

KETOROLAK TROMETAMİNİN DEĞİŞİK FARMASÖTİK  
DOZAJ ŞEKİLLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Ecz. Nahed HEGAZY

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

Danışman: Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ

Şubat 1996

Nahed HEGAZY'in YÜKSEK LİSANS tezi olarak hazırladığı "KETOROLAK TROMETAMİNİN DEĞİŞİK FARMASÖTİK DOZAJ ŞEKİLLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü öğretim yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

06/ 02 / 1996

Üye: Prof. Dr. Kandemir CANEFE

Üye: Prof. Dr. Erden GÜLER

Üye: Yrd. Doç. Dr. Lütfi GENÇ

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
25.01.1996 gün ve 03 sayılı kararıyla onaylanmıştır

Enstitü Müdürü

**Prof. Dr. ~~Masaffa~~ TUNCEL**  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
M ü d ü r ü

## ÖZET

Ketorolak Trometamin (KT) analjezik-antiinflamatuvar aktiviteli, oral ve intravenöz uygulamadan sonra hızla absorplanan nonsteroidal bir ilaçtır. Plazma yarı ömrü 1.1-6.0 saattir. Çalışmanın ana amacı, KT'nin değişik farmasötik dozaj şekillerini ( matrix tablet, mikrokapsül ve enterik kaplı film tablet) hazırlamaktır.

KT'nin matriks tabletleri direk kompresyon tekniği ile hazırlandı. Bu amaçla polimer olarak karbopol 834, 934, 940 ve 1342 değişik konsantrasyonlarda kullanıldı. Hazırlanan onüç 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.

Non-solvent ilavesiyle koaservasyon-faz ayrışması tekniğinden yararlanılarak KT mikrokapsüller hazırlandı ve bu mikrokapsüllerden dissolüsyon incelendi. Kaplama materyali olarak Eudragit S 100 kullanıldı. Mikrokapsüller 1:1 ve 1:2 çekirdek-çeper oranına göre hazırlandı. USP XXII palet metodu ve UV-spektrofotometrik metod kullanılarak salım özellikleri incelendi ve kinetiksel olarak değerlendirildi.

Püskürtme tekniği kullanılarak KT'nin enterik kaplı film tabletleri hazırlandı. Eudragit L 100 ve S 100 kaplama materyali olarak seçildi. PEG 4000 plastifiyan ajan olarak kullanıldı. Çekirdek tabletler direk kompresyon tekniği ile hazırlandı. Tablet özellikleri incelendi ve istatistiksel olarak değerlendirildi.

## SUMMARY

Ketorolac tromethamine (KT) is a nonsteroidal drug with potent analgesic and anti-inflammatory activity and is absorbed rapidly ( $T_{max} < 1.0$  hr) with an efficiency of  $>87\%$  following oral and intramuscular administration. The plasma half life of ketorolac ranges from 1.1 hr to 6.0 hr. The purpose of this study is to prepare different pharmaceutical dosage forms (matrix tablet, microcapsule and enteric coated film tablet).

Matrix tablets of KT were prepared by direct compression technique. To achieve this, carbopol 834, 934, 940 and 1342 have been used to be polymers in different concentrations. For the quality control of tablets prepared according to thirteen 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 KT assay and basket method was preferred for the in vitro dissolution rate studies. Dissolution profile of each tablet was plotted and evaluated kinetically.

Microcapsules of KT were prepared by means of coacervation - phase separation technique induced by the addition of non solvent and dissolution from microcapsules were studied. Eudragit S 100 was used as the coating material. Microcapsules with core : wall ratio of 1 : 1 and 1:2 were prepared. The release properties of KT were investigated by USP XXII paddle method and using UV spectrophotometer and evaluated kinetically.

Enteric coated film tablets of KT were prepared in this study by spray technique. Eudragit S - 100 and L - 100 were selected as coating materials. PEG 4000 was used as plastifying agent. Core tablets of KT were prepared by direct compression technique. Tablet specifications were determined and evaluated statistically.

## TEŞEKKÜR

Bizlere her konuda yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Dekanı ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŐER'e,

Çalışmalarım sırasında büyük bir anlayış ve iyi niyetle her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Hocam, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erden GÜLER'e,

Bu çalışmanın yürütülmesinde, baştan bu yana değerli bilgi ve önerilerini esirgemeyen, çalışmalarımda beni yönlendiren Danışman Hocam, Yrd. Doç. Dr. Lütfi GENÇ'e,

Benden hiçbir zaman yardımlarımı esirgemeyen fedakar Aile'mede teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖZET	iii
SUMMARY	iv
TEŞEKKÜR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.KURAMSAL KISIM	3
2.1.Ketorolak trometamin (KT) hakkında genel bilgiler	3
2.1.1.Kimyasal özellikleri	3
2.1.2.Tanınması	3
2.1.3.Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri	3
2.2.Uzun etkili preparatlar	13
2.2.1.Tanımı ve tarihçesi	13
2.2.2.Uzun etkili preparatların esası	14
2.2.3.Difüzyon kontrollü sistemler	15
2.2.4.Kimyasal kontrollü sistemler	20
2.2.5.Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	22
2.2.6.Diğer sistemler	25
2.2.7.Uzayan etki gösteren preparatların avantaj ve dezavantajları	26
2.2.8.Uzayan etki gösteren preparatlarda kullanılan polimerler	27
2.2.9.Uzayan etki gösteren preparatların kontrolü	30
2.3.Mikroenkapsülasyon	35
2.3.1.Tanımı ve tarihçesi	35
2.3.2.Kullanım amaçları	35
2.3.3.Mikrokapsül hazırlama yöntemleri	38
2.3.4.Mikrokapsül hazırlamak için kullanılan kaplama maddeleri	46
2.4.Film kaplama	48
2.4.1.Film kaplamanın avantajları	48
2.4.2.Film kaplamanın amaçları	48
2.4.3.Film kaplamada kullanılan maddeler	49
2.4.4.Film kaplama teknikleri	50

2.4.5. Tabletlerin kaplamasında gerekli film (katı madde) miktarı ve film çözültüsü miktarının hesaplanması	52
2.4.6. Film kaplı tabletlerde yapılan kontroller	53
2.4.7. Film hataları	54
<b>3. DENEYSEL KISIM</b>	<b>57</b>
3.1. Araç ve Gereçler	57
3.1.1. Kullanılan maddeler	57
3.1.2. Kullanılan aletler	57
3.2. Yöntemler ve Deneyler	58
3.2.1. Ketorolak trometamin'in tanınması	58
3.2.2. KT'nin stabilitesi	58
3.2.3. KT'nin miktar tayini	59
3.3. KT matriks tabletlerin hazırlanması	59
3.3.1. Tabletlerde yapılan kontroller	59
3.4. KT mikrokapsüllerin hazırlanması	62
3.4.1. Mikrokapsül veriminin hesabı	63
3.4.2. Mikrokapsüllerdeki KT miktarının hesaplanması	63
3.4.3. Partikül büyüklüğü analizi	63
3.4.4. İn vitro dissolüsyon çalışmaları	63
3.5. KT'nin enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanması	64
3.5.1. Çekirdek tabletlerin hazırlanması	64
3.5.2. Çekirdek tabletlerin kaplanması	64
<b>4. BULGULAR</b>	
4.1. KT'nin tanınması	66
4.1.1. İnce tabaka kromatografisi	66
4.1.2. UV spektrumu	66
4.1.3. IR spektrumu	70
4.1.4. Erime derecesi	71
4.1.5. KT'nin çözünürlüğünün saptanması	71
4.2. KT'nin stabilitesi	71
4.3. KT'nin miktar tayini	72
4.4. KT'nin matriks tabletlerine ait bulgular	76
4.4.1. Tabletlerde yapılan kontroller	76
4.5. KT mikrokapsüllerine ait bulgular	83
4.5.1. Mikrokapsül verimi	83
4.5.2. Mikrokapsüllerdeki KT'nin miktarı	83

4.5.3.İn vitro çözünme hızı deney bulguları	83
4.6.KT'nin enterik kaplı film tabletlerine ait bulgular	89
4.6.1.Çekirdek tabletlere ait spesifikasyonlar	89
4.6.2.Film kaplı tabletlere ait spesifikasyonlar	89
4.6.3.İn vitro dissolüsyon hızı deney sonuçları	89
5.SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR	91
5.1.Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler	91
5.2.Miktar tayini	91
5.3.1.KT matris tabletlerin hazırlanması ve kontrolleri	91
5.3.2.KT mikrokapsüllerinin hazırlanması ve in vitro dissolüsyon hızı kontrolü	92
5.3.3.KT enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanması ve kontrolleri	93
KAYNAKLAR	95
ÖZGEÇMİŞ	



## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. 10 mg ketorolak kapsülü alındıktan sonra zamana karşı ketorolak ortalama plazma konsantrasyonları	5
2.2. Tek bir kişiye ketorolak'ın oral solüsyonu verildikten sonra (1.7 mg/kg) zamana karşı total radyoaktivite ve ketorolak plazma düzeylerinin semilog çizimi	6
2.3. Ketorolak'ın oral solüsyon dozlarından sonra (1.0-3.1 mg/kg) idrarda ketorolak ve metabolitlerinin yüzde oranı	7
2.4. Uzatılmış etkili, konvansiyonel tablet, sürekli etkili ve ideal kontrollü salım sağlayan formülasyonlar için plazma ilaç konsantrasyon profilleri	14
2.5. Mikrogözenekli membranların oluşması	16
2.6. Matriks sistemlerin kesitleri	17
2.7. Oral osmotik terapötik sistem	23
2.8. Push-Pull sistem	24
2.9. Mini osmotik pompa	25
2.10. Manyetik kontrollü sistemler	25
2.11. Döner sepet (Apparatus I)	31
2.12. Palet yöntemi (Apparatus II)	32
2.13. Kan konsantrasyon zaman eğrisi	34
2.14. Mikrokapsüllerin kullanım şekilleri	36
2.15. Akışkan yatakta mikrokapsülleme	43
2.16. Çok delikli dönen silindir aleti	45
2.17. Vakum metalizasyon apareyi	45
4.1. KT'nin değişik çözücülerdeki ince tabaka kromatografisi	66
4.2. KT'nin pH 1.2 (SMV)'deki UV spektrumu	67
4.3. KT'nin pH 2.5'deki UV spektrumu	67
4.4. KT'nin pH 4.5'deki UV spektrumu	68
4.5. KT'nin pH 6.5'deki UV spektrumu	68
4.6. KT'nin pH 7.0'deki UV spektrumu	69
4.7. KT'nin pH 7.5 (SBV)'deki UV spektrumu	69
4.8. KT'nin distile sudaki UV spektrumu	70
4.9. KT'nin IR spektrumu	70
4.10. KT'nin stabilite çalışmalarına ait kromatogram	71
4.11. KT'nin distile su içindeki standart eğrisi	72
4.12. KT'nin pH 1.2'deki standart eğrisi	72

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
4.13.KT'nin pH 2.5'deki standart eğrisi	73
4.14.KT'nin pH 4.5'deki standart eğrisi	73
4.15.KT'nin pH 6.5'deki standart eğrisi	74
4.16.KT'nin pH 7.0'deki standart eğrisi	74
4.17.KT'nin pH 7.5'deki standart eğrisi	75
4.18.KT matriks tabletlerin (F1, F2, F3, F4) dissolüsyon profilleri	79
4.19.KT matriks tabletlerin (F1, F5, F6, F7) dissolüsyon profilleri	79
4.20.KT matriks tabletlerin (F1, F8, F9, F10) dissolüsyon profilleri	80
4.21.KT matriks tabletlerin (F1, F11, F12, F13) dissolüsyon profilleri	80
4.22.KT matriks tabletin (F11) 0. derece kinetiği ile salınımı	82
4.23.KT'nin mikrokapsüllerinin dissolüsyon profilleri	86
4.24.KT'nin mikrokapsüllerinin pH 1.2'de modifiye Hixson-Crowell kinetiği ile salınımı	88
4.25.KT'nin mikrokapsüllerinin pH 6.5'te modifiye Hixson-Crowell kinetiği ile salınımı	88
4.26.KT'nin çekirdek ve enterik kaplı film tabletlerinin dissolüsyon profilleri	90

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. İnsanlarda ketorolak'ın absorpsiyonu ve farmakokinetiği	4
2.2. Araştırmayı erken bırakma nedenleri	9
2.3. Gastrointestinal yan etkiler	9
2.4. Merkezi sinir sistemindeki yan etkiler	10
2.5. Diğer yan etkiler	10
2.6. NSAİ ilaçların istenmeyen etkileri	12
2.7. Vitamin A palmitat'ın stabilitesi	37
2.8. Draje çekirdeğinin çapı ve yüksekliğine göre kaplama için gerekli lak çözeltisini hesaplamada kullanılan sabiteler	53
3.1. KT'nin matriks tablet formülasyonları	60
4.1. KT'nin çözünürlüğü	71
4.2. KT'nin değişik pH'lardaki standart eğrileri ve korelasyon katsayıları	75
4.3. KT'nin matriks tabletlerine ait spesifikasyonlar	77
4.4. KT'nin matriks tabletlerinin dissolüsyon sonuçları	78
4.5. KT matriks tabletinin (F11) dissolüsyon kinetik sonuçları	81
4.6. KT'nin mikrokapsüllerinin verimleri	83
4.7. Mikrokapsüllerdeki KT miktarı	83
4.8. KT mikrokapsüllerinin dissolüsyon sonuçları	86
4.9. KT mikrokapsüllerin dissolüsyon kinetik sonuçları	87
4.10. KT'nin çekirdek tabletlerine ve enterik kaplı film tabletlerine ait spesifikasyonlar	89
4.11. KT'nin çekirdek ve enterik kaplı film tabletlerinin dissolüsyon sonuçları	90

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çağımızda teknolojinin hızla gelişmesi çeşitli endüstrilerde yeni üretim modellerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bu gelişmelerin ilaç endüstrisindeki en güzel örneği uzun etkili preparatların hazırlanmasıdır. Alışlagelmiş farmasötik şekillerin meydana getirdiği bazı problemleri çözmek, eksikleri gidermek ve kullanım sıklığını azaltarak bir takım riskleri ortadan kaldırmak amacıyla yapılan çalışmaların ürünü olan bu uzun etkili sistemler yaklaşık 10-15 yıllık bir geçmişe sahiptir.

Uzun etkili preparatlarda hem taşıyıcı olarak hem de sistemden ilacın serbestleşme hızını kontrol etmek amacıyla doğal ve sentetik polimerler kullanılmaktadır. Vücudun dış yüzeyinden uygulanan bazı örnekleri dışında, polimer kontrollü ilaç serbestleştirici sistemlerin bir çoğu vücut içine yerleştirilerek kullanılır. Bu nedenle bu sistemlerde yer alan polimerler başta biyolojik çevreyle uyum olmak üzere çeşitli özelliklere (inert olmalı, toksik olmamalı gibi..) sahip olmalıdır.

Ketorolak trometamin (KT) non-steroidal antiinflamatuar bir ilaçtır. Analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkiye sahiptir. KT'nin antiinflamatuar etkisi fenilbütazon'dan 36 kez, indometazin'den 2 kez ve naproksen'den 3 kez daha güçlüdür. Bu özelliği ve ibuprofen, aspirin ve naproksen gibi ilaçlara göre daha düşük dozda etkili olması tercih nedenidir. Plazma yarı ömrü 1.1-6 saattir. 10 mg'lık dozlar halinde her 4-6 saatte bir alınır. Bir günlük maksimal dozunun 120 mg olmasına rağmen, ilk gün 150 mg verilebilir. Oral yoldan alındıktan sonra süratle absorbe edilir. İlaç alınımı takiben 30-40 dakika içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır. Non steroidal antiinflamatuar (NSAİ) ilaçların sebep olduğu gastrointestinal rahatsızlıklar KT'de de görülmektedir. Ayrıca Türkiye'de ilaç piyasasında KT'nin sadece normal tabletleri, enterik kaplı film tabletleri ve ampulleri mevcuttur. Sürekli etkili farmasötik şekilleri mevcut değildir. Bütün bu verilerden hareketle KT'nin kontrollü serbestleştirici matriks tabletlerini, mikrokapsüllerini ve enterik kaplı film tabletlerini hazırlamaya karar verdik.

Matriks tabletleri hazırlarken polimer olarak Carbopol (834, 934, 940 ve 1342) seçilmiştir. Süreklilik (idame) dozu hesaplanmış ve direkt basım tekniği ile matriks tabletler hazırlanmıştır. İlacın serbestleşmesine polimer cinsinin ve konsantrasyonunun etkisi araştırılmıştır. Mikrokapsül, katı veya sıvı partikül halindeki çekirdek maddenin inert monomer veya polimer olan çeper maddesi ile kaplanmış şeklidir ve bu çeper maddesi, çekirdek maddenin (etken maddenin) salım hızını kontrol altında tutabilir. Kontrollü salım amaçlandığından KT'nin mikrokapsülasyonu düşünülmüştür. Non-solvent ilavesiyle koaservasyon - faz ayrışması tekniği ile mikrokapsüller hazırlanmıştır. Polimer olarak Eudragit S-100, non-solvent olarak sikloheksan kullanılmıştır. 1:1 ve 1:2 çekirdek: çeper oranında mikrokapsüller hazırlanmış ve in vitro dissolüsyon hızları incelenmiştir. Mikrokapsüller sert jelatin kapsüllere doldurulmuş ve mikrokapsül, sert jelatin kapsüle doldurulmuş mikrokapsül ve KT tozların dissolüsyon hızları karşılaştırılmıştır.

Üçüncü olarak KT'nin enterik kaplı film tabletleri hazırlanmıştır. Kaplama materyali olarak Eudragit S-100 ve L-100, plastifiyan olarak PEG 4000 kullanılmıştır. Yine kaplanmamış çekirdek tabletlerin ve her iki polimerle kaplanmış film tabletlerin spesifikasyonları ve in vitro dissolüsyon hızları karşılaştırılmıştır.

Bu üç farmasötik dozaj şekli KT'nin sahip olduğu bazı sakıncaları giderebileceği düşüncesiyle hazırlanmıştır. Uzun etkili farmasötik dozaj şekilleri (matriks tablet ve mikrokapsül) hazırlanarak sık sık ilaç alma ihtiyacı ortadan kaldırılmıştır. Enterik kaplı film tabletiyle de KT'nin mide mokozasında yapacağı tahriş önlenmiş olacaktır.

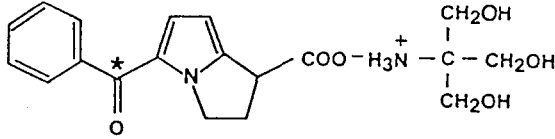
## 2. KURAMSAL KISIM

### 2.1. KETOROLAK TROMETAMİN (KT) HAKKINDA GENEL BİLGİLER

#### 2.1.1. Kimyasal özellikleri

(±) 5 - benzoil - 2, 3 - dihidro - 1 H - pirrolizin -1- karboksilik asit'in trometamol tuzudur. Kapalı formülü  $C_{19}H_{24}N_2O_6$  dır. Molekül ağırlığı 376.4' dür (93,134).

Açık formülü aşağıdaki gibidir;



#### 2.1.2. Tanınması

##### 2.1.2.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

250 µm kalınlığında Silikajel GF plaklar kullanılmıştır. Mobil faz olarak benzen / tetrahidrofuran / asetik asit (9 : 1 : 1) karışımından yararlanılmıştır. UV lambası altında leke tesbiti yapılmıştır (97).

Ling ve Combs (87), ketorolak trometaminin teşhisinde ve miktar tayininde İTK yöntemini seçmişler. Metilen klorid /metanol / asetik asit (95 : 5 : 0,1) karışımını mobil faz olarak kullanmışlar.

##### 2.1.2.2. UV spektrumu

Distile sudaki çözeltisi 320 nm'de maksimum absorbands vermektedir (97). Kamath ve arkadaşları (73), ketorolak trometaminin tanınmasında spektrofotometrik yöntemi kullanmışlar. Sudaki ve metanoldeki çözeltilerinin UV spektrumlarını almışlar ve  $\lambda_{max}$ 'ını bulmuşlar.

##### 2.1.2.3. Miktar tayini

Ketorolak trometaminin miktar tayini İTK, HPLC ve spektrofotometrik yöntemlerle yapılmıştır (68,73,87,97,125).

#### 2.1.3. Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri

Plazma yarı ömrü 1.1-6 saattir. 10 mg'lık dozlar halinde her 4-6 saatte bir alınır. Bir günlük maksimal dozunun 120 mg olmasına rağmen, ilk gün 150 mg verilebilir. Oral yoldan alındıktan sonra çabucak ve süratle absorbe edilir. İlaç alınımı takiben 30-40 dakika içinde maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır.

Ketorolak trometamin'in farmakolojik ve farmakokinetik özelliklerini gösteren literatürlerden aşağıdaki bilgiler elde edilmiştir.

KT sistemik antiinflamatuvar aktivite açısından fenilbütazon'a göre 36 defa, indometazin'e göre 2 defa naproksen'e göre de 3 defa daha güçlüdür. Oral dozu 0.1-2.7 mg/kg dır.

Eliminasyon yarı ömrü 4-6 saat arasında değişmektedir. Bu değişiklikte kişinin yaşı etkilidir.

İnsanlarda ketorolak'ın biyolojik yararlanımı tamdır ve kinetiği lineerdir. Ketorolak, oral (açlık) ve intramüsküler uygulamadan sonra hızla absorbe edilir (absorpsiyon yarı ömrü 3.8 dakika), gıda absorpsiyonu geciktirir, ancak azaltmaz. İlaç insanlarda yüksek oranda proteine bağlanır (>%99). Ketorolak vasküler kompartman dışında pek fazla yayılmaz. Plazmada dolaşan ilaçla ilgili materyalin hemen hepsi ketorolak formundadır (>%96), tek metaboliti ise farmakolojik olarak inaktif olan p-hidroksiketorolak (PHK)'tır. İnsanlarda alınan dozun %90 kadarı idrarla atılır. İdrarda bulunan ilaçla ilgili materyalin %60 kadarı ketorolak, %12 kadarı PHK ve %28'i de ketorolak'ın polar glukuronid konjügerleridir. Ketorolak'ın metabolizması ve kinetiğinin insanlarınkine çok benzer bulunduğu hayvan modelleri sırasıyla fare ve maymundur.

KT, absorpsiyondan veya enjeksiyondan sonra fizyolojik pH'da anyon formu olan ketorolak'a ayrıştığı için tüm araştırmalarda, plazmada KT değil, ketorolak analizi yapılmıştır. Ketorolak'ın trometamin tuzunun kullanımını, çözünürlüğünü ve absorpsiyon hızını arttırmaktadır. Farede doku yayılımı araştırması haricindeki bütün çalışmalarda KT kullanılmıştır.

KT'nin absorpsiyonu oldukça hızlıdır. Oral uygulama 30-40 dak. sonra ve i.m. uygulamadan 45-50 dak. sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşılır.

Ketorolak gönüllü insanlarda oral ve intramüsküler (i.m.) uygulamadan sonra hızla ve tamamıyla absorbe edilmiştir. Bu sonuca vardiran çalışmaların absorpsiyon ve kinetik verileri Çizelge 2-1'de özetlenmiştir.

Çizelge 2-1. İnsanlarda Ketorolak'ın absorpsiyonu ve farmakokinetiği

Doz	N	Uygulama Şekli	Total AUC (µg/ml-saat)	C <sub>max</sub> (µg/ml)	T <sub>max</sub> dakika	Yarı Ömür (saat)	F (%)
Araştırma 1 <sup>1</sup>							
1.7 mg/kg	4	i.v.	35.6 (4.0) <sup>a</sup>	17.0 (1.4)	5.0 (0)	5.2 (0.50)	100
1.7 mg/kg	4	oral <sup>b</sup>	28.8 (5.9)	10.1 (1.2)	30.0 (0)	6.0 (0.28)	80.5 (9.6)
1.3 mg/kg	8	i.m.	29.5 (7.5)	5.9 (1.2)	45.0 (18.0)	5.0 (0.58)	108.4 <sup>c</sup>
Araştırma 2 <sup>2</sup>							
10 mg	15	i.v.	4.82 (1.13)	2.39 (1.30)	5.4 (1.8)	5.1 (2.01)	100
10 mg	15	oral	4.81 (1.34)	0.81 (0.25)	53.4 (39.0)	5.1 (0.97)	100 (19.8)
10 mg	15	i.m.	5.19 (1.49)	0.77 (0.12)	45.6 (9.0)	5.0 (1.88)	108.7 (22.3)
Araştırma 3 <sup>3</sup>							
30 mg	12	oral	12.5 (4.2)	2.70 (0.36)	30.0 (0)	5.56 (0.79)	100
30 mg	12	i.m.	13.7 (4.0)	2.24 (0.32)	50.0 (14.8)	5.21 (0.68)	112.5 (19.3)
60 mg	12	i.m.	26.1 (5.7)	4.48 (0.82)	47.5 (15.4)	5.42 (0.77)	109.8 (23.6)
90 mg	12	i.m.	40.7 (10.1)	6.88 (1.15)	45.0 (15.7)	5.52 (0.87)	113.8 (27.1)

<sup>a</sup> Ortalama (SS - Standart sapma)

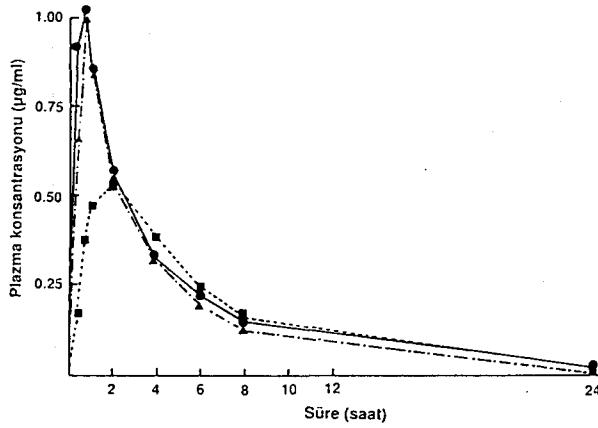
<sup>b</sup> Oral solüsyonlar araştırma 1 ve 3'de ve oral tabletler Araştırma 2'de kullanılmıştır.

<sup>c</sup> F Ortalama AUC değerlerinden hesaplanmaktadır, bu yüzden SS'ı yoktur.

### 2.1.3.1.Yemek ve antasitin etkileri

Tek doz 10 mg'lık kapsülün bütün gece aç kaldıktan sonra (rejim A), bütün gece aç kalmayı takiben bir doz antasit Maalox verildikten sonra (rejim B ) veya yüksek oranda yağ içeren bir kahvaltıdan 1 saat sonra (rejim C ) verilmesi durumunda ketorolak'ın absorpsiyonunu karşılaştırmak için başka bir araştırma yapılmıştır. Araştırma 12 sağlıklı gönüllü ile sürdürülmüş ve sonuçlar Şekil 2-1'de verilmiştir.

Bu veriler, ketorolak dozu yüksek oranda yağ içeren bir yemekten 1 saat sonra verildiğinde absorpsiyonun geciktiğini, ancak yemekten sonra absorbe edilen ilaç miktarının bütün gece aç kaldıktan sonra absorbe olana eşdeğer olduğunu göstermektedir. Antasit, gerek absorpsiyon hızını, gerek absorbe edilen ilaç miktarını etkilememektedir.



Doz Rejimleri

Parametre (üniteler)	A	B	C
	Açlık (●)	Maalox (▲)	Yemek (■)
T <sub>max</sub> (min)	30.0 (10.4)	33.3 (13.0)	91.7 (35.6)
C <sub>max</sub> (µg/ml)	1.14(0.31)	1.13 (0.25)	0.57 (0.12)
AUC (µg/ml . hr)	4.92 (1.28)	4.39 (1.20)	4.44 (1.12)
t <sub>1/2</sub> (hr)	5.57 (0.88)	4.81 (1.04)	5.55 (1.02)

Şekil 2-1. 10 mg ketorolak kapsülü alındıktan sonra zamana karşı ketorolak ortalama plazma konsantrasyonları ( N=12)

### 2.1.3.2.Dokuya dağılımı

Ketorolak verildikten sonra, farelerin plazmasında ve seçilmiş dokularında total radyoaktivite düzeyi ölçülmüştür. Dört fareden ilaç uygulamasından 30 dakika ve 1, 3, 5, 7, 10 ve 24 saat sonra örnekler alınmıştır. Bütün örnekleme sürelerinde sadece böbrek dokusunda radyoaktivite plazmadakinden daha yüksek (ortalama olarak yaklaşık %50 kadar daha yüksek) bulunmuştur. Radyoaktivitenin sürekli olarak plazmadakinden daha düşük olduğu yer de beyin dokusudur. 24 saatin sonunda radyoaktivite plazmada ve araştırılan dokuların çoğunda başlangıç değerlerine düşmüştür.

### 2.1.3.3. Atılım

Ketorolak'ın ve metabolitlerinin atılımı dört gönüllü ve hayvanlar üzerinde ölçülmüştür. İntravenöz dozdan sonra radyoaktivitenin ortalama % 91.8'i idrarda ve %



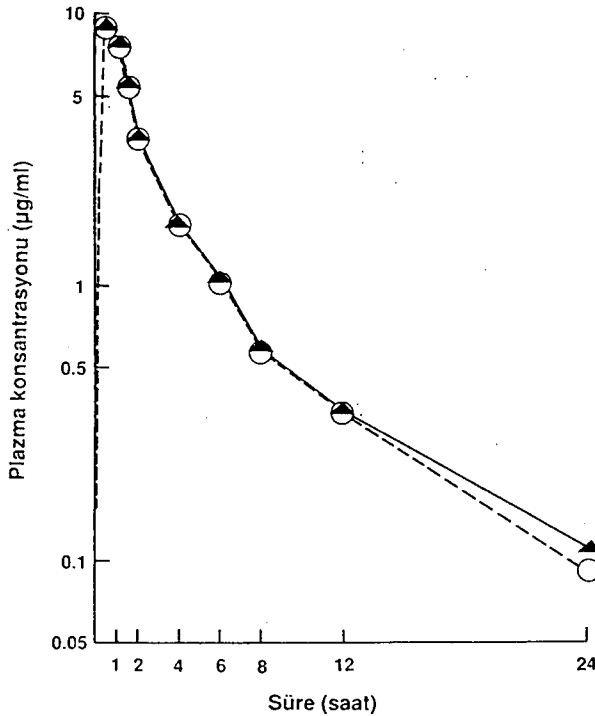
6.3'ü feçeste bulunmuştur. Oral dozdan sonra bu rakamlar idrar için % 91.1 ve feçes için % 5.9 olmaktadır. İdrar ve feçesteki oranlar türe göre değişmesine rağmen, dört hayvan türünde de total radyoaktivitenin büyük çoğunluğu idrarla atılmaktadır. İntravenöz dozlardan sonra saptanan radyoaktivite şöyledir : Maymunlarda %102.3 idrarda, %1.2 feçeste; tavşanlarda %91.1 idrarda, % 6.5 feçeste; sıçanlarda % 79.5 idrarda, % 18.1 feçeste ve farelerde % 78.9 idrarda, % 12.8 feçeste. Oral ve intramüsküler dozlardan sonraki atılım hızı ve oranı, intravenöz dozlardan sonrakilere benzemektedir.

#### 2.1.3.4. Metabolizma

Ketorolak gönüllülere ve hayvanlara verildikten sonra, ajanın metabolik profili hem plazmada, hem de idrarda belirlenmiştir. Araştırmaya katılan 12 gönüllüde aynı zamanda p-hidroksi ketorolak'ın (PHK) plazma konsantrasyonları da ölçülmüştür.

#### Plazma Metabolitleri

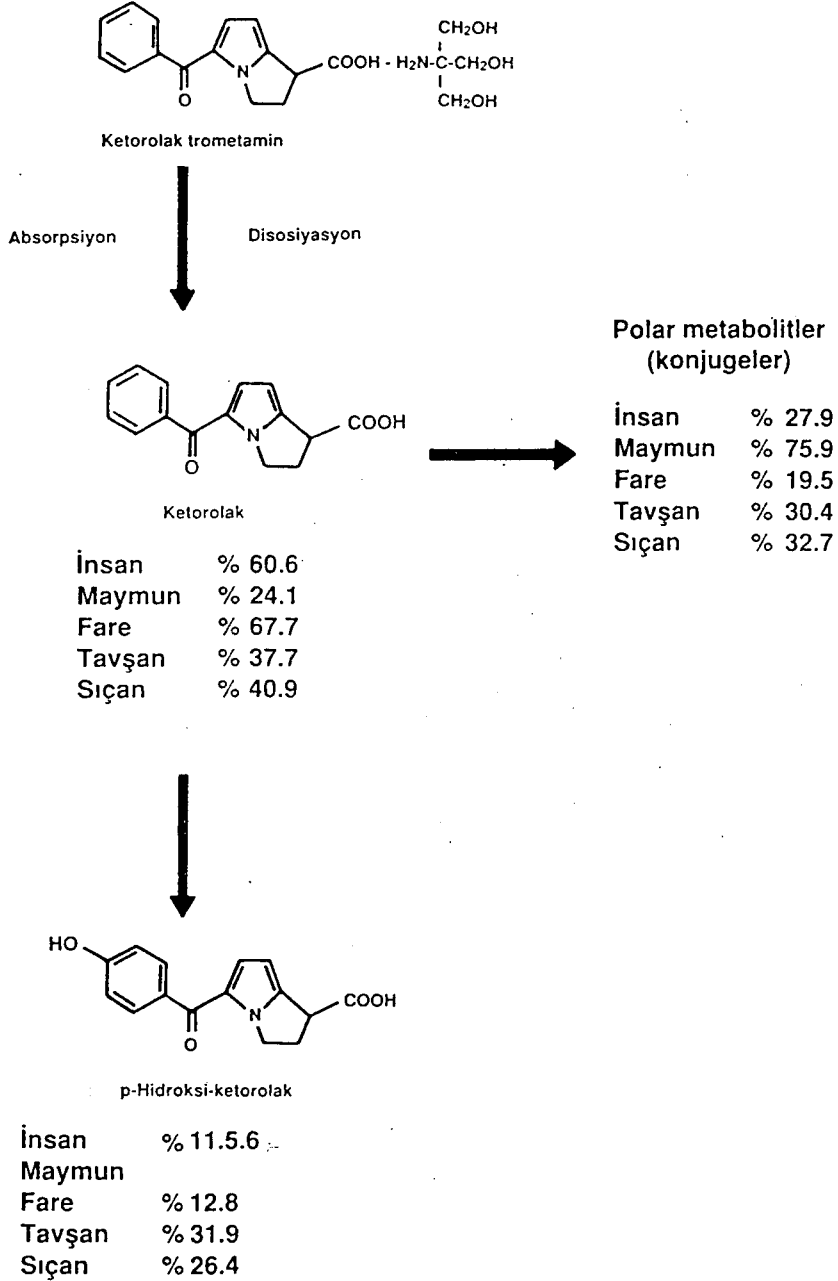
İnsan plazma örnekleri, ketorolak açısından, ince tabaka kromatografisi, likit sintilasyon sayımı (TLC/LSC) ile yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC) ile analiz edilmiştir. Dozajdan sonraki ilk 12 saat boyunca toplanan örneklerin TLC/LSC analizleri sadece gerçek ketorolak'ınine eşdeğer tek pik göstermektedir. HPLC tayininin bulguları da bunu doğrulamaktadır. İntravenöz ve oral dozlar için hesaplanan AUC oranları birbirine çok yakındır (96.73 i.v., 96.0 oral). Nitekim gerçekte plazmadaki radyoaktivitenin hepsi ketorolak formundadır (Şekil 2-2).



Şekil 2-2. Tek bir kişiye ketorolak'ın oral solüsyonu verildikten sonra ( 1.7mg/kg ) zamana karşı total radyoaktivite ve ketorolak plazma düzeylerinin semilog çizimi. Üçgenler total radyoaktiviteyi, daireler ketorolak'ı temsil etmektedir.

## İdrar Metabolitleri

İnsan idrarındaki değişime uğramamış ilacın ve PHK'nın varlığı, TLC, HPLC, nükleer manyetik rezonans ve gaz kromatografi-kütle spektrofotometresi yöntemleriyle saptanmıştır. Ester glukuronid, ketorolak'ın potansiyel bir metaboliti olduğu için, işlem görmemiş idrar örnekleri analiz edilmiştir (Şekil 2-3) (18,20,21,28,33,43,67,68,72,96,98,113,120,123,125,143,146).



Şekil 2-3. Ketorolak'ın oral solüsyon dozlarından sonra (1.0 - 3.1 mg/kg ) idrarda ketorolak ve metabolitlerinin yüzde oranı .

Baş ağrısı kriziyle acil bölümüne başvuran 12 hasta, 60mg intramüsküler ketorolak trometamin ile tedavi edilmiştir. Hastaların hepsi başka bir acil tedavi gerekmeden, yeterli

derecede iyileşmiştir. McGill ağrı sorgulamasında kısaltılmış formunun bütün bölümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düzelmeye görülmüştür. Bu deney, ketorolak trometamin'in başağrısı krizi tedavisinde faydalı bir ajan olabileceğini düşündürmektedir. Bunu sınamak için kontrollü bir araştırmanın temini gerekmektedir (54).

