

DİMENHİDRİNATIN UZAYAN ETKİ GÖSTEREN TABLET
FORMÜLASYONU ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Ecz. Serpil KILIÇASLAN-ŞENER

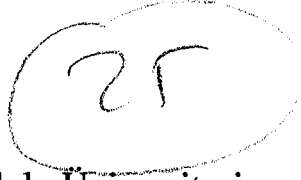
Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Danışman: Prof. Dr. Erden GÜLER

Nisan 1995

**DİMENHİDRİNATIN UZAYAN ETKİ GÖSTEREN TABLET
FORMÜLASYONU ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Serpil KILIÇASLAN-ŞENER



**Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Lisansüstü Öğretim Yönetmeliği Uyarınca
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

Danışman: Prof. Dr. Erden GÜLER

Nisan 1995

Serpil KILIÇASLAN-ŞENER'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "DİMENHİDRİNAT'IN UZAYAN ETKİ GÖSTEREN TABLET FORMÜLASYONU ÜZERİNE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü öğretim yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

22/05/1995

Üye: Prof. Dr. Tamer GÜNERİ

Üye: Prof. Dr. Erden GÜLER

Üye: Doç. Dr. Gökhan ERTAN

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..01.05.1995..gün ve ...14... sayılı kararıyla onaylanmıştır .

ÖZET

Çalışmanın amacı, antiemetik olarak kullanılan etanolamin türevli bir antihistaminik olan dimenhidrinat'ın uzatılmış etki gösteren tabletini hazırlamaktır.

Etkiyi uzatmak amacıyla, polimer madde olarak değişik miktarlarda; karbopol 934,metil selüloz, hidroksi etil selüloz, eudragit RLPM, eudragit NE 30 D kullanılmıştır. Kaydırıcı olarak magnezyum stearat, bağlayıcı olarak nişasta peltesi kullanılmış, tabletler yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanmıştır.

Hazırlanan on formülasyonda ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik, çap-yükseklik kontrolleri, etken madde miktar tayini ve in vitro çözünme hızı tayini yapılmıştır. Etken madde miktar tayininde spektrofotometrik yöntem, in vitro çözünme hızı testlerinde ise döner sepet yöntemi uygulanmıştır. Her tabletin salım profili çizilerek, çözünme kinetiği incelenmiştir.

SUMMARY

The purpose of this study was to prepare a prolonged release tablet dosage form of dimenhydrinate which is an antihistaminic with an ethanolamine derivative.

To achieve this, carbopol 934, methyl cellulose, hydroxy ethyl cellulose, eudragit RLPM and eudragit NE 30 D have been used as polymers in different concentrations. Magnesium stearate was the lubricant while starch jel was the binder and wet granulation method was used for tablet preparation.

For the quality control of tablets prepared according to ten different formulations, weight deviation, hardness, friability, diameter-height ratio, content uniformity of the active substance and in vitro dissolution techniques were performed. Spectrophotometric method was used for dimenhydrinate assay and basket method was preferred for the in vitro dissolution rate studies. Dissolution profile of each tablet was plotted and evaluated kinetically.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarında her konuda yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŞER'e,

Bu çalışmanın yürütülmesinde, baştan bu yana değerli bilgi ve önerilerini esirgemeyen, çalışmalarında beni yönlendiren Danışman Hocam, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Erden GÜLER'e,

Her türlü olanaklarından yararlandığım Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi çalışanlarına,

Yardımlarından dolayı Osmangazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nden Doç. Dr. Orhan BİLGİÇ'e,

Çalışmalarında yardımcı olan ve her türlü imkanlarından yararlandığım Milli Eğitim Sağlık Merkezi Personeline,

Deneysel sonuçlarımın standart hatalarının hesaplanmasında yardımcı olan Osmangazi Üniversitesi Biyoistatistik bölümü 'nden Yard.Doç.Dr.Setenay Dinçer-Öner'e,

Grafik çizimlerimde yardımlarını esirgemeyen FKM Center çalışanlarına,

Gösterdikleri büyük anlayış, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan Ailem'e,

Her konuda desteğini gördüğüm eşim Sinan ŞENER'e teşekkür ederim.

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iv
SUMMARY	v
TEŞEKKÜR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KURAMSAL KISIM	2
2.1. Uzayan etki gösteren preparatlar	2
2.1.1. Tanımı ve tarihçesi	2
2.1.2. Uzayan etki gösteren preparatların esası	4
2.1.3. Uzayan etki gösteren preparatların avantaj ve dezavantajları	16
2.1.4. Uzayan etki gösteren preparatlarda kullanılan polimerler	17
2.1.5. Uzayan etki gösteren preparatların kontrolü	21
2.2. Dimenhidrinat	25
2.2.1. Fiziksel özellikleri	25
2.2.2. Kimyasal özellikleri	25
2.2.3. Stabilitesi	28
2.2.4. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri	28
2.2.5. Farmasötik dozaj formları	30
3. DENEYSSEL KISIM	31
3.1. Araç ve Gereçler	31
3.1.1. Kullanılan maddeler	31
3.1.2. Kullanılan aletler	31
3.2. Yöntemler ve Deneyler	32
3.2.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler	32
3.2.2. Tabletler	34
4. BULGULAR	37
4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal deneylerin bulguları	37
4.1.1. Dimenhidrinat'ın standartlara uygunluğu	37
4.1.2. Dimenhidrinat'ın farklı pH'larda stabilite çalışmaları	41
4.1.3. Dimenhidrinat'ın miktar tayini sonuçları	42
4.2. Tabletlerde Yapılan Deneylere Ait Bulgular	48
4.2.1. Tabletlerde yapılan kalite kontrolleri	48

5. GENEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	61
5.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler	61
5.2. Miktar tayinleri	61
5.3. Tabletlerin hazırlanması ve tabletler üzerinde yapılan deneyler	61
5.4. İn vitro çözünme hızı tayinleri	61
KAYNAKLAR DİZİNİ	63
ÖZGEÇMİŞ	

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Konvansiyonel tablet, sürekli salım ve kontrollü salım sağlayan formülasyonlar için plazma ilaç konsantrasyon profilleri	3
2.2. Mikrogözenekli membranların oluşması	6
2.3. Matriks sistemlerin kesitleri	7
2.4. Oral osmotik terapötik sistem	13
2.5. Push- Pull Sistemi	14
2.6. Mini osmotik pompa	14
2.7. Manyetik kontrollü sistemler	15
2.8. Apparatus I	22
2.9. Kan konsantrasyonu zaman eğrisi	24
4.1. Dimenhidrinat'ın ince tabaka kromatogramı	37
4.2. Dimenhidrinat'ın sulu çözeltisinin UV spektrumu	38
4.3. Dimenhidrinat'ın 0.1 N hidroklorik asitteki UV spektrumu	38
4.4. Dimenhidrinat'ın barsak vasatındaki UV spektrumu	39
4.5. Dimenhidrinat'ın pH 2.5'deki UV spektrumu	39
4.6. Dimenhidrinat'ın pH 4.5' deki UV spektrumu	40
4.7. Dimenhidrinat'ın pH7'deki UV spektrumu	40
4.8. Dimenhidrinat'ın potasyum bromür diskle IR spektrumu	41
4.9. Dimenhidrinat'ın stabilite bulgularına ait kromatogram	42
4.10. Dimenhidrinat'ın su içindeki standart eğrisi	42
4.11. Dimenhidrinat'ın çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda standart eğrisi	43
4.12. Dimenhidrinat'ın çözücü barsak vasatı olduğunda standart eğrisi	44
4.13. Dimenhidrinat'ın çözücü pH'sı 2.5 olan çözelti olduğunda standart eğrisi	45
4.14. Dimenhidrinat'ın çözücü pH'sı 4.5 olan çözelti olduğunda standart eğrisi	46
4.15. Dimenhidrinat'ın çözücü pH'sı 7 olan çözelti olduğunda standart eğrisi	47
4.16. Birinci sistemde F1 ve F2'nin dissolüsyon profili	55
4.17. İkinci sistemde F1 ve F2'nin dissolüsyon profili	55
4.18. Birinci sistemde F3 ve F4'ün dissolüsyon profili	56
4.19. İkinci sistemde F3 ve F4'ün dissolüsyon profili	56
4.20. Birinci sistemde F5 ve F6'nın dissolüsyon profili	57
4.21. İkinci sistemde F5 ve F6'nın dissolüsyon profili	57
4.22. Birinci sistemde F7 ve F8'in dissolüsyon profili	58
4.23. İkinci sistemde F7 ve F8'in dissolüsyon profili	58
4.24. Birinci sistemde F9 ve F10'un dissolüsyon profili	59
4.25. İkinci sistemde F9 ve F10'un dissolüsyon profili	59

ÇİZELGELER DİZİNİ

x

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Tablet formülasyonları	49
4.1. Dimenhidrinat'ın çözünürlüğü	50
4.2. Dimenhidrinat'ın su içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	43
4.3. Dimenhidrinat'ın 0.1 N hidroklorik asit içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	44
4.4. Dimenhidrinat'ın barsak vasatındaki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	45
4.5. Dimenhidrinat'ın pH'sı 2.5 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	46
4.6. Dimenhidrinat'ın pH'sı 4.5 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	47
4.7. Dimenhidrinat'ın pH'sı 7 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler	47
4.8. Tabletlerdeki etken madde miktarı	50
4.9. Tabletlerin çap/yükseklik değerleri	51
4.10. Tabletlerin ağırlık sapmasına ait değerler	51
4.11. Tabletlerin ortalama sertlik değerleri	52
4.12. Tabletlerin friabilite kontrolüne ait değerler	52
4.13. Birinci sistemde tabletlerin ortalama %salım ve standart hataları	53
4.14. İkinci sistemde tabletlerin ortalama % salım ve standart hataları	54
4.15. F5'in Dissolüsyon kineklerinin sonuçları	60

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızda teknolojinin hızla gelişmesi çeşitli endüstrilerde yeni üretim modellerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu gelişmelerin ilaç endüstrisindeki başlıca yansımalarından biri, uzayan etki gösteren preparatlar alanındadır. Alışıl gelmiş ilaç şekillerinin ortaya çıkardığı bazı sorunları çözümlenmek ve yetersizliklerini gidermek amacıyla yapılan araştırmaların ürünü olan bu sistemler yaklaşık 10-15 yıllık bir geçmişe sahiptir (24).

Uzayan etki gösteren preparatlarda, hem taşıyıcı olarak hemde sistemden serbestleşme hızını kontrol etmek amacıyla doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır.

Dimenhidrinat, santral sinir sistemi depresanı, antikolinergik, antiemetik, antihistaminik ve lokal anestetik etkilere sahiptir. Dimenhidrinat'ın antiemetik etkisi tam anlaşılammakla birlikte, kulak sistemi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Bu etkisinden dolayı dimenhidrinat genellikle mide bulantısı, kusma ve hareket hastalığı ile birlikte görülen baş dönmesini önlemek amacıyla kullanılır. Dimenhidrinat oral ve peroral verildikten sonra çok iyi absorbe edilir. Oral verildikten sonra 15-30 dk içinde antiemetik etkisi meydana gelir. Etki süresi 3-6 saattir. Oral tedavi dozajı yetişkinlerde her 4 saatte bir 50-100 mg'dır.

Uzun seyahatler esnasında ilaç alınımını azaltmak amacıyla dimenhidrinat'ın uzun etkili preparatının hazırlanması düşünülmüştür. Bu amaçla değişik miktarlarda karbopol 934, metil selüloz, hidroksi etil selüloz, eudragit RLPM, eudragit NE 30 D kullanılarak tabletler hazırlanmıştır. Hazırlanan tabletlerin in vitro salım hızları incelenmiştir.

2. KURAMSAL KISIM

2.1. UZAYAN ETKİ GÖSTEREN PREPARATLAR

2.1.1. Tanımı ve tarihçesi

Uzayan etki gösteren preparatlar, ilacın saatlere bölünmüş olarak verilmesi yerine günde bir veya iki defada verilmesi ile uygun dozu sağlayan ilaç şeklidir. Tanımlanmalarında pek çok terim kullanılmaktadır. Bunlar (49) ;

Geciktirilmiş salım (delayed release) – İlaç verildikten hemen sonra salım başlamaz. İlaç bir müddet gecikmeyle salınır.

Tekrarlanan etkili (repeat action) – İlaç verilmesinden sonra belli zaman aralıklarında küçük miktarlarda salınır.

Sürekli salım (sustained release) – İlaç salım sistemiyle ayarlanan bir hızla yavaş bir şekilde salınır. Genelde ilacın vücuttan atılım hızına eşit bir salım sağlanır.

Kontrollü salım (controlled release) – İlaç sabit bir hızla salınır ve sistemin veriliminden sonra sağlanan ilaç konsantrasyonu, zamanla sabittir.

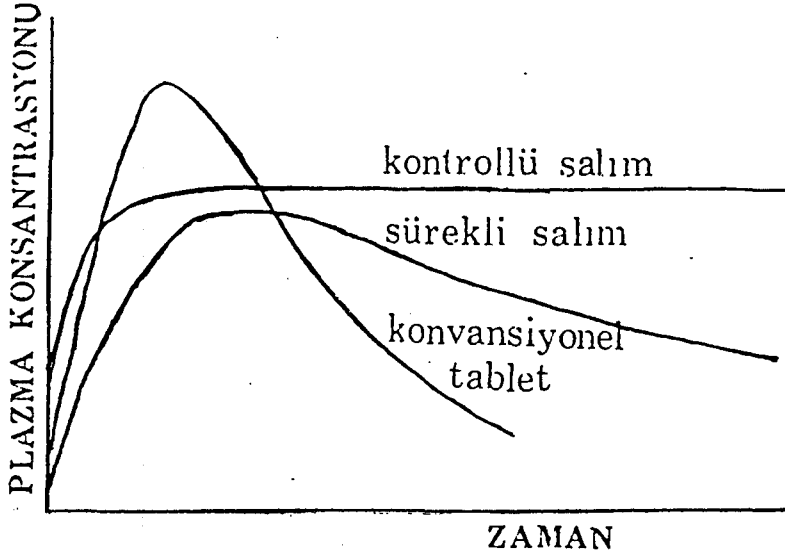
İlaçla yapılan tedavide, kandaki ilaç konsantrasyonunu tedaviye başlar başlamaz,terapötik seviyeye çıkartıp,belirli bir süre o seviyede tutmak amaçlanır.Klasik ilaç şekillerinin sık sık alınan dozlarıyla kan seviyesini belirli düzeyde tutmak kısmen mümkündür. Ancak aynı etkiyi daha seyrek dozlarda ilaç olarak gerçekleştirmek amacıyla sürekli etkili ve kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler gerçekleştirilmiştir (38).

Konvansiyonel, sürekli salım sağlayan tabletler ve sıfırıncı dereceden kontrollü salım sağlayan peroral dozaj şekilleri için plazma ilaç konsantrasyonu profilleri Şekil 2-1'de gösterilmiştir (10).

Bu etkideki ilaçların tarihçesine kısaca baktığımızda görülür ki ; İlk olarak cıvanın lanolin ve parafindeki , kalomelin yağdaki süspansiyonu, iodobizmutat kinin'in zeytin yağı ve lanolindeki enjektabl süspansiyonu etkiyi uzatmak amacıyla kullanıldı. Bunların tesiri 8 gün sürüyordu. Daha sonra uzun etki gösteren hormon preparatları ampul ve implantasyon tableti şeklinde kullanıldı. Oral yol ile uzun etki gösteren preparat 1952'de hazırlandı ve 1963'den sonra bu tip preparatların kullanımı geliştirildi (25).

Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemlerin gelişiminde, en önemli kilometre taşı, uzun

sürekli ilaç tedavilerinde kontrollü ilaç salımını sağlayan polimerlerin icadıdır (63).



Şekil 2-1. Konvansiyonel tablet, sürekli salım ve kontrollü salım sağlayan formülasyonlar için plazma ilaç konsantrasyon profilleri

Etken maddenin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950'lerde tarım ilaçları ile başlanmıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etken madde diyaliz tüpü veya silikon kauçuk tüp içine konmuş veya bir polietilen matriks içinde homojen dağıtılmıştır. 1970'lerde çalışmalar büyük moleküllü ($M.A > 600$) ilaçların katı polimerlerden sürekli serbestleşmesi yönünde olmuştur. Etilen vinil asetat kopolimeri ve değişik hidrojenlerin kullanıldığı çalışmalar bu konudaki başarılı örneklerdir (24). Pek çok araştırma bu sistemlerin salım profillerini göstermek için modeller geliştirmeye çabalamaktadır (16).

Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı son on yıldaki çalışmalarda ilaçların, çok uzun süreler sürekli serbestleştirilebileceği gösterilmiştir (24).

Polimerlerin ilaç verilmesini kontrol etme aracı olarak kullanıldığı serbestleşme sistemlerini içeren teknoloji dalına "Kontrollü Serbestleşme Teknolojisi" denilmektedir. Sürekli salım sağlayan sistemlerde ilaç bir polimer yapıdan belli bir süre serbestleşir.

Kontrollü serbestleştirilen sistemlerde ise, polimerler ilacın serbestleşme mekanizmasını ve hızını uzun bir süre kontrol eder (24).

Kontrollü salım sağlayan sistemlerin uygulanması diğer bir çok alana yayılmıştır. Örneğin; tarım, besin ve temizlik malzeme alanları gibi.

Günümüzde klinik tedavide kullanılan, çeşitli kontrollü ilaç serbestleştirme sistemleri geliştirilmiştir. Bir gün ile bir yıl veya daha uzun süreler etki gösterebilen bu sistemler göz hastalıkları tedavisi, doğum kontrolü, şeker hastalığı, pıhtılaşmayı önleme, v.b. gibi bir çok uygulamada başarı ile kullanılmaktadır (24).

2.1.2. Uzayan Etki Gösteren Preparatların Esası

Uzayan etki için salım sağlayan dozaj formları, çeşitli bileşikler kullanılarak, aktif bileşen veya bileşenlerin vücutta salındıkları yeri yada hızlarını değiştirmek için planlanmış metodlarla hazırlanırlar.

İstenmeyen toksik etkiler olmaksızın, terapötik etkinin sağlandığı plazma-ilaç konsantrasyonları oranı terapötik alan vasıtasıyla gösterilir. Şayet ilaç geniş terapötik indekse sahip ise, yani etkinlik ve toksik plazma-ilaç konsantrasyonları arasındaki fark büyük ise, o zaman plazma-ilaç konsantrasyonlarının kontrolü zor değildir. Bunun aksine eğer ilaç sınırlı terapötik indekse sahip ise, o zaman plazma-ilaç konsantrasyonları üzerinde sıkı kontroller yapılması gereklidir (49).

Sıfırıncı derece kinetiğe uyan bir konvansiyonel dozaj formunun oral veriliminden sonra plazma-ilaç konsantrasyonunda geçici bir artış vardır. Plazma-ilaç konsantrasyonunun miktarı, verilen dozla, dozaj aralıklarıyla ve ilacın absorpsiyonu, parçalanması, metabolizması ve eliminasyon hızıyla etkilenir. Plazma ilaç konsantrasyonunu önceden tayin edilmiş bir kinetik profile uygun duruma getirmek için, konvansiyonel dozaj formlarını modifiye etmek gereklidir (49).

Bu sistemlerde amaç, ilaç plazma konsantrasyonunu tek bir dozla istenilen süre içerisinde belirli düzeyler arasında tutmaktır. İlacı kontrollü salın sistemler oral olarak tatbik edilebildikleri gibi, daha uzun etkili olması istenenler intramuskuler (IM), subkutan (SC), transdermal olarak uygulanabilirler (17). Kontrollü salım tekniklerinde genel olarak kontrollü cihazdan ilacın salımını kontrol eden mekanizma üç kategoriye bölünebilir. Bu mekanizmalar ; difüzyon,ozmoz ve polimer erozyonudur. Fakat bazen ilacın salımı bir mekanizmadan daha fazlasıyla kontrol edilebilir (18). Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler değişik gruplarda incelenebilir (17) :

A) Difüzyon kontrollü sistemler

i. Depo sistemler

ii.Matriks sistemler

B) Kimyasal kontrollü sistemler

i. Biyoerozyona uğrayan sistemler

ii.İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemler

C) Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

i. Şişme kontrollü sistemler

ii.Osmotik kontrollü sistemler

D) Diğer sistemler

i. Manyetik kontrollü sistemler

ii. Ultrasonik sistemler

iii.Ortama duyarlı sistemler

A) Difüzyon kontrollü sistemler

i. Depo sistemler

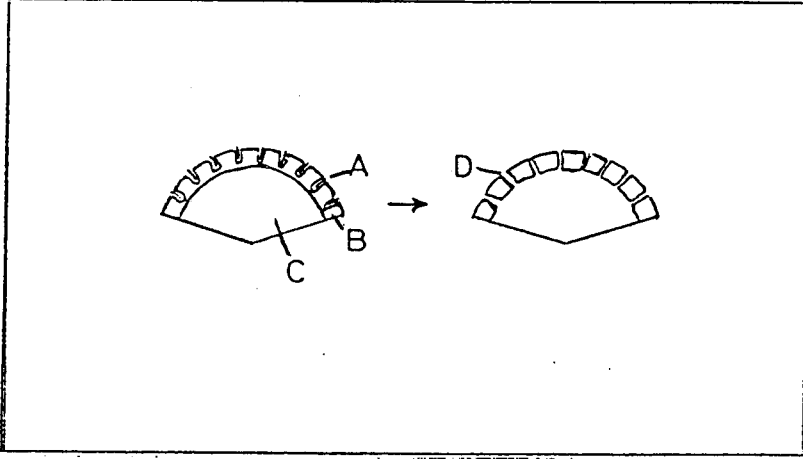
İlacın etrafı, onu biyolojik ortamdan ayıran ve bu ortamda çözünmeyen polimer membran ile çevrilidir. Sistem uygulandıktan sonra, ilaç polimer membranın içerisinden pasif difüzyon ile salınır.

Mikrokapsüller, film kaplı tabletler, depo tipi implantlar, transdermal sistemler, intrauterin olarak yerleştirilen ve bir yıl süre ile kontrasepsiyon sağlayan depo sistemler, göz içine yerleştirilen ve 7 gün glokom tedavisinde göz içi tansiyonunu düşüren depo sistemler bunlara örnek olarak verilebilir.

Bu sistemlerde, polimer membranın içerisindeki çözünmüş ilaç konsantrasyonu sabit kaldığı sürece, ilacı 0. derece kinetiği ile yani zamana göre sabit olarak salarlar. Burada önemli olan kullanılacak polimerin seçimidir. Polimere göre, ilacın sistemden salınarak biyolojik ortama geçiş hızı ayarlanabilir (17).

Depo sistemlerde gözeneksiz homojen membranlar hazırlamak için etilen vinil asetat kopolimerleri, etil selüloz, silikon türleri gibi polimerler kullanılabilir. Bu polimerler 600'den daha az moleküler ağırlığa sahip ilaçların salımını kontrol etmek için uygundur.

Spesifik mikrogözenekli polimerler sıvıyla dolu gözenekler vasıtasıyla çözünmüş ilacın difüzyonuna izin veren depo membran olarak kullanılabilirler. Mikrogözenekler ya tabiidir yada membran içine çözünebilen bir bileşenin eklenmesi suretiyle meydana gelebilirler. Her iki durumdada ilaç salımı, çözünebilen bileşenin dissolüsyonuyla veya gözenekler vasıtasıyla çözünmüş ilacın difüzyonuyla kontrol edilebilir. Mikrogözenekli membranların oluşması Şekil 2-2. 'de görülmektedir (49).



Şekil 2-2. Mikrogözenekli membranların oluşması:

- A: Çözünen yardımcı madde partikülleri
- B: Membran tabakası
- C: Çekirdek tablet
- D: Mikrogözenekler

Gözenekli membran elde etmek için;

etil selüloz – polietilenglikol

polietilenglikol – polimetilmetakrilat kopolimeri

etilselüloz – hidroksi propilselüloz

polivinil klorür – sakkaroz

polietilenglikol – polimetakrilat, karışımları kullanılabilir (24).

ii. Matriks sistemler

Difüzyon kontrollü matriks sistemler çözünmez bir matriks içinde homojen şekilde dağıtılmış ilaç ihtiva ederler. Difüzyon kontrollü matriks sistemler bir kaç şekilde olabilir; ilaç matriks içinde çözülebilir, gözeneksiz bir matriks içinde dağıtılmış olabilir yada gözenekli bir matriks içinde dağıtılabilir.

