

# PIROKSİKAM'IN ENTERİK KAPLI TABLETLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR

Ecz. YUSUF SEZGİN

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

Danışman: Yard. Doç. Dr. ZEKİ USKAN

Eylül 1997

Tezimin bir kısmında yada tamamında  
kütüphane için saklanması için izin veriyorum.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ  
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

Yusuf Sezgin

12/9/97

**PİROKSİKAM'IN ENTERİK KAPLI  
TABLETLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Ecz. YUSUF SEZGİN

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

Danışman: Yard. Doç. Dr. ZEKİ USKAN

Eylül 1997

Yusuf SEZGİN'nin YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırladığı  
"PİROKSİKAM'IN ENTERİK KAPLI TABLETLERİ ÜZERİNE ÇALIŞMALAR"  
başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü öğretim yönetmeliği'nin ilgili maddeleri  
uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

...17.../...10.../...1997.

Üye: Prof. Dr. Gökhan ERTAN

Üye: Doç. Dr. Yasemin YAZAN

Üye: Yrd. Doç. Dr. S. Zeki UŞKAN

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun  
29.09.1997.....gün ve...29/3.....sayılı kararıyla onaylanmıştır

Enstitü Müdürü

## ÖZET

Piroksikam analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik özelliğe sahiptir. Oral uygulamadan sonra gastrointestinal kanaldan iyi absorblanır. Büyük oranda (%99) plazma proteinlerine bağlanır ve yaklaşık 50 saatlik uzun bir plazma yarı ömrüne sahiptir. Çalışmanın ana amacı, Piroksikam'ın midedeki yan etkilerini azaltmak için enterik kaplı film tablet hazırlamaktır.

Direk kompresyon tekniği ile çekirdek tabletler hazırlandı. Çekirdek tabletlerde ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik, dağılma kontrolü, 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. Çekirdek tabletlerin profili çizildi. Aynı işlemler film kaplı tabletlerde de yapıldı.

Püskürtme tekniği kullanılarak Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletleri hazırlandı. Eudragit L 100-55, Eudragit S 100 ve Eudragit L 30 D-55 (Akrilik polimerler) kaplama materyali olarak seçildi. PEG 4000 de plastifiyan ajan olarak kullanıldı.

Film kaplı tabletler mide vasatında dağılmadan kaldı fakat barsak vasatında 20 dakikada dağılmıştır. %50-60 oranında piroksikam 45 dakikada barsak vasatında çözüldü.

## SUMMARY

Piroxicam has analgesic, anti-inflammatory and antipyretic properties. It is well absorbed from the gastro-intestinal tract. It is extensively bound to plasma proteins (about 99%) and has a long plasma half-life of approximately 50 hours. The purpose of this study is to prepare enteric coated film tablet to prevent gastrointestinal side effect of Piroxicam.

Core tablets of Piroxicam were prepared by direct compression technique. For the quality control of core tablets, weight uniformity, hardness, friability, disintegration, diameter-height ratio, content uniformity of the active substance and invitro dissolution techniques were performed. Spectrophotometric method was used for Piroxicam assay and basket method was preferred for the invitro dissolution rate studies. Dissolution profiles of core tablets was plotted. The same procedure was repeated with film coated tablets.

Enteric coated film tablets of Piroxicam were prepared by spray technique. Eudragit L 100-55, Eudragit S-100 and Eudragit L 30 D-55 (Acrylic polymers) were selected as coating materials. PEG 4000 was used as plastifying agent.

Coated tablets did not disintegrate in Simulated Gastric Medium but they disintegrated in Simulated Intestinal Medium in 20 min. 50-60 % piroxicam dissolved in SIM in 45 min.

## TEŞEKKÜR

Bizlere her konuda yardımcı olan Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Dekanı ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Kemal Hüsnu 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 yürütölmesinde, baştan bu yana değerli bilgi ve önerilerini esirgemeyen, çalışmalarımda beni yönlendiren Danışman Hocam, Yrd.Doç.Dr.Zeki USKAN ve Yrd. Doç. Dr. Lütfi GENÇ'e,

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen tüm Farmasötik Teknoloji ailesine de teşekkür ederim.

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Piroksikam'ın pH'ya bağlı çözünürlüğü	3
2.2. 20 mg oral Piroksikam verilmesinden sonra plazma Piroksikam konsantrasyonları	5
2.3. Tavşanda Piroksikam'ın plazma kinetiği	7
2.4. Sıçanda Piroksikam'ın plazma seviyeleri	8
2.5. Wurster apareyi	13
4.1. Piroksikam'ın değişik çözeltilerdeki ince tabaka kromatografisi	24
4.2. Piroksikam'ın pH 1.2'de UV spektrumu	25
4.3. Piroksikam'ın pH 7.5'de UV spektrumu	25
4.4. Piroksikam'ın IR spektrumu	26
4.5. Piroksikam'ın stabilitesine ait kromatografi	27
4.6. Piroksikam'ın pH 1.2'deki standart eğrisi	27
4.7. Piroksikam'ın pH 7.5'deki standart eğrisi	28
4.8. Piroksikam'ın çekirdek ve enterik kaplı film tabletlerinin dissolusyon profilleri	30

## TABLolar DİZİNİ

Tablo	Sayfa
2.1. Piroksikam'ın biyoyararlılığına yaşın etkisi	5
2.2. Piroksikam'ın oral ve rektal biyoyararlılık sonuçları	6
2.3. Oral ve rektal pirosikam ile oral indometazin ve oral fenilbutazon kullanılarak yapılan karşılaştırmalı biyoyararlanım sonuçları	7
2.4. Draje çekirdeğinin çapı ve yüksekliğine göre kaplama için gerekli lak çözeltisini hesaplamada kullanılan sabiteler	14
4.1. Piroksikam'ın çözünürlüğü	26
4.2. Piroksikam'ın değişik pH'lardaki doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları	28
4.3. Piroksikam'ın çekirdek tabletlerine ait spesifikasyonlar	29
4.4. Piroksikam'ın film tabletlerine ait spesifikasyonlar	29
4.5. Piroksikam'ın çekirdek ve enterik kaplı film tabletlerinin dissolusyon sonuçları	30



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	i
SUMMARY	ii
TEŞEKKÜR	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI	2
2.1. Piroksikam	2
2.1.1. Kimyasal özellikleri	2
2.1.1.1. Miktar tayini	2
2.1.2. Fiziksel özellikleri	2
2.1.3. Farmakodinamik özellikleri	3
2.1.4. Farmokokinetik özellikleri	4
2.1.4.1. Absorbsiyonu	4
2.1.4.2. Dağılımı	4
2.1.4.3. Eliminasyonu	5
2.1.4.4. Yaşın ve seksin etkisi	5
2.1.5. Rektal yol ile biyoyararlılık	6
2.1.6. Deri yolu ile biyoyararlılık	8
2.1.7. Toksisitesi	9
2.2. Film Kaplama	10
2.2.1. Film kaplamanın avantajları	10
2.2.2. Film kaplamanın amaçları	10
2.2.3. Film kaplamada kullanılan maddeler	10
2.2.3.1. Film veya lak tabakası yapacak maddelerde aranan özellikler	10
2.2.3.2. Mide vasatında dağılan film kaplama maddeleri	11
2.2.3.3. Bağırsak vasatında dağılan film kaplama maddeleri	11
2.2.4. Film kaplama teknikleri	12
2.2.4.1. Kazanda kaplama tekniği	12
2.2.4.2. Havada süspande ederek kaplama (Wurster)(Air Suspention)	13
2.2.4.3. Daldırma tekniği (dip coating)	14
2.2.5. Tabletlerin kaplanmasında gerekli film (katı madde) miktarı ve film çözeltisi miktarının hesaplanması	14
2.2.6. Film kaplı tabletlerde yapılan kontroller	15
2.2.7. Film hataları	15
3. DENEYSEL KISIM	19
3.1. Araç ve gereçler	19
3.1.1. Kullanılan maddeler	19
3.1.2. Kullanılan aletler	19
3.2. Yöntem ve deneyler	20
3.2.1. Piroksikam'ın tanınması	20
3.2.2. Piroksikam'ın miktar tayini	20
3.3. Piroksikam'ın stabilitesi	20
3.4. Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanması	21
3.4.1. Çekirdek tabletlerin hazırlanması	21

3.4.2. Çekirdek tabletlerde yapılan kontroller	21
3.4.3. Çekirdek tabletin kaplanması	22
3.4.3.1. Dağılma kontrolü	22
3.4.3.2. Film tabletlerde piroksikam miktar tayini	22
3.4.3.3. Film tabletlerde in vitro dissolusyon kontrolü	23
3.4.3.4. Ağırlık sapması kontrolü	23
4. BULGULAR	24
4.1. Piroksikam'ın tanınması	24
4.1.1. İnce tabaka kromatografisi	24
4.1.2. Piroksikam'ın UV spektrumu	24
4.1.3. Piroksikam'ın IR spektrumu	26
4.1.4. Piroksikam'ın erime derecesi	26
4.1.5. Piroksikam'ın çözünürlüğü	26
4.2. Piroksikam'ın stabilitesi	27
4.3. Piroksikam'ın miktar tayini	27
4.4. Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletlerine ait bulgular	28
4.4.1. Çekirdek tabletlere ait spesifikasyonlar	28
4.4.2. Film kaplı tabletlere ait spesifikasyonlar	28
4.4.3. İn vitro dissolusyon hızı deney sonuçları	30
5. SONUÇ ve TARTIŞMA	31
5.1. Kimyasal ve fizikokimyasal deneyler	31
5.2. Miktar tayini	31
5.3. Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanması ve kontrolleri	31
KAYNAKLAR DİZİNİ	33
ÖZGEÇMİŞ	37

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Teknolojinin hızla gelişmesi çağımızda çeşitli endüstrilerde yeni üretim modellerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bunun ilaç endüstrisindeki en güzel örneklerinden birisi de piyasaya verilen ilaçlarda film kaplı tabletlerin artışıdır.