Nonsteroid antiinflamatuar ilaçların (NSAID) migren başağrıların tedavisinde ergotamin bileşiklerine son derece iyi bir alternatif oluşturduğu kanıtlanmıştır. İlk parenteral NSAID olan ketorolak, postoperatif ağrının giderilmesinde, narkotikler ile yarışmaktadır. Avantajları, sedasyon sağlamaması ve bilinen bir bağımlılık potansiyelinin olmamasıdır. Bu özellikleri nedeniyle ketorolak'ın akut migren başağrıların acil tedavisindeki yeri dikkate alınmaya değer olacaktır. Migren başağrıların acil servislerdeki alışılmış tedavisi, antiemetiklerle kombine olarak kullanılan narkotikler ile yapılmaktadır. Son zamanlarda, dihidroergotamin, kortikosteroidler ve fenotiazinlerin narkotiklere göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (79).

Ameliyat sonrasında orta şiddette ya da şiddetli ağrısı olan 149 hasta, tek doz oral 10 mg ketorolak ( $K_{10}$ ) ya da 20 mg ketorolak'ın ( $K_{20}$ ) analjezik etkinliğinin, 650 mg aspirin (A), 650 mg aspirin ile birlikte 60 mg kodein (AC) ve plasebonun (P) etkinliği ile karşılaştırılması amacıyla bir çift-kör araştırma yapılmıştır. Hastalar, 6 saat boyunca duyulan ağrıların şiddetini ve iyileşmenin başlangıcını değerlendirmiştir. Standart analjezi ölçümleri analiz edilmiştir. Tüm aktif tedaviler, plaseboya kıyasla anlamlı derecede daha üstün bulunmuştur. Ortalama skora dayanarak ilaçlar,  $K_{20}$ , AC,  $K_{10}$ , A ve P şeklinde sıralanmaktadır.  $K_{20}$ , AC'ye benzemektedir, A'ya kıyasla daha iyi skora sahiptir ve bu fark üçüncü saatte anlamlı olmaktadır.  $K_{10}$ 'un ortalama değerleri, A'ya kıyasla biraz daha iyidir. Ağrısı kesilen hastaların yüzde oranı  $K_{20}$  ile en yüksek olmuştur ve ikili karşılaştırmalarda  $K_{20}$ 'nin  $K_{10}$  ve P'den anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür.  $K_{20}$ , en etkili tedavidir ve AC'ye benzemektedir.  $K_{10}$ , A'ya benzer sonuçlar vermiştir (127).

Osteoartrit; fibromiyaljiler ya da diğer nonartiküler kronik yumuşak doku ağrı sendromları ya da başağrıların sebep olduğu kronik ağrıları için uzun süreli analjezik tedavisine gereksinim duyan 823 hasta ile bir çift-kör, randomize izleme sürdürülmüştür. Günde 4 kez 10mg ketorolak trometamin'in güvenilirliği ve analjezik etkinliği günde 4 kez 650mg'lık dozlarda alınan aspirin'inkiyle karşılaştırılmıştır. 52 hafta süren bu çalışmada, öncelikle ilaçların güvenilirliğinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Hastalar güvenilirlik ve etkinlik belirlemeleri için kliniklere 2, 5, 10, 15, 20, 28, 36, 44 ve 52 haftada çağırılmıştır. Gerek hastaların, gerek araştırmacıların değerlendirmeleri; ketorolak'ın genel olarak etkinliğinin ve güvenilirliğinin aspirin'den fazla olduğu yönündedir. Öncelikle etki görülmemesi nedeniyle araştırmayı erken dönemde bırakma olasılığı, aspirin'de ketorolak'a göre anlamlı derecede daha fazla görülmüştür.

Ketorolak alan 241 (%44) hasta ve aspirin alan 85 (%31) hasta 52 haftalık tedaviyi tamamlamıştır (Çizelge 2-2).

Çizelge 2-2. Araştırmayı erken bırakma nedenleri

	Ketorolak 10 mg	Aspirin 650 mg
Neden	Sayı (%)	Sayı. (%)
Normal süreyi tamamlama	241 (44)	85 (31)
Tamamen bırakmalar	312 (56)	185 (69)
Yan etkiler	131 (24)	64 (24)
Yan etkiler ve etki yokluğu birlikte	18 (3)	18 (7)
Etki yokluğu	94 (17)	68 (25)
İzlemeye gelmeyen	36 (7)	18 (7)
Diğer	(33) (6)	17 (6)

### 2.1.3.5. Yan etkiler

#### Gastrointestinal semptomlar

En sık görülen yan etki sindirim sistemi semptomları olmuştur (Çizelge 2-3).

Çizelge 2-3. Gastrointestinal yan etkiler

Yan etki	Hasta Yüzdesi	
	Ketorolak 10 mg (n=553)	Aspirin 650 mg (n=270)
Gastrointestinal ağrı	24	21
Dispepsi	22	30
Bulantı	18	19
Diyare	14	9
Kabızlık	8	10

Ketorolak, aspirin'e göre daha az dispepsiye, ancak daha büyük bir sıklıkla diyareye neden olmuştur. Ketorolak grubundaki hastaların yüzde 27'sinin ve aspirin grubundaki hastaların % 36'sının gastrointestinal şikayetleri, araştırmacı tarafından muhtemelen araştırılan ilaçlara bağlı olarak kabul edilmiştir; geri kalan şikayetler ilaç kullanımı ile ilişkisiz ya da bilinmeyen bir biçimde ilişkili olarak kabul edilmiştir. Ketorolak'ın diğer prostaglandin sentezi inhibitörleri gibi, peptik ülser oluşturma ve gastrointestinal kanamaya neden olma potansiyeli vardır.

#### Fizyolojik değişiklikler

Ketorolak'ın ortalama günlük dozu, yaklaşık 30 mg'dır (ortalama 28-35 mg arasında değişir). Aspirin'in ortalama günlük dozu 1850 mg'dır. 52 haftalık tedavi sürecince, her iki grupta da ortalama hemoglobin ve hematokrit değerleri düşme eğilimi

göstermiştir. Her iki tedavi grubundaki bazı hastalarda kan üre azotunda (BUN) ya da serum kreatininde hafif yükselmeler olmuştur; bu, böbrek fonksiyonunun azaldığına işaret etmektedir. KT'nin merkezi sinir sistemindeki ve diğer yan etkileri Çizelge 2-4 ve 2-5'te verilmiştir (121).

Çizelge 2-4. Merkezi sinir sistemindeki yan etkiler

Yan Etki	Hasta Yüzdesi	
	Ketorolak 10 mg (n=553)	Aspirin 650 mg (n=270)
Baş ağrısı	30	24
Uyku hali	14	12
Somnolans	8	6

Çizelge 2-5. Diğer yan etkiler

Vücut sistemleri	Hasta Yüzdesi	
	Ketorolak 10 mg	Aspirin 650 mg
Tüm vücut	27	27
Respiratuvar (sinüzit, rinit, öksürük, dispne)	23	19
Musküloskeletal (atraljiler, miyaljiler)	17	17
Özel duyular (tinnitis)	13	13
Kardiyovasküler (göğüs ağrısı, hipertansiyon, migren)	12	9
Deri ve appendajlar	11	9
Metabolik nütrisyonel bozukluklar	10	7
Ürogenital	9	4
Hematolojik ve lenfatik	3	4

Orta dereceda ya da şiddetli postoperatif ağrısı olan 542 hastanın katıldığı, çok merkezli, randomize, çift-kör, paralel bir çalışmada maksimum 20 dozda ya da 5 gün

süreyile 2 saatte bir sıklıkta verilen intramüsküler 30 mg ketorolak (324 hasta), 6 mg morfin (110 hasta) ve 12 mg morfin (108 hasta) için analjezik etkinliği ve güvenilirliği karşılaştırılmıştır. 30 mg ketorolak'ın etkinliği, 12 mg morfinin etkinliği ile karşılaştırılabilir düzeyde ve 6 mg morfenden istatistiksel olarak daha üstün bulunmuştur.

Sonuç olarak, majör ortopedik, jinekolojik ya da abdominal cerrahiden sonra görülen orta derecede ya da şiddetli ağrının tedavisinde, 30 mg intramüsküler ketorolak uygulamasının, 12 mg intramüsküler morfin verilmesi kadar güvenli ve etkin olduğu kanıtlanmış. Genel olarak, ketorolak ile hastalarda morfinin her ik dozuna göre daha az yan etki olmuştur (19).

Kansere bağlı orta derecede veya şiddetli kronik ağrısı olan 126 hastada, çift-kör, paralel, randomize bir çalışmada ketorolak trometamin'in analjezik etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Ketorolak 10, 30 veya 90 mg dozlarında intramüsküler olarak uygulanmıştır. Ağrı şiddeti ve ağrının yatışma düzeyi derecelendirilmiş ve çalışmanın tamamlanmasından sonra, hastalar ve gözlemci tarafından tedavinin genel değerlendirilmesi yapılmış. Bu çalışma, 10 mg ya da daha yüksek dozda tek doz intramüsküler ketorolak uygulamasının kanser ağrısının yatıştırılmasında etkili olduğunu ve düşük bir yan etki insidansının bulunduğunu göstermiştir (126).

Renal kolik'e bağlı en az orta derecede ağrı bildiren 121 hastada randomize, çift-kör, bir çalışmada tek doz intramüsküler 10 mg ve 90 mg ketorolak'ın etkinliği 100 mg petidin ile karşılaştırılmış. İlaç verilmesinden önce ve 1 ve 12 saat sonra ağrı değerlendirilmiş. Bu sürelerde sedasyonda değerlendirilmiş. İlaç verilmesinden sonraki 1. saatte tüm gruplarda ağrı skorları azalmış, en büyük düşüş ketorolak 90 mg grubunda görülmüş. Ağrı azalmaları arasındaki farklar, iki ketorolak grubu arasında anlamlıydı, ancak ketorolak ile petidin arasındaki farklar anlamlı değildi. 10 saat içinde ilave bir analjezik doza gereksinim duyan hasta sayısı, 90 mg ketorolak grubunda (% 17), 10 mg ketorolak grubuna (% 39) ya da 100 mg petidin grubuna (% 47) kıyasla daha azdı. 90 mg ketorolak ile 100 mg petidine arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Her iki değerlendime zamanında da sedasyon olmayan hasta oranı, iki ketorolak grubunda petidin grubuna göre daha yüksek bulunmuş. Çalışmanın sonuçları intramüsküler ketorolak'ın renal kolik tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir (114). NSAİ ilaçların yan etkileri Çizelge 2-6'da verilmiştir (111).

Santus ve arkadaşları (123), tarafından KT'nin nazal formülasyonu hazırlanmış ve farelerde biyoyararlılık çalışmaları yapılmıştır. Formülasyon %5 KT, %0.01 sodyum EDTA ve %0.1 nipagin içermektedir.

Çizelge 2-6. NSAİ ilaçların istenmeyen etkileri

<b>Gastrointestinal</b> Gastrointestinal rahatsızlık Mide/duodenum ülseri İshal/kabızlık	<b>Renal</b> Akut böbrek yetersizliği Sodyum ve su tutulumu Hiperkalemi İnterstisyel nefrit Papilla nekrozu Kan basıncının yükselmesi
<b>Hepatik</b> Karaciğer işlev testlerinde yükselme Hepatit Kolestatik karaciğer hastalığı	<b>Merkezi sinir sistemi</b> Kognisyonda azalma Aseptik menenjit Akut psikoz Baş dönmesi / Konfüzyon / Bulanık görme Kulak çınlaması
<b>Hematolojik</b> Agranülositoz Aplastik analiz Trombosit agregasyonunda azalma	<b>Pulmoner</b> Akut bronkospazm

## 2.2. UZUN ETKİLİ PREPARATLAR

### 2.2.1. Tanımı ve tarihçesi

Uzayan etki gösteren preparatlar, ilacın saatlere bölünmüş olarak verilmesi şeklinde günde bir veya iki defada verilmesi ile uygun dozu sağlayan ilaç şeklidir. Tanımlanmalarında pek çok terim kullanılmaktadır. Bunlar (117) ;

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 sistem verilmesinden 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 (75).

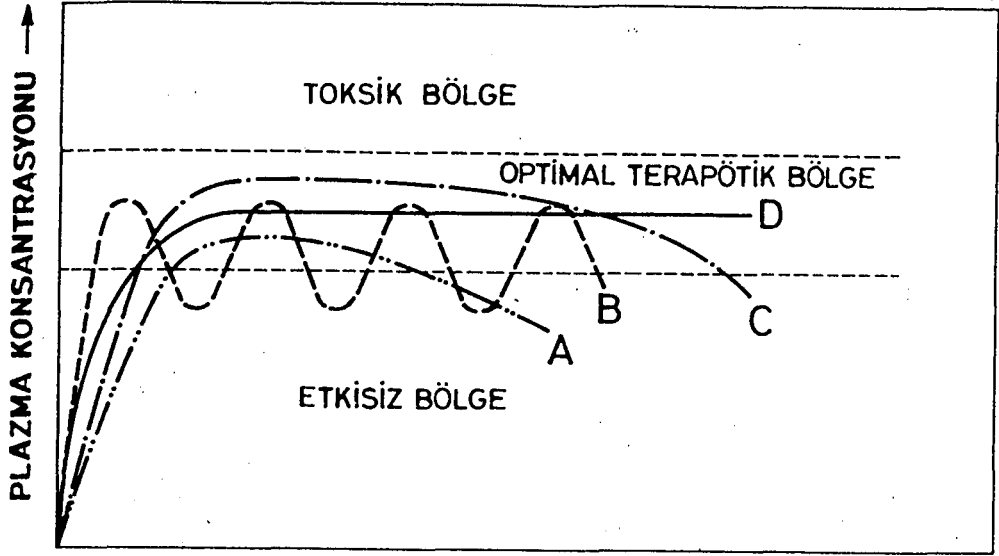
Konvansiyonel, sürekli etkili, uzatılmış etkili ve ideal kontrollü salım sağlayan peroral dozaj şekilleri için plazma ilaç konsantrasyonu profilleri Şekil 2-4'de gösterilmiştir (22).

Bu etkideki ilaçların tarihçesine kısaca baktığımızda ; İlk olarak cıvanın lanolin ve parafindeki , kalomelin yağdaki süspansiyonu, iodbizmutat kinin'in zeytin yağı ve lanolindeki enjektabl süspansiyonu etkiyi uzatmak amacıyla kullanıldığı görülür. Bunların tesiri 8 gün sürüyordu. Daha sonra uzun etki gösteren hormon preparatları ampul ve implantasyon tableti şeklinde kullanılmıştır. Oral yol ile uzun etki gösteren preparat 1952'de hazırlanmış ve 1963'den sonra bu tip preparatların kullanımı yaygınlaşmıştır (51).

Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemlerin gelişiminde, en önemli kilometre taşı, uzun süreli ilaç tedavilerinde kontrollü ilaç salımı sağlayan polimerlerin icadıdır (148).

Etkin maddenin katı polimer taşıyıcılarla birlikte kullanılması çalışmalarına 1950'lerde tarım ilaçları ile başlanmıştır. 1960'ların ortalarında bu denemeler tıp alanına da girmiştir. İlk çalışmalarda etkin 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 hidrojellerin kullanıldığı çalışmalar bu konudaki başarılı örneklerdir.





Şekil 2-4. Uzatılmış etkili (A), konvansiyonel tablet (B), sürekli etkili (C) ve ideal kontrollü salım (D) sağlayan formülasyonlar için plazma ilaç konsantrasyon profilleri

Polimerlerin taşıyıcı olarak kullanıldığı son on yıldaki çalışmalarda; ilaçların çok uzun süreler sürekli serbestleştirilebileceği gösterilmiştir.

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.

Kontrollü salım sağlayan sistemlerin uygulanması diğer bir çok alana yayılmıştır. Örneğin; tarım, besin ve temizlik malzemesi 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 (50).

### 2.2.2. Uzun Etkili Preparatların Esası

Uzun etkili 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.

Sıfırıncı derece kinetiğe uyan bir konvansiyonel dozaj formunun oral veriliminden sonra plazma-ilaç konsantrasyonunda geçici bir artış vardır. Plazma-ilaç konsantrasyonunun miktarı, verilen doz, dozaj aralıkları ve ilacın absorpsiyonu, parçalanması, metabolizması ve eliminasyon hızından etkilenir. Plazma ilaç konsantrasyonunu önceden tayin edilmiş bir kinetik profile uygun duruma getirmek için, konvansiyonel dozaj formlarını modifiye etmek gereklidir (117).

Bu sistemlerde amaç, ilaç plazma konsantrasyonunu tek bir dozla istenilen süre içerisinde belirli düzeyler arasında tutmaktır. İlacı kontrollü salan sistemler oral olarak tatbik edilebildikleri gibi, daha uzun etkili olması istenenler intramüsküler (im), subkütan (sc) ve transdermal olarak uygulanabilirler (32). Kontrollü salım tekniklerinde genel olarak 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 (34). Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler değişik gruplarda incelenebilir (32) :

- 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

### **2.2.3. Difüzyon kontrollü sistemler**

#### **2.2.3.1. 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.

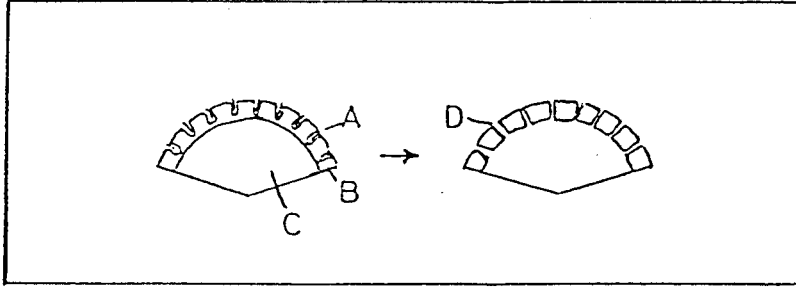
Mikrokapsüller, film kaplı tabletler, depo tipi implantlar, transdermal sistemler, intrauterin olarak yerleştirilen ve bir yıl süre ile kontrasepsiyon sağlayan depo sistemler, göz içine yerleştirilen ve 7 gün glokom tedavisinde göz içi tansiyonunu düşüren depo sistemler bunlara örnek olarak verilebilir.

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 (32).

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 çözünebilir bir bileşenin eklenmesi suretiyle meydana gelebilirler. Her iki durumdada ilaç salımı, çözünebilir bileşenin dissolüsyonuyla veya gözenekler vasıtasıyla çözünmüş ilacın difüzyonuyla kontrol edilebilir. Mikrogözenekli membranların oluşması Şekil 2-5'de görülmektedir (117).



Şekil 2-5. Mikrogözenekli membranların oluşması:

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

Gözenekli membran elde etmek için;

etil selüloz - polietilenglikol

polietilenglikol - polimetilmetakrilat kopolimeri

etilselüloz - hidroksipropilselüloz,

polivinil klorür - sakkaroz,

polietilenglikol - polimetakrilat, karışımları kullanılabilir (50).

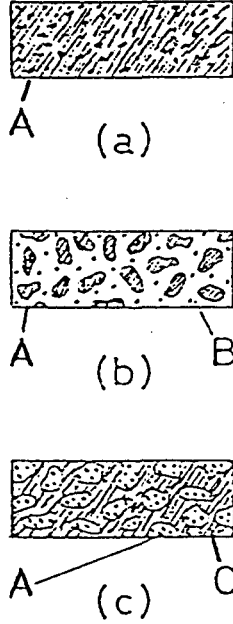
### 2.2.3.2. Matriks sistemler

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 çözünebilir, gözeneksiz bir matriks içinde dağıtılmış olabilir yada gözenekli bir matriks içinde dağıtılabilir.

Matriks içinde çözünmüş ilaç içeren sistemden ilacın salımı, ilk salımdan sonra zamanın karekökü ile bağıntılıdır. Bu zamana bağımlık yüklenen ilacın yaklaşık %60'ı için geçerlidir ve bunu takiben salınan ilaç miktarı zamanla sabittir (117). Fessi ve ark. (37), 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 haline getirilir. Granülasyonda bilinen bağlayıcı maddeler veya polimerin çözündüğü fakat etken maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır. Tablet basma 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 çözünüp 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 2-6'de gösterilmiştir (50).



Şekil 2-6. 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 matriksteki 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 (50).

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;

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

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

$C_o$  = matriksdeki toplam ilaç konsantrasyonu

Literatürlerde matriks sistemlerle ilgili pek çok çalışmaya rastlanmıştır.

Chafi ve arkadaşları (24), kontrollü ilaç serbestleştiren bir farmasötik Şekil hazırlamışlar. İlaç bir polimer içinde (Eudragit RL) dağıtılmış ve matriks tabletler hazırlanmıştır.

Yine Chafi ve arkadaşları (25), polimer taşıyıcılardan 2-aminotiyazolin salımını çalışmışlar. Taşıyıcı polimer olarak Eudragit RL kullanarak kontrollü ilaç serbestleştiren katı dozaj formu geliştirmişlerdir.

Polimerik bir matriks içine dağıtılmış bir katının (testosteron) difüzyonu Couarraze ve arkadaşları (29) tarafından incelenmiştir.

Aynı Şekilde Bechard ve McMullen (13), poröz bir polimerik matriksten bir katının diffüzyonal olarak salımını incelemişler.

Perez-Marcos ve arkadaşları (116), üç tip Carbomer kullanarak furosemid'in sürekli etkili hidrofilik matriks tabletini hazırlamışlar. Dissolüsyon profillerini incelemişler ve ilacın serbestleşmesinin sıfırncı derece kinetiğine uyduğunu bulmuşlar.

Herman ve arkadaşları (61), oral kontrollü ilaç serbestleştirmek için modifiye edilmiş nişastalar kullanarak hidrofilik matriks tabletler hazırlamışlar.

Ford ve arkadaşları (38,39), tarafından yapılan iki çalışmada Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) kullanılarak prometazin hidroklorür, propranolol hidroklorür ve aminofilin'in kontrollü serbestleştiren hidrofilik matriks tabletleri hazırlanmıştır.

Yine Ford ve arkadaşları (41), tarafından yapılan bir çalışmada HPMC ile hazırlanmış matriks tabletlerinden prometazin hidroklorür'ün serbestleştirmesine temperaturün etkisi incelenmiştir. Temperatur arttıkça matriks tabletlerden ilacın serbestleşme oranı da artmıştır.

Hashim ve Li Wan Po (57), tarafından yapılan çalışmada suda çözünen ilaçların (Potasyum klorür) sürekli etkili hidrofilik polimer matriks tabletlerinden serbestleşmesini (saliverilmesi) incelenmiştir.

İbuprofen'in matriks sistemine suyun penetrasyonunda HPMC'un etkisi Wan ve arkadaşları (144), tarafından çalışılmıştır. HPMC konsantrasyonu arttıkça penetrasyonunda arttığını bulmuşlar.

Hidrofilik (Karboksimetil selüloz) ve hidrofobik (Eudragit RS- 100), polimer karışımları kullanılarak Propranolol HCl, kontrollü serbestleştiren matriks tabletlerinin hazırlandığı bir çalışmada , Al-Hmoud ve arkadaşları (3), tarafından yapılmıştır. Dissolüsyon sonuçları incelenmiş ve serbestleşmenin sıfırıncı derece kinetiğine uyduğunu bulmuşlar.

Feely ve Davis (36), HPMC matrikslerden ilacın serbestleşmesine değişik polimerlerin ve iyon değiştirici reçinelerin etkisini araştırmışlar. Non-iyonik polimerler ilacın serbestleşme oranında anlamlı değişiklik yapmamıştır. İyon değiştirici reçinelerin belirgin bir etkiye sahip olduğunu göstermişler.

Armand ve arkadaşları (6), sentetik gastrik sıvıları içinde sferik (küresel) galenik formlarından ilaç serbestleşmesini çalışmışlar. Bu galenik formları Eudragit RS gibi biyokompatibl (biyolojik olarak geçimli = biyogeçimli) bir polimer içinde dağıtılmış sodyum salisilattan yapmışlar. İlacın kontrollü olarak sebestleştiğini göstermişler.

Malamataris ve Ganderton (91), farklı çözünürlükte üç non-steroidal antienflamatuar ajanın (indometazin, ibuprofen ve diklofenak sodyum) hem hidrofobik hem de hidrofilik (gel-oluşması) komponent içeren sürekli etkili matriks tabletlerini hazırlamışlar. İlaç konsantrasyonunun, tablet hazırlamada uygulanan basıncın ve in vitro dissolüsyon testi esnasında döndürme hızının ilacın serbestleşmesine etkisini araştırmışlar. Serbestleşme hızındaki değişikliklerin suyun varlığında jel ve diğer matriks bileşenleri arasındaki etkileşmeden kaynaklandığını açıklamışlar.

HPMC matrikslerden yedi ilacın (diazepam, theophyline, tetrasiklin HCl, prometazin HCl, aminofilin, propranolol HCl ve indometazin) dissolüsyonunu Ford ve arkadaşları (40) çalışmışlar. İlaç tipinin, tablet şeklinin ve ilave edilen seyrelticilerin etkisini araştırmışlar.

Baveja ve arkadaşları (11),  $\beta$ -adrenerjik blokörleri (propranolol HCl, metoprolol tartarat ve alprenolol HCl), hidrofilik matriks tabletlerinden serbestleşmesini incelemişler. Non-iyonik HPMC ve anyonik sodyum HPMC karışımı kullanarak matriks tablet hazırlamışlar. Değişik oranlarda polimer ve ilaç karıştırmışlar. İlacın serbestleşmesinin sıfırıncı derece kinetiğine uyduğunu bulmuşlar.

Direk kompresyon tekniği ile poliglikolik asit (PGA) kullanılarak teofilin'in kontrollü serbestleştiren tabletleri Ries ve Moli (119), tarafından hazırlanmış.

Aoki ve arkadaşları (4), metil selüloz ve etil selüloz kompleksi kullanarak fenil

propanolamin HCl'ün sürekli etkili matriks tabletini hazırlamışlar. Tablet yüzey alanı ile serbestleşme hızı arasında iyi bir ilişki (birbirine orantılı olarak artmaları) olduğunu, fakat tablet hazırlarken uygulanan basıncın ilacın serbestleşmesine anlamlı bir etkisi olmadığını bulmuşlar.

Ishino ve Sunada (64), balmumu matriks tabletlerden ilaçların serbestleşme oranına çözünürlüğün, dansitenin ve difüzyonun etkisini incelemişler.

Leuen-berger ve arkadaşları (83), matriks tipi kontrollü ilaç serbestleştirici sistemlerde ilaç salımını incelemişler.

İndometazin'in HPMC matriks tabletlerinden ilacın serbestleşmesi Xu ve Sunada (147), tarafından incelenmiştir. İlaç salımının birinci derece kinetiğine uyduğunu bulmuşlardır.

Yaş granülasyon tekniği ile kontrollü ilaç serbestleştirici hidrofilik matriks tabletler Timmins ve arkadaşları (135), tarafından hazırlanmıştır.

Hilton ve Deasy (63), HPMC asetat suksinat kullanarak amoksisilin trihidrat'ın kontrollü serbestleştirici matriks tabletlerini hazırlamışlardır.

Mura ve arkadaşları (101), tarafından ketoprofen'in kontrollü serbestleştirici matriks tabletleri hazırlanmıştır. Polimer olarak HPMC, selüloz asetat ftalat, Eudragit E- 30D ve PEG 400 kullanmışlar. En iyi sonuç Eudragit E- 30D ve PEG 400 karışımının kullanıldığı formüllerden alınmıştır.

Korsmeyer ve arkadaşları (80), hidrofilik polimerik matriksten potasyum klorürün serbestleşme mekanizmasını incelemişler.

#### **2.2.4. Kimyasal kontrollü sistemler**

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

##### **2.2.4.1. 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 olarak uygulanmalarını mümkün kılmalarıdır. Yine bu polimerler implantların ilaçlarını boşalttıktan sonra cerrahi operasyonla geri çıkarılması sorununu da ortadan kaldırır.

Biyoerozyona uğrayan polimerlerde aranacak en önemli özellik biyogeçimliliklerdir. 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 (32).

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 atılamayan 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 .

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 (50).

Polilaktik asit (PLA), poliglikolik asit (PGA) ve polilaktikglikolik asit (PLGA) polimerleri biyooerozyona 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 salınımı bir difüzyon ve erozyon kombinasyonudur (71).

Biyooerozyona uğrayan sistemlere örnek olarak İsviçre’de patenti alınmış intramüsküler enjeksiyon şeklinde uygulanan ve bir ayı aşkın süreyle etkinliği devam eden parodel mikroküreleri verilebilir (32).

Shenouda ve ark. (124), HPMC ve biyooerozyona uğrayan polimer olan polietilokazolin içeren bir matriks sistem hazırlamışlardır. Bu sistemle kombine yürüyen difüzyon ve erozyon mekanizmasıyla sabit hızda ilaç salınımı sağlamışlardır.

Ulbrich ve ark. (139), hidrofilik monomerler kullanarak (örneğin;HPMA) radikal kopolimerizasyonla biyooerozyona uğrayan hidrojeller hazırlamışlardır. Neticede nötral pH’da hidrolitik degradasyona duyarlı biyooerozyona uğrayan hidrojeller geliştirmişlerdir.

Heller ve ark. (59), biyooerozyona uğrayan polimer kullanarak hazırladıkları preparatlardan kontrollü ilaç salınımı incelemişlerdir.

Bidah ve Vergnaud (15), düşük erozyon hızına sahip biyooerozyona uğrayan bir polimer olan gelucire kullanarak yeni bir dozaj formu hazırlamışlardır. Bu preparata çok az miktarda simukajel de ilave etmişlerdir. Sonuç olarak gelucire biyooerozyona uğrayan polimer matriks rolünü oynarken, simukajel şişerek tabletten farklı pH’larda ilacın salım hızını kontrol ettiğini bulmuşlar.

Kitchell ve Wise (78), polilaktik ve glikolik asit kullanarak biyooerozyona uğrayan matriks sistem hazırlamışlardır.



#### **2.2.4.2. 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 (32).

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 açılarından 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 (50).

#### **2.2.5. 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 (50).

##### **2.2.5.1. 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 (32).

HPMC, galaktomannan, poliakrilik asitler, sodyum karboksimetilselüloz şişme kontrollü sistemler hazırlamada sıklıkla kullanılır (50).

Urtti ve ark. (142), hidrokispropilselüloz (HPC) ve HPC-polivinil pirolidon (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.

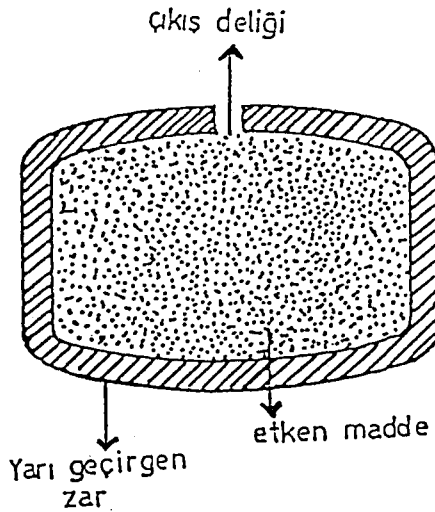
Baveja ve ark. (10), sodyum-karboksimetilselüloz'u dietilkarbamazin sitratın (DECC) sürekli etkili tablet formülasyonunda başarılı bir şekilde kullanmışlardır. Sonuç olarak DECC : Na-CMC (1 : 7) ihtiva eden formülasyon en uygun bulunmuştur.

L. Kırılmaz ve ark. (77), 1993'de yaptıkları bir çalışmada üç farklı tipte HPMC kullanarak propantelin bromürün matriks tabletlerini hazırlamışlardır. İdeal polimer tipini ve ilaç polimer oranını incelemişlerdir. İdeal ilaç polimer oranının (1 : 3) olduğunu bulmuşlardır.

Touitou ve Donbrow (137), farklı konsantrasyonlarda sodyum salisilat içeren (Hidroksi etil) metilselüloz matriks tabletini hazırlamışlar. Tabletlerin dağılmadan şişerek ilaç serbestleştirdiğini görmüşler.

#### 2.2.5.2. Osmotik kontrollü sistemler (Oral osmotik terapötik sistemler) (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 (50).

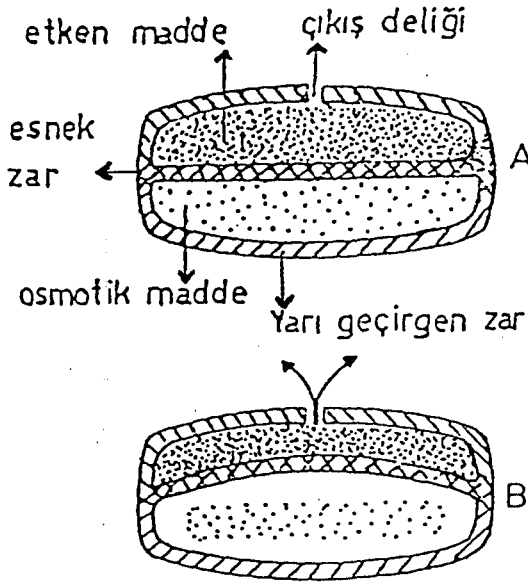


Şekil 2-7. Oral Osmotik Terapötik Sistem

Sistem osmoz prensibiyle çalışmaktadır. Yarı geçirgen zar sadece su moleküllerinin sisteme girmesine müsaade ederken ilaç moleküllerinin dışarı çıkmasını engeller ( Şekil 2-7) . 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 yüzeysel 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.

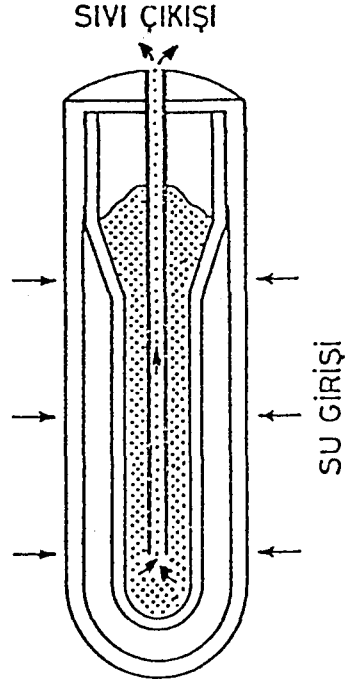
OROS prensibi suda çözünen maddelere uygulanabilir. Etken madde suda çözünmüyorsa, PUSH - PULL OROS prensibi uygulanabilir (Şekil 2-8). Burada tablet esnek bir zarla iki kısma ayrılmıştır. Birinci kısım etken maddeyi içerir. İkinci kısım sodyum klorür gibi bir osmotik maddeyi içerir. Su ile temasta, ikinci kısımda oluşan basınç ortadaki zarı iterek, birinci kısımdaki etken maddenin dışarı çıkmasını sağlar (75).



Şekil 2-8. 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- 9'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 (50).

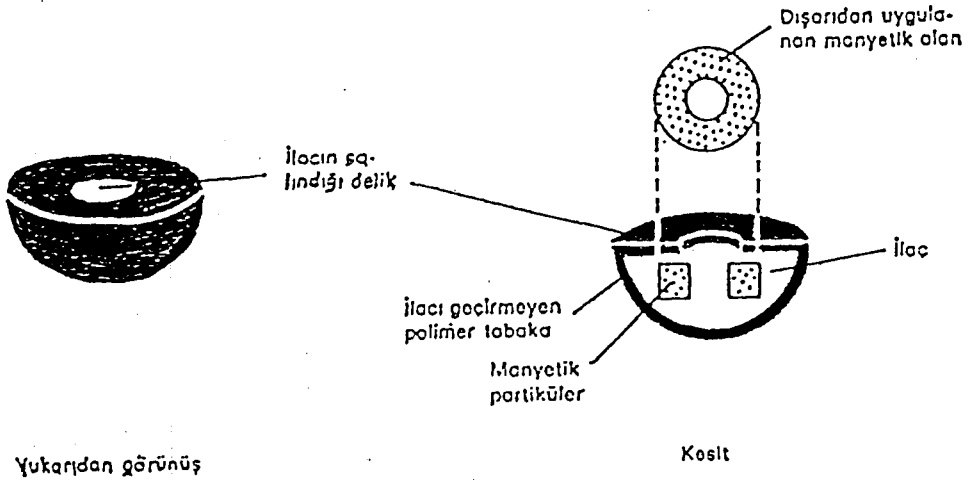


Şekil 2-9. Mini osmotik pompa

## 2.2.6. Diğer sistemler

### 2.2.6.1. 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 2-10'de görülmektedir.



Şekil 2-10. Manyetik kontrollü sistemler

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 (32).

#### 2.2.6.2. 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 (50).

#### 2.2.6.3. Ortama duyarlı sistemler

Kontrollü serbestleşme teknolojisindeki son gelişmeler ilaçların polimer matrikslerden 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 (50).

#### 2.2.7. 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 (32).

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 (50,51):

- İlacın plazma düzeyi istenilen süre 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 kullanımını 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 (50).

### **2.2.8. 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 serbestleştirilen sistemlerin tasarımında çok sayıda sentetik, yarı sentetik ve doğal polimer kullanılır. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob özellik taşıyabilir ve vücutta aşınabilir veya aşınmayabilir (50).

Kontrollü salım yapan hidrofilik matriks tabletlerin formülasyonunda en geniş çapta kullanılan polimer, hidrofilik selüloz eter yapısındaki, HPMC'dir. 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 (60, 61, 124).

Hashim ve Li Wan Po; (57), HPMC matrikslerden potasyum klorür'ün salınımını incelemişlerdir.

Herman ve Remon modifiye edilmiş nişasta matrikslerden teofilinin kontrollü salınımını, ticari theodur formülasyonu ile karşılaştırmalı olarak yapmışlardır (60).

Yine Herman ve Remon (62), ısı ile modifiye edilmiş nişasta matrikslerinden in vitro ilaç salımını ve modifiye edilmiş nişasta çeşitlerinin fiziksel ve kimyasal durumlarını incelemişlerdir. Herman ve ark. (61), başka bir çalışmada ise, ısı ile modifiye edilmiş nişastaların karakterizasyonunu ve üretimini araştırmışlardır.