Matriks içinde çözülmüş ilaç içeren sistemden ilacın salımı, ilk salımdan sonra zamanın karekökü ile bağıntılıdır. Bu zamana bağıllık yüklenen ilacın yaklaşık %60'ı için geçerlidir ve bunu takiben salınan ilaç miktarı zamanla sabittir (49). Hatem Fessi ve ark. (21), matriks formülasyonlarının, zamanın kareköküyle ilgisini inceleyen bir çalışma yapmışlardır. Çalışmalarında dört farklı formülasyonda matriks tablet hazırlamışlar ve bu tabletlerin salımının zamanın kareköküyle bağıntısını incelemişlerdir.

Matriks sistemlerin hazırlanışında etken madde toz haldeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra tablet basılır. Granülasyonda bilinen

bağlayıcı maddeler veya polimerin çözündüğü fakat etken maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır. Tabletasma sırasında partiküller veya granüller basınçla birbirine kaynar ve etken maddeyi süspansiyonda halde taşıyan gözeneksiz bir matriks oluşur. Tablet yüzeyinde bulunan etken madde hemen çözünerek başlangıç dozunu verir. İç bölümündekiler ise zamanla matriksin içinden çözünür yüzeye difüze olur. Dolayısıyla homojen matrikslerde etken maddenin polimerdeki çözünürlüğü önemlidir.

Matriks materyaline hidrofil maddeler ilave edilerek gözenekli matriksler hazırlanır. Sistem sıvı ile temas ettiğinde hidrofil maddeler hızla çözünür matriksin içinde boşluklar oluşmasına yol açar, etken maddenin difüzyonu gözenekli sistemlerde bu kanallardan olur. Matrikslerde tablet basmada uygulanan basınç da gözenekli yapıyı etkiler, düşük basınçta gözenekli matriksler oluşur. Etken maddenin sıfırıncı dereceden serbestleşmesini sağlayan değişik tipte gözenekli matriksler hazırlanmıştır. Büyük gözenekli matriks denen bu sistem iki ayrı granülün karıştırılıp basılmasıyla ortaya çıkar. Çözünmeyen özellikteki granüle etken maddeyi içeren matriks bölümüdür ve ilacın serbestleşmesini kontrol eder. Diğer granüle ise matriks bölümleri saran bir çerçeve şeklindedir, hidrofil maddeler de içerir ve sıvının matrikse giriş hızını kontrol eder. Aynı zamanda hidrofil maddelerin uzaklaşması ile büyük boşluklar (1 mm kadar) oluşmasını sağlarlar. Matriks sistemlerin kesitleri Şekil 2-3'de gösterilmiştir (24).



A (a)



A (b) B



A (c) C

Şekil 2-3. Matriks sistemlerin kesitleri

a: Gözeneksiz; b: Gözenekli; c: Büyük gözenekli
(A: Matriks; B: Gözenek ve kanallar; C: Çerçeve)

Matriks sistemlerde maddenin difüzyonu Fick Kanununa uygun olarak yürür. Maddenin serbestleşmesi çözücünün matrikse giriş hızı ile çözünen ilacın matriksten çıkış hızına bağlıdır. Ayrıca, matrikse giren sıvı miktarı sistemdeki ilaç / matriks materyali oranına göre değişir. Etken madde miktarı arttıkça serbestleşme artar. Serbestleşme ayrıca matrikstekki kanal ve boşlukların miktarına, dolayısıyla matriksi oluşturan maddelere ve kullanılan hazırlama tekniğine de bağlıdır ve bu faktörler değiştirilerek serbestleşen ilaç miktarı ayarlanabilir.

Matriks sistemlerde etken madde uzaklaştıktan sonra kalan boş matriks feçes ile atılır. Matriks materyali olarak kullanılan maddeler arasında polietilen, çeşitli tipteki eudragit'ler, poliamit, polivinilasetat, etilselüloz, polisiloksan, akrilat ve metakrilat polimer ve kopolimerleri, polivinilklorür gibi polimerler, balmumu gibi mumlar, titandioksit, baryum sülfat, trikalsiyum sülfat gibi bazı organik bileşikler sayılabilir (24).

Bir ilaç gözeneksiz bir matriks ile karıştırıldığı zaman, bu sistemden ilaç salım mekanizması ilacın dissolüsyonu ve bunu takiben polimerden difüzyonunu kapsar. Salınan ilaç miktarı ve ilacın difüzyon katsayısından yararlanılarak denklemler oluşturulması mümkündür, örneğin;

$$M_t = A_s D_x t C_x (2C_0 - C_x)$$

t = zaman

M_t = t zamanda salınan ilaç miktarı

A_s = Matriks çerçevesi alanı

D_x = matriks içinde ilacın difüzyon katsayısı

C_x = matriksdeki ilaç çözünürlüğü

C_0 = matriksdeki toplam ilaç konsantrasyonu

Literatürlerde matriks sistemlerle ilgili pek çok çalışmaya rastlanmıştır. Örneğin; Simon Bechard ve J.N.Mc. Mullen (5), polietilen disk matriks kullanarak, sodyum salisilatın difüzyonal salım özelliklerini incelemişlerdir.

Guy Couarraze ve ark. (15), polimerik matriks içine dağıtılmış bir katının difüzyonunu, testosteronu örnek alarak geniş bir şekilde incelemişlerdir.

N.Chafi ve ark. (12), 1987 'de mide sıvısında ilacın salımını kontrol edebilen yeni bir ilaç şekli üzerinde çalışmışlardır. Bu ilaç şekli Eudragit matriks içinde dağıtılmış ilaca bağlı dallanmış bir polimerden ibarettir.

Yine N.Chafi ve ark. (13), 1990'da başka bir çalışmalarında Eudragit RL kullanarak 2-aminotiazol'un kontrolü ilaç serbestleştiren preparatını hazırlamışlardır.

F.Bulut - Öner ve ark. (47), isoniazid' in (INH) polimetilmetakrilat , polivinil

klorit ve karbomer kullanarak sürekli salım yapan matriks tabletlerini hazırladılar ve sonuç olarak INH 'ın salım hızına en iyi sürekli etki %30 karbomer içeren matriks tabletlerle sağlandığını göstermişlerdir.

T. Eldem ve Y. Çapan (20), nitrofurantoinin salım hızını geciktirmek için plastik ve hidrofilik matriks tabletlerini hazırlamışlardır.

İ. Ağabeyoğlu ve N.Kaynar- Özdemir (1), bir çalışmalarında analjezik etkili etken maddenin sürekli etkili şeklini hazırlamışlardır. Matriks yapıcı ajan olarak hidrofilik matriks veren etilen maleik asit anhidriti rezinlerin (EMA) polimerizasyon dereceleri farklı üç tipini kullanmışlardır.

İ. Ağabeyoğlu, M.Süleyman M. (2), teofilin içeren tabaka matriks tipi preparatlar hazırlayıp bunlardan etken madde salım kinetiğini incelemişlerdir.

Frank W. Goodhart ve ark. (26), balmumu - yağ karışımı matriks materyal kullanarak hazırladıkları fenilpropanolamin hidroklorid'in zaman kontrollü tabletinin salım hızını incelemişlerdir.

B) Kimyasal kontrollü sistemler

Difüzyon kontrollü sistemlerin aksine bu sistemlerde ilacın takdim edildiği polimer form biyolojik ortamda kimyasal, fiziko-kimyasal ve fiziksel değişikliklere uğrar.

İ. Biyoerozyona uğrayan sistemler

Bu sistemlerde kullanılan polimerler biyoerozyona uğrayarak parçalanırlar. Parçalanma ürünleri, biyolojik ortamda çözünür ve sistemik dolaşım ile vücuttan atılırlar. Biyoerozyona uğrayan polimerlerin en büyük avantajı, mikrokapsül ve mikrokürelerin çok uzun etkili galenik form şeklinde intramuskuler (IM) olarak uygulanmalarını mümkün kılmasıdır. Yine bu polimerler implantların ilaçlarını boşalttıktan sonra cerrahi operasyonla geri çıkarılması sorununu da ortadan kaldırırlar (17).

Biyoerozyona uğrayan polimerlerde aranacak en önemli özellik biyogeçimliliklidir. Bunların parçalanma ürünlerinin toksik, immünojenik ve karsinojenik olmaması lazımdır.

Biyoerozyona uğrayan polimerlerden ilacın salım kinetiği oldukça karışıktır. difüzyon kontrollü sistemlerde olduğu gibi, burada yalnızca ilacın polimerden pasif difüzyonu söz konusu değildir. Aynı zamanda, polimer yapı erozyona uğramakta ve kimyasal, fiziko-kimyasal ve fiziksel özellikleri zamana göre değişmektedir (17).

Moleküler düzeyde polimerlerin aşınmasını açıklayan üç mekanizma vardır. Birinci mekanizmaya göre aşınma polimer yapıdaki çapraz bağların hidroliziyle olur. Çapraz bağlar hidroliz oldukça serbest kalan polimer zincirleri yapıdan ayrılır. Bu sistemler sudaki çözünürlüğü düşük veya büyük moleküllü dolayısıyla çapraz bağlı yapıdan dışarıya

kolay difüze olmayan ilaçlar için uygundur. İkinci mekanizma, suda çözünmeyen ancak grupların hidrolizi, iyonizasyonu veya protonasyonu ile çözünür duruma geçen polimerlerin aşınmasını açıklar. Bu tür aşınmada, polimerin molekül ağırlığı önemli oranda değişmez, yalnızca çözünür hale geçer. Vücuttan kolaylıkla atılmayan bu tür polimerler sistemik uygulamalarda genellikle kullanılmaz. Bununla birlikte bu polimerlerden vücut dışından veya oral uygulamalar için yararlanılabilir. Üçüncü mekanizmada aşınma, suda çözünmeyen polimer ana zincirin, düşük molekül ağırlıklı, suda çözünen moleküllere hidrolizi şeklinde oluşur. Bu sistemler terapötik maddeleri deri altı, kas veya periton içine yerleştirilerek kullanıldığı sistemik uygulamalar için en uygun olanıdır. Bu mekanizmaların beraberce gözlemlendiği durumlarda vardır (24).

Bu hidroliz mekanizmaları, yığın yapının aşınması göz önüne alındığında şu iki grupta incelenebilir;

- a) Heterojen aşınma
- b) Homojen aşınma

Heterojen aşınmada hidroliz polimer matriksin yalnızca yüzeyinde oluşur, diğer bölümler fiziksel yapısını aynen korur. Buna karşılık, homojen aşınmada hidroliz polimer matriksin tümünde oluşur (24).

Polilaktik asit (PLA), poliglaktolik asit (PGA) ve polilaktikglisolik asit (PLGA) polimerleri biyorozyona uğrayan sistemlerde uzun yıllardır kullanılmaktadır.

Terapötik ilaç seviyelerinin uzun süre devamı için pek çok ilaç -PLGA sistemleri geliştirilmiştir. İlaç-PLGA sistemler, bir kaç formda hazırlanmıştır. Örneğin; enkapsülasyon, ilaç-polimer matriks ve enkapsüle edilmiş matriks.

PLGA kontrollü salım yapan sistemler oral yada subkutan verilebilir. Basılmış PLGA matrikslerden ilaç salınım mekanizması bir difüzyon ve erozyon kombinasyonudur (35).

Biyorozyona uğrayan sistemlere örnek olarak İsviçre'de patenti alınmış İM enjeksiyon şeklinde uygulanan ve bir ayı aşkın süreyle etkinliği devam eden parlo del mikroküreleri verilebilir (17).

L.S.Shenouda ve ark. (54), hidrokspilometilselüloz ve biyorozyona uğrayan polimer olan polietilokzazolin içeren bir matriks sistem hazırlamışlardır. Bu sistemle kombine yürüyen difüzyon ve erozyon mekanizmasıyla sabit hızda ilaç salımını sağlamışlardır.

S.Malamataris ve D.Ganderton (41), yaptıkları bir çalışmada hidrojene edilmiş sebze yağı ve karbopol kullanarak hidrofilik jel formunda bir element ve çözünmeyen hidrofobik bir element içeren matriksde difüzyon ve aşınmanın nasıl olacağını incelemişlerdir.

K.Ulbrich ve ark. (57), hidrofilik monomerler kullanarak (örneğin;HPMA) radikal kopolimerizasyonla biyerozyona uğrayan hidrojeller hazırlamışlardır. Neticede nötral pH'da hidrolitik degradasyona duyarlı biyerozyona uğrayan hidrojeller geliştirmişlerdir.

J.Heller ve ark. (31), biyerozyona uğrayan polimer kullanarak hazırladıkları preparatlardan kontrollü ilaç salımını incelemişlerdir.

D.Bidah ve J.M.Vergnaud (6), düşük erozyon hızına sahip biyerozyona uğrayan bir polimer olan gelucire kullanarak yeni bir dozaj formu hazırlamışlardır. Bu preparata çok az miktarda simukajel de ilave etmişlerdir. Sonuç olarak gelucire biyerozyona uğrayan polimer matriks rolünü oynarken, simukajel şişmiş ve tabletin farklı pH'larda salım hızı incelenmiştir.

ii. İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemler

Bu sistemlerde ilaç polimere kimyasal olarak bağlanmıştır ve ilaç biyolojik ortamda oluşacak hidrolitik veya enzimatik bir reaksiyon sonucu polimer yapıdan serbest hale geçer. Burada, biyolojik ortamda çözünen veya erozyona uğrayan polimerler kullanılabilir (17).

Bu sistemlerin hazırlanmasında genel olarak iki yöntem kullanılır. Birincisi, ilaç polimerize olabilecek bir türevine çevrilir. İkincisi, ilaç sentetik veya doğal bir polimere kimyasal olarak bağlanır. Bu bağlanma ilaç veya ilacın bir türevinin polimerin fonksiyonel grupları ile reaksiyona girmesi sonucu oluşur.

Polimer zincire bağlanmış ilacın serbestleşmesinde hız sınırlayıcı basamak hidroliz hızı sabitine bağlıdır. Bu ilaç-polimer bağının gücüne ve kimyasal yapısına, polimerin yapısına ve çevre koşullarına da bağlı olabilir. Serbestleşme hızı, sistemin hız kontrol eden mekanizmasına bağlıdır. En basit durumda, zincire bağlı sistemler otokatalitik veya sınır bölgesi etkilerinin olmadığı durumlarda hidrolize uğrarlar. Eğer reaksiyon heterojense serbestleşme hızı sistemin geometrisine bağlıdır ve serbestleşme mekanizmasında şu üç bileşen vardır :

- Suyun polimer matriks içine girişi
- İlacın hidrolizi
- İlacın polimer matriksten dışarı difüzyonu

Zincire bağlı sistemlerin en önemli üstünlüğü çok fazla miktarda ilaç içerebilmeleridir ve bu miktar bazı durumlarda % 85'in üstünde olabilir. Ayrıca, teorik olarak sıfırıncı derece dahil olmak üzere çok çeşitli serbestleşme grafikleri gösterilebilir. Bu sistemlerin sakıncaları, hazırlanmalarının ve geliştirilmelerinin pahalı olmasıdır. Ayrıca bu sistemlerin kinetiği teorik ve deneysel açılardan çok az tanımlanmıştır ve bu

durum ilgili sistemlerin tasarımlarını engellemektedir. Bir diğer durum serbestleşme grafikleri belirgin olarak buldukları ortamdan etkilendiği için in vivo deneyler arasında iyi bir bağlantı kurmak bazen güç olmaktadır. Ancak, bu sistemlerin kimyasal verimlilikleri ve yüksek ilaç yükleme kapasiteleri ile kontrollü serbestleşme sistemlerinin geleceğinde önemli bir yer alacağı söylenebilir (24).

C) Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemlerde ilacın polimer matrikslerden serbestleşme hızını kontrol etmek için çözücünün sisteme giriş hızı kullanılır. Bu sistemlerde serbestleşme şu iki mekanizmaya göre olur; şişme ve ozmoz (24).

i. Şişme kontrollü sistemler

Burada ilaç bir matriks yapının içerisinde homojen şekilde dağılmıştır. Kullanılan polimer normalde ilacın dışarıya difüzyonuna izin vermez. Bununla beraber, biyolojik ortamla temasta polimer şişer ve ilacın matriks yapıdan salımı mümkün olur. Bu sistemlerde kullanılan polimerin cinsi ilacın salım kinetiği ve hızını belirler. Biyolojik ortamın polimer yapıya nüfus ederek onu şişirme hızının sabit ve ilacın şişen polimerden dışarıya difüzyon hızından daha yavaş olması halinde, ilaç 0. derece kinetiği ile salınır (17).

Hidroksipropilmetilselüloz, galaktomannan, poliakrilik asitler, sodyum karboksime-tilselüloz şişme kontrollü sistemler hazırlamada sıklıkla kullanılır (24).

Arto Urtti ve ark. (61), hidroksipropilselüloz (HPC) ve HPC-polivinil piroolidon (PVP) matrikslerden pilokarpinin salım özelliklerini incelemişlerdir. PVP'nin artırılan konsantrasyonu ve HPC'nin azaltılan moleküler ağırlığı matrikslerden pilokarpin salımını hızlandırmıştır. Matrikslerin içine hızlı bir şekilde sulu çözelti nüfus ederek matriksler şişmiştir ayrıca matrikslerdeki HPC'nin konsantrasyonunun ve moleküler ağırlığının artmasıyla matriksin şişme hacmi artmış çözücünün nüfuz etme hızı azalmıştır.

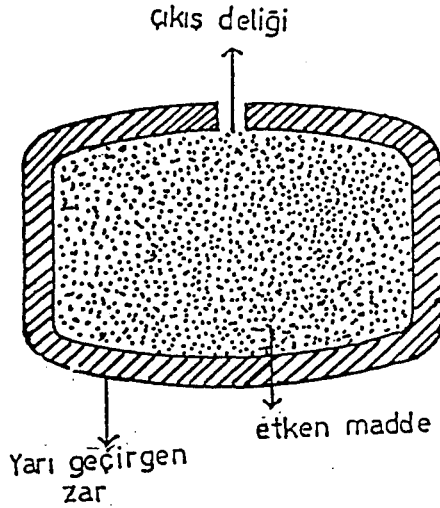
S.K.Baveja ve ark. (9), 1985' de sodyum-karboksime-tilselüloz'u dietilkarbamazin sitratın (DECC) sürekli etkili tabletinin formülasyonunda başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Sonuç olarak DECC : Na-CMC (1 : 7) ihtiva eden formülasyon en uygun bulunmuştur.

James L. Ford ve ark. (22), dört farklı tipte HPMC ihtiva eden matriks tabletlerden propranolol hidroklorid ve aminofilinin salımını incelemişlerdir

L. Kırılmaz ve ark. (40), 1993'de yaptıkları bir çalışmada üç farklı tipte HPMC kullanarak propantelin bromürün matriks tabletlerini hazırlamışlardır. İdeal polimer tipini ve ilaç polimer oranını incelemişlerdir.

ii. Osmotik kontrollü sistemler (Oral Osmotik Terapötik Sistem) (OROS)

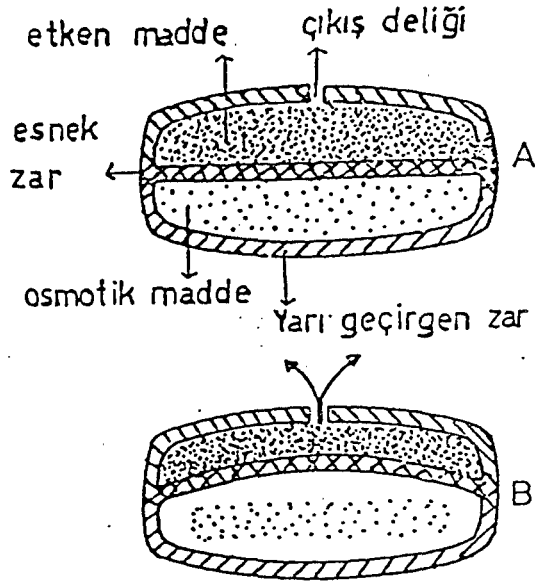
En basit osmotik sistem, etken madde içeren bir çekirdek ile bunu saran ve etken maddenin dışarı doğru çıkabilmesi için bir deliği olan yarı geçirgen bir polimer film veya membrandan oluşmuştur (24).



Şekil 2-4. Oral Osmotik Terapötik Sistem

Sistem osmoz prensibiyle çalışmaktadır. Yarı geçirgen zar sadece su moleküllerinin sisteme girmesine müsaade ederken ilaç moleküllerinin dışarı çıkmasını engeller (Şekil 2-4). Mide bağırsak kanalından giren su ile tabletin çekirdek kısmında bulunan etken madde çözünür. Tablet içinde oluşan basınç, çözeltinin sürekli, fakat yavaş olarak delikten çıkmasını sağlarken, mide-bağırsak kanalından çekirdeğe değişmez hızda su girer. Bu geçiş hızı, zarın yüzeyel alanıyla ve sistem ile çevre arasındaki osmotik basınç farkıyla doğru, zarın kalınlığıyla ters orantılıdır. Bu geçiş, çekirdekte çözünen madde kalmayana kadar sürer. Başlangıç ve bitiş fazları hariç, OROS dan birim zamanda salınan madde miktarı sabittir.

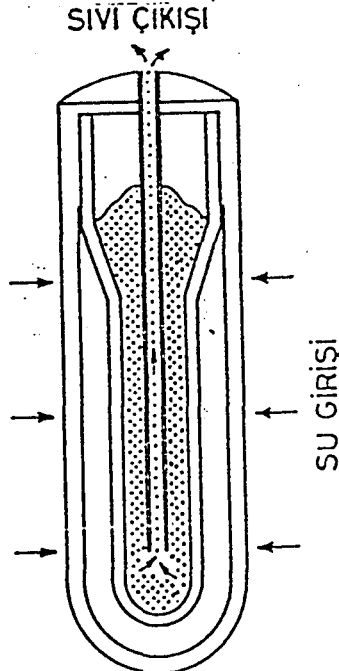
OROS prensibi suda çözünen maddelere uygulanabilir. Etken madde suda çözünmüyorsa, PUSH - PULL OROS prensibi uygulanabilir (Şekil 2-5). Burada tablet esnek bir zarla iki kısma ayrılmıştır. Birinci kısım etken maddeyi içerir. İkinci kısım sodyum klorür gibi bir osmotik maddeyi içerir. Su ile temasta, ikinci kısımda oluşan basınç ortadaki zarı iterek, birinci kısımdaki etken maddenin dışarı çıkmasını sağlar (38).



Şekil 2-5. Push-Pull Sistemi

A: İlk hali B: Ortam sıvısı ile temastan sonraki hali

Son yıllarda üç tip osmotik kontrollü sistem daha geliştirilmiştir. Bunlar kısaca; Birinci sistem Mini osmotik pompa; Şekil 2- 6'da görüldüğü gibi, tüp şeklinde tabakalı bir membran ile ilaç doldurulduktan sonra sisteme yerleştirilen bir akış düzenleyicisinden oluşur. Yarı geçirgen membran selüloz türevi bir polimerdir ve osmotik itici ajan olarak bir potasyum tuzu kullanılır. İkinci sistem OROS ticari adıyla piyasaya sürülen basit osmotik pompadır. Üçüncü sistem osmotik kontrollü matris sistemlerdir. Bu sistemlerde etken madde bir polimer içinde homojen olarak dağıtılmıştır (24).



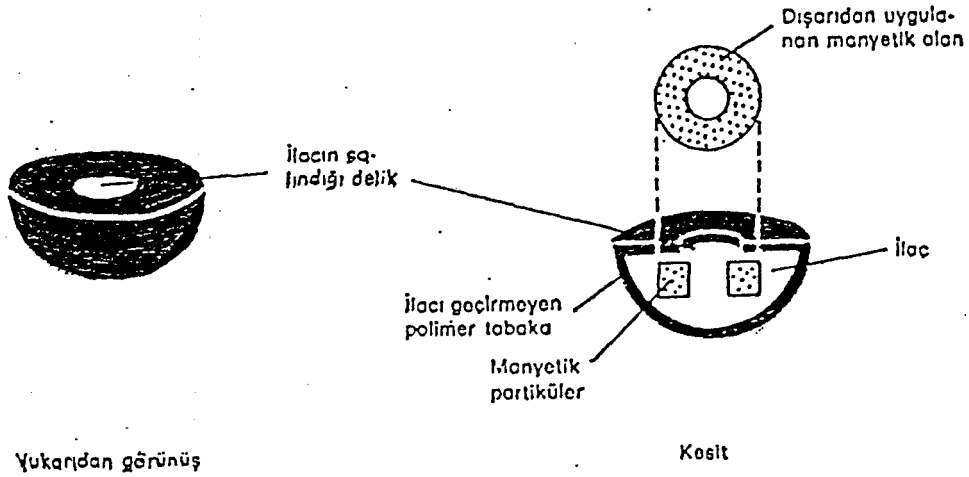
Şekil 2-6. Mini Osmotik Pompa

D) Diğer sistemler

i. Manyetik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde ilaçla beraber, polimer matrisin içerisinde manyetik partiküller de bulunur. Biyolojik ortamla temasta, ilaç matris yapıdan difüzyon kontrollü sistemlerdeki gibi salınır. Buna karşın, dışarıdan bir manyetik alan uygulandığında ilacın salım hızının ortalama 30 kat arttığı gözlenir. Bu sistem Şekil 2-7'de görülmektedir.

