinat hidrojenleri düşük pH'da stabillerdir ve çeşitli ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilirler. Divalen Ca iyonları ile pektinin moleküler yapısındaki negatif karboksil gruplarının çapraz bağlanması sonucu boncuklar oluşur (12). Pektinin gastrointestinal sistemde uzun süre dayanması ve kolonda yaşayan bakteriler tarafından neredeyse tamamen bozulması nedeniyle potansiyel bir kolon hedefli ilaç taşıyıcı araçtır (24). Aljinat ve pektinin birlikte kullanılması, ilaç tutulumu için daha fazla boş hacmin oluşması, fizyolojik koşullardaki mekanik kuvvette artış ve daha uzun süreli ilaç salımına olanak vermektedir (58).

2.7.1. Pektin

Polisakkaritler monosakkaritlerin polimerleridir. Kolay sağlanabilmeleri, yüksek biyoyararlanıma sahip olmaları, ucuz olmaları, kolaylıkla kimyasal ve biyokimyasal olarak modifiye olmaları, yüksek stabiliteleri ve güvenilirlikleri, nontoksik yapıları ve biyoparçalanır olmaları nedeniyle kolona hedeflemeye uzun yıllardır kullanılmaktadır. Polisakkaritlerin, özellikle bazı bitki türlerinden elde edilenlerinin en büyük dezavantajı hidrofilik yapılarından dolayı sudaki yüksek çözünürlükleridir. Sindirimlerinde insandaki üst mide-bağırsak kanalı enzimleri yetersiz kalmaktadır. Kolonda ise bu enzimlerin çok yüksek düzeyde bulunmasından dolayı artan enzim aktivitesine bağlı olarak polisakkaritler kolonda hızla parçalanmaktadır. Kolona etkin madde taşıyıcı sistemlerin hazırlanmasında en çok kullanılan polisakkaritler; kitozan, guar zamkı, inülin, kondroitin sülfat, dekstran, aljinat, amiloz ve pektin'dir. Bunlardan guar zamkı

ve inülin bitkisel kaynaklı; kitozan, kondroitin sülfat hayvansal kaynaklı; dekstranlar ise mikrobiyel kaynaklıdır. Aljinatlar ise alglerden (deniz yosunu) elde edilmektedir (11,28). Günümüzde polisakkaritler hidrojeller hazırlamak için sıklıkla kullanılmaktadır (58). Monomer molekülleri, polimerizasyon tepkimeleri üzerinden polimer molekülüne dönüşürler. Bir polimer molekülünde onlarca, yüzlerce, binlerce monomerden gelen birim bulunabilir (55).



Şekil 2.8: Polimerizasyon tepkimesinin şematik gösterimi

Pektik maddeler bitki hücre zarlarında, hücre aralarında veya orta lamel bölgesinde kolloidal olarak bulunan kompleks asidik heteropolisakkaritlerdir. Pektin bitkisel kaynaklı bir stabilizör olup, her meyve ve sebze de farklı nitelik ve miktarlarda bulunur. Elma posası, portakal kabuğu, ayçiçeği tablası ve şeker pancarı küspesi gibi tarımsal endüstri atıkları önemli miktarda pektin içermektedirler. Herhangi bir bitkiden elde edilebilecek pektin miktarı ve bileşimi; bitkinin türüne, çeşidine, olgunluk derecesine ve bitkinin ekstraksiyonunda kullanılan kısma, ekstraksiyon öncesi işlemlere ve ekstraksiyon yöntemine göre değişmektedir (59).

Günümüzde sentetik veya organik, hidrofilik ya da hidrofobik polimerler kolona ilaç hedeflemekte kullanılmaktadır. Seçilen polimer, etkin maddeyi üst GIS' nin enzimatik ve kimyasal içeriğinde bozunmasını engellemeli, kolonda ilacın serbeslenmesine olanak sağlamalıdır. Bu amaçla birçok karbonhidrat polimerleri

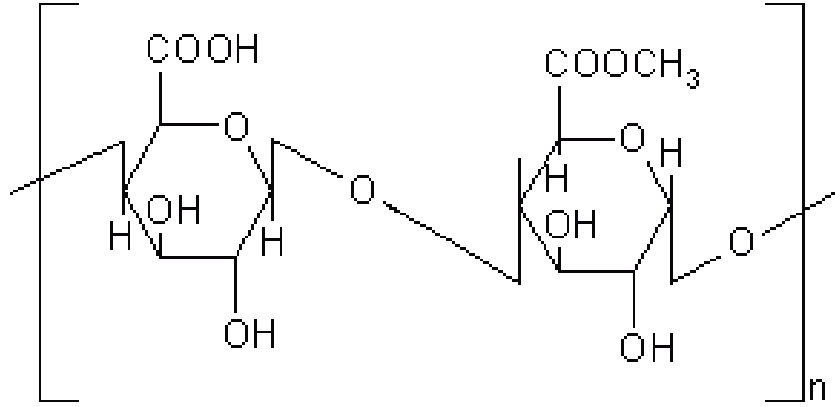
kullanılmıştır ve pektin de bunlardan biridir. Pektin, üst GI' de aktif olan proteaz ve amilaza karşı dayanıklı olmasının karşın kolondaki mikroflora tarafından parçalanır. GIS, çevre ve sistemik dolaşım arasında seçici bir bariyer oluşturur (17). Tüm pektin çeşitlerinde karboksil grupları kısmen metil ester formundadır. Bu esterifikasyon ve amidasyon derecesi pektin zincirindeki karboksilik asit içeriğini belirler (17). Yüksek esterifikasyon derecesine sahip pektin, ilaç taşıyıcı sistemlerde tek başına kullanılabilir. Bu tip pektinlerde hidrofobik alanların oluşmasına bağlı olarak çözünürlük azalır ve yüksek şeker konsantrasyonlarında jelleşir (17). Amidlenmiş pektinler pH değişiklikleri ve Ca düzeylerindeki farklılıklara karşı daha toleranslı olurlar, bu durum onları kolona hedeflemeye daha kullanışlı hale getirir (28,29). Pektinin metoksillenmiş gruplarının miktarı pektinin fizyokimyasal özelliği üzerine etkilidir. Metoksil grubunun fazlalığı çözünürlüğü azaltmakla birlikte, düşük metoksillenme derecesi divalen katyonlarla çapraz bağ oluşumunu arttırmaktadır böylelikle suda çözünmeyen pektat jel yapılı ilaç taşıyıcı sistemler için uygun formu oluşturmaktadır (60). Kitosan gibi katyonik polimerler kullanılarak amidlenmiş pektin boncuğunun etrafında polielektrolik kompleks bir membran oluşturulabilir (28). Lineer hidrofilik polimerler hidrojel oluşturarak suda çözünür bir maddenin çözünürlüğünü azaltırlar. Heterojen polimer kompleksleri çapraz bağlanmaya gerek kalmadan hidrojeller oluşturabilirler.

Pektinlerin tek değerli tuzlarının sulu çözeltileri, fizyolojik pH değerinde, düşük viskozite gösterecektir. Düşük esterifikasyon derecesine sahip pektinler, düşük pH'da ya da divalent katyonların varlığında jel oluştururlar. Düşük esterifikasyonlu pektinlere amid gruplarının eklenmesiyle artan bir şekilde hidrofobik özellik artar, bu nedenle düşük esterifikasyon yüksek amidasyon özellik gösteren pektinler kolon hedefli ilaç taşıyıcı sistemlerde tercih edilir (61).

2.7.1.1. Pektinin Yapısı ve Özellikleri

Pektinin temel bileşeni D-Galakturonik asittir. Galakturonik asit birimleri alfa (1-4) glikozid bağlarıyla bağlanmışlardır ve metanol ile kısmen esterleşmişlerdir. Pektin D-Galakturonik asit birimlerinden başka diğer şekerleri de içerir. Bunlar arasında D-

galaktoz, L-arabinoz ve L-ramnoz en önemlileridir. Bu şekerlerin çoğu pektin molekülüne kovalent olarak bağlanmışlardır. Pektin uzun zincirler halindedir ve kısmen metil ester grubu bulunduran 1,4 α D-galakturonan, dallanmış L araban, 1,4 β D galaktan, ramnogalakturonan, L-ramnann ve arabinogalaktan'dan oluşmuştur (59). Hiçbir karboksil grubu esterleşmemiş poligalakturonik asitlere pektik asit, tuzlarına ise pektat denir. Değişik oranlarda metil ester grubu bulunduran, şeker ve asitle uygun koşullarda jel yapabilen ve suda suda çözünebilen asidlere pektin denir (59).



Şekil 2.9: Pektinin kimyasal yapısı

Saf pektin açık renklidir ve en iyi çözücüsü sudur. Pektinin sulu çözeltisi pektin molekülünün lineer yapısından dolayı vizkoz olduğundan en fazla %4 lük pektin çözeltisi hazırlamak mümkündür. Pektin formamid, dimetil sülfoksit, dimetil formamid ve sıcak gliserol hariç organik çözücülerde çözünmez (59). Pektinin diğer polisakkaritler gibi erime noktası yoktur, ısıtma ile bozunur ve kömürleşir (59). Farklı kaynaklardan elde edilen pektinler farklı jel oluşturma özelliği gösterirler. Jelin oluşumunu ve mekanik özelliklerini etkileyen esas faktörler: pektinin bileşimi ve cinsi, esterleşme derecesi, molekül ağırlığı, şekerin cinsi ve miktarı , pH, elektrolit varlığıdır. Yüksek molekül ağırlıklı pektinler daha iyi jel oluştururlar (59).

2.7.1.2. Pektinin Değerli Katyonlarla Tepkimesi ve Jel Oluşumu

Pektin gibi karbonhidrat polimerleri kolon hedeflemede efektifler (61). Pektin mide ve barsakta bulunan enzimlere karşı dirençli olsa da barsak mikroflorası ile parçalanırlar. Bu biyoçözünme, düşük maliyeti ve ilaç hedefleme açısından avantaj oluşturur (61). Pektin üst GI geçişi sırasındaki çözünme ve sulu ortamda şişme özelliğinden dolayı ilaç taşıyıcı sistem olarak çok elverişli değildir (61,60). Bu nedenle, jelleştirici bir çözelti içine ilaç pektin çözeltisi damlatılarak, hem mikrofloranın varlığından yararlanıp hem de pH duyarlı kontrollü salım yapan kombine bir strateji geliştirilmiştir (61,75). Bu aşamada pektinin özellikleri, konsantrasyonu ve bağlayıcı çözelti ve konsantrasyonu en önemli parametreleri oluşturmaktadır (61,62). Galakturonik asit ve Ca iyonları arasındaki elektostatik etkileşimler Van der Waals yasasına göre reaksiyona girerek boncuklar oluşur (63). Pektin ve Ca tuzlarının kullanılması nedeni ise Ca' un bağlanmasıyla çözünürlük azalır ve kovalent olmayan karboksil zincirlerinin oluşumunu indükler (25). Amidlenmiş pektin sindirim enzimleriyle metabolize olmaz ve tükrük ve mide asiditesine dayanıklıdır (63). Terminal ileumda mikrobiyal aktivite nedeniyle hafif bozunma başlasada asıl bozulma mikroflora nedeniyle kolonda gerçekleşir (63). *Eubacterium eligens* ve *Bacteroides thetaiotaomicron* amidlenmiş pektinin parçalanmasında rol oynayan ana bakterilerdir (63). Çeşitli çalışmalarda amidlenmiş pektin bağlarının kolona ilaç hedeflemede potansiyel taşıyıcı sistemler olduğu gösterilmiştir. Chandon ve diğ. amidlenmiş pektin boncukları ile kolona ketoprofen ilaç hedeflemiş çalışmaları ile bunu göstermişlerdir, Atyabi ve diğ. Makromoleküllerin pektinat jel boncuklarını hazırlayarak başarılı bir şekilde kolona hedeflemişlerdir fakat amidlenmiş pektin boncuk içeriğinin antosiyanin gibi suda çözünürlüğü yüksek olan etkin maddeleri erken salıverme ve şişme gibi formülasyon sıkıntıları vardır (63). Bu problem de boncuğun hidrofobik bir barier ile kaplanmasıyla çözümlenebilir (63).

Çeşitli çalışmalarda bir çok kolon hedefli ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir. Buna rağmen sınırlı sayıda yöntem in vitro ve in vivo olarak taşıyıcı sistem ile ilişkilendirilebilmiştir. Bunlar sıcaklık hedefli, basınç hedefli, pH hedefli, ve enzim hedefli sistemlerdir (27). pH ve zaman bağımlı sistemler patolojik ve diyetel faktörlerden yoğun olarak etkilenirler, bu gibi nedenlerle spesifik olmayan ve erken

salım yapabilmeleri başarılarını kısıtlar (25,64). pH tabanlı sistemler kanıtlanmış bir teknoloji olmasına rağmen sıklıkla piyasada yer bulamamaktadır, bunun ana nedeni ise ilacın barsak fizyolojisine bağlı olarak kısa bir alanda salım yapması, kısa salım süresi, yanlış zamanda ve yanlış yerde kısa ya da uzun salım gibi parametrelerin kontrol edilemiyor olmasıdır (27).

2.7.1.3. Pektinin Kullanım Alanları

2.7.1.3.1. Pektinin Sağlık Alanında Kullanışı

2.7.1.3.1.1. Diş Hekimliği ile Kullanılışı

Stomatite bağlı ağrı kontrolü için kullanılan gargaların yapısında ve bazı diş macunlarının yapısında bulunur. Mukoza bariyeri ve kaplama ajanı olarak kullanılır. Siyanoakrilat tipi doku yapıştırıcılar piyasada Histoacryl, Bucrylat isimleri altında bulunmakta ve dokular bu madde ile yapıştırıldıktan sonra üzerleri ağız ortamında bir süre kalabilen pektin - jelatin bandı olan Carvavent veya Dry - Foil denilen selfadheziv bandlarla örtülebilmektedir (65). Protez yapıştırıcıların yapısında yer alabilmektedir (66).

2.7.1.3.1.2. Eczacılıkta Kullanılışı

Pektinin kontrollü salım yapan sistemlerde kullanımı oldukça yaygındır. Krem, pasta ve süspansiyon ajanı olarak, tabletlerde dağıtıcı ve bağlayıcı ajan olarak, çözünme

hızını arttırmak amacıyla kullanılmaktadır. Çeşitli jellerin hazırlanmasında kalınlaştırıcı olarak, süspansiyonlarda kıvam arttırıcı olarak formülasyonlara eklenmektedir (12,67).

2.7.1.3.2. Pektinin Farklı Endüstri Alanlarında Kullanışı

2.7.1.3.2.1. Besin Endüstrisinde Kullanışı

Gıda alanında pektinin kullanılması şekerler ve asitler ile jel oluşturma özelliğine dayanır. Pektin; jel yapıcı, kıvam verici, emülgatör ve stabilizör özelliğinden dolayı meyva ve sebze sularında, reçel, jöle, marmelat, meyveli şekerlemeler ve süt ürünlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır (59).