Carelli ve ark. (23), osmotik olarak meydana gelen polimer çatlaması vasıtasıyla, silikon elastomerden makromoleküllü ilacın kontrollü salımını incelemişler.

Tahara ve arkadaşları (129), tarafından yapılan bir çalışmada çekirdek tableti HPMC 2910 (4000 cps) polimer içine gömmüşler ve buradan ilacın serbestleşmesini incelemişler. Serbestleşmenin Hixson-Crowell küp kök kinetiğine uyduğunu bulmuşlar.

Bettini ve arkadaşları (14), hidrojel matrikslerde ilaç serbestleşmesi ve şişmeye polimerin viskozitesinin ve matriksin porozitesinin etkisini çalışmışlar. Matriks porozitesinin ilacın serbestleşmesine etki etmediğini, fakat polimer viskozitesinin ilaç salımını yavaşlatıldığını görmüşler.

Latha ve Jayakrishnan (82), teofilin'in sürekli etkili matriks tabletini kalsiyum kazeinat'la hazırlamışlar. Daha sonra in vitro ilaç serbestleşmesini incelemişler.

Ishino ve Sunada (65), mum matriks sistemlerden kontrollü olarak ilaç serbestleştirilmesini çalışmışlar. Çekirdek tableti mumla kaplamışlar ve dissolüsyon deneyleri yapmışlar.

Uzun etkili preparatlarda en yaygın kullanılan polimerleri sınıflandıracak olursak (50,71):

- a) Vücutta aşınmayan hidrofil polimerler
  - Poli 2-Hidroksietilmetakrilat (HEMA)
  - Metoksietilmetakrilat (MEMA)
  - Metoksietoksietilmetakrilat (MEEMA)
  - Metakrilikasit (MAA)
  - Metilmetakrilat (MMA)
  - Polivinil alkol (PVA)
  - Poli (N-vinil-2-pirolidon) (PNVP)
  - Hidroksietil selüloz (HEC)
  - Karboksimetil selüloz (CMC)
  - Hidroksipropilmetil selüloz (Methosel) (HPMC)
  - Hidroksipropil selüloz (Klusal) (HPC)
  - Karboksipolimetilen (Karbopol)
- b) Vücutta aşınmayan hidrofob polimerler
  - Silikonlar
  - Etilen vinil asetat kopolimerleri
- c) Vücutta aşınan polimerler
  - Poliamidler
  - Polilaktik asit
  - Poliglikolik asit
  - Polilaktikglikolik asit
  - Poliesterler

### 2.2.8.1. Polimerlerde aranılan özellikler

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

Toksite sorunu genellikle polimerin üretimi ve işlenmesi sırasında kullanılan (katalizörler, emülsifiyan maddeler, stabilizatörler, vb.) veya yapıya katılan (plastifiyanlar 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 yapılması için gerekli katkı maddeleri nedeniyle kirlilik daha fazla olacaktır. Plazma polimerizasyonu 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 gerilimlerine 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 toksite testi, fiziksel özelliklerin testi gibi (50).

### 2.2.8.2. Çalışmamızda kullanılan polimer maddeler

**Karbopol** (Karboksipolimetilen, Karbomer): Beyaz, tüy gibi yumuşak, asidik, çok hafif bir karakteristik kokuya sahip nem çekici bir tozdur. Alkali hidrokoksit ve aminlerle nötrale edilir. Su, alkol ve gliserolde çözünür (93).

Karbopol farmasötik teknolojide emülsiyon, süspansiyon ve jel yapıcı ajan olarak kullanılmaktadır. Ayrıca sürekli etkili preparatlarda bağlayıcı olarak kullanılmaktadır.

Zincir uzunluklarına, molekül ağırlıklarına ve sulu dispersiyonlarının viskozitelerine göre değişik karbopol türleri vardır (52).

a) Karbopol 834 (Karboksipolimetilen, Karbomer 834)

Pentaeritritol'un allil esterleri ile çapraz bağlı yüksek molekül ağırlıklı akrilik asit polimeridir .

b) Karbopol 934 (Karboksipolimetilen, Karbomer 934)

Sukroz'un allil esterleriyle çapraz bağlı, yüksek molekül ağırlıklı akrilik asit



polimeridir. %0.5'lik sulu çözeltisinin viskozitesi 30500 -39400 cp arasındadır (103).

Malley ve ark. (92), karbopol 934 kullanarak farklı konsantrasyonlarda sodyum salisilat içeren tabletler hazırlamışlar. Çalışmada bağlayıcı olarak karbopol ihtiva eden tabletler sert, lezzetli, dayanıklı ve sebatlı bulunmuşlar. Ayrıca karbopol artıkları vücut tarafından absorbe edilmemiş ve değişikliğe uğramamıştır.

c) Karbopol 940 (Karboksipolimetilen, Karbomer 940)

Pentaeritritol'un allil esterleriyle çapraz bağlanmış yüksek molekül ağırlıklı akrilik asit polimeridir. %0.5'lik sulu dispersiyonunun viskozitesi 40000 - 60000 cp arasındadır.

d) Karbopol 1342 (Karboksipolimetilen, Karbomer 1342)

Pentaeritritol'un allil esterleriyle çapraz bağlanmış yüksek molekül ağırlıklı akrilik asit ko-polimeri ve uzun zincirli alkil metakrilattır. %1.0'lik sulu dispersiyonunun viskozitesi 9500 -26500 cp'dır (103).

### 2.2.9. 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 denklemi aşağıda verilmiştir (46).

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

Burada; dC/dt : Dissolüsyon hızı

k : Çözünürlük hız sabitesi

S : Çözünen katının yüzey alanı

C<sub>s</sub> : İlacın çözünürlüğünü gösteren değer

C : t zamanında çözücüdeki maddenin konsantrasyonu

#### 2.2.9.1. İn vitro kontrol

İn vitro çözünme hızı deneylerinde döner sepet ile palet (16,140) yöntemlerinin yanı sıra döner şişe (53) ve sürekli akış hücresi (53) yöntemleri de kullanılmaktadır.

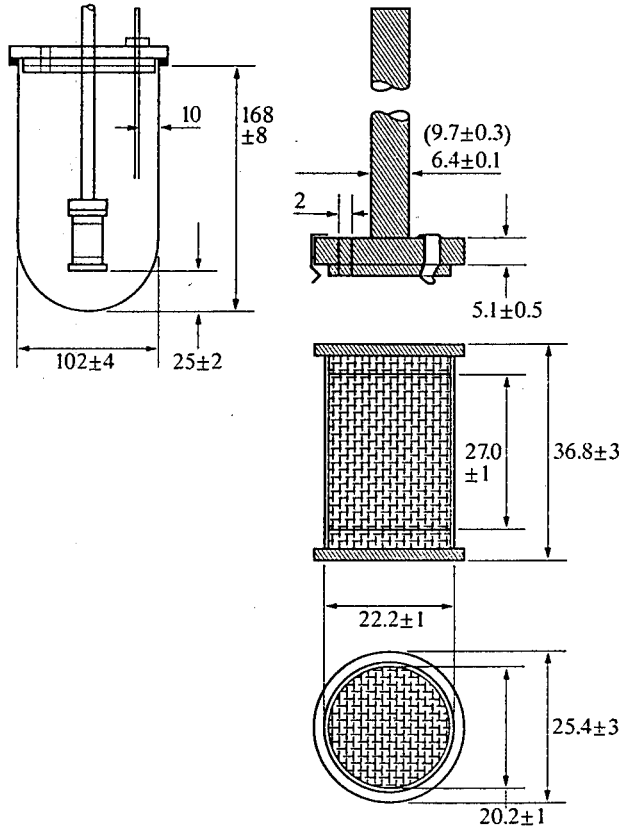
a) Döner sepet yöntemi

1970 de kabul edilen döner sepet yöntemi, dissolüsyon testinin ilk geçerli metoduydu. Bu metod 1990'da Apparatus I olarak isimlendirildi (53).

Sistem Şekil 2-11'de görüldüğü gibi, cam yada inert , transparan materyal veya borosilikat camından yapılmış silindirik bir kap, motor, metalik şaft ve silindirik

sepetten ibaret bir aperedir. Kap bir su banyosu içinde içerdği vasatı test esnasında  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de tutmaya ve yavaş bir şekilde çalkalanmasına elverişli olarak hazırlanmıştır. 160-175 mm yüksekliğinde, 98-106 mm çapında ve 1000 ml hacmindedir. Kabın üst kenarlarından tutturulmuş ve üzerinde merkezden girişe elverişli bir kapak bulunur.

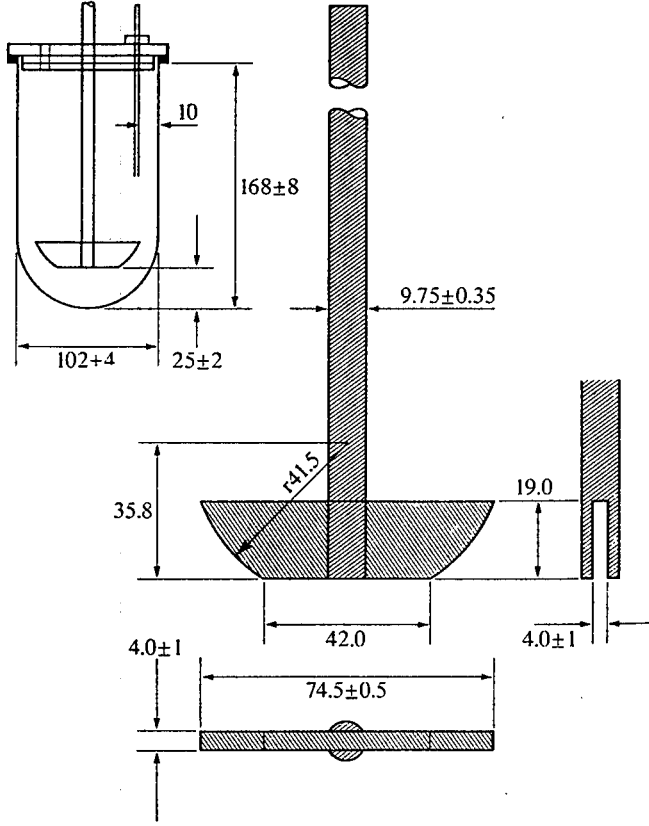
Şaft ve sepet paslanmaz çelikten yapılmıştır. Sepetin üst kısmı şaftın bağlandığı bir yuvaya sahiptir. Sepetin örgü açıklığı 40 mesh olacak şekilde paslanmaz çelik telden yapılmıştır. Her testin başlangıcında dozaj biriminin konacağı sepet kuru olmalıdır. Test esnasında sepetle kabın arasındaki uzaklık alttan  $2.5 \pm 0.2$  cm olmalıdır (16,140).



Şekil 2-11. Döner sepet (Apparatus I)

#### b) Palet yöntemi

Döner sepetten tek farkı sepet yerine karıştırıcı olarak palet (pervane) kullanılmasıdır. USP'de Apparatus II olarak geçmektedir (Şekil 2-12). Yine shaft ve palet paslanmaz çelikten yapılmıştır. Paletin alt kenarı ile kabın ortası arasında  $2.5 \pm 0.2$  cm uzaklık bulunmaktadır. Tablet veya kapsül, yüzmemesi için küçük bir tel spiral ile birlikte kabın dibine konur (16,141).



Şekil 2-12. Palet yöntemi (Apparatus II)

### c) Döner şişe yöntemi

Döner şişe yöntemi USP'de Apparatus III 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 hazırlanır. Su banyosunun ısısı  $37^{\circ}\text{C}$  olmalıdır ve balon sabit devirde dönüş yapabilmelidir (53).

### 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 IV 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 I ve II’de ortama yapılan tampon ilavelerinde ortaya çıkan sıcaklık değişimleri bu yöntemde görülmeksizin istenilen pH değişiklikleri yapılabilir (53).

#### Dissolüsyon koşulları ve örnek alma zamanlarının belirlenmesi:

Dozaj şeklinin fizyolojik pH koşulları içinde salım özellikleri belirlenmelidir. Bunun yanında farklı devirlerde denenmelidir. Çalışılan maddenin monografında belirtilmemişse standart devir hızı, palet yöntemi için 50, sepet yöntemi için 100 devir/dakika’dır. Ayrıca sürekli etkili tabletin dezintegrasiyona (dağılıma) 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, sürekli akış (flow-through) hücresi yöntemi iyi sonuç verir. Deney süresince en az üç örnek alınmalıdır (22).

#### **2.2.9.2. 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.

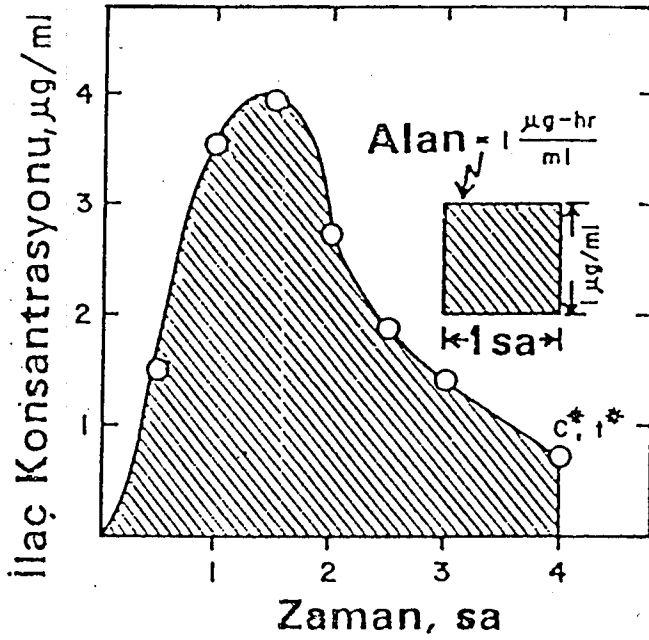
Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemlerin gelişiminde, iyi bir in vitro-in vivo korelasyon çok önemlidir. Korelasyonun sağlandığı in vitro çözünme deneyi bulguları kullanılarak seriler arası varyasyon, ürün raf ömrü, minör formülasyon ve proses değişimleri saptanabilir (22,148).

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 2-13’ da görüldüğü gibi kan konsantrasyonu zaman eğrisi elde edilir.

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



Şekil 2-13. Kan konsantrasyonu zaman eğrisi

Eğrinin altında kalan total alan kısaca "AUC" ile ifade edilir . AUC daima şu formülle hesaplanır (46):

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

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 (46).

## 2.3. MİKROENKAPSÜLASYON

### 2.3.1. Tanımı ve tarihçesi

Partikül iriliği 0.5 µm - 400 µm (ortalama 200 µm), çapları birkaç mikrondan 5000 mikrona kadar değişen solüsyon, süspansiyon veya emülsiyon şeklindeki sıvı veya katı haldeki parçacıkların üzerlerinin bir kaplama maddesi ile kaplanması ile hazırlanan küre şeklindeki ilaç şekilleridir (44,90).

Mikrokapsüllerde, etken madde yalnız başına veya bulunduğu ortamla (çözelti, emülsiyon, süspansiyon, v .b. ) birlikte katı bir duvar içine alınmıştır. Bu yaklaşım tipik bir membran ilaç dağıtım sistemi olarak değerlendirilebilir. Kapsül membran serbestleşme hızını kontrol eder (50).

Toz tanecikler veya sıvı zerreciklerin üstleri uygun maddelerle ve farklı kalınlıklarda kaplanmıştır (66).

XIX. yüzyılda, bazı maddelerin ve farmasötik preparatların kaplama gereksiniminden dolayı, çeşitli araştırmalar yapılmış ve tabletler draje haline getirilmeye başlanmıştır. Tarihi olarak mikrokapsüllerin doğuşu yaşayan mikrokapsüllere örnek olan tek hücreli bitki veya hayvanların bulunmasıyla olmuştur (90).

Mikroenkapsülasyon yeni bir metod değildir. National Cash Register şirketi, “karbonsuz karbon kağıdı” geliştirirken mikroenkapsülasyonun ilk pratik uygulamasını yapmıştır. Aynı şirketin otuzlu yılların sonunda gayelerinden birisinde iş (sanayi) makinaları için karbon kağıdı ve şeritlerinin bulunması olmuştur. Ellili yılların sonunda da yağların koaservasyonla kaplanabileceğinin bulunması NCR (karbon gerektirmeyen) kağıdı daha mükemmel bir hale getirmiştir (31).

Mikroenkapsülasyonun pratik olarak ilk kullanımını Amerika Birleşik devletlerinde olmuştur (89).

### 2.3.2. Kullanım amaçları

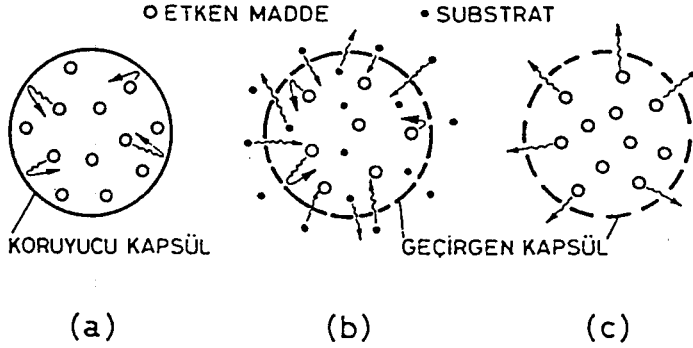
Mikroenkapsülasyon son yıllarda gerek ilaç ve kozmetik sanayinde, gerek gıda ve boya sanayi gibi değişik alanlarda kullanılmaktadır. Kozmetik sanayiinde ; şampuanlar, kremler, sabunlar, deodoranlar, rujlar, depilatuarlar, saç boyaları ve makyaj temizleyicileri gibi geniş bir kullanım alanına sahiptir (31).

Mikrokapsüller ilaç endüstrisinde, tozlar, sert jelatin kapsüller, sıvı oral süspansiyonlar, tabletler, çiğneme tabletleri, merhemler, kremler, losyonlar, flasterler gibi çeşitli dozaj şekillerinde kullanılırlar (8).

#### 2.3.2.1. Mikrokapsüllerin eczacılık teknolojisinde kullanım amaçları

- i. Kontrollü ve geciktirilmiş serbestleşme sağlamak,
- ii. İlacın kötü tat ve kokusunu maskelemek,
- iii. İlacı çevre koşullarından korumak, ilacın stabilitesini arttırmak ve dolayısıyla depolanma ömrünü uzatmak,
- iv. Toksikiteyi azaltmak veya önlemek,

- v. Sıvıları katı partiküller haline dönüştürmek, bunların ve katıların akışkanlığını kontrol etmek,
- vi. Buharlaşma kaybını azaltmak,
- vii. İlaçlar arasındaki geçimsizliği önlemek.



Şekil 2-14. Mikrokapsüllerin kullanım şekilleri (50)

a) koruyucu, b) immobilizasyon, c) kontrollü serbestleşme

### 2.3.2.1.1. Kontrollü ve geciktirilmiş serbestleşme sağlamak

İlaçların vücutta (kan ve dokularda) kalma süreleri, biyolojik yarı ömürlerine bağlıdır. Yarı ömrü kısa olan ve çabuk absorbe edilen ilaçlarda, etken maddenin açığa çıkması, dolayısıyla absorpsiyonu kontrol edilerek, ilaçların kan seviyeleri kontrol altına alınabilir. Mikroenkapsülasyon, özellikle kronik olarak kullanılan, biyolojik yarı ömrü kısa olan ve günde bir kaç sefer alınması gereken ilaçlar için uygundur (8).

İlaçların mikroenkapsülasyon tekniği ile kontrollü salındığını, gösteren bir çok araştırma yapılmıştır.

El-Shattawy ve arkadaşları (35), PEG 6000 kullanarak kontrollü salım yapan furosemid mikrokapsülleri, koaservasyon (faz ayrışması) tekniğiyle hazırlamışlardır.

Yine faz ayrışması tekniği ve kaplama materyali olarak etil selüloz kullanılarak metronidazol mikrokapsülleri Chemtob ve arkadaşları (27) tarafından hazırlanmıştır. 3 saatten sonra % 70 - 80 metronidazol serbestleştirilen uzatılmış etkili dozaj formları elde edilmiştir.

Etil selüloz ile hazırlanmış mikrokapsüllerde etil selüloz film kalınlığının ilacın serbestleşmesini kontrol ettiği Nixon ve arkadaşları (108) tarafından yapılan bir çalışmada bulunmuştur.

Polioksietilen içeren Eudragit RS, PM ve etil selüloz membranlarından ilacın (kloramfenikol veya karbutamid) kontrollü olarak salındığı Lippold ve arkadaşları (88) tarafından yapılan bir çalışmada belirtilmiştir.

John ve arkadaşları (69) tarafından bitolterol'un farklı duvar kalınlıklarında mikrokapsülleri hazırlanmıştır. İlacın kontrollü olarak salındığı ve ilaç salımının birinci derece kinetiğe uyduğu saptanmıştır.

### 2.3.2.1.2. İlacın kötü tat ve kokusunu maskelemek

Tadı ve kokusu hoş olmayan etken maddelerin mikrokapsülleri hazırlanarak bu olumsuzlukları gizlenebilir. Mikrokapsüllenen bu etken maddeler değişik dozaj şekilleri halinde formüle edilerek rahatlıkla kullanılırlar (8).

### 2.3.2.1.3. İlacın stabilitesini arttırmak

Çevre koşullarından (ısı, ışık, nem, gibi.....) etkilenecek bozulan maddelerin mikrokapsüllemesi ile bozunma hızları yavaşlatılabilir. Oksijene ve neme duyarlı olan vitamin A palmitat'ın koaservasyon tekniği ile mikrokapsülü hazırlanmıştır. Vitamin A palmitat ve mikrokapsülleri 45°C'de % 76 rölatif nemde belli bir süre bekletilerek stabilitesi incelenmiştir. Mikrokapsüllemiş vitamin A palmitat'ın daha stabil olduğu bulunmuştur (8). Sonuçlar Çizelge 2-7'de verilmiştir.

Çizelge 2-7. Vitamin A palmitat'ın stabilitesi

Zaman (Gün)	% (45 °C'de, %76 rölatif nem'de vitamin A palmitat)	
	Ham yağda	Mikrokapsülde
5	86.1	98.3
15	84.2	97.8
42	76.2	94.2
56	69.9	94.1

### 2.3.2.1.4. Toksikiteyi azaltmak veya önlemek

Ziraatte kullanılan insektisitler, insan ve diğer canlılar üzerinde toksik etki gösteren diğer ajanlar mikrokapsüle edilerek çevreye olan zararları minimuma indirilebilir (50).

### 2.3.2.1.5. Katıların ve katı partiküller haline getirilmiş sıvıların akışkanlığını kontrol etmek

Tozların mikrokapsüllemesi ile akıcılığı artar. Akıcılığı düzeltilen tozlar doğrudan tablet olarak basılabilir. Sert jelatin kapsüllere kolaylıkla doldurulabilir (5).

Akıcılığı iyileştirilen toz karışımını süspansiyon edilebilme özelliği de artar. P-amino fenol ve vitamin A palmitat'ın mikrokapsüllemesi ile akıcılığı artmıştır (8).

### 2.3.2.1.6. Buharlaşma kaybını azaltmak

İlaç, gıda veya kozmetik endüstrisinde kullanılan uçucu bileşenlerin buharlaşma kayıplarını azaltmak amacıyla böyle sıvılar mikrokapsüllemeye (50).

### 2.3.2.1.7. İlaçlar arasındaki geçimsizliği önlemek

Bir farmasötik dozaj formunda birden fazla etken madde bir arada olabilir. Bazı ilaçlar bir araya geldiklerinde birbirlerinin etkisini azaltarak, artırarak veya toksik etki



kazandırarak geçimsizlik gösterebilirler. Birbirleri arasında fiziksel veya kimyasal geçimsizlik olan bu ilaçlardan biri veya hepsi mikrokapsül lenerek birbirlerine direk teması ve dolayısıyla geçimsizlik önlenir. Klorfeniramin, aspirin'in hidrolizini hızlandırır. Fakat her ikisi de mikrokapsül lenerek bir araya getirilmesiyle hazırlanan formülasyonun daha dayanıklı olduğu salisilik asit oluşumunun çok daha düşük olmasıyla görülmüştür (8).

### 2.3.3. Mikrokapsül hazırlama yöntemleri

Mikrokapsüllerin elde edilmesinde kullanılan çok çeşitli yöntemler vardır. Çekirdek (etken) maddenin çözünürlüğü, çözücüler ve kaplama maddesi ile etkileşmesi işlemin ekonomikliğı ve verim göz önüne alınarak mikrokapsülleme yöntemi seçilir (50,102).

Mikrokapsül hazırlama metodlarını şöyle sınıflandırabiliriz (90).

#### I. Fiziksel metotlar

##### 1. Faz ayrışması - Koaservasyon

###### A. Sulu faz ayrışması

###### i. Basit koaservasyon

###### ii. Kompleks koaservasyon

###### B. Susuz faz ayrışması

###### i. Basit koaservasyon

###### ii. Kompleks koaservasyon

##### 2. Jelleştirme ve katılaştırma

#### II. Kimyasal metodlar

##### 1. Polikondenzasyon

##### 2. Polimerizasyon

##### 3. Basit moleküler etkileşme

#### III. Mekanik metodlar

##### 1. Akışkanlaştırılmış yatak yöntemi

##### 2. Püskürterek kurutma

##### 3. Kazan yöntemi

##### 4. Elektrostatik metod

##### 5. Santrifüjleme yöntemi (çok delikli)

##### 6. Püskürterek dondurma

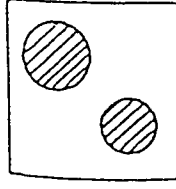
##### 7. Buhar yoğunlaşması (Vacuum metalization)

### 2.3.3.1. Faz ayrışması (koaservasyon) yöntemi

Koaservasyon terimi kolloidal kimyaya ilk kez Bungenberg de Jong ve Kruyt (89), tarafından solusyondan sıvıların ayrışmasını tanımlamak için sokulmuştur. Kolay ve iyi sonuç veren yöntemdir.

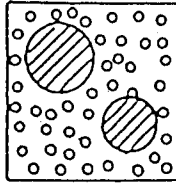
Koaservasyon, kelime anlamı olarak kendiliğinden bağlanmak, aglomere olmak demektir. Bu metod ile mikrokapsül elde edilmesi aşağıdaki şekilde olur ;

a) Çekirdek maddenin (mikrokapsüllenecek sıvı veya katı), kaplama maddesi çözeltisi içinde dağıtılması,



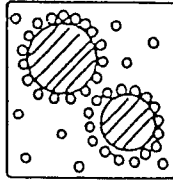
a

b) Faz ayrışması yöntemlerinden biri uygulanarak çözelti halindeki polimer maddesinin küçük damlacıklar halinde ayrılması,



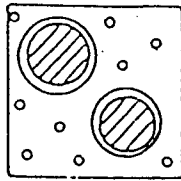
b

c) Kaplayıcı madde (polimer) damlacıklarının çekirdek madde yüzeyinde toplanması,



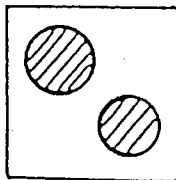
c

d) Polimer damlacıklarının birleşerek kaplamayı oluşturması,



d

e) Çekirdek etrafında polimer damlacıklarının sertleştirilmesi sonucu film teşkil ederek mikrokapsüllerin oluşturulması.



e

### Koaservasyon yönteminde faz ayrışmasında etkili olan faktörler şunlardır :

1. Ortamın sıcaklığını değiştirerek koaservasyon - faz ayrışmasını sağlamak,
2. Geçimsiz iki polimerin aynı çözücüde çözündürülmesi ve bunların geçimsizliğinden faydalanarak faz ayrışmasını sağlamak,
3. Polimer çözeltisine polimerin çözünmediği ikinci bir sıvı ilave edilmesi ile faz ayrışmasını sağlamak ve mikrokapsül hazırlamak (8),
4. Polimer çözeltisi içinde çekirdek madde süspande edildikten sonra ortama inorganik bir tuzun çözeltisi ilave edilince faz ayrışması olacaktır,
5. Polimer - polimer etkileşmesi ile faz ayrışması, zıt elektrik yükü taşıyan iki polimer (poli - elektrolit) çözeltisi biraraya gelince çözünürlüğü az bir kompleks oluşur ve yeni bir faz ayrılır. Bu faz çekirdek maddesini kaplayarak mikrokapsül haline getirir (31).

Koaservasyon işlemi iki şekilde yürütülür;

1. Basit koaservasyon
2. Kompleks koaservasyon

#### **2.3.3.1.1.Basit koaservasyon**

Sistemde bir tek çözünmüş kolloid vardır (89). Kaplanacak faz, örneğin suda çözünmeyen bir ilaç, kapsülü oluşturacak polimerin çözündüğü sulu ortamda dağıtılır. Faz ayrışması metodlarından biri uygulanarak faz ayrışması sağlanır. Oluşan mikrokapsüllerin hem mekanik sağlamlıklarını arttırmak hem de kapsül içindeki maddenin kapsüllerden dışarı doğru transferini kontrol etmek üzere kaplama kalınlığı değiştirilir (50).

Nixon ve arkadaşları (104), basit koaservasyon tekniği ile su - etanol - jelatin sisteminin izo elektrik noktasından yararlanarak faz ayrışmasını gerçekleştirmiştir.

Basit koaservasyon yöntemi uygulayarak sulfadiazin mikrokapsülleri Nixon ve Walker (106) tarafından hazırlanmıştır. Burada polimer olarak jelatin koaservasyon ajanı olarak sodyum sülfat kullanılmıştır. Formalin ile de mikrokapsül duvarları sertleştirilmiştir.

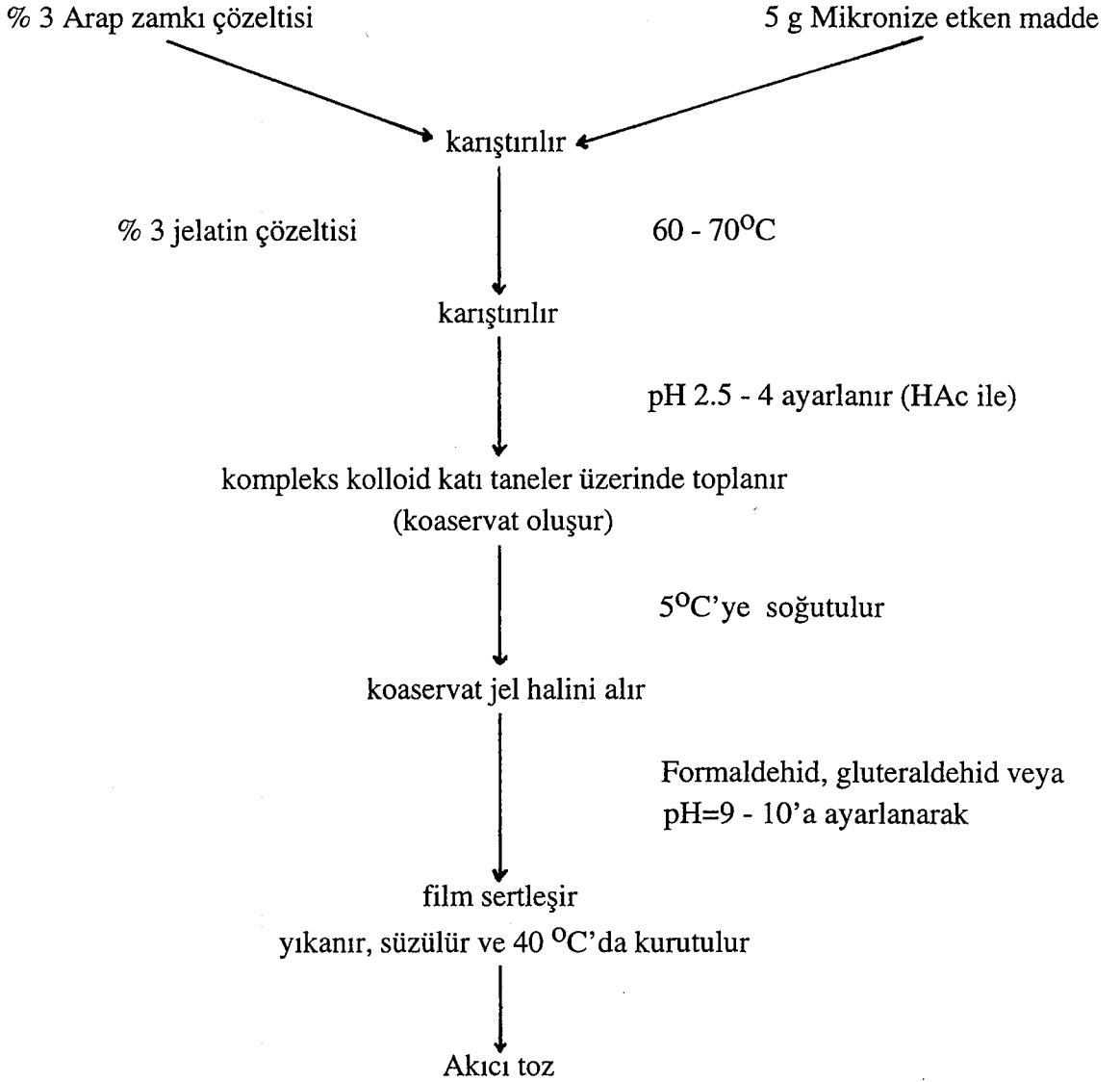
Merkle ve Speiser (94), polimer olarak selüloz asetat ftalat kullanarak koaservasyon tekniğiyle fenasetin mikrokapsüllerini hazırlamışlar.

Kaplama materyali olarak jelatin koaservasyon ajanı olarak absolü etanol ve % 20 a/a sodyum sülfat çözeltisi kullanılmasıyla sülfamerazin'in mikrokapsülleri koaservasyon tekniği ile hazırlanmıştır (105).

#### **2.3.3.1.2.Kompleks koaservasyon**

Kompleks koaservasyonda birden fazla kolloid vardır (89). Yani sistemde bir tek monomer ve birden fazla çekirdek maddesi veya birden fazla monomer ve bir tek çekirdek maddesi vardır ve faz ayrışması aksi yük taşıyan iki polimerin etkileşmesi sonucu olur. Basit koaservasyondan farkı, kapsül oluşturan polimerin bir yerine iki polielektrolitten oluşmasıdır. Burada jelleşme zıt yükü iki polielektrolitin polar çekim kuvvetlerin etkisi sonucu kümelenmesi ile oluşur. Bu yöntem tipik bir örnek jelatin - arap zıncı çözeltisidir. Jelatin amfoter bir polimerdir. pH 8'in altında artı (+), üstünde ise (-)

yüklüdür. Dolayısıyla pH ayarlanması ile bu iki polielektrolit zıt yüklenir ve koaserve edilebilir. Bunun için jelatin suda çözündürülür, kaplanacak madde bunda dağıtılır. pH ayarlanması yapılır, ortama ikinci bir polielektrolit (arap zambkı) ilave edilir. Zıt yüklü iki polimer birleşir ve dağıtılmış faz üzerinde jelleşir.



Nixon (107), kaplama materyali olarak akasya ve jelatin kullanarak kompleks koaservasyon tekniği ile klorotiazidin'in mikrokapsüllerini hazırlamış. Mikrokapsüllerden etken madde serbestleşmesini in vivo ve in vitro olarak incelemiştir.

Harris (56), potasyum klorür mikrokapsülleri jelatin ve arap zambkı kullanarak koaservasyon tekniği ile hazırlamış ve bunlardan etken madde serbestleşme karakterini incelemiştir.

Nolen ve Kool (110), koaservasyon, püskürterek kurutma, polimerizasyon ve fiziksel mikrokapsülasyon metodlarıyla mikrokapsüller hazırlamıştır.

Takenaka ve arkadaşları (133), jelatin ve akasya kullanarak koaservasyon metodu ile

sulfametoksazol mikrokapsüllerini hazırlamış ve bunların elektroforetik özelliklerini incelemişlerdir.

Palmieri (115), kaplama materyali olarak jelatin ve akasya, metod olarak da kompleks koaservasyon metodunu kullanarak undesenovanillilamid'in mikrokapsüllerini hazırlamıştır.

Weib ve arkadaşları (145), koaservasyon metodu ile Eudragit L100-50 kullanarak enterik kaplı ibuprofen mikrokapsülleri hazırlamışlardır.

Lin'ler (85), polimer olarak Na-CMC kullanarak koaservasyon tekniği ile teofilin mikrokapsülleri hazırlamışlar. Asit tipinin (asetik asit, askorbik asit veya sitrik asit) ve Na-CMC'nin konsantrasyonun mikrokapsül oluşumuna etkisini araştırmışlardır. Asetik asit konsantrasyonu %30'dan az olduğu zaman mikrokapsül oluşmadığını görmüşler.

Nokhodchi ve Farid (109), selüloz asetat ftalat kullanarak non-solvent ilavesi metoduyla asetil salisilik asit mikrokapsülleri hazırlamıştır.

Takahata ve Kobayashi (130), plastifiyan olarak trietilsitrat içeren Eudragit-S'nin sulu çözeltisi ile aspirin mikrokapsüllerini hazırlamışlar ve plastifiyanın metod üzerine etkisini araştırmışlardır.