Bu tür sistemlerin, özellikle diyabet gibi hastalıklarda ilacın implant şeklinde kullanımı düşünülebilir. Böylece insülin salımı istenildiği zaman artırılabilir. Yine bu sistemler doğum kontrolü amaçlandığında da kullanılabilir (17).



Şekil 2-7. Manyetik Kontrollü Sistemler

ii. Ultrasonik sistemler

Bu sistemlerin hazırlanmasında manyetik sistemler için kullanılan polimerler kullanılır. Ancak, serbestleşme işleminin başlatılması ultrases dalgaları ile yapılır. Bu sistemler şeker hastalıklarının tedavisinde kontrollü insülin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır (24).

iii. Ortama duyarlı sistemler

Kontrollü serbestleşme teknolojisindeki son gelişmeler ilaçların polimer matrislerden ortam koşullarına bağlı olarak serbestleşmesi ile ilgilidir. Bu yaklaşımlarda, pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve bu ortamdaki etken maddeler v.b. gibi ortam koşulları değiştirilerek ilaç taşıyan polimer yapının şişme büzülme davranışları

değiştirilmekte ve ilacın serbestleşmesi kontrol edilmektedir (24).

2.1.3. Uzayan Etki Gösteren Preparatların Avantaj ve Dezavantajları

Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, uzayan etki ile ilaç serbestleştiren polimer sistemlere ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Klasik ilaç formülasyonlarının bir çoğunda, tek bir dozun uygulanmasını takiben ilacın kan plazma düzeyinde yükselme, maksimuma erişme ve kısa bir süre sonrada düşme gözlenir. Bu durum özellikle in vivo biyolojik yarılanma ömrü kısa olan ilaçlarda sık sık ilaç almayı gerektirir. Bununla beraber, dozların tekrarlanması sırasında ilacın maksimum ve minimum plazma konsantrasyonları toksik düzeyin üzerine çıkar veya minimum etkin düzeyin altına düşerse, birbirini takip eden toksisite ve etkinsizlik süreçleri görülebilir. Bu durum bilhassa plazma toksik ve minimum etkin düzeyleri birbirine yakın, yani terapötik alanı dar olan ilaçlarda sorun yaratır (17).

Uzayan etki gösteren preparatların başlıca amacı bu konsantrasyon değişimlerinin önüne geçmek, plazma ilaç düzeyini belli değerde sabit tutmaktır. Dolayısıyla toksik yan etki veya etkinsizlik ihtimalini ortadan kaldırmaktadır.

Belli süre aynı kan düzeyini sürdürmek için verilen toplam ilaç miktarı uzayan etki gösteren preparatlarda daha azdır, bu durum hem organizmaya yüklenmemek açısından, hemde az ilaç tüketimi nedeniyle ekonomik açıdan önem taşır.

Bu sistemlerin tıp uygulamalarında klinik açıdan önemli yararları şunlardır (24,25):

- İlacın plazma düzeyi istenilen süre ve terapötik değerde kalır. İlacın plazma düzeyindeki kısa süreli iniş çıkışlar azalır.
 - Yan etkilerde veya bu yan etkilerin şiddetinde azalma, farmakolojik etkide seçicilik artar.
 - Hasta sık ilaç alma zahmetinden kurtulur. Günlük ilaç masrafı azdır ve ilaç kaybı önlenir.
 - In vivo biyolojik yarılanma ömrü kısa olan ilaçların organizmadaki yarılanma süreleri uzatılır.
 - Hastanın uyum sağlaması daha kolay olur ve gece uyandırılmalarına gerek kalmaz.
 - Tıbbi kontrolün yetersiz olduğu coğrafi bölgelerde ilaç kullanımı kolaylaştırılabilir.
- İdeal çözüm toksik düzeye çıkmadan istenilen süre etkili düzeyde ilaç dozajıdır.

Bununla beraber bu sistemlerin sebep olabilecekleri bazı sakıncalarda şunlardır:

- Preparatta meydana gelebilecek deformasyon, çatlama gibi nedenlerle sistemin

- güvenilirliğinin azalması (özellikle membranlı sistemlerde)
- Sistem yerleştirildikten sonra ilacın serbestleşmesinin istenildiği an durdurulmasının güç olması
 - Kullanılan polimer maddenin toksikliği veya biyolojik açıdan uyumsuzluğu
 - Vücutta aşınan tip polimerden zararlı yan ürünlerin oluşması
 - Sistemin uzun süre sindirim sisteminde kalmasından dolayı bazı sebatsız ilaçların bozulabilmesi
 - Yüksek dozda etkili olan etken maddelerin bu tip dozaj şekillerinin hazırlanmasının güçlüğü
 - Eliminasyon hızı çok yavaş olan ilaçların kontrollü sistemlerinin, vücutta birikme tehlikesi ortaya çıkarabilmesi

Bir etken maddenin vücuttaki etkisini uzatmak için terapötik ve kimyasal bazı önlemler alınabilir. Örneğin absorpsiyonu geciktirmek için dozaj şekli değiştirilebilir, maddenin zor çözünen bir tuzu veya ön ilacı hazırlanabilir, partikül iriliği ve şekli değiştirilebilir. Bunun dışında biyotransformasyonu engellemek için enzim inhibitörleri kullanılabilir veya maddenin kimyasal yapısı değiştirilebilir. İlacın vücuttan atılmasını geciktirmek için vazokonstriktör maddeler veya atılımı engelleyen maddeler kullanılabilir veya kimyasal yapıda değişikliklerle atılım geciktirilebilir. Ancak, farmasötik dozaj şeklinde değişiklikler yaparak, farmasötik teknolojik önlemler ile etkiyi uzatmak en sağlıklı ve en güvenilir yoldur (24).

2.1.4. Uzayan Etki Gösteren Preparatlarda Kullanılan Polimerler

Polimerler, çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla birbirine bağlanması sonucu oluşan uzun zincirli, yüksek molekül ağırlığa sahip bileşiklerdir.

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerin tasarımında çok sayıda sentetik, yarı sentetik ve doğal polimer kullanılır. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob özellik taşıyabilir ve vücutta aşınabilir veya aşınmayabilir (24).

Hidrofilik matriks temelli kontrollü salım yapan tabletlerin formülasyonunda en geniş çapta kullanılan polimer, hidrofilik selüloz eter yapısındaki, hidroksi propil metil selüloz (HPMC). HPMC 'nin farklı moleküler ağırlığa ve vizkoziteye sahip tipleri vardır. HPMC hem suda çözünen hemde suda çok zor çözünen ilaçları içeren matrikslerden ilaç salınımını incelemeye kullanılmıştır (32, 54, 33).

H. Hashim ve L. Wan Po; (29), basılmış HPMC matrikslerden potasyum klorür'ün salınımını incelemişlerdir.

Hidrofilik matriks olarak ısı ile modifiye edilmiş nişastanın kullanımı Rak ve ark.

(1983) ve Van Aerde ve Remon (1988) tarafından ileri sürülmüştür. J.Herman ve J.P.Remon modifiye edilmiş nişasta matrikslerden teofilinin kontrollü salımını, ticari theodur formülasyonu ile karşılaştırmalı olarak yapmışlardır (32).

Ayrıca yine J.Herman ve J.P. Remon (34), 1989'da ısı ile modifiye edilmiş nişasta matrikslerinden in vitro ilaç salımını ve modifiye edilmiş nişasta çeşitlerinin fiziksel ve kimyasal durumlarını incelemişlerdir. J.Herman ve ark. (33), başka bir çalışmalarında ise, ısı ile modifiye edilmiş nişastaların karakterizasyonunu ve üretimini araştırmışlardır.

Hidrofob polimerlerden etilen vinil asetat kopolimerleri ; Brown ve ark., 1986; Cohen ve ark., 1984; Langer ve ark., 1980; Peppas and Flosenzier, 1986; Rhine ve ark.,1980, gibi araştırmacılar tarafından geniş bir şekilde incelenmiştir (11).

Ayrıca V.Carelli ve ark. (11), osmotik olarak meydana gelen polimer çatlaması vasıtasıyla, silikon elastomeden makro molekülü ilacın kontrollü salımını incelemişlerdir

Uzun etkili preparatlarda en yaygın kullanılan polimerleri sınıflandıracak olursak (24,35):

a) Vücutta aşınmayan hidrofil polimerler

Poli 2-hidroksietilmetakrilat (PHEMA)

Metoksietilmetakrilat (MEMA)

Metoksietoksietilmetakrilat (MEEMA)

Metakrilikasit (MAA)

Metilmetakrilat (MMA)

Polivinil alkol (PVA)

Poli(N-vinil-2-pirolidon) (PNVP)

Hidroksi etil selüloz (HEC)

Karboksi metil selüloz (CMC)

Hidroksi propil metil selüloz (Methosel)

Hidroksi propil selüloz (Klusal)

Karboksipolimetilen (Karbopol)

b) Vücutta aşınmayan hidrofob polimerler

Silikonlar

Etilen vinil asetat kopolimerleri

c) Vücutta aşınan polimerler

Poliamidler

Polilaktik asit
 Poliglikolik asit
 Polilaktikglikolik asit
 Poliesterler

2.1.4.1. Polimerlerde Aranılan Özellikler

Genel olarak polimerlerde aranılan biyolojik özellikler, polimerin biyolojik çevreyle iyi uyuşması, dokuyla temas ettiğinde tahriş ve iltihaba yol açmaması, kanserojen veya teratojen etki göstermemesi ve toksik olmamasıdır.

Toksisite sorunu genellikle polimerin üretimi ve işlenmesi sırasında kullanılan (katalizörler, emülsifiyan maddeler, stabilizatörler, vb.) veya yapıya katılan (plastikleştiriciler ve diğer katkı maddeleri) maddeler, çevreden karışan kirlilikler ve yapıda polimerleşmeden kalan monomerden kaynaklanır. Bir polimerizasyon reaksiyonundan arta kalan monomerin, bazı örneklerde milyonda bir düzeyde bulunmasının dahi toksik etki yaratacağı hatırd tutulmalıdır. Biyolojik çevrede kullanılan polimerin, oldukça saf ürün elde edilen yığın polimerizasyon tekniği ile üretilmesi tercih edilmelidir. Çözelti, süspansiyon ve emülsiyon polimerizasyon tekniğinde, polimerizasyonun başarılması için gerekli katkı maddeleri nedeniyle kirlilik daha fazla olacaktır. Plazma polimerizasyonu ile çok saf polimerler üretilir.

Vücutta aşınan türden polimerlerin kullanıldığı sistemlerde parçalanma ürünlerinin biyolojik çevrede olumsuz etkilere yol açmayacak maddeler olması gerekir.

Uygun bir ilaç taşıyıcı sistem hazırlamak için polimerin fiziksel ve mekanik özellikleride göz önünde tutulmalıdır. İlaç serbestleştiren sistemlerdeki hatalar çoğu kez yapının mekanik zayıflığından kaynaklanır. Dikkate alınması gereken değişkenler sistemin geometrik şekli, elastik özellikleri, şişme derecesi, durgun ve hareket halinde uygulanan çekme, sıkıştırma ve kayma gerilmelerine karşı direnci, yırtılma özelliği ve yorulmaya direncidir. Biyolojik çevrede sıcaklık değişimleri az olduğundan ısı ile parçalanmanın önemi fazla değildir. Oysa mekanik parçalanma ve ortamın neden olduğu yaşlanma dikkate alınmalıdır. Vücutta aşınan sistemlerde kullanılanların dışındaki polimerlerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri biyolojik çevre etkisi ile değişmemelidir.

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerde kullanılacak polimerlerin biyolojik sistemlerde uygunluklarının belirlenmesi ve bu polimerlerin fizikokimyasal özelliklerinin tayini ile ilgili çeşitli testler yapılabilir. Biyolojik uyum ve toksisite testi, fiziksel özelliklerin testi gibi (24).

2.1.4.2. Çalışmamızda Kullanılan Polimer Maddeler

a) Karbopol 934 (Karboksipolimetilen, Karbomer 934)

Beyaz, tüy gibi yumuşak, asidik, çok hafif bir karakteristik kokuya sahip nem çekici bir tozdur. Alkali hidroksit ve aminlerle nötralize edilir. Su, alkol ve gliserolde çözünür.

Karbomer; süspansiyon ajanı, jel kaynağı ve tabletlerde bağlayıcı olarak kullanılır (43).

I. Malley ve ark. (42), karbopol 934 kullanarak farklı konsantrasyonlarda sodyum salisilatıçeren tabletler hazırlamışlardır. Çalışmada bağlayıcı olarak karbopol ihtiva eden tabletler sert, lezzetli, dayanıklı ve sebatlı bulunmuşlardır. Ayrıca karbopol artıkları vücut tarafından absorbe edilmemiş ve değişikliğe uğramamıştır.

b) Metil selüloz (MC)

Beyaz, sarımsı beyaz yada grimsi beyaz, pratik olarak kokusuz, nem çekici, fibröz yapıda toz yada granülelerdir. Pratikte sıcak su, dehidrate edilmiş alkol, aseton, kloroform ve eterde çözünmez. Soğuk suda kolloidal bir çözelti formundadır. Glacial asetik asitte ve alkol ve kloroform'un eşit miktar karışımında çözünür (44).

MC laktoz, mannitol ve diğer şekerler gibi çözünür eksipienler için iyi bağlayıcıdır. Literatürlerde hazırlanış şekline ve farklı firmalara göre, 20 °C'de %2'lik çözeltisinin vizkozitesi 20-10000 cps arasında değişmektedir (27).

MC'un yüksek miktarı göz ve deride iritasyon yapar. Yüzey gerilimi 25C^o'de 47-53 (dyn/cm) dir. Çözeltisi 20C^o'de pseodoplastik nontiksotropik akış özelliği gösterir. ısıtılırsa vizkozite düşer ve jelleşme olur (25).

İlaç,gıda, zirai mücadele ilaçları, kozmetik, kağıt, boya, mürekkep, tekstil, seramik, sanayiinde kullanılır. Eczacılıkta granülasyon ajanı, tabletlerde bağlayıcı ve kaplama ajanı, pomat ve kremlerde stabilizan, losyon ve jellerde kıvam verici, boğaz pastillerinde ve göz damlalarında süspansiyon ajanı olarak kullanılır. Metil selüloz noniyoniktir ve çok geniş pH aralığında sebatlıdır (50,25).

c) Hidroksi etil selüloz (HEC)

Beyaz, sarımtırak-beyaz yada grimsi-beyaz toz yada granüleler halinde, pratikte kokusuz, nem çekici özelliktedir. Soğuk ve sıcak suda kolloidal çözelti formunda çözünür. Pratikte aseton absolu etanol , eter ve toluende çözünmez (8).

HEC farmasötik üretimlerde stabilize edici ve kalınlaştırıcı olarak kullanılır. Ayrıca oküler bozukluklarda suni gözyaşı olarak kullanılan kaydırıcı preparatlarda bulunur (44).

d) Eudragit RLPM

NF'de metakrilik asit (eudragit) kopolimerleri yada polimerik metakrilatlar olarak geçen polimetakrilatlar akrilik ve metakrilik asit yada esterlerin polimerizasyonu ile üretilirler. Polimetakrilatlar film yapıcı ajan ve tabletlerde bağlayıcı olarak kullanılırlar. Ayrıca mukoza ve deri tarafından iyi tolare edilebildikleri için dental protezlerde ve kontak lenslerde kullanılabilirler (27,4).

e) Eudragit NE 30D

Etil akrilat ve metil metakrilatın 2:1 oranında karıştırılarak emülsiyon polimerizasyonu ile sulu lateks olarak üretilmiş halidir. Suda şişen bu lateksden filmler hazırlanabilir. Çözünürlüğü pH'dan bağımsızdır. Bu polimer başlıca sürekli etkili tablet formülasyonlarında ve transdermal terapötik sistemlerde kullanılır. En düşük film yapıcı ısı 5 C° dir. Oda ısısında yumuşak, kıvrılabilir film şeklindedir (4).

2.1.5. Uzayan Etki Gösteren Preparatların Kontrolü

Uzatılmış etki sağlayan sistemlerin kontrolü ; dissolüsyon testi ile in vitro, kan verilerinden yararlanılarak in vivo şeklinde yapılır. İlacın kan konsantrasyonu ve absorpsiyonu, ilacın dissolüsyon hızı ile yakından ilgilidir. Dissolüsyon basamağı absorpsiyondan önce geldiği için dissolüsyon hızını etkileyen herhangi bir faktör absorpsiyon hızını da etkilemektedir. Dissolüsyon hızının genel bağıntısını ilk olarak Noyes ve Whitney ortaya koymuşlardır. Noyes - Whitney denkleminin ileri sürdüğü husus ise (23);

$$dC/dt = kS(C_s - C)$$

Burada; dC/dt: dissolüsyon hızı

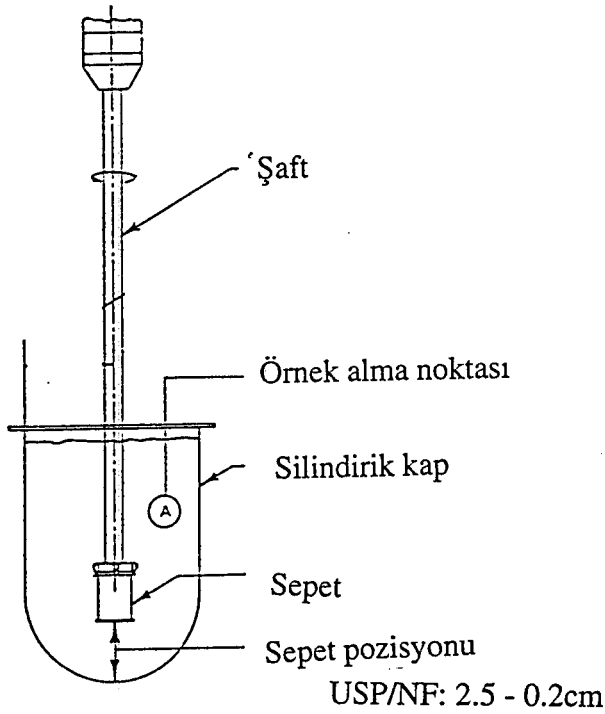
- k : Çözünürlük hız sabitesi
- S : Çözünen katının yüzey alanı
- C_s : İlacın çözünürlüğünü gösteren değer
- C : t zamanında çözücüdeki maddenin konsantrasyonu

2.1.5.1. In vitro Kontrol

In vitro çözünme hızı deneylerinde döner sepet ile palet (8,58) yöntemlerinin yanı sıra döner şişe (40,28) ve sürekli akış hücresi (28,39) yöntemleri de kullanılmaktadır.

a) Döner sepet yöntemi

1970 de kabul edilen döner sepet yöntemi, dissolüsyon testinin ilk geçerli metoduydu. Bu metod 1990 da Apparatus 1 olarak isimlendirildi (28).



Şekil 2-8. Apparatus 1

Sistem Şekil 2-8'de görüldüğü gibi, cam yada inert , transparan materyal veya barosilikat camından yapılmış silindirik bir kap, motor, metalik şaft ve silindirik sepetten ibaret bir aperedir. Kap bir su banyosu içinde içerdiği vasatı test esnasında 37 ± 0.5 C° de tutmaya ve yavaş bir şekilde çalkalanmasına elverişli olarak hazırlanmıştır. 160-175 mm yüksekliğinde, 98-106 mm çapında ve 1000 ml hacindedir. Kabın üst kenarlarından tutturulmuş ve üzerinde merkezden girişe elverişli bir kapak bulunur.

Şaft ve sepet paslanmaz çelikten yapılmıştır. Sepetin üst kısmı şaftın bağlandığı bir motoru sahiptir. Sepetin örgü açıklığı 40 mesh olacak şekilde paslanmaz çelik telden yapılmıştır. Her testin başlangıcında dozaj biriminin konacağı sepet kuru olmalıdır. Test esnasında sepetle kabın arasındaki uzaklık alttan 2.5 ± 0.2 cm olmalıdır (8,58).

b) Palet yöntemi

Döner sepetten tek farkı sepet yerine karıştırıcı olarak palet (pervane) kullanılmasıdır. USP'de Apparatus 2 olarak geçmektedir. Yine şaft ve palet paslanmaz çelikten yapılmıştır. Paletin alt kenarı ile kabın ortası arasında 2.5 ± 0.2 cm uzaklık

bulunmaktadır. Tablet veya kapsül, yüzmemesi için küçük bir tel spiral ile birlikte kabın dibine konur (8,60).

c) Döner şişe yöntemi

Döner şişe yöntemi USP'de Apparatus 3 olarak tanımlanır. Geciktirilmiş salım yapan dozaj formları için alternatif bir yöntemdir. Cihazda su banyosu içine konmuş transparan silindirik kap kullanılır. Kap cam çubuklarla desteklenmiştir. Bunlardan biri yatay eksenin yönünü korur ve sabit hızla çalışan bir motora bağlanmıştır. Ağız kısmı ise dozaj ünitesinden örnek alabilmeyi kolaylaştırmak için cam kabın yan tarafında bulunur. Dissolüsyon ortamının hacmi ve ağız kısmının konumu banyonun içerisindeki suyun, balon içine girmesine izin vermeyecek şekilde hazırlanmıştır. Su banyosunun ısısı 37°C⁰ olmalıdır ve balon sabit devirde dönüş yapabilmelidir (28,30).

e) Sürekli akış hücresi yöntemi

Sürekli akış hücresi yöntemi Dr. F. Langenbucher'in başkanlığında İsviçrede geliştirilmiştir. Sonra Avrupada çok geniş ölçüde kullanılarak BP tarafından incelenmiş ve Apparatus 4 olarak sunulmuştur (USP1990).

Bu yöntemde dissolüsyon ortamı, araştırılan preparatı içeren kapalı bir hücreden pompa yardımı ile sabit bir akış hızında sürekli devir ettirilir. Belirli zaman aralıklarında örnek alınıp etken madde miktarı tayin edilebilir. Apparatus 1ve 2 de ortama yapılan tampon ilavelerinde ortaya çıkan sıcaklık değişimleri bu yöntemde görülmeksizin istenilen pH değişiklikleri yapılabilir (30,28).

Dissolüsyon koşulları ve örnek alma zamanlarının belirlenmesi:

Dozaj şeklinin fizyolojik pH koşulları içinde salım özellikleri belirlenmelidir. Bunun yanında farklı devir hızlarında denenmelidir. Çalışılan maddenin monografında belirtilmemişse standart devir hızı, palet yöntemi için 50, sepet yöntemi için 100 devir/dakika'dır. Ayrıca sürekli etkili tabletin dezentegrasyona (dağılma) uğramadığıda gözlenmelidir.

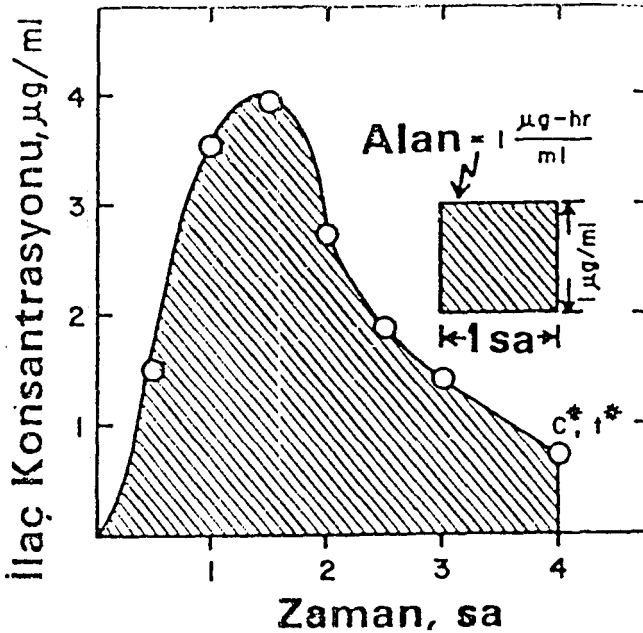
Çözünme ortamı olarak sulu sistemler, hidroorganik sistemlere tercih edilmelidir. Suda zor çözünen maddeler için yüzey aktif madde (öncelikle sodyum lauril sülfat) ilavesi uygundur. Çözünürlüğü çok zayıf olan etken maddeler için sink koşulların sağlanmasında, devamlı akış (flow-through) hücresi yöntemi sonuç verir. Deney süresince en az üç örnek alınmalıdır (10).

2.1.5.2. İn vivo kontrol

Terapötik bir ajanın kontrollü salınan sistemlerinin in vivo gelişiminde, öncelikle in vitro salım profillerinin çizilmesi gereklidir. İn vitro deney bulgularından hareketle, bir dozaj şeklinin biyoyararlanımı hakkında bir tahminde bulunulabilir.

Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemlerin gelişiminde, iyi bir in vitro-in vivo korelasyon çok önemlidir. Korelasyonun sağlandığı in vitro çözünme deneyi bulguları kullanılarak seriler arası varyasyon, ürün raf ömrü, minör formülasyon ve proses değişimleri saptanabilir (63,10).

İn vivo kontroller, ilacın kandaki profili çizilerek yapılır. İlacın verilmesini takiben belirli aralıklarla denekten (insan veya hayvan) kan alınır, sonra, ya total kanda yada serum veya plazmada ilaç miktarı saptanır. Sonuçlar zamana karşı grafiğe geçirilerek, Şekil 2-9.' da görüldüğü gibi kan konsantrasyonu zaman eğrisi elde edilir.



Şekil 2-9. Kan konsantrasyonu zaman eğrisi

Kan konsantrasyonu zaman eğrisinin değerlendirilmesinde 3 parametre vardır.

1. Doruk ilaç konsantrasyonu (C_{max})
2. Doruk ilaç konsantrasyon zamanı (t_{max})
3. Konsantrasyon (kan konsantrasyonu zaman eğrisi altında kalan alan) AUC

Eğrinin altında kalan total alan kısaca "AUC" ile ifade edilir . AUC daima şu formülle hesaplanır (23):

$$\text{AUC} = \frac{\text{Absorbe edilen ilaç miktarı}}{k \cdot V}$$

k = hız sabitesi

V = dağılım hacmi

Doruk ilaç konsantrasyonu ve buna ulaşmak için geçen süre, biyoyararlanımın ilk basamağı olan absorpsiyon hızının bir ölçüsüdür. Eğri altındaki total alan (AUC) absorbe edilen toplam ilaç miktarını, dolayısıyla biyoyararlanımın ikinci ölçüsü olan absorpsiyon derecesini ifade eder (23).

2.2. Dimenhidrinat

2.2.1. Fiziksel özellikleri

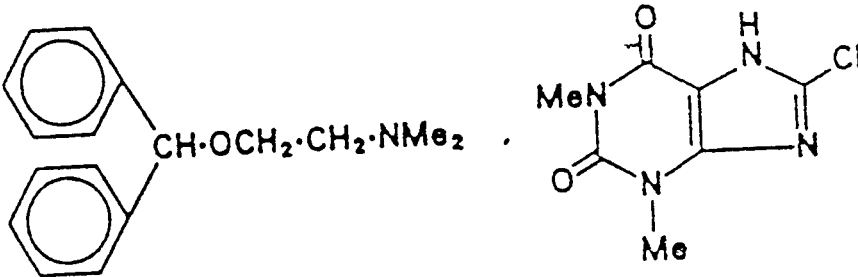
Beyaz, kokusuz, kristalize tozdur (47). Acı lezzeti takiben, dilde uyuşma meydana getirir (48).

1 kısım dimenhidrinat 95 kısım suda, 2 kısım alkolde, 2 kısım kloroform da çözünür. Eterde çok zor çözünür. İyi kapalı hava geçirmeyen kaplarda saklanmalıdır (45).

2.2.2. Kimyasal özellikleri

2- (difenilmetoksi) - N,N - dimetiletanalamini ile 1H- Purin- 2,6 - dion, 8- kloro - 3,7 - dihidro - 1,3 - dimetil (1:1) bileşik kimyasal yapısında, kapalı formülü $C_{17}H_{21}NO \cdot C_7H_7ClN_4O_2$ olan bir maddedir. Dimenhidrinat 8-kloroteofilin'in difenhidramin tuzudur (7).

Açık formülü aşağıdaki gibidir (59).



Dimenhidrinat % 53.0'dan az % 55.5'den fazla difenhidramin ($C_{17}H_{21}NO$) ihtiva etmemelidir ve % 44.0'dan az % 47'den fazla 8-kloroteofilin ($C_7H_7ClN_4O_2$) içermemelidir. Molekül ağırlığı 469.98'dir (52)

2.2.2.1. Tanınması

a) Renk testleri

Sülfirik asit-formaldehit testi ile parlak sarı renk oluşumu (duyarlılık 0.1µg).

Amonyum molibdat testi ile parlak sarı renk oluşumu (duyarlılık0.1µg).

Amonyum vanadat testi ile parlak sarı renk oluşumu (duyarlılık 0.1µg) (14).

b) Kristal testi

Altın bromür-hidroklorik asit çözeltisi, bazıları kavisli kılıç yada iğneler şeklinde oluşumlar (duyarlılık 1000 kısımda 1).

Potasyum tri-iyodid çözeltisi, plakalar yada prizmalar şeklinde oluşumlar (duyarlılık 1000 kısımda 1) (14).

c) Kromatografik testler

i. İnce tabaka kromatografisi

Plaklar silikajel G ile 0.25 mm kalınlığında kaplanıp, 110°C'de 1 saat aktive edildikten sonra dimenhidrinat'ın 2N asetik asit teki %1'lik çözeltisinden 1.0 ml plağa uygulanmıştır. Hareketli faz olarak derişik amonyak çözeltisi-metanol (1.5:100) kullanılmıştır. Leke iyodoplatinat reaktifi ile saptanmıştır. R_f değeri 0.51'dir (14).

ii. Kağıt kromatografisi

Whatman No 1 kağıdının %5'lik sodyum dihidrojen sitrat çözeltisine batırılıp 1 saat 25°C'de kurutulmasından sonra, dimenhidrinatın 2N asetik asit, 2N hidroklorik asit, 2N sodyum hidroksit veya etanoldeki %1'lik çözeltisinden 2.5 ml bu kağıda uygulanmıştır. 4.8 g sitrik asit, 130 ml su ve 870 ml n-butanol içeren solvan sisteminde sürüklenmesinin ardından dimenhidrinata ait leke, ultraviyole ışığı altında veya iyodoplatin yada bromokresol reaktifleriyle saptanmıştır. R_f değeri 0.62'dir.

Whatman No 1 yada No 3 kağıdı, tributirinin aseton içindeki %10'luk çözeltisine batırılıp oda sıcaklığında kurutulduktan sonra, dimenhidrinat'ın etanol yada kloroformdaki % 5'lik çözeltisinden 5 ml bu kağıda uygulanmıştır. Asetat tamponunda (pH 4.58) sürüklendiğinde, dimenhidrinata ait leke iyodoplatin reaktifi ile saptanmış ve R_f değeri 0.70 olarak bulunmuştur. Fosfat tamponunda (pH 7.4) hiç sürüklenmediği bulunmuştur (14).

d) UV Spektrumu

Dimenhidrinat , 0.1 N sülfirik asitte 276 nm dalga boyunda maksimum, 245 nm dalga boyunda minimum absorbands gösterir (14).

e) IR Spektrumu

Dimenhidrinat 'ın potasyum bromür diski ile IR spektrumu çekildiğinde, 699, 1100, 1448 cm^{-1} de karakteristik pikler görülmüştür (14).

2.2.2.2. Miktar Tavini

0.5 mg dimenhidrinat, 100 ml suda çözündürülür. 10 g sodyum klorür ve 5ml 5M sodyum hidroksit ilave edildikten sonra, 20 ml'lik porsiyonlar halindeki eter ilave edilerek maddenin tamamı ekstre edilir. Birleştirilen eterli ekstreler 2 defa 5'er ml su ile yıkanır, bu yıkama suları birleştirilir ve 2 defa 10 ml eter ile ekstre edilir. Buradan elde edilen eter ekstreleri yukarıda bahsedilen birleştirilmiş eter ekstrelerine ilave edilip, 10 ml kalıncaya kadar eter uçurulur. 15 ml 0.1 M hidroklorik asit TS ilave edilir. Kalan eterin uçurulması için sistem dikkatlice ısıtılır daha sonra soğutularak asidin fazlası indikatör olarak metil kırmızısı çözeltisi kullanılarak 0.1 M sodyum hidroksit TS ile titre edilir. 0.1 M hidroklorik asit TS'nin her bir ml'si 0.04700 g $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{C}_7\text{H}_7\text{ClN}_4\text{O}_2$ 'e ekivalandır (7).

Bunun yanısıra USP 1988'de ikinci bir miktar tayini yöntemi daha anlatılmaktadır.

A. Kar ve G.I. Anuha (36), Reineke tuzu ile dimenhidrinat 'ın spektrofotometrik incelemesini yapmışlardır. Reineke tuzu 1kısım suda 52 kısım çözünür. Çalışmada Reineke tuzunun çöktürülmüş sulu çözeltisinin 50 ml'sine , dimenhidrinat'ın metanoldeki çözeltisinden 20 ml ilave edilmiş ve böylece dimenhidrinat'ın maksimum çökeltilisinin oluşumu için gerekli 1:2 molar oran sağlanmıştır. Optimal deneysel şartlar sağlandıktan sonra asetondaki dimenhidrinat-Reineke tuzu çökeltilisinin stok çözeltisi kullanılarak 200-1000 mg/ml'lik konsantrasyon aralığında Lambert-Beer yasasına uygunluk gösterdiği bulunmuştur.

G.Skofitsch ve F.Lembeck (55), UV dedektörlü HPLC metodu kullanarak, İnsan serumunda dimenhidrinatı ve başlıca üç metabolitine ayrılmasını incelemişlerdir. Dimenhidrinat'ın serum seviyesi, dimenhidrinat'ın piyasadaki iki preparatının gönüllülere veriliminden sonra 15,30,60 ve 120. dakikalarda ölçülmüştür. Bu ticari preparatlardan biri tablet, diğeri kaplanmış ciklet draje şeklindeydi. 30'uncu dakikaya kadar, dimenhidrinat'ın serum konsantrasyonundaki artış ciklet kaplı preparatta yutulan tablete nazaran daha düşük bulunmuş, 1 yada 2 saat sonra serum konsantrasyonundaki artış birbirine yakın seviyeye ulaşmıştır.

C.P. Ong, C.L. Ng, H.K. Lee ve S.F.Y. Li (46), dozaj şekillerindeki dimenhidrinatın ve diğer antihistaminiklerin Capillary elektroforesis kullanarak incelemesini yapmışlardır. Ticari farmasötik örneklerde mevcut olan antihistaminiklerin

miktar tayini için bu metodun uygulanabileceğini göstermişlerdir.

2.2.3. Dimenhidrinat'ın Stabilitesi

Dimenhidrinat preparatlarının 40°C'den düşük tercihen 15±30 °C'de saklanmaları gerekir. Oral solüsyonları ve enjeksiyonları donmaktan korunmalıdır. Dimenhidrinat tabletleri iyi kapalı kaplarda ve oral çözeltileri sıkı kapatılmış kaplarda saklanmalıdır.

Dimenhidrinat enjeksiyonun pek çok ilaçla geçimsiz olduğu kaydedilmiştir ancak bu husus bir kaç faktöre bağlıdır örneğin; ilaçların konsantrasyonları, kullanılan özel dağıtıcılar, pH şartları, sıcaklık gibi (3).

A.Kar ve G. I. Anuha (36), çalışmalarında, çöktürücü olarak Reineke tuzunu kullandılar ve dimenhidrinatin saf formlarının , dozaj formülasyonlarının ve laboratuvar yapımı kombinasyonlarının spektrofotometrik incelemesini yapmışlardır. Renkli çöküntünün absorbanı, uygun bir çözücü kullanılarak 400-650 nm arasında çeşitli dalga boylarında ölçülmüş ve maksimum absorbanı 540 nm bulunmuştur. Dimenhidrinat-Reineke tuzu çökeltisinin stabilitesi 27±2°C'de 2 saat incelenmiştir. Renkli çökeltinin oluşumunda sıcaklığın etkisi -5'den +5°C'ye kadar değişen sabit ısılu su banyosu kullanılarak incelenmiştir. Asetondaki dimenhidrinat-Reineke tuzu renkli çökeltinin absorbanı üzerine pH'nın etkisi (pH 1.60-11.20) araştırılmıştır. pH 4.10 dan pH 1.60'a kadar çeşitli pH'larda hidroklorik asit kullanılmış, pH 4.10 ile pH 11.20'ye kadar olan pH'larda dilüe amonyak çözeltisi kullanılmıştır. Absorbansın pH 2.85-8.30 arasında etkilenmediği bulunmuştur.

2.2.4. Dimenhidrinat'ın Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri

Dimenhidrinat etanolamin türevli bir antihistaminiktir (37,53). Dimenhidrinatin farmakolojik etkilerinin genellikle difenhidramin kısmından meydana geldiği varsayılır. Difenhidramin gibi dimenhidrinat'da santral sinir sistemi depresyonu, antikolinerjik, antiemetik, antihistaminik ve lokal anesteziye etkilere sahiptir. Antiemetik etkisinin tam mekanizması bilinmemektedir (3). Dimenhidrinat iç kulakta semisirküler kanallardaki denge reseptör organlarının uyarılmasına bağlı taşıt tutması, baş dönmesi ve Meniere hastalığı gibi durumları tedavi etmede kullanılır. Bu etkinin vestibüler aferent sinirler ile beyin sapında vestibüler nukleusta bulunan nöronlar arasındaki sinapsların blokajına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu sinapslarda aferent sinir uçlarında nöromedyatör olarak asetilkolin salgılanır. Dimenhidrinat asetilkolin salgılanmasını engeller. Bazı araştırmacılar bunun dimenhidrinatin ilk etki mekanizması olduğuna inanırlar. Çünkü vestibüler ve retiküler sistemlerde kolinerjik stimülasyon hareket hastalığının kusma ve mide bulantısından sorumlu olabilir (37, 3).

Dimenhidrinat oral ve parenteral verildikten sonra çok iyi absorbe edilir. Antiemetik etkileri IV veriliminden sonra, 15-30 dk. içinde ve IM veriliminden sonra 20-30 dk. içinde meydana gelir. Etki süresi 3-6 saattir (3).

Intramuskuler dozajı; yetişkinlerde her 3-4 saatte 50 mg, çocuklarda her 6 saatte kilogram başına 1-1.5 mg dır (maksimum 300 mg / günlük).

Intravenöz dozajı; yetişkinlerde 10 ml serum fizyolojik içinde dilüe edilerek, 50 mg dimenhidrinat içeren enjektabl preparat 2 dakikalık süre içinde hastaya enjekte edilir. Çocuklara uygun dozaj hazırlanmamıştır.

Oral dozajı; yetişkinlerde her 4 saatte bir 50-100 mg , çocuklarda her 6 saatte kilogram başına 1-1.5 mg olmalıdır (300 mg / günlük) (19).

J. M. Scavone ve ark. (53), sekiz sağlıklı gönüllüye gelişigüzel, oral, sublingual ve IV 50 mg dimenhidrinat vererek, 12 saat boyunca difenhidramin plazma konsantrasyonlarını gaz-sıvı kromatografisiyle tayin etmişlerdir. Deneysel veriler sonucunda dimenhidrinat'ın oral ve sublingual veriliminin sistemik yararlanım açısından benzer olduğu ortaya konmuştur.

I. Pyykkö ve ark. (51), transdermal skopolamin , dimenhidrinat, lidokain ve tokainid'in hareket hastalığı, baş dönmesi ve nistagmus (göz bebeğinin sağa sola titremesi) üzerine etkilerini incelemişlerdir. Transdermal skopolamin ve dimenhidrinat'ın baş dönmesi ve mide bulantısını hafiflettiği, ısıya ve dönmeye bağlı nistagmusu azalttığı gözlenmiştir. Lidokain ve tokainid ise baş dönmesini ve mide bulantısını azaltmamıştır .

Dimenhidrinat'ın distribüsyonu ve metabolik ömrü üzerine çok az bilgi mevcuttur. Dimenhidrinatta diğer antihistaminikler gibi büyük ölçüde vücut dokuları içine dağılır, plasentaya geçer, karaciğer tarafından metabolize edilir ve idrarla atılır ve çok az miktarı süte geçer (3).

Dimenhidrinat verildikten sonra genellikle uyuşukluk meydana gelir. Diğer yan etkilere, baş ağrısı , bulanık görme , ağız ve solunum yollarının kuruluğu, dengesizlik, çarpıntı, sersemlik ve hipotansiyon dahildir. İştahsızlık , kabızlık yada diyare, sık idrara çıkma , idrar yapmada zorluk genelde az görülen yan etkilerdir (3).

C.D. Wood, J.E. Manno ve ark. (62), çalışmalarında hareket hastalığını önlemek için en etkili preparatı araştırmışlardır. Hareket hastalığında etkili ilaçların kombinasyonlarını oluşturup performans testleri yapmışlardır. Çalışma sonucunda aralarında dimenhidrinat'ında zikredildiği bu ilaçların 10 mg amfetamin ile kombine verildiği zaman hareket hastalığına karşı maksimum koruma sağlandığı ortaya konmuştur. Ayrıca hareket hastalığında kullanılan ilaçların yan etkileri üzerinde çalışma yapılmış ve bu çalışmaya göre dimenhidrinat'ın yan etkileri , ağız kuruluğu , baş dönmesi, bulanık görme, uyuşukluk, anksiyete olarak gözlenmiştir.

2.2.5. Farmasötik Dozaj Formları

Dimenhidrinat

ORAL

Çözelti	12.5 mg/4 ml	Dramamine [®] , Richardson-Vicks
Tablet	50 mg	Dimetabs [®] , Jones Medical Dramamine [®] , Richardson-Vicks
Tablet (Çiğneme)	50 mg	Dramamine Chewable [®] , Richartson Vicks
Tablet (Film kaplı)	50 mg	TripTone Cablets [®] , Commerce Drug

Parenteral injeksiyon	50 mg/ml	Dinate [®] , Seatrace Dommanate [®] , Forest Dramanate [®] , Pasadena Dramocen [®] , Central Dramoject [®] , Mayrand Dymenate [®] , Keene
--------------------------	----------	--

Parenteral konsantre injeksiyon		Hydrate [®] , Hyrex Wehamine [®] , Hauck
------------------------------------	--	---

3. DENEYSEL KISIM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan maddeler

Amonyak	E.Merck
Aseton	E.Merck
Carbopol 934	E.Merck
Dimenhidrinat	Ali Raif İlaç Sanayii A.Ş.
Dragendorf reaktifi	E.Merck
Eudragit NE 30D	Röhm Pharma
Eudragit RLPM	Röhm Pharma
Hidroklorik asit	E.Merck
Hidroksi etil selüloz	Shin Etsu Chemical Company Tokyo Japan
Magnezyum stearate	E.Merck
Metanol	E.Merck
Metil selüloz	Shin Etsu Chemical Company Tokyo Japan
Mısır nişastası	E.Merck
Monobazik potasyum fosfat	E.Merck
Silikajel 60 G	E.Merck
Sodyum hidroksit	E.Merck
Sodyum klorür	E.Merck

3.1.2. Kullanılan aletler

Dissolüsyon cihazı	Aymes (USP standart)
Dissolüsyon sepeti	Aymes (USP standart)
Erime derecesi tayin cihazı	Gallenkamp
Friabilatör	Roche
Granülatör	Erweka
Kumpas	Somet
Monsanto	Dener Laboratuar Aletleri
pH metre	Bilmar model 101
Spektrofotometre (I.R.)	Shimadzu IR-435
Spektrofotometre (U.V.)	Shimadzu UV-160A
Süzgeç kağıdı	Whatman No.41

Tablet basma makinesi
Terazi

Erweka AR 400
Mettler

3.2. Yöntemler ve Deneyler

3.2.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler

Bu deneyler dimenhidrinat'ın standartlara uygunluğunun incelenmesini, stabilite, çözünürlük ve miktar tayini çalışmalarını kapsamaktadır.

3.2.1.1. Dimenhidrinat'ın standartlara uygunluğu

a) İnce tabaka kromatografisi

Dimenhidrinat'ın sudaki çözeltisi, 0.25 mm kalınlığında, silikajel 60 G ile kaplanmış plağa, plak kurutulduktan sonra uygulanmıştır ve derişik amonyak çözeltisi-metanol (1.5:100) çözücü sistemi içinde sürüklenmiş, kurutulmuş ve lekeler Dragendorf reaktifi ile belirlenmiştir.

b) U.V. spektrumu

Dimenhidrinatın su içinde 14 µg/ml konsantrasyondaki çözeltisinin UV spektrumu 200-400 nm aralığında çekilmiştir.

c) I.R. spektrumu

Dimenhidrinat'ın I.R. spektrumu 4000-400 cm⁻¹ aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

d) Erime derecesi tayini

Bir miktar dimenhidrinat, kılcal tüp içine yerleştirildikten sonra erime derecesi tayin cihazı ile erime noktası belirlenmiştir.

e) Çözünürlüğün saptanması

Dimenhidrinat'ın su içinde, oda temperaturünde çözünürlüğünü bulabilmek için; dimenhidrinat'ın suda aşırı doymuş çözeltisi hazırlanmış , çözelti süzgeç kağıdından süzülerek çözünmemiş madde uzaklaştırıldıktan sonra süzüntü üzerinde gerekli dilüsyonlar yapılarak UV spektrofotometrede absorbansı okunmuş ve çözünürlüğü hesaplanmıştır.

3.2.1.2. Dimenhidrinatın stabilitesi

Dimenhidrinat'ın stabilite çalışması, deneyler esnasında kullandığımız pH'larda dimenhidrinat'ın parçalanıp parçalanmadığını bulmak amacıyla yapılmıştır. Bu amaçla 3.2.1.1. (a) da anlatılan ince tabaka kromatografisi yöntemi kullanılmıştır.

Dimenhidrinat'ın pH 1.2, pH 2.5, pH 4.5, pH 7 ve pH 7.5'deki çözeltileri ile birlikte standart çözelti, 0.25 mm silikajel 60 G ile kaplanmış plaklara uygulanmıştır. Uygulama sonucu belirlenen lekelerin R_f değerleri, standart maddenin R_f değeriyle karşılaştırılmıştır.

3.2.1.3. Dimenhidrinat'ın miktar tavini

Dimenhidrinat'ın miktar tayini için UV spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Çalışılan tüm ortamlar için ayrı ayrı standart eğri hazırlanmış ve bu eğrilerin denklemlerinden miktar tayini yapılmıştır.

a) Çözücü su olduğunda standart eğri

Dimenhidrinat'ın su içinde 200 µg/ml konsantrasyondaki stok çözeltilisinden dilüsyon ile, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 µg/ml konsantrasyonlarda sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Hazırlanan bu çözeltilerin absorbanları, dimenhidrinat'ın maksimum dalga boyu olan 278 nm'de suya karşı okunarak bulunan değerlere göre standart eğri çizilmiş ve eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri, korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

b) Çözücü 0.1N hidroklorik asit olduğunda standart eğri

Dimenhidrinat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde 200 µg/ml konsantrasyondaki stok çözeltilisinden dilüsyon ile, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24, µg/ml konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları, dimenhidrinat'ın 0.1 N hidroklorik asitteki maksimum dalga boyu olan 277 nm'de 0.1 N hidroklorik asite karşı okunmuştur. Bu konsantrasyon aralığında bulunan değerlere göre standart eğri çizilerek; eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

c) Çözücü suni barsak vasatı olduğunda standart eğri

Dimenhidrinat'ın barsak vasatında 200 µg/ml konsantrasyondaki stok çözeltilisinden dilüsyon ile, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 µg/ml konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbanları dimenhidrinat'ın barsak

vasatındaki maksimum dalga boyu olan 278 nm'de barsak vasatına karşı okunmuştur. Bulunan değerlere göre standart eğri çizilerek; eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

d) Farklı pH 'lardaki çözücüler kullanıldığında standart eğri

Dimenhidrinat'ın pH, 2.5, 4.5 ve 7' de ayrı ayrı stok çözeltileri hazırlanmıştır. Stok çözeltilerden dilüsyonla, farklı konsantrasyonlarda çözeltiler hazırlanmıştır. Dimenhidrinat'ın üç farklı pH 'dada maksimum dalga boyu 278 nm bulunmuş ve hazırlanan çözeltilerin absorbansları 278 nm'de okunmuştur. Bulunan absorbans değerlerine göre standart eğri çizilerek ; eğrinin eşitliği, eğim, kesme değeri ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

3.2.2. Tabletler

Farklı konsantrasyonlarda (%2.5-10) polimerler kullanılarak dimenhidrinat'ın 10 değişik tablet formülasyonu hazırlanmıştır. Formülasyonlar Çizelge 3-1.'de verilmiştir.