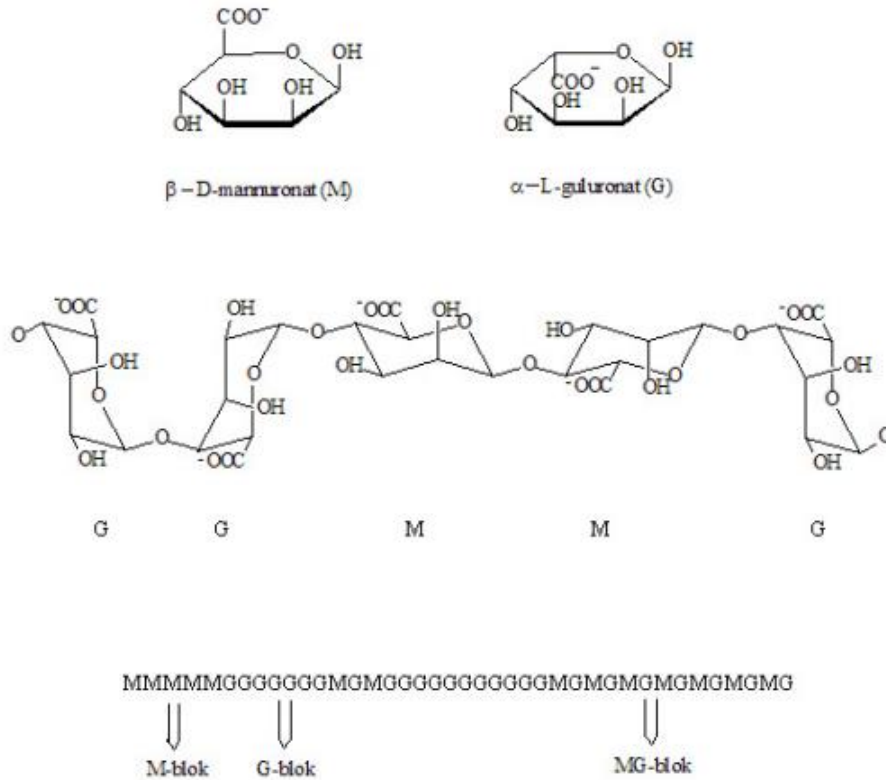
2.7.1.3.2.2. Tekstil Ve Kağıt Sanayinde Kullanışı

Pektin su-yağ emülsiyonlarında emülsiyon tutucu ve ince bir tabaka haline getirilebilme özelliğinden dolayı da kağıt ve tekstil sanayilerinde kullanılmaktadır (59).

2.7.2. Aljinik Asit

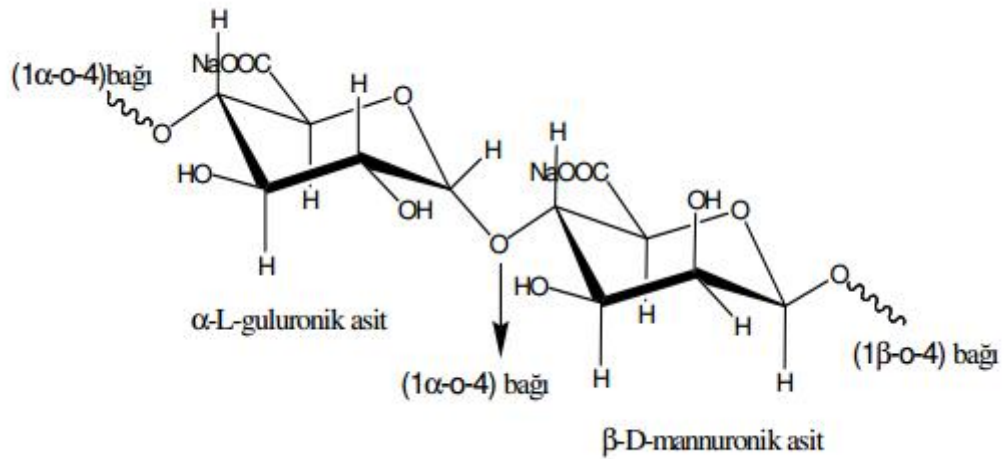
2.7.2.1. Yapısı ve Özellikleri

Aljinat ilk olarak 1881 yılında İngiliz kimyager E.E.C. Stanford tarafından bulunmuştur. Aljinat kuru maddesi, yaklaşık % 40'ını oluşturduğu kahverengi deniz yosunlarından (Phaeophyceae ailesi) izole edilen doğal polisakkaritlerdir (14). Hücre içi matriksinde sodyum, kalsiyum, magnezyum, stronsiyum ve baryum iyonları içeren bir jel halinde bulunan aljinat, alg dokularına dayanıklılık ve elastikiyet verir. Moleküler olarak aljinat, düz zincir yapıda (1_4) bağlı β -D-mannuronik asit ve α -L-guluronik asit ünitelerinden oluşan bir kopolimerdir. Aljinat molekülünde tekrarlanan üniteler yoktur ve bileşim sürekli olarak değişir. Gluronik asit ünitelerinin oranı ve uzunluğu jel oluşumunu etkileyen temel yapısal etkindir. Su tutma, jel oluşturma, viskoziteyi artırma ve stabilize edici özelliklerinden dolayı aljinatın çok geniş kullanım olanakları vardır (68).



Şekil 2.10: Aljinatın ve monomerlerinin yapısı

Deniz yosunu, aljinik asiti çözebilen seyreltik alkali çözelti ile ekstrakte edilir. Serbest aljinik asit, kalın ve visköz katının mineral asitler ile işlenmesi sonucunda elde edilir. Daha sonra aljinik asit güncel olarak kullanılan major form olan sodyum aljinat tuzuna dönüştürülür.



Şekil 2.11: Sodyum aljinatın yapısı

Sodyum aljinat (NaAlg) pH'a duyarlı doğal bir polimerdir. Bu özelliğinden dolayı birçok kontrollü salım sisteminde ve biyoteknoloji uygulamalarında taşıyıcı materyal olarak kullanılmaktadır (69). Kahverengi alglerden elde edilen aljinatların, farmasotik dozaj formlarında, özellikle kontrollü salım sistemlerinde kullanımı büyük önem kazanmıştır. Aljinatlar biyolojik olarak geçimli ve parçalanabilme özelliğine sahip doğal polimerlerdir. Aljinatın farklı kimyasal yapıları, dizilişleri, molekül ağırlıkları, molekül ağırlık dağılımı ve fazların karıştırılması, jelleşme ortamına ya da aljinat çözeltisine jelleşme ajanının sunulma şekli gibi jel oluşum stratejileri ile aljinat ve jelleşme ajanının derişimi, sıcaklık, pH, iyonik güç vb gibi jelleşme koşulları ile jelin dayanıklılığı, porosite, diffüzyon, homojenite, şişme ve büzülme gibi teknolojik özellikler kontrol edilmektedir (16).

Aljinatın, zayıf mekaniksel özellik, çözeltilerin viskozitelerinin zamanla azalması, mikrobiyal kirlenme, enzimlere karşı dayanıksız olması gibi dezavantajları vardır. Bu dezavantajları çapraz bağlama, başka bir polimerle karışım oluşturma ile azaltılabilir (55).

2.7.2.2. Aljinatların Değerli Katyonlarla Tepkimesi Ve Jel Oluşumu

Aljinat, $+1$ değerlikli katyonların varlığında düşük konsantrasyonlarda bile viskoz bir çözelti oluştururken, Mg^{2+} hariç Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} gibi birçok iki değerlikli katyonların varlığında hidrojel oluşturmak için kullanılır (68). Aljinatlar, doğal ve sentetik polikatyonlarla (polilisin, kitozan, DEAE-dextran, polietilenimin) polielektrolit (su ya da diğer iyonlaştırıcı çözücüler içinde polimerik iyonlar vermek üzere çözünen makromoleküllerdir) jeller oluştururlar. Bu moleküllerle çapraz bağlanma neticesinde aljinat jellerin mekanik özellikleri ve şişme özellikleri kontrol edilebilir (16). Polimer zincirindeki yüklerin birbirine uyguladığı itme kuvvetinden dolayı; zincir uygun çözücü içinde iyonlaştığında genişlemektedir. Fakat çözücü polielektrolitin iyonlaşmasını engelliyorsa; çözünen zincir katlanmış bir bütün halinde kalmaktadır. Hidrofobik polielektrolit zincirleri zayıf bir çözücü içinde iyonlaşmadığından globüllere ayrılarak çökerler. Hidrofobik yüzey enerjisi ile yükler arasındaki elektrostatik itme kuvveti polielektrolitin genel davranışını belirler (14). Zayıf elektrolitin iyonlaşma miktarı pH ve sulu ortamın iyonik bileşimi tarafından kontrol edildiği için; “akıllı” polimerler sulu ortamdaki en ufak pH değişimlerinde bile önemli ölçüde konformasyon değişimine maruz kalırlar. Bütün pH duyarlı polimerler, ortamın pH değerine göre proton alan ya da veren asidik ya da bazik gruplar içerirler (14).

Hidrojinin şişmesi, zayıf asidik (anyonik) grupların varlığında dış pH arttıkça artarken; polimerde zayıf bazik gruplar bulunduğu azalır. Çözeltinin iyonik şiddeti artırıldığında, hidrojel çözelti ile iyon alış verişi yapabilmektedir. Bu şekilde hidrojel yüksüz durumunu korur ve hidrojel içindeki serbest karşıt yüklü iyonların konsantrasyonu artar. Hidrojel ve çözelti arasında bir ozmotik basınç farkı oluşur ve jelin şişmesine sebep olur. İyonik şiddet yüksek seviyelere ulaştığında (1-10 M),

hidrojel büzülecektir. Bunun sebebi jel ve çözelti arasındaki ozmotik basınç farkı azalmasıdır. Çözelti bu sırada, jel içerisindeki ozmotik basınca yakın bir basınç değerine ulaşacaktır (14).

Jel oluşturmak için kullanılan aljinat derişimi % 0,5-2 arasında değişmektedir. İki ve çok değerli katyonlar (Mg^{++} hariç) aljinatlarla çapraz bağ yaparak tepkimeye girer. Çok değerli katyon tuzu, aljinat çözeltisine eklendiğinde çözeltinin özelliklerinde bir takım değişiklikler görülür. Bu değişiklikler viskozitenin artması, jel oluşumu ve çökmedir.

Katyon tuzu ve aljinat çözeltisi arasındaki tepkime aşağıda gösterilmiştir:

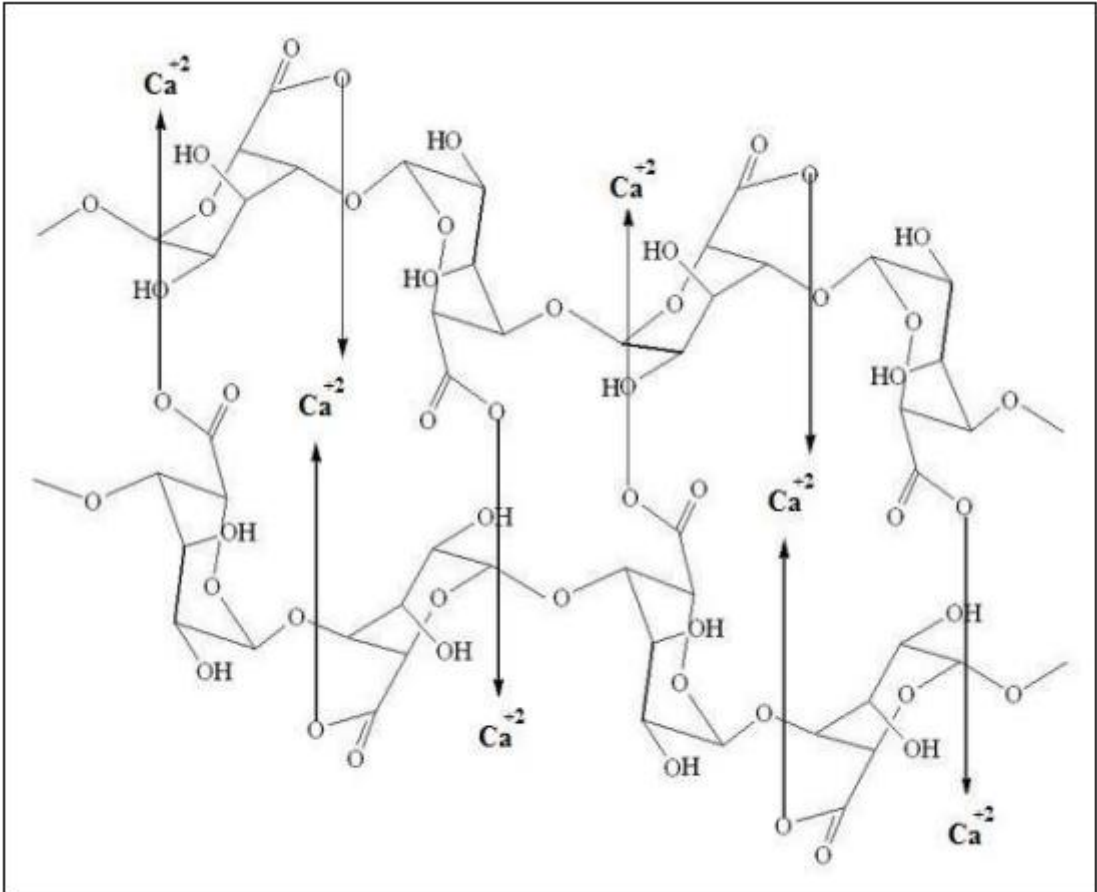


M: İki değerli katyon

Aljinat çözeltisinin akışını, viskozitesini ve jel özelliklerini değiştirmek için en çok kullanılan iki değerli katyon kalsiyumdur. Jel oluşumu aljinat ile kalsiyum arasındaki iyon değişim sonucu olmaktadır. Sodyum aljinat çözeltisine kalsiyum iyonları ilave edildiğinde, kalsiyum iyonları aljinat çözeltisindeki karboksil ve hidroksil gruplarına bağlanarak “yumurta-kafes” modeli oluşmaktadır (14). Guluronik asitçe zengin aljinatlarda bu bağlanma daha güçlüdür. Çünkü guluronik asit yapısındaki karboksil ve hidroksil gruplarının arasındaki mesafenin mannuronik aside göre daha kısa olmasından dolayı kalsiyum ile guluronik asit arasında daha güçlü bir bağlanma gerçekleşmektedir. Sonuçta reaksiyon tüm aljinatın, kalsiyum aljinat olarak çöküşüne kadar devam eder. İlave edilen kalsiyum oranı arttıkça tiksotropik davranış artar, karışımı sıvılaştırmak için daha yoğun karıştırma gereklidir. Oluşan jel daha katıdır ve daha hızlı jel oluşumu gözlenmektedir. Aljinat ile kalsiyum arasındaki tepkime oda sıcaklığında veya soğukta olabilir. Yüksek sıcaklıklarda ise jel oluşumu daha yavaş gerçekleşir. Yüksek polimerizasyon derecesine sahip aljinatlar, daha az miktarda kalsiyum ile reaksiyona girerken, düşük polimerizasyon dereceli aljinatlar daha çok

miktarda kalsiyum ile reaksiyona girer. Kalsiyum aljinat jelinin dayanıklılığını etkileyen başlıca faktörler aljinatın tipi, polimer konsantrasyonu ve CaCl_2 çözeltisinin konsantrasyonudur. Aljinatı oluşturan guluronik asit içeriği arttıkça jel mekanik olarak daha dayanıklı olur ve gözenekliliği artar; mannuronik asit içeriği arttıkça ise jel daha yumuşak ve elastik olur ve gözenekliliği azalır (68).

Guluronik asitçe zengin aljinatlar yüksek porozite özelliği gösterirler ve ısıya dayanıklı, sert fakat kolaylıkla kırılabilen jel oluştururlar. Jel oluşumu sırasında büzülme azdır ve kuruduktan sonra şişme görülmez. Mannuronik asitçe zengin aljinatlar ile hazırlanan jel ise daha yumuşak ve elastiktir, çok fazla büzülür ve porozitesi düşüktür. Isıya dayanıklılığı ise daha düşüktür (16).



Şekil 2.12: Aljinat ile Ca^{+2} 'nin etkileşimi

Aljinatların hidroliz ürünleri orijinal formlarından farklı fizikokimyasal özelliklere sahiptir ve oldukça farklı davranış göstermektedir. Aljinatın hidroliz ürünü olan düşük moleküllü aljinat, suda az çözünen etkin maddelerin çözünürlüğünü arttırmakta, buna bağlı olarak da çözünme hızı artmaktadır (16).