Meshali ve arkadaşları (95), non-solvent ilavesiyle faz ayrışması metodundan yararlanarak sodyum fenobarbiton'un mikrokapsüllerini hazırlamışlar. Polimer olarak Eudragit - RS'nin kloroformdaki çözeltisini kullanmışlar. Non-solvent olarak sikloheksan ilave etmişler. 1 : 1 ve 1 : 2 çekirdek : çeper oranlarında kaplama yapmışlar ve verim hesaplamışlardır.

Bodmeier ve Wang (17) değişik çözünürlüklere sahip ilaçların (ibuprofen, teofilin, guaifenesin ve psödoefedrin HCl), kolloidal polimer dispersiyonları kullanarak bilinen mikroenkapsülasyon metodlarıyla sürekli etkili preparatlarını hazırlamışlar.

Baykara ve Karataş (12), koaservasyon tekniği ile asetaminofen mikrokapsülleri hazırlamışlardır. Kaplama polimeri olarak Eudragit RS ve Eudragit RL kullanmışlardır. Eudragit RS ile hazırlanan mikrokapsüllerden ilacın serbestleşmesi, Eudragit RL ile hazırlananlardan daha yavaş olduğunu bulmuşlardır. Fakat partikül büyüklüğünün serbestleşme hızına etki etmediğini görmüşler.

Yine koaservasyon tekniği ile naproksen mikrokapsülleri Sveinsson ve Kristmundsdottir (128), tarafından hazırlanmış ve in - vitro olarak incelenmiştir. Kaplama materyali olarak etil selüloz kullanmışlar.

Sanghvi ve Nairn (122), % 0.5-1.5 konsantrasyonlarda polimer (selüloz asetat trimellitit), %5-10 oranında çözücü kullanarak tartarazin'in mikrokapsüllerini koaservasyon tekniği ile hazırlamışlar. Sorbitan mono oleat'ın düşük konsantrasyondaki yağdaki çözeltisi kullanılarak hazırlanan mikrokapsüller daha tekdüze (uniform) partikül büyüklüğüne sahip ve daha düzgün kaplanmıştır.

Kristl ve arkadaşları (81), koaservasyon tekniği ile duvar oluşturucu polimer olarak etil selüloz kullanarak bakampisilin HCl'in mikrokapsüllerini hazırlamışlardır. Faz ayrıştırıcı (koaservasyon) ajan olarak değişik tiplerde poliisobütilen kullanmışlar. Mikrokapsülleri değişik fiziksel ve teknolojik testlere tabi tutmuşlar.

Takahata ve arkadaşları (131) tarafından yapılan diğer bir çalışmada enterik polimer (Eudragit - S) kullanılarak benzoik asit türevlerinin mikrokapsüllerini hazırlanmışlar.

Tirkkonen ve Paronen (136), koaservasyon tekniği ile etil selüloz kullanarak indometazin mikrokapsüllerini hazırlamışlar ve bu mikrokapsülleri tablet haline getirmişler ve uygulanan basıncın etkisini araştırmışlar.

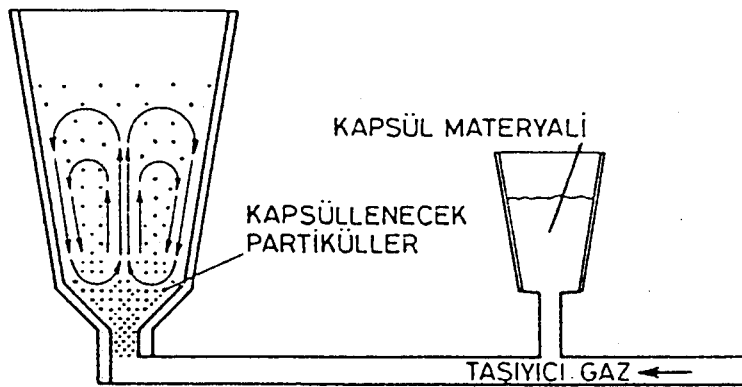
Gunder ve arkadaşları (49), polimer olarak HPMC ve EC, plastifiyan olarak da %20 dibütül sebasat kullanarak mikrokapsül hazırlamışlar ve bu mikrokapsüllerden ilacın serbestleşmesini incelemişler.

### 2.3.3.2. Mekanik yöntemler

Mekanik mikrokapsülleme yöntemleri endüstriyel boyutlarda üretim için en uygun yaklaşımların başında gelmektedir.

#### 2.3.3.2.1. Akışkanlaştırılmış yatak yöntemi

Şekil 2-15'de görüldüğü gibi kolonun dar olan alt bölümünden sıcak hava gönderilmekte ve kaplanacak partiküller akışkanlaştırılmaktadır. Wurster'in geliştirdiği bu yöntemde kaplama odacığının (kolon) altında bir elek vardır. Kolonun üst tarafına doğru hareket eden partiküller kolon çapının genişlemesi sonucu hava çizgisel akış hızının azalmasıyla taşınamaz olmakta ve kolonun dibine düşmektedir. Böylece, kolon içinde partiküllerin sürekli olarak asılı halde kalması sağlanmaktadır. Bu durumdaki asıltı üzerine kolonun altına takılan bir püskürtücüden kapsülleme maddesini taşıyan çözelti emülsiyonu veya süspansiyonu püskürtülmektedir. Partikülleri çeviren sıvı fazdan, sıcak havanın etkisiyle çözücü veya dağıtma ortamı uzaklaştırılmasıyla kapsül kurumakta ve kaplama gerçekleşmektedir. Yöntemin üstünlükleri, mükemmel kurutma koşulları her şekildeki katı partikülün kapsüllenebilmesi ve büyük kapasitelerle çalışabilmesidir. En önemli sakıncaları ise çok küçük partiküllerin ( $75 \mu\text{m}$ 'den daha küçük) akışkanlaştırılmasının zor olması ve partiküllerin kümelenmesidir (50,89).



Şekil 2-15. Akışkan yatakta mikrokapsülleme

#### 2.3.3.2.2. Püskürterek kurutma

Kaplanacak madde kaplama çözeltisi içinde dağıtılır. Bu çözelti içerisinde kaplama maddesi çözülmüş, çekirdek maddesi ise çözünmemiş haldedir. Karışım püskürtme ile devamlı hava akımı olan bir kazana gönderilir. Hava akımı genellikle sıcak olduğundan,

sıvı kaplama materyalinin çözücüsü uçar ve mikrokapsül hazırlanır.

Takenaka ve arkadaşları (132), sülfametoksazol'un enterik kaplı mikrokapsüllerini püskürterek kurutma tekniği ile hazırlamışlardır. İn - vitro olarak ilaç serbestleşmesini incelenmişler.

Lin ve Kao (84), püskürterek kurutma tekniği ile diklofenak sodyum'un enterik kaplı mikrokapsüllerini hazırlamışlardır. Kaplama materyali olarak Eudragit L 30 D'yi kullanmışlar. Daha sonra bu mikrokapsülleri tablet haline getirmişler.

Forni ve arkadaşları (42), püskürterek kurutma tekniğiyle etil selüloz kullanarak diltiazem HCl'in mikrokapsüllerini hazırlamışlar.

#### **2.3.3.2.3. Kazan yöntemi**

Akıcılığı iyi ve partikül iriliği 500  $\mu$ 'dan büyük olan katı maddeler bu yöntemle kaplanabilir. Dönmekte olan kazandaki katı çekirdek madde üzerine polimer çözeltisi püskürtülerek kaplama yapılır. Polimerin çözündüğü çözücü genellikle sıcak hava ile uzaklaştırılır. Bu yöntemle gübrelerin kontrollü serbestleştirilen şekilleri elde edilmiş ve ziraatte kullanılabilmeye hale gelmiştir (50).

Kassem ve arkadaşları (74), tiyamin hidroklorür'ün mikrokapsüllerini kazan yöntemi ile hazırlamışlar. Kaplama materyali olarak etil selüloz ve balmumu kullanmışlardır.

#### **2.3.3.2.4. Elektrostatik metod**

Kaplayıcı ve kaplanacak maddenin aerosol halde iken birbiri ile karşılaşmaları sonucu mikrokapsülleme gerçekleştirilir. Kaplanacak maddenin çözeltisi ve kaplama maddesinin çözeltisi ayrı ayrı kazanlardadır. Atomize edici kazanlardır. Bunlar aerosol halinde püskürtülerek üçüncü bir kazanda karıştırılır. Zıt yüklü olan çekirdek ve kaplama materyali yanyana gelince birbirini çekeğinden, kaplama maddesi çekirdek etrafında toplanarak kabuk yapar. Mikrokapsül duvarları soğutularak sertleştirilir (89).

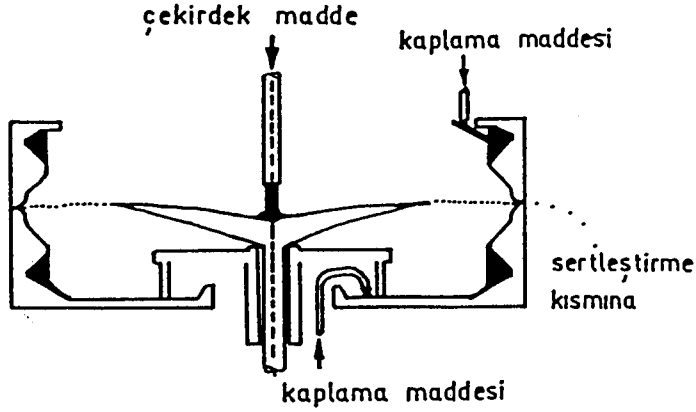
#### **2.3.3.2.5. Çok delikli santrifüj yöntemi**

Kullanılan alet kenarları delikli, dönen bir silindir içinde aksi yönde dönen tabladan oluşmuştur. Kaplanacak madde dikey bir borudan hızla dönmekte olan içteki tablaya gelir. Burada küçük parçalara ayrılır. Bu parçacıklar merkezkaç kuvveti ile hızla çevreye savruluraksi yönde hızla dönmekte olan silindirin küçük çıkış delikleri bulunan iç yüzüne giderler. Döner silindirin yan yüzeyi ince bir tabaka halinde kaplama maddesi ile sıvanmıştır. Buraya hızla gelen parçacıklar, delikler üzerindeki kaplama maddesine bulanarak merkezkaç kuvveti ile deliklerden dışarı çıkar. Tanecikleri ince bir tabaka halinde kaplayan polimer duvarı yumuşak olduğundan kimyasal reaksiyonla ısıtma ile çözücünün uçurulması ve soğutma ile sertleştirilir. Daha ziyade sıvıların kaplanması için kullanılan bir yöntemdir (102).

#### **2.3.3.2.6. Püskürterek dondurma**

Çekirdek maddenin (kaplanacak), kaplama materyali (polimer) çözeltisi içinde

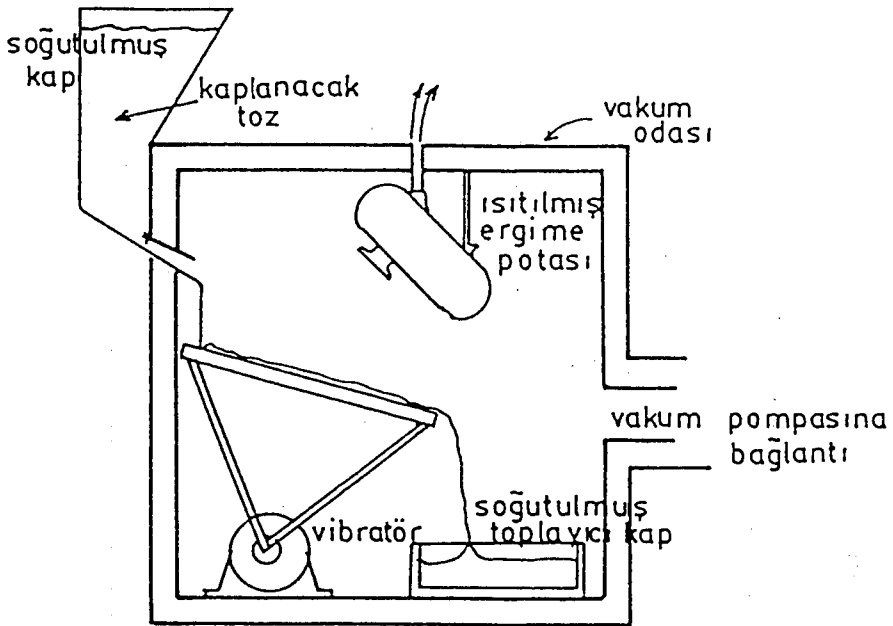
süspende edilmesi, kaplama materyalinin çözücüsünün donmasını sağlayarak yapılan katılaştırma (102).



Şekil 2-16. Çok delikli dönen silindir aleti

### 2.3.3.2.7. Buhar yoğunlaşması (Vacuum metalization)

Bu yöntemle asılı haldeki partiküllerin üzerinde, buhar fazındaki kaplama maddesinin yoğunlaşmasıyla mikrokapsül oluşturulması esasına dayanır. "National Research" tarafından patent alınan "vakum metalizasyonu" bu yönetime tipik bir örnektir. Vakum metalizasyonu, katı çekirdeklerin alüminyum, çinko, bakır, nikel ve diğer metallerle kaplanması için kullanılan bir methodur. Bu yöntemde kullanılan apaney Şekil 2-17'de gösterilmiştir. Havası alınmış bir bölmede kaplama materyalinin buharlaştırılması ve kaplanacak olan materyal üzerinde yeniden yoğunlaştırılması prensibine dayanır. Bu metod yüksek sıcaklık ve vakum nedeniyle farmasötik uygulamalar için uygun olmadığından polimerlerden daha çok plastik maddelerle kaplamada kullanılmaktadır (89).



Şekil 2-17. Vakum metalizasyon apaneyi



### 2.3.4. Mikrokapsül hazırlamak için kullanılan kaplama maddeleri

Mikrokapsüllerin çok çeşitli alanlarda kullanılmalarının nedeni, kullanılan maddelerin özelliklerini daha elverişli hale getirmeleridir. Kullanılan kaplama maddesine göre özellikler değiştirilebilir. Kaplama maddesini seçerken; maddenin ne amaçla kaplanacağı, kaplanacak olan maddenin özellikleri ve hangi yöntemle mikrokapsülleneceği gözönünde bulundurulmalıdır. Eğer çekirdek madde neme karşı daha dayanıklı hale getirilmek isteniyorsa, hidrofobik özellikte bir kaplama maddesi seçilmelidir (102).

Kaplama maddesi herşeyden önce çekirdeğe yapışabilmeli, çekirdek maddesi ile geçimli olmalıdır. İnce fakat, esnek, geçirgen ve dayanıklı bir kaplama yapabilmeli ve toksik olmamalıdır. İlaç endüstrisinde kullanılan bazı kaplama maddeleri şunlardır ;

#### a) Suda çözünen kaplama maddeleri

- Arap zımkı
- Hidroksietil selüloz (HEC)
- Jelatin
- Karboksümetil selüloz (CMC)
- Metil selüloz (MC)
- Nişasta
- Poliakrilik asit (PAA)
- Polivinil alkol (PVA)
- Polivinil pirolidon (PVP)

#### b) Suda çözünmeyen kaplama maddeleri

- Etil selüloz (EC)
- Poliamid
- Polietilen
- Polietilen vinil asetat
- Polimetakrilat
- Polipropilen
- Selüloz asetat
- Selüloz nitrat
- Silikonlar

#### C) Mumlar-lipidler

- Balmumu
- Gliseril laurat
- Gliseril miristat
- Gliseril palmitat
- Gliseril stearat
- Karnauba mumu
- Laurik asit
- Miristil alkol
- Palmitik asit

Parafin  
Setil alkol  
Spermaseti  
Stearik asit  
Stearyl alkol

d) Barsakta çözünen kaplama maddeleri

Selüloz asetat butirat  
Selüloz asetat ftalat  
Selüloz asetat süksinat  
Sitran malein anhidrid kopolimeri  
Şellak

Bu kaplama maddeleri, katı ve sıvı maddeler ile çözelti, süspansiyon veya emülsiyon şekline getirilmiş maddelerinde kaplanmasına imkan verir. Çeper maddenin kalınlığı çekirdek-çeper oranına ve çekirdek maddenin partikül iriliğine bağlıdır .

## 2.4. FİLM KAPLAMA

Tablet kaplama ilaç endüstrisinde kullanılan en eski tekniklerden biridir. 1838 yılında pilüllerin kaplanmasına ait çalışmalara rastlanabilir. Tablet kaplama maddeleri ve teknikleri hakkında çok sayıda yayın olmasına rağmen, tablet kaplama hala bir ilimden çok bir sanat olarak kabul edilmektedir. Kaplama çeşitleri şeker kaplama, film kaplama (midede ve barsakta dağılan), basınçla yapılan kaplama ve başka yeni şekiller olarak gruplandırabiliriz. Bu kaplamaların yapılmasında ise şu teknikler kullanılır ; kazanda kaplama, havada süspende ederek kaplama, daldırarak kaplama ve basınçla kaplama. Film kaplama, şeker kaplamaya oranla daha yeni bir gelişmedir. En önemli fark kullanılan kaplama maddeleri ile kaplamanın kalınlığı bakımındandır. Film, bitmiş tablet ağırlığının % 2 - 5 kadar olur. Film kaplama sadece tabletlere değil, pilüllere, kapsüllere, granüllere ve tozlara uygulanır. Film kaplama enterik ve non enterik yani barsakta ve midede dağılan diye ikiye ayrılabilir. Şeker kaplamada çekirdeğin sudan korunması içinde kullanılır. Film kaplamada da tecrübe önemlidir, ufak ayrıntılar, değişiklikler kaplamanın düzgün veya bozuk olmasını etkiler.

### 2.4.1. Film kaplamanın avantajları

- i. Kaplama süresi ve materyeli azdır, yani maliyeti düşüktür,
- ii. Tablet ağırlığında önemli bir değişiklik olmaz (%1 kadar). Ayrıca büyük çaplı tabletlere de film kaplamak mümkündür,
- iii. Sudan koruyacak bir alt kaplama gerektirmez,
- iv. Çatlamaya ve kopmaya dayanıklıdır,
- v. Tablet üzerindeki işaret ve yazılar örtülmez,
- vi. Işık, hava ve neme karşı ilacı korur,
- vii. Çekirdek tabletin dağılma zamanında gecikme olmadan kaplama yapılabilir,
- viii. Görünüşü daha güzeldir,
- ix. Susuz kaplama çözeltileri kullanma imkanı vardır,
- x. Teknik ve materyel standardize edilebilir.

### 2.4.2. Film kaplamanın amaçları

#### i. Midede dağılan film kaplama

- Nem çeken, tadı ve kokusu fena olan maddelerin drajelemeden önce laklanması,
- Geçimsiz maddelerin birbirinden ayrılması istenildiğinde,

#### ii. Barsakta dağılan kaplama

Bu kaplamanın gayeleri şu şekilde sıralanabilir ;

- Mide mukozasını tahriş eden maddeler (demir ve fosfor bileşikleri),
- Mide fermentleri ve asidi ile çöken veya etkisini kaybeden maddeler (enzimler, organ preparatları, bazı glikozidler ve alkali reaksiyonlu maddeler),
- Kusma ve bulantı yapan maddeler (stilboesterol),
- Barsakta etki gösteren ilaçlar (barsak antiseptikleri, laksatifler).

### 2.4.3. Film kaplamada kullanılan maddeler

#### 2.4.3.1. Film veya lak tabakası yapacak maddelerde şu vasıflar aranır ;

- i. Ucuz olmalı ve uçucu çözücülerde yeterince çözünmelidir,
- ii. Kuruduğu zaman yapışkan olmamalıdır,
- iii. İnce tabaka halinde iken (25 - 50 µm) istenilen vasıfları göstermelidir. Düzgün, güzel ve dayanıklı bir film oluşturmalıdır,
- iv. Uzun zaman vasıflarını koruyabilmelidir,
- v. Isı, ışık, nem, hava ve kaplanan ilaçlara dayanıklı olmalıdır,
- vi. Sindirim sisteminin bütün veya en azından gerekli pH'sında çözünmelidir,
- vii. Tadı, rengi ve kokusu olmamalı veya rahatsız edici olmamalıdır,
- viii. Boyalar ve diğer yardımcı maddeleri bünyesine olmalıdır,
- ix. Zehirli olmamalı, inert olmalı, özel komplike kaplama işlemleri gerektirmemelidir,
- x. Çatlamaya dayanıklı olmalı, gerikirse nem, ışık, koku veya ilaç süblimasyonuna karşı engel teşkil etmelidir.

Film yapıcı maddeler su ve organik çözücülerde eritilmiş olarak ve diğer yardımcı maddelerle beraber kullanılırlar.

#### 2.4.3.2. Mide vasatında dağılan film kaplama maddeleri

##### Doğal maddeler ;

Bunlar arasında zein, gliadin, arap zımkı, jelatin, şellak vardır. Ayrıca tolu balsamı ve kitre zımkı kullanılan çalışmalarda vardır.

##### Yarı sentetik maddeler ;

Bu grupta çeşitli selüloz türevleri vardır ; MC, CMC, EC, HEC, MHEC, HPC, HPHC ve selüloz alkilamin türevleri kullanılır. Ayrıca gene bu maddelerin başka maddelerle beraber aynı amaçla kullanıldığı da kayıtlıdır ; MC, propilen glikol, şellak, etil alkol ve su karışımı film kaplamada kullanılmıştır. Film kaplama uygulamalarında genellikle organik çözücüler kullanılır.

##### Sentetik maddeler

Bu grupta PVP ve diğer vinil kopolimerleri kullanılır.

- Polietilen glikol türevleri; tek başına veya başka maddelerle kullanılır, PEG/CAP; PEG 4000/Şellak; PEG/PVP/EC gibi.

-Polistirenler; mol tartısı 3000 olan PS kullanılmıştır. Ayrıca PEG 6000/Polimetilstiren karışımı kullanılmıştır.

##### Diğer maddeler :

Dioktil sodyumsülfosüksinat ve kopolimerize olabilen katerner amonyum bileşikleri ile de film kaplama çalışmaları vardır.

### 2.4.3.3. Barsak vasatında dağılan film kaplama maddeleri :

Barsakta dağılan kaplama için kullanılan ve film meydana getiren maddeler ve özellikleri aşağıdadır.

- Şellak tabakası : 30-50 mikron kadar kalınlıkta olmalıdır. Mide vasatına 6 saat dayanmalı ve barsakta (pH : 7.5) 15 dakika da dağılmalıdır.

- Selüloz Asetat Ftalat (CAP) filmi : Mideye dayanıklı ve barsakta dağılan kaplamalar hazırlamakta kullanılır. Kütleye yumuşatıcı olarak dietilftalat ilave edilir.

Selüloz asetat ftalat	4.0 k
Dietilftalat	1.0 k
Etil asetat	22.5 k
İsopropanol	22.5 k

35 - 40 mikron kalınlıkta bir film tabakası ile midede 6 saat dayanıklı bir kaplama sağlanır. Bu kaplama pH : 6.5'da 15 dakikada dağılır.

- Eudragit L ve S ile kaplama : Metilakrilik asit ve metakrilik asit esterlerinin karışımı olup isopropil alkol ve asetonla eritilmiş olarak piyasaya çıkartılmıştır. Ayrıca yumuşatıcı olarak dietilftalat içerir. Eudragit L mide asidine dayanıklı olup pH : 6.5'da açılır. Eudragit S mide vasatına dayanıklı olup pH : 7.5'da parçalanır. Her ikisinin uygun karışımları ile mideye 6 - 13 saat dayanıklı ve pH : 7.5'da 30 - 40 dakikada eriyen film tabakası yapılır.

Piyasada hazır halde satılan patentli film kaplama solusyonu, koloidal solusyon ve süspansiyon sistemleri de bulunmaktadır (Opadry v.b.gibi).

Kaplanacak tabletlerin şekli, büyüklüğü, yoğunluğu, dayanıklılığı, porozitesi ve sertliği film kaplama işlemine ve kaplanan film tabakasının özelliklerine etki eder.

Kaplanacak tabletlerin yüzeyleri düzgün tozsuz ve temiz olmalıdır. Onun için kaplama işlemine başlamadan önce kazanda döndürülen çekirdek tabletlerin tozu emiş ile alınır. Tabletlerin sertliği de yüksek olmalıdır. Yüzeyde kalan toz tabletlerin üzerine basınçlı hava püskürtülerek temizlenir. Tablet basımı esnasında makineden tablet yüzeyine yağ bulaşmamalıdır. Zira sulu laklamada yağlı kısımların lak alması çok zordur. Ayrıca barsakta dağılan tablet kaplamak için kazanda kaplama, basınçla kaplama veya hava akımı (Süspansiyon metodu) ile kaplama tekniği de uygulanır.

### 2.4.4. Film kaplama teknikleri

Başlıca üç teknik kullanılır,

- Kazanda kaplama,
- Havanda süspand ederek kaplama (Wurster),
- Daldırma ile kaplamadır.

#### 2.4.4.1. Kazanda kaplama tekniği (kazanda püskürterek kaplama) (Pan coating)

Tabletlerin şekerle kaplamasında kullanılan benzer bir teknik ile film kaplama da kazanda yapılabilir. Bu tekniğin esası dönen kazanlardaki çekirdek tabletler üzerine

kaplama çözeltilisinin azar azar ilavesi veya püskürtülmesidir. Dönen kaplama kazanları klasik olmakla beraber bugün çok kullanılır. Bakır ve paslanmaz çelikten yapılmıştır. Değişik tipleri vardır. Küresel olan paslanmaz çelik kazanlar tercih edilir. Bu teknikte çekirdek tabletin düzgünlüğü, kazanın dönme hızı ve eğimi kaplamaya etki eder. Yatay durumda veya 90° açıdaki kazanda karıştırma olmaz, silindir şeklindeki kazanda ise dönme esnasında tabletler gruplar halinde köşelerde ölü noktalarda toplanır. Bu mahzurlar kazanın elips şeklinde ve eğiminin 45° olması ile giderilmiştir. Püskürtme ve kurutma bölümleri kaplama sisteminin diğer kısımlarıdır. Püskürtme sistemi pnömatik veya hidrolik olabilir. Pnömatik sistemde kaplama çözeltilisi fısıkiyeli bir püskürtme başından 10-100 p.s.i.g. (pounds per square inch) tazyikle püskürtülür. Hidrolik atomizasyon tekniğinde ise sıvı, özel olarak yapılmış bir püskürtme başından çok yüksek basınç altında 250-3000 p.s.i.g. tazyikle püskürtülür. Hidrolik sistemin üstünlüğü, püskürtmenin kontrollü yapılması ve kaplama çözeltilisinin tablet üzerine homojen yayılmasını sağlamasıdır. Her iki püskürtme için değişik gereçler kullanılır. Bunlar arasında en çok kullanılanlar konik olanlardır, püskürtücü tabanca veya değişik atomizörlerden de yararlanır.

Bu tekniklerle kaplamada püskürtme sisteminin kazanda dönen tabletlere çok yakın veya uzak olması önem taşır. Kazan tekniğinde, dönen tabletler üzerine film kaplama çözeltilisi devamlı veya 5-10 dakikalık aralarla püskürtülür. Kurutma amacıyla hava, püskürtme anında veya püskürtme işleminden sonra verilebilir. Bu uygulamada kurutma için sıcak veya soğuk hava verilmesi, bazı kazanlarda iç cidardan veya arka kısma monte edilen bir sistem yardımıyla yapılır. Temperatur ve verilen hava devamlı kontrol edilir. Tazyikli havanın verilmesinde çözücünün erken uçması istenmez. Kaplamada temel prensip yüzeyin homojen bir film tabakasıyla kaplanmasıdır. Bu işlem sonunda kaplı tabletler 6-8 h oda temperaturünde ve 12-24 h 50°'de kurutulur.

Kaplama süresini kısaltmak için Lachman ve Cooper kazan tekniğinde değişme yaparak otomatik ve programlı bir sistem geliştirmişlerdir. Böylece işçiden gelecek hatalar giderilmiştir. Mody ve arkadaşları da kazanda kaplama tekniğinde bazı değişiklikler yapmışlardır. Burada (havayla çalışan) hidrolik pompa, elle kullanılan püskürtücü, ılık ve soğuk hava veren borulardan oluşmuş bir hidrolik kaplama sistemi geliştirilmiştir.

#### **2.4.4.2. Havada süspande ederek kaplama (Wurster) (Air suspension coating)**

Wurster tarafından geliştirilen bu teknikte alt kısmı dar üst kısmı geniş bir sütun içinde hava akımı yardımıyla hareket halindeki tabletler kaplanmıştır. Hava akımı, tabletleri sütun içinde hareket ettirecek güçtedir. Kullanılan aletin üst kısmının geniş olması ile hava akımının hızı yavaşlar ve böylece yukarı sıçrayan tabletler aşağı düşer. Sistemin üstüne veya yanına yerleştirilmiş püskürtücü başlıktan hareket halindeki tabletlere kaplama çözeltilisi sevk edilir. Bu esnada ıslanan tabletler sistemdeki basınçlı hava vasıtası ile kurur. Bu kaplama işlemi ile birlikte olur. Filmin kurumaması, püskürtme hızı ve verilen sıcak havanın temperaturünün ayarlanması ile sağlanır. Çok hızlı çalışmada çözücü süratle uçar ve kaplama çözeltilisi az tatbik edilmiş olur. Bu teknikte solvan kaybı sistemin

kapalı olması nedeni ile az ise de, tabletlerin aşınma ve kırılmaları bir mahzur olarak belirtilir. Bu uygulamalarda sulu çözeltiler ile çalışırken sütunun temperaturünün 49-50<sup>o</sup>, kaplama çözeltilisinin ise 85-90<sup>o</sup>'ye ayarlanması, uçucu solvanlarda ise oda temperaturünde çalışılması tavsiye edilmiştir. Wurster tekniğinde yapılan bir değişiklikle, film çözeltisi, tam merkezden hava ile püskürtülerek, sütun içindeki tabletlerin daha farklı bir şekilde hareket etmeleri sağlanmıştır. Böylece daha homojen ve düzgün bir kaplama yapıldığı bildirilmektedir.

#### 2.4.4.3. Daldırma tekniği (Dip coating)

Tabletlerin film kaplanmasında daldırma tekniği homojen bir kaplama sağlayamadığından fazla benimsenmemiştir. Bu teknikle kaplanacak tabletler, bir sepete konarak kaplama çözeltilisine daldırılır, ıslak tabletlerin kuruma esnasında birbirlerine yapışmaması için kazanlarda döndürülür (karıştırılır). Bu işlem filmler tamamen kuruyana kadar birkaç kez tekrarlanır. Bunun daha değişik bir şekli ise ıslak tabletlerin ince tüplerde kuruyana dek bekletilmesidir. Bu şekil uygulamada, tabletlerin hareketsiz sistemde kalmaları nedeniyle birbirlerine ve tele yapışmaları, kuruma süresi farklılığı ve homojen kaplama yapılamaması gibi sakıncalar vardır.

#### 2.4.5. Tabletlerin kaplanmasında gerekli film (katı madde) miktarı ve film çözeltisi miktarının hesaplanması

Kaplamada kullanılan lak miktarını çekirdeğin şekline ve yüzeyine bağlı olarak mg/cm<sup>2</sup> değeri ile hesaplanır. 10 kg çekirdek için gerekli lak miktarı aşağıda verilen formül yardımı ile hesaplanır.

$$X = (d \cdot h + (1/2)d^2) 0.314 \text{ mg lak/cm}^2 / \text{çekirdek ağırlığı (mg)}$$

Burada;

d = Çekirdeğin çapı (mm),

h = Çekirdeğin yüksekliği (mm),

X= 10 kg çekirdek için gerekli lak miktarını (kg olarak) gösterir.

Bu hesaplama bir örnek vermek gerekirse, çekirdeğin çapı (d) 12 mm, yüksekliği (h) 4 mm ve bir çekirdek ağırlığı 500 mg olan 10 kg ağırlığındaki çekirdek kütlesi için gerekli lak miktarı :

$$X = ( (12 \cdot 4) + (1/2 \cdot 12^2) 0.314 ) / 500 = 0.075 \text{ kg bulunur.}$$

Literatürde farklı çap ve yükseklikteki çekirdeklerin her bir cm<sup>2</sup> yüzeylerine 25 mg lak isabet edecek şekilde kaplanabilmesi için gerekli lak çözeltisi miktarını hesaplamada kullanılan tablo ve formüller verilmiştir (Çekirdek üzerinde 25 mg/cm<sup>2</sup> ağırlığında olan bir kaplamanın film kalınlığı 30 µ civarındadır).

Aşağıdaki Çizelge 2-8'de verilen hesaplanmış sabiteler aşağıdaki formüle uygulanarak, kaplama için gerekli lak çözeltisi miktarı bulunur.

Çizelge 2-8. Draje çekirdeğinin çapı ve yüksekliğine göre kaplama için gerekli lak çözeltisini hesaplamada kullanılan sabiteler

Çekirdek çapı (mm)	Çekirdeğin yüksekliği (mm)						
	2	3	4	5	6	7	8
5	180	220	260				
6	240	280	330				
7	300	360	410	470			
8	380	440	500	570			
9		530	600	670	740		
10		630	710	790	860		
12		850	940	1040	1130	1220	
14			1220	1330	1440	1550	1660

#### 2.4.6. Film kaplı tabletlerde yapılan kontroller

Film kaplı tabletlerde genel olarak renk, görünüm homojenliği, ağırlık sapması kontrolü, çap-kalınlık ölçümü, dağılıma tayinleri, biyolojik yararlılık ve klinik testler yapılır.

Ayrıca kaplanmış olan filmin bazı özellikleri araştırılır. Filmin atma ve çatlamaya dayanıklılığının araştırılması için, friabilatöre benzer aletler yardımıyla, dönme hızı etkisi incelenir. Permeabilite ve su tutma özellikleri nemli şartlarda kontrol edilir. Tabletteki maddelerin filme ve filmin maddelere etkisi, geçimsizlik ve stabilite açısından araştırılır. Bu sayılan kontroller genellikle preparatın geliştirilmesi aşamasına aittir.

Bir de kaplamaya geçmeden evvel serbest filmde yapılan deneyler vardır, bunlar kaplandığı zaman ne olacağını kesin olarak göstermemekle beraber belli oranda fikir verdiğinden önemlidir. Bu aşamada su buharı geçirgenliği tayin edilir. Film tabakalarının hazırlanmasında ya belli miktar kaplama çözeltisi cıva havuzuna dökülür ve kuruduktan sonra alınır veya başka düz yüzeyler (cam veya paslanmaz çelik yüzeylere) uygun bir yöntemle yayılarak hazırlanır. Kuruyan filmlerde, sindirim sistemi sıvılarında dissolüsyon, nem adsorpsiyonu, su buharı ve gaz geçirgenliği ve hızlandırılmış (ısı, ışık, nem) stabilite testleri yapılır.

Film yapıcı madde ile diğer yardımcı maddelerin geçimsizliği incelenir. Örneğin plastifiyanla geçimsizlik varsa film üzerinde bulanık alanlar veya damlalar görülür.

Bunun dışında filmin dayanıklılığı ölçülür. Filmin kohezyonu veya gücü benzer moleküller arasındaki ilgiye ( polimer-polimer ilgisine) bağlıdır. Bu kuvvet filmin devamlımı yoksa tabaklımı olduğunu gösterir. Adhesyona benzemeyen, farklı moleküller arasındaki ilgiye bağlı bir özelliktir, tablet-polimer ve filmin tablet yüzeyine bağlanma derecesini gösterir. Bir filmin kohesif özelliklerini ifade etmek için fleksibilite (kırılmadan hareket etme derecesi), gerilme kuvveti (max. yük/birim yüzey ; taşıyabildiği) ve sertlik (filmin aşınma ve nüfuz (penetration)'a direnci) terimlerinden yararlanır.



İlave edilen yardımcı maddeler, oluşan filmin özelliklerini çok etkiler. Plastifiyanların su buharı geçirgenliğine etkisi fazladır. Opaklaştırıcılar, boya, lak ve diğer katılar filmin devamlılığını bozar ve permeabilitesini de etkiler. Kimyasal reaksiyon veya fiziksel etki ile bazı yardımcı maddeler filmin çözünürlüğünü dahi etkiler. Onun için bu testler önemlidir.

Başlangıçta sayılan kaplanmış tabletteki kontroller ise bilinen şekilde yapılır. Dağılma testleri in vitro ve in vivo olmak üzere iki şekilde olur. İn vitro testler genellikle farmakope monografilerindeki standartlara uygun olarak yürütülür ve verilen hudutlar içinde dağılma istenir. Genel olarak mide vasatında dayanıklı film kaplı tabletlerde, in vitro testler suni mide vasatında bekletilen tabletin verilen sürede dağılmaması, suni barsak vasatında ise belirtilen sürede dağılması kontrol edilir.

İn vivo testler ise direkt ve indirekt olmak üzere iki bölümde toplanmaktadır. Direkt uygulanan testler arasında röntgenografi ve röntgenoskopi en çok kullanılanlardır. İndirekt uygulanan in vivo dağılma testlerinde radyoaktif endikatörler kullanıldığı bildirilmektedir.

Hayvan ve insanda yapılan biyolojik yararlılık testleri özellikle son yıllarda büyük önem kazanmıştır. Belirli aralıklarla alınan kan ve idrar numunelerinde yapılan testlerin ilacın yararlılığının saptanması bakımından değer taşıdığı bildirilmektedir.

#### **2.4.7. Film hataları**

Kaplama çözeltisinin formülasyonunun uygun olmaması, tatbikte hatalar ve kaplanmış tabletlerin yanlış işlem görmesi sonucu film tabakasında hatalar meydana gelebilir, başlıcalarını şöyle sıralayabiliriz

##### Kabarcık teşekkülü ; (Blistering)

Tabletler çok hızlı kurutulursa, solvan filmin uyamıyacağı bir hızla tablettten yüzeye doğru itilir. Yüzey kabarcıkları film ile çekirdek arasında adhesionun azaldığını gösterir. Etüv ısısının düşürülmesi ve uzun sürede kurutma ile bu sorun halledilebilir.