Piroksikam, analjezik ve antipiretik özelliklere de sahip bir antiinflamatuvar ajandır. Romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, osteoartrit (artroz, dejeneratif eklem hastalığı), ankilozan spondilit, akut muskuloskeletal bozukluklar, akut gut, cerrahi girişimlerden sonraki ve akut travma sonucu ağrı gibi durumlarda endikedir. 12 yaş ve üzeri hastalarda primer dismenore tedavisinde, üst solunum yolu inflamasyonu ile ilgili ağrı ve ateşin giderilmesi için kullanılır. Gastrointestinal semptomlar en sık rastlanan yan etkilerdir. Mide-barsak sistemine ait en çok ortaya çıkan yan etkiler; anoreksi, epigastrik rahatsızlık, bulantı, kabızlık, hazımsızlık, gaz, diare, karın ağrısı gibi.

İşte bu yan etki profilini en aza indirmek için piroksikam'ın enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanmasına karar verilmiştir. Kaplama materyali olarak Eudragit L 100-55, Eudragit S 100 ve Eudragit L 30 D-55, plastifiyan olarak PEG 4000 kullanılmıştır. Kaplanmamış çekirdek tabletin ve kaplanmış film tabletlerin spesifikasyonları ve in vitro dissolusyonları karşılaştırılmıştır.

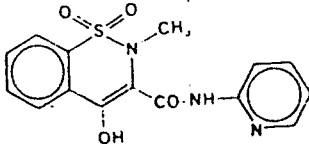
## 2.KAYNAK ARAŞTIRMASI

### 2.1.Piroksikam

Piroksikam oldukça yeni ve nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAI) bir ilaçtır. Farmakokinetik profili, diğer NSAI ilaçlardan farklı olduğunu göstermektedir. Günde tek ve küçük bir doz uygulamasını takiben plazma kararlı durum konsantrasyonlarının sağlanması ve uygun bir serum yarı ömrü (yaklaşık 50 saat) göstermesi en önemli farmakokinetik özellikleridir (1-3). Romatoid ve ostoid artritlerde (20 mg piroksikam'ın) 3-4 g asetilsalisilik asitten daha etkili ve daha iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmektedir. Antiinflamatuvar etkisinin indometazin'in iki misli ve fenilbutazonun ise 20 misli olduğu beyan edilmiştir. Fakat analjezik aktivitesi indometazin'in ¼'ü kadar, fenilbutazonun 70 misli bulunmuştur (4). Diğer antiinflamatuvarlar ile karşılaştırmalı çalışmalar literatürde mevcuttur ve hepsinden daha etkili olduğu kabul edilmektedir (5). Piroksikam'ın günde tek doz olarak kullanılması nedeniyle hasta uyumunun daha iyi sağlandığı gözlenmiştir.

#### 2.1.1.Kimyasal özellikleri

4-Hydroxy-2-methyl-N-2-pyridyl-2-h-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide  
2-H-1.2-Benzothiazine-3-carboxamide,4-hydroxy-2-methyl-N-2-pyridinyl-,1,1-dioxide.  
Kapalı formülü C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S dir. Molekül ağırlığı 331.35' dir.  
Açık formülü aşağıdaki gibidir (6-8);



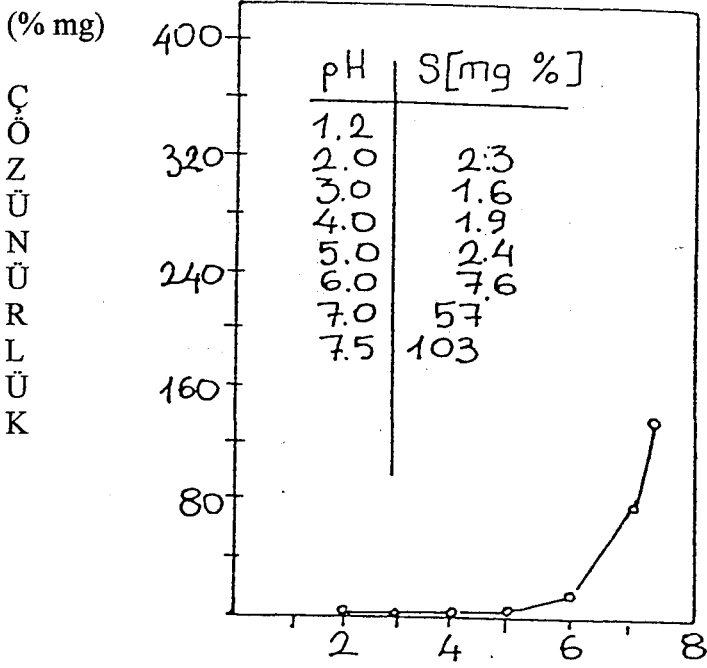
#### 2.1.1.1.Miktar tayini

Piroksikam'ın in vitro miktar tayinleri spektrofotometrik yöntemlerle yapılmıştır (9-12). Ancak biyolojik sıvılarda tayin için literatürde spektrofotometrik (13-15) HPTLC (16) ve HPLC (12,17-18) yöntemlerinin kullanılmakta olduğu görülmektedir.

#### 2.1.2.Fiziksel Özellikleri

Molekül ağırlığı 331.3 olan piroksikam'ın erime derecesi 198-200 °C dir. Çözünürlüğü pH'ya bağlı olarak önemli ölçüde değişir. Asit pH'larda düşük bir çözünürlüğe sahip ise de pH=7.6'dan sonraki pH'larda Piroksikam'ın çözünürlüğü oldukça yüksektir.

Herfeldt ve Kummer'in(9) piroksikam'ın çözünürlüğü üzerine pH'nın etkisini gösteren bulguları Şekil 2-1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.1. Piroksikam'ın pH'ya bağlı çözünürlüğü

Aynı çalışmaya göre bu maddenin pKa'sı 5.3 tür. Daha öncelerde Lombardino ve arkadaşları(10) piroksikam'ın pKa değerini 6.3 olarak rapor etmişlerdir. Bernhard ve Zimmermann (11) ise piroksikam'ın enolat-enol sistemi nedeni ile iki farklı pKa değerinin olması gerektiğini söylemişler ve bu değerleri de pK<sub>1</sub> 1.86 ve pK<sub>2</sub> 5.46 olarak vermişlerdir.

### 2.1.3. Farmakodinamik özellikleri

Diğer antiinflamatuar ilaçlar ile piroksikam'ın terapötik indeksini karşılaştırmak için çeşitli non spesifik enflamasyon hayvan modelleri kullanılmıştır (4-13). Gerek bu çalışmalar ve gerekse başta Afrika ülkeleri olmak üzere çeşitli ülkelerde piroksikam'la tedavi edilen çok sayıda hastanın izlenmesi ile ilgili çalışmalarda, daha önce de belirtildiği gibi, piroksikam'ın diğer NSAİ ilaçlardan daha iyi sonuçlar verdiği rapor edilmiştir. Diğer taraftan hayvanlarda ülserasyon yapıcı etkisi indometazin, fenilbutazon, ibuprofen ve mefenamik asitten daha az bulunmuştur (15).

Diğer NSAİ ilaçlara benzer şekilde piroksikam platelet agregasyonun ikincil fazını ve prostoglandinlerin sentezini inhibe eder. Fakat aspirin ve indometazinden farklı olarak, piroksikam arasidonik asit metabolizmasının siklo-oksijenaz adımının seçici bir reversibil inhibitörüdür. Romatizmal hastalarda mutad piroksikam dozları, PGE<sub>1</sub> ve PGE<sub>2</sub>'nin sinovial sıvı konsantrasyonlarını azaltır. Piroksikam bazı immunolojik mekanizmaları da etkilemektedir. İn vitro olarak IgM romatoid faktör üretimini ve romatizmal hastalarda serum IgM romatoid faktörünü azalttığı gösterilmiştir (15).

#### **2.1.4.Farmokokinetik özellikleri**

Tek doz uygulamalarından sonra piroksikam'ın farmakokinetiği doğrusaldır. Yani doz ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (AUC) doğru orantılı olarak değişmektedir.

##### **2.1.4.1.Absorbsiyonu**

Maksimum plazma konsantrasyonlarına oral uygulamadan genellikle yaklaşık iki saat sonra ulaşılmıştır. Farklı deneklerde bu süre 1 ila 6 saat arasında değişebilir. 20 mg'lık günlük doz uygulamasını takiben kararlı duruma 1-2 hafta içinde ulaşılır. Pik plazma konsantrasyonları 3,9-5.6 mg/L arasındadır. Eğer ilk iki gün 40 mg'lık bir yükleme dozu uygulanırsa kararlı durum konsantrasyonunun % 75' ine 2. günde ulaşılmaktadır. Devamlı tedavinin 7. gününden sonra 1 günlük dozajın ihmali piroksikam'ın plazma konsantrasyonunda çok küçük bir düşüşe neden olmaktadır. Oysa diklofenak, indometazin, flubrufen plazma konsantrasyonu aynı koşullar altında önemli ölçüde azalmaktadır (15).

İnsanda plazma ömrü (yaklaşık 50 saat); tavşan (3-5.5 saat), sıçan ve farelerden (5 saat) çok daha uzundur. Bu uzun ömür plazma proteinlerine oldukça kuvvetli bağlanmanın bir sonucudur. Plazma albuminine piroksikam'ın bağlanma termodinamiği de çalışılmıştır. Bu çalışma sonucuna göre bu bağlanmanın kuvvetli olduğu saptanmış ve bu nedenle de 20 mg 'lık tek bir dozu takiben plazmadaki piroksikam miktarı 5 mg/ml kadar düşük konsantrasyonlarda bile iyi bir terapötik etki sağlayabildiği ifade edilmiştir (3).

Tavşan çalışmalarında farmakokinetik analiz sonucu ilacın iki kompartmanlı bir dağılım gösterdiği görülmüş ve kompartmanlar arası yarı ömür 0.67 saat, keza atılma ve metabolize olma yarı ömrü ise 3.16 saat olarak hesaplanmıştır (17).

##### **2.1.4.2.Dağılımı**

İnsanda oral uygulamadan sonra piroksikam'ın görünür dağılım hacmi 0.14 L/kg olarak bulunmuştur. Yani 70 kg'lık bir kişi için bu değer yaklaşık 10 L olacaktır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalar piroksikam'ın tercihi olarak inflame dokulara dağıldığını göstermiştir. Köpeklerde uratla inflame edilmiş diz eklemlerinde daha yüksek konsantrasyonda piroksikam bulunmuştur. Keza sıçanlarda karragen ile oluşturulmuş ödem bölgelerinde, inflame olmayan dokulara nazaran daha yüksek konsantrasyonlarda piroksikam saptanmıştır (15).

Piroksikam'ın sinovial sıvıya da geçtiği ve buradaki konsantrasyonunun plazmadakinin %40'ı kadar olduğu ifade edilmiştir.

Ostensen'in(19) bir çalışmasına görede 40 mg'lık iki doz veya 20 mg'lık tekrarlanan doz uygulamalarından sonra anne sütünde piroksikam konsantrasyonu plazmadakinin %1'i kadar bulunmuştur. Aynı çalışmada günde 600 ml alan bir çocuğun plazmasında HPLC yöntemi ile hiç piroksikam saptanamamıştır.

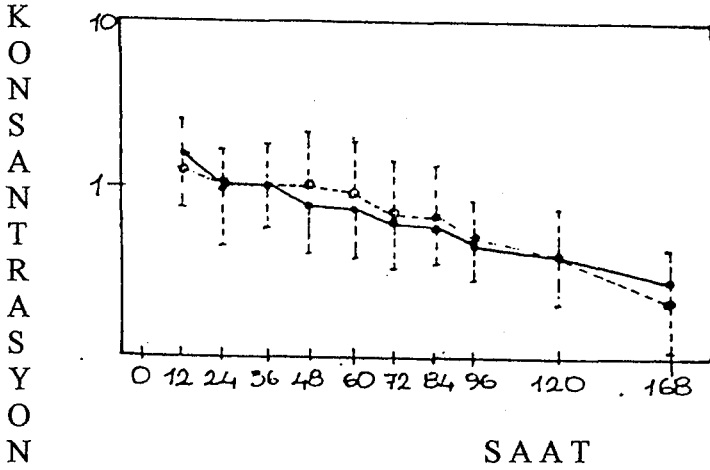
### 2.1.4.3.Eliminasyonu

Piroksikam'ın % 90'ı böbrek ve karaciğer yolu ile metabolitleri halinde atılır. Total vücut klerensi ise 0.13-0.15 L/saat olarak verilmektedir (1,20).

### 2.1.4.4.Yaşın ve seksin etkisi

Piroksikam'ın biyoyararlılığı üzerine yaşın etkisi 30-80 yaş arasındaki 44 denekte,günlük 20 mg (tek oral doz) piroksikam verilerek çalışılmıştır (21). Bu çalışmaya ait veriler Tablo 2-1.'de gösterilmiştir. Bu çalışmaya göre piroksikam'ın farmokokinetiği genç deneklerde yaşlılarınkinden farklı bulunmamıştır (Şekil 2-2.).

(mg/ml)



Şekil 2-2. 20 mg oral Piroksikam verilmesinden sonra plazma Piroksikam konsantrasyonları:   
●—● yetişkin deneklerde, ○—○ yaşlı deneklerde.

Tablo 2.1. Piroksikam'ın biyoyararlılığına yaşın etkisi

Yaş Grupları (Yıl)	Yarı Ömür(Saat)		Kararlı Durum		Dağılım Hacmi (ml/kg)
	Denek	Tek Doz	PEAK (µg/ml)	AUC (saat. µg/ml)	
30-59	21	48.6	9.6	196	150
60-69	12	40.0	8.8	179	142
70-80	11	40.3	7.8	153	171

Keza hafif böbrek yetmezlikleri de sonucu etkilememiştir. Ancak şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma konsantrasyonları artmaktadır. Her bir yaş grubu içinde seksler arası farkların kontrolünde (AUC, yarı ömür ve ortalama pik değerleri v.b.) hiç bir anlamlı fark gözlenememiştir (21).

Aslında bazı NSAİ ilaçları yaşlılarda yan etki şiddetinin insidansını arttırmaktadır. Ancak piroksikam ile elde edilen verilerin analizinin, yan etkilerin şiddet ve sıklığının yaşlı ve genç hastalarda benzer olduğunu gösterdiği iddia edilmiştir (22). Bu sonuçlar, 12 genç ve 12 yaşlı denekle yapılan bir diğer çalışma sonuçları ile de doğrulanmıştır (23).

### 2.1.5.Rektal yol ile biyoyararlılık

Schiantarelli ve arkadaşları'na (17) göre gerek insanda gerekse tavşanda rektal biyoyararlanım oral biyoyararlanıma benzerdir. Bu çalışmaya ait veriler Tablo 2.2'de gösterilmektedir.

Tablo 2-2. Piroksikam'ın oral ve rektal biyoyararlılık sonuçları

Uygulama Yolu	N	PLAZMA SEVİYELERİ ug/ml									0-24 sa AUC	0-72 sa AUC	Plazma pik	Pik(saat) zamanı
		1sa	2sa	4sa	8sa	24sa	48sa	72sa	Yarı Ömür					
Oral	6	1.96	3.78	3.67	3.45	2.41	1.37	0.71	31.2h	72.4	142.6	3.97	2.7	
Rektal	5	1.22	2.50	2.94	2.42	2.03	1.34	0.94	39.9h	56.5	125.2	3.00	5.6	

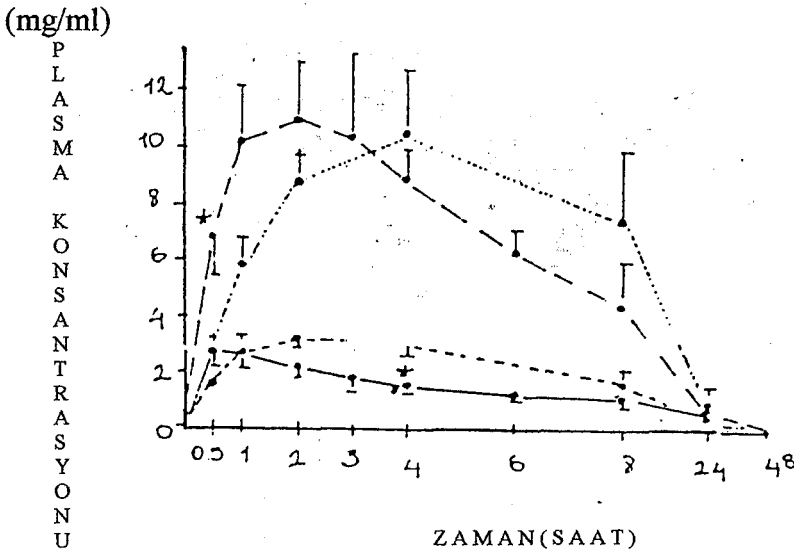
Diğer taraftan Finlandiya'da 20 mg'lık bir ticari piroksikam supozituarları ile aynı firmaya ait piroksikam kapsülleri karşılaştırmalı olarak yapılan bir çalışmada serum piroksikam konsantrasyonları fluometrik olarak tayin edilmiştir (14). Keza bu çalışmanın sonucu da rektal uygulamanın tek ve çok dozlu oral tedavi ile benzer piroksikam plazma seviyeleri sağladığı görülmüştür. İki uygulama yolu arasında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır. Rektal uygulamanın ardından daha geniş terapötik indekse sahip olması klinik pratikte değerli bir alternatif sağlayabilecektir.Oral ve rektal piroksikam ile oral indometazin ve oral fenilbutazon kullanılarak yapılan karşılaştırmalı çalışmada elde edilen veriler Tablo 2-3 'de gösterilmektedir (4).



Tablo 2-3. Oral ve rektal Piroksikam ile oral indometazin ve oral fenilbutazon kullanılarak yapılan karşılaştırmalı biyoyararlanım sonuçları

İL AÇ UYGULAMA	DOZ (mg/kg)	AUC	ED <sub>50</sub> (mg/kg)	Orale göre potens oranı
PİROKSİKAM ORAL	10	69	3.9	1
	5	55		
	2.5	41		
	1.25	25		
	0.625	20		
PİROKSİKAM RECTAL	10	64	3.2	1.2
	5	61		
	2.5	45		
	1.25	37		
	0.625	25		
İNDOMETAZİN ORAL	10	54	7.4	0.53
	5	47		
	2.5	22		
	1.25	13		
FENİL BUTAZON	100	50	91	0.043
	50	44		
	25	26		
	12.5	18		

Yine Schianterelli ve arkadaşları'nın (17) yaptıkları bir çalışmada tavşanda piroksikam'ın rektal ve oral yoldan uygulanmasından sonra ölçülen kan konsantrasyonlarının da benzer olduğu görülmüştür (Şekil 2-3).



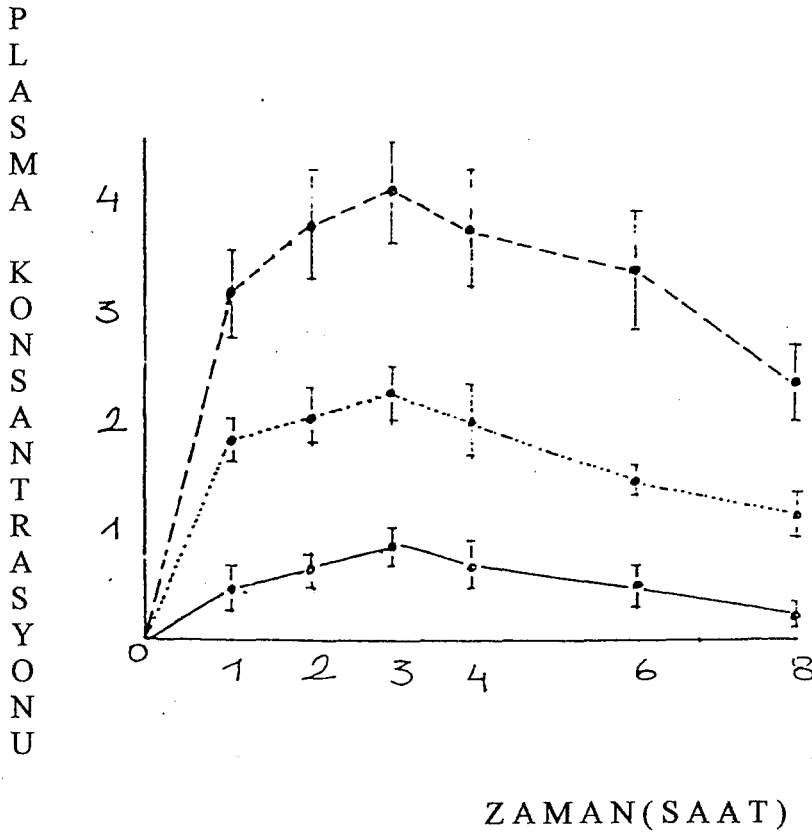
Şekil 2-3. Tavşanda piroksikam'ın plazma kinetiği oral (10 mg/kg .....), oral (3 mg/kg\_\_\_), rektal (10 mg/kg \_\_\_), rektal (3 mg/kg-----)

## 2.1.6.Deri yolu ile biyoyararlılık

Schiantarelli ve arkadaşları (13) tarafından piroksikam'ın perkütan biyoyararlılığı ve antiinflamatuvar aktivitesi çalışılmıştır. Bu çalışmada nonsteroid ve steroid antiinflamatuvar ilaçlar (indometazin, ketoprofen, oksifenbutazon ve hidrokortizon) referans olarak fare, tavşan ve kobay gibi hayvanlarda çeşitli ödem oluşturma yöntemleri (kraton yağı, UV, eritem, karragen) ile piroksikam'ın topikal ve perkütan antiinflamatuvar potansi değerlendirilmiştir.

Keza aynı çalışmada sıçanlarda oral ve perkütan biyoyararlılık çalışmaları da yürütülmüştür. Araştırmacılar sonuç olarak perkütan uygulamanın sistemik biyoyararlılığının, oral uygulamanınkinin 1/6 'ı kadar olduğu ve bu yol ile oral yol ile elde edilene eşdeğer bir antiinflamatuvar etki elde edebilmenin imkansız olduğunu ifade etmişlerdir (Şekil 2- 4).

(mg/ml)



Şekil 2-4. Sıçanda Piroksikam'ın plazma seviyeleri perkütan (1.06 mg/kg \_\_\_\_\_), oral (1.06 mg/kg -----), oral (0.66 mg/kg .....).

Yazarlar gene de daha düşük sistemik ilaç seviyelerinin daha iyi tolerans demek olduğu düşüncesinden hareketle perkütan uygulamanın klinik pratikte bir alternatif olabileceğini de belirtmişlerdir (13).

1984 yılında Yi-Hunk Tsai ve arkadaşları (12) tarafından tavşanda piroksikam'ın perkütan absorpsiyonunu çalışmışlardır. Bu çalışmalara ilacın perkütan emilmesi üzerine konsantrasyonunun, değişik sıvağların (Basit merhem, PEG merhemi, gül suyu merhemi) bazı katkı maddelerinin (üre, N-metil-prolidon, taurin) etkileri denenmiştir. IV ve oral olarak

uygulanan piroksikam'ın farmakokinetik parametrelerinin hesaplanmasına ilaveten topikal uygulamadan sonraki farmakokinetik parametrelerde hesaplanmıştır. IV ve oral uygulamadan sonra elde edilen verilere göre piroksikam'ın plazmadaki dispoziyonu 1. dereceden prosesle olmaktadır. Keza perkütan absorpsiyon çalışmalarında da hem ilacın salınımı ve hem de absorpsiyonu 1. derecedendir.

### **2.1.7. Toksisitesi**

Her ne kadar piroksikam'la zehirlenme üzerine yayınlanmış bir kaç rapor varsa da, yüzlerce denek üzerinde yapılmış çalışmalarda genel kanaat ilacın genellikle iyi tolere edildiği yönündedir (23). İnsanda piroksikam'ın biyoyararlılığı üzerine aktif kömürün etkisini HPLC yöntemi ile incelenmiş ve piroksikam'la akut zehirlenmelerde aktif kömürün antidot olarak yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır (16).

Diğer taraftan sıçan ve tavşanlarda piroksikam'ın üreme üzerine toksik etkileri de çalışılmıştır. Perraud ve arkadaşları (23) yaptıkları bu teratolojik çalışmada piroksikam için embriyotoksisite ve teratojenitenin söz konusu olmadığını ifade etmişlerdir. Diğer NSAİ ilaçlarda olduğu gibi piroksikam'la süt veren dişilerde toksisitede artışa neden olduğu ve sıçanlarda doğumu etkilediği de aynı çalışmada belirtilmiştir.

## 2.2.Film 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 bağırsakta dağılan), basınçla yapılan kaplama ve başka yeni şekiller olarak guruplandırabiliriz. Bu kaplamaların yapılmasında ise şu teknikler kullanılır; kazanda kaplama, havada süspande ederek kaplama, daldırarak kaplama ve basınçla kaplama. Film kaplama, şeker kaplamaya oranladaha yeni bir gelişmedir. En önemli fark kullanılan kaplama maddeleri ile kaplamanın kalınlığı bakımındandır. Film, bitmiş tablet ağırlığının %2-5'i kadar olabilir. Film kaplama sadece tabletlere değil, pilüllere, kapsüllere, granüllere ve tozlara uygulanır. Film kaplama enterik ve non enterik yani bağırsakta ve midede dağılan diye ikiye ayrılabilir. Şeker kaplamada çekirdeğin sudan korunması için de kullanılır. Film kaplamada da tecrübe önemlidir, ufak ayrıntılar değişiklikler kaplamanın düzgün veya bozuk olmasını etkiler(24-26).

### 2.2.1.Film Kaplamanın Avantajları

- 1.Kaplama süresi ve materyeli azdır, yani maliyeti düşüktür.
- 2.Tablet ağırlığında önemli bir değişiklik olmaz ( $\pm$  %1 kadar). Ayrıca büyük çaplı tabletleri de film ile kaplamak mümkündür.
- 3.Sudan koruyacak bir alt kaplama gerektirmez.
- 4.Çatlamaya ve kopmaya dayanıklıdır.
- 5.Tablet üzerindeki işaret ve yazılar örtülmez.
- 6.Işık,hava ve neme karşı ilacı korur.
- 7.Çekirdek tabletin dağılma zamanında geçikme olmadan kaplama yapılabilir.
- 8.Görünüşü daha güzeldir.
- 9.Susuz kaplama çözeltileri kullanma imkanı vardır.
- 10.Kullanılan teknik ve materyel standardize edilebilir.

### 2.2.2.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.Bağırsakta 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 glikozitler ve alkali reaksiyonlu maddeler) ,
  - Kusma ve bulantı yapan maddeler(stilboesterol) ,
  - Bağırsakta etki gösteren ilaçlar(bağırsak antiseptikleri, laksatifler) .

### 2.2.3.Film Kaplamada Kullanılan Maddeler

#### 2.2.3.1.Film veya lak tabakası yapacak maddelerde aranan özellikler;

- i.Ucuz olmalı ve uçucu çözücülerde yeterince çözülmelidir.
- ii.Kurduğu zaman yapışkan olmamalıdır,

- iii.İnce tabaka halindeyken (25-50 µm) istenilen vasıfları göstermelidir. Düzgün, güzel ve dayanıklı bir film oluşturmalıdır,
- iv.Uzun zaman vasıflarını koruyabilmelidir,
- v.İsı , ışık, nem, hava ve kaplanan ilaçlara dayanıklı olmalıdır,
- vi.Sindirim sisteminin bütün veya en azından gerekli pH'ında çözünmelidir,
- vii.Tadı rengi ve kokusu olmamalı veya rahatsız edici olmamalıdır,
- viii.Boyalar ve diğer yardımcı maddeleri bünyesine almamalıdır,
- ix.Zehirli olmamalı, inert olmalı, özel komplike kaplama işlemleri gerektirmemelidir,
- x.Çatlamaya dayanıklı olmalı, gerekirse nem, ışık, koku veya ilaç sublimasyonuna karşı engel teşkil etmelidir.

Film yapıcı maddeler su ve organik çözücülerde eritilmiş olarak ve diğer yardımcı maddelerle beraber kullanılırlar (24-26).

### 2.2.3.2.Mide vasatında dağılan film kaplama maddeleri

Suni mide vasatı formülasyonu

Sodyum klorür	2.0 g
Pepsin	3.2 g
Hidro klorük asit	2 ml
Distile su	1000 ml

Midede dağılan kaplama için kullanılan ve film meydana getiren maddeler ve özellikleri aşağıdaki gibidir.

#### Doğal maddeler:

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

#### Yarı sentetik maddeler:

Bu grupta çeşitli selüloz türevleri vardır; Metil selüloz, Karboksi metil selüloz, Etil selüloz, Hidroksi etil selüloz, Metil hidroksi etil selüloz, Hidroksi propil selüloz, Hidroksi propil metil selüloz ve selüloz alkilamin türevleri kullanılır. Ayrıca gene bu maddelerin başka maddelerle beraber aynı amaçla kullanıldığıda kayıtlıdır; Metil selüloz, propilen glikol, şellak, etil alkol ve su karışımı film kaplamada kullanılmıştır. Film kaplama uygulamalarında genellikle organik çözücüler kullanılır.

#### Sentetik maddeler:

Bu grupta Poli vinil prolidon ve diğer vinil kopolimerleri kullanılır.

-Poli etilen glikol türevleri; tek başına veya başka maddelerle kullanılır, Poli etilen glikol/Selüloz asetat ftalat; Poli etil glikol 4000/şellak; Poli etil glikol/Poli vinil prolidon/Etil selüloz gibi.

-polistirenler; mol tartısı 3000 olan polistiren kullanılmıştır. Ayrıca Poli etilen glikol 6000/Polimetilstiren karışımı kullanılmıştır.

#### Diğer maddeler:

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

### 2.2.3.3.Bağırsak vasatında dağılan film kaplama maddeleri

Suni bağırsak vasatı formülasyonu

Monobasic potasyum fosfat	6.8 g
0.2 normal sodyum hidroksit	190.0 ml
Pankreatin	10.0 g
Distile su	1000.0 ml

Bağırsakta dağılan kaplama için kullanılan ve film meydana getiren maddeler ve özellikleri aşağıdaki gibidir.

-Şellak tabakası: 30-50 mikron kadar kalınlıkta olmalıdır. Mide vasatına altı saat dayanmalı ve bağırsakta (pH:7.5) onbeş dakikada dağılmalıdır.

-Selüloz Asetat Ftalat (CAP) filmi: Mideye dayanıklı ve bağırsakta dağılan kaplamalar hazırlamakta kullanılır. Kütle 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 tabakasıyla midede altı saat dayanıklı bir kaplama sağlanır. Bu kaplama pH:6.5-7.0'de 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 elastikiyet verici 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 yapılıır.

Piyasada hazır halde satılan patentli film kaplama solüsyonu, kolloidal solüsyon ve süspansiyon sistemleri de bulunmaktadır.

Kaplanacak tabletlerin şekli , büyüklüğü, yoğunluğu, dayanıklılığı, porozite 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 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 bağırsakta dağılan tablet kaplamak için kazanda kaplama, basınçlı kaplama veya hava akımı (süspansiyon metodu) ile kaplama tekniği de uygulanır (24-26).

## 2.2.4.Film Kaplama Teknikleri

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

### 2.2.4.1.Kazanda kaplama tekniği (kazanda püskürterek kaplama)(pancoating):

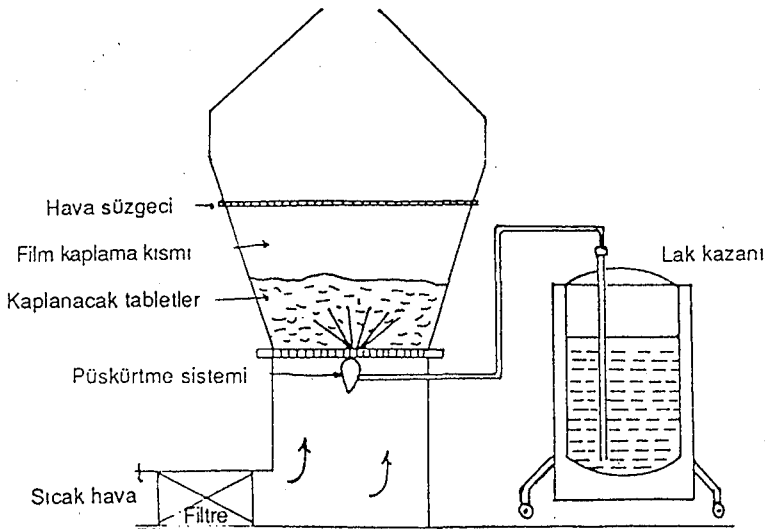
Tabletlerin şekerle kaplanmasında kullanılan benzer bir teknik ile film kaplama da kazanda yapılabilir. Bu tekniğin esası dönen kazanlardaki çekirdek tabletler üzerine kaplama çözeltisinin azar azar ilavesi veya püskürtülmesidir. Dönen kaplama kazanları klasik olmakla beraber bu gün çok kullanılır. Bakır veya 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 derece açıdaki kazanda karıştırma olmaz, silindir şeklinde kazanda ise dönme esnasında tabletler guruplar halinde köşelerde ölü noktalarda toplanır. Bu mahsurlar kazanın elips şeklinde ve eğiminin 45 derece olmasıyla giderilmiştir. Püskürtme ve kurutma bölümleri kaplama sisteminin diğer kısımlarıdır. Püskürtme sistemi pnömomatik veya hidrolik olabilir. Pnömomatik sistemde kaplama çözeltisi fıskıyeli 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 pounds per square inch tazyikle püskürtülür. Hidrolik sistemin üstünlüğü püskürtmenin kontrollü yapılması ve kaplama çözeltisinin 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 çözeltisi 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 uçuşması istenmez. Kaplamada temel prensip yüzeyin homojen bir film tabakasıyla kaplanmasıdır. Bu işlem sonunda kaplı tabletler 6-8 saat oda temperaturünde ve 12-24 saat 50 derecede kurutulur.

#### 2.2.4.2.Havada süspande ederek kaplama (Wurster) (Air suspension coating):

Wurster (24) 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 çözeltisi sevk edilir. Bu esnada ıslanan tabletler sistemdeki basınçlı hava vasıtası ile kurur. Bu kaplama işlemi ile birlikte olur. Filmin kuruması,püskürtme hızı ve verilen sıcak havanın temperaturünün ayarlanması ile sağlanır. Çok hızlı çalışmada çözücü süratle uçar ve kaplama çözeltisi az tatbik edilmiş olur. Bu teknikte solvan kaybı sistemin kapalı olması nedeniyle az ise de,tabletlerin aşınma ve kırılmaları bir mahsur olarak belirtilir. Bu uygulamalarda sulu çözeltiler ile çalışırken sütunun temperaturünün 49-50 derece , kaplama çözeltisinin 85-90 dereceye 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(Şekil 2-5).



Şekil 2-5. Wurster Apereyi

### 2.2.4.3.Daldırma tekniği (dip coating):

Tabletlerin film kaplanmasında daldırma tekniği homojen bir kaplama sağlayamadığından fazla benimsenmemiştir. Bu teknikle kaplanacak tabletler bir sepete konarak kaplama çözeltisine daldırılır, ıslak tabletlerin kuruma esnasında birbirlerine yapışmaması için kazanlarda döndürülür (karıştırılır). Bu işlem filmler tamamen kuruyana kadar bir kaç 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 yapılmaması gibi sakıncalar vardır.

### 2.2.5.Tabletin 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 (cm)

h=Çekirdeğin yüksekliği (cm)

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 Tablo 2-4'de verilen hesaplanmış sabiteler aşağıdaki formüle uygulanarak, kaplama için gerekli lak çözeltisi miktarı bulunur.

$$10 \text{ kg için gerekli lak çözeltisi miktarı (kg)} = \text{Sabiteler} + \text{Çekirdek ağırlığı (mg)}$$

Tablo 2-4.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



## 2.2.6.Film kaplı tabletlerde yapılan kontroller

Film kaplı tabletlerde genel olarak renk, görünüm homojenliği, ağırlık sapması kontrolü, çap kalınlık ölçümü, dağılma 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 civa 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 moloküller arasındaki ilgiye (polimer-polimer ilgisi) bağlıdır. Bu kuvvet filmin devamlı mı yoksa tabakalı mı olduğunu gösterir.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 nüfus (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 etkiyle bazı yardımcı maddeler filmin çözünürlüğünü dahi etkiler. Onun için bu testler önemlidir.

Başlangıçta sayılan kaplanmış tabletteki kontroller ise bilinen şekilde yapılır. Dağılma testleri invitro ve invivo olmak üzere iki şekilde olur. Invitro testler genellikle farmakope monoğraflerindeki 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 bağırsak 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.

## 2.2.7.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 adhezyonun azaldığını gösterir. Etüv ıslısının 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 ilavesi ile kaplamanın kohesif karakteri değiştirilebilir.