2.7.2.3. Aljinik asit ve tuzların uygulama alanları

2.7.2.3.1 Aljinik asit ve tuzların sağlık alanında kullanışı

2.7.2.3.1.1 Tıp Alanında Kullanılışı

Cerrahi malzemelerde pıhtılaştırıcı (hemostatik) özelliğinden dolayı kullanılmaktadır. Ayrıca antiasit özelliğe sahiptir. Kalsiyum aljinat olarak yara iyileştire etkilerinden dolayı bazı ticari pansuman içeriğinde kullanılır. Ca- aljinat kliniklerde ortognatik cerrahi uygulamaları ve yarı damak ve dudak tedavilerinde, alçı model veya ortodontik yer tutucuların hazırlanması amacıyla kullanılır (70).

2.7.2.3.1.2. Diş Hekimliği ile Kullanılışı

Diş tedavisinde dolgu maddesi olarak potasyum aljinat ve trietanolamin aljinattan yararlanılmaktadır. Kalsiyum aljinat olarak diş hekimliğinde ölçü alma maddesi olarak kullanılmaktadır (70).

2.7.2.3.1.3 Eczacılıkta Kullanılışı

Aljinik asit ve tuzları farmasötik teknoloji alanında oldukça yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Yarı katı ve kozmetik preparatlarda (krem, pasta ve jel tipi) kalınlaştırıcı ve süspansiyon ajanı olarak, tabletlerde dağıtıcı ve bağlayıcı ajan olarak, çözünme hızını artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Doğal bir polimer olan ve sulu ortamda Ca gibi multivalen katyonlar ile hidrojel oluşturma özelliği gösteren aljinat ile makromoleküler ve mikromoleküler yapıdaki terapötik ajanları dahil etmek mümkün hale gelmiştir (58,71).

Aljinatın hidrojel karakteri sergilemesi, ilaç içeren lipozomlar ve hücrelerin kaplanması (enkapsülasyon) için çok uygun bir matriks seçeneği haline getirir (49).

2.7.2.3.2. Aljinik Asit Ve Tuzların Farklı Endüstri Alanlarında Kullanışı

2.7.2.3.2.1. Besin Endüstrisinde

Dondurma, şerbet, salça, marmelat, reçel, şekerleme, salata sosu, peynir, margarin, puding ve kremalarda kıvam verici, dispersiyon ajanı ve stabilizatör ve jelleştirici ajan olarak kullanılmaktadır (57). Aljinat iki ve üç değerlikli iyonlar ile jel haline gelmektedir ama kalsiyum jelleri gıda endüstrisinde seyrek olarak kullanılmaktadır (71). Aljinat jellerinin yapısı pek çok yiyecek uygulaması için uygun değildir. Ancak meyve ve etlerin uygun koşullarda saklanması, dondurma endüstrisinde stabilizatör olarak, kıvam artırıcı, jelleştirici madde ve kolloidal kararlaştırıcı olarak puding ve kremalarda, jel özelliği ile çözünmeyi birkaç dakika geciktirdiği için soğuk hazır yiyeceklerde kullanılmaktadır. Propilen glikol aljinat ise bal endüstrisinde kullanılmaktadır (71).

2.7.2.3.2.2. Tekstil Ve Kağıt Sanayinde

Baskı ve boyamada boyaların akış özelliklerini kontrol etmek için (71), plastik tutkallarda, cam macunlarında, pilin katmanları arasında izolasyonun sağlanmasında, yapay tahta üretiminde kullanılır.

2.7.2.3.2.3. Tarımda Sanayinde

Özellikle küre haline getirilerek pestisitlerin salımında kullanılmaktadır (71).

2.5. Çalışmanın Amacı

Bu çalışmada diflunisalin gastrik ortamda stabilitesini arttırmak için enterik boncuk formunda hazırlanması amaçlanmaktadır. Bunun için, enterik polimer olarak sodyum aljnat ve pektin, hazırlama yöntemi olarak da sıvıda olgunlaştırma yöntemi seçilmiştir. Literatürde diflunisalin sodyum aljnat/pektin boncuklarının kullanılmasına dair kayıt olmamasından ötürü çalışmanın bilimsel alanda önemli bir boşluğu dolduracağı düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereçler

3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Sodyum Aljinat (Sigma, Türkiye)

Kalsiyum Klorur (E. Merck, Almanya)

Pektin (Yantai Andre Co. Ltd., China)

Diflunisal (Sanovel, Türkiye)

Sodyum hidroksit (E. Merck, Almanya)

Potasyum dihidrojen ortofosfat (E. Merck, Almanya)

3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

Analitik terazi

O'Haus Advanturer, Almanya

Buzdolabı

Regal, Nofrost, Türkiye

Disolüsyon cihazı

DT GE, Aymes, Türkiye

Distile su cihazı

Milipore, ABD

DSC

Shimadzu DT-40 Thermal Analyser, Japonya

Etüv

Binder, Almanya

FT-IR Spektrofotometre

Perkin Elmer 1720 X, ABD

Manyetik karıştırıcı

Velp Scientifica, Almanya

Otomatik mikropipetler

Eppendorf, Almanya

FE-SEM

Zeiss / Supra 55, Almanya

3.1.3. Kullanılan Tampon ve Çözeltiler

Fizyolojik fosfat tamponu; 6.8 g potasyum dihidrojen fosfat 250 ml distile suyun içerisinde çözündürüldü. Bu çözeltiye 0.1 N NaOH çözeltisinden 112 ml ilave edilip hacmi distile su ile 1litreye tamamlandı. Elde edilen tampon çözeltisinin pH'sı ölçüldüğünde 6.8 olduğu tespit edildi.

3.1.4. Kullanılan Bilgisayar Programları

Tez metninin yazılması, grafiklerin çizimi, çizelgelerin oluşturulması ve istatistik hesaplarının yapılmasında aşağıda belirtilen bilgisayar programları kullanıldı.

- a. Microsoft Word 2000 (Microsoft Corp., ABD)
- b. Microsoft Excel 2000 (Microsoft Corp., ABD)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Diflunisalin Karakterizasyonu

3.2.1.1. UV Spektrumu

10 mg diflunisal hassas terazide tartılıp 10 ml'lik balon jodede 4 ml sodyum salisilat ilave edilip hacmine distile suyla tamamlanmıştır (konsantrasyon 1 mg/ml). Daha sonra bu stok çözeltiden seyreltmeler yapılarak hazırlanan diflunisal çözeltilerinin (2-10 mcg/ml) absorbands değerleri belirlenerek kalibrasyon doğrusu çizilmiştir.

3.2.1.1.1. Yöntem Validasyonu

Kalibrasyon için hazırlanan çözeltilerin 258 nm'deki absorbans değerleri öncelikle doğrusallık (linearite) için incelenmiştir. Eğim, korelasyon katsayısı ve doğru denklemi regresyon analizi ile belirlenmiştir. Çalışma, 6 seride gerçekleştirilip her bir konsantrasyon için elde edilen değerlerin aritmetik ortalaması alınıp çalışılmıştır.

Keskinlik, validasyon çalışmalarında diğer bir önemli parametredir. Bunun için; gün içinde farklı saatlerde ve farklı günlerde yapılan çalışmaların sonuçları değerlendirilir. Aynı gün için, doğrusallık çalışmasında kullanılan solüsyonlar, aynı günde 3 farklı saatte okunarak sonuçlar incelenmiştir. Elde edilen verilerin % rölatif sapma değerleri hesaplanmıştır. Farklı günler için yapılan değerlendirme açısından; yine doğrusallık sınırları içinde bulunan solüsyonların absorbansları bir hafta içerisinde farklı 3 günde ölçülüp % rölatif sapma değerleri belirlenmiştir.

Doğruluk parametresinin tespiti içinse; doğrusallık sınırları içinde yer alan 3 konsantrasyonun absorbans değerleri 9 kez saptanmıştır. Elde edilen değerlerin kabul edilebilirlik (doğrusallık) sınırları içerisinde olup olmadığına bakılmıştır.

Analitik validasyonun diğer bir önemli parametresi ise, “LOD (limit of detection)”dır. Bu değer, söz konusu analitin geliştirilen analiz yöntemi ile saptanabilen en düşük konsantrasyon değeridir. Bunun için aşağıdaki eşitlikten yararlanılmıştır:

$$LOD = 3.3 \sigma/S$$

Eşitlikte yer alan σ , kalibrasyon doğrusunun Y eksenini kestiği noktadaki değer, S ise, eğimdir.

Analitik yöntem validasyonunda ayrıca, LQD (limit of quantitation) değeri de hesaplanmalıdır. LQD ise, mevcut analiz yöntemiyle söz konusu analitin kabul edilebilir keskinlik, doğruluk ve varyasyon değerleri çerçevesinde ölçülebilen en küçük konsantrasyon değeridir. Bu da aşağıdaki eşitlik kullanılarak hesaplanır:

$$LQD = 10.3 \sigma/S$$

3.2.1.2. Çözünürlük Testi

Dişlunisalin önce aşırı doymuş çözeltisi hazırlanarak 24 saat süresince $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ta çalkalayıcı su banyosunda tutulmasının ardından filtre edilerek gravimetrik usulle distile suda çözünen miktarı tespit edilmiştir ($n = 6$). 6 ölçümün aritmetik ortalaması alınmıştır.

3.2.2 Ön Formülasyon Çalışmaları

Mikrokürelerin hazırlanma aşamasında çeşitli ön denemeler yapıldı. Bu denemelerin sonucunda küre oluşturmada en iyi koşullar belirlendi.

3.2.3. Yüklü Pektin/Aljinat Boncuklarının Hazırlanması

Kalsiyum sodyum aljinat/pektin boncukları hazırlanırken iyonotropik jelleştirme metodu kullanılmıştır. Pektin/sodyum aljinat çözeltileri uygun oranlarda hazırlanıp 12 saat şişmeye bırakılmıştır. Şişen karışıma belirlenen dişlunisal tartılıp eklendikten sonra homojen bir şekilde karışması sağlanmıştır. Bu süspansiyon, hazırlanan CaCl_2 çözeltisine peristaltik bir pompa yardımıyla bir enjektörden sabit hızla 5 cm yükseklikten sürekli karışmakta olan kalsiyum klorür çözeltisine damlatılmıştır. Belirlenen süre boyunca boncuklar CaCl_2 içinde olgunlaştırılmıştır. İyonik jelasyon sonucu ortamda oluşacak boncuklar filtrasyonla çapraz bağlama çözeltisinden ayrılacaktır. 2 kere distile su ile yıkanacak ve 37°C de 12 saat kurutulmuştur. Steril flakonlara aktarılıp fizikokimyasal karakterizasyon için saklanmıştır. Her ölçüm için en az 3 seri hazırlanmıştır ($n=3$).

Diflunisal yüklü boncuklar, farklı ilaç: polimer oranlarında, farklı çapraz bağlayıcı konsantrasyonlarında farklı çapraz bağlama süreleri uygulanarak “sıvıda olgunlaştırma yöntemi” ile hazırlanmıştır (Çizelge 3.1).

Çizelge 3.1. Diflunisal yüklü boncukların hazırlanmasında uygulanacak değişkenler

Formülasyon Kodu	Polimer	Polimer Oranı	Çapraz Bağlayıcı Konsantrasyonu (%)	Çapraz Bağlama Süresi(dk)	İlaç/Polimer oranı
F01	Pektin/NaAlg	1/1	% 2 CaCl ₂	15	1/20
F02	Pektin/NaAlg	1/2	% 2 CaCl ₂	15	1/20
F03	Pektin/NaAlg	1/3	% 2 CaCl ₂	15	1/20
F04	Pektin/NaAlg	1/1	%5 CaCl ₂	15	1/20
F05	Pektin/NaAlg	1/2	%5 CaCl ₂	15	1/20
F06	Pektin/NaAlg	1/3	%5 CaCl ₂	15	1/20
F07	Pektin/NaAlg	1/1	% 2 CaCl ₂	15	1/40
F08	Pektin/NaAlg	1/2	% 2 CaCl ₂	15	1/40
F09	Pektin/NaAlg	1/3	% 2 CaCl ₂	15	1/40
F010	Pektin/NaAlg	1/1	%5 CaCl ₂	15	1/40
F011	Pektin/NaAlg	1/2	%5 CaCl ₂	15	1/40
F012	Pektin/NaAlg	1/3	%5 CaCl ₂	15	1/40
F013	Pektin/NaAlg	1/1	% 2 CaCl ₂	30	1/20
F014	Pektin/NaAlg	1/2	% 2 CaCl ₂	30	1/20
F015	Pektin/NaAlg	1/3	% 2 CaCl ₂	30	1/20
F016	Pektin/NaAlg	1/1	%5 CaCl ₂	30	1/20
F017	Pektin/NaAlg	1/2	%5 CaCl ₂	30	1/20
F018	Pektin/NaAlg	1/3	%5 CaCl ₂	30	1/20
F019	Pektin/NaAlg	1/1	% 2 CaCl ₂	15	-
F020	Pektin/NaAlg	1/1	%5 CaCl ₂	15	-
F021	Pektin/NaAlg	1/2	% 2 CaCl ₂	15	-

F022	Pektin/NaAlg	1/2	%5 CaCl ₂	15	-
F023	Pektin/NaAlg	1/3	% 2 CaCl ₂	15	-
F024	Pektin/NaAlg	1/3	%5 CaCl ₂	15	-

3.2.4. FT-IR Analizi

Polimer filmler, fiberler, su, proteinler, düşük molekül kütleli hidrokarbonlar, tarım, gıda ve petrol ürünleri gibi birçok maddenin analizinde; kimya, eczacılık, biyoloji, gıda, jeoloji ve çevre gibi birçok alanda yapılan çalışmalarda kullanılan bir cihazdır.

Dozaj şeklinin hazırlanmasında kullanılan polimerlerle ilaç etkin maddesinin etkileşip etkileşmediğinin belirlenmesi, polimerin formülasyon için uygunluğunun tespit edilmesi açısından bu analiz önemlidir.

İlaç etkin maddesi olan diflunisalin, ilaç taşıyıcı sistem hazırlanmasında kullanılan kalsiyum klorür, sodyum aljinat ve pektin ile hazırlanan boş ve ilaç yüklü boncukların ayrı ayrı FT-IR spektrumları elde edilmiştir. Bunun için maddeler ve boncuklar agat havanda ezilip toz edilmiştir. Daha sonra KBr diskleri basılıp Perkin Elmer cihazı ile FT-IR analizleri gerçekleştirilmiştir.

3.2.5. DSC Analizi

Mikrokürelerin DSC sonuçları, Shimadzu (Japan) marka diferansiyel taramalı kalorimetre kullanılarak elde edilmiştir. Örneklerin DSC termogramları 30 °C'den 300 °C'ye 10 °C/dak. ısıtma hızında alınmıştır.

3.2.6. Fe-SEM Analizi

Mikrokürelerin elektron mikrografları, vakum altında altın ile kaplandıktan sonra Zeiss / Supra 55 (Almanya) model taramalı elektron mikroskobu kullanılarak elde edilmiştir.

3.2.7. İn vitro Dezentegrasyon Çalışmaları

İlaç yüklü boncuklar, PharmaTest dezentegrasyon cihazında farklı pH'lara sahip çözeltilerde (pH 1.2, ve PH 6.8) $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'da sürekli karıştırılarak (100 rpm) dağılma süresi tayin edilmiştir. Bu çalışmada, boncuklar yalnız ya da sert kapsül içinde doze edilmiş halde kullanılmıştır.