##### Buruşukluk ; (Wrinkling)

Yüzeyde sayısız buruşukların olması kurutmanın yanlış yapıldığını veya film maddesinin özelliğini gösterir. Filmin kalınlığı fazla ise bu hal fazlalaşabilir.

##### Köprü teşkili ; (Bridging)

Üstü yazılı, işaretli veya iki katlı tabletler kaplandığında, bu işaretleri film kapatabilir. Bu genellikle kurutma esnasında filmin büzülmesinden kaynaklanır.

Eğer problemin filmin tablet yüzeyine iyice yapışmamasından kaynaklandığı saptanırsa, formüle yapışkan özellik verecek maddeler ilave edilebilir. Çare olarak tablet yüzeyinin porozitesi artırılabilir veya plastifiyan ilavesiyle kaplamanın kohesif karakteri değiştirilebilir.

##### Terleme ; (Sweating)

Kaplama yüzeyinde bir yağlı tabakanın veya sıvı damlalarının olması, filmdeki maddeler arasında geçimsizlik olduğunu gösterir. Polimerin kuvvetli kohesif özellikte

olması veya yüksek ısıda kurutma neticesi plastifiyanlar ve yüzey aktif maddeler genellikle ayrılır. Filme katılan maddelerin tipi ve miktarı uygun seçilir ve kurutma şartları da iyi ayarlanırsa bu problem kontrol altına alınabilir.

#### “Portakal - kabuğu” (Orange - peel)

Hızlı kurutma veya kaplama çözeltisi ilavesinden sonra çözeltinin homojen dağıtılmaması sonucu portakal kabuğuna benzeyen kaplamalar oluşur. Bu durum çözeltinin gerekli düzgünlüğü sağlayacak kadar yayılma imkanı bulamadığını gösterir. Solvanın uçuşunu kontrol ederek ve bir önceki kat iyice kurumadan çözelti ilave ederek bu problem halledilebilir. Kaplama çözeltisinin püskürtülerek tatbik edildiği hallerde bu hal her zaman biraz görülür, çünkü kaplama materyelinin bir kısmı daha tablet yüzeyine varmadan kurur. Hidrolik atomizasyon tekniği ile bu sorun minimuma indirilmiştir.

#### Pullanma (Flaking)

Eğer kaplama maddesi tablettan tabakalar veya pullar halinde kolayca ayrılıyorsa tablet yüzeyi ile filmin adhesyonunun fiziki ve kimyasal özellikleri nedeniyle geciktiğinden şüphelenilir. Hızlı kurutma sonucu filmin tabaka tabaka olması da aynı sonucu doğurabilir. Film kaplamada istenen tek tek tabakalar değil bütün bir kaplama elde etmektedir. Bunun sağlamak için her seferinde, bir önceki katıda biraz çözebilecek, dolayısıyla katların birbirine kaynaşmasını sağlamaya yetecek miktarda çözelti tatbik edilir. Bazı hallerde kat ayrılması filmdeki katı maddelerin konsantrasyonuna da bağlı olabilir. Katılar filmin sürekliliğini bozar, konsantrasyonun düşürülmesi sorunu kaldırır.

#### Çiçeklenme (Bloom)

Bulanık film veya çiçeklenme, preparat çok rutubetli şartta hazırlanırsa oluşur. Filmin dış tabakasının ve boya maddesinin suda kısmen çözünmesi sonucu olur. Plastifiyan kaplama yüzeyine çıkarsa gene aynı görüntü meydana gelir.

#### Lekelenme, beneklenme (Spotting)

Kaplamada lekeler veya benekler genellikle plastifiyan, boya veya başka yardımcı maddelerin yer değiştirdiğini gösterir. Solvan, kuruma işlemi esnasında çözünen maddeyi beraberinde yüzeye taşır. Çözüm olarak daha yavaş ısıda ve havalandırılmalı ortamda kurutmaktır. Yüzeye çıkan plastifiyan da boyayı çözüp leke yapar. Kaplama çözeltisine ilave edilecek yardımcı maddeler dikkatli seçilmelidir (44,51,66). Yapılan film kaplama çalışmalarından bazıları şunlardır;

Gordon ve arkadaşları (48), selüloz asetat fitalat (CAP), selüloz asetat trimellitat (CAT), bunların karşımını (50k CAP : 50k CAT) ve metakrilik asit kopolimerini kullanarak enterik kaplı tabletler hazırlamışlar. Bunların dissolüsyon kinetiklerini incelemişler.

Gibson ve arkadaşları (47), HPMC kullanarak film kaplama yapmışlar.

Okhamafe ve York (112), film kaplamaya, kullanılan polimerlerin, kaplama metodlarının ve kaplamadan sonraki test metodlarının etkilerini belirten bir makale

derlemişler.

Chang ve Rudnic (26), çeşitli polimerler kullanarak yaptıkları kaplamalar sonucunda; dissolüsyon ve tablet oluşturma özelliklerine polimerlerin etkisini araştırmışlar. Akışkan yatak metoduyla kaplama yapmışlar. Kaplamanın dissolüsyon süresini uzattığını ve bunun polimerler arasında da farklılık gösterdiğini bulmuşlar.

Eudragit E 30D kullanarak, akışkan yatak metoduyla film kaplama Ghebre-Sellassie ve arkadaşları (45), tarafından yapılmış ve kaplama kalınlığı değiştirilerek sürekli etkili preparat şekilleri elde edilmiştir.

Munday ve Fassihi (99), teofilin'in mini tabletlerini farklı polimerler kullanarak (Eudragit RS, Eudragit RL, EC, Eudragit L ve CAP) akışkan yatak tekniği ile film kaplama yapmışlar.

Heinamaki ve arkadaşları (58), hidroksipropilmetilselüloz ftalat (HPMCP) ve CAP kullanarak enterik kaplı granüle hazırlamışlar ve bu granülelerin köpeklerin gastrointestinal sisteminden geçişini incelemişler.

Munday ve arkadaşları (100), teofilin'in mini tabletlerini Eudragit RS %2 ve Eudragit RL %2 kullanarak kaplamışlar. Elde ettikleri oral kontrollü serbestleştirilen tabletlerin biyoyararlılığını incelemişler.

Lindstedt ve arkadaşları (86), gözenekli ve gözeneksiz etil selülozla kaplı potasyum klorür tabletlerini hazırlamışlar.

Al-Dujaili ve arkadaşları (2), HPC, HPMC, polimetakrilat kopolimerleri, Eudragit E 100 ve L 100 kullanarak film kaplı tabletler hazırlamışlar. Eudragit'lerle yapılan kaplamada çok az bir adhesiv (yapışkan) özellik görülmesine rağmen HPC ve HPMC'la yapılan kaplamada daha fazla adhesivlik gözlenmiştir.

Davies ve arkadaşları (30), polimetakrilat (Eudragit) kullanarak film kaplama hazırlamışlar. Filmin kimyasal analizini X-ray fotoelektron spektroskopisi ile yapmışlar.

Arwidsson ve Nicklasson (7), etil selüloz'un değişik organik çözücülerdeki çözeltileriyle film kaplama yapmışlar ve hazırlanan kaplama çözeltisinin viskozitesinin kaplamaya etkisini araştırmışlar.

Hardy ve arkadaşları (55), naproksen'in enterik kaplı tabletlerini hazırlamışlar ve bu tabletlerin dezentegrasyonuna pH'nin etkisini incelemişler.

Joshi ve arkadaşları (70), HPMC ve/veya MC kullanarak film kaplama yapmışlar ve filmleri mikrodalga fırında kurutmuşlardır. Bu şekilde kurutmanın sıcak havayla kurutmadan daha düzgün ve güzel kaplamalar oluşturduğunu görmüşler.

Plaizer-Vercammen ve arkadaşları (118), Eudragit, Aquateric (selüloz asetat ftalat) ve selüloz asetat trimellitit kullanarak hazırlanan enterik kaplamaların özelliklerini incelemişler.

### 3. DENEYSEL KISIM

#### 3.1. Araç ve Gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan maddeler

Ketorolak trometamin	Dr. Reddy's Laboratories (TD)
Eudragit S-100	Röhm Pharma, Germany
Eudragit L-100	Röhm Pharma, Germany
Siklohekzan	E.Merck
Aseton	E.Merck
Carbopoller	Goodrich
Hidroklorik asit	E.Merck
Magnezyum stearat	E.Merck
Sodyum hidroksit	E.Merck
Sodyum klorür	E.Merck
Polietilen glikol 4000	E.Merck
Mısır nişastası	E.Merck
Laktoz	E.Merck
Polivinilprolidon (PVP)	E.Merck
Pepsin	Piedel -de Haen
Monobazik potasyum fosfat	E.Merck
Kloroform	E.Merck
Metanol	E.Merck
Amonyum hidroksit	E.Merck
Kieselgel 60 HF 254	E.Merck

##### 3.1.2. Kullanılan aletler

Karıştırıcı	Janke and Kunkel, İKA- Labortechnik- RE 16 Made in Germany
Su banyosu	UV - Visible Recording spectrophotometer, UV 160 A, Shimadzu
Spektrofotometre (UV)	Bilmar model 101, (Turkey)
pH metre	Retsch
Vibrasyonlu elek	Aymes
Dissolüsyon cihazı	Roche
Friabilatör	Dener Laboratuar
Monsanto sertlik aleti	Somet
Kumpas	Korsch
Tablet makinesi	

Tablet makinesi motoru	Erweka AR 400
Püskürtücü	İldam cam
Spektrofotometre (IR)	Shimadzu IR - 435
UV Lamba	Universal-UV-Lampe (Camag)
Erime derecesi tayin cihazı	Stuart Scientific

### 3.2.Yöntemler ve Deneyler

#### 3.2.1. Ketorolak trometamin'in tanınması

##### a) İnce tabaka kromatografisi (İTK)

KT'nin pH 1.2, pH 2.5, pH 4.5, pH 7.5 ve distile suda çözeltileri, 0.25 mm kalınlığında, kiselgel 60 HF 254 ile kaplanmış plağa tatbik edilmiştir. Kloroform / metanol / amonyum hidroksit (12 : 8 : 1) (v / v / v)'ten oluşan çözücü sistemi içinde sürüklenmeye bırakıldı (sürüklenme süresi 45 dak.). Daha sonra UV lambası altında 254 nm'de leke tesbiti yapıldı. Rf değerleri hesaplandı.

##### b) UV spektrumu

KT'nin pH 1.2, pH 2.5, pH 4.5, pH 7.0, pH 7.5 ve distile sudaki 15 µm / ml'lik çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin 200 - 400 nm arasında UV spektrumları alındı.

##### c) IR spektrumu.

KT'nin IR spektrumu 4000 - 400 cm<sup>-1</sup> aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

##### d) Erime derecesi tayini

Kılcal tüp içine yerleştirildikten sonra erime derecesi tayin cihazı ile erime derecesi tayin edildi

##### e) Çözünürlüğün saptanması

KT'nin distile suda, pH 1.2, pH 6.5 tampon çözeltilerinde çözünürlüğünü bulabilmek için aşırı doymuş çözeltilerini hazırladık. Çözeltiler süzgeç kağıdından süzülerek çözünmemiş maddelerden kurtarıldı. Süzüntülerde gerekli seyreltmeler yapılarak UV spektrofotometrede absorbansları okundu ve çözünen KT miktarı hesaplandı.

#### 3.2.2. KT'nin stabilitesi

Deneylerde farklı pH'lar kullanılmıştır. Bölüm 3.2.1. a'da yapılan İTK deneylerinde hazırlanan çözeltiler oda temperaturünde 3 gün (72 saat) bekletildikten sonra tekrar İTK deneyleri aynı şartlarda yapılmıştır. Elde edilen Rf değerleri standart KT'nin Rf değeri ile karşılaştırılmıştır.

### 3.2.3. KT'nin miktar tayini

KT'nin miktar tayini için spektrofotometrik yöntemi (73), kullanılmıştır. Suni mide vasatı (pH : 1.2), pH 2.5, pH 4.5, pH 6.5, pH 7.0 ve suni barsak vasatında ( pH 7.5 ) KT'nin çözeltileri hazırlandı ve UV spektrumları alınarak  $\lambda$  max'ları tayin edildi. Daha sonra yine farklı pH'larda ayrı ayrı KT'nin 150  $\mu$ g / ml'lik stok çözeltileri hazırlandı. Bu stoklardan yine her pH için ayrı ayrı seyreltmeler yapıldı. Stok çözeltilerden 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 ve 6.0  $\mu$ g/ml alınarak 50 ml'ye tamamlandı. Böylece 3.0, 6.0, 9.0, 12.0, 15.0, ve 18.0  $\mu$ g / ml KT içeren 6 seri çözelti hazırlandı. Bu seriler hangi pH'ya aitse o pH'ya ait  $\lambda$  max'da absorbansları okundu. Bu değerlere göre standart eğriler çizildi, doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları hesaplandı. Elde edilen bu doğru denklemlerinden yararlanılarak deneylerimizde KT miktarı hesaplandı.

### 3.3. KT matriks tabletlerin hazırlanması

Tabletler kuru granülasyon tekniği ile hazırlanmışlardır. Polimer olarak Karbopol 834, 934, 940 ve 1342 seçilmiştir. Polimerler % 5, 10 ve 15'lik konsantrasyonlarda katılmıştır. Bir tanede polimersiz tablet hazırlanmıştır. Toplam 13 tane değişik formülasyonlarda matriks tablet basılmıştır. Formüller Çizelge 3-1'de verilmiştir. Tozlar geometrik dilüsyon usulüne göre karıştırıldı. Daha sonra tabletler basıldı. Her formülasyonda tabletlerin spesifikasyonları ayrı ayrı incelendi.

#### 3.3.1. Tabletlerde yapılan kontroller

Hazırlanan tabletler üzerinde ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik, yükseklik - 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 beş ayrı örnek alınmıştır. Bu örnekler ayrı ayrı balonjokelere alınarak distile suda çözündürülmüştür. Çözelti 100 ml'ye distile su ile tamamlanmıştır ve süzölmüştür. 100 ml'ye tamamlanan çözeltilerden 5 ml örnek alınarak balonjokede 50 ml'ye tamamlanıp 322 nm dalga boyunda absorbansları suya karşı okunmuştur. Distile sudaki doğru denkleminde yararlanılarak her bir tabletteki KT miktarı hesaplanmıştır.

##### b) Yükseklik - çap kontrolü

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

Çizelge 3-1. KT'nin matriks tablet formülasyonları

Tablet İçeriği	Tablet kod numaraları												
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
KT (mg)	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14
Nişasta (mg)	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26	26
Carbopol 834 (%a/a)	-	5	10	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Capbopol 934 (%a/a)	-	-	-	-	5	10	15	-	-	-	-	-	-
Carbopol 940 (%a/a)	-	-	-	-	-	-	-	5	10	15	-	-	-
Carbopol 1342 (%a/a)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5	10	15
PVP (mg)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Laktoz (mg)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Magnezyum stearat (%)	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5

c) Ağırlık sapması kontrolü

20 tablet tek tek hassas terazide tartılıp ortalama ağırlık hesaplanmıştır. Her bir tabletin ortalamadan (ortalama tablet ağırlığından) sapması T.F. 1974'e göre değerlendirilmiştir (138).

d) Sertlik kontrolü

10 tabletin Monsanto sertlik kontrol aleti ile sertlikleri ölçülmüş, bulunan değerlerin ortalamaları alınıp literatürdeki değerlerle karşılaştırılmıştır (138).

e) Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü

Her bir formülasyon için tozlarından kurtarılan 5 tablet birlikte hassas terazide tartılıp friabilatöre yerleştirilir. Friabilatörde tabletler dakikada 25 devirle 4 dakika döndürüldükten sonra tozlardan kurtarılan 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 yöntemi kullanılmıştır.

i. İN VITRO ÇÖZÜNME (DISSOLÜSYON) HIZI DENEYLERİ

İN vitro çözünme deneyleri, 2.2.9.1.a.'da anlatılan döner sepet yöntemi ile yapılmıştır. Dissolüsyon cihazının içindeki 2 silindirik kap içine 400'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 Whatman süzgeç kağıdı takılmış filtreli enjektör yerleştirilmiştir. 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 ve bunların değişik oranlarda karışımı kullanılarak farklı sistemde çalışılmıştır. Suni mide ve barsak vasatı



USP XXII'e göre hazırlanmıştır.

Suni mide vasatı (SMV) ve suni barsak vasatı (SBV) ile hazırlanan 400 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 (400 ml SMV)
1-2 saat	: pH = 2.5 (262 ml SMV +138 ml SBV)
2-3.5 saat	: pH = 4.5 (234 ml SMV + 166 ml SBV)
3.5-5 saat	: pH = 7 (168 mlSMV + 232 ml SBV)
5-8 saat	: pH = 7.5 (400 ml SBV)

### iii. Verilerin Değerlendirilmesi

İn vitro çözünme hızı deneyleri esnasında alınan örneklerin absorbanları ölçülmüştür. Ölçülen absorbanlardan, doğru denklemleri yardımı ile salınan KT miktarları hesaplanmıştır. Ortalamalar alınarak zamana karşı yüzde salım değerlerinden hareketle dissolüsyon profilleri çizilmiştir. Dissolüsyon sonuçlarına kompütür programı uygulanarak (Ağabeyoğlu 84), dissolüsyon kinetikleri incelenmiştir.

Veriler 0.derece ( $Kr^0$ : sıfırıncı derece salıverilme hız sabiti), 1. derece ( $Kr^1$ : birinci derece salıverilme (serbestleşme) hız sabiti), Hixson-Crowell (sink) (K: dissolüsyon hız sabiti), RRSBW (T: ilacın %63.20'sinin çözünmesi için geçen süre, B: uyum (durum) faktörü), Q Square Root of time (K: hız sabiti), Higuchi ve Hopfenberg (küresel;  $k'$ , silindirik;  $k''$  ve slab;  $k'''$  hız sabiteleri) kinetiklerine uygulanmıştır.

Elde edilen bulgular determinasyon katsayılarına ( $r^2$ ), sapmaların karelerinin bağlı toplamına (WSSD : Weighted Sum of Squared Deviations) ve Akaike kriterlerine (AIC) göre değerlendirilmiştir.

### **3.4. KT mikrokapsüllerin hazırlanması**

Mikrokapsül hazırlamak için non - solvent ilavesiyle koaservasyon - faz ayrışması tekniği kullanılmıştır (95) . Kaplama maddesi olarak Eudragit S-100, non - solvent olarak ise sikloheksan seçilmiştir. 1 : 1 ve 1 : 2 çekirdek - çeper oranlarında iki çeşit mikrokapsül hazırlanmıştır.

5 g Eudragit S-100 100 ml asetonda 1 litrelik 3 boyutlu balonda karıştırıcı ile karıştırılarak çözüldürüldü ( %5 a / h Eudragit S-100 çözeltisi hazırlandı). Bu Eudragit çözeltisine partikül büyüklüğü 100  $\mu$ m civarında olan KT'den 2.5 g ilave edildi. Deney esnasında karıştırma hızı 100 rpm, temperatür ise 25°C olarak ayarlandı ve bunlar deney boyunca sabit tutuldu. Karıştırma devam ederken ortama 2 ml / dakika hızında (1k çözücüye karşı 4k non - solvent olacak şekilde) 1 : 4 solvent : non solvent oranında sikloheksan ilave edildi. Faz ayrışması gözlemlendiği anda üstteki berrak kısım dekante

edilerek alındı. Daha sonra balonda kalan kısma sikloheksan ilave edilerek çalkalandı. Böylece mikrokapsül duvarlarının sertleşmesi sağlamış oldu. Daha sonra mikrokapsüller oda temperaturünde kurumaya bırakıldı, çekirdek - çeper oranı (1 : 2) olan (2.5 g KT : 5 g Eudragit S-100) mikrokapsüller hazırlanmış oldu. 1 : 1 çekirdek : çeper oranında (2.5 g KT : 2.5 g Eudragit S-100 kullanılarak) mikrokapsüller hazırlamak için aynı işlemler tekrarlandı.

### 3.4.1 Mikrokapsül veriminin hesabı

Aşağıdaki eşitlikten yararlanarak verim hesabı yapılmıştır.

$$\% \text{ Verim} = \frac{\text{Pratik mikrokapsül ağırlığı}}{\text{Teorik mikrokapsül ağırlığı}} \times 100$$

### 3.4.2. Mikrokapsüllerdeki KT miktarının hesaplanması

Spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır (73). Bölüm 3.2.3.de bulunan kalibrasyon eğrilerinden yararlanılmıştır. 14 mg KT içeren mikrokapsüller tartıldı (1 : 1 çekirdek : çeper oranında olan mikrokapsüllerden 28.7250 mg, 1 : 2 çekirdek : çeper oranında olan mikrokapsüllerden 43.1450 mg tartıldı). Havanda iyice parçalandı (kıırıldı). Daha sonra pH 7.5 tampon çözeltisinde çözündürülerek 100 ml'lik balon jøjeye aktarıldı ve hacim 100 ml'ye tamamlandı ve süzüldü. Buradan 5 ml örnek alındı, 50 ml'lik balon jøjeye konuldu ve pH 7.5 tampon çözeltisi ile hacim 50 ml'ye tamamlandı. 323 nm dalga boyunda UV spektrofotometresinde absorbansları okundu. pH 7.5'teki doğru denklemlerinden hareketle KT miktarı hesaplandı.

### 3.4.3. Partikül büyüklüğü analizi

Vibrasyonlu elek yardımıyla mikrokapsüller elek analizine tabi tutuldu. Partikül büyüklüğü 177 - 500 µm olan mikrokapsüller deneylerde kullanıldı. Toz halindeki KT ve KT'nin mikrokapsüllerinin genel görünümü ve ışık mikroskopundaki görünümü Resim 1, 2, 3 ve 4'te verilmiştir.

### 3.4.4. İn vitro dissolüsyon çalışmaları

USP XXII palet metodu kullanılmıştır. Dissolüsyon hızı 50 rpm, temperature ise 37± 0.5 °C olarak ayarlanmıştır. Dissolüsyon ortamı olarak suni mide vasatı (SMV) ve suni barsak vasatı (SBV) ve bunların karışımından oluşan vasatlar kullanılmıştır. Yani belli zaman aralıklarında dissolüsyon ortamları değiştirilmiştir.

0 - 1	saat : pH = 1.2
1 - 2	saat : pH = 2.5
2 - 3.5	saat : pH = 4.5
3.5 - 5	saat : pH = 6.5
5 - 7	saat : pH = 7.0

Dissolüsyon esnasında örnek almak için silindirik kabın kapağına örneklerin süzülmesinde kullanılan Whatman süzgeç kağıdı takılmış filtrelili enjektör yerleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında dissolüsyon ortamından 5 ml örnekler alınmıştır. Alınan örneğin yerine tekrar 5 ml aynı dissolüsyon vasatından ilave edilmiştir. Alınan örneklerde spektrofotometrik olarak KT miktarı tayin edilmiştir. Zamana karşı % salıverilen KT miktarından yararlanarak dissolüsyon profilleri çizilmiştir. Aynı deney mikrokapsüller sert jelatin kapsüllere konularak da tekrarlanmıştır.

Elde edilen dissolüsyon sonuçları kompüter programı yardımıyla kinetik olarak incelenmiştir (Ağabeyoğlu 84). Sonuçlar Çizelge 4-9'de verilmiştir.

### 3.5. KT'nin enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanması

#### 3.5.1. Çekirdek tabletlerin hazırlanması

Aşağıdaki formüldeki karışım hazırlandı

Ketorolak trometamin	10.00 mg
Nişasta	25.30 mg
Laktoz	152.28 mg
P V P	10.80 mg
Magnezyum stearat	1.62 mg

Geometrik dilüsyon usulüne göre tozlar karıştırıldı. Direkt basım tekniği kullanılarak tabletler basıldı. Hazırlanan bu tabletlerde KT miktarı tayin edildi. Çekirdek tabletlerin friabilitesi ölçüldü ve ağırlık sapmaları tayin edildi.

#### 3.5.2. Çekirdek tabletlerin kaplanması

Kaplama maddesi olarak Eudragit L-100 ve S-100 kullanıldı. Plastifiyan ajan olarak PEG 4000 seçilmiştir. İki ayrı kaplama çözeltisi kullanıldı. Kaplama çözeltileri aşağıda verilmiştir.

I - Eudragit L-100	5.00 g
Etil Alkol (% 96)	86.25 g
Polietilen glikol 4000	1.25 g
Distile su	7.50 g
II- Eudragit S-100	5.00 g
Etil alkol (% 96)	90.25 g
Polietilen glikol 4000	1.25 g
Distile su	3.50 g

Tozlarından tamamen kurtarılmış çekirdek tabletler püskürtme tekniği ile her iki kaplama çözeltisi ile ayrı ayrı kaplandı.

### 3.5.2.1. Dağılma kontrolü

Alet : 1 litrelik beher ve içinde dakikada 28 - 32 defa inip çıkabilen, inip çıkma mesafesi 5 - 6 cm olan bir sepetten ibaret alet kullanıldı. Sepet, altı adet  $7.75 \pm 0.25$  cm boyunda, üst kısmı açık cam boru ihtiva eder. Sepetin alt ve üst kısmı 9 cm çapında, 6 mm kalınlığında ve her birinde, altı cam borunun yerleştirilmesi için yuva bulunan pleksiglastan yapılmış iki tabla'dan oluşturulmuştur. Bu tablalar paslanmaz çelik çubuklar ve vidalar yardımıyla birbirine bağlanmıştır. Sepetin alt kısmında delikleri 2 mm olan paslanmaz çelikten bir elek teli bulunur.

Metod : Aletin her bir cam borusuna film kaplı tabletlerden birer tane konyuldu. Behere sıcaklığı  $37 \pm 0.5$  °C olan suni mide vasatından kondu ve alet çalıştırıldı. 2 saat boyunca tabletler izlendi. Daha sonra aynı tabletler suni barsak vasatına aynı şekilde yerleştirildi ve alet tekrar çalıştırıldı. Film kaplı tabletlerin dağılma süreleri tayin edildi.

### 3.5.2.2. Film tabletlerde KT miktar tayini

10 tane film tablet havanda iyice toz edildi. Bu toz kümesinden bir tablet ağırlığında beş ayrı örnek alındı. Bu örnekler ayrı ayrı balonjojelere alınarak distile su ile çözüldürüldü ve distile su ile 100 ml'ye tamamlandı ve süzüldü. Süzüntüden 6 ml örnek alındı ve 50 ml'lik balon jöjeye aktarıldı ve distile su ile 50 ml'ye tamamlandı ve 322 nm'de spektrofotometrede absorbansları okundu ve doğru denklemden yararlanılarak KT miktarı hesaplandı.

### 3.5.2.3. Film tabletlerde in vitro dissolüsyon kontrolü

USP XXII döner sepet metodu kullanılmıştır. Dissolüsyon ortamı olarak ayrı ayrı suni mide vasatı ve suni barsak vasatı kullanılmıştır (400 ml ). Temperatur  $37 \pm 0.5$  °C ve dissolüsyon hızı 50 rpm olarak ayarlanmıştır. Dissolüsyon ortamının bulunduğu silindirik kabın kapağına Whatman süzgeç kağıdı takılmış filtreli enjektör yerleştirilmiştir. Bu enjektör yardımı ile belirli zaman aralıklarında 5'er ml örnekler alınmış, alınan her örneğin yerine 5 ml taze dissolüsyon vasatı ilave edilmiştir. 2 saat sonunda vasat değiştirilmiş ve çalışmaya suni barsak vasatında devam edilmiştir. Yine aynı şekilde örnekler alınmıştır. Alınan örnekler tüplere konmuş ve gerekli ise seyreltmeler yapılarak absorbansları ölçülmüştür. Bu absorbans değerleri kullanılarak doğru denklemlerinden yararlanılarak KT miktarı hesaplanmıştır. Zamana karşı % salım değerlerinden faydalanarak dissolüsyon profilleri çizilmiştir.

### 3.5.2.4. Ağırlık sapması kontrolü

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

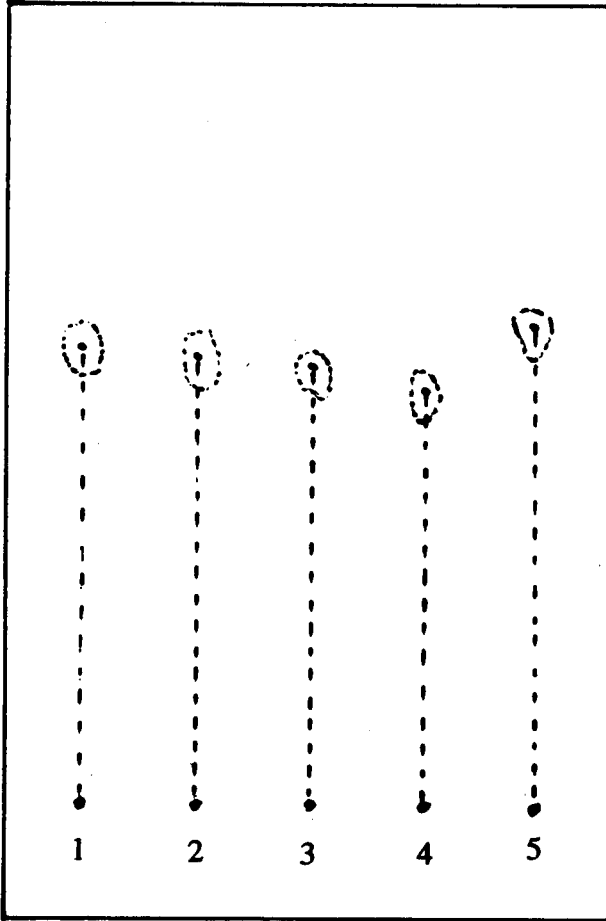
Aynı deneyler kaplanmamış çekirdek tabletler üzerinde de yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. KT'nin tanınması

#### 4.1.1. İnce tabaka kromatografisi

Bölüm 3.2.1.a' da anlatıldığı şekilde KT'nin İTK'sı alınmış ve elde edilen sonuç Şekil 4-1'de verilmiştir. KT'nin  $R_f$  değerleri pH 1.2 için 0.6, pH 2.5 için 0.59, pH 4.5 için 0.58, pH 7.5 için 0.55 ve distile su için 0.63 olarak bulunmuştur.

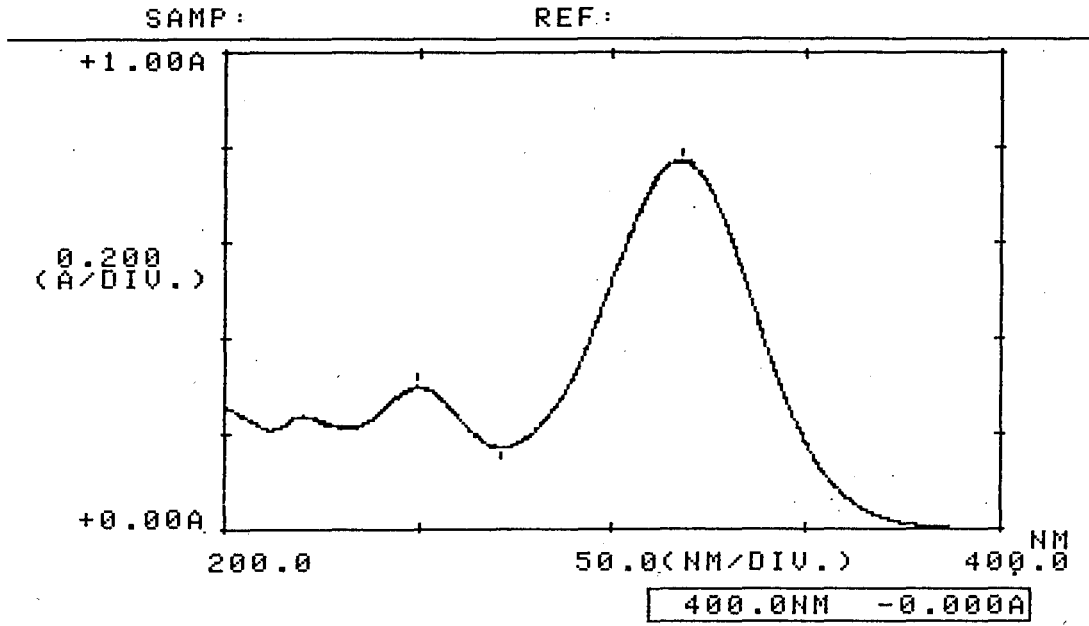


Adsorban : Kieselgel 60 HF 254  
Mobil faz : Kloroform /Metanol /  
Amonyum hidroksit (12 : 8 : 1)  
Tatbik edilen çözeltiler : KT'nin  
değişik pH'lardaki çözeltisi  
Leke tesbiti : UV lambas  
Sürüklenme süresi : 45 dakika  
1. pH 1.2  
2. pH 2.5  
3. pH 4.5  
4. pH 7.5  
5. Distile su

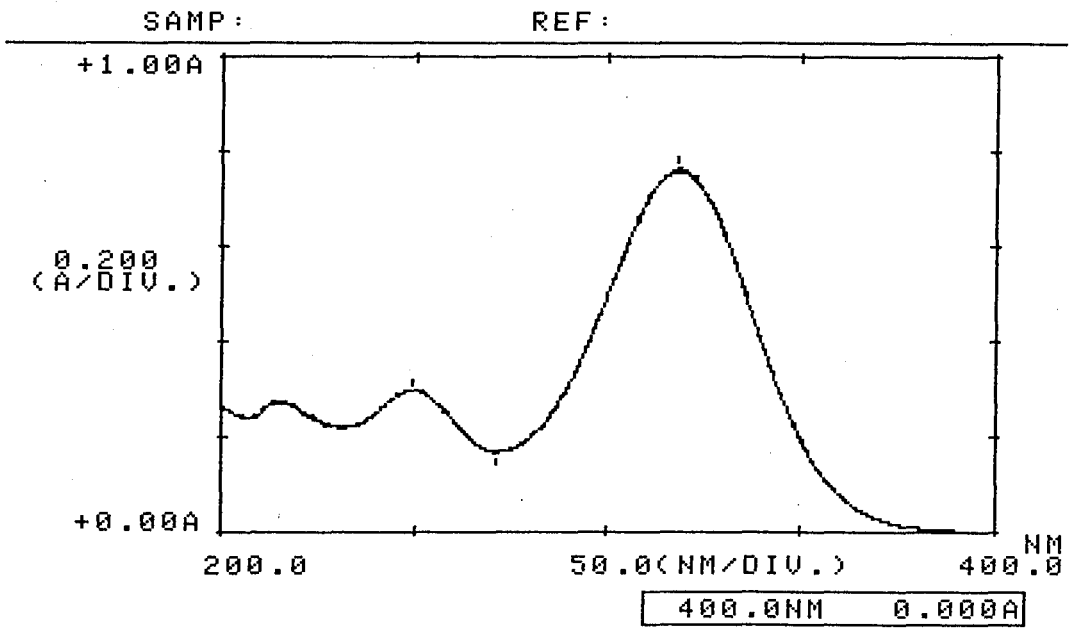
Şekil 4-1. KT'nin değişik çözücülerdeki ince tabaka kromatografisi

#### 4.1.2. UV spektrumu

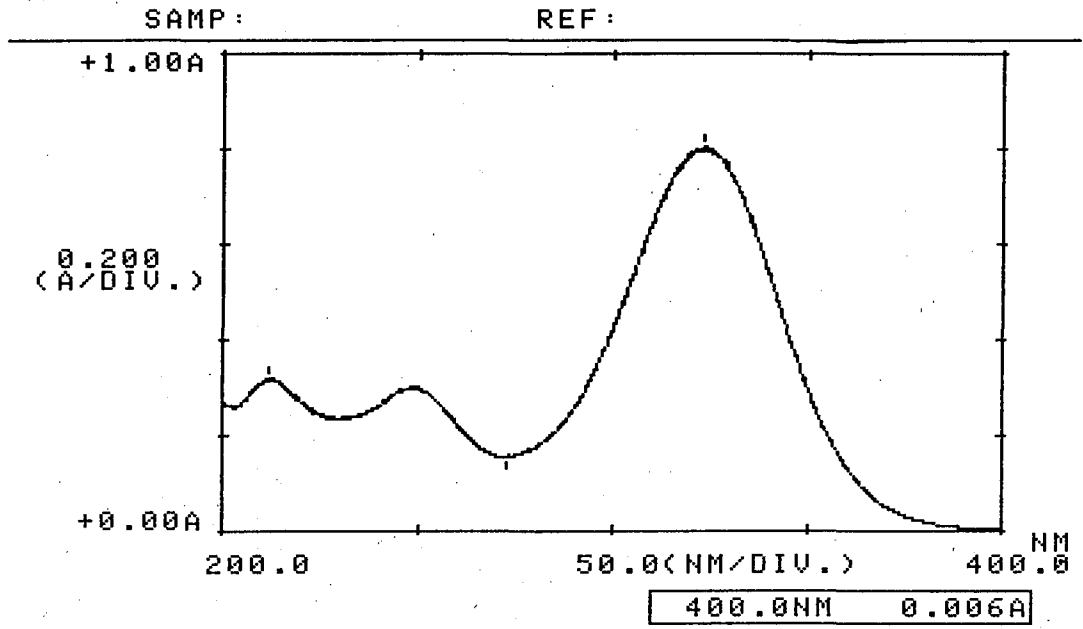
KT'nin UV spektrumu bölüm 3.2.1.b'da anlatıldığı gibi alındı.  $\lambda_{max}$ 'lar pH 1.2 (SMV)'de 318.0, pH 2.5'te 318.0, pH 4.5'te 323.0, pH 6.5'te 323.0, pH 7.0'de 323.0, pH 7.5'te 323.0 ve distile suda 322 nm olarak bulunmuştur. Spektrumlar Şekil 4.2-8'de verilmiştir.