3.2.2.1. Tablet hazırlama yöntemi

Tabletler yaş granülasyon yöntemiyle hazırlanmıştır. Bağlayıcı olarak nişasta peltesi, kaydırıcı olarak magnezyum stearat (%2.5) kullanılmıştır. Tabletler hazırlanırken, önce etken madde ve polimer madde havanda homojen karıştırıldı. Sonra damla damla nişasta peltesi karışım pat kıvamına gelene kadar ilave edildi. Pat kıvamına gelen karışım granülatörden geçirilerek etüvde kurumaya bırakıldı. Kuruyan granüleler 1.0 mm'lik elekten geçirildikten sonra kaydırıcı ilave edildi. Her formülasyon için bir tablet ağırlığı hesaplandıktan sonra eksentrik tablet basma makinasında tabletler basıldı.

3.2.2.2. Uzun Etkili Tabletlerde yapılan kontroller

Hazırlanan tabletler üzerinde ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik, yükseklik ve çap kontrolü, etken madde miktar tayini ve çözünme hızı testi yapılmıştır.

a) Etken madde miktarı

Tabletlerdeki etken madde miktarını saptamak için, 10 tablet havanda iyice toz edilmiştir. Bu tozdan bir tablet ağırlığında üç ayrı örnek alınmıştır. Bu örnekler ayrı ayrı balonjojelere alınarak distile su ile karıştırılmıştır. Daha sonra her bir çözelti süzülerek, süzüntüler 100 ml'ye distile su ile tamamlanmıştır . 100 ml'ye tamamlanan çözeltiden 1 ml alınarak balonjojede 50 ml'ye tamamlanıp 278 nm dalga boyunda absorbansları suya karşı okunmuştur. Bölüm 3.2.1.3. (a) da anlatıldığı gibi hesaplanan standart eğri

eşitliğinden her bir tabletteki etken madde miktarı hesaplanmıştır.

b) Yükseklik ve çap kontrolü

Her bir formülasyona ait 10 adet tabletin yüksekliği (h) ve çapı (d) kumpas ile ölçülmüş ve d/h oranı hesaplanmıştır.

c) Ağırlık sapması kontrolü

20 tablet tek tek hassas terazide tartılıp ortalama ağırlık hesaplanmıştır. Her bir tabletin ortalama ağırlık sapması T.F. 1974'e göre değerlendirilmiştir (56).

d) Sertlik kontrolü

10 tabletin Monsanto sertlik kontrol aleti ile sertlikleri ölçülmüş, bulunan değerlerin ortalamaları alınıp literatürdeki değerlerle karşılaştırılmıştır (56).

e) Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü

10 tablet birlikte hassas terazide tartılıp friabilatöre konmuştur. Friabilatörde tabletler dakikada 25 devirle 4 dakika kaldıktan sonra elekten toz ayrılmış ve tabletlerin toplam ağırlığı yeniden ölçülmüştür. Aradaki fark bulunarak yüzde ağırlık kaybı hesaplanmıştır.

f) İn vitro çözünme (dissolüsyon) hızı kontrolü

Hazırlanan tabletlerde in vitro koşullarda etken maddenin salınımı incelenmiştir. İn vitro çözünme hızı deneylerinde, USP XXII'de tanımlanan döner sepet ve palet yöntemleri kullanılmıştır.

i. İN VİTRO ÇÖZÜNME (DISSOLÜSYON) HIZI DENEYLERİ

İN vitro çözünme deneyleri, 2.1.5.1. (a) da anlatılan döner sepet yöntemi ile yapılmıştır. Bir kaç formülasyonda döner sepet yanısıra, 2.1.5.1. (b)'de anlatılan palet yönteminde kullanılmıştır. Aynı formülasyonda, iki yönteminde kullanıldığı in vitro çözünme hızı deneylerinden, elde edilen sonuçlar birbirine çok yakın bulunmuştur. Ancak palet yönteminde bazı formülasyonlarda tablet silindirik kabın dibine yapışmış, tabletin dibe yapışan yüzeyinde difüzyon engellenmiştir. Ayrıca döner sepet yönteminde vasat değiştirme esnasında sepeti dışarı çıkarmak suretiyle tabletin deformasyonu engellenmektedir oysa palet yönteminde tableti vasat değiştirme esnasında ortamdan çıkaramadığımız için tablette deformasyona engel olunamamıştır. İşte tüm bu nedenlerden dolayı, deneysel hataları en aza indirmek amacıyla döner sepet yöntemi tercih edilmiştir.

Dissolüsyon cihazının içindeki 2 silindirik kap içine 900'er ml dissolüsyon vasatı konulmuştur. Vasat $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ sıcaklığa gelince silindirik kaplardan birinin ortasına, dipten 2.5 cm yükseklikte, içinde tablet bulunan döner sepet yerleştirilmiş ve 50 rpm hızla çalıştırılmıştır. Silindirik kabın kapağına örneklerin süzülmesinde kullanılan filtreli enjektör ve Whatman süzgeç kağıdı takılmıştır. Belirli zaman aralıklarında dissolüsyon vasatından 5'er ml örnekler alınmış, alınan her örneğin yerine diğer silindirik kaptan 5 ml taze dissolüsyon vasatı eklenmiştir. Alınan örnekler tüplere konmuş ve gerekli seyreltmeler yapıldıktan sonra çalışılan dalga boyunda absorbanları ölçülmüştür.

ii. Dissolüsyon Ortamı ve pH Değerleri

İn vitro çözünme hızı deneylerinde, suni mide ve barsak vasatı kullanılarak iki farklı sistemde çalışılmıştır. Suni mide ve barsak vasatı USP XXII'e göre hazırlanmış tüm tabletlerin, çözünme hızları iki sistemde de tayin edilmiştir.

I. Birinci sistemde, suni mide vasatı (SMV) ve suni barsak vasatı (SBV) ile hazırlanan 900'er ml'lik dissolüsyon ortamında deneyler yapılmış. 8 saat boyunca süren deney esnasında, dissolüsyon ortamı belli zaman aralıklarında değiştirilmiştir. Bu değişiklik şöyledir:

0-1 saat	: pH = 1.2 (900 ml SMV)
1-2 saat	: pH = 2.5 (450 ml SMV + 450 ml SBV)
2-3.5 saat	: pH = 4.5 (325.8 ml SMV + 574.2 ml SBV)
3.5-5 saat	: pH = 7 (56.25 ml SMV + 843.75 ml SBV)
5-8 saat	: pH = 7.5 (900 ml SBV)

II. İkinci sistemde; 8 saat süren deney esnasında dissolüsyon ortamı iki kez değiştirilmiştir.

0-2 saat	: pH 1.2 (900 ml SMV)
2-8 saat	: pH 7.5 (900 ml SBV)

iii. Verilerin Değerlendirilmesi

İn vitro çözünme deneyleri esnasında alınan örneklerin absorbanları ölçülmüştür. Ölçülen absorbanlardan, standart eğrinin eşitliği yardımı ile salınan dimenhidrinat miktarları hesaplanmıştır. Ortalamalar alınarak zamana karşı yüzde salım grafikleri çizilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneylelerin Bulguları

4.1.1. Dimenhidrinat'ın standartlara uygunluğu

4.1.1.1. İnce tabaka kromatografisi

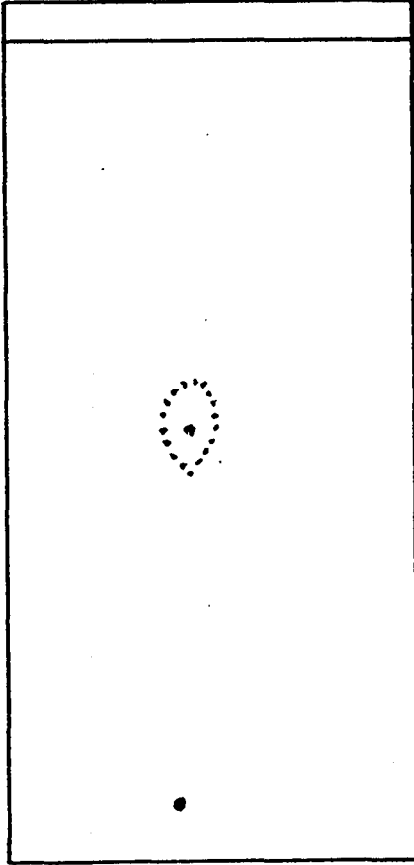
Bölüm 3.2.1.1. (a) da anlatılan sistem uygulandığında elde edilen sonuç Şekil 4-1'de verilmiştir. Dimenhidrinat için Rf değeri 0.49 olarak bulunmuştur. Bulunan değeri literatürde verilen değere uygundur (14).

Adsorban: Silikajel 60 G

Çözücü sistemi: Derişik amonyak çözeltisi-Metanol (1.5:100)

Uygulanan çözelti: Dimenhidrinat'ın oda sıcaklığında distile sudaki çözeltisi

Lekelerin tespiti: Dragendorf reaktifi püskürtülerek



Şekil 4-1. Dimenhidrinat'ın ince tabaka kromatogramı

4.1.1.2. UV Spektrumu

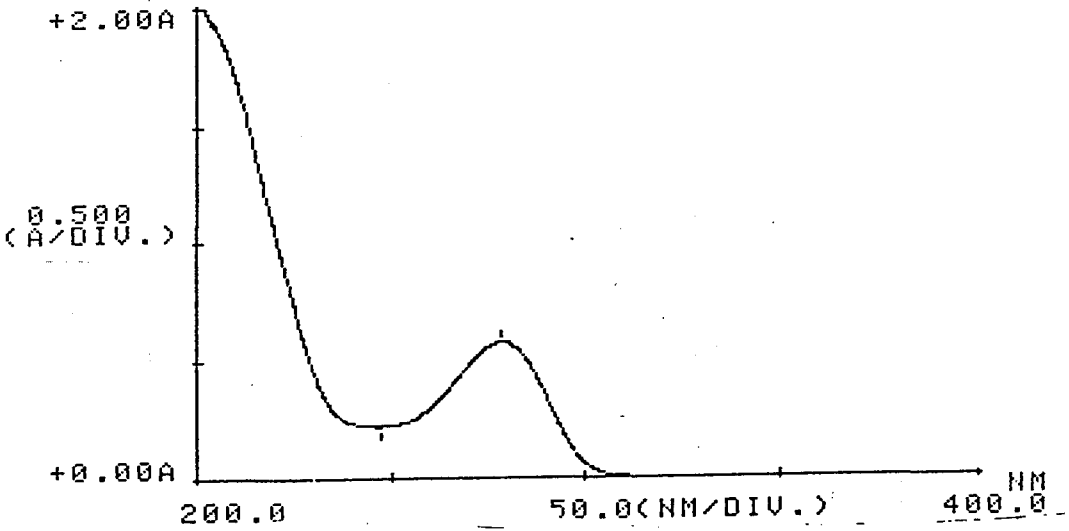
Bölüm 3.2.1.1. (b) de anlatılan yöntemle dimenhidrinat'ın su içinde spektrumu alındığında, maksimum dalga boyunun 278 nm'de olduğu bulunmuştur.

Dimenhidrinat'ın sudaki 14 µg/ml'lik çözeltisinin spektrumu Şekil 4-2'de verilmiştir.

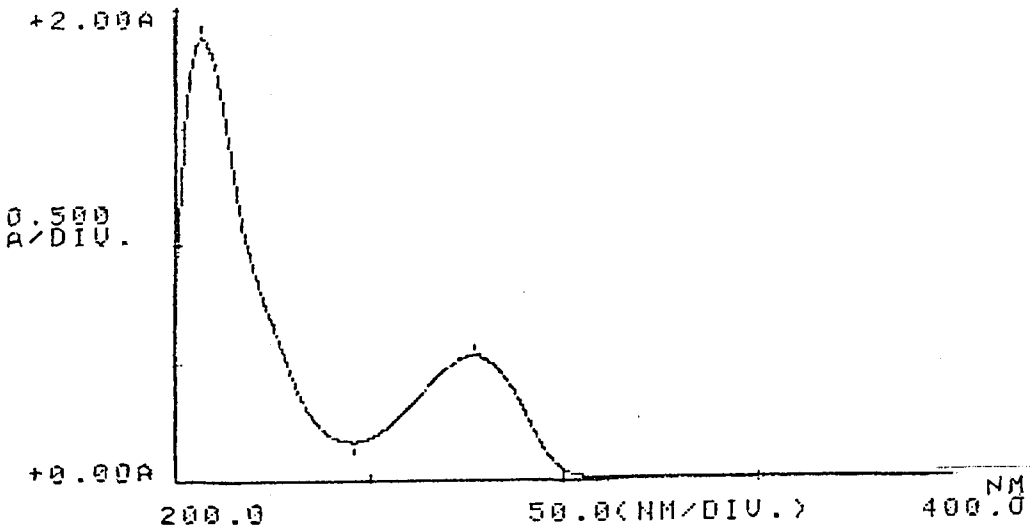
Dimenhidrinat'ın 0.1 N hidroklorik asit içinde 8 µg/ml 'lik çözeltisinin UV spektrumu alındığında, 277 nm ve 206 nm dalga boylarında pikler görülmüştür (Şekil 4-3).

Aynı şekilde dimenhidrinat'ın barsak vasatında 4 µg/ml'lik çözeltisinin UV spektrumu alındığında, 278 nm ve 206 nm dalga boylarında pikler görülmüştür (Şekil 4-4).

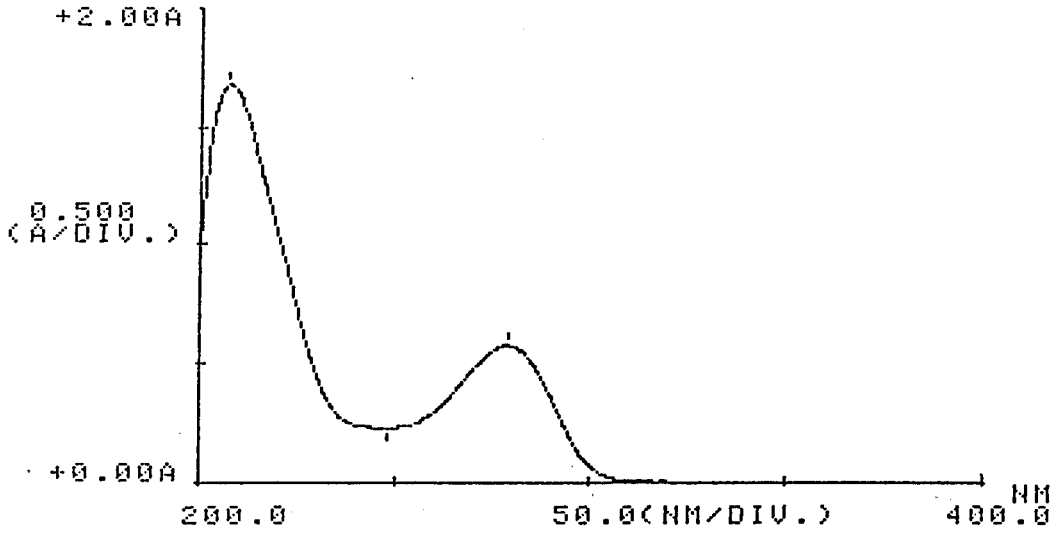
Ayrıca, dimenhidrinat'ın pH 2.5, pH 4.5, ve pH 7'de de UV spektrumu alınmıştır. pH 2.5 ve pH 4.5' da 277 nm ve 205 nm dalga boylarında, pH 7 'de 278 nm ve 206 nm dalga boylarında pikler görülmüştür (Şekil 4-5, Şekil 4-6, Şekil 4-7).



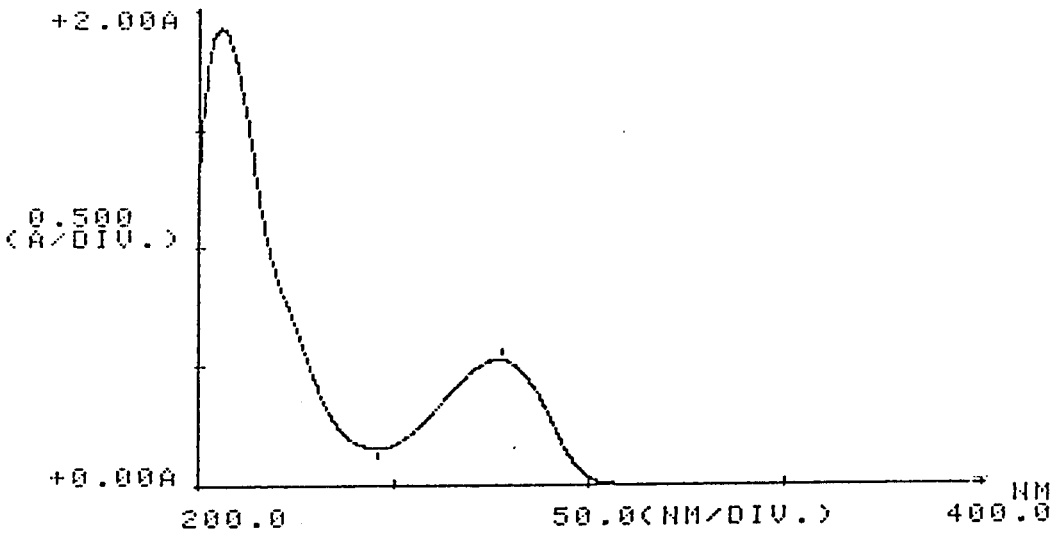
Şekil 4-2. Dimenhidrinat'ın sulu çözeltisinin UV spektrumu



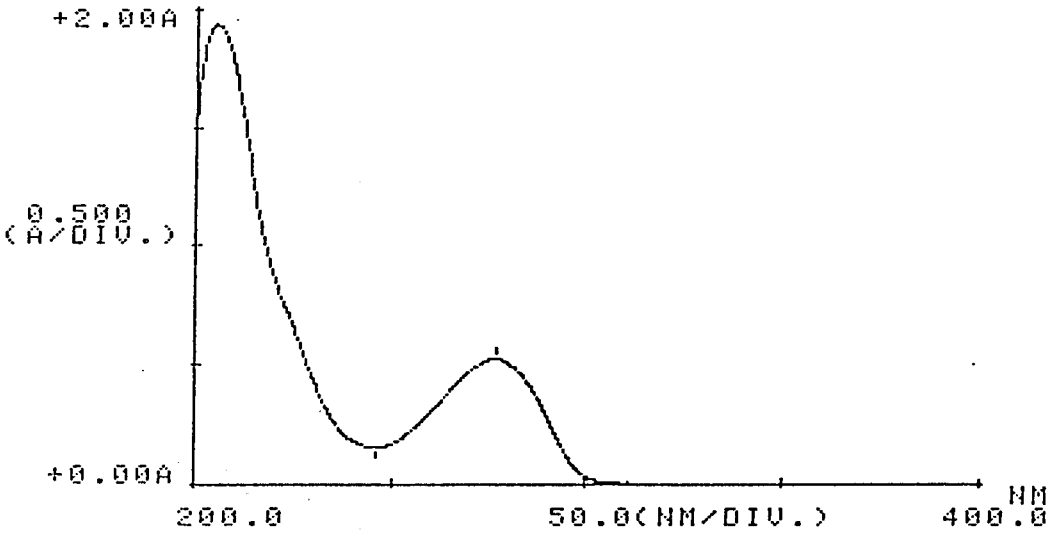
Şekil 4-3. Dimenhidrinat'ın 0.1 N hidroklorik asitteki UV spektrumu



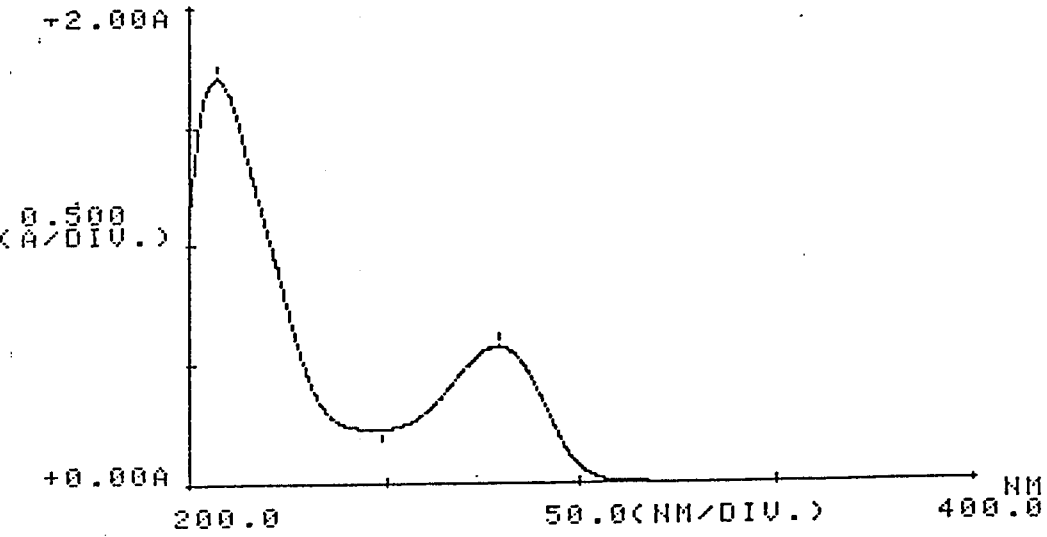
Şekil 4-4. Dimenhidrinat'ın barsak vasatındaki (pH 7.5) UV spektrumu



Şekil 4-5. Dimenhidrinat'ın pH 2.5'deki UV spektrumu



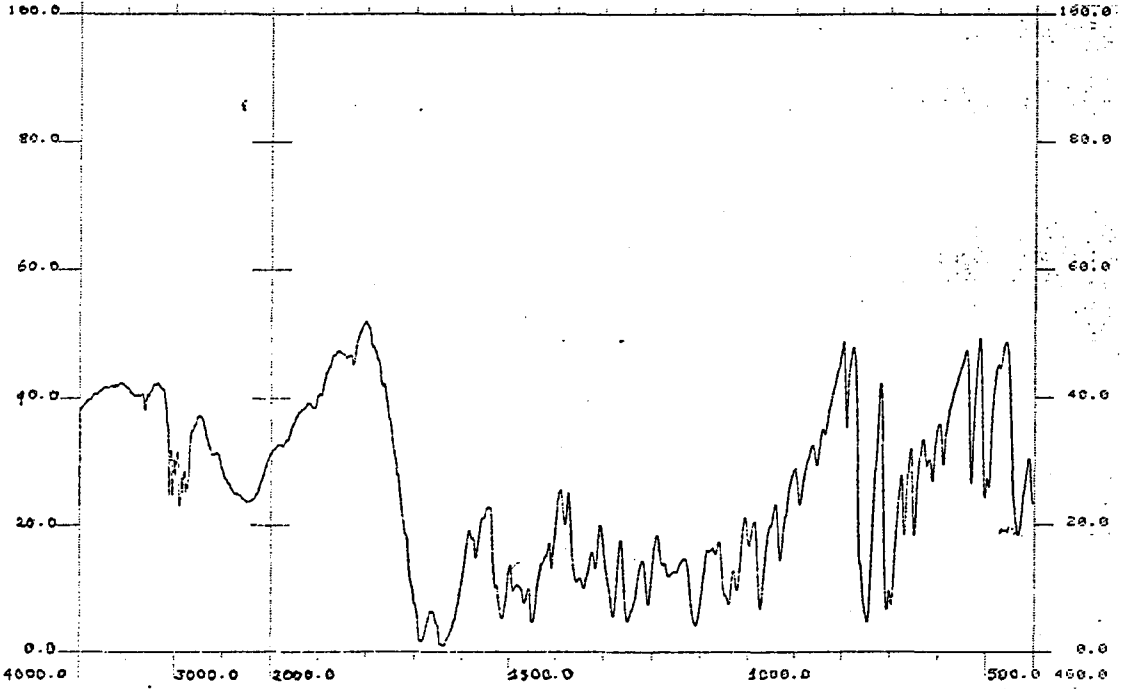
Şekil 4-6. Dimenhidrinat'ın pH 4.5'deki UV spektrumu



Şekil 4-7. Dimenhidrinat'ın pH 7'deki UV spektrumu

4.1.1.3. IR Spektrumu

Dimenhidrinat'ın potasyum bromür diskle IR spektrumunda; 3560-3308 cm^{-1} arasında N-H, 1686 cm^{-1} 'de C=O, 1641 cm^{-1} 'de olefinik, 1580 - 1467 cm^{-1} arasında aromatik, 1110 cm^{-1} 'de C-O-C, 707 cm^{-1} 'de C-Cl, 500-750 cm^{-1} arasında haloalkan absorpsiyonu görülmektedir. Spektrum Şekil 4-8'de verilmiştir.