3.2.8. Enkapsüle Edilen İlaç Miktarının Saptanması

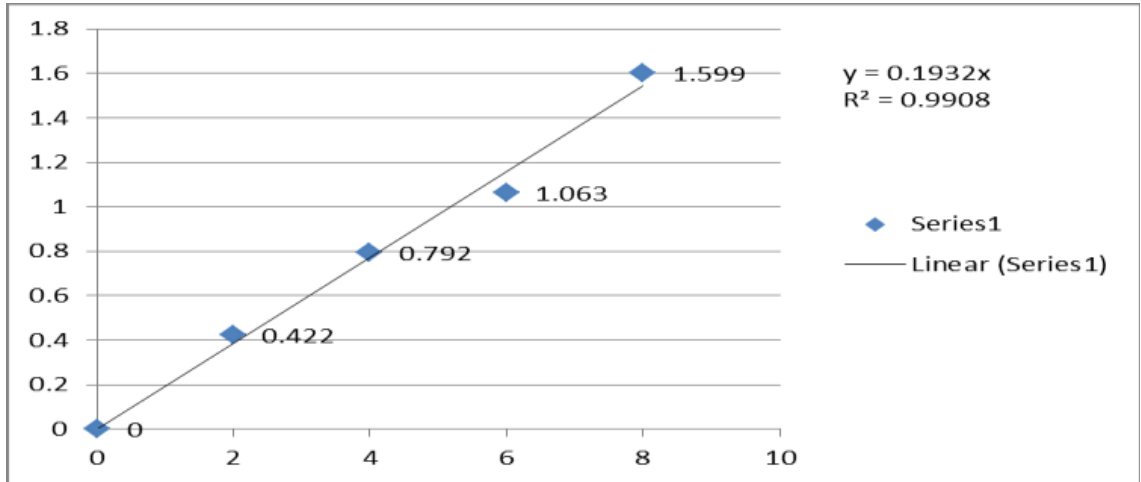
Boncuklara yüklenen ilaç miktarının saptanması için, 10 mg boncuk hassas olarak tartılıp 100 ml distile su içeren bir kapaklı erlende 24 saat süresince bekletildi. Sürenin sonunda mavi bantlı süzgeç kağıdından süzülen çözeltide çözünmüş halde bulunan Diflunisal miktarı UV spektrofotometrik yöntemle 258 nm'de tespit edildi. Her formülasyon için en az 3 seri çalışılıp ortalaması alındı.

4.BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1. Diflunisalin Karakterizasyonu

4.1.1. UV Spekturumu

Diflunisalin maksimum absorbans verdiği dalga boyu incelendiğinde 258 nm olarak bulunmuştur ki bu değer literatürle uygunluk göstermektedir (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Diflunisalin kalibrasyon doğrusu.

Parametreler	Veriler
$\lambda_{\max}$	258 nm
Kalibrasyon doğrusunun regresyon denklemi ($y = mx + c$)	$Y = 0.042x + 0.00253$
Eğim (S)	0.042
Korelasyon sabiti R	0.993
% Rölatif standart sapma	0.072
LOD değeri	0.0571
LQD değeri	0.167

Çizelge 4.2. Diflunisale ait validasyon parametreleri.

258 nm’de yapılan ölçümler neticesinde elde edilen kalibrasyon doğrusunun eğimi 0.042, Y eksenini kestiği değer (intersept) 0.00333, korelasyon katsayısı (r) ise 0.993 olarak bulunulmuştur. LOD değerinin limit konsantrasyon değerleri (0.3-0.7 mcg/ml) olduğu tespit edildi (0.0571 mcg/ml). LQD değeri ise 0.167 mcg/ml olarak hesaplanmıştır.

Örnek konsantrasyonu (mcg/ml)	Gün içi ölçümlere ait kesinlik değerleri		Farklı günlerde yapılan ölçümlere ait kesinlik değerleri	
	Absorbans	RSS	Absorbans	RSS
6	1.374	0.098	1.103	0.072
	1.674		0.946	
8	1.062	0.087	1.112	0.074
	1.121		0.963	

Çizelge 4.3. Diflunisale ait validasyon parametrelerinden tekrarlanabilirliğe (kesinlik) ait veriler.

Sonuç olarak, bu çalışmada önerilen UV spektroskopik tayin yöntemi, validasyon parametreleri açısından incelendiğinde güvenilir bir yöntem olduğu belirlenmiştir.

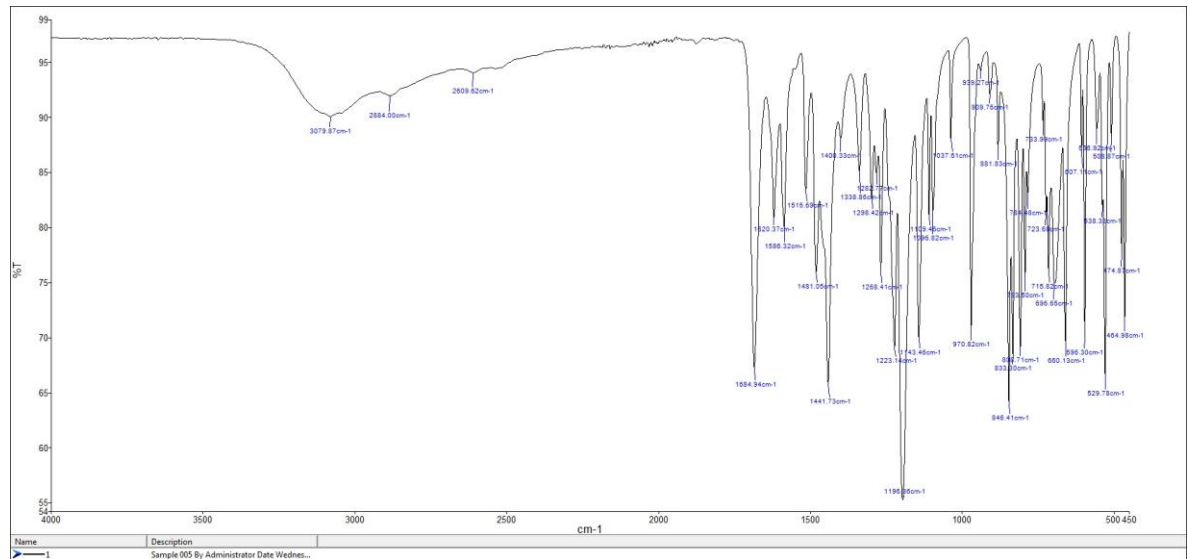
4.1.2. Çözünürlük

Difunisalin sudaki çözünürlüğü incelendiğinde, 14.2 mg/L çözünürlük değerine sahip olduğu saptanmıştır. Buna göre, ” çok az çözünür” madde olarak nitelendirilebilir.

4.2. Boncuklara Ait Ön Formülasyon Çalışmaları

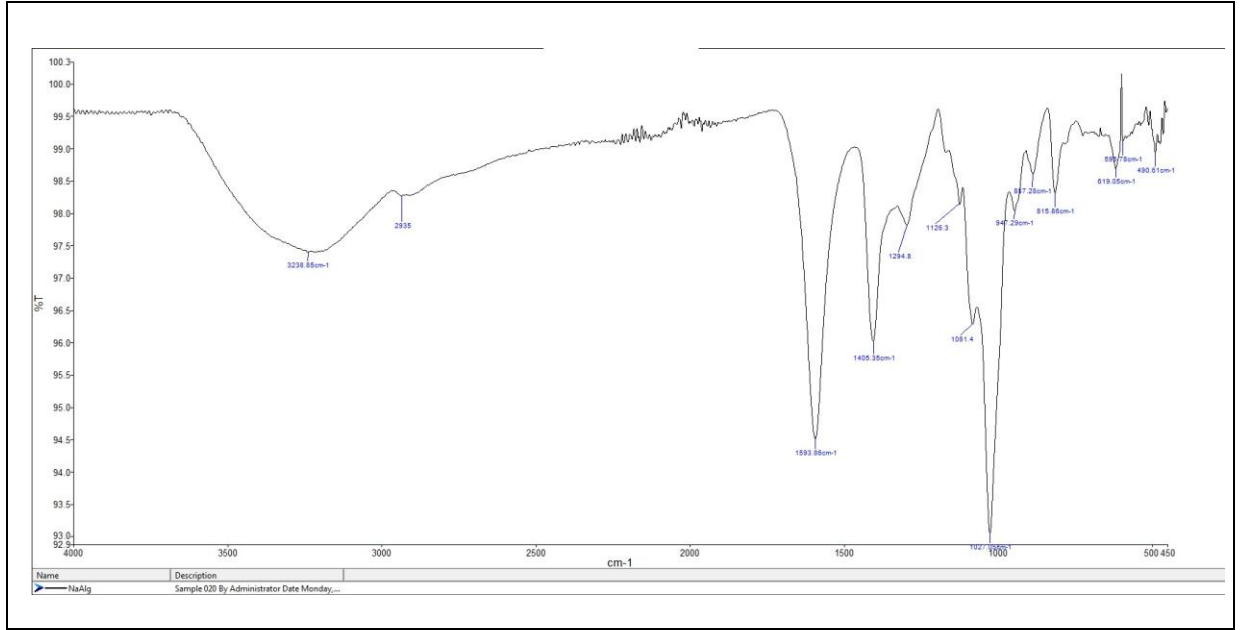
4.2.1. FT-IR Analizi

FTIR, ön formülasyon çalışmalarında yardımcı madde-ilaç geçimliliğinin belirlenmesinde önemli bir analizdir. Doğru yardımcı maddelerin seçilmesine yardımcı olur. Diflunisal’in FTIR spektrumuna bakıldığında 1684 cm^{-1} ’ de görülen bandın beş üyeli doymamış siklik yapıya; 1441 cm^{-1} ’ de görülen bandın -COOH gerilme bandına; 1196 cm^{-1} ’ de görülen pikin C-O gerilmesine; 846 cm^{-1} ’ de görülen pikin C-F eğilmesine rastlanmıştır.



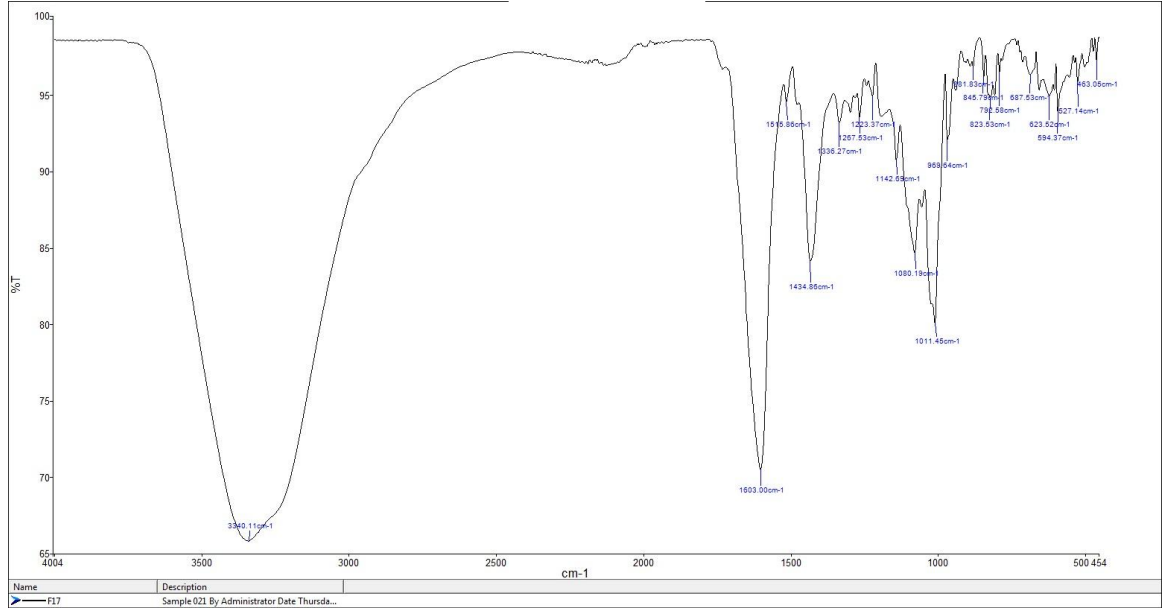
Pektin' in FTIR spektrumuna bakıldığında 1067 cm^{-1} ' de görülen pikin pektinin yapısında bulunan C-O gerilme bandına; 1058 cm^{-1} ' de görülen bandın C-O gerilme bandına; 908 cm^{-1} ' de görülen pikin $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ gerilme bandına raslanmıştır.

Na-Alg'ın FTIR spektrumunda 3442 cm^{-1} ' de görülen geniş bandın yapıdaki O-H gerilmesine; 2925 cm^{-1} ' de düşük şiddette alifatik C-H gerilme bandına; 1611 cm^{-1} ' de $>\text{C}=\text{O}$ gerilme bandına; 1418 cm^{-1} ' de C-C gerilme bandına ve 1091 cm^{-1} ile 1030 cm^{-1} ' de ise C-O-C grubuna ait simetrik ve asimetrik gerilme bantlarına rastlanmıştır.



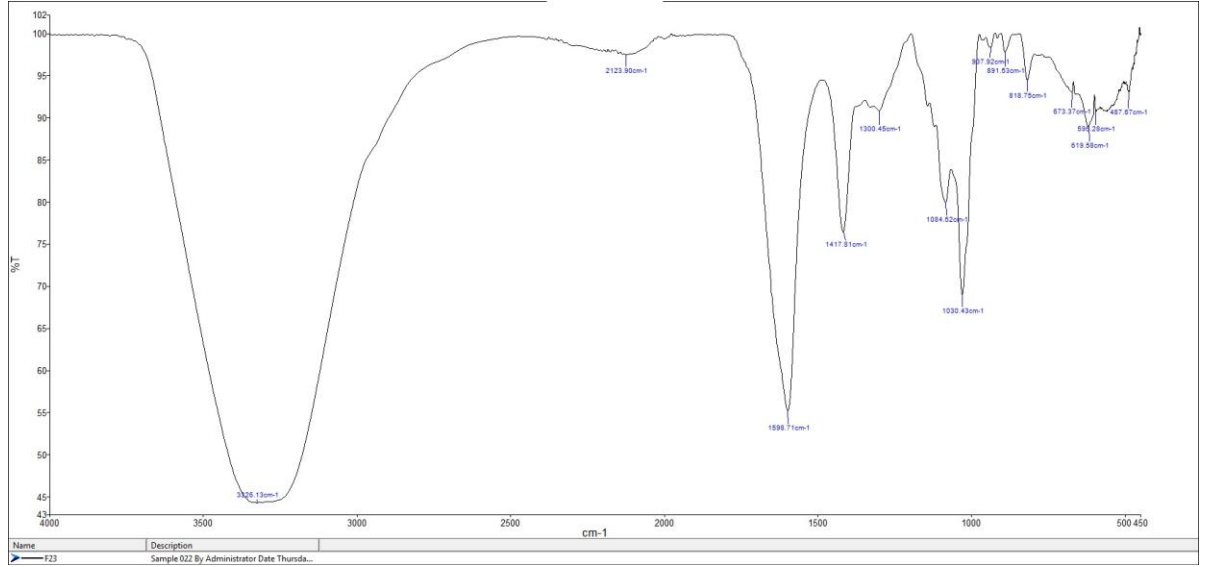
Şekil 4.4: Sodyum aljinat FTIR spektrumu

Dişlunisal yüklü Pektin/Na-Alg'ın FTIR spektrumunda 3440 cm^{-1} ' de görülen geniş bandın yapıdaki O-H gerilmesine; 1603 cm^{-1} ' de yüksek şiddette aromatik C-N gerilme bandına; 1434 cm^{-1} ' de $-\text{COOH}$ gerilme bandına; 1080 cm^{-1} ' de C-C gerilme bandına gerilme bantlarına rastlanmıştır.