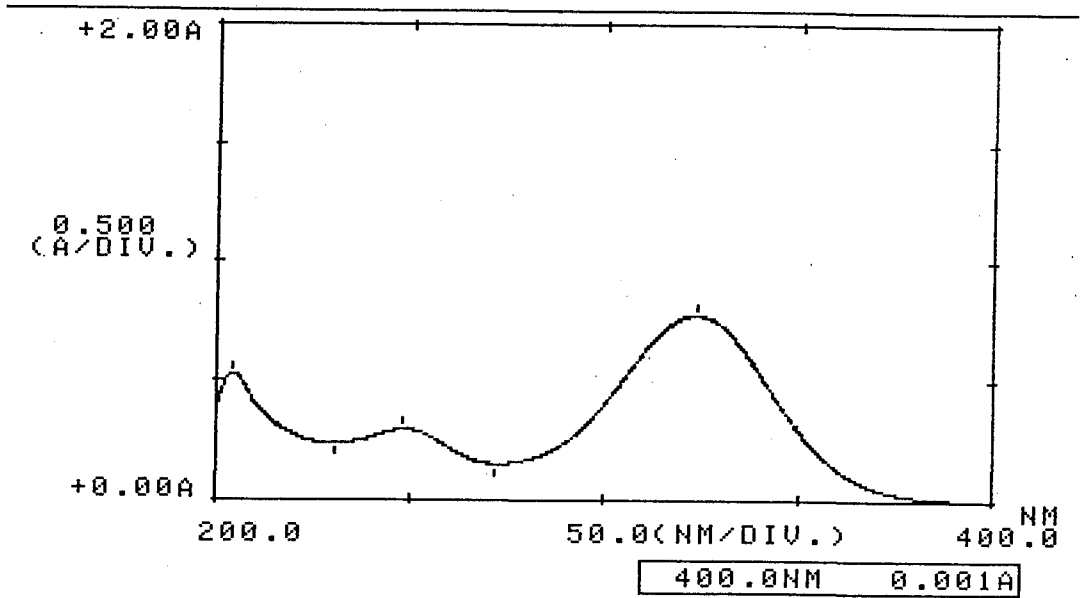
Şekil 4-2. KT'nin pH 1.2 (SMV)'deki UV spektrumu



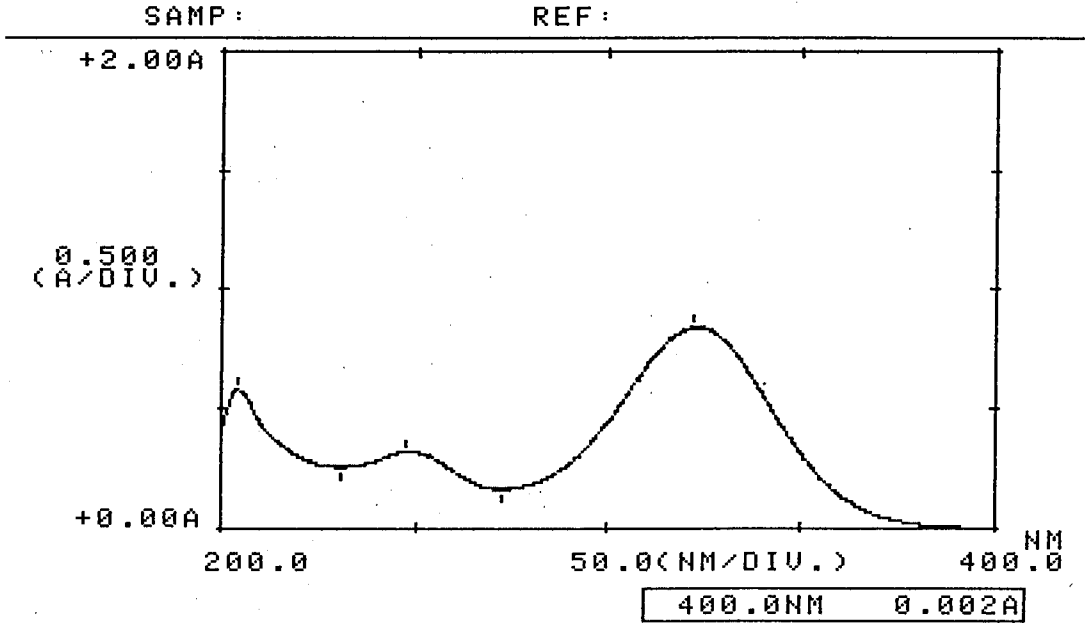
Şekil 4-3. KT'nin pH 2.5'teki UV spektrumu



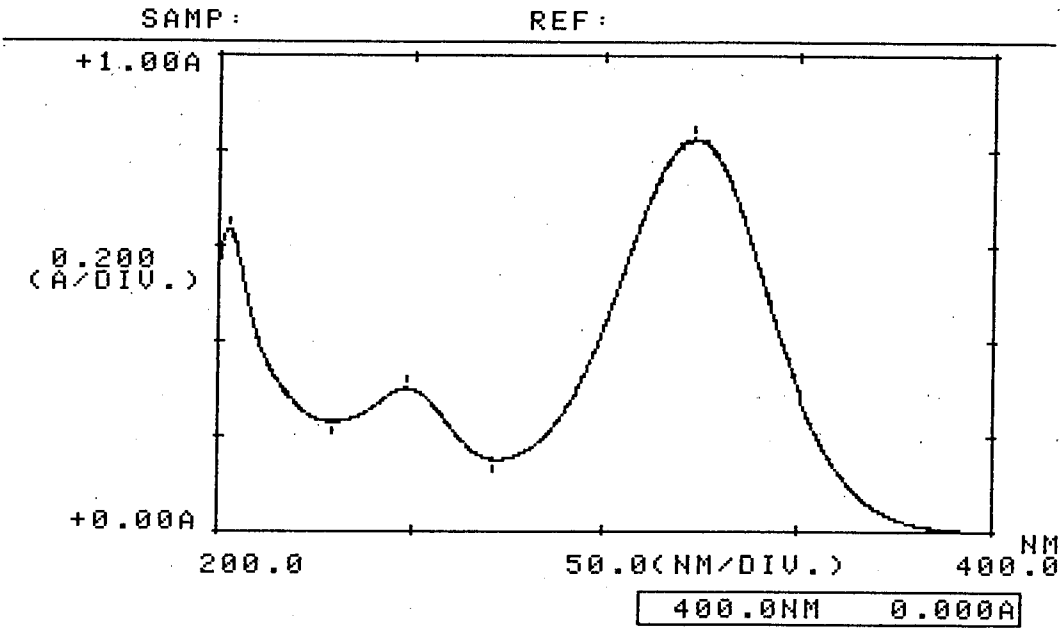
Şekil 4-4. KT'nin pH 4.5'teki UV spektrumu



Şekil 4-5. KT'nin pH 6.5'teki UV spektrumu

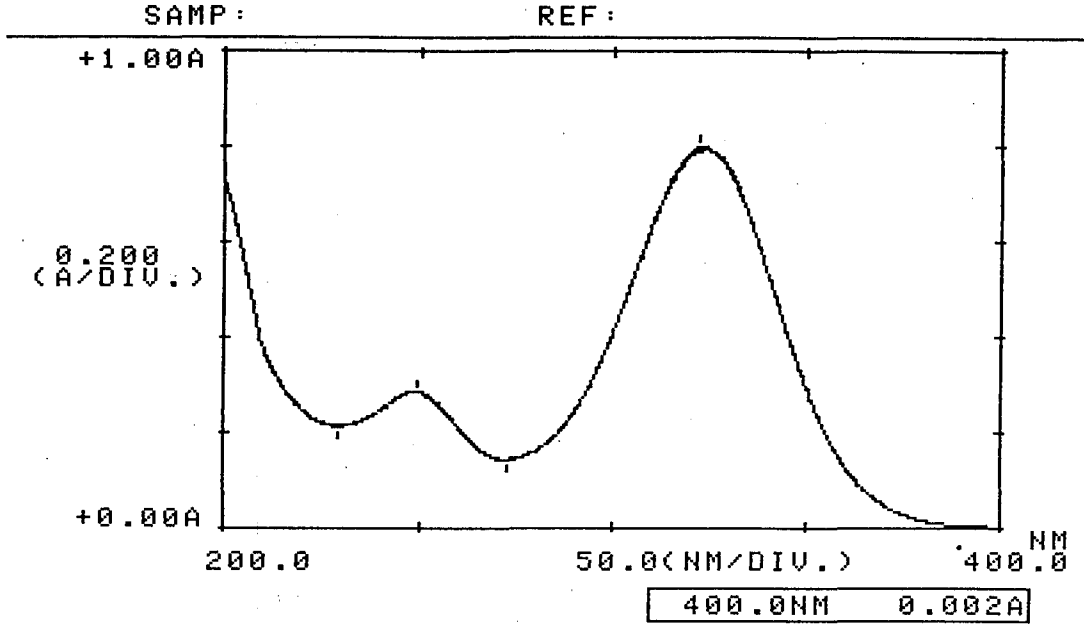


Şekil 4-6. KT'nin pH 7.0'deki UV spektrumu



Şekil 4-7. KT'nin pH 7.5 (SBV)'teki UV spektrumu

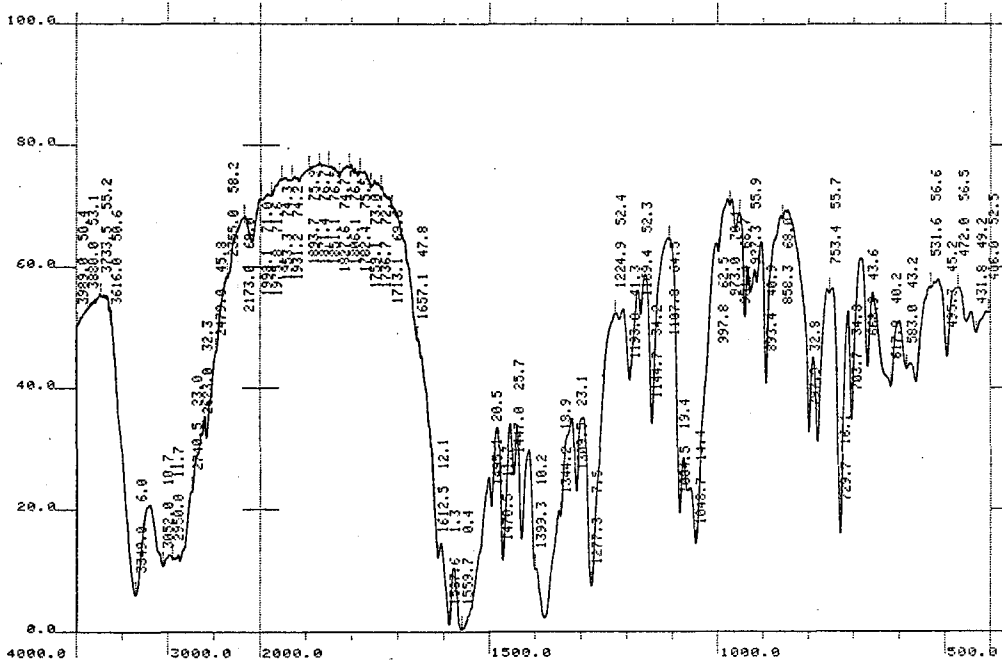




Şekil 4-8. KT'nin distile su'daki UV spektrumu

#### 4.1.3. KT'nin IR spektrumu

KT'nin potasyum bromür diskle IR spektrumu alınmış ve  $3349\text{ cm}^{-1}$ 'de O-H,  $3052\text{-}3479\text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{-NH}_3^+$  Zwitterion N-H,  $1612\text{-}1470\text{ cm}^{-1}$ 'de C=C,  $1277$  ve  $1048\text{ cm}^{-1}$ 'de C-O gerilim bandları görülmüştür. Bunlar maddenin standartlara uygunluğunu göstermektedir.



Şekil 4-9. KT'nin IR spektrumu

#### 4.1.4. Erime derecesi

KT'nin erime derecesi; 155 °C olarak bulunmuştur.

#### 4.1.5. KT'nin çözünürlüğünün saptanması

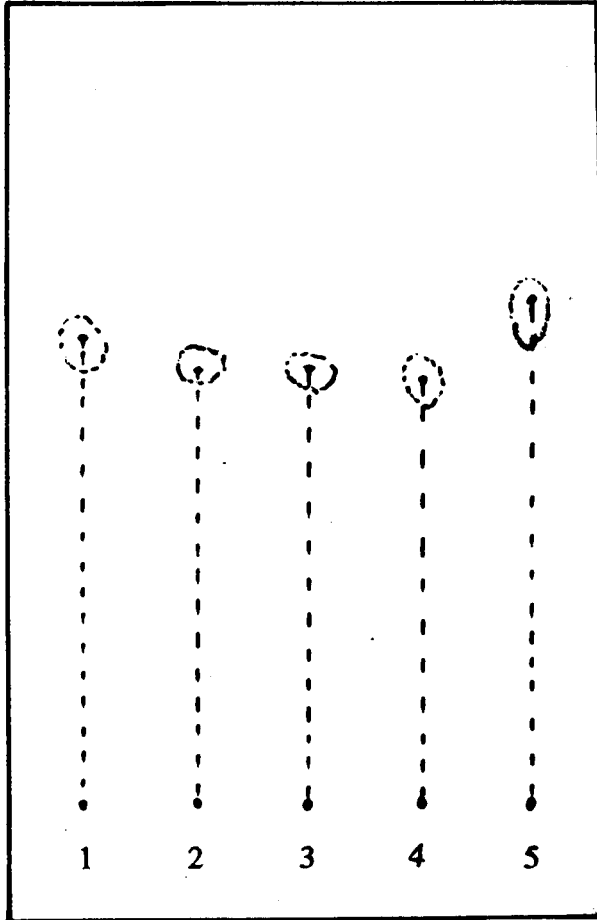
KT'nin çözünürlüğü Çizelge 4-1'de verilmiştir.

Çizelge 4-1. KT'nin çözünürlüğü

Ortam	Sıcaklık (°C)	Çözünürlük
Distile su	25	kolay çözünür
pH 1.2	25	0.103 mg / ml
pH 7.5	25	500.00 mg / ml

#### 4.2. KT'nin stabilitesi

Bölüm 3.2.2.'de anlatıldığı gibi yapılan stabilite deneyinin bulguları Şekil 4-10'da verilmiştir. 3 gün (72 saat) sonra tatbik edilen çözeltilerin R<sub>f</sub> değerleri ile taze hazırlanmış çözeltilerin R<sub>f</sub> değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.



Adsorban : Kieselgel 60 HF 254

Mobil faz : Kloroform /Metanol /  
Amonyum hidroksit (12 : 8 : 1)

Tatbik edilen çözeltiler : KT'nin  
değişik pH'lardaki çözeltileri

Leke tesbiti : UV lambası

Sürüklenme süresi : 45 dakika

1. pH 1.2, R<sub>f</sub> 0.61

2. pH 2.5, R<sub>f</sub> 0.57

3. pH 4.5, R<sub>f</sub> 0.58

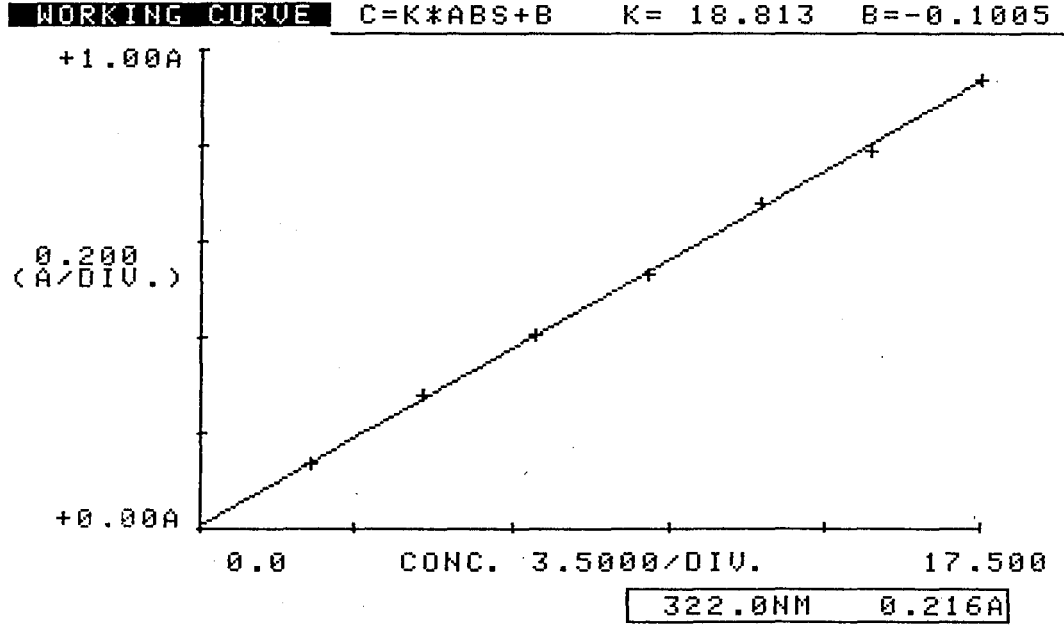
4. pH 7.5, R<sub>f</sub> 0.57

5. Distile su, R<sub>f</sub> 0.66

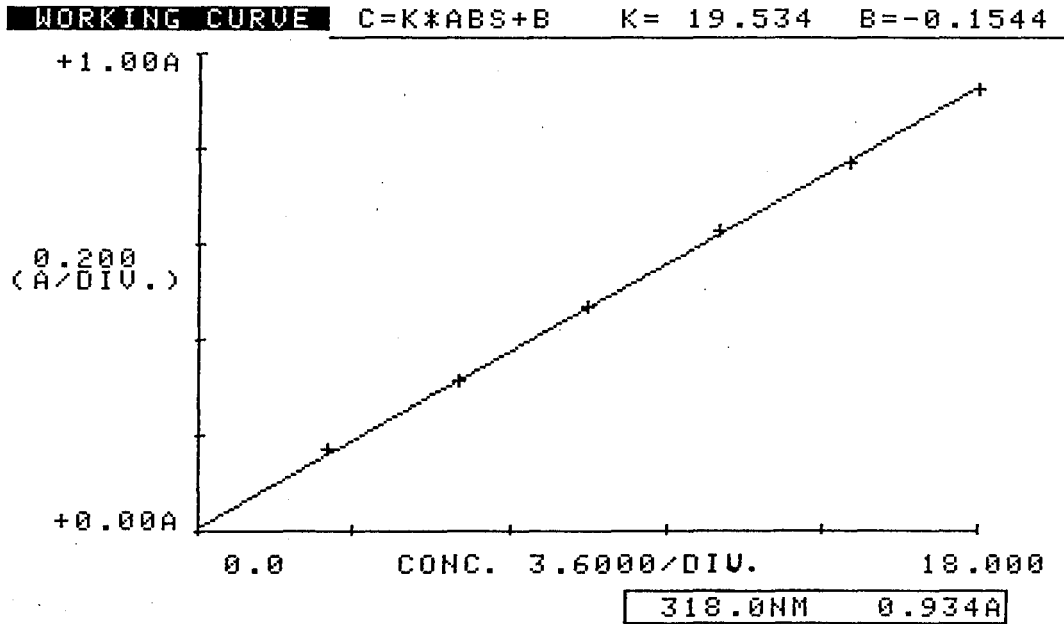
Şekil 4-10. KT'nin stabilite çalışmalarına ait kromatogram

### 4.3. KT'nin miktar tayini

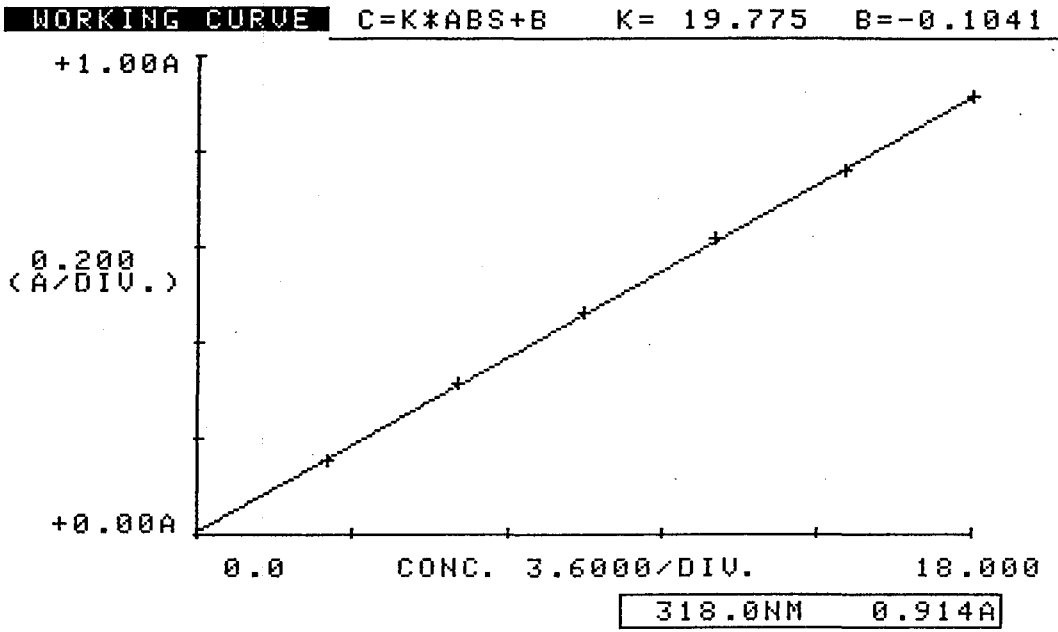
Bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucu elde edilen bulgulardan standart eğrileri çizildi. Korelasyon katsayıları ve standart eğri eşitliği (doğru denklemi) hesaplanmıştır. Standart eğriler Şekil 4-11-17'de, korelasyon katsayıları ve doğru denklemleri de Çizelge 4-2'de verilmiştir.



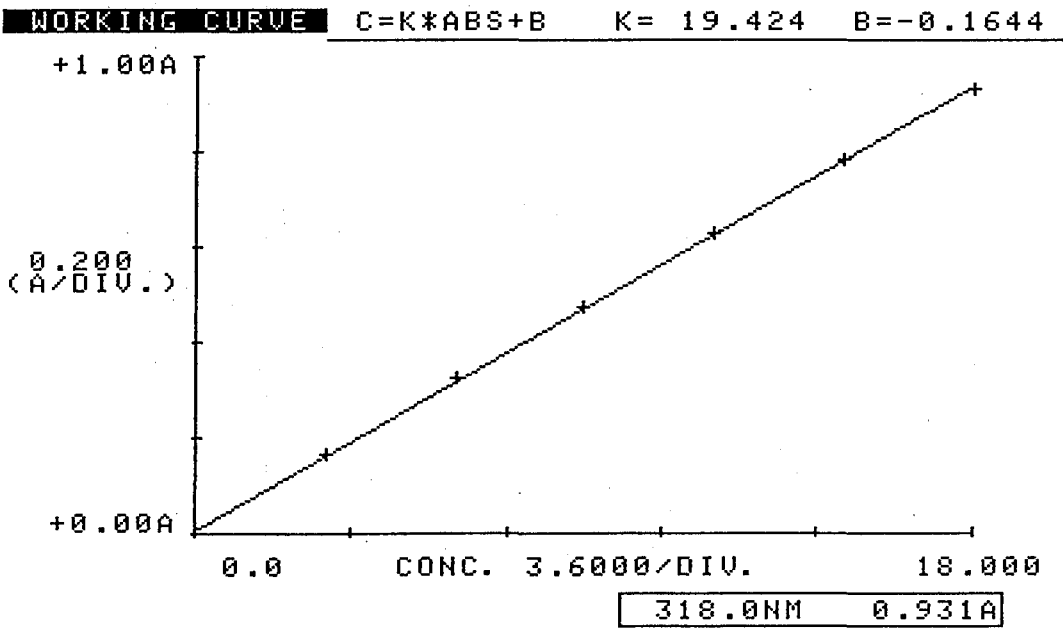
Şekil 4-11. KT'nin distile su içindeki standart eğrisi



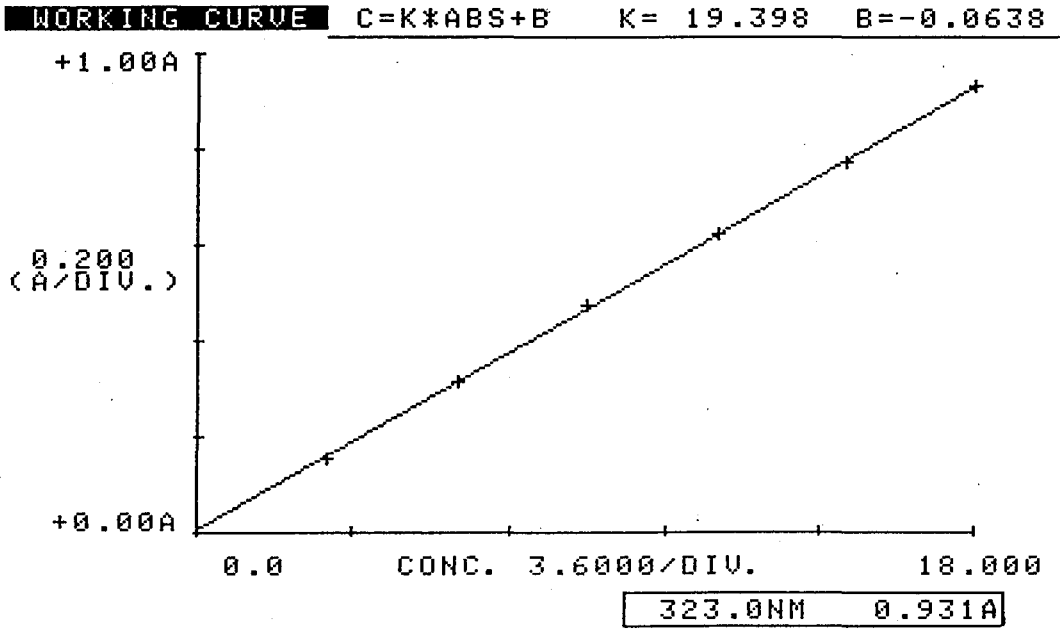
Şekil 4-12. KT'nin pH 1.2'deki standart eğrisi



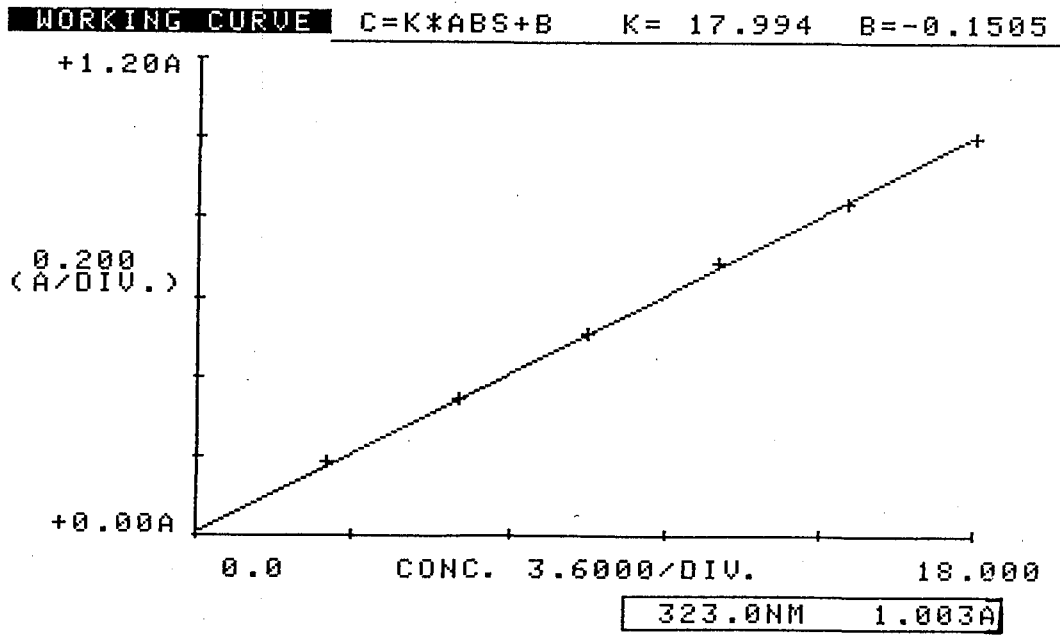
Şekil 4-13. KT'nin pH 2.5'teki standart eğrisi



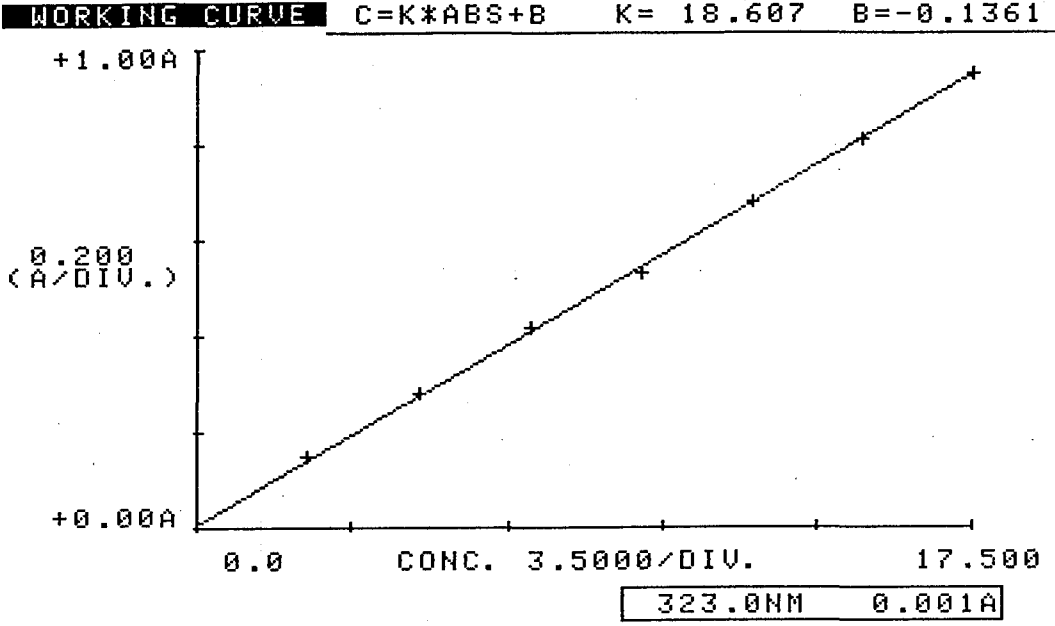
Şekil 4-14. KT'nin pH 4.5'teki standart eğrisi



Şekil 4-15. KT'nin pH 6.5'teki standart eğrisi



Şekil 4-16. KT'nin pH 7.0'deki standart eğrisi



Şekil 4-17. KT'nin pH 7.5'teki standart eğrisi

Çizelge 4-2. KT'nin değişik pH'lardaki standart eğrileri ve korelasyon katsayıları

Ortam	Standart eğri	r
pH 1.2	$y = 0.0614 x + 0.0081$	$r = 0.9998$
pH 2.5	$y = 0.0505 x + 0.0053$	$r = 0.9999$
pH 4.5	$y = 0.0529 x + 0.0083$	$r = 0.9998$
pH 6.5	$y = 0.0515 x + 0.0033$	$r = 0.9999$
pH 7.0	$y = 0.0555 x + 0.0085$	$r = 0.9998$
pH 7.5	$y = 0.0528 x + 0.0023$	$r = 0.9997$
Distile su	$y = 0.0532 x + 0.0075$	$r = 0.9997$

## **4.4. KT'nin matriks tabletlerine ait bulgular**

### **4.4.1. Tabletlerde yapılan kontroller**

#### **4.4.1.1. Etken madde miktarının saptanması**

Etken madde miktarı spektrofotometrik olarak bölüm 3.3.1.a'da anlatıldığı gibi yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-3'te verilmiştir.

#### **4.4.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü**

Bölüm 3.3.1.b'de anlatıldığı şekilde yapıldı ve sonuçlar Çizelge 4-3'te verilmiştir.

#### **4.4.1.3. Ağırlık sapması kontrolü**

Bu kontrol bölüm 3.3.1.c'de anlatıldığı şekilde yapıldı. Elde edilen değerler Çizelge 4-3'te verilmiştir.

#### **4.4.1.4. Sertlik kontrolü**

Sertlik kontrolü bölüm 3.3.1.d'de anlatıldığı gibi yapıldı ve sonuçlar Çizelge 4-3'te verilmiştir.

#### **4.4.1.5. Friabilite kontrolü**

Friabilite kontrolü bölüm 3.3.1.e'de anlatıldığı şekilde yapıldı ve sonuçlar Çizelge 4-3'te verilmiştir.

#### **4.4.1.6. İn vitro dissolüsyon hızı kontrolü**

Hazırlanan bütün tablet formülasyonlarında in vitro koşullarda etken maddenin salınımı incelenmiştir. Deneylerde USP XXII döner sepet metodu kullanılmış ve dissolüsyon bölüm 3.3.1.f'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Dissolüsyon hızı sonuçları Çizelge 4-4'te dissolüsyon profilleri ise Şekil 4-18-21'de verilmiştir. Sonuçlar on deney ortalamasıdır.

#### **4.4.1.7. Dissolüsyon kinetikleri**

Çözünme hızı kinetikleri Ağabeyoğlu'nun kompütür programına göre incelenmiştir. Hixson-Crowell, modifiye Hixson-Crowell, birinci derece, sıfırıncı derece, RRSBW, Q-Square root of time, Higuchi, Hopfenberg küresel, Hopfenberg silindir ve Hopfenberg slab, kinetiklerine göre elde edilen değerler Çizelge 4-5'te verilmiştir. Elde edilen kinetik sonuçlarına göre ilacın serbestleşmesi 0. derece kinetiğine uymaktadır. Uygun grafiği Şekil 4-22'de verilmiştir.