Şekil 4-8. Dimenhidrinat'ın potasyum bromür diskle IR spektrumu

4.1.1.4. Erime derecesi

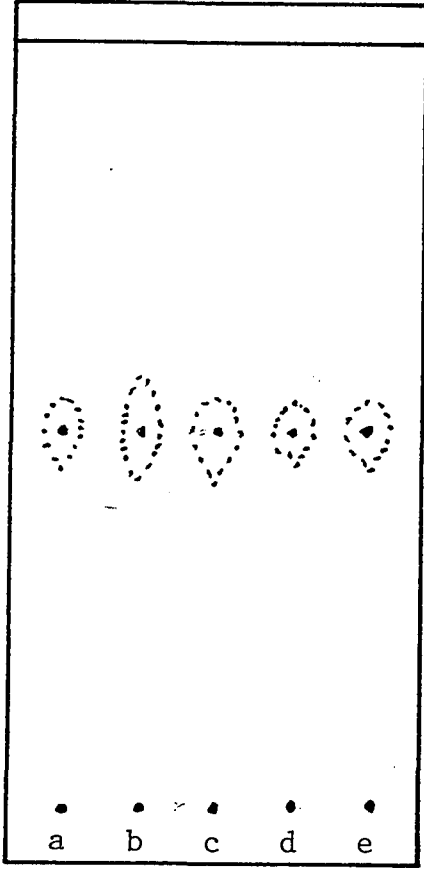
Erime derecesi tayin cihazına kılcal tüp ile konan bir miktar dimenhidrinat'ın erime derecesi 106°C olarak bulunmuştur. Bulunan değer literatürde verilen değere uygundur (8).

4.1.1.5. Cözünürlüğün saptanması

Dimenhidrinat'ın distile sudaki, suni mide vasatındaki, suni barsak vasatındaki pH 2.5, pH 4.5 ve pH 7'deki çözünürlüğü Çizelge 4-1.'de verilmiştir.

4.1.2. Dimenhidrinat'ın farklı pH 'larda stabilite çalışmaları

Dimenhidrinat'ın 5 farklı pH'da yapılan stabilite çalışmasının sonuçları Şekil 4-9'de verilmiştir. R_f değerleri 0.49 olarak bulunmuştur.



Adsorban: Silikajel 60 G

Çözücü sistemi: D.amonyak çöz.-Metanol
(1.5:100)

Lekelerin saptanması: Dragendorf reaktifi

Dimenhidrinat Çözeltileri:

a. 0.1 N HCl'deki (pH1.2) çözeltisi

b. pH 2.5 'daki çözeltisi

c. pH 4.5'deki çözeltisi

d. pH 7'deki çözeltisi

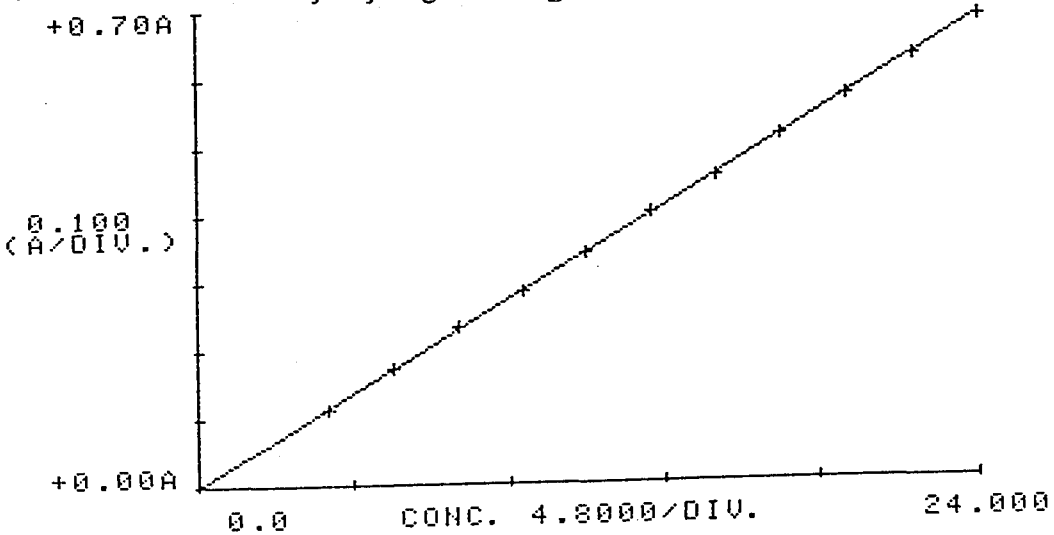
e. Suni barsak vasatındaki (pH 7.5)
çözeltisi

Şekil 4-9. Dimenhidrinat'ın stabilite bulgularına ait kromatogram

4.1.3. Dimenhidrinat'ın miktar tayini sonuçları

4.1.3.1. Dimenhidrinat'ın çözücü su olduğunda standart eğrisi

Daha önce bölüm 3.2.1.3. (a) da anlatılan çözeltilerin 278 nm'de absorbansları ölçülmüş ve standart eğrisi çizilmiştir. Standart eğri Şekil 4-10'da verilmiştir. Standart eğriye ait istatistiksel sonuçlar çizelge 4-2'de görülmektedir.



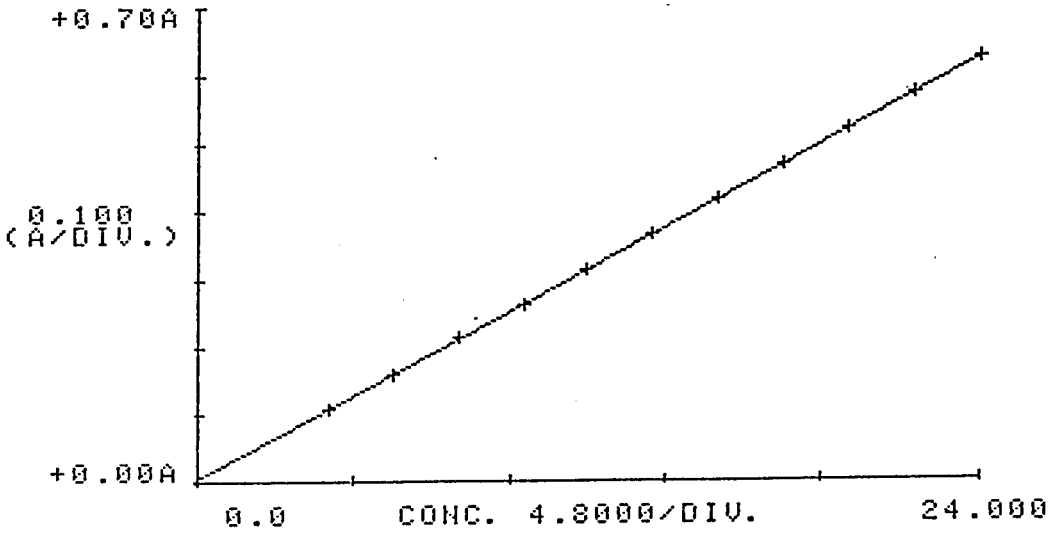
Şekil 4-10. Dimenhidrinat'ın su içindeki standart eğrisi

Çizelge 4-2. Dimenhidrinat'ın su içindeki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 2.838 \times 10^{-2} x + 8.6 \times 10^{-4}$
Eğim	2.838×10^{-2}
Kesme değeri	8.6×10^{-4}
Korelasyon katsayısı	0.9999

4.1.3.2. Dimenhidrinat'ın Çözücü 0.1 N hidroklorik asit (pH 1.2) olduğunda standart eğrisi

Bölüm 3.2.1.3. (b) de anlatıldığı gibi hazırlanan çözeltilerin 277 nm'de ölçülen absorbansları ile standart eğrileri çizilmiştir (Şekil 4-11). Standart eğriye ait istatistiksel değerler çizelge 4-3'de verilmiştir.



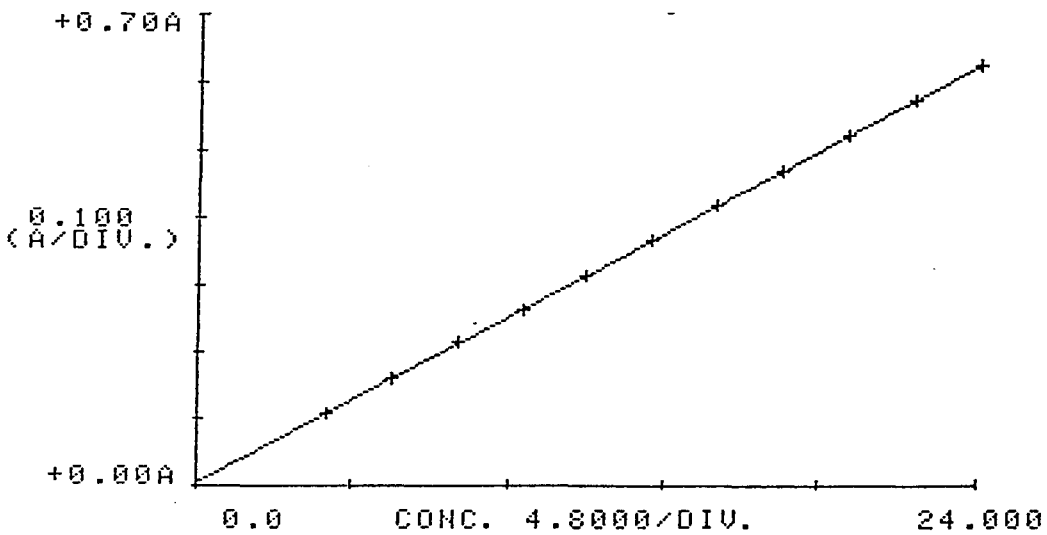
Şekil 4-11. Dimenhidrinat'ın çözücü 0.1 N hidroklorik asit olduğunda standart eğrisi

Çizelge 4-3. Dimenhidrinat'ın 0.1 N hidroklorik asit içindeki standart eğrisine ait istatiksels değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 2.6 \times 10^{-2} x + 4.54 \times 10^{-3}$
Eğim	2.6×10^{-2}
Kesme değeri	4.54×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9999

4.1.3.3. Dimenhidrinat'ın çözücü barsak vasatı (pH 7.5) olduğunda standart eğrisi

Bölüm 3.2.1.3. (c) de anlatıldığı gibi hazırlanan çözeltilerin 278 nm'de absorpsansları ölçülmüş ve standart eğrisi çizilmiştir (Şekil 4-12). Bu standart eğriye ait istatiksels sonuçlar Çizelge 4-4'de verilmiştir.



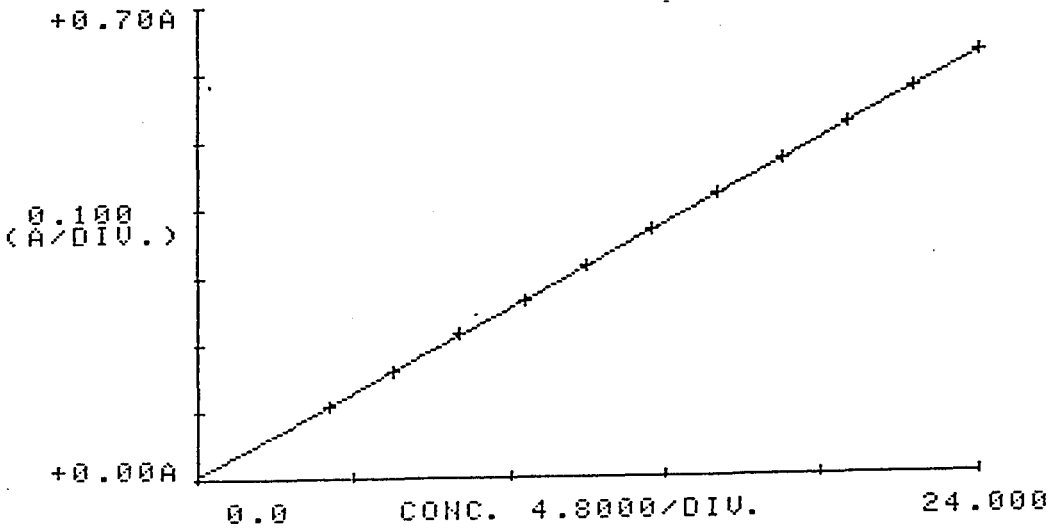
Şekil 4-12. Dimenhidrinat'ın çözücü barsak vasatı olduğunda standart eğrisi

Çizelge 4-4. Dimenhidrinat'ın barsak vasatındaki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 2.857 \times 10^{-2} x + 2.09 \times 10^{-3}$
Eğim	2.857×10^{-2}
Kesme değeri	2.09×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9999

4.1.3.4. Dimenhidrinat'ın pH'sı 2.5 , 4.5 ve 7 olan çözeltideki standart eğrisi

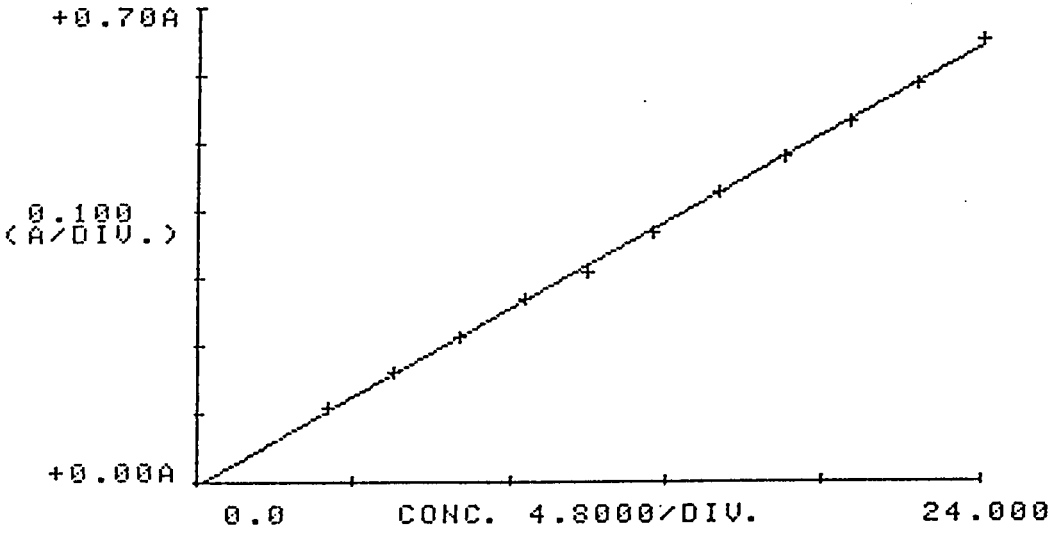
Bölüm 3.2.1.3. (d) de anlatıldığı gibi her bir pH için ayrı ayrı hazırlanan çözeltilerin 278 nm de ölçülen absorbansları ile standart eğrileri çizilmiştir. Standart eğriler Şekil 4-13, Şekil 4-14 ve Şekil 4-15 'de gösterilmiştir. Bu standart eğrilere ait istatistiksel değerler çizelge 4-5, Çizelge 4-6 ve Çizelge 4-7 'de verilmiştir.



Şekil 4-13. Dimenhidrinat'ın pH'sı 2.5 olan çözeltideki standart eğrisi

Çizelge 4-5. Dimenhidrinat'ın pH'sı 2.5 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatistiksel değerler

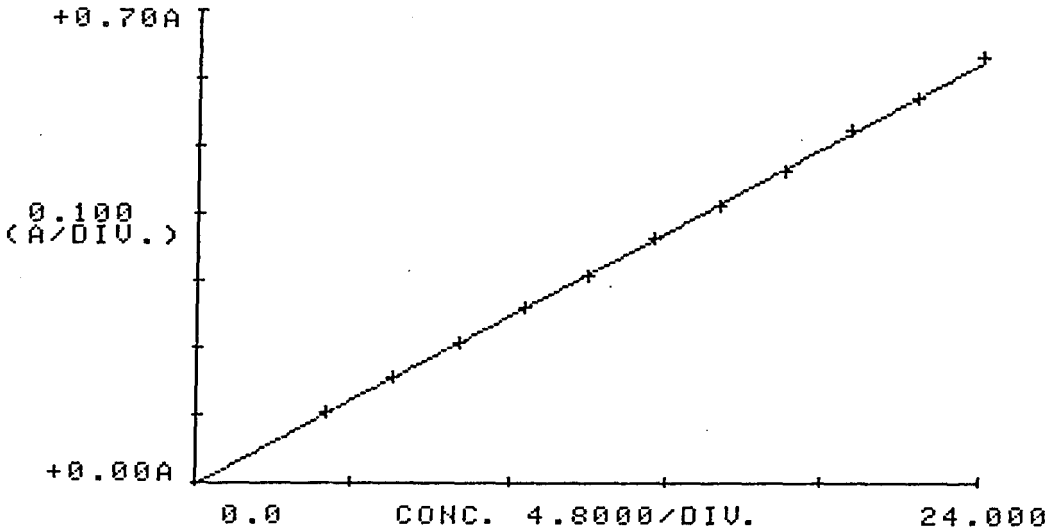
Eğrinin eşitliği	$y = 2.6 \times 10^{-2} x - 2.209 \times 10^{-3}$
Eğim	2.6×10^{-2}
Kesme değeri	-2.209×10^{-3}
Korelasyon katsayısı _r	0.9998



Şekil 4-14. Dimenhidrinat'ın pH'sı 4.5 olan çözeltideki standart eğrisi

Çizelge 4-6. Dimenhidrinat'ın pH'sı 4.5 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatikselsel değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 2.705 \times 10^{-2} x - 5.154 \times 10^{-3}$
Eğim	2.705×10^{-2}
Kesme değeri	-5.154×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.99954



Şekil 4-15. Dimenhidrinat'ın pH'sı 7 olan çözeltideki standart eğrisi

Çizelge 4-7. Dimenhidrinat'ın pH'sı 7 olan çözeltideki standart eğrisine ait istatikselsel değerler

Eğrinin eşitliği	$y = 2.6 \times 10^{-2} x - 2.37 \times 10^{-3}$
Eğim	2.6×10^{-2}
Kesme değeri	-2.37×10^{-3}
Korelasyon katsayısı	0.9998

4.2. Tabletlerde Yapılan Deneylere Ait Bulgular

4.2.1. Tabletlerde yapılan kalite kontrolleri

4.2.1.1. Tabletlerdeki etken madde miktarı

Hazırlanan tabletlerde etken madde miktarı Bölüm 3.2.2.2 (a) da anlatıldığı gibi spektrofotometrik olarak ölçülmüş ve Çizelge 4-8’de verilmiştir. Bulunan değerler teorik değerlerle karşılaştırıldığında, görülen sapmalar literatüre uygundur.

4.2.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü

Tabletlerin yükseklik ve çap kontrolü Bölüm 3.2.2.2. (b) de anlatıldığı gibi yapılmış ve değerler Çizelge 4-9 ‘da verilmiştir.

4.2.1.3. Ağırlık sapması kontrolü

Ağırlık sapması kontrolü Bölüm 3.2.2.2. (c) de anlatılan şekilde yapılmış ve tabletlerin ağırlık sapmaları Çizelge 4-10 ‘da verilmiştir. Hesaplanan değerler T.F. 1974’de verilen değerlere uygundur (59).

4.2.1.4. Sertlik kontrolü

Tabletler üzerinde Bölüm 3.2.2.2. (d) de anlatıldığı gibi yapılan sertlik kontrolüne ait değerler Çizelge 4-11’de verilmiştir. Elde edilen değerler literatüre uygundur (59).

4.2.1.5. Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü

Bölüm 3.2.2.2. (e) de anlatıldığı gibi kırılabilirlik testi yapılmış ve değerler Çizelge 4-12’de verilmiştir.

4.2.1.6. İn vitro çözünme hızı kontrolü

Tabletler üzerinde in vitro çözünme hızı kontrolü Bölüm 3.2.2.2 (f) de anlatıldığı gibi yapılmıştır. En az beş deneyin ortalaması olan bu değerler Çizelge 4-13 , 4-14 ‘de verilmiştir. Salım profilleri ise Şekil 4-16 ile Şekil 4-25 arasında verilmiştir.

Tamponlamanın yapıldığı birinci sistemdeki dissolüsyon sonuçlarına baktığımızda, % 5 Karbopol 934 (F5) içeren tabletin sekizinci saatte %100 ‘ü salınmıştır. F5 ‘in en uygun formülasyon olduğuna karar verildiğinden sadece F5’in dissolüsyon kinetikleri incelenmiştir.

F5’in çözünme verilerinin, birinci derece, sıfır derece, Hixson Crowell (sink), Hopfenberg küresel , Hopfenberg silindir, Hopfenberg slab, Modifiye Hixson Crowell, RRSBW, Q-Square root of time , Higuchi kinetiklerine uygulanması ile elde edilen değerler Çizelge 4-15’de verilmiştir.

Çizelge 4-1. Dimenhidrinat'ın çözünürlüğü

	Çözünürlük mg/ml
D. su	4.116
SMV	4.05
SBV	4.5
pH 2.5	4.1538
pH 4.5	4.5321
pH 7	4.168

Çizelge 4-8. Tabletlerdeki etken madde miktarı

	Bir tabletteki etken madde miktarı (mg)
F1	97.8047
F2	97.0105
F3	97.0105
F4	99.1259
F5	96.0105
F6	97.395
F7	96.9238
F8	101.3284
F9	98.3333
F10	96.7477

Çizelge4-9. Tabletlerin çap/yükseklik değerleri

	d/h
F1	4.116
F2	4.05
F3	4.5
F4	4.1538
F5	4.5321
F6	4.168
F7	4.6739
F8	4.0703
F9	4.4021
F10	4.1968

Çizelge 4-10. Tabletlerin ağırlık sapmasına ait değerler

	Ortalama ağırlık ve ortalama yüzde sapma
F1	108.9 ± 1.214
F2	110 ± 1.1936
F3	111.5 ± 0.1971
F4	117 ± 1.7307
F5	110.7 ± 1.1481
F6	114.8 ± 0.3926
F7	105 ± 1.571
F8	108 ± 0.731
F9	109.89 ± 0.9789
F10	108 ± 1.6987

Çizelge 4-11. Tabletlerin ortalama sertlik değerleri

	ortalama sertlik (kg/cm ²)
F1	1.5
F2	1.5
F3	3
F4	1.5
F5	2
F6	1.7
F7	1.8
F8	1.8
F9	1.8
F10	2

Çizelge 4-12. Tabletlerin friabilite kontrolüne ait değerler

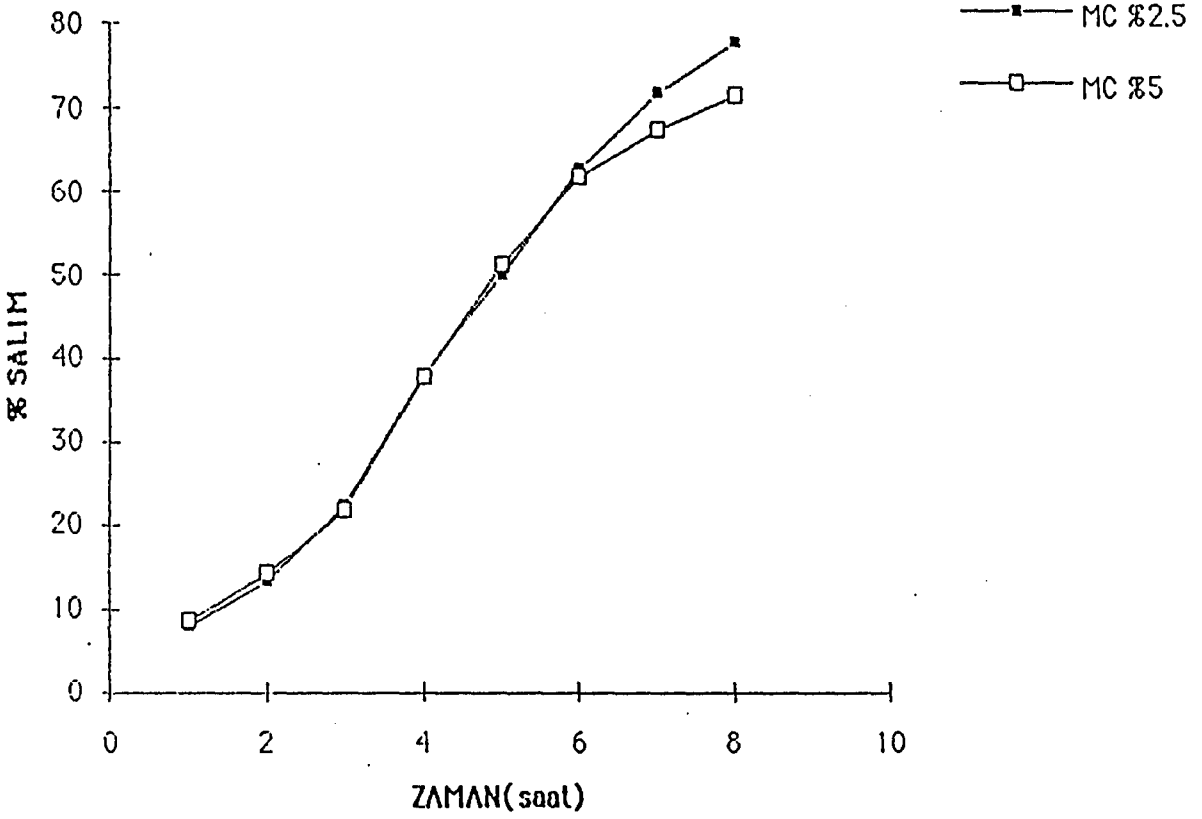
Friabilite (%)	
F1	0.6
F2	0.55
F3	0.62
F4	0.58
F5	0.71
F6	0.63
F7	0.56
F8	0.48
F9	0.48
F10	0.37