### Terleme (Sweating):

Kaplama yüzeyinde bir yağlı tabakanın veya sıvı damlaların 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 dağılmaması 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 tablettten tabakalar veya pullar halinde kolayca ayrılıyorsa tablet yüzeyi ile filmin adhesyonunun fiziki ve kimyasal özellikleri nedeniyle geciktiğinden şüphelenilir. Hızlı kurutma sonucu filmin tabaka tabaka olmasında aynı sonucu doğurabilir. Film kaplamada istenen tek tek tabakalar değil bütün bir kaplama elde etmektir. Bunu sağlamak için her seferinde, bir önceki katıda biraz çözülebilecek 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 (Blooming):

Bulanık film veya çiçeklenme, preparat çok rutubetli şartta hazırlanırsa oluşur. Filmin dış tabakasının ve boya maddesinin suda kısmen çözünmesi sonucu oluşur. 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, kurutma işlemi esnasında çözünen maddeyi beraberinde yüzeye taşır. Çözüm olarak daha yavaş ısıda ve havalandırılmalı ortamda kurutmaktır. Yüzeye çıkan plastifiyanda boyayı çözüp leke yapar. Kaplama çözeltisine ilave edilecek yardımcı maddeler dikkatli seçilmelidir.(24-26)

Yapılan film kaplama çalışmalarından bazıları şunlardır;

Gordon ve arkadaşları (27), selüloz asetat ftalat (CAP), selüloz asetat trimellitat kullanarak enterik kaplı tabletler hazırlamışlar. Bunların dissolusyon kinetiklerini incelemişler.

Gipson ve arkadaşları (28), HPMC kullanarak film kaplama yapmışlar.

Okhamafe ve York (29), film kaplamaya, kullanılan polimerlerin, kaplama methotlarının ve kaplamadan sonraki test metotlarının etkilerini belirten bir makale derlemişler.

Chan ve Rudnic (30), çeşitli polimerler kullanarak yaptıkları kaplamalar sonucunda dissolusyon ve tablet oluşturma özelliklerine polimerlerin etkisini araştırmışlar. Akışkan yatak metodu ile kaplama yapmışlar. Kaplamanın dissolusyon süresini uzattığını ve bunun polimerler arasındada farklılık gösterdiğini bulmuşlar.

Eudragit E 30 D kullanarak, akışkan yatak metoduyla film kaplama Ghebre-Sellassie ve arkadaşları (31), tarafından yapılmış ve kaplama kalınlığı değiştirilerek sürekli etkili preperat şekilleri elde edilmiştir,

Munday ve Fasihi (32), 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 (33), hidroksipropilmetilselülozftalat (HPMCP) ve CAP kullanarak enterik kaplı granüle hazırlamışlar ve bu granülelerin köpeklerin gastrointestinal sisteminden geçişini incelemişler.

Munday ve arkadaşları (34), teofilin'in mini tabletlerini Eudragit RS %2 ve Eudragit RL %2 kullanarak kaplamışlar. Elde ettikleri oral kontrollü serbestleştirilen tabletlerin biyoyararlılığını incelemişler.

Lindstedt ve arkadaşları (35), gözenekli ve gözeneksiz etil selülozla kaplı potasyun klorür tabletlerini hazırlamışlar.

Al-Dujaili ve arkadaşları (36), HPC, HPMC, Polimetakrilat kopolimerleri, Eudragit E 100 ve L 100 kullanarak film kaplı tabletler hazırlamışlar. Eudragit'lerle yapılan kaplamada çok az bir adhesif (yapışkan) özellik görülmesine rağmen HPC ve HPMC'la yapılan kaplamada daha fazla adhezyon gözlenmiştir.

Davies ve arkadaşları (37) ,polimetakrilat (Eudragit) kullanarak film kaplama yapmışlardır. Filmin kimyasal analizini X-ray foto elektron spektroskopisi ile yapmışlar.

Arwidsson ve Nicklasson (38) ,etil selüloz'un değişik organik çözücülerdeki çözeltileri ile film kaplama yapmışlar ve hazırlanan kaplama çözeltisinin viskozitesinin kaplamaya etkisini araştırmışlar.

Hardy ve arkadaşları (22), naproksen'in enterik kaplı tabletlerini hazırlamışlar ve bu tabletlerin dezentegrasyonuna pH'nın etkisini incelemişler.

Joshi ve arkadaşları (39), HPMC ve/veya MC kullanarak film kaplama yapmışlar ve filmleri mikrodalga fırında kurutmuşlardır. Bu şekilde kurutmanın sıcak hava ile kurutmadan daha düzgün ve güzel kaplamalar oluşturduğunu görmüşler.

Plaizer-Vercammen ve arkadaşları (40), Eudragit, Aquateric (selüloz asetat ftalat) ve selüloz asetat trimellitit kullanarak hazırlanan enterik kaplamaların özelliklerini incelemişler.

Okhamafe ve York (41), film kaplamalar ve test metotlarındaki etkileşmeleri izah eden bir derleme makale hazırlamışlardır. Çözücü sistemin, mevcut diğer film yapıcılarının, plastifiyanların, film kalınlığının ve hazırlama tekniğinin formülasyonda en etkili faktörler olduğu belirtilmiştir.

Davies ve arkadaşları (42), statik sekonder iyon kütle spektrometri kullanarak film kaplama polimerlerinin kimyasal analizlerini yapmışlardır.

Laakso ve Eerikainen (43), film kaplı granüllerden indometazin salımında çekirdek komponentlerinin etkisini araştırmışlar, ilaç salımında çekirdek komponentlerinin suda çözünürlüğü ve şişebilirliğinin etkili olduğu bulunmuştur.

Ogata ve arkadaşları (44), şeker kaplı metronidazol tabletlerinin insanlardaki biyoyararlılığını incelemişler, ilacın dissolüsyon hızında mide asidinin olumsuz etkisi olduğunu, yani midede düşük bir biyoyararlanım gösterdiğini belirtmişler. pH 7,2'de ise biyoyararlanım yüksek bulunmuştur.

Sakr ve Pilpel (45), tarafından artan miktarlarda non-iyonik surfaktanlar (spanlar) içeren ince bir laktoz tozuyla kaplı tabletleri hazırlamışlar ve kompresyon özellikleri incelenmiştir. Her kompresyon basıncında kaplama maddesinin miktarı arttıkça tabletlerin gerilme kuvveti azalmış ve ambalajlanmaya daha uygun hale gelmiştir.

Film yapıcılar ve dispers katıların arasındaki etkileşimin bazı tablet film kaplamalarının nüfuz etme özellikleri üzerindeki etkisi Okhamafe ve York (46) tarafından araştırılmıştır. Sorpsiyon-desorpsiyon deneyleri ile filmlerin difüzyon, çözünürlük ve permeabilite sabiteleri elde edilmiş. Katı-polimer etkileşimleri ve bunların nüfuz etme yeteneği üzerindeki etkisi asit-baz etkileşimlerine ve katı polimer ara yüzeyindeki suyun varlığına bakılarak belirlenmiştir.

Joshi ve arkadaşları (47), sulu tablet film kaplamalarını kurutmak için mikrodalga enerji kurutma kaynağı kullanarak HPMC veya MC içeren 4 formülün serbest filmlerini hazırlamışlar. Filmlerin fiziksel özellikleri olumsuz yönde etkilenmemiştir. Buna göre de sulu film kaplamalarında mikrodalga kurutmanın konvensiyonel sıcak hava kurutmasına alternatif olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir.

Nesbitt ve arkadaşları (48), enterik kaplama materyali olarak polivinil asetat fitalat kullanmışlar. Çalışmada kullanılan metotların enterik kaplama materyellerinin değerlendirilmesinde genel bir metod olarak kullanılabilceği sonucuna varmışlardır.

Pigment olarak demir oksit, titanyum dioksit veya talk ihtiva eden HPMC filmlerin gerilme-gevşeme özelliklerinin ölçüldüğü bir çalışmada, talkın filmlerin gevşeme özelliğini artırdığı gözlenmiş. Bu talk içeren film kaplı tabletlerin diğer pigmentlere göre daha az çatladığı görülmüştür (49).

Al-Dujaili ve arkadaşlarının (50) yaptığı bu çalışmada, Eudragitler, HPC, HPMC ve PEG kullanılarak film kaplama yapılmıştır. Film kaplama kalınlığının artmasıyla HPC ve HPMC kullanılan formüllerde yapışkanlık artmış, Eudragitlerde azalmıştır. M.A. 1000 den büyük PEG'ler kullanıldığı zaman yapışkanlık azalmıştır.

Davies ve arkadaşları (51) metakrilat polimeri kullanarak film kaplama yapmışlar. X-ray fraksiyon spektroskopisi kullanılarak bu filmlerin kimyasal yapılarını incelemişler. Sonuç olarak filmin yüzeye yapışarak bağlandığını görmüşler.

Munday ve arkadaşları (52) film kaplanmış mini tabletler içeren oral kontrollü salıveren teofilin kapsüllerinde biyoyararlanım çalışması yapmışlar. Polimer olarak Eudragit RS ve RL kullanmışlar. AUC,  $t_{max}$  ve  $C_{max}$  gibi farmakokinetik parametreler hesaplanmış ve karşılaştırılmış. Kontrollü salınım sağlayan ürünün daha fazla biyoyararlanım gösterdiğini saptamışlar.

Katı dozaj şekillerine belli bir renk vermek veya kaplama sırasında yapışkanlığı azaltmak ve ilaç salınımını modifiye etmek için, genelde kullanılan hidrofilik polimerler yerine Eudragit E 30 D kaplı pelletlerin disolusyon çalışmalarına göre, ilacın salınım profilinin sadece ilacın fizikokimyasal özelliklerine, kaplama kalınlığına ve kuru filmdeki Eudragit miktarına bağlı olduğu görülmüştür (53).

## DENEYSEL KISIM

### 3.1. Araç ve Gereçler

#### 3.1.1. Kullanılan maddeler

Piroxicam	E.Merck, Almanya
Eudragit S 100	Röhm Pharma, Almanya
Eudragit L 100-55	Röhm Pharma, Almanya
Eudragit L 30-D-55	Röhm Pharma, Almanya
Hidroklorik asit	E.Merck, Almanya
Magnezyum stearat	E.Merck, Almanya
Sodyum hidroksit	E.Merck, Almanya
Sodyum klorür	E.Merck, Almanya
Poliyeten glikol 4000	E.Merck, Almanya
Mısır nişastası	E.Merck, Almanya
Laktoz	E.Merck, Almanya
Polivinilprolidon (PVP)	E.Merck, Almanya
Pepsin	Piedel -de Haen, Almanya
Monobazik potasyum fosfat	E.Merck, Almanya
Etanol	E.Merck, Almanya

#### 3.1.2. Kullanılan aletler

Karıştırıcı	Janke and Kunkel, Almanya
Su banyosu	Aymes, Türkiye
Dissolüsyon cihazı	Aymes, Türkiye
Friabilatör	Roche, Türkiye
Monsanto sertlik aleti	Dener Laboratuvar, Türkiye
Kumpas	Somet, Türkiye
Tablet makinesi	Korsch, Almanya
Tablet makinesi motoru	Erweka AR 400, Almanya
Püskürtücü	İldam cam, Türkiye
Spektrofotometre (IR)	Shimadzu IR - 435, Japonya

## 3.2. Yöntemler ve Deneyler

### 3.2.1. Piroksikam'ın tanınması

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

0.25 mm kalınlığında silika jel GF plakalar kullanılmıştır. Mobil faz olarak toluen/asetik asit (95 : 5) karışımı seçilmiştir. UV lambası altında leke tespiti yapılmıştır (8).

#### b)UV spektrumu

Piroksikam'ın suni mide vastı ve suni barsak vasatıyla 20 mg/100 ml çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerden 4.0'er ml alınıp 50 ml vasat ilavesiyle piroksikam'ın 16,0 µg/ml'lik çözeltisi hazırlandı Piroksikam'ın pH 1,2 (SMV) ve pH 7,5 (SBV)'da 16,0 µg/ml'lik çözeltileri alındı .Bu çözeltilerin 200-400 nm arasındaki UV spektrumları çizdirildi ve  $\lambda$  max'ları bulundu.

#### c)IR spektrumu

Piroksikam'ın IR spektrumu 4000-400  $\text{cm}^{-1}$  aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilerek etken maddeye ait karakteristik pikler tespit edildi.

#### d)Erime derecesi tayini

Kapiller boruya yerleştirilen etken maddenin erime derecesi tayin cihazı ile erime derecesi tayin edildi.

#### e)Çözünürlük

Piroksikam'ın distile suda, pH 1.2, pH 7.5 tampon çözeltilerinde çözünürlüğünü bulabilmek için aşırı doymuş çözeltilerini hazırladık. Çözeltiler süzgeç kağıdından süzülerek çözünmemiş maddelerden kurtarıldı. Süzüntülerde gerekli seyreltmeler yapılarak UV spektrofotometrede absorbanları okundu ve çözünen Piroksikam miktarı hesaplandı.

### 3.2.2. Piroksikam'ın miktar tayini

Piroksikam'ın miktar tayini için spektrofotometrik yöntemi (9,12) kullanılmıştır. Suni mide vasatı (pH : 1.2) ve suni barsak vasatında ( pH :7.5 ) Piroksikam'ın çözeltileri hazırlandı ve UV spektrumları alınarak  $\lambda$  max'ları tayin edildi. Daha sonra yine farklı iki pH'da ayrı ayrı 20 mg Piroksikam 100 ml'de çözülerek 200 µg / 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' şar ml alınarak 50 ml'ye tamamlandı. Böylece 4.0, 8.0, 12.0, 16.0, 20.0, ve 24.0 µg / ml Piroksikam içeren 6 seri çözelti hazırlandı. Bu seriler hangi pH'ya aitse o pH'ya ait  $\lambda$  max'da absorbanları okundu. Bu değerlere göre standart eğriler çizildi, doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları hesaplandı. Elde edilen bu doğru denklemlerinden yararlanılarak deneylerimizde Piroksikam miktarı hesaplandı.

### 3.3. Piroksikam'ın stabilitesi

Deneylerde farklı iki pH kullanılmıştır. Bölüm 3.2.1.' de yapılan İTK deneylerinde hazırlanan çözeltiler oda temperaturünde ve 37 °C 'de 3 gün bekletildikten sonra tekrar İTK deneyleri aynı şartlarda yapılmış ve elde edilen Rf değerleri standart Piroksikam'ın Rf değerleri ile karşılaştırılmıştır.

### 3.4. Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanması

#### 3.4.1. Çekirdek tabletlerin hazırlanması

Aşağıdaki formüldeki karışım hazırlandı

Piroksikam	20.00 mg
Nişasta	10.00 mg
Laktoz	55.00 mg
PVP	10.00 mg
Magnezyum stearat	5.00 mg

Geometrik dilüsyon usulüne göre tozlar karıştırıldı. Direkt basım tekniği kullanılarak tabletler basıldı. Tablet basma makinasında tablet gramajı ve sertlik ayarı yapıldı. Sonra her 5-10 tablette bir tartım yapılarak makina ayarı ve tablet ağırlığı kontrol edildi. Tabletlerin ve tozların mümkün olduğu ölçüde hava ile teması kesildi.

#### 3.4.2. Çekirdek tabletlerde yapılan kontroller

Hazırlanan tabletler üzerinde etken madde miktarı, ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik ve dağılma kontrolü yapılmıştır.

##### a) Etken madde miktarı

Tabletlerdeki etken madde miktarını saptamak için, 10 tablet tartılır ve ortalama bir tablet ağırlığı tespit edilir. Bir miktar 100 ml lik bağırsak vasatında çözülür. Çözüldükten 3'er ml alınıp 3 balon jöjeye konup,bağırsak vasatı ile 50 ml ye tamamlanır. 349 nm dalga boyunda absorpsiyonları okunur. Aşağıdaki formülden yararlanarak bir tabletteki Piroksikam miktarı hesaplanmıştır.

$$C = K \cdot \text{Abs} + B$$

$$C = 20.999 \cdot \text{Abs} - 0.1582$$

C= madde miktarı

K= sabite

Abs= absorpsiyon

##### b) Ağırlık sapması kontrolü

10 tablet tek tek hassas terazide tartılıp ortalama ağırlık hesaplanmıştır. Her bir tabletin ortalamadan (ortalama tablet ağırlığından) sapması T.F. 1974'e göre değerlendirilmiştir (54).

##### c) Sertlik kontrolü

10 tabletin Monsanto sertlik kontrol aleti ile sertlikleri ölçülmüş, bulunan değerlerin ortalamaları alınıp literatürdeki değerlerle karşılaştırılmıştır (54).

##### d) Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü

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 tartılır. Aradaki fark bulunarak yüzde ağırlık kaybı hesaplanır.

##### e) Dağılma kontrolü

Altı adet çekirdek tablet 37 °C'de mide vasatında dezentegrasyona bırakılır. Dağılma süresi kontrol edilir.

### 3.4.3. Çekirdek tabletlerin kaplanması

Kaplama maddesi olarak Eudragit L 100-55 , S 100 ve L 30 D-55 kullanıldı. Plastifiyan ajan olarak PEG 4000 seçilmiştir. Dört ayrı kaplama çözeltisi kullanıldı. Kaplama çözeltileri aşağıda verilmiştir.

I - Eudragit L 100-55	5.00 g
Etil Alkol (% 96)	86.25 g
Polietilen glikol 4000	1.25 g
Distile su	7.50
II- Eudragit S-100	5.00 g
Etil alkol (% 96)	86.25 g
Polietilen glikol 4000	1.25 g
Distile su	7.50 g
III-Eudragit L 100-55	2.50 g
Eudragit S 100	2.50 g
Etil alkol (%96)	86.25 g
Distile su	7.50 g
Polietilen glikol 4000	1.25 g
IV-Eudragit L 30 D-55	20.00 g
Etil alkol (%96)	80.00 g

Tozlarından tamamen kurtarılmış çekirdek tabletler püskürtme tekniği ile her dört kaplama çözeltisi ile ayrı ayrı kaplandı. Cam püskürtücü kullanılarak kaplama çözeltisi tabletler üzerine sık aralıklarla azar azar püskürtüldü. Tabletlerin suni mide vasatında 2 saat dayanabileceği kalınlıkta kaplanabilmesi için belli aralıklarla dağılma kontrolü yapıldı ve sonuca göre kaplamaya son verildi.

#### 3.4.3.1. 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 koyuldu. 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.

#### 3.4.3.2. Film tabletlerde Piroksikam 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 çözündürüldü ve distile su ile 100 ml'ye tamamlandı ve süzüldü. Süzüntüden 6 ml örnek alındı ve 50 ml'lik balon jojeye aktarıldı ve distile su ile 50 ml'ye tamamlandı ve 322 nm'de spektrofotometrede absorbanları okundu ve doğru denklemden yararlanılarak Piroksikam miktarı hesaplandı.



### 3.4.3.3. 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 (900 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 absorbanları ölçülmüştür. Bu absorban değerleri kullanılarak doğru denklemlerinden yararlanılarak Piroksikam miktarı hesaplanmıştır. Zamana karşı % salım değerlerinden faydalanarak dissolüsyon profilleri çizilmiştir.

### 3.4.3.4. Ağırlık sapması kontrolü

20 tablet tek tek hassas terazide tartılıp ortalama ağırlık hesaplanmıştır. Her bir tabletin ortalamadan sapması T.F.1974'e göre değerlendirilmiştir. Aynı deneyler kaplanmamış çekirdek tabletler üzerinde de yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Piroksikam'ın tanınması

#### 4.1.1.İnce tabaka kromatografisi

Bölüm 3.2.1. 'de anlatıldığı gibi Piroksikam'ın İTK'sı alınmış ve elde edilen sonuç Şekil 4-1.'de verilmiştir. Piroksikam'ın Rf değerleri su için 0.74, pH 7.5 için 0.76 olarak bulunmuştur (8).

Adsorban: Kieselgel 60 HF 254

Mobil faz: Tolven/Asetik asit (95 : 5)

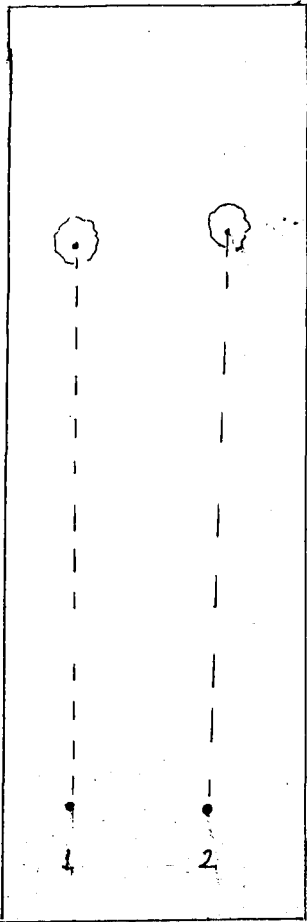
Tatbik edilen çözeltiler;

1. Piroksikam'ın pH 7.5'deki çözeltiyisi

2. Piroksikam'ın sudaki çözeltisi

Leke tespiti: UV lambası

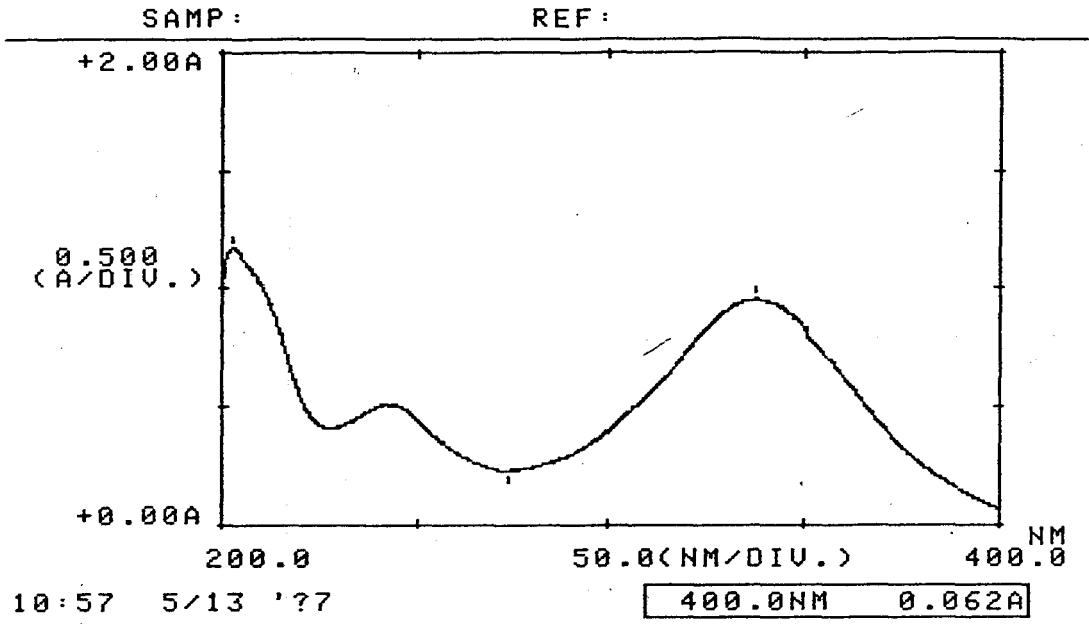
Sürüklenme süresi: 35 dakika



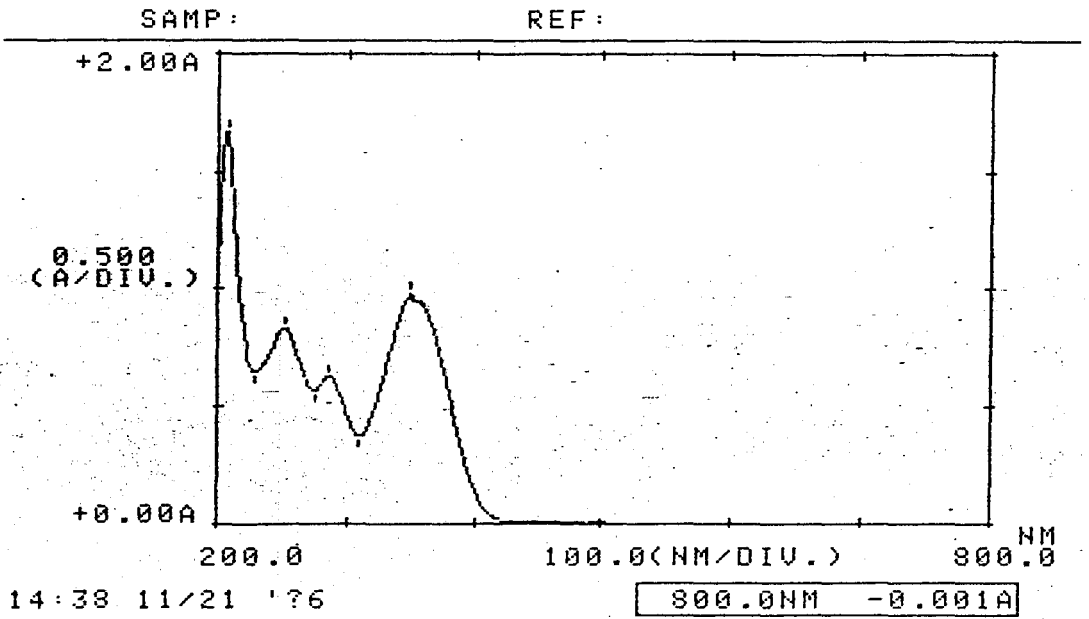
Şekil 4-1. Piroksikam'ın değişik çözeltilerdeki ince tabaka kromatoğrafisi

#### 4.1.2. UV spektrumu

Piroksikam'ın UV spektrumu bölüm 3.2.1'da anlatıldığı gibi alındı.  $\lambda$  max'lar pH 1.2 (SMV)'de 337.0, pH 7.5 (SBV)'te 349.0 nm olarak bulunmuştur. Spektrumlar Şekil 4-2 ve 3'de verilmiştir (15).



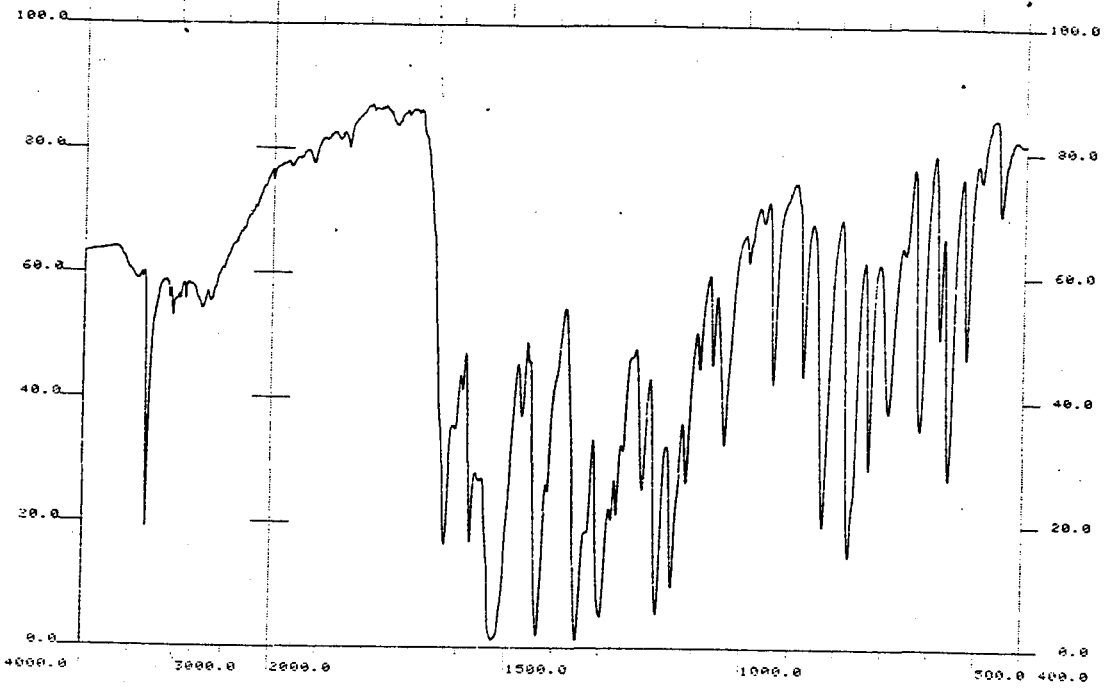
Şekil 4-2. Piroksikam'ın pH 1.2 (SMV)'deki UV spektrumu



Şekil 4-3. Piroksikam'ın pH 7.5 (SBV)'teki UV spektrumu

### 4.1.3.Piroksikam'ın IR spektrumu

Piroksikam'ın potasyum bromür diskle IR spektrumu alınmış ve karakteristik piroksikam bantları görülmüştür(56). Bunlar maddenin standartlara uygunluğunu göstermektedir. Piroksikam'ın IR spektrumu Şekil 4-4' de verilmiştir.



Şekil 4-4. Piroksikam'ın IR spektrumu

### 4.1.4.Piroksikam'ın erime derecesi

Piroksikam'ın erime derecesi 198 °C olarak bulunmuştur. Bu standart Piroksikam'ın erime derecesine uygundur (6,55).

### 4.1.5.Piroksikam'ın çözünürlüğü