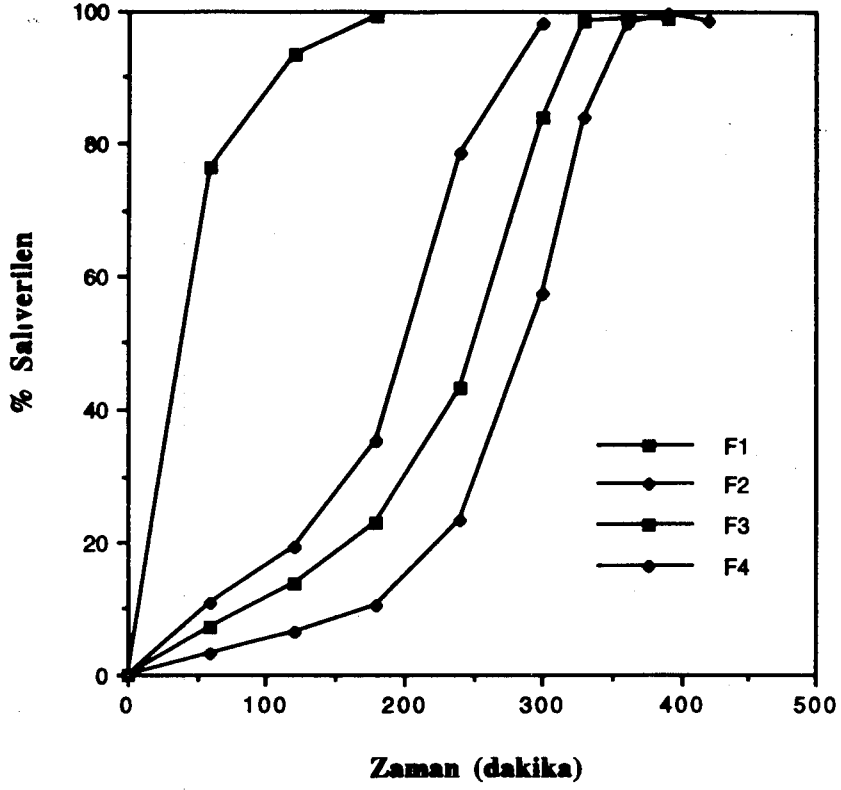
Çizelge 4-3. KT'nin matris tabletlerine ait spesifikasyonlar

Tablet Spesifikasyonları	Tablet kod numaraları												
	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
KT miktarı (mg)	14.07	13.97	13.89	13.95	14.01	13.87	14.00	13.89	14.10	14.08	14.18	13.91	14.15
Sertlik (kg)	1.00	1.70	2.50	3.50	1.50	2.70	3.00	1.70	2.50	3.20	1.50	2.70	3.20
Friabilite (%)	0.01	0.28	0.28	0.05	0.46	0.32	0.25	0.35	0.34	0.22	0.13	0.30	0.33
Yükseklik/çap (d/h)	4.76	4.63	4.50	4.26	4.76	4.63	4.38	4.76	4.50	4.15	4.76	4.63	4.50
Ortalama tab. ağı. (mg)	102.02	107.50	112.75	117.87	107.65	112.72	117.79	107.62	112.69	117.97	107.67	112.88	117.77
Standard sapmas	±0.51	±0.38	±0.17	±0.17	±0.15	±0.12	±0.12	±0.06	±0.15	±0.24	±0.14	±0.10	±0.11

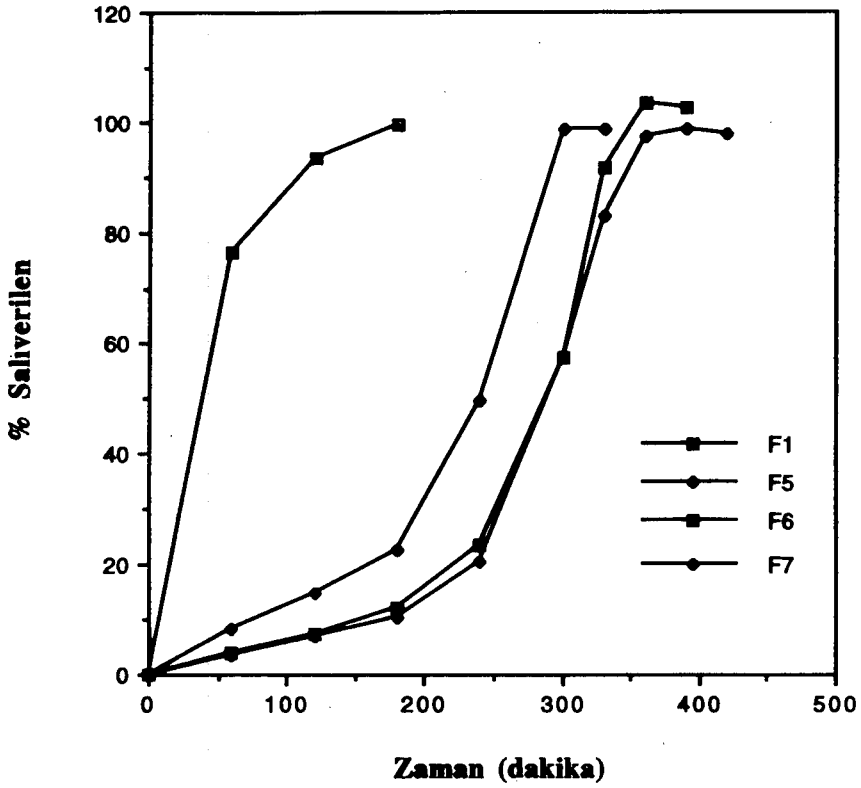


Çizelge 4-4. KT'nin matriks tabletlerinin dissolüsyon sonuçları

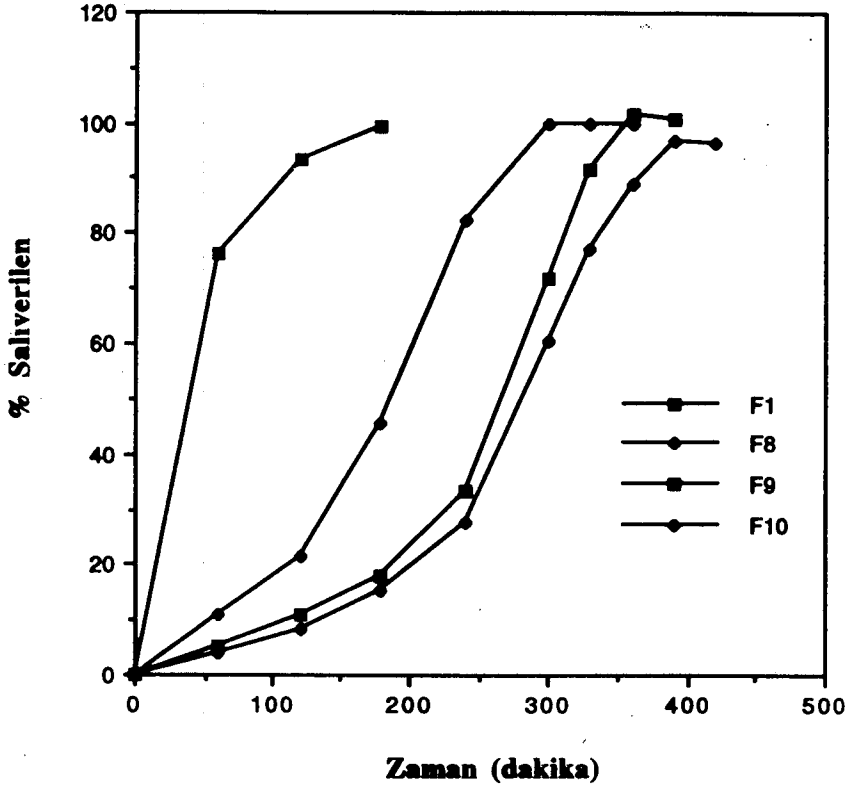
Ortam pH	Zaman Dakika	% Salverilen												
		F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13
1.2	30	69.37	6.33	3.74	1.86	4.17	2.25	1.85	5.53	2.44	2.02	2.42	2.10	1.70
	60	76.38	10.79	7.30	3.28	8.22	4.11	3.60	10.85	5.15	4.04	4.53	3.34	2.68
2.5	90	89.76	14.79	9.40	5.08	11.43	5.98	5.33	15.90	8.00	6.16	8.36	4.87	4.12
	120	93.42	19.27	13.64	6.58	14.97	7.42	6.77	21.33	10.84	8.38	15.64	6.76	6.04
4.5	150	99.32	26.56	15.70	8.46	18.89	9.70	8.21	34.59	14.10	10.57	22.21	8.65	7.73
	180	99.28	35.36	22.85	10.54	22.56	12.06	10.33	45.65	18.05	15.27	28.20	10.41	10.16
	210	-	41.42	30.56	13.77	26.81	14.77	13.33	56.50	25.98	19.83	30.80	13.37	12.65
7.0	240	-	78.63	43.19	23.30	49.76	23.57	20.51	82.32	33.37	27.64	38.11	15.46	14.81
	270	-	98.23	72.75	40.88	86.81	38.55	33.83	98.05	49.56	43.66	47.36	18.24	17.39
	300	-	98.17	84.12	57.53	98.53	57.64	57.60	99.75	71.84	60.60	59.51	21.85	21.03
7.5	330	-	-	98.64	84.00	98.47	91.60	82.90	99.73	91.44	77.26	70.70	26.24	24.44
	360	-	-	98.83	98.14	-	103.22	97.23	-	101.51	88.98	80.61	29.78	28.02
	390	-	-	98.78	99.77	-	102.70	98.55	-	100.31	96.61	96.42	33.86	31.71
	420	-	-	-	98.54	-	-	97.91	-	-	96.32	100.84	38.37	35.07
	450	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	100.09	41.86	37.57
	480	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45.23	40.34



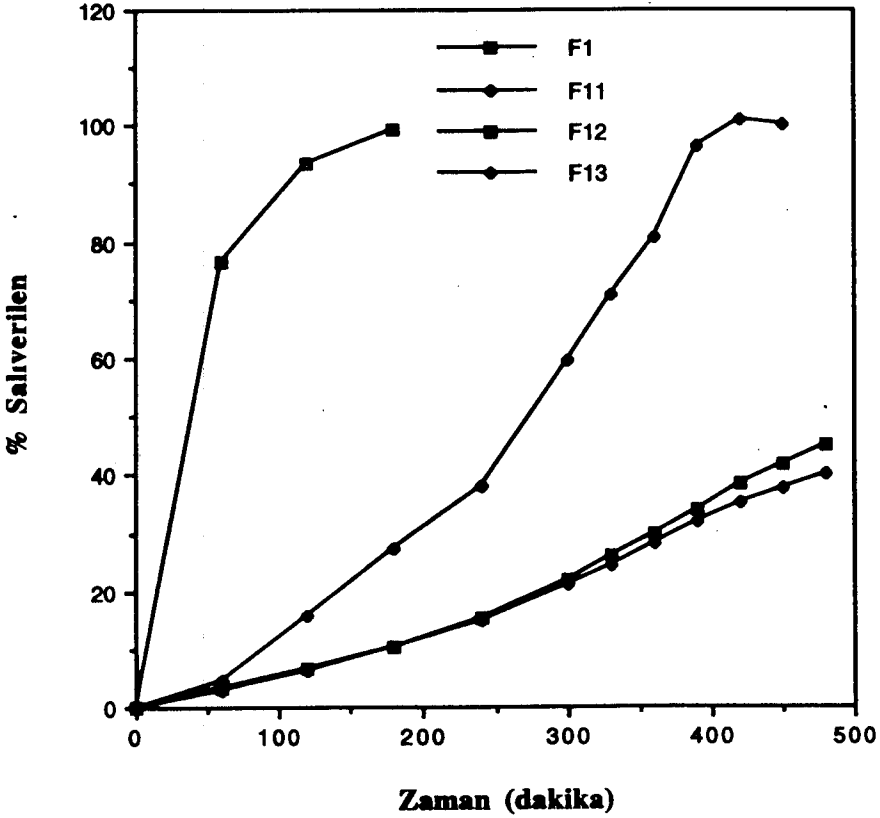
Şekil 4-18. KT matris tabletlerin (F1, F2, F3, F4) dissolüsyon profilleri



Şekil 4-19. KT matris tabletlerin (F1, F5, F6, F7) dissolüsyon profilleri



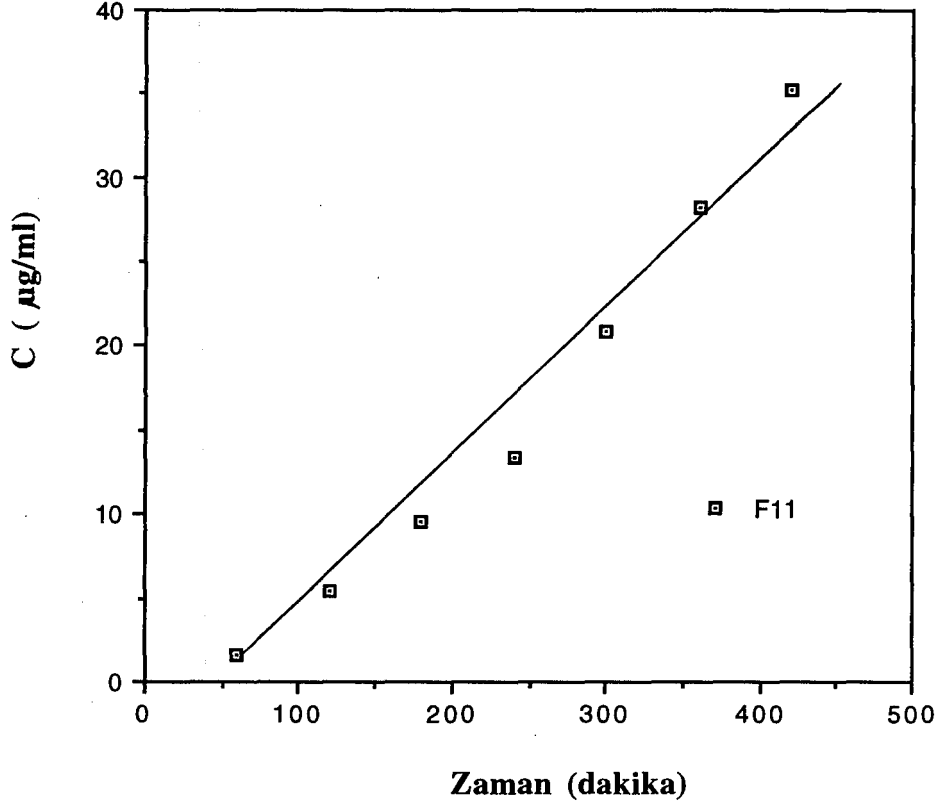
Şekil 4-20. KT matris tabletlerin (F1, F8, F9, F10) dissolüsyon profilleri



Şekil 4-21. KT matris tabletlerin (F1, F11, F12, F13) dissolüsyon profilleri

Çizelge 4-5. KT matris tabletinin (F11) dissolüsyon kinetik sonuçları

KİNETİKLER		SONUÇLAR
Modifiye Hixson-Crowell	$r^2$	0.9709
	A	1.9357
	B	$1.8044 \cdot 10^{-3}$
	AIC	-22.8865
	WSSD	0.1054
1. derece	$r^2$	0.5929
	$Kr^1$	$0.8107 \text{ saat}^{-1}$
	AIC	5.3271
	WSSD	0.2912
0. derece	$r^2$	0.9780
	$Kr^0$	$2.2408 \text{ mg/saat}$
	AIC	-13.9789
	WSSD	0.1857
Hixson-Crowell (Sink)	$r^2$	0.7882
	Slope	$1.3127 \cdot 10^{-3}$
	Rate	$5.4937 \cdot 10^{-2} \text{ mg/saat/cm}^2$
	AIC	-6.3828
	WSSD	0.8453
RRSBW	$r^2$	0.9172
	$T\%_{63.2}$	269.9063 dakika
	B	2.2330
	AIC	-17.0222
	WSSD	0.1901
Q-Square Root of Time	$r^2$	0.9266
	K	0.1043
	AIC	-7.2674
	WSSD	0.6200
Higuchi (Hetero- gen pellet)	$r^2$	0.6916
	slope	$1.2155 \cdot 10^{-3}$
Hopfenberg Küresel	$r^2$	0.7882
	$k'$	$2.0804 \cdot 10^{-3}$
	AIC	1.1891
	WSSD	0.7768
Hopfenberg Silindir	$r^2$	0.8672
	$k''$	$2.3716 \cdot 10^{-3}$
	AIC	-1.1378
	WSSD	0.4580
Hopfenberg Slab	$r^2$	0.9780
	$k'''$	$2.6677 \cdot 10^{-3}$
	AIC	-8.2482
	WSSD	0.1013



Şekil 4-22. KT matriks tabletin (F11) 0. derece kinetiği ile salınımı

## 4.5. KT mikrokapsüllerine ait bulgular

### 4.5.1. Mikrokapsül verimi

Bölüm 3.4.1.'de anlatıldığı gibi verim hesabı yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4-6'da verilmiştir.

Çizelge 4-6. KT mikrokapsüllerinin verimleri

çekirdek : çeper oranı	% verim
1 : 1	84.00
1 : 2	89.78

KT mikrokapsül ve toz'unun genel görünümü ve ışık mikroskobundaki genel görünümü Resim 1, 2, 3 ve 4'te verilmiştir.

### 4.5.2. Mikrokapsüllerdeki KT'nin miktarı

Bölüm 3.4.2.'de anlatıldığı gibi mikrokapsüllerdeki etken madde miktarı spektrofotometrik olarak tayin edilmiştir. Sonuçlar Çizelge 4-7'de verilmiştir.

Çizelge 4-7. Mikrokapsüllerdeki KT miktarı

Çekirdek : çeper oranı	Mikrokapsül ağırlığı (mg)	KT miktarı (mg)
1 : 1	28.7	14
1 : 2	43.1	14

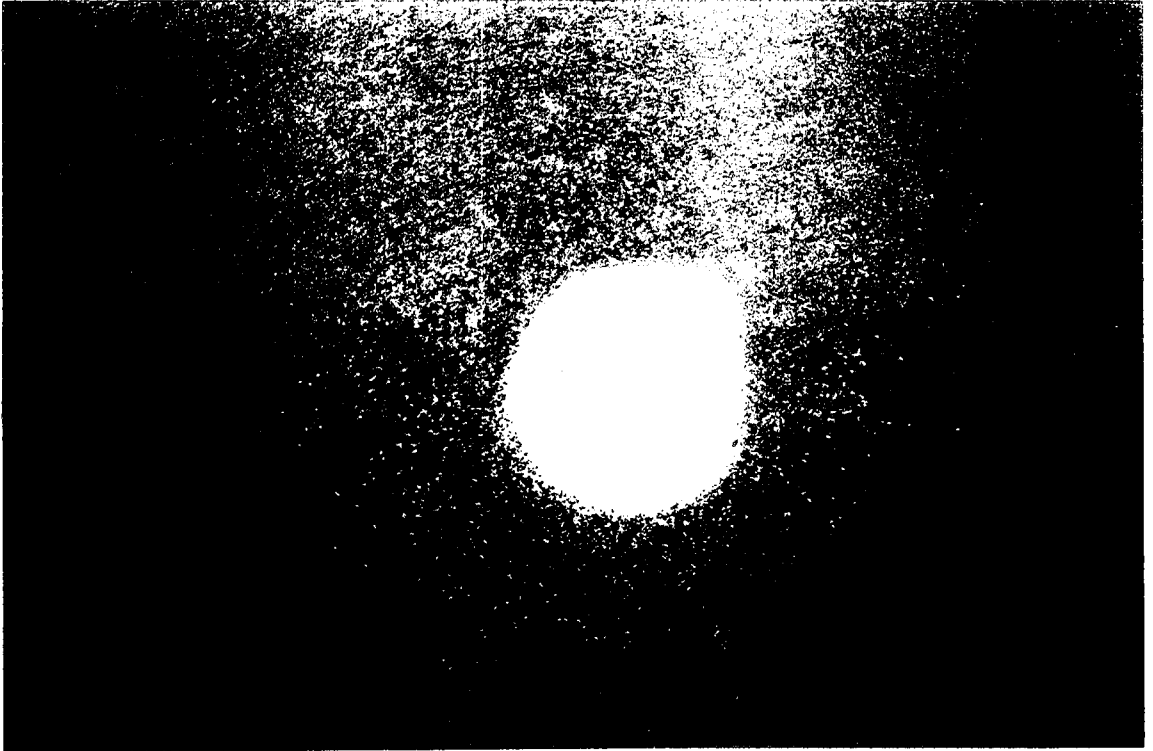
### 4.5.3. İn vitro çözünme hızı deney bulguları

Mikrokapsüllerin in vitro çözünme hızı deneyleri bölüm 3.4.4.'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. Dissolüsyon hızı sonuçları Çizelge 4-8'de, dissolüsyon profilleri de Şekil 4-23'te verilmiştir.

Çözünme hızı kinetikleri Ağabeyoğlu'nun kompütür programına göre incelenmiştir. Hixson-Crowell, modifiye Hixson-Crowell, birinci derece, sıfırıncı derece, RRSBW, Q-Square root of time, Higuchi, Hopfenberg küresel, Hopfenberg silindir ve Hopfenberg slab, kinetiklerine göre elde edilen değerler Çizelge 4-9'de verilmiştir.



Resim 1. Toz haldeki KT'nin genel görünüşü



Resim 2. KT mikrokapsüllerinin genel görünüşü



Resim 3. Toz haldeki KT'nin ışık mikroskopundaki görünüşü



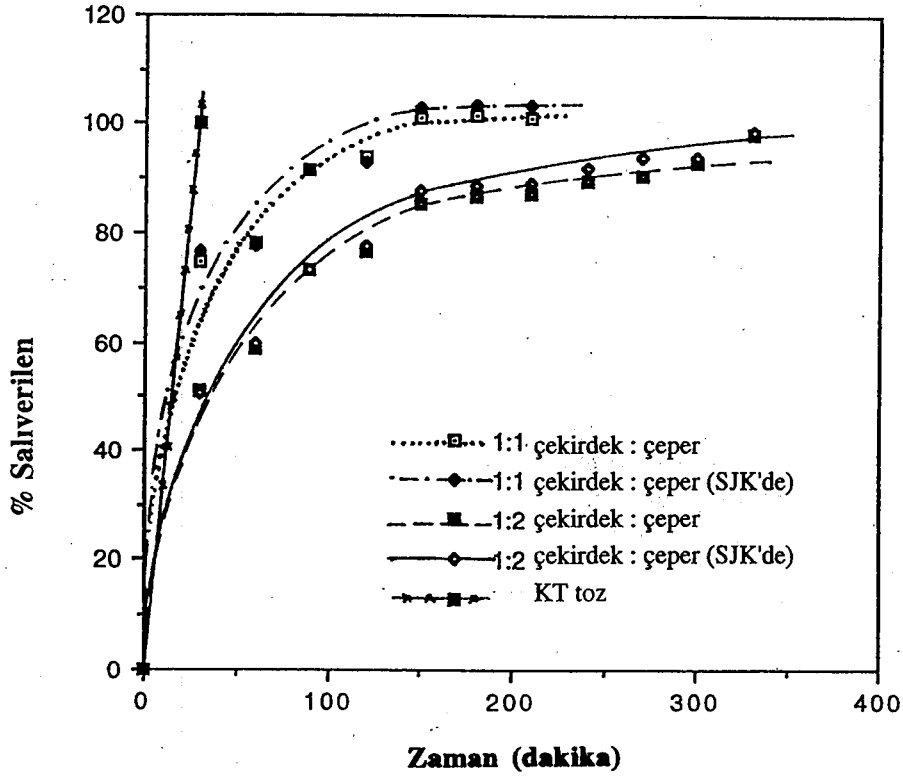
Resim 4. KT mikrokapsüllerinin ışık mikroskopundaki görünüşü



Çizelge 4-8. KT mikrokapsüllerinin dissolüsyon sonuçları

Zaman (Dak.)	Ortam	% Salıverilen			
		1:1 çekirdek : çeper		1:2 çekirdek : çeper	
		MCs	SJK'de	MCs	SJK'de
30	pH =1.2	74.67	76.76	51.31	50.62
60		77.97	77.72	58.95	59.89
90	pH =2.5	91.44	91.58	73.34	73.32
120		94.04	92.04	76.67	77.76
150	pH =4.5	101.36	103.26	85.27	87.90
180		101.61	103.76	86.64	88.61
210		101.43	103.54	87.35	89.09
240	pH =6.5	-	-	89.64	92.18
270		-	-	90.78	94.14
300		-	-	92.80	93.89
330	pH =7.0	-	-	98.53	99.01

SJK =Sert Jelatin Kapsül, MCs = Mikrokapsül

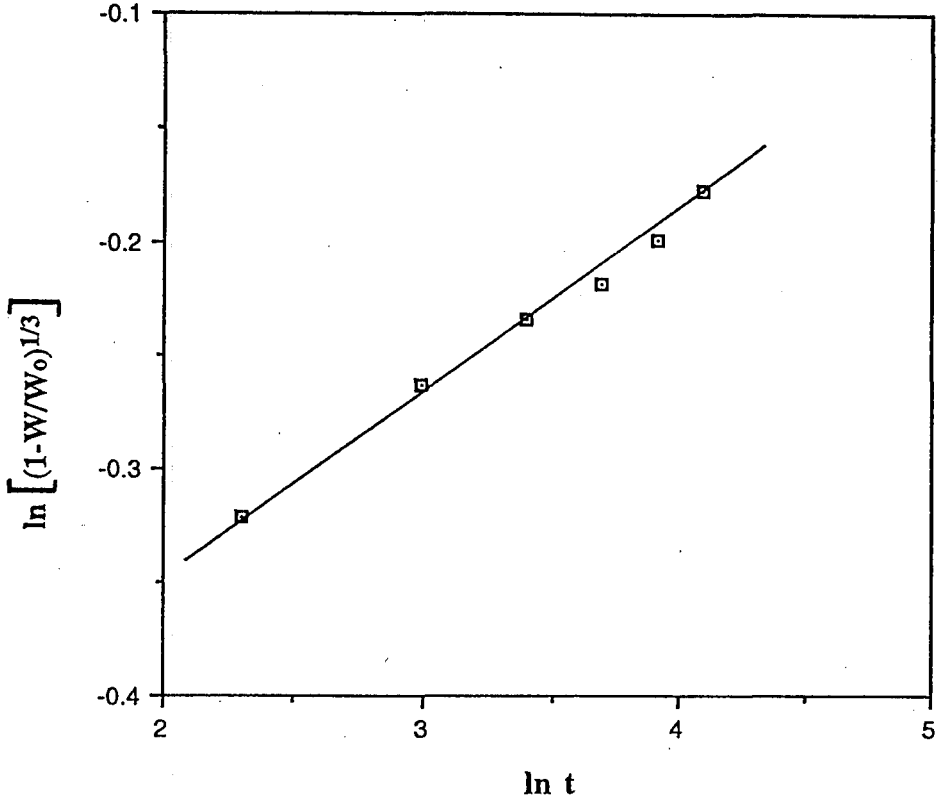


Şekil 4-23. KT mikrokapsüllerinin dissolüsyon profilleri

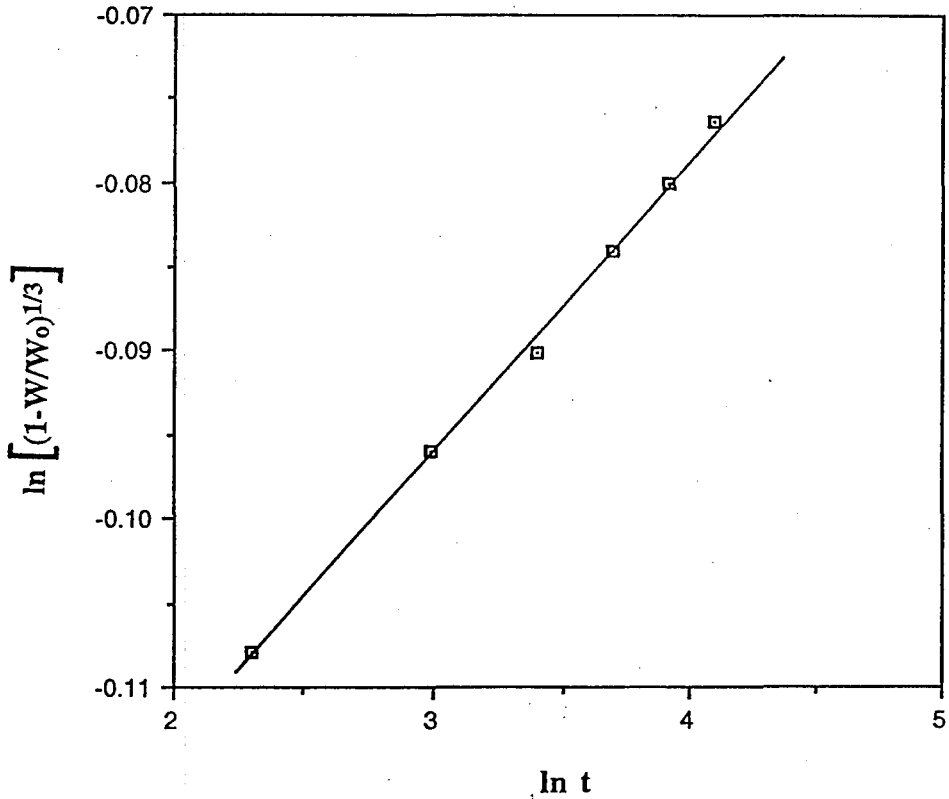
Çizelge 4-9. KT mikrokapsüllerin dissolüsyon kinetik sonuçları

KİNETİKLER		pH 1.2	pH 6.5
Modifiye Hixson-Crowell	$r^2$	0.9937	0.9731
	A	0.2905	0.4116
	B	$1.4018 \cdot 10^{-4}$	$8.7987 \cdot 10^{-4}$
	AIC	-47.3517	-58.7928
	WSSD	$4.2346 \cdot 10^{-4}$	$3.3516 \cdot 10^{-4}$
1. derece	$r^2$	0.9796	0.9712
	Kr <sup>1</sup>	0.4520 saat <sup>-1</sup>	0.3464 saat <sup>-1</sup>
	AIC	-2.7311	-11.7804
	WSSD	0.5778	0.4430
0. derece	$r^2$	0.9617	0.9843
	Kr <sup>0</sup>	3.2011 mg/saat	0.4467 mg/saat
	AIC	$-6.1381 \cdot 10^{-2}$	0.7590
	WSSD	0.6325	1.4181
Hixson-Crowell (Sink)	$r^2$	0.9745	0.9769
	Slope	$1.9985 \cdot 10^{-3}$	$8.6784 \cdot 10^{-4}$
	Rate	0.4918 mg/s/cm <sup>2</sup>	0.1973 mg/s/cm <sup>2</sup>
	AIC	-11.4979	-33.6894
	WSSD	0.1508	0.02358
RRSBW	$r^2$	0.9929	0.9695
	T% <sub>63.2</sub>	95.8063 dakika	66.1425 dakika
	B	0.3245	0.6284
	AIC	-46.8270	-58.2141
	WSSD	$4.6587 \cdot 10^{-4}$	$3.6856 \cdot 10^{-4}$
Q-Square Root of Time	$r^2$	0.9899	0.9822
	K	21720.7314	9567.5707
	AIC	-19.6227	-29.0232
	WSSD	0.0481	$8.6356 \cdot 10^{-2}$
Higuchi (Hetero- gen pellet)	$r^2$	0.9873	0.9779
	slope	$2.9767 \cdot 10^{-3}$	$1.2878 \cdot 10^{-3}$
Hopfenberg Küresel	$r^2$	0.9745	0.9769
	k'	$1.9985 \cdot 10^{-3}$	$8.6784 \cdot 10^{-4}$
	AIC	-1.4124	0.7715
	WSSD	0.6975	1.7568
Hopfenberg Silindir	$r^2$	0.9717	0.9793
	k''	$2.6755 \cdot 10^{-3}$	$8.7461 \cdot 10^{-4}$
	AIC	-0.8242	4.4442
	WSSD	0.7574	2.5262
Hopfenberg Slab	$r^2$	0.9617	0.9843
	k'''	$3.8108 \cdot 10^{-3}$	$5.3180 \cdot 10^{-4}$
	AIC	0.6634	9.5579
	WSSD	0.9284	4.0970

Determinasyon katsayılarına ve Akaike kriterlerine göre mikrokapsüllerden KT'nin salıverilmesi modifiye Hixson-Crowell kinetiğine uymaktadır. Uyum grafikleri Şekil 4-24 ve 25'te verilmiştir.



Şekil 4-24. KT mikrokap. pH 1.2'de modifiye Hixson-Crowell kinetiği ile salınımı



Şekil 4-25. KT mikrokap. pH 6.5'te modifiye Hixson-Crowell kinetiği ile salınımı

#### 4.6. KT'nin enterik kaplı film tabletlerine ait bulgular

##### 4.6.1. Çekirdek tabletlere ait spesifikasyonlar

Bölüm 3.5.2.1, 2, 3 ve 4'te anlatıldığı gibi çekirdek tabletlere gerekli kontroller yapıldı ve sonuçlar Çizelge 4-10'da verilmiştir.

##### 4.6.2. Film kaplı tabletlere ait spesifikasyonlar

Bölüm 3.5.2.1, 2, 3 ve 4'te anlatıldığı şekilde film kaplı tabletlere gerekli kontroller yapıldı. Sonuçlar Çizelge 4-10'da verilmiştir.

Çizelge 4-10. KT 'nin çekirdek tabletlere ve enterik kaplı film tabletlerine ait spesifikasyonlar

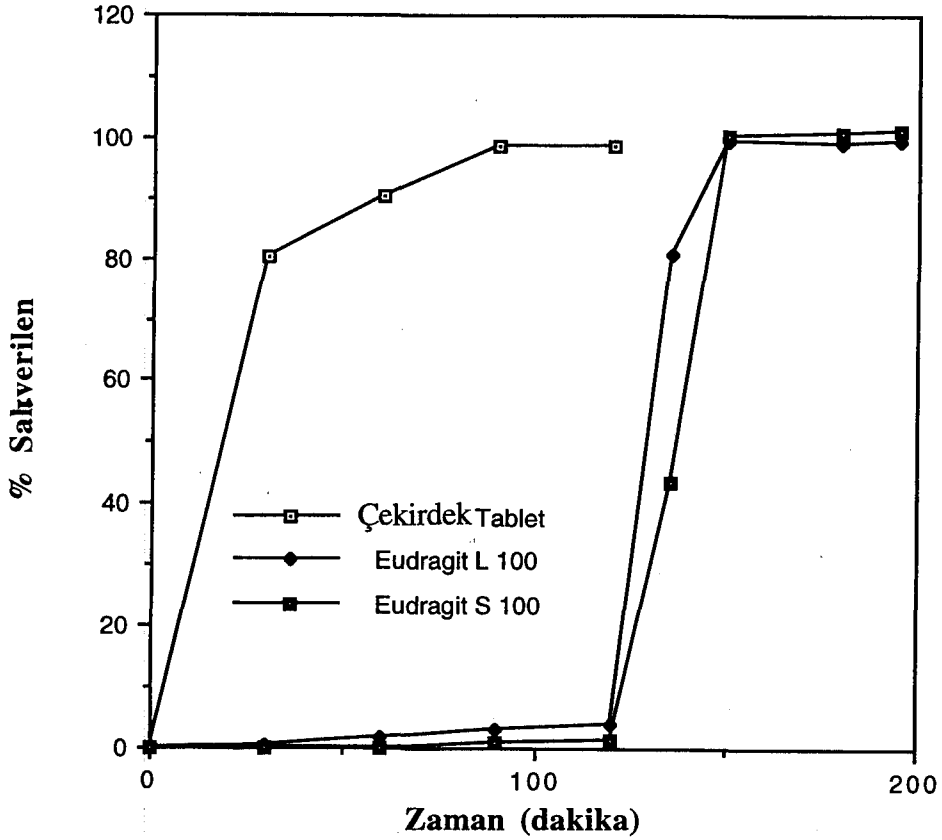
Spesifikasyonlar	Çekirdek tablet	Film kaplı tablet	
		Eudragit L-100	Eudragit S-100
KT'nin miktarı (mg)	10.37	10.37	10.37
Sertlik (kg)	3.3	3.5	3.5
Friabilite (%)	0.23	-	-
Ort. tab. ağı. (mg)	202.0	210.0	210.0
Standart sapma ( $\pm$ )	2.25	1.63	1.00
Yükseklik / çap	3.37	3.38	3.36
Dağılma zamanı	(SMV)	10 dak.	2 saat dayanıklı
	(SBV)	-	25 dak.
			26 dak.

##### 4.6.3. İn vitro dissolüsyon hızı deney sonuçları

Bölüm 3.5.2.3'te anlatıldığı şekilde yapıldı. Dissolüsyon sonuçları Çizelge 4-11'de, dissolüsyon profilleri Şekil 4-26'da verilmiştir.

Çizelge 4-11. KT'nin çekirdek ve enterik kaplı film tabletlerinin dissolüsyon sonuçları (n= 10)

Dissolüsyon ortamı	Zaman (dakika)	% Salıverilen		
		Çekirdek tablet	Film kaplı tablet	
			Eudragit L 100	Eudragit S 100
SMV	30	80.1387	0.5274	0.0000
	60	90.1791	1.9372	0.1193
	90	98.5642	2.8436	0.8743
	120	98.4965	3.7338	1.5117
SBV	125	-	14.6631	5.2117
	130	-	53.3558	19.8626
	135	-	80.6372	43.7775
	150	-	99.3009	100.2288
	165	-	99.7491	101.5149
	180	-	98.9480	100.7189
	195	-	99.5763	101.3661



Şekil 4-26. KT'nin çekirdek ve enterik kaplı film tabletlerinin dissolüsyon profilleri

## 5. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR

### 5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal deneyler

KT'nin tanınması için yapılan deney sonuçları (İTK, UV spektrumu, IR spektrumu ve erime derecesi), kullandığımız etken maddenin farmakope ve literatür verilerine uygun olduğunu göstermektedir.

### 5.2. Miktar tayini

Literatürlerde kayıtlı miktar tayini yöntemleri gözden geçirildiğinde (73) ve bizim laboratuvar imkanlarımız göz önüne alındığında en uygun metod olarak spektrofotometrik yöntem (hem kolay hem de duyarlı) tercih edilmiştir.

Çalışmalarımız farklı ortamlarda (pH 1.2 (SMV), pH 2.5, pH 4.5, pH 6.5, pH 7.0, pH 7.5 (SBV) ve distile su) yapıldığı için; önce her ortamdaki KT'nin  $\lambda$  max'ını bulunmuştur. Daha sonra her ortam için ayrı ayrı standart eğriler çizilmiş (Şekil 4-11-17) doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları (Çizelge 4-2) hesaplanmıştır. Bu verilerden yararlanarak miktar tayinleri yapılmıştır.

Matriks tabletleri, mikrokapsülleri ve enterik kaplı film tabletleri hazırlarken kullandığımız polimerlerin (Carbopol 834, Carbopol 934, Carbopol 940, Carbopol 1342, Eudragit L-100 ve Eudragit S-100) miktar tayini deneylerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını (absorbans şiddetinin değişip değişmemesi gibi..) araştırdık. Polimer çözeltilerinin UV spektrumlarını aldık ve  $\lambda$  max'larını tesbit ettik. Sonuçta, polimerlerin KT'nin maksimum absorbans gösterdiği 318-323 nm'lerde hiç absorbans vermedikleri yani etken maddenin spektrofotometrik olarak miktar tayinine polimerlerin etki etmediği görülmüştür.

#### 5.3.1. KT matriks tabletlerin hazırlanması ve kontrolleri

Tabletlerde carbopoller kullanılarak kuru granülasyon yöntemine göre hazırlanmıştır. Carbopoller %5.0, 10.0 ve 15.0'lik konsantrasyonlarda kullanılmıştır. KT'nin idame (süreklilik) dozu 14.0 mg olarak hesaplanmıştır. Kaydırıcı olarak ta magnezyum stearat kullanılmıştır. Bir tane de polimer içermeyen tablet hazırlanmıştır. Böylece polimer cinsinin ve yüzdesinin etken maddenin salıverilmesine nasıl etki edeceği araştırılmıştır. Hazırlanan 13 formülasyonda ağırlık sapması, sertlik, friabilite, yükseklik - çap kontrolü, etken madde miktar tayini ve in vitro dissolüsyon hızı kontrolleri yapılmıştır. Sonuçlar farmakope sınırları içinde kalmıştır.