Çizelge 4-13. Birinci sistemde tabletlerin ortalama %salım ve standart hataları

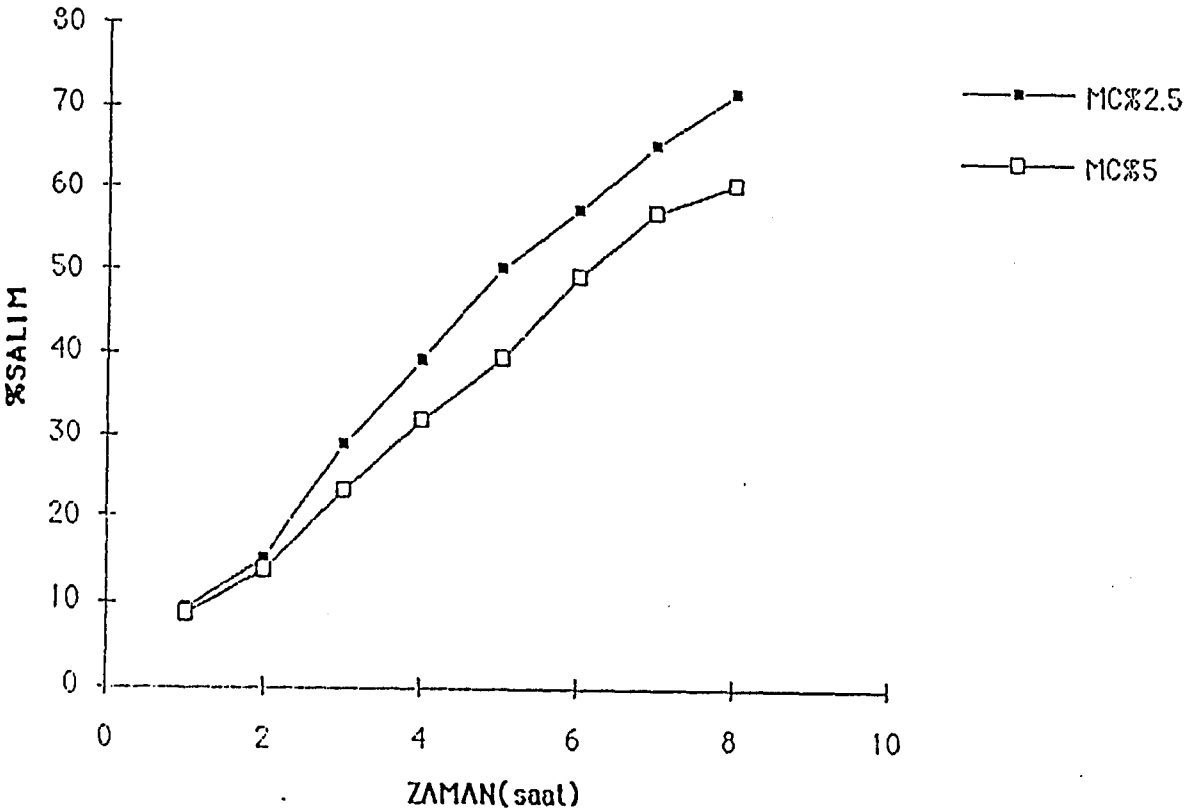
Zaman (dk)	Formül kodu (Yüzde Salım ± Standart hata)									
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
30	4.982 ± 0.213	4.606 ± 1.161	7.094 ± 0.002	7.745 ± 0.059	4.214 ± 0.395	4.023 ± 0.22	5.454 ± 0.215	5.175 ± 0.064	10.29 ± 0.365	5.506 ± 0.033
60	8.083 ± 0.679	8.721 ± 1.34	11.5 ± 0.235	11.83 ± 0.596	7.138 ± 0.425	7.036 ± 0.113	9.306 ± 0.293	9.204 ± 0.156	13.31 ± 0.68	9.07 ± 0.712
120	13.36 ± 0.821	14.24 ± 1.309	20.3 ± 0.332	20.3 ± 2.001	11.81 ± 0.424	10.9 ± 0.655	16.84 ± 0.262	14.78 ± 0.293	17.92 ± 0.355	13.41 ± 0.914
180	22.59 ± 2.005	21.92 ± 0.971	32.13 ± 0.654	33.62 ± 1.542	14.63 ± 0.261	13.51 ± 0.459	32.26 ± 1.01	24.54 ± 0.451	23.02 ± 0.188	19.98 ± 0.992
240	38.22 ± 1.234	37.69 ± 1.216	53.54 ± 0.987	46.93 ± 0.896	33.34 ± 1.009	27.17 ± 0.216	49.71 ± 0.659	37.44 ± 0.649	38.74 ± 1.601	30.96 ± 1.395
300	49.99 ± 0.987	51.32 ± 0.866	68.36 ± 1.003	54.92 ± 0.955	65.54 ± 0.62	42.91 ± 0.326	59.29 ± 1.23	45.72 ± 0.84	51.43 ± 1.136	43.9 ± 1.746
360	62.97 ± 1.099	61.94 ± 0.1	76.33 ± 0.549	62.59 ± 2.315	88.15 ± 0.718	58.1 ± 0.719	67.96 ± 0.621	52.66 ± 0.953	62.13 ± 1.654	54.91 ± 1.851
420	71.91 ± 1.233	67.42 ± 1.009	82.87 ± 0.35	70.05 ± 1.059	101.4 ± 0.491	66.79 ± 1.204	75.32 ± 1.02	58.89 ± 1.171	69.35 ± 1.483	61.63 ± 1.204
480	77.89 ± 0.216	71.6 ± 0.95	88.23 ± 0.876	77.84 ± 0.955	101.2 ± 1.214	75.16 ± 1.024	84.15 ± 1.979	63.92 ± 0.85	74.24 ± 0.259	66.76 ± 1.024

Çizelge 4.14. İkinci sistemde tabletlerin ortalama % salım ve standart hataları

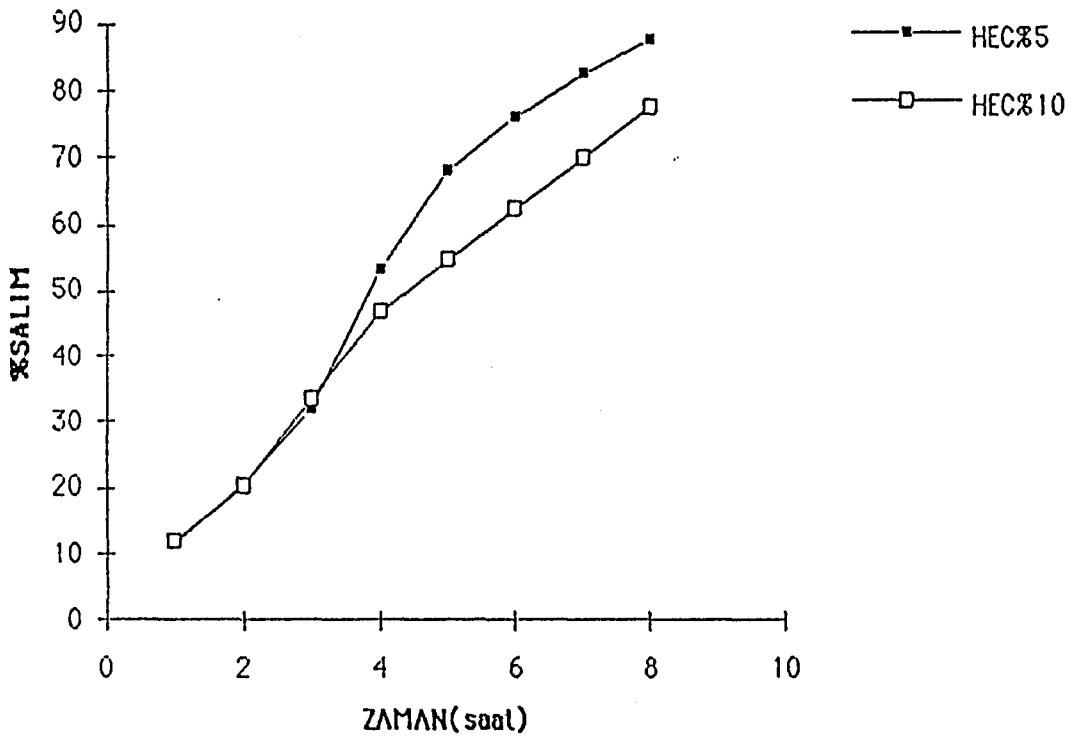
Zaman (dk)	Formül kodu (Yüzde Salım ± Standart hata)									
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10
30	5.8 ± 0.33	5.48 ± 0.04	5.99 ± 0.98	5.07 ± 0.37	6.92 ± 0.71	4.48 ± 0.1	5.21 ± 0.24	5.95 ± 0.19	5.01 ± 0.24	4.606 ± 0.56
60	9.44 ± 0.48	8.78 ± 0.07	13 ± 1.73	9.67 ± 0.69	12.4 ± 1.59	8.8 ± 0.35	9.87 ± 1.23	9.6 ± 0.45	9.11 ± 0.31	7.96 ± 0.88
120	15 ± 0.73	13.9 ± 0.2	23.9 ± 2.35	19.6 ± 1.05	25 ± 2.78	19.9 ± 0.86	15 ± 0.26	14 ± 0.6	15.3 ± 0.57	13.16 ± 1.58
180	28.8 ± 0.91	23.2 ± 0.45	45.7 ± 2.93	44.9 ± 2.42	69.9 ± 2	52.9 ± 2.83	33.3 ± 1.33	30.2 ± 1.12	34.2 ± 0.22	33.2 ± 2.01
240	39.2 ± 0.99	31.9 ± 0.01	79.3 ± 2.44	59.4 ± 3.36	88.9 ± 2.9	83.8 ± 3.38	45 ± 1	42.1 ± 1.5	52.4 ± 0.45	48.32 ± 1.24
300	50.5 ± 1.39	39.8 ± 0.14	98.6 ± 0.91	71.3 ± 4.96	100 ± 0.91	94.7 ± 1.28	58.6 ± 1.24	51.6 ± 1.63	60.9 ± 0.87	56.79 ± 0.88
360	57.6 ± 1.75	49.5 ± 0.21	98.6 ± 1.72	80.8 ± 4.13	100 ± 0.9	98.1 ± 0.44	63.3 ± 2.31	57.3 ± 1.74	66.7 ± 0.74	63.61 ± 0.59
420	65.6 ± 1.82	57.4 ± 0.45	98.5 ± 1	86.6 ± 1.7	—	99.9 ± 0.21	67.8 ± 1.33	62.3 ± 1.45	73.8 ± 0.37	69.94 ± 1.34
480	72 ± 1.21	60.8 ± 0.38	99.1 ± 1	90.4 ± 1.33	—	99.9 ± 0.19	74.2 ± 1	67.9 ± 0.27	77.3 ± 0.31	73.35 ± 1.24



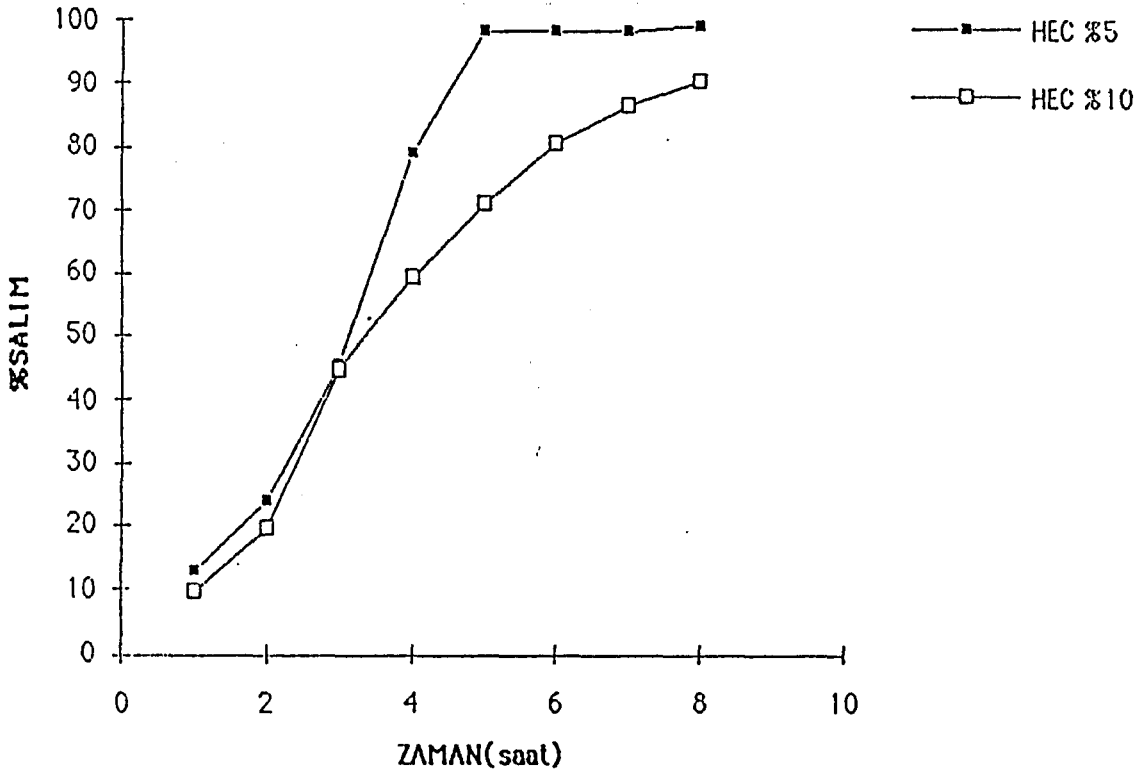
Şekil 4-16. Birinci sistemde F1 ve F2'nin dissolüsyon profili



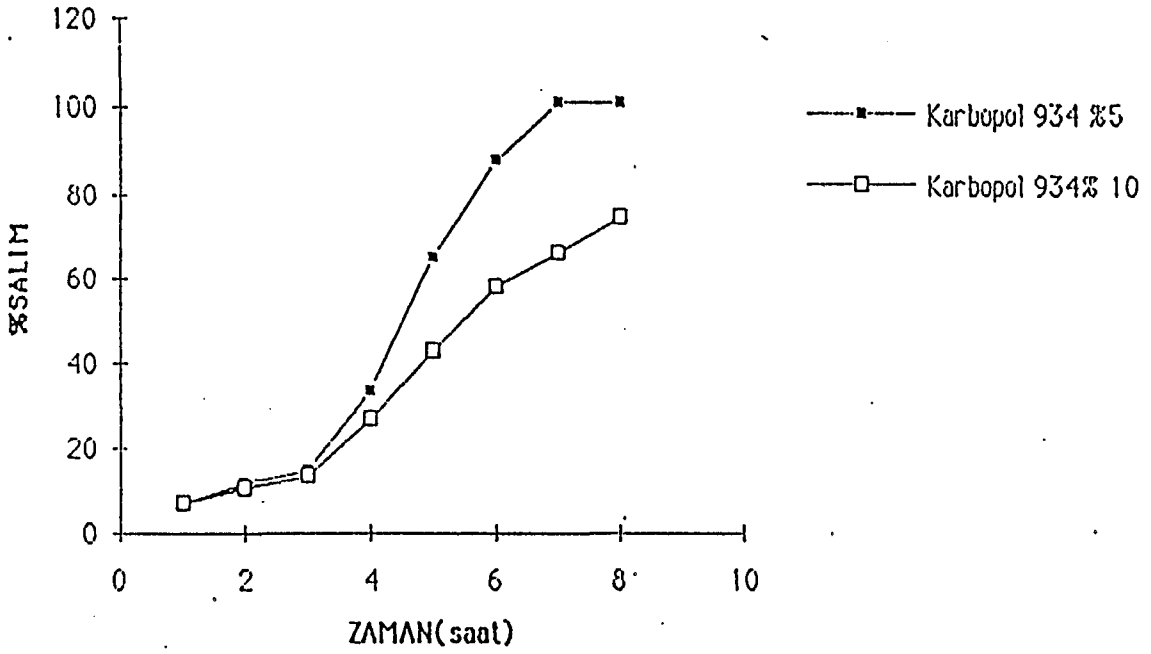
Şekil 4-17. İkinci sistemde F1 ve F2'nin dissolüsyon profili



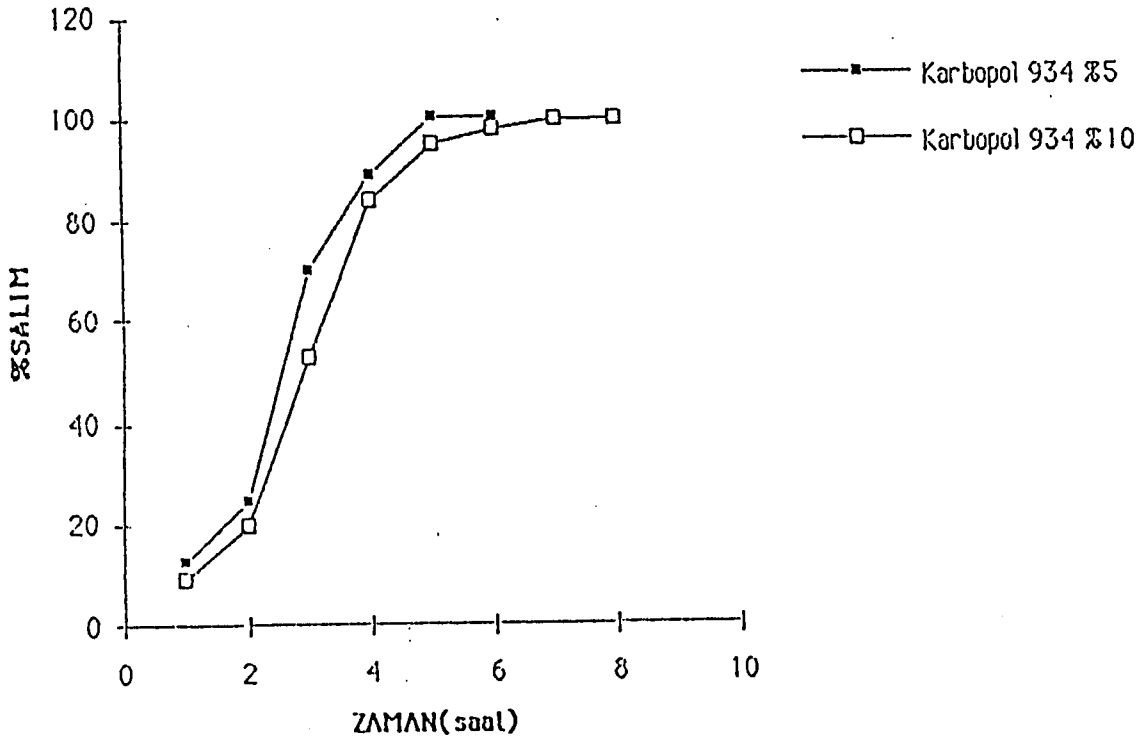
Şekil 4-18. Birinci sistemde F3 ve F4'ün dissolüsyon profili



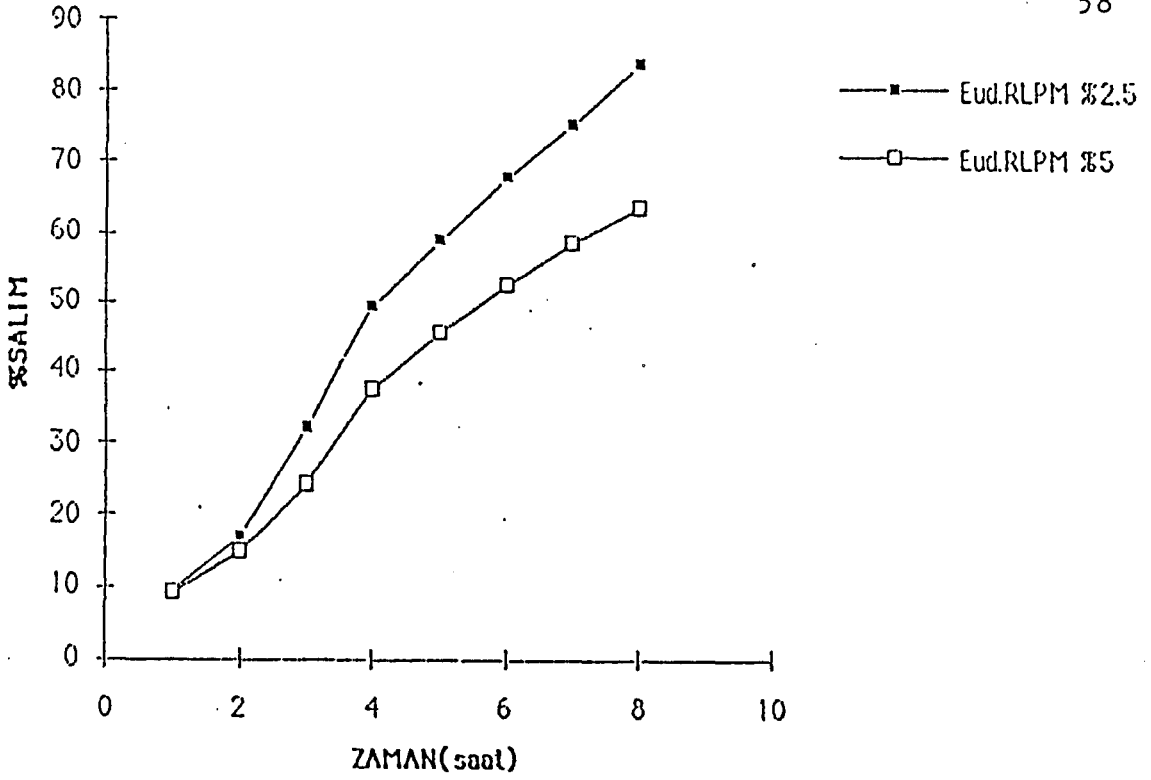
Şekil 4-19. İkinci sistemde F3 ve F4'ün dissolüsyon profili



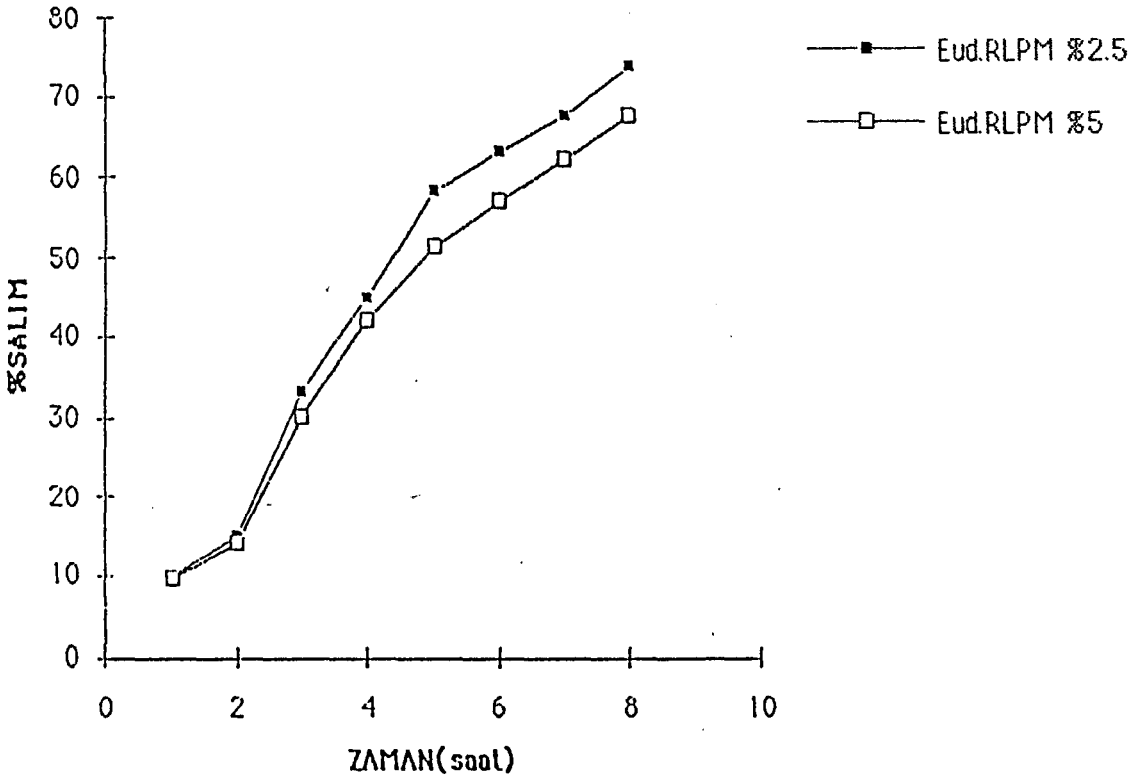
Şekil 4-20. Birinci sistemde F5 ve F6'nın dissolüsyon profili