Şekil 4.5: Diflunisal yüklü pektin/Na-Alg boncuklarının FTIR spektrumu

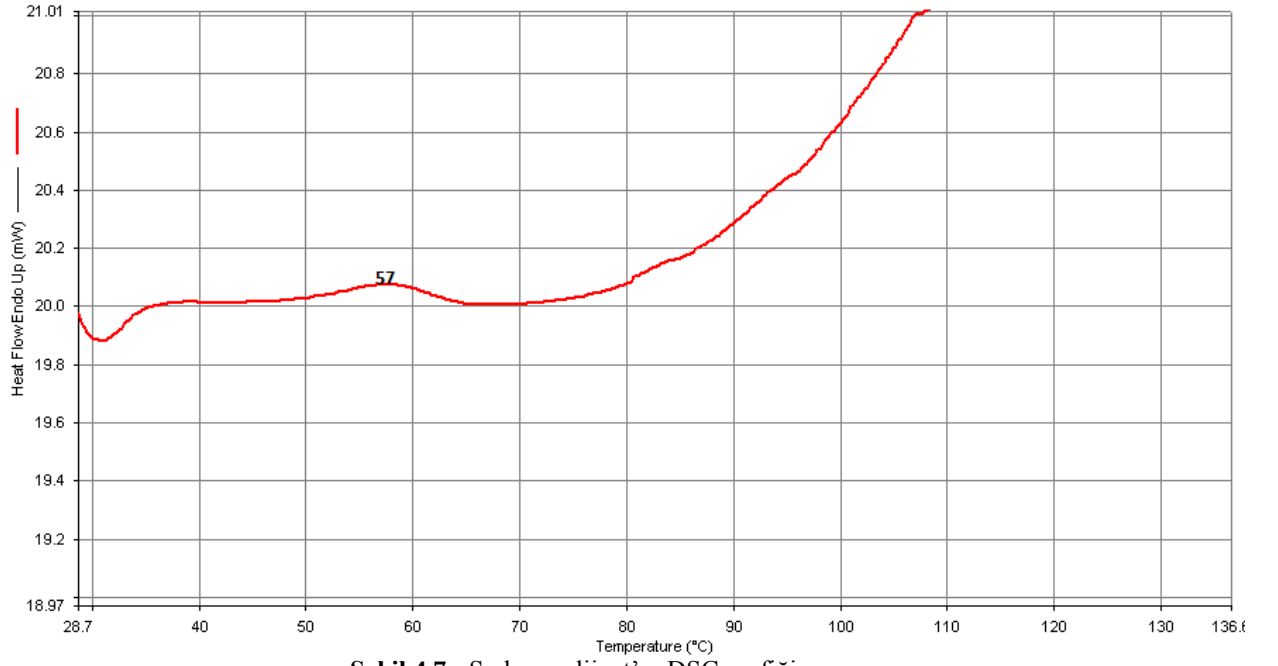
Boş Pektin/Na-Alg'ın FTIR spektrumunda 3326 cm⁻¹' de görülen geniş bandın yapıdaki O-H gerilmesine ve şelat bileşiklerinin varlığına; 2123 cm⁻¹' de yüksek şiddette -O-NO₂ (nitrat)gerilme bandına; 1598 cm⁻¹' de keton bileşikleri gerilme bandına; 1417 cm⁻¹' de kuvvetli karboksilat gerilme bandına ve 1300 cm⁻¹ ile kuvvetli sulfonamid esnemelerine 937 cm⁻¹' de ise C-H grubuna ait simetrik ve asimetrik gerilme bantlarına rastlanmıştır.



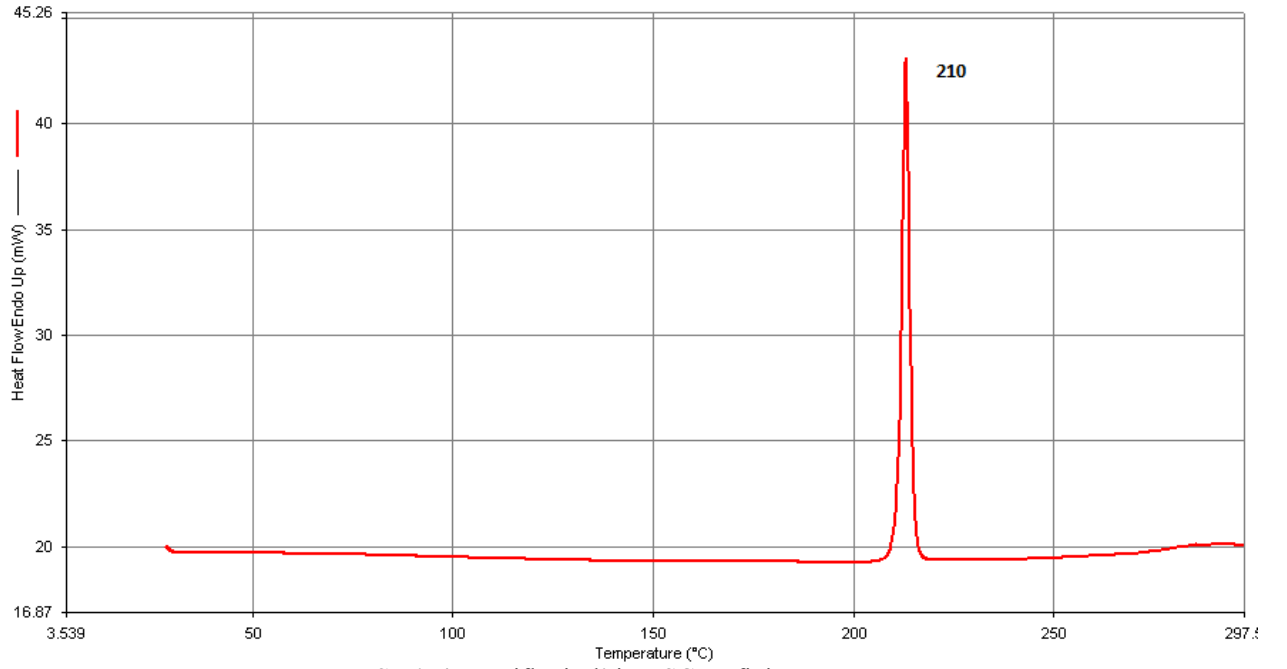
Şekil 4.6: Boş pektin/Na-Alg boncuklarının FTIR spektrumu

4.2.2. DSC Analizi

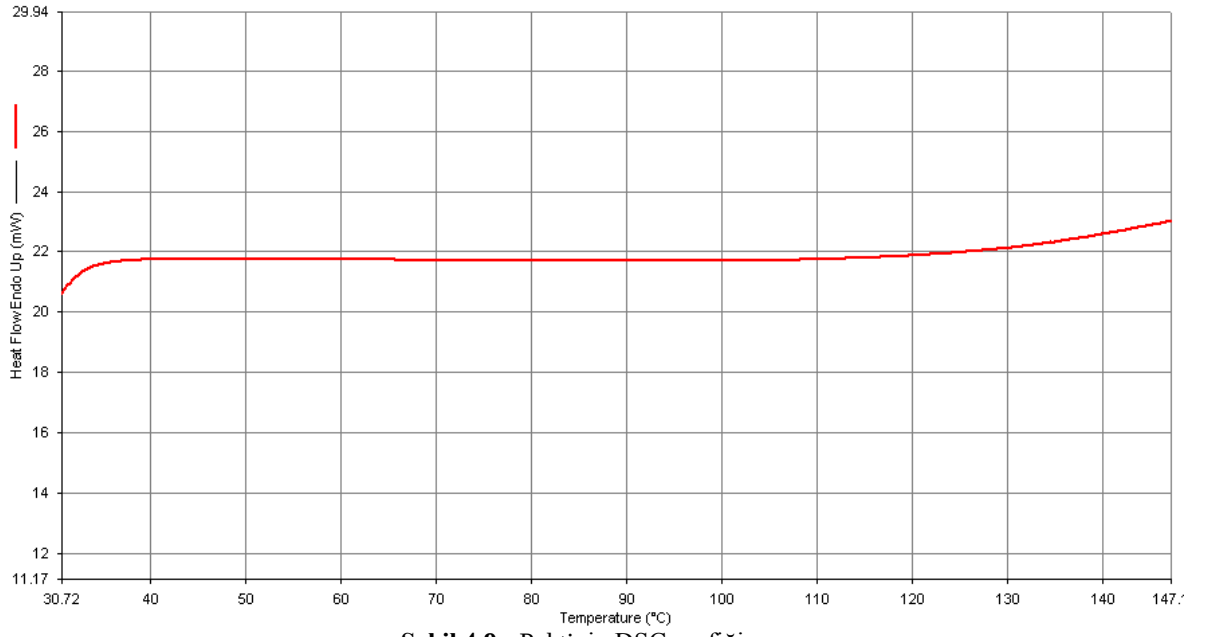
DSC analizi, formülasyonun hazırlanması esnasında kristallik özelliğinde meydana gelebilecek bir değişikliğin belirlenmesi amacıyla maddenin erime derecesinin saptanması için yapılır. DSC spekturumları, ayrıca, etkin madde ile yardımcı maddelerin geçimliliği konusunda da bilgi verir. Diflunisale ait DSC kromatogramı, 210.3°C’de keskin bir pik vermiştir ki bu, maddenin erime noktasını gösterir ve literatür değeri (212.67 °C) ile uygunluk arz eder. Diflunisale ait pikin ilaç yüklü boncuka ait spektrumlarda da mevcut olduğu görülmüştür.



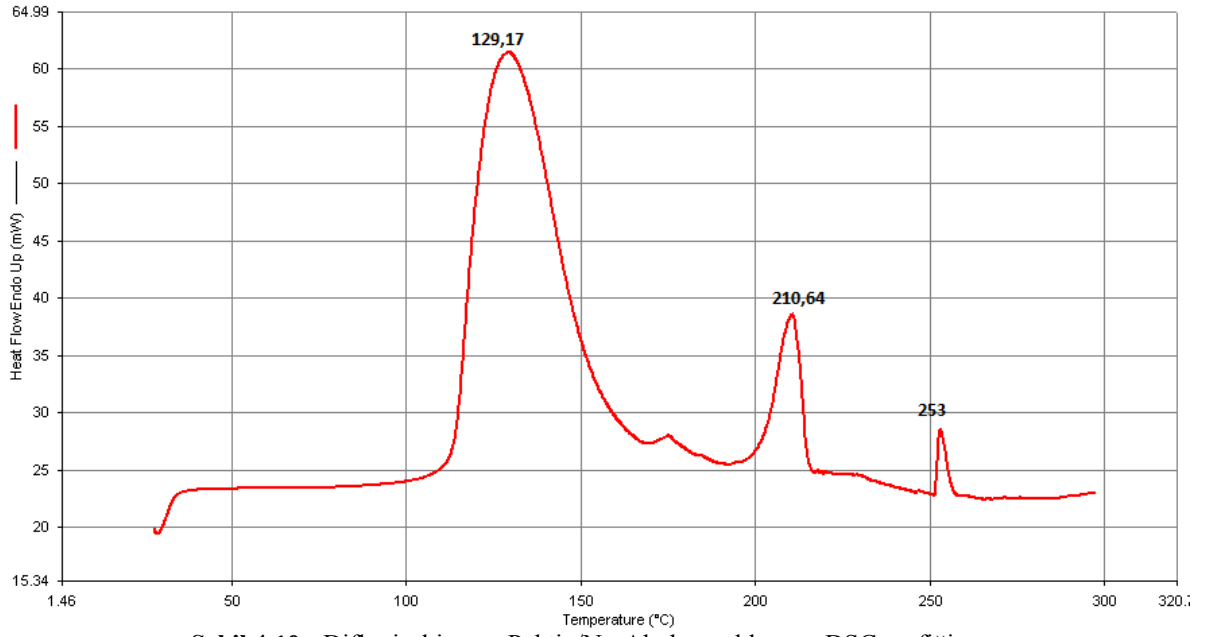
Şekil 4.7: Sodyum aljinat'ın DSC grafiği



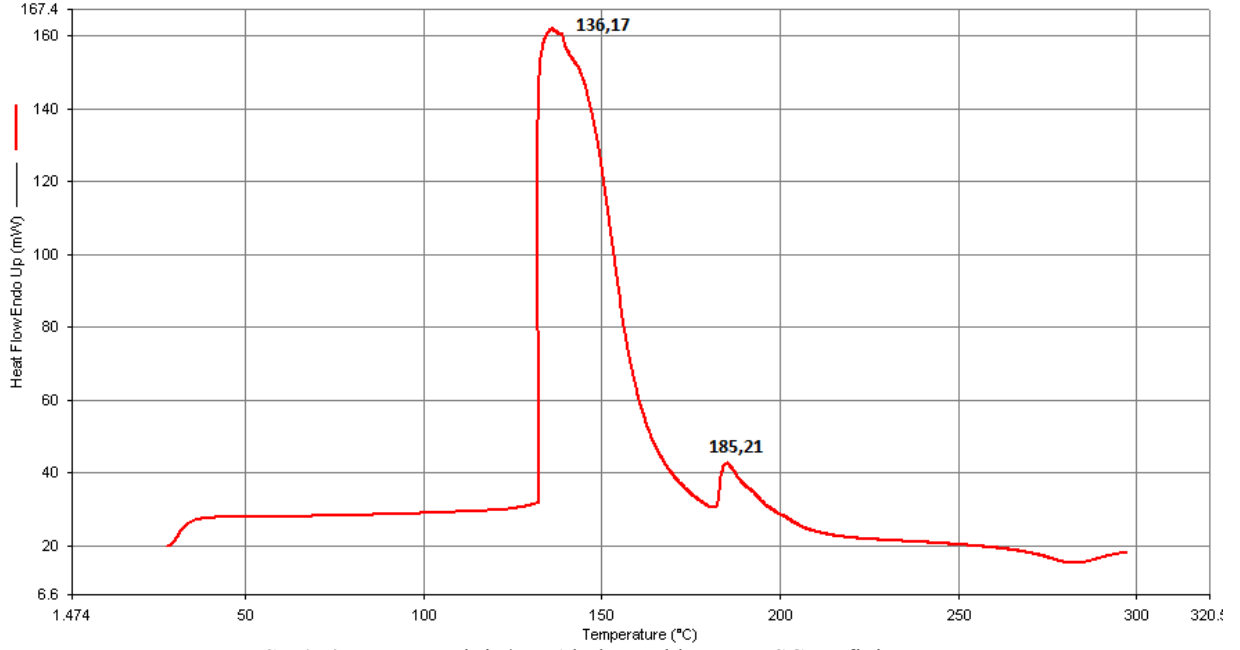
Şekil 4.8: Diflunisal'ın DSC grafiği



Şekil 4.9: Pektinin DSC grafiği



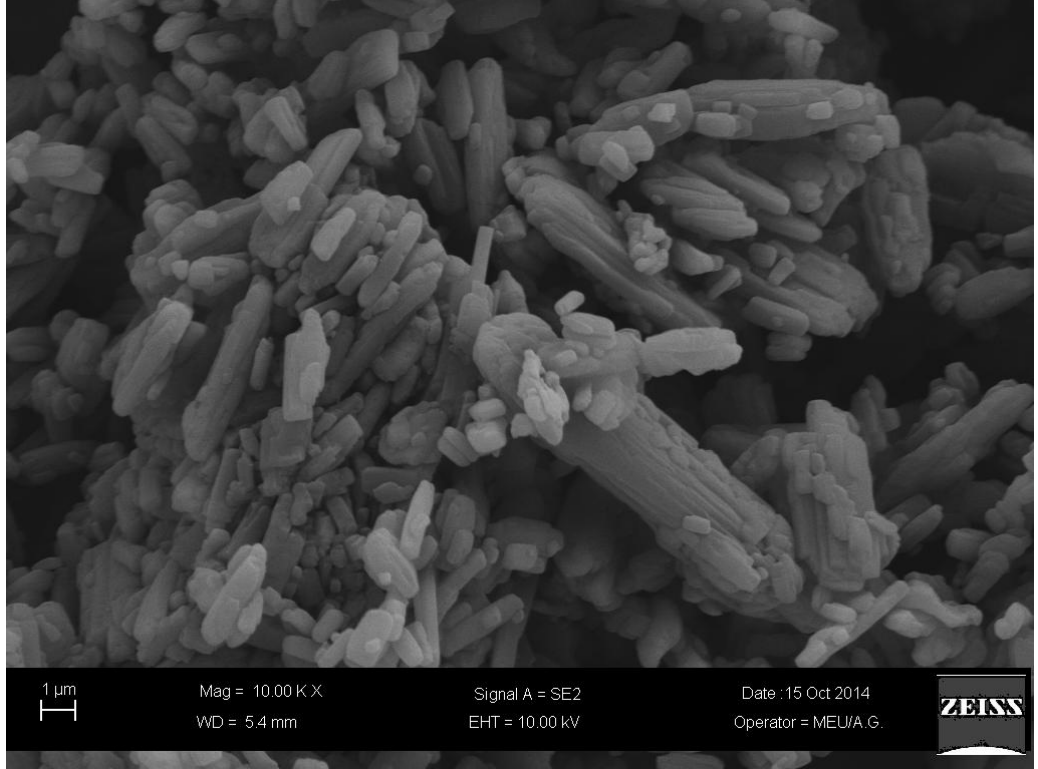
Şekil 4.10: Diflunisal içeren Pektin/Na-Alg boncuklarının DSC grafiği



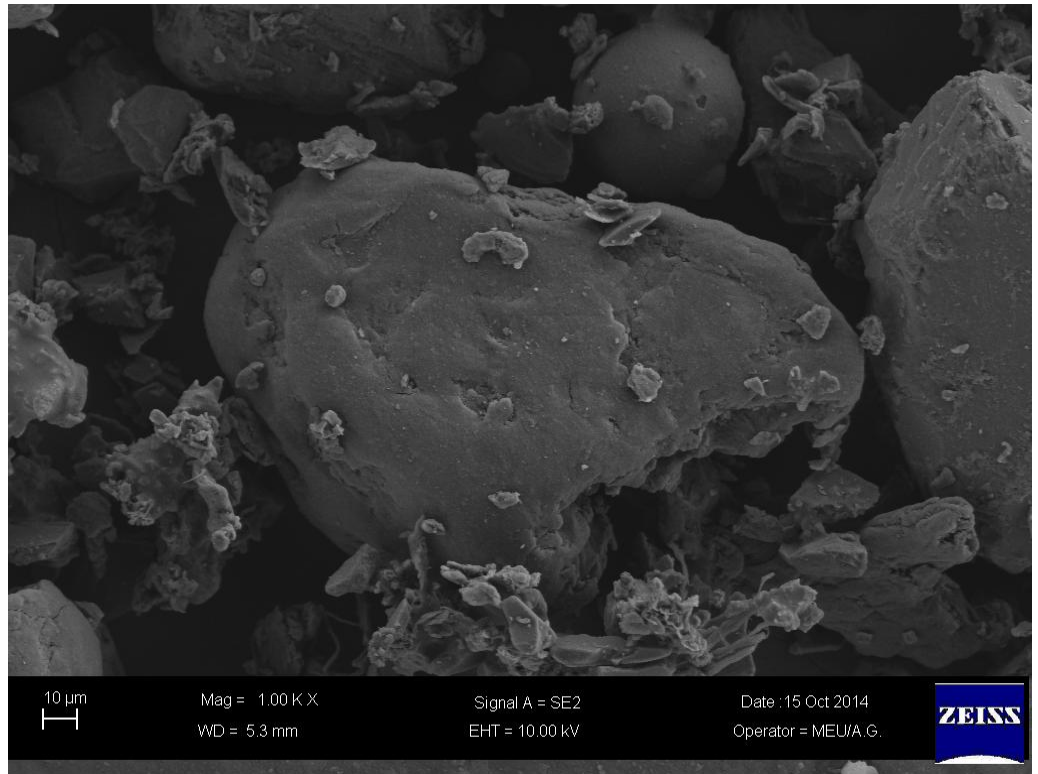
Şekil 4.11: Boş Pektin/Na-Alg boncuklarının DSC grafiği

4.2.3. Fe-SEM Analizi

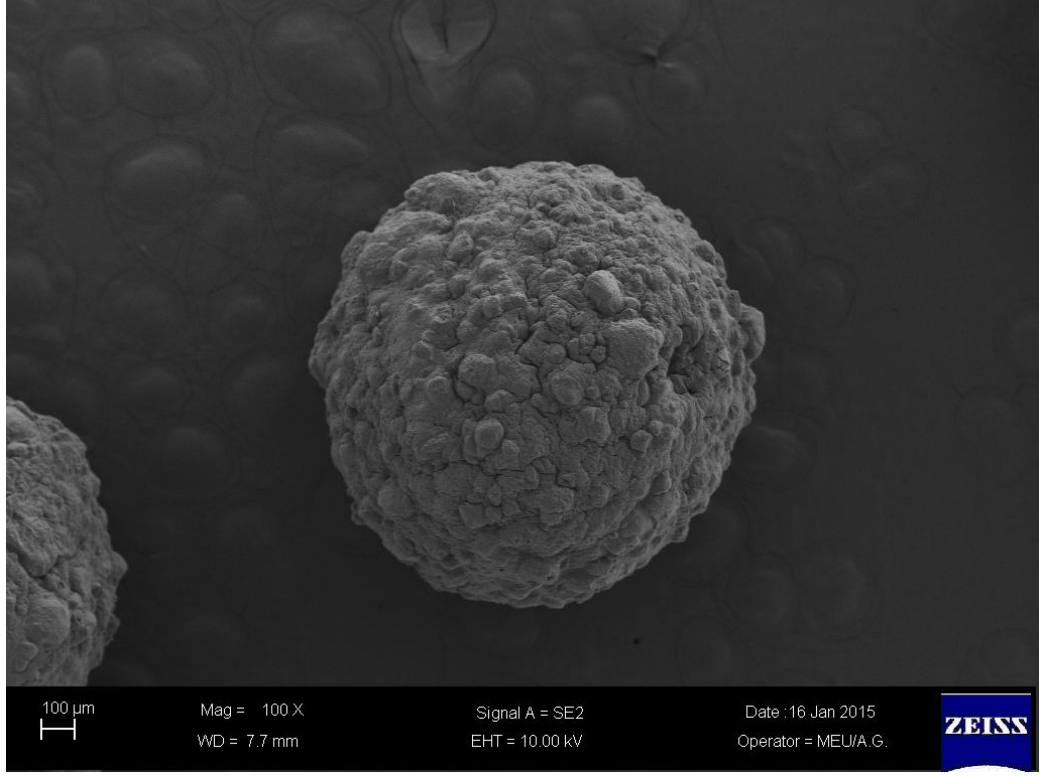
Dişlunisin SEM fotoğrafları kristal yapıda olduğunu göstermiştir. Daha sonra aljinat-pektin taşıyıcı sistemlerinin formülasyonu ile elde edilen boncukların taramalı elektron mikroskobu kullanılarak şekilleri incelenip fotoğrafları çekildi (Şekil 4.11-4.11 ve 4.5). Boş boncukların pürüzsüz bir yüzeye sahip olduğu, boncukların yapısına Dişlunisal girmesi ile yüzeyin pürüzlendiği ve küresel yapının arttığı gözlenmiştir.(şekil 4.11) Tutuklanan dişlunisal miktarının artması ile yüzey morfolojilerinin çok fazla değişmediği tespit edilmiştir. Sodyum aljinatın yapıya girmesiyle daha sıkı bir yapının oluşmuştur. Bu boncukların dişlunisal enkapsüle etmesi neticesinde yüzey morfolojisi değişmiş, pürüzlü yapı meydana gelmiştir. Boncukların küresel veya oval şekle sahip olduğu görülmüştür.



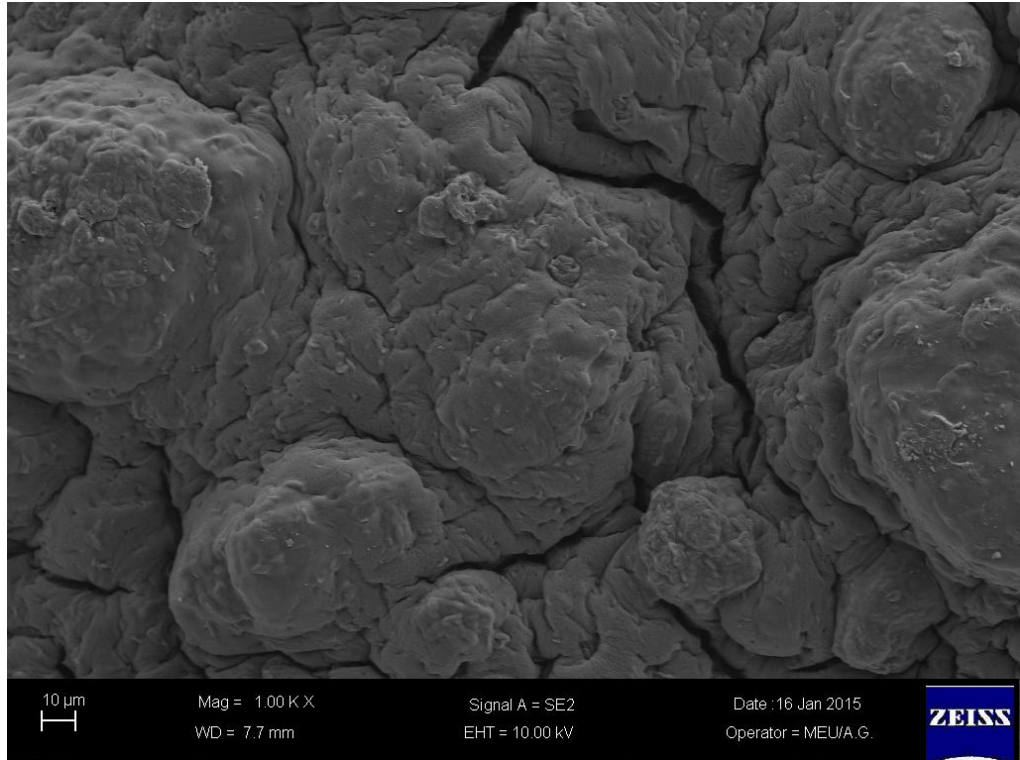
Şekil 4.12: Pektinin (toz halde) taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı



Şekil 4.13: Diflunisalin (toz halde) taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı



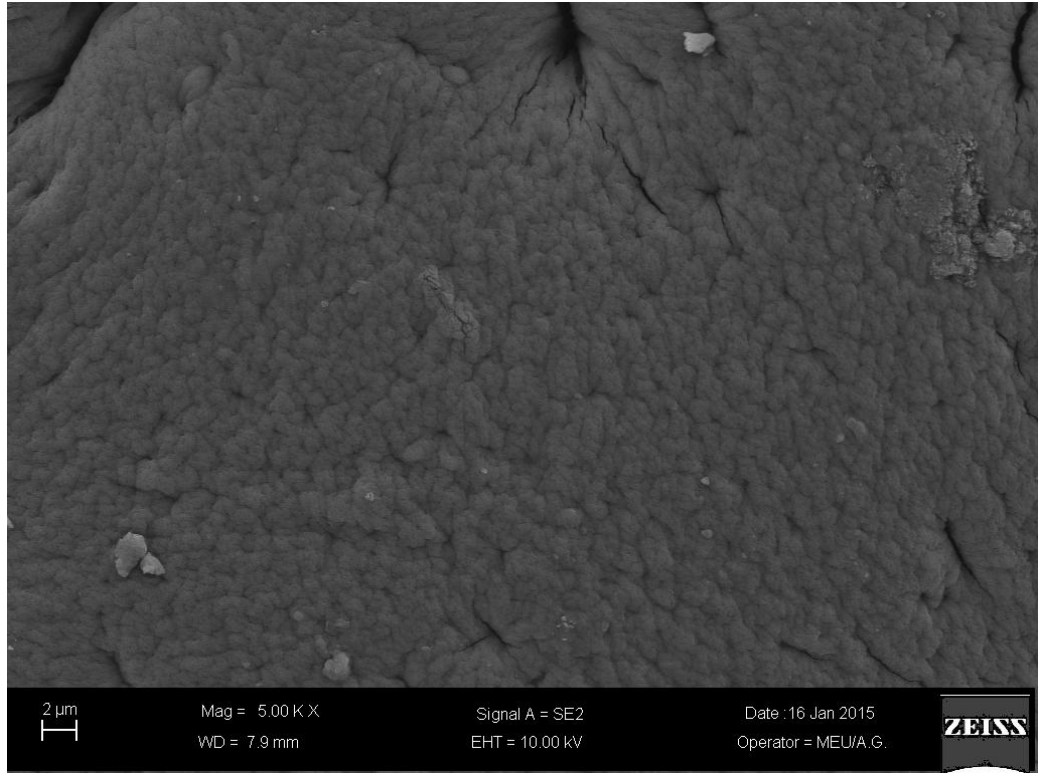
Şekil 4.14: Diflunisal içeren boncukların taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı.



Şekil 4.15: Diflunisal içeren boncukların taramalı elektron (SEM) mikroskobu ile çekilmiş fotoğrafı.



Şekil 4.16: Pektin/ Sodyum Aljinat ile hazırlanan boş boncukların SEM ile çekilmiş fotoğrafı



Şekil 4.17: Pektin/ Sodyum Aljinat ile hazırlanan boş boncukların SEM ile çekilmiş fotoğrafı

4.2.4. İnvitro Dezentegrasyon Çalışmaları

Bölüm 3.2.5. 'de anlatıldığı gibi, boncukların dağılma süreleri belirlendi. Dağılma süreleri Çizelge 4.3'de verildi. Hazırlanan formülasyonların barsak pH değerlerinde (6.8) dağıldığı, ancak, yapısındaki pektin ve aljinat nedeniyle midenin asidik ortamında dağılmadan kaldığı görülmektedir. Bu da hazırlanan formülasyonların kolona hedefleme için uygun olduklarının göstergesidir.

Çizelge 4.4: Boncukların dağılma süreleri

Formülasyon Kodu	pH 1,2	pH 6,8
F01	Dağılmadı	41 dk
F02	Dağılmadı	42 dk
F03	Dağılmadı	44 dk
F04	Dağılmadı	46 dk
F05	Dağılmadı	53 dk
F06	Dağılmadı	56 dk
F07	Dağılmadı	59 dk
F08	Dağılmadı	42 dk
F09	Dağılmadı	45 dk
F010	Dağılmadı	54 dk
F011	Dağılmadı	59 dk
F012	Dağılmadı	65 dk
F013	Dağılmadı	56 dk
F014	Dağılmadı	52 dk
F015	Dağılmadı	58 dk
F016	Dağılmadı	58 dk
F017	Dağılmadı	53 dk
F018	Dağılmadı	62 dk
F019	Dağılmadı	39 dk

F020	Dağılmadı	42 dk
F021	Dağılmadı	44 dk
F022	Dağılmadı	47 dk
F023	Dağılmadı	64 dk
F024	Dağılmadı	67 dk

4.2.5. Enkapsüle Edilen İlaç Miktarının Saptanması

Diflunisalin aljinat/pektin boncukları içinde tutuklanmasıyla hazırlanan formülasyonlar, basit ve ekonomiktir. Polimerin çapraz bağlanması kalsiyum klorür sayesinde gerçekleşmektedir. Çeşitli formülasyonlar hazırlanarak kalsiyum klorür, ilaç ve aljinat miktarlarının enkapsülasyon oranına etkisi incelenmiştir ve %38.23-53.67 olarak bulunmuştur. Bu arada, kalsiyum klorür miktarı arttıkça, boncukların boyutlarının azaldığı tespit edilmiştir. Enkapsülasyon oranının polimer konsantrasyonu ile doğrudan ilintili olduğu tespit edilmiştir. Aljinat konsantrasyonu arttıkça, enkapsülasyon oranının arttığı saptanmıştır. Aynı eğilim, artan kalsiyum klorür konsantrasyonlarıyla da elde edilmiştir. İlaç miktarının artmasıyla ise, enkapsülasyon oranının azaldığı görülmüştür.

5. TARTIşMA

Salisilik asidin diflourofenil türevi olan Diflunisal, vücutta salisilata metabolize edilmez. Aynı miktardaki aspirin ve parasetamol ile eşit etkinlik gösterir. kas, iskelet ağrıları, Dismenore, diş ağrısı, postoperatif ağrı gibi hafif ve orta şiddetli ağrıların semptomatik tedavisinde, osteoartrit ve romatoid artrit tedavisine eşlik eden ağrı ve inflamasyonun giderilmesinde endike bir ilaçtır. Ancak, gastrik yan etkilere sahiptir. Terapötik hedefe ulaşılmasını zorlaştıran bu olumsuz etkilerin ortadan kaldırılabilmesi için değişik formülasyonlar (örneğin enterik tablet hazırlama, kolona hedeflendirme vb.) önerilebilir.

Kolona hedeflemede kullanılabilecek kontrollü salım sağlayan sistemlerden biri de boncuklardır (21). Boncuklar; sodyum aljinat ve pektin gibi müsilaj yapısındaki maddelerin divalent katyonlarla iyonik jelasyonu ile oluşan küresel ilaç taşıyıcı sistemler olarak hazırlanabildiği gibi kitozanın asit ortamda oluşturduğu mikropartiküler sistemler de boncuk olarak formüle edilebilir (56). Boncuklar kontrollü salım, enzimlerden koruma ve hedeflendirme sağlarlar.

Boncuk formülasyonlarında kullanılan sodyum aljinat ve pektin düşük pH'da jelleşebilen ya da kalsiyum iyonları ile çapraz bağ oluşturabilen doğal polimerlerdir. Kalsiyum pektinat hidrojelleri düşük pH'da stabillerdir ve çeşitli ilaç taşıyıcı sistemlerde kullanılabilirler. Divalen kalsiyum iyonları ile pektinin moleküler yapısındaki negatif karboksil gruplarının çapraz bağlanması sonucu boncuklar oluşur (12). Pektinin gastrointestinal sistemde uzun süre dayanması ve kolonda yaşayan bakteriler tarafından neredeyse tamamen bozulması nedeniyle potansiyel bir kolon hedefli ilaç taşıyıcı araçtır (24). Aljinat ve pektinin birlikte kullanılması, ilaç tutulumu için daha fazla boş hacmin oluşması, fizyolojik koşullardaki mekanik kuvvette artış ve daha uzun süreli ilaç salımına olanak vermektedir (58). Bu nedenle bu çalışmada, pektin ve sodyum aljinattan yararlanılarak ilaç taşıyıcı sistem olarak boncukların hazırlanması hedeflenmiştir.

İlaç formülasyonu geliştirme çalışmalarında ilaç etkin maddesi ile yardımcı maddelerin fizikokimyasal özelliklerinin ve bunların geçimliliğinin incelendiği ön

formülasyon çalışmaları büyük önem arz etmektedir. Bu çalışmalar neticesinde, kullanılacak formülasyon içeriği, hazırlama koşulları belirlenmektedir. Fizikokimyasal çalışmalar kapsamında FTIR, X-ışını kırımı, DSC ve SEM analizleri gibi yöntemlerden yararlanılabilir.

Son yirmi beş yıldır taramalı prop mikroskopi (SPM) tetkikleri çeşitli alanlarda materyal karakterizasyonu için kullanılır olmuştur. Bu tetkikler içinde taramalı elektron mikroskopisi (SEM) materyal karakterizasyonu için en fazla kullanılanıdır. Partikül karakterizasyonu söz konusu olduğunda “her işe yarayan” tek bir enstrüman yoktur. Aslında partikül “sayısını”, “boyutlanması”, “analizi” ve “karakterizasyonu” için 400’den fazla teknik bulunmaktadır. Araştırmanın türüne göre yapılması gereken ölçümler dikkate alınarak yöntemler belirlenir. Partiküllerin boyut ve yüzey özellikleri açısından mikroskobik karakterizasyonunda en fazla kullanılan teknikler SEM, TEM ve AFM’dir. TEM ve SEM teknikleri geliştirilen tek bir partikülün karakterizasyonu ile görüntüleme tekniklerinin bileşiminden oluşur. Taramalı elektron mikroskopisi (SEM) örneğe odaklanmış bir elektron demeti ile tarama yaparak görüntü oluşturma tekniğidir. Elektronlar örnekteki elektronlarla etkileşir ve örneğin yüzey topografisi ve bileşimi hakkında bilgi veren sinyaller üretilir. SEM’in kullanabilmesi için örneğin iletken olması ve yüzeyin topraklanmış olması gerekir. Aljinat/pektin gibi iletken olmayan polimerlerin tanecik yüzeyi ultra ince iletken bir film ile (genellikle altın; altın/paladyum alaşımı; pilatin; osmiyum gibi) kaplanır. Bu çalışmada elde edilen SEM görüntüsü için hazırlanan örnekler de altın ile kaplanarak analizlenmiştir. SEM analizleri, etkin madde ve yardımcı maddelerde ayrı ayrı yapılarak bu maddelerin yüzey özellikleri belirlenmektedir. Daha sonra, bu maddelerle hazırlanan taşıyıcı sistem formülasyonları incelenerek hazırlanan sistemin poröz yapıda olup olmadığı, ilaç etkin maddesinin taşıyıcı sistemdeki lokasyonu ve sistemin yüzey özellikleri saptanmaktadır.

FTIR spektrumları, ilacın polimere inkorpore olup olmadığının bir göstergesi olarak kullanılabilir. FTIR analizleri, ilaç etkin maddesi ile yardımcı madde/maddelerin ayrı ayrı karakterizasyonu, saflığı gibi hususlarda bilgi vermektedir. Etkin madde ile yardımcı madde karşılıklarının analizleri ise, etkin madde ile yardımcı maddenin geçimliliği konusunda fikir vermektedir.

Termal analiz yöntemleri (DTA/TG, DSC) de FTIR verilerini desteklemek amacıyla kullanılmaktadır. X-ışını kırma tekniği ise, etkin madde ve yardımcı maddenin

kristal ya da amorf yapıda olduğunun tespiti ile taşıyıcı sistem oluşumu neticesinde fiziksel halde herhangi bir değişim olup olmadığı konusunda bilgi verir.

Yukarıda saydığımız tüm bu fizikokimyasal yöntemler, ilaç taşıyıcı sisteme uygulandığında elde edilen verilerse, etkin maddenin formülasyon neticesinde yapısında herhangi bir değişime uğrayıp uğramadığını gösterir.

Çalışmamızın amacı enterik bir dozaj şeklinin hazırlanmasına temel teşkil edecek ön formülasyon çalışmalarının yapılmasıdır. Bu nedenle, etkin madde, yardımcı maddeler ve ilaç taşıyıcı sistem olarak formüle edilen boncuklar (ilaç içeren ve içermeyen) FTIR, X-ışını kırım tekniği, DSC ve SEM analizlerine tabi tutularak ön formülasyon çalışmaları yapılmıştır. Daha sonra, bu formülasyonlardan kolona hedeflem özelliğinin en iyi olanlarının belirlenmesi amacıyla suni mide ve barsak vasatlarında dezentegrasyon çalışmaları yapılmıştır.

Yukarıda da belirtildiği üzere; tüm bu bilgiler ışığında bu tezde, diflunisal yüklü pektin/ sodyum aljinat boncuklarının ön formülasyon çalışmalarının yapılması, maximum etkinliği sağlayan, yan etkileri minimuma indirilmiş ilaç uygulama yollarının tasarlanıp geliştirilmesi amaçlanmıştır. Etkin madde ve yardımcı maddelerin fizikokimyasal karakterizasyonunu takiben ilaç taşıyıcı sistemler hazırlanıp karakterize edilmiştir. Öncelikle, pektin boncukları hazırlanmıştır. Pektinin kalsiyum klorür ile jelasyonuna dayanarak yapılan çalışmalar neticesinde oluşan boncukların kurutma esnasında sertleşmediği tespit edilmiştir. Literatürde pektin boncuklarının hazırlanmasına dair verilen verilerle karşılaştırıldığında, elde ettiğimiz bu negatif sonucun kullandığımız pektinin viskozitesinin düşük olması ve kimyasal bağların farklılığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle boncukların aljinatla desteklenerek hazırlanmasının boncuk stabilitesi açısından daha olumlu olacağına kanaat getirilmiş ve Diflunisal içeren aljinat-pektin boncuklarının formülasyonu üzerine odaklanılmıştır.

Çizelge 5.1. İnsan gastrointestinal yolundaki sıvıların pH değerleri.

Anatomik Bölge	pH değeri
Mide	1.5-3.5
Duodenum	5.0-7.0
Jejunum	6.0-7.0
İleum	7.0
Kolon	5.5-7.0
Rektum	7.0

İnsan gastrointestinal yolundaki sıvıların pH değerleri Çizelge 5.1’de gösterilmiştir. Bu bilgilere dayanarak, Diflunisal içeren boncukların dezentegrasyonuna pH etkisi 2 farklı pH’ta incelenmiştir. Çalışılan pH değerlerinden pH 6.8 (suni barsak vasatı) tabloda gösterilen sınırların içinde bulunmakta olup hariçten ilave edilen pH değeri 1,2’dir. Bu pH değerinde çalışma kararı Hu ve Rhodes, 1999’a göre alınmıştır. Bu çalışmada USP XXII (United States Pharmacopia) regulasyonuna göre yapay gastrik sıvı simülasyonlarında pH 1,2’nin kullanılmasının önerildiği bildirilmiştir. Hazırlanan Diflunisal yüklü boncuklar kapsüllere konarak insan vücudunda Diflunisal ddezentegrasyonuna pH’ın etkisi iki farklı ortam taklit edilerek gerçekleştirilmiştir. İn vitro mide ortamını taklit etmek için pH 1,2; ince bağırsak ortamını taklit etmek için pH 6,8 potasyum fosfat tamponları kullanılmıştır.

DSC analizi, formülasyonun hazırlanması esnasında kristallik özelliğinde meydana gelebilecek bir değişikliğin belirlenmesi amacıyla maddenin erime derecesinin saptanması için yapılır. DSC spekturumları, ayrıca, etkin madde ile yardımcı maddelerin geçimliliği konusunda da bilgi verir. Diflunisale ait DSC kromatogramı, 210.3°C’de keskin bir pik vermiştir ki bu, maddenin erime noktasını gösterir ve literatür değeri (212.67 °C) ile uygunluk arz eder. Diflunisale ve aljinata ait piklerin ilaç yüklü boncuklara ait spektrumlarda da mevcut olduğu görülmüştür. Bu da ilaç etkin maddesi ile polimerler arasında boncuk oluşumu esnasında herhangi bir fiziksel ya da kimyasal etkileşim olmadığını göstermektedir. DSC ve SEM analizleri, ilacın boncuklar içinde kristal halde kaldığını göstermiştir.

Hazırlanan boncukların yüzey özellikleri SEM analizi ile incelendiğinde, boş boncuklarla ilaç yüklü boncukların yüzey özelliklerinin farklı olduğu saptanmıştır. İlaç

yüklü boncuklarda yüzeylerin daha pürüzsüz olduğu görülmüştür. İlacın matriks içinde dağılmış halde olduğu, bu nedenle herhangi bir yüzeyel tabakada tutuklanma olmadığı tespit edilmiştir. Bu da sistemin matriks tipi ilaç taşıyıcı sistem olduğuna işaret etmektedir.

Enkapsülasyon oranına gelince, bu oran tüm formülasyonlar için %38.23-53.67 aralığındadır. Bu arada, kalsiyum klorür miktarı arttıkça, boncukların boyutlarının azaldığı tespit edilmiştir. Bu, muhtemelen polimerik zincir yapısında aktif kalsiyum bağlanma noktalarının daha fazla olmasından kaynaklanmaktadır. Sodyum aljinat konsantrasyonu arttıkça, çapraz bağlanma oranı artmaktadır. Bu da enkapsülasyon oranında artışa sebep olmaktadır. Enkapsülasyon oranının polimer konsantrasyonu ile doğrudan ilintili olduğu tespit edilmiştir. Aljinat konsantrasyonu arttıkça, enkapsülasyon oranının arttığı saptanmıştır. Aynı eğilim, artan kalsiyum klorür konsantrasyonlarıyla da elde edilmiştir. İlaç miktarının artmasıyla ise, enkapsülasyon oranının azaldığı görülmüştür.

FTIR spekturumu incelendiğinde, saf ilaca ait pikin görüldüğü tespit edilmiştir. Bu da Diflunisalin boncuklar içinde dayanıklılığını göstermiştir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Son zamanlarda iyonotropik jelleştirme ile hazırlanan Ca pektinat boncularının düşük ilaç yükleme ve erken salım gibi dezavantajları vardır (82). Fakat ilaç taşıyıcı sistem teknolojilerindeki potansiyel yerini bulamamıştır. Bunun nedeni ise pektin formülasyonlarındaki tekrarlanabilirlik performansının düşük olmasıdır. Pektin moleküler özelliklerine göre büyük farklılıklar gösterir ve durum pektin ve türevlerinin hazırlanmasında, kalite kontrol ve kalite güvence basamaklarında zorluk oluşturur ve son ürünün standardizasyonunu olumsuz yönde etkiler. Kolona ilaç hedeflemede pektin jellerinin kullanılmasının en büyük dezavantajı pektini fizyolojik ortamdaki yüksek şişme davranışdır. Bu sorunu aşmak için, pektin poliakrilat türevleri veya hidroksipropilmetil selüloz ve kitosan ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır. Sodyum aljinat, enterik tablet formülasyonlarında, etkin maddeyi gastrik ortamdan koruyucu etkisi nedeniyle kullanılan bir polimerdir. Bu çalışmada pektin ve aljinat; basit, hızlı, büyük çaplı üretime elverişli, tekrarlanabilir, ekonomik olduğundan seçilmiştir.

Son yıllarda, oral yol ile uygulanan ilaç taşıyıcı sistemlerin kolona hedeflendirilmesi giderek artan bir önem kazanmıştır. İlaçların kolona hedeflendirilmesi lokal hastalıkların direkt tedavi edilmesinde çok büyük bir avantaj sağlamaktadır. Aynı zamanda, dozaj şekillerinin bu bölgedeki kalış sürelerinin 24 saatten daha uzun olması nedeniyle sistemik tedaviye de olanak sağlamaktadır Kolona spesifik ilaçlar ile peptit-protein yapısındaki etkin maddelerin kolona hedeflendirilmesi için pH'ya bağımlı, mikroflora aktivasyonuna dayanan, zaman ve basınç kontrollü sistemler gibi bir çok strateji geliştirilmiştir. Her yaklaşım, birbirlerine göre çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahiptir ve diyet, çevre koşulları ve hastalık durumundan az veya çok etkilenmektedir. Ancak tüm yaklaşımlar temelde, çeşitli farmasötik eksipiyenler kullanılarak uygun hazırlama yöntemi ile hazırlanmış, kolonda etkin madde salımının sağlandığı sistemlerdir (36)

Bu çalışmada elde edilen veriler ışığında, Diflunisal ilaç etkin maddesinin oral uygulamasında Sodyum Aljinat/ Pektin boncuklarının kullanılabileceğini ileri sürmek mümkündür.

Bu tez projesi kapsamında yapılan ön formölasyon çalışmalarının ışığında, laboratuvarımızda disölüsyon ve stabilite çalışmaları da sürdürülecektir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler ışığında belirlenecek optimum formölasyonlar ile analjezik ve antienflamatuar etki in vivo koşullarda fareler ve Wistar albino sıçanlarda denenerek, formölasyonun terapötik aktiviteye etkisi de incelenecektir. Hazırlanan boncukların sert kapsöl içerisinde doze edilerek piyasaya sürölmesinin uygunluğu ile ilgili çalışmaların yapılması da planlanmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. **Talley NJ, Evans JM, Fleming KC.** Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci* **1995**; 40: 1345–5
2. **Lin C, Metters AT.** Hydrogels in controlled release formulations: network design and mathematical modeling. *Advanced drug delivery reviews*, **2006**; 58.12: 1379-1408.
3. **Ong CKS, Lirk P, Tan CH, Seymour RA.** An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical medicine & research*, **2007**; 5.1: 19-34.
4. **Berry H, Bloom B, Hamilton EB, Swinson D.** Naproxen sodium, diflunisal, and placebo in the treatment of chronic back pain. *Annals of the rheumatic diseases*, **1982**; 41.2: 129-132.
5. **Korkut E, Necip A, Özden A.** Nonsteroid Anti-İnflamatuvar İlaçlar ve Gastrointestinal Sistem. *Güncel Gastroenteroloji*, 2008.
6. **Steelman SL, Crillo VJ, Tempero KF.** The chemistry pharmacology, and clinical pharmacology of diflunisal. *Curr Med Res Opin.* **1978**; 5. 506-514
7. **Senthilraja M, Atamanyuk VV, Lesyk RB, Atamanyuk DV, Pinyazhko OR, Nektegayev LO, Zimenkovsky BS.** Development of Rational Strategy for Selective COX-2 Inhibitors Searching as Potential Anticancer Drugs. *FABAD J. Pharm. Sci.*, **2009**;34.3: 131-134.
8. **Ahmed IS.** Effect of simulated gastrointestinal conditions on drug release from pectin/ethylcellulose as film coating for drug delivery to the colon. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **2005**; 31, 465–470.
9. **Kayaalp O.** Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş yayıncılık, **2002**; 22(12)
10. **Özyüncü N, Özden A.** Aspirin ve Gastrointestinal Sistem. *Güncel Gastroenteroloji*, 2005.
11. **Xi MM, Zhang SQ, Wang XY, Fang KQ, Gu Y.** Study on the characteristics of pectin–ketoprofen for colon targeting in rats. *International journal of pharmaceutics*, **2005**; 298.1: 91-97.
12. **Ahuja M, Yadav M, Kumar S.** Application of response surface methodology to formulation of ionotropically gelled gum cordia/gellan beads. *Carbohydrate Polymers*, **2010**; 80.1: 161-167
13. **Ürküt Z.** Kalsiyum Aljinatta İmmobilize Edilmiş Aureobasidium Pullulans P56 hücreleri İle Pullulan Üretimini Optimizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Gıda Mühendisliği Anabilim Dalı, İzmir, **2007**.

14. **Aydın G.** N-Vinil-2-Pirolidon Aşılannmış Sodyum Aljinat Kürelerden İbuprofenin Kontrollü Salımı. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Kırıkkale, **2011**.
15. **Kuang J, Yuk KY, Huh K.** Polysaccharide-based superporous hydrogels with fast swelling and superabsorbent properties. *Carbohydrate Polymers*, **2011**; 83.1: 284-290.
16. **Kurşun F.** Sodyum Aljinat Üzerine İtakonik Asit Aşılannması Ve Aşı Kopolimerlerin İlaç Salım Sistemlerinde Kullanılması. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, Kırıkkale, **2008**.
17. **Sinha VR, Kumria R.** Polysaccharides in colon-specific drug delivery. *International journal of pharmaceutics*, **2001**; 224.1: 19-38.
18. **Dortunç B.** “Kolona İlaç Taşıyan Sistemler” in *Kontrollü Salım Sistemleri*, Gürsoy, A.Z. (Ed.), İstanbul, Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti., **2002**: 283.
19. **Chourasia MK, Jain SK.** Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Pharm Sci*, **2003**; 6.1: 33-66.
20. **Şahin NO, Teke B.** Farmasötik Biyoteknoloji ders notları, Mersin: Fon Matbaacılık, **2008**.
21. **Raj PP.** Ağrı Taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, İstanbul; Alemdar Ofset, **2000**; 12-20.
22. **Gökşen US, Kelekçi NG.** Antiinflatuvar Tedavide Yeni Bir Yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-Lipooksijenazın Dual İnhibitörleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **2010**; 30.1: 81-118
23. **Zhang ZH, Sun YS, Pang H, Munyendo WL, Lv HX, Zhu SL.** Preparation and evaluation of berberine alginate beads for stomach-specific delivery. *Molecules*, **2011**; 16.12: 10347-10356.
24. **Auriemma G, Mencherini T, Russo P, Stigliani M, Aquino RP.** Prilling for the development of multi-particulate colon drug delivery systems: Pectin vs. pectin–alginate beads. *Carbohydrate polymers*, **2013**; 92.1: 367-373.
25. **Mladenovska K, Cruaud O, Richomme P, Belamie E, Raicki RS, Venier-Julienne MC, Popovski E, Benoit JP, Goracinova K.** 5-ASA loaded chitosan–Ca–alginate microparticles: Preparation and physicochemical characterization. *International Journal of Pharmaceutics*, **2007**; 345.1: 59-69.
26. **Assıfaoui A, Loupiac C, Chambin O, Cayot P.** Structure of calcium and zinc pectinate films investigated by FTIR spectroscopy. *Carbohydrate research*, **2010**; 345.7: 929-933.

27. **Das S, Ng KY.** Resveratrol-loaded calcium-pectinate beads: Effects of formulation parameters on drug release and bead characteristics. *Journal of pharmaceutical sciences*, **2010**; 99.2: 840-860
28. **Fukui E, Miyamura N, Uemura K, Kobayashi M.** Preparation of enteric coated timed-release press-coated tablets and evaluation of their function by in vitro and in vivo tests for colon targeting. *International journal of pharmaceutics*, **2000**; 204.1: 7-15.
29. **Liu L, Fishman ML, Kost J, Hicks KB.** Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route. *Biomaterials*, **2003**; 24.19: 3333-3343.
30. **Vandamme TF, Lenoury A, Charrueau C, Chaumeil JC.** The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydrate polymers*, **2002**; 48.3: 219-231.
31. **Şengel T, Ceyda T, Haşçıçek C, Gönül N.** Kolona Hedeflenen İlaç Taşıyıcı Sistemler. *Ankara Ecz. Fak. Derg.* , **2006**; 35 (2) 125 - 148 .
32. **Yılmaz İ.** Farelerde dipirona karşı gelişen analjezik toleransta nitrik oksidin rolü. Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji Anabilim Dalı, Edirne, **2008**.
33. **Taner L, Doğan A, Baloş K.** Serbest Dişeti Greftlerinin Sütürsüz Uygulanma Tekniği. *Acta Odontologica Turcica*, **1985**; 2.2: 43.
34. **Vane JR, Botting RM.** Mechanism of action of aspirin-like drugs. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, **1997**; p. 2-10.
35. **Miller SB.** Prostaglandins in health and disease: an overview. In: *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, **2006**; p. 37-49.
36. **Botting R.** COX-1 and COX-3 inhibitors. *Thrombosis research*, **2003**; 110.5: 269-272.
37. **Konstan MW, Davis PB.** Pharmacological approaches for the discovery and development of new anti-inflammatory agents for the treatment of cystic fibrosis. *Advanced drug delivery reviews*, **2002**; 54.11: 1409-1423.
38. **Botting R, Ayoub SS.** COX-3 and the mechanism of action of paracetamol/acetaminophen. *Prostaglandins, leukotrienes and essential fatty acids*, **2005**; 72.2: 85-87.
39. **Akyüz F, Demir K.** Gastrointestinal Fizyopatoloji. İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji B.D., İstanbul, **2009**.
40. **Upadhyay H P, Gupta SK.** Diflunisal (Dolobid) overdose. *British medical journal*, **1978**; 2.6137: 640.

41. **Arslan Sevgi, Çağlar ES, Görgülü F, Güler E, Kol N , Nas AP.** Ağrı Kontrol Sistemi. Başkent Üniversitesi, Başkent Tıp Fakültesi Dergisi, 2012.
42. **Işıklan N, Küçükbalcı G.** pH ve Sıcaklık Duyarlı NaAlg-g-PNIPAAm Kürelerinin Hazırlanması, Yapılarının Aydınlatılması ve Kontrollü İlaç Salımında Kullanımı. Kırıkkale Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, **2012**, Iv. Ulusal Polimer Bilim Ve Teknoloji Kongresi.
43. **Sav T.** Akut Böbrek Yetmezliği ve Non-Steroid Antiinflatuar İlaçlar .Acute Renal Failure and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs.
44. **Duman EN.** NSAİİ İlaçların Kronik Ağrı Tedavisinde Yeri. *Klinik Gelişim Dergisi*, **2007**; 141-216.
45. **Bodur H, Borman P.** Steroid Olmayan Antiinflatuar İlaçların Geriatriye Kullanımı. *Geriatrici*, **2002**; 5: 24-9.
46. **Fountoulaki S, Perdih F, Turel I, Kessissoglou DP, Psomas G.** Non-steroidal anti-inflammatory drug diflunisal interacting with Cu (II). Structure and biological features. *Journal of inorganic biochemistry*, **2011**; 105.12: 1645-1655
47. **Tempero KF, Cirillo VJ, Steelman SL.** Diflunisal: a review of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, drug interactions, and special tolerability studies in humans. *British journal of clinical pharmacology*, **1977**; 4.S1: 31S-36S.
48. **Gönül N.** Diltiazem Hidroklorür Yüklendi Mikrokürelerin Modifiye / Kontrollü Salım Yapan Tablet Formülasyonlarının Tasarımı ve Geliştirilmesi, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri, Ankara, **2004**.
49. **Dr. Deniz M.** Anestezi İndüksiyonunda Lidokainin İnfüzyon Ve Turnike Altında Uygulanmasında Propofol Ağrısı Ve Entübasyona Hemodinamik Yanıtın Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, İstanbul, **2009**.
50. **Lurie DJ, Mäder K.** Monitoring drug delivery processes by EPR and related techniques—principles and applications. *Advanced drug delivery reviews*, **2005**; 57.8: 1171-1190.
51. **Peppas NA, Bures P, Leobandung W, Ichikawa H.** Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, **2000**; 50.1: 27-46.
52. **Gün M.** Aljinat Kitosan Nanopartiküllerin Kolşisin Salımında Kullanımlarının Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Adnan Menderes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Aydın, **2013**.
53. **Ayata, Orhan, Haberal KC, Or G, Polat C, Turgut A.** Lipozomların Tıpta Kullanımı. Başkent Üniversitesi, Başkent Tıp Fakültesi Dergisi, 2012.
54. **Özer Ö, Özcan İ.** Geleceğin Polimerleri: Çevresel Faktörlere Duyarlı Akıllı Polimerler, Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji, TFD-KFÇG Elektronik Bülteni Sayı: 2009-10 Ekim, İzmir, **2009**.

55. **Bulut E.** Donepezil Hidroklorür'ün Sodyum Aljinat, Sodyum Aljinat/Sodyum Karboksimefil Selüloz Ve Sodyum Aljinat/Sodyum Karboksimefil Selüloz/Poli(Vinil Alkol)-Aşı-Akrilamid Mikrokürelerden Salımı. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara, **2011**.
56. **Raj PP.** Ağrı Taksonomisi. Erdine S (ed). Ağrı, Birinci baskı, Alemdar Ofset, İstanbul, **2000**.
57. **Giuseppe C, Tania S, Manuela CU, Gianfranco S, Fiore PN, Nevio P, Francesca I.** Tunable thermo-responsive hydrogels: synthesis, structural analysis and drug release studies, *Materials Science & Engineering C* , **2014**
58. **Prajapati VD, Krupa H, Himanshu KS, Girish KJ .** Development of modified release gliclazide biological macromolecules using natural biodegradable polymers. *International journal of biological macromolecules*, **2013**; 55: 6-14.
59. **Aydemir EH.** Yerel tedavi (bölüm 2): Taşıyıcılar, yapı ve işlevleri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, **2012**; 46.4.
60. **Chambin O, Dupuis G, Champion D, Voilley A, Pourcelot Y.** Colon-specific drug delivery: influence of solution reticulation properties upon pectin beads performance. *International journal of pharmaceutics*, **2006**; 321.1: 86-93.
61. **Assifaoui A, Loupiac C, Chambin O, Cayot P.** Structure of calcium and zinc pectinate films investigated by FTIR spectroscopy. *Carbohydrate research*, **2010**; 345.7: 929-933.
62. **Vandamme TF, Lenourry A, Charrueau C, Chaumeil CJ .** The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbohydrate polymers*, **2002**; 48.3: 219-231.
63. **Yanfeng Y, Zhu J, Ma Y, Zhang H.** Dry coating, a novel coating technology for solid pharmaceutical dosage forms. *International journal of pharmaceutics*, **2008**; 358.1: 16-22.
64. **Basu MS, Kumar S, Sa B.** Ca²⁺ ion cross-linked interpenetrating network matrix tablets of polyacrylamide-grafted-sodium alginate and sodium alginate for sustained release of diltiazem hydrochloride. *Carbohydrate polymers*, **2010**; 82.3: 867-873.
65. **Aydemir EH.** Yerel tedavi (bölüm 2): Taşıyıcılar, yapı ve işlevleri. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*, **2012**; 46.4.
66. **Eminler, Ahmet Tarık, Uslan MS, Köksal AŞ, Parlak E.** Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaçların Üst Gastrointestinal Sistem Yan Etkileri ve Önlenmesi. *Güncel Gastroenteroloji Dergisi*, **2014**;333-338.

67. **Parlar A, Baloş K, Öygür T, Salırlı F, Gazioğlu O .** Çeşitli Yöntemlerle Tedavi Edilmiş Kök Yüzeylerine Karşı Priodontal Ligament Hücrelerinin İn Vivo Cevapları.*Dişhekimliği Fakültesi Dergisi*, **1994**, 1.
68. **Inal M.** Sodyum Aljinat Ve Vinil Prolidon Asılanmış Sodyum Aljinat Kürelerden İndomethasinin Kontrollü Salımı. Yüksek Lisans Tezi, Kırıkkale Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Kırıkkale, **2007**.
69. **Kabaş Z.** İndometasinin, Kalsiyum Klorür İle Çapraz Bağlanmış Sodyum Aljinat Ve Poli(Vinil Alkol) / Sodyum Aljinat Mikrokürelerden Kontrollü Salımı. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankara, **2006** .
70. **Yapıcı ET, Keskin M, Yılmaz NT, Toller M .** Diflunizal Ve Tiaprofenik Aşitin Alt Gömülü 3. Molar Dişlerin Postoperatif Ağrı Ve Trismus Üzerine Etkilerinin Değerlendirilmesi. *Significance*, **1999**; 3.22.59: 16.
71. **Öncel Ö, Demirhan A.** Geçmişten günümüze anestezi, asepsi ve antisepsi, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, **1998**; 7-39.
72. **Munjeri O, Collett JH, Fell JT.** Hydrogel beads based on amidated pectins for colon-specific drug delivery: the role of chitosan in modifying drug release. *Journal of Controlled Release*, **1997**; 46.3: 273-278.
73. **Al-Kassas RS, Al-Gohary O, Al-Faadhel MM.** Controlling of systemic absorption of gliclazide through incorporation into alginate beads. *International journal of pharmaceutics*, **2007**; 341.1: 230-237.
74. **Kurumbail RG, Kiefer JR, Marnett LJ.** Cyclooxygenase enzymes: catalysis and inhibition. *Current opinion in structural biology*, **2001**; 11.6: 752-760.
75. **Simonoska CM, Glavas DM, Goracnova K.** Chitosan coated Ca–alginate microparticles loaded with budesonide for delivery to the inflamed colonic mucosa. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **2008**; 68.3: 565-578.
76. **Bariş S. M.**Antikolinesteraz İlaç Piridostigmin Bromürün Kitosan/Sodyum Aljinat Emulsiyon Çapraz Bağlı Ve Kitosan/Metil Selüloz İç İç Geçmiş Ağ Yapılı Mikrokürelerden Salımı, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Ankara, **2011** .
77. **Takka S, Çelebi N.** Önförmülasyon, Modern Farmasötik Teknoloji Kitabı, **2009**.

8. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Samsun’da doğmuştur. İlkokul öğrenimini Sarıkamış Mareşal Fevzi Çakmak İlköğretim Okulu’nda, orta ve lise öğrenimini ise Mersin Ticaret ve Sanayi Odası Anadolu Lisesi’inde tamamlamıştır. 2004-2008 yılları arasında Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde lisans eğitimini tamamladıktan sonra Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim dalında yüksek lisans eğitiminin ders dönemini başarıyla tamamlamıştır. Halen Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Teknolojisi Bölümü’nde Farmasötik Teknoloji Tezli Yüksek Lisans Programında lisansüstü eğitime devam etmektedir.