İn vitro dissolüsyon hızı tayininde SMV, SBV ve bunların değişik oranlardaki karışımları kullanılarak USP XXII döner sepet metodu ile yapılmıştır. 50 rpm hızda,  $37 \pm 0.5$  °C sıcaklıkta ve 400 ml dissolüsyon vasatında çalışılmıştır. Matriks tabletlerden salıverilen KT miktarları ( % olarak) Çizelge 4-4'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre F1'de (polimer içermeyen formülasyon) 2.5 saat içinde hemen hemen KT'nin hepsi çözünmüştür. Diğer formülasyonlarda ise polimer konsantrasyonu arttıkça KT salımı yavaşlamıştır. Hem daha az konsantrasyonlarda etki etmesi hem de 7.0 saatte %100.84 oranında etken maddeyi salıveren F11 ( %5 Carbopol 1342 içeren) en uygun formül

seçilmiştir. Ortamla temas eden polimer jel halini alıyor, oluşan jel'in viskozitesi ilacın salıverilmesine etki ediyor (116). F11'in dissolüsyon verilerini Ağabeyoğlu'nun kompütür programına göre değerlendirdik ve ilacın matriks tabletlerden 0. derece kinetiğine göre serbestleştğini saptadık. Elde edilen kinetik sonuçları Çizelge 4-5'te verilmiştir. Akaike kriterlerine, WSSD değerlerine ve determinasyon katsayılarına göre karar verdiğimiz bu kinetiğin uyum grafiğini de çizerek sonuca anlamlılık kazandırdık (Şekil 4-22).

### **5.3.2. KT mikrokapsüllerinin hazırlanması ve in vitro dissolüsyon hızı kontrolü**

Önce KT elek analizine tabi tutuldu ve partikül büyüklüğü 100 µm civarında olan tozlar mikroenkapsülasyon için kullanıldı. Mikroenkapsülasyonda, non-solvent ilavesiyle koaservasyon-faz ayrışması tekniği kullanılmıştır. 1:1 ve 1:2 çekirdek: çeper oranında iki farklı mikrokapsül hazırlanmıştır. Çeper (kaplama) maddesi olarak Eudragit S-100 seçilmiştir. Non-solvent olarak 2 ml/dak. hızda siklohekzan ilave edilmiştir. Siklohekzan ilave edilirken karıştırma hızı 100 rpm'de , sıcaklık ise 25 °C'de sabit tutulmuştur. Karıştırma hızının ve sıcaklığın değişmesi faz ayrışmasını ve mikrokapsül yüzeyini bozmaktadır (95). Bunlar göz önüne alınarak çalışma şartları sabit tutulmuştur. Ayrıca karıştırma hızı mikrokapsüllerin iriliklerini değiştirebilir. Karıştırma hızı arttıkça, mikrokapsüller küçülmekte, hız azaldıkça da mikrokapsüller büyümekte ve yüzeyleri bozulmaktadır.

Her iki mikrokapsülde de, partikül büyüklüğü dağılımının homojen olması için elek analizi yapılmıştır. Deneylede partikül büyüklüğü 177-500 µm arasında olan mikrokapsüller kullanılmıştır.

Hazırlanan mikrokapsüllerde verim hesabı yapılmış ve 1:1 çekirdek : çeper oranında olan mikrokapsüller için %84.0, 1:2 için ise %89.8 olarak bulunmuştur. Bu değerlerin küçümsenemeyecek oranda olduğu görülmektedir. Ayrıca KT'nin süreklilik dozunu 14.0 mg olarak hesapladık. Dissolüsyon çalışmalarınıda 14.0 mg KT içeren mikrokapsüllerde yaptık. Miktar tayini yaparak 14.0 mg KT içeren mikrokapsül miktarlarını bulduk. Buna göre 1:1 kaplamada 28.70 g mikrokapsül 14.0 mg KT, 1:2 kaplamada ise 43.10 g mikrokapsül 14.0 mg KT içermektedir. Hem 1:1, hem de 1:2 kaplamanın teorik ve pratik uyumluluk açısından birbiri ile kıyaslandığında sonucun ideal olduğu görülmektedir.

Mikrokapsüllerde in vitro dissolüsyon hızı tayini çalışmaları yapılmıştır. USP XXII palet metodu kullanılmıştır. 50 rpm hızda , 37 ±0.5 °C sıcaklıkta ve 400 ml dissolüsyon vasatında çalışılmıştır. Dissolüsyon çalışmaları KT tozda (14.0 mg), mikrokapsüllerde (1:1 ve 1:2 çekirdek : çeper oranında hazırlanan) ve bu mikrokapsülleri sert jelatin kapsüllere koyarak yapılmıştır. Çalışmalarda 14.0 mg KT içeren miktarda mikrokapsüller kullanılmıştır. Miktar tayini yönteminde anlatıldığı gibi spektrofotometrik olarak miktar tayini yapılmıştır. % salıverilen KT miktarı hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 4-8'de verilmiştir.

Zamana karşı % salıverilen madde miktarından yararlanarak dissolüsyon profilleri çizilmiştir. Sonuçlar Şekil 4-23'te verilmiştir. Bu sonuçlara göre KT toz 30 dakika içinde

denge çözünürlüğüne ulaşmıştır. Yani %100'ü çözünmüştür. Mikrokapsüllerde ise etken maddenin salıverilmesi daha yavaş ve kontrollü olmaktadır. 1:1 çekirdek: çeper oranında hazırlanan mikrokapsüllerde denge çözünürlüğüne ulaşma zamanı 3.5 saat, 1:2 çekirdek: çeper oranında hazırlanan mikrokapsüllerde bu sürenin 5.5 saat olması ilacın mikrokapsüllerde yavaş yavaş salındığını göstermektedir. Ayrıca kaplama kalınlığı yani çekirdek : çeper oranı 1:2'ye çıkarıldığında ilacın 5.5 saatte %99.01'inin salıverilmesi de göz önüne alındığında; ilacın çözünme hızının çeper tarafından kontrol edildiği anlaşılmaktadır. Sürekli etki amaçlandığı için; elde edilen bu sonuçlar amaca yaklaşıldığını göstermektedir.

Mikrokapsüllerden etken maddenin salımı, üç yolla olmaktadır; enzimatik sindirim, çeper maddesinin çözünmesi ve difüzyon (9,102).

Deneylerimizde kullandığımız çeper maddesi Eudragit S-100 pH 7.0'de çözünmektedir. Buna göre pH 6.5-7'ye kadar etken madde difüzyonla salıverilmektedir. Deneysel esnasında mikrokapsüllerin dağılmaması ve çeper maddesinin pH 7.0'ye kadar çözünmemesi bunu göstermektedir. Dissolüsyon profillerine baktığımızda; başlangıçta mikrokapsüllerden ilacın salım hızı yüksektir. Bu da ortamda kaplanmamış KT partiküllerinin varlığını göstermektedir. Sürekli etki düşünüldüğü için bu kaplanmamış etken maddenin ilk dozu sağlayacağını düşünürsek bu da bir dezavantaj olarak görülmez.

İn vitro dissolüsyon sonuçları Ağabeyoğlu'nun kompütür programından yararlanarak kinetik olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen kinetik sonuçları Çizelge 4-9'da verilmiştir. Akaike kriterlerine ve determinasyon katsayılarına göre ilacın mikrokapsüllerden salıverilmesi modifiye Hixson-Crowell kinetiğine uymaktadır. Uyum grafikleri Şekil 4-24 ve 25'te verilmiştir. Buna göre de elde edilen doğru, hazırladığımız mikrokapsüllerden KT'nin modifiye Hixson-Crowell kinetiğine göre serbestleştiğini göstermektedir.

### 5.3.3. KT enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanması ve kontrolleri

KT'de diğer non steroid antiinflamatuar ilaçlar gibi bazı gastrointestinal rahatsızlıklara sebep olmaktadır. Bu dezavantaj göz önüne alınarak KT'nin enterik kaplı film tabletini hazırlanmaya karar verdik. Bunun için önce 10 mg KT içeren çekirdek tabletleri hazırladık. Kaplama materyeli olarak Eudragit L 100 ve S 100'ü seçtik. Her iki polimerde pH 6-7'de çözünmektedir. Polimerlerin bu özellikleri enterik kaplamaya elverişli olduğu için seçilmiştir. Filmin çatlamaması için plastifiyan ajan olarak PEG 4000 kullanılmıştır. Çekirdek tabletler püskürtme tekniği ile kaplanmıştır.

Önce, hazırlanan çekirdek tabletler de gerekli kontroller yapılmış ve tozlarından kurtarıldıktan sonra kaplanmıştır. Hem çekirdek tabletlerde hem de Eudragit S-100 ve L-100 ile kaplanmış tabletlerde dağılma zamanı ve dissolüsyon hızı tayini çalışmaları yapılmıştır. Çekirdek tabletler suni mide vasatında (pH 1.2) 10 dakika içinde tamamen dağılmıştır. Enterik kaplı film tabletler ise suni mide vasatında 2 saat dağılmadan kalmışlardır. Daha sonra barsak vasatında (pH 7.5) ise 25-26 dakika içinde tamamen dağılmışlardır. Bu sonuç, bize çalışmanın amaca uygun olduğunu göstermektedir. Daha sonra in vitro dissolüsyon hızı tayini yapılmıştır. Miktar tayinleri spektrofotometrik olarak yapılmıştır. Dissolüsyon çalışmalarına göre % salıverilen madde miktarları Çizelge 4-



11'de, dissolüsyon profilleri ise Şekil 4-26'da verilmiştir. Bu sonuçlara göre kaplanmamış tabletlerde SMV'nda 1 saat içinde %100'e yakın bir madde çözünmüştür. Yani 1 saat içinde denge çözünürlüğüne erişmiştir. Eudragit S-100 ve L-100 ile kaplanan tabletlerde ise SMV'nda 2 saat içinde %1.5 -3.7 oranında madde çözünmesine karşı, SBV'nda 45 dakika içinde %99.74 - 101.51 oranında madde çözünmüştür. Bu da hazırlanan film tabletlerin mide vasatında çözünmeyip, barsak vasatında ise 45 dakika içinde etken maddenin hemen hemen hepsinin çözündüğünü ve enterik kaplı film tabletlerin amacına uygun olduğunu göstermektedir.

Yapılan bu üç çalışmanın sonunda, KT'nin sürekli etkili matriks tabletinin, mikrokapsülünün ve enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanabileceği bulunmuştur. Bizim her üç farmasötik şekil içinde ideal bulduğumuz formüller in vivo ve in vitro korelasyon yapıldıktan sonra sanayi çapında üretime uygun olabileceğine kanaat getirilmiştir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Ağabeyoğlu, T.İ. Dissol: A basic computer program for the kinetic assesment of dissolution data, *Presented at National Pharmaceutical Congress*, İstanbul, 1984
2. Al-Dujaili, H., Florence- A.T. and Salole, E.G.: In vitro assessment of the adhesiveness of film-coated tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 34(1-2), 67-74 (1986)
3. Al-Hmoud, H., Ejentaksi, M. and Choulis, N.H.: A controlled release matrix using a mixture of hydrophilic and hydrophobic polymers. *International Journal of Pharmaceutics* 68 (1-3), R<sub>1</sub> - R<sub>3</sub> (1991)
4. Aoki, S., Ando, H., Machida, R., Ida, K., Watanabe, S. and Ozawa, H.: Sustained release matrix using hydroxypropylcellulose-ethylcellulose complex as a filler and controlling factors of drug release. *Chem. Pharm. Bull.* 41(8), 1438-1443 (1993)
5. Arakawa, M., Kondo, T. and Tamamushi, B.: Flow properties of microcapsule suspensions as a model blood. *Biorheology* 12, 57-59 (1975)
6. Armand, J.Y., Magnard, F., Bouzon, J., Rollet, J., Tauerdet, J.L. and Vergnaud, J.M.: Modelling of drug release in gastric liquid from spheric galenic forhs with Eudragit matrix. *International Journal of Pharmaceutics* 40(1-2), 33-41 (1987)
7. Arwidsson, H. and Nicklasson, M.: Application of intrinsic viscosity and interaction constant as a formulation tool from film coating. I. studies on ethylcellulose 10 cps in organic solvents. *International Journal of Pharmaceutics* 56(2), 187-193 (1989)
8. Bakan, J.A. and Sloan, D.F.: Microencapsulation of drugs. *Drug Cosm. Ind.* 110, 34-38 ve 90D-121 (1972)
9. Bakan, J.A. and Anderson, J.L.: Microencapsulation: Lachman, L., Lieberman, H., Kanig, J.: 420-438, 1976

10. Baveja, S.K., Ranga Rao, K. V. and Padmalatha Devi, K.: Sustained release tablet formulation of diethylcarbamazine. Part III. *International Journal of Pharmaceutics* 27(2-3), 157-162 (1985)
11. Baveja, S.K., Ranga Rao, K.V. and Devi, K.P.: Zero-order release hydrophilic matrix tablets of  $\beta$  -adrenergic blockers. *International Journal of Pharmaceutics* 39(1-2), 39-45 (1987)
12. Baykara, T. and Karataş, A.: Preparation of acetaminophen microcapsules by coacervation-phase separation method. *Drug development and Industrial Pharmacy* 19(5), 587-601 (1993)
13. Bechard, S. and McMullen, J. N.: Diffusional release of a solute from a porous polymeric matrix. *International Journal of Pharmaceutics* 32(1), 71-77 (1986)
14. Bettini, R., Colombo, P., Massimo, G., Catellani, P.L. and Vitali, T.: Swelling and drug release in hydrogel matrices: polymer viscosity and matrix porosity effects. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2(3), 213-219 (1994)
15. Bidah, D. and Vergnaud, J.M.: New oral dosage form with two polymers: Gelucire and Simukagel. *International Journal of Pharmaceutics* 72, 35-41 (1991)
16. British Pharmacopoeia II : p. A-143 (1988)
17. Bodmeier, R. and Wang, J.: Microencapsulation of drugs with aqueous colloidal polymer dispersious. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82(2), 191-194 (1993)
18. Brocks, D.R. and Jamali, F.: Clinical pharmacokinetics of ketorolak tromethamine. *Clin.Pharmacokinet.* 23(6), 415-427 (1992)
19. Brown, C.R., Mazzula, J.P., Mok, M.S., Nussdrof, T., Rubin, P.D. and Schwesinger, W.H.: Majör cerrahiden sonra analjezi için intramüsküler ketorolak trometamin ve morfin sulfat'ın tekrarlanan dozlarının karşılaştırılması. *pharmacotherapy* 10(6-2), 45-50 (1990)
20. Buckley, M.M.-T. and Brogden, R.N. : Ketorolak a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 39(1), 86-109 (1990)

21. Bustamante, D. and Paeile, C.: Ketorolak tromethamine an experimental study of its analgesic effects in the rat. *Gen. Pharmac.* 34(3), 693-698 (1993)
22. Çapan, Y.: Sürekli salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. *FABAD Farm. Bil. Der.* 18, 27-39 (1993)
23. 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(3), 181-188 (1989)
24. 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(3), 229-236 (1988)
25. Chafi, N., Montheart, J.P. and Vergnaud, J.M.: Release of 2-aminothiazole from polimer carriers. *International Journal of Pharmaceutics* 67(3), 265-274 (1991)
26. Chang, R.-K. and Rudnic, E.M.: The effect of various polymeric coating systems on the dissolution and tableting properties of potassium chloride microcapsules. *International Journal of Pharmaceutics* 70(3), 261-270 (1991)
27. Chemtob, C., Chaumeil, J.C. and N'Dongo, M. : Microencapsulation by ethylcellulose phase seperation:microcapsule characteristics. *International Journal of Pharmaceutics* 29(1), 1-7 (1986)
28. Conrad, K.A., Fagan, T.C., Mackie, M.J. and Mayshar, P.V. : Effects of ketorolak tromethamine on hemostasis in volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 43, 452-456 (1988)
29. 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(3), 197-206 (1989)

30. Davies, M.C., Wildine, I.R., Short- R.D., Khan, M.A., Watts, J.F. and Melia, C.D.: An analysis of the surface chemical structure of polymethacrylate (eudragit) film coating polymers by XPS. *International Journal of Pharmaceutics* 57(3), 183-187 (1989)
31. DeGennaro, M.D. and Luzzi, L.A.: Microencapsulation and cosmetics. *Cosmetics and Perfumery* 90, 25-32 (1975)
32. Demirdere, A.: Galenik'den eczacılık teknolojisine yeni farmasötik formlar. *FABAD Far. Bil. Der.* 12, 150-167 (1987)
33. Domer, F. : Characterization of the analgesic activity of ketorolac in mice. *European Journal of Pharmacology* 177, 127-135 (1990)
34. 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(2-3), 233-245 (1985)
35. El-Shattawy, H., Kassem, A. and El-Razzaz, M. : Controlled-release furosemid microkapsules performulation studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 17(18), 2529-2537 (1991)
36. Feely, L.C. and Davis, S.S. : the influence of polymeric excipients on drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices. *International Journal of Pharmaceutics* 44 (1-3), 131-139 (1988)
37. Fessi, H., Harty, J.P., Puisieux, F. and Carstenrn, J.T.: Square root of time dependence of matrix formulation with low drug content. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 74, 749-752 (1982)
38. Ford, J.L., Rubinstein, M.H. and Hogan, J.E. : Formulation of sustained release promethazine hydrochloride tablets using hydroxypropylmethylcellulose matrices. *International Journal of Pharmaceutics* 24(2-3), 327-338 (1985)
39. 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(2-3), 339-350 (1985)

40. Ford, J.L., Rubinstein, M.H., McCaul, F., Hogan, J.E. and Edgar, P.J. : Importance of drug type, tablet shape and added diluents on release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 40(3), 223-234 (1987)
41. Ford, J.L., Mitchell, K., Rowe, P., Armstrong, D.J., Elliot, P.M.C., Postron, C. and Hogan, J.E.: Mathematical modelling of drug release from hydroxypropylmethylcellulose matrices; Effect of temperature. *International Journal of Pharmaceutics* 7(1-2), 95-104 (1991)
42. Forni, F., Coppi, G., Vandelli, M.A. and Cameroni, R. : Drug release from spray-dried and spray embedded microcapsules of diltiazem hydrochloride. *Chem.Pharm. Bull.* 38(8), 2091-2095 (1991)
43. Fraser-Smith, E.B. and Matthews, T.R. : Effect of ketorolak on phagocytosis of candida albicans by peritoneal macrophages. *Immunopharmacology* 16, 151-155 (1988).
44. Geçgil, S. : *Farmasötik teknolojiye başlangıç* 351-357, 366-367 (1991)
45. Ghebre-Sellassie, I., Gordon, R.H., Middleton, D.L., Nesbitt, R.U. and Fawzi, M.B.: A unique application and Characterization of eudragit-E 30D film coatings in sustained release formulations. *International Journal of Pharmaceutics* 31(1-2), 43-54 (1986)
46. Gibaldi, M.: *Biyofarmasötik ve klinik farmakokinetik* (Çev. G. Ayanoglu). İstanbul, s. 30-31 (1981)
47. Gibson, S.H.M., Rowe, R.C. and White, E.F.T.: Determination of the critical pigment volume concentrations of pigmented film coating formulations using gloss measurement. *International Journal of Pharmaceutics* 45(3), 245-248 (1988)
48. Gordon, M.S., Fratis, A., Goldblum, R., Jung, D., Schwartz, K.E. and Chowhan, E.T.: In vivo and in vitro evaluation of four different aqueous polymeric dispersions for producing and enteric coated tablet. *International Journal of Pharmaceutics* 115, 29-34 (1995)
49. Gunder, W., Lippold, B.H. and Lippold, B.C.: Release of drugs from ethyl cellulose microcapsules (diffusion pellets) with pore formers and pore fusion. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 3(4), 203-214 (1995)

50. Gürsoy, A., Dortunç, B., Pişkin, E., ve Peppas, N.A.: *Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler*. Marmara Üniv. Eczacılık Fakültesi Yayınları, (1989)
51. Güven, K.C.: *Eczacılık teknolojisi I-II*, s. 57-58, 333-344 (1987)
52. Handbook of pharmaceutical excipients, American Pharmaceutical Association, Washington, pp.41-42 (1986)
53. Hanson, W. A., Handbook of dissolution testing, Aster Publishing Corporation Eugene, Oregon, pp. 28-45 (1990)
54. Harden, R.N., Carter, T.D., Gliman, C.S., Gross, A.J. and Peters, J.R. : Akut baş ağrısı tedavisinde ketorolak. *Headache* 31, 463-464 (1991)
55. Hardy, J.G., Evans, D.F., Zaki, I., Clark, A.G., Tonnesen, H.H. and Gamst, D.V.: Evaluation of an enteric coated naproxen tablet using gamma scintigraphy and pH monitoring. *International Journal of Pharmaceutics* 37(3), 245-250 (1987)
56. Harris, M.S. : Preparation and release characteristics of potassium chloride microcapsules. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 70(4), 392-394 (1981)
57. 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(3), 201-209 (1987)
58. Heinamaki, J., Marvola, M., Happonen, I. and Westermack, E.: The fate of multiple-unit enteric-coated formulations in the stomach of the dog. *International Journal of Pharmaceutics* 42(1-3), 105-115 (1988)
59. Heller, J., Roskos, K.V. , Ng ,S.Y., Fritzinger ,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)
60. 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(3), 201-205 (1990)

61. 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(1), 51-63 (1989)
62. 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)
63. Hilton, A.K. and Deasy, P.B. : Use of hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate in an enteric polymer matrix to design controlled-release tablets of amoxicillin trihydrate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 82(7), 737-743 (1993)
64. Ishino, R. and Sunada, H. : Influence of drug solubility and matrix structure on release rate of drugs from wax matrix tablets. *Chem. Pharm. Bull.* 41(1), 196-200 (1993)
65. Ishino, R. and Sunada, H.: Studies on application of wax matrix system for controlled release. *Chem. Pharm. Bull.* 41(3), 586-589 (1993)
66. İzgü, E. : *Farmasötik teknoloji II*. Ankara üniversitesi eczacılık fakültesi yayınları, (1983)
67. Jallad, N.S., Garg, D.C., Martinez, J.J., Mroszczak, E.J. and Weidler, D.J. : Pharmacokinetics of single- dose oral and intramuscular ketorolac tromethamine in the young and elderly. *J. Clin. Pharmacol.* 30, 76-81 (1990)
68. Jamali, F., Pasutto, F.M. and Lemko, C. : HPLC of ketorolac enantiomers and application to pharmacokinetics in the rat. *Journal of Liquid Chromatography* 12(10), 1835-1850 (1989)
69. John, P.M., Minatoya, H. and Rosenberg, F.J. : Microencapsulation of bitolterol for controlled release and its effect on bronchodilator and heart rate activities in dogs. *J. Pharm. Sci.* 68(4), 475-480 (1979)
70. Joshi, H.N., Kral, M.A. and Topp, E.M.: Microwave drying of aqueous tablet film coating; a study on free films. *International Journal of Pharmaceutics* 51(1), 19-25 (1989)



71. Judith P. Kitchell and Donald L. Wise : Poly (lactic/glycolic acid) biodegradable drug-polymer matrix systems. *Methods in Enzymology* 112, 436-448 (1985)
72. Jung, D., Mroszczak, E. and Bynum, L. : Pharmacokinetics of ketorolak tromethamine in humans after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 35, 423-425 (1988)
73. Kamath, B.V., Shivram, K. and Vangani, S. : Spectrophotometric determination of ketorolak tromethamine by charge transfer and ion-pair complexation. *Analytical Letters* 27(1), 103-112 (1994)
74. Kassem, A.A., Badawy, A.A., El-Sayed, A.A. and Al-mahrouk, G.M. : Preparation of non-pareil seeds of thiamine hydrochloride. *Pharm. Ind.* 40(4), 396-399 (1978)
75. Kaynar, N., Ağabeyoğlu, İ. : Modern terapötik sistemler. *FABAD Farm. Bil Der.* 6, s.107-113 (1981)
76. 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. PHARMA4* (8), 656-662 (1988)
77. Kırılmaz, L., Kantarcı, G., Güneri, T., Propanthelin bromürün sürekli etkili dozaj şeklinin hazırlanması ve in vitro incelenmesi. *Acta Pharmaceutica Turcica* XXXV(2), 67-72 (1993)
78. Kitchell, J.P. and Wise, D.L. : Poly (lactic / glycolic acid) biodegradable drug-polymer matrix systems. *Methods in Enzymology* vol. 112, 436-448 (1985)
79. Klapper, J.A. and Stanton, J.S. : Migren başağrısı tedavisinde DHE ve metoklopramid'e karşı ketorolak. *Headache* 31, 523-524 (1991)
80. Korsmeyer, R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P. and Peppas, N.A. : Mechanisms of potasyum chloride release from compressed hydrophilic, polymeric matrices; effect of entrapped air. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 72(10), 1189-1191 (1983)

81. Kristl, A., Bogataj, M., Mrhar, A. and Kozjek, F. : Preparation and evaluation of ethylcellulose microcapsules with bacampicillin. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 17(8), 1109-1130 (1991)
82. Latha, M.S. and Jayakrishnan, A.: Calcium caseinate: A new matrix for sustained delivery of oral drugs. *Pharmaceutical Sciences* 1(8), 363-365 (1995)
83. Leuen-berger, H., Bonny, J.D. and Kolb, M. : Percolation effects in matrix-type controlled drug release systems. *International Journal of Pharmaceutics* 115, 217-224 (1995)
84. Lin, S.-Y. and Kao, Y.-H. : Tablet formulation study of spray-dried sodium diclofenac enteric-coated microcapsules. *Pharmaceutical Research* 8(7), 919-924 (1991)
85. Lin, S.-Y. and Lin, P.-C. : Effect of acid type, acetic acid and sodium carboxymethylcellulose concentration on the formation, micromeritic, dissolution and floating properties of theophylline chitosan microcapsules. *Chem. Pharm. Bull.* 40(9), 2491-2497 (1992)
86. Lindstedt, B., Sjöberg, M. and Hjartstam, J.: Osmotic pumping release from KCl tablets coated with porous and non-porous ethylcellulose. *International Journal of Pharmaceutics* 67(1), 21-27 (1991)
87. Ling, T.L. and Combs, D.L. : Ocular bioavailability and tissue Distribution of Ketorolac Tromethamine in Rabbits. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 76(4), 289-293 (1987)
88. Lippold, B.C., Lippold, B.H. and Sgoll, G.B. : Control of drug liberation from microcapsules. Part I. legal modification for drug transport through additive-containing lipophilic membranes. *Pharm. Ind.* 42, 745-752 (1980)
89. Luzzi, A.L. : Microencapsulation. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 59(10), 1367-1375 (1970)
90. Madan, P.L. : Microencapsulation. *Drug Cosm. Ind.* 122, 47-52 (1978)

91. Malamataris, S. and Ganderton, D. : Sustained release from matrix system comprising hydrophilic (gel-forming) parts. *International Journal of Pharmaceutics* 70(1-2), 69-75 (1991)
92. 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 gastric liquid. *Drug development and industrial pharmacy* 13, 67-79 (1987)
93. Martindale - The Extra Pharmacopoeia. 29 th Edition, p. 1433, 1581 (1989)
94. Merkle, H.P. and Speiser, P. : Preparation and in vitro evaluation of cellulose acetate phthalate coacervate microcapsules. *J.Pharm. Sciences* 62, 1444-1448 (1973)
95. Meshali, M.M., El-Helw, A.F. and El-Fattah, E.A. : A study on different systems for the preparation of microcapsules of water soluble drug using Eudragit-RS as a wall forming materials. *Acta Pharmaceutica Fennica* 101, 127-134 (1992)
96. Montz, F.J., Monk, B.J., Lacy, S.M. and Fowler, J.McC. : Ketorolac tromethamine, a nonsteroidal anti-inflammatory drug : Ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model. *Gynecologic Oncology* 48, 76-79 (1993)
97. Mrosczak, E. J., Lee, F.W., Combs, D., Sarnqist, F.H., Huang, B.L., Wu, A.T., Tokes, L.G., Maddox, M.L. and Cho, D.K. : Ketorolac tromethamine absorption, distribution, metabolism, excretion and pharmacokinetics in animals and humans. *Drug Metabolism and Disposition* 15(5), 618-626 (1987)
98. Mrosczak, E.J., Jung, D., Yee, J., Bynum, L., Sevelius, H. and Massey, I. : İnsanlarda ve hayvanlarda ketorolac trometamin'in intravenöz, intramüsküler ve oral uygulamasından sonraki farmakokinetiği ve metabolizması. *Pharmacotherapy* 10(6-2), 33-39 (1990)
99. Munday, D.L. and Fassihi, A.R.: Controlled release delivery: effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets. *International Journal of Pharmaceutics* 52(2), 109-114 (1989)

100. Munday, D.L., Fassihi, A.R. and De Villiers, C. : Bioavailability study of a theophylline oral controlled release capsule containing film coated mini-tablets in beagle dogs. *International Journal of Pharmaceutics* 69(2), 123-127 (1991)
101. Mura, P., Bramanti, G., Fzibbri, L. and Valleri, M. : Controlled-release matrix tablets of ketoprofen. *Drug development and Industrial Pharmacy* 15(14-16), 2695-2706 (1989)
102. Nack, H. : Microencapsulation techniques, applications and problems. *J. Soc. Cos.Chem.* 21, 85-98 (1970)
103. National Formulary XVII pp. 1910-1912
104. Nixon, J.R., Khalil, S.A.H. and Carless, J.E. : Phase relationships in the simple coacervating system isoelectric gelatin: ethanol: water. *J. Pharm. Pharmacol.* 18, 409-416 (1966)
105. Nixon, J.R., Khalil, S.A.H. and Carless, J.E. : Gelatin coacervate microcapsules containing sulphamerazine: their preparation and the in vitro release of the drug. *J.pharm. Pharmacol.* 20, 528-538 (1968)
106. Nixon, J.R. and Walker, S.E. : The in vitro evaluation of gelatin coacervate microcapsules. *J. Pharm. Pharmacol.* 23 Suppl., 147-155 (1971)
107. Nixon, J.R. : In vitro and in vivo release of microencapsulated chlorothiazide. *Journal of Pharmaceutical sciences* 70(4), 376-378 (1981)
108. Nixon, J.R. and Wong, K.T. : Evaluation of drug permeation through polymeric membranes as a model for release (I) ethylcellulose-walled microcapsules. *International Journal of Pharmaceutics* 58(1), 31-40 (1990)
109. Nokhodchi, A. and Farid, DJ. : Effect of various factors on microencapsulation of acetyl salicylic acid by a non-solvent addition method. *S.T.P. Pharma. Sciences* 2(3), 279-283 (1992)

110. Nolen, R.L. and Koal, L.B. : Microencapsulation and fabrication of fuel pellets for interdigital confinement fusion. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 70(4), 364-366 (1981)
111. Non steroid antiinflammatory ilaçlar (NSAİİ) ve istenmeyen etkileri. *Güncel Eczacılık* 30, 12-17 (1995)
112. Okhamafe, A.O. and York, P.: Interaction phenomena in pharmaceutical film coatings and testing methods. *International Journal of Pharmaceutics* 39(1-2), 1-21 (1987)
113. Olkkola, K.T. and Maunuksela, E.-L. : The pharmacokinetics of postoperative intravenous ketorolac tromethamine in children. *Br. J. Clin.Pharmac.* 31, 182-184 (1991)
114. Oosterlinck, W. and Philp, N.H. : Renal kolik tedavisinde intramusküler ketorolac trometamin ve pethidine'in çift-kör, tek doz karşılaştırması. *J. clin. Pharmacol.* 30, 336-341 (1990)
115. Palmieri, A. : Microencapsulation and dissolution parameters of undecenovanillylamide: A potential coyote deterrent. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 68(12), 1561-1562 (1979)
116. Perez-Marcos, B., Gutierrez, C., Gomez-Amoza, J.S., Martinez-Pacheco, R., Souto, C. and Concheiro, A. : Usefulness of ceratin varieties of carbomer in the formulation of hydrophilic furosemide matrices. *International Journal of Pharmaceutics* 67(2), 113-121 (1991)
117. Pharmaceutical Codex. 12 th Edition, pp.208-218 (1994)
118. Plaizer-Vercammen, J., Molle, M.V., Steppe, K. and Chrelette, I.: Enteric coating properties of eudragit, aquateric and cellulose acetate trimellitate applied to capsules. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 38(4), 145-149 (1992)
119. Ries, R. and Moli, F. : Matrix formation of polyglycolic acid tablets by annealing. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 40(1), 14-18 (1994)

120. Rooks, W.H., Maloney, P.J., Shott, L.D., Schuler, M.E., Sevelius, H., Strosberg, A.M., Tanenbaum, L., Tomolonis, A.J., Wallach, M.B., Waterbury, D. and Yee, J.P. : The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. *Drugs exptl. Clin. Res.* XI (8), 479-492 (1985)
121. Rubin, P., Yee, J.P. and Ruoff, G. : kronik ağrı tedavisinde ketorolac trometamin ve aspirin'in uzun süreli güvenilirliklerinin karşılaştırılması. *Pharmacotherapy* 10(6- 2), 106-110 (1990)
122. Sanghvi, S.P. and Nairn, J.G. : Phase diagram studies for microencapsulation of pharmaceuticals using cellulose acetate trimellitate. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 80(4), 394-398 (1991)
123. Santus, G. and Bottoni, R.-G. : Nasal formulations of ketorolac tromethamine : technological evaluation-bioavailability and tolerability in rabbits. *IL FARMACO* 48(12), 1709-1723 (1993)
124. 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)
125. Shobha, J.C., Sekhar, K.R., Sekhar, E.C., Rao, T.R.K., Babu, P.A., Naidu, M.U.R. and Krishna, D.R. : Bioequivalence of ketorolac tablet in healthy volunteers. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* (May-June), 105-107 (1993)
126. Staquet, M.J. : Kanser ağrısı tedavisinde intramüsküler ketorolac trometamin ile plasebo kontrollü çift-kör bir çalışma. *J. Clin. Pharmacol.* 29 (1989)
127. Sunshine, A., Richman, H., Cordone, R., Olson, N., Robissa, N., Siegel, C. and Laska, E. : Ameliyat sonrası ağrılarda oral ketorolac'ın analjezik etkinliği ve etki başlangıcı. *Araştırma* 64, 10 (1993)
128. Sveinsson, S.J. and Kristmundsdottir, T. : Naproxen microcapsules: preparation and in vitro characterization. *International Journal of Pharmaceutics* 82, 129-133 (1992)

129. Tahara, K., Yamamoto, K. and Nishihata, T.: Overall mechanism behind matrix sustained release (SR) tablets prepared with hydroxypropyl methylcellulose 2910. *Journal of controlled release* 35(1), 59-66 (1995)
130. Takahata, H. and Kobayashi, M. : Effect of plasticizer on microencapsulation with enteric polymer by surface neutralization method. *Chem. Pharm. Bull.* 41(2), 2141-2146 (1993)
131. Takahata, H., Osawa, T. and Kobayashi, M. : Microencapsulation of benzoic acid derivatives using an enteric polymer by surface neutralization method and derivation of an empirical equation for predicting film formation. *Chem. Pharm. Bull.* 41(6), 1137-1143 (1993)
132. Takenaka, H., Kawashima, Y. and Lin, S.Y. : Preparation of enteric-coated microcapsules for tableting by spray-drying technique and in vitro simulation of drug release from the tablet in G.I. tract. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 69(12), 1388-1392 (1980)
133. Takenaka, H., Kawashima, Y. and Lin, S.Y. : Electrophoretic properties of sulfamethoxazole microcapsules and gelatin-acacia coacervates. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 70(3), 302-305 (1981)
134. The Merck Index, Eleventh Edition, s. 836 (1989)
135. Timmins, P., Delargy, A.M., Minchom, C.M. and Howard, J.R. : Influence of some process variables on product properties for a hydrophilic matrix controlled release tablet. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 38(3), 113-118 (1992)
136. Tirkkonen, S. and Paronen, P.: Release of indomethacin from tableted ethylcellulose microcapsules. *International Journal of Pharmaceutics* 92, 55-62 (1993)
137. Touitou, E. and Donbrow, M. : Drug release from non-disintegrating hydrophilic matrices: sodium salicylate as a model drug. *International Journal of Pharmaceutics* 11(4), 355-364 (1982)
138. Türk Farmakopesi. İstanbul, s. 177-178 (1974)

139. 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)
140. United States Pharmacopoeia XX: p. 959 (1980)
141. United States Pharmacopoeia: XXII, p.1578 (1990)
142. Urtti,A., Juslin, M. and Miinalainen, O., Pilocarpine release from hydroxypropyl-cellulose-polyvinylpyrrolidone matrices. *International Journal of Pharmaceutics*, 25(2), 165-178 (1985)
143. Walker, J.J., Johnstone, J., Lloyd, J. and Rocha, C.L. : The transfer of ketorolak tromethamine from maternal to foetal blood. *Eur.J. Clin.Pharmacol.* 34, 509-511 (1988)
144. Wan, L.S.C., Heng, P.W.S. and Wong, L.F. : The effect of hydroxypropylmethylcellulose on water penetration into a matrix system. *International Journal of pharmaceutics* 73(2), 111-116 (1991)
145. Weib, G., Knoch, A., Laicher, A., Stanislaus, F. and Daniels, R. : Microencapsulation of ibuprofen by a coacervation process using eudragit L-100-55 az an enterik polymer. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 19(20), 2751-2764 (1993)
146. Wischnik, A., Manth, S.M., Lloyd, J., Bullingham, R. and Thompson, J.S. : The excretion of ketorolak tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 30, 521-524 (1989)
147. Xu, G. and Sunada, H.: Influence of formulation change on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Chem. Pharm. Bull.* 43(3), 483-487 (1995).
148. Yie W. Chien : *Novel Drug Delivery Systems*, Marcel Dekker, New York, (1982)