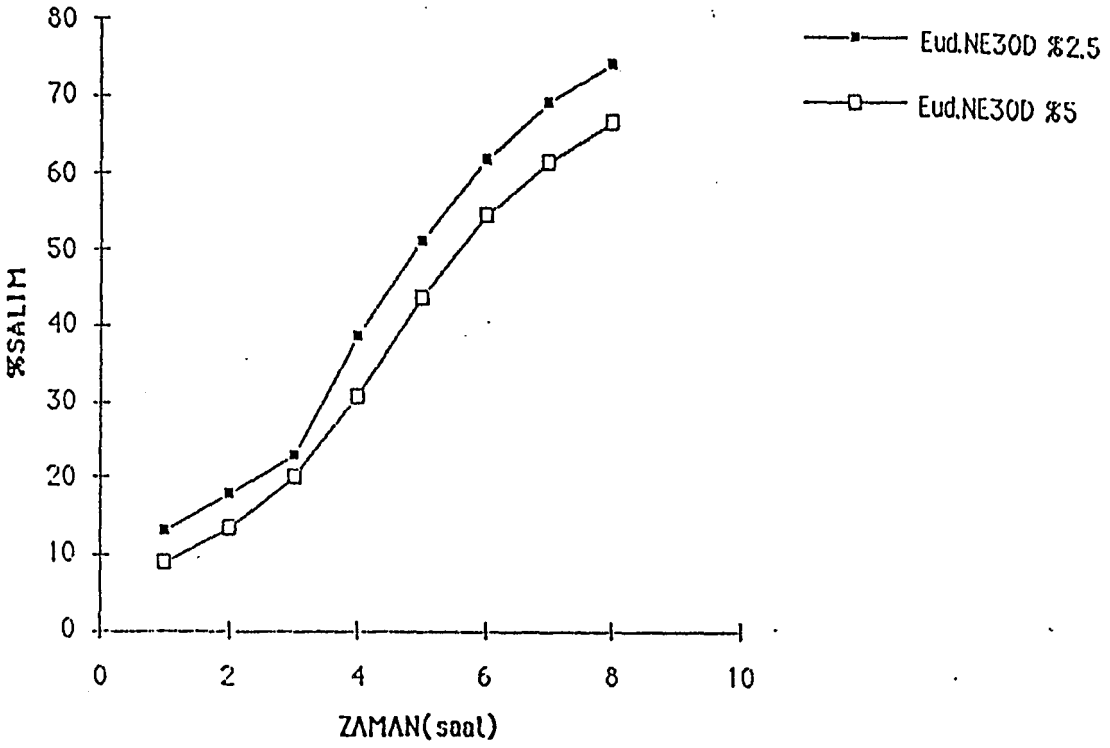
Şekil 4-21. İkinci sistemde F5 ve F6'nın dissolüsyon profili



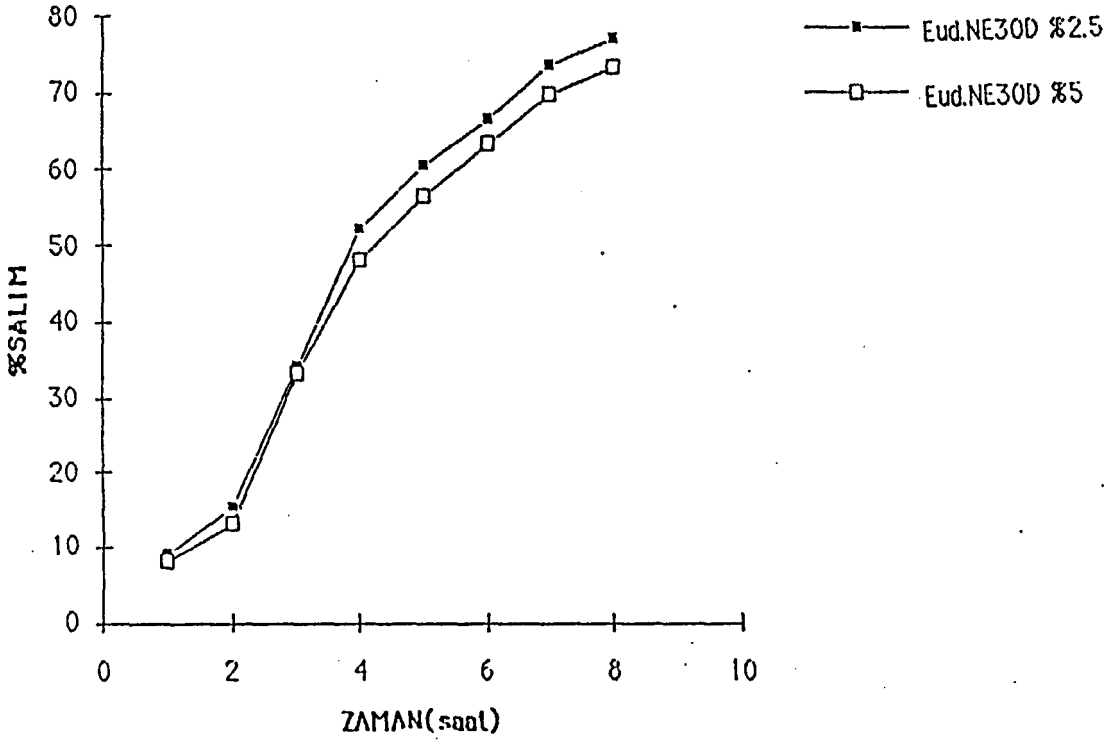
Şekil 4-22. Birinci sistemde F7 ve F8'in dissolüsyon profili



Şekil 4-23. İkinci sistemde F7 ve F8'in dissolüsyon profili



Şkil 4-24. Birinci sistemde F9 ve F10'un dissolüsyon profili



Şkil 4-25. İkinci sistemde F9 ve F10'un dissolüsyon profili

Çizelge 4-15. F5'in Dissolüsyon kinetiklerinin sonuçları

Dissolüsyon kinetikleri	Sonuçlar	
	SMV	SBV
1. Order	$r^2 = 0.9958$ $kr_1 = 5.7900 \text{ h}^{-1}$	$r^2 = 0.9945$ $kr_1 = 0.3220 \text{ h}^{-1}$
Hixson Crowell (Sink)	$r^2 = 0.9950$ slope = 3.6900×10^{-4} rate = 0.0708 mg/h/cm^2	$r^2 = 0.9977$ slope = 1.4695×10^{-3} rate = 0.2820 mg/h/cm^2
Spherical Erosion (Hopfenberg)	$r^2 = 0.9950$ $k = 3.1437 \times 10^{-4}$	$r^2 = 0.9977$ $k = 1.5470 \times 10^{-3}$
Cylindrical Erosion (Hopfenberg)	$r^2 = 0.9946$ $k = 4.6607 \times 10^{-4}$	$r^2 = 0.9984$ $k = 2.1620 \times 10^{-3}$
Modified Hixson Crowell	$r^2 = 0.9945$ $A = 0.6862$ $B = 7.3939 \times 10^{-5}$	$r^2 = 0.9985$ $A = 1.0925$ $B = 1.708 \times 10^{-3}$
RRSBW	$r^2 = 0.9942$ $t = 2593.91 \text{ m}$ $B = 0.6918$	$r^2 = 0.9985$ $t = 190.784 \text{ m}$ $B = 1.1552$
Slab Erosion (Hopfenberg)	$r^2 = 0.9934$ $k = 9.0010 \times 10^{-4}$	$r^2 = 0.9970$ $k = 3.5086 \times 10^{-3}$
0. order	$r^2 = 0.9931$ $kr_0 = 5.1851 \text{ mg/h}$	$r^2 = 0.9970$ $kr_0 = 20.2118 \text{ mg/h}$
Q Square Root of Time	$r^2 = 0.9852$ $K = 21.1793$	$r^2 = 0.9945$ $K = 329.1242$
Higuchi Equation (Heterogen Pellet)	$r^2 = 0.9758$ slope = 3.5972×10^{-5}	$r^2 = 0.9527$ slope = 7.0138×10^{-4}

5. GENEL SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal Deneyler

Dimenhidrinat'ın ince tabaka kromatografisine ait Rf değeri (Bölüm 3.2.1.1. a), UV spektrumu (Bölüm 3.2.1.1. b), IR spektrumu (Bölüm 3.2.1.1. c) ve erime derecesinin (Bölüm 3.2.1.1. d) literatür verilerine (14) uygun olduğu bulunarak, maddenin saf olduğu anlaşılmıştır.

5.2. Miktar tayinleri

Dimenhidrinat tabletlerin miktar tayininde UV spektrofotometrik yöntem en uygun bulunmuştur. Yaptığımız deneylerde, dissolüsyon ortamı olarak farklı pH'lar kullanıldığından her bir ortam için ayrı ayrı standart eğri çizilmiştir (Şekil 4-10, 4-11, 4-12, 4-13, 4-14, 4-15). Standart eğrilere ait eşitlikler hesaplanmıştır. Bu eşitliklerden yararlanılarak dimenhidrinat'ın miktarı hesaplanmıştır. Eğrilerin korelasyon katsayılarında hesaplanarak, yöntemin duyarlı ve tekrarlanabilir olduğu kanıtlanmıştır.

5.3. Tabletlerin Hazırlanması ve Tabletler Üzerinde Yapılan Deneyler

Tabletlerin hazırlanmasında polimer olarak, karbopol 934, metil selüloz, hidroksi etil selüloz, eudragit RLPM ve eudragit NE 30 D kullanılmıştır. Karbopol % 5 ve % 10 oranında; metil selüloz % 2.5 ve % 5 oranında; hidroksi etil selüloz % 5 ve % 10 oranında; eudragit RLPM % 2.5 ve % 5 oranında; eudragit NE 30 D % 2.5 ve % 5 oranında formüle ilave edilmiştir. 100 mg dimenhidrinat içerecek şekilde dozajı yapılan tabletlerde, bağlayıcı olarak nişasta peltesi , kaydırıcı olarak ise magnezyum stearat kullanılmıştır. Yaş granülasyon yöntemiyle tabletler hazırlanmıştır. Önce etken madde ve polimer homojen bir şekilde karıştırıldıktan sonra nişasta peltesi karışım pat kıvamına gelinceye kadar damla damla eklenmiştir. Karışım granülatörden geçirilerek etüde kurutulmuştur. Kuruyan granüleler 1.0 mm çapındaki elekten elenmiş ve kaydırıcı eklendikten sonra düz zımbalı tablet makinasında tabletler basılmıştır.

Hazırlanan tabletlerde ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik, çap-yükseklik kontrolü, etken madde miktar tayini ve in vitro çözünme hızı kontrolü yapılmıştır. Yapılan kontrollerin sonucu bulunan değerlerde sapma görülmemiştir.

5.4. İn Vitro Çözünme Hızı Tayinleri

İN vitro çözünme deneylerinde, (Bölüm 3.2.2.2. f) iki farklı sistem kullanılmıştır. Birinci sistemde; tamponlama yapılmış, dissolüsyon ortamı olarak beş farklı pH kullanılmıştır. Deney esnasında belli aralıklarla pH değiştirilerek tabletin salımı

incelenmiştir. İkinci sistemde; in vitro çözünme ortamı olarak SMV ve SBV kullanılmıştır. Tablet ilk iki saat SMV da tutulduktan sonra vasat değiştirilerek tablet SBV'a alınarak dissolüsyona devam edilmiştir.

Dissolüsyon deneylerinde hem sepet hemde palet yöntemi kullanılmıştır. İki yöntemin sonuçları birbirine paralel yürümüştür. Palet yöntemi denenen tabletlerde tablet silindirik kabın dibine yapışmış ve tabletin alt yüzeyinden difüzyon engellenmiştir. Ayrıca tamponlama esnasında tableti ortamdan çıkaramadığımızdan tablette deformasyonlar olmuştur. Bu nedenle sepet yöntemi, palet yöntemine tercih edilerek dissolüsyon testlerinde döner sepet yöntemi kullanılmıştır.

Birinci sistemde yapılan dissolüsyon testi sonuçlarına göre sekizinci saatte dimenhidrinat;

F1'den % 77.88

F2'den % 71.59

F3'den % 88.23

F4'den % 77.83

F5'den % 101.23

F6'dan % 75.16

F7'den % 84.14

F8'den % 63.91

F9'dan % 74.23

F10'dan % 66.76 salınmıştır.

Sonuçlardanda görüldüğü gibi, polimer oranı arttıkça % salım azalmıştır.

Birinci sistemdeki dissolüsyon sonuçlarına baktığımızda, sekizinci saatte sadece F5 in %100 'ünün salındığı görülmektedir. Amaçlanan sürede %100'ü salındığı için en ideal formülasyon F5 olarak seçilmiştir. Bu sebeple sadece F5'in kinetik incelemesi yapılmıştır.

F5'in dissolüsyon sonuçları, birinci derece, sıfır derece, Hixson Crowell (sink), Hopfenberg küresel , Hopfenberg silindir, Hopfenberg slab, Modifiye Hixson Crowell, RRSBW, Q-Square root of time ve Higuchi kinetiklerine uygulanmış elde edilen verilere göre hangi modele uyduğu saptanmıştır.

Kinetik inceleme sonucunda F5'in suni mide vasatında , birinci derece , suni barsak vasatında RRSBW ve Modifiye Hixson Crowell modeline uyum gösterdiği görülmüştür.

Çalışmalarımızın sonucunda hazırladığımız tabletlerin uzun etki sağlayabilecekleri kanıtlanmıştır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Ağabeyoğlu, İ., Özdemir N.K.: Etilen maleik asit anhidriti kullanılarak sürekli etkili inert matriks tabletlerinin hazırlanması. Uluslararası III. Farmasötik Teknoloji Sempozyumu Poster Tebliğ Özetleri, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, 1986.
2. Ağabeyoğlu, İ., M. Süleyman, M., Studies on sustained release investigation of theophylline release kinetics from a sustained release film. Sürekli etki üzerine uluslararası III. Farmasötik teknoloji sempozyumu, Hacettepe Üniversitesi, Ankara, s. 87, 1986.
3. AHFS Drug Information, p.10, American Society of Hospital Pharmacist, Amerika, 1992.
4. Aquas Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms, Drugs and Pharmaceutical Sciences, 36: 64-74, 1989.
5. Bechard, S., McMullen, J. N. : Diffusional release of a solute from a porous polymeric matrix. International Journal of Pharmaceutics, 32: 71-77,1986.
6. Bidah, D. and Vergnaud, J.M.: New oral dosage form with two polymers: Gelucire and Simukagel, International Journal of Pharmaceutics, 72: 35-41, 1991.
7. British Pharmacopoeia I: p.199, 1988.
8. British Pharmacopoeia II : p. A-143, 1988.
9. Baveja, S.K., Ranga Rao, K. V. and Padmalatha Devi, K.: Sustained release tablet formulation of diethylcarbamazine. Part III, International Journal of Pharmaceutics, 27: 157-162, (1985).
10. Çapan, Y.: Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi, FABAD Farm. Bil. Der., 18: 27-39, 1993.
11. Carelli ,V., Di Colo, G. , Guerrini,C. and Nannipieri, E. : Drug release from silicone elastomer through controlled polymer cracking : an extension to macromolecular drugs. International Journal of Pharmaceutics, 50: 181-188,1989.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

12. Chafi, N., Montheart, J.P. and Vergnaud, J.M. : Dosage form with drug attached to polymer (polyanhydride) dispersed in a eudragit matrix: preparation and release of drug in gastric liquid. *International Journal of Pharmaceutics* , 45: 229-236, 1988.
13. Chafi, N., Montheart, J.P. and Vergnaud, J.M. : Release of 2-aminothiazole from polimer carriers. *International Journal of Pharmaceutics*, 67: 265-274, 1991.
14. Clarke, E.G.C.: Isolation and identification of drugs. The Pharm. Press, London, 1: p.34, p.315, 1978.
15. Couarraze, G., Leclerc, B., Conrath, G., Falson-Rieg, F. and Puisieux, F.: Diffusion of a dispersed solute in a polymeric matrix. *International Journal of Pharmaceutics*, 56:197-206, 1989.
16. Davis, S.S., Khosla, R., Wilson, C.G., Washington, N., Lestic, S.T., and Malkowska, S.: The gastrointestinal transit of a controlled release formulation of indomethacin, *International Journal of Pharmaceutics*, 60:191-196 ,1990.
17. Demirdere, A.: Galenik'den eczacılık teknolojisine yeni farmasötik formlar. *FABAD Far. Bil. Der.*, 12: 250-167, 1987.
18. Droin, A., Chaumat, C., Rollet, M., Taverdet, J.L. and Vergnaud, J.M.: Model for matter transfers between sodium salicylate-eudragit matrix and gastric liquid. *international Journal of Pharmaceutics*, 27: 233-243, 1985.
19. *Drug Evaluations*, 6th Edition, s. 262, American Medical Association, 1986.
20. Eldem, T., Çapan, Y. : Formulation studies on sustained release nitrofurantoin tablets. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 4: s. 9-18, 1984.
21. Fessi, H., Harty, J.P., Puisieux, F. and Carstenm, J.T.: Square root of time dependence of matrix formulation with low drug content. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 74: 749-752, (1982).

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

22. Ford, J. L., Rubinstein, M. H. and Hogan, J. E.: Propranolol hydrochloride and aminophylline release from matrix tablets containing hydroxypropylmethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics*, 24: 339-350, 1985.
23. Gibaldi, M.: *Biyofarmasötik ve klinik farmakokinetik* (Çev. G. Ayanoglu). İstanbul, s. 30-31, 1981.
24. Gürsoy, A., Dortunç, B., Pişkin, E., ve Peppas, N.A.: Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemler. Marmara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları, 1989.
25. Güven, K.C.: *Eczacılık teknolojisi I*, s. 57-58, 1987.
26. Goodhart, F.W., McCoy, R.H., Ninger, F.C.: Release of a water-soluble drug from a wax matrix timed-release tablet. *J. Pharm Sci.*, 63: 1748-1751, 1974.
27. *Handbook of pharmaceutical excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, pp. 182, 214, 1986.
28. Hanson, W. A., *Handbook of dissolution testing*, Aster Publishing Corporation Eugene, Oregon, pp. 28-45, 1990.
29. Hashim, H. and Li Wan Po, A.: Improving the release characteristics of water-soluble drugs from hydrophilic sustained release matrices by in situ gas generation. *International Journal of Pharmaceutics*, 35: 201-209, 1987.
30. Havuççuoğlu, E.: *Salbutamol sülfatın uzatılmış etkili tablet formülasyonu*. Yüksek Lisans tezi, İstanbul, 1994.
31. Heller, J., Roskos, K.V., Ng, S.Y., Fritzing, B.K. and Wuthrich, P.: Controlled drug release from biodegradable ointment-like poly(ortho esters). Abstract book (second european symposium on controlled drug delivery), s. 71, 1992.
32. Herman, J. and Remon, J.P.: Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery, III. Evaluation of sustained-release theophylline formulations based on thermal modified starch matrices in dogs. *International Journal of Pharmaceutics* 63: 201-205, 1990.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

33. Herman, J., Remon, J.P. and De Vilder, J. : Modified starches as hydrophilic for matrices controlled oral delivery, I. Production and characterisation of thermally modified starches. *International Journal of Pharmaceutics*, 56: 51-63,1989.
- 34.Herman, J. and Remon, J.P.: Modified starches as hydrophilic matrices for controlled oral delivery, II. In vitro drug release evaluation of thermally modified starches. *International Journal of Pharmaceutics*, 56: 65-70, 1989.
35. Judith P. Kitchell and Donald L. Wise : Poly(lactic/glycolic acid) biodegradable drug-polymer matrix systems. *Medhods in Enzymology*, 112: 436-448, 1985.
36. Kar., A. and Aniuha G.I. : Spectrofotometric determination of Dimenhydrinate with Reinecke salt. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70: 690-691, 1981.
37. Kayaalp, O.: *Tıbbi Farmakoloji*, s. 2257-2292 ,Nüve Matbaası , Ankara, 1983.
38. Kaynar , N. , Ağabeyoğlu , İ. : Modern terapötik sistemler. *FABAD Farm. Bil Der.*, 6: s.107-113, 1931.
39. Kaynar-Özdemir, N.A. and Ağabeyoğlu, İ.T.: Studies on sustained release VI. Lipid matrix tablets prepared by employing hydrogenated castor oil. *S.T.P. PHARMA* 4 (8): 656-662, 1988.
40. Kırılmaz, L., Kantarcı, G., Güneri, T., Propanthelin bromürün sürekli etkili dozaj şeklinin hazırlanması ve in vitro incelenmesi. *Acta Pharmaceutica Turcica*, XXXV: 67-72, 1993.
41. Malamataris, S. and Ganderton, D. : Sustained release from matrix system comprising hydrophilic (gel-forming) parts. *International Journal of Pharmaceutics*, 70: 69-75, 1991.
42. Malley, I., Bardon, J., Rollet. M., Taverdet, J. L. and Vergnaud, J.M. : Modelling of controlled drug-release in case of carbopol-sodium salicylate matrix in gastrik liquid. *Drug development and industrial pharmacy*, 13 , 67-79 ,1987.

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

43. Martindale - The Extra Pharmacopoeia. 29 th Edition, p. 1433, 1989.
44. Martindale-The Extra Pharmacopoeiae. 30 th Edition, pp. 1219-1220, 1993.
45. Martindale- The Extra Pharmacopoeiae. 27 th Edition, pp. 1299-1300, 1977.
46. Ong C.P., Ng, C.L., Lee, H.K. and Li, S.F.Y.: Determination of antihistamines in Pharmaceuticals by capillary electrophoresis. Journal of Chromatography, 588: 335-339, 1991.
47. Öner, F., Çapan, Y., Kaş, S., Öner, L., Hincal, A.A.: Sustained release isoniazid tablets. I. Formulation and in vitro evaluation. Pharmaceutical technology department faculty of Pharmacy, Hacettepe University, Ankara , Turkey.
48. Pharmaceutical Codex: 11th Edition, p.290 , 1979.
49. Pharmaceutical Codex. 12 th Edition, pp.208-218 ,1994.
50. Pharmaceutical dosage forms, Marcel Dekker, New York, 1: s. 126, 1980.
51. Pyykkö, I., Padoan, S., Schalen, L., Lyttkens, L., Magnusson, M. and Henriksson, G.: Effects of TTS- Scopolamine, Dimenhydrinate, Lidocaine and Tocainide on Motion Sickness, Vertigo and Nystagmus. Aerospace Medical Association, Washington, 777-781, 1985.
52. Remington's Pharmaceutical Sciences. Eleventh edition, pp. 852-853, 1956.
53. Scavone, J. M., Luna, B .G., Harmatz, J. S., Moltke, L. and Greenblatt, D. J.: Diphenhydramine kinetics following intravenous, oral and sublingual Dimenhydrinate administration. Biopharmaceutics and Drug Disposition, 11: 185 - 189, 1990.
54. Shenouda, L.S., Adams, K.A. and Zoglio, M.A.: A controlled release delivery system using two hydrophilic polymers. International Journal of Pharmaceutics, 61: 127-134, 1990 .

KAYNAKLAR DİZİNİ (devam ediyor)

55. Skofitsch, G. and Lembeck, F.: Serum levels of Dimenhydrinate. Department of Experimental and Clinical Pharmacology , University of Graz, Austria, 1674-1676,1983.
56. Türk Farmakopesi. İstanbul, s. 177-178, 1974.
57. Ulbrich, K., Subr ,V., Seymour, L.W. ,Duncan, R.: Biodegradable hydrogels-materials for controlled drug release. Abstract book (Second european symposium on controlled drug delivery) , s. 65 , 1992.
58. United States Pharmacopoeia XX: p. 959, 1980.
59. United States Pharmacopoeia: XXII, pp. 447-449,1990.
60. United States Pharmacopoeia: XXII, p.1578, 1990.
61. Urtti,A., Juslin, M. and Miinalainen, O., Pilocarpine release from hydroxypropyl-cellulose-polyvinylpyrrolidone matrices. International Journal of Pharmaceutics, 25: 165-178,1985.
62. Wood, C.D., Manno, J.E., Wood, M.J., Manno,B.R. and Redetzki, H.M.: Mechanisms of antimotion sickness drugs. Aerospace Medical Association, Washington, 262-265,1987.
63. Yie W. Chien : Novel Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, New York, 1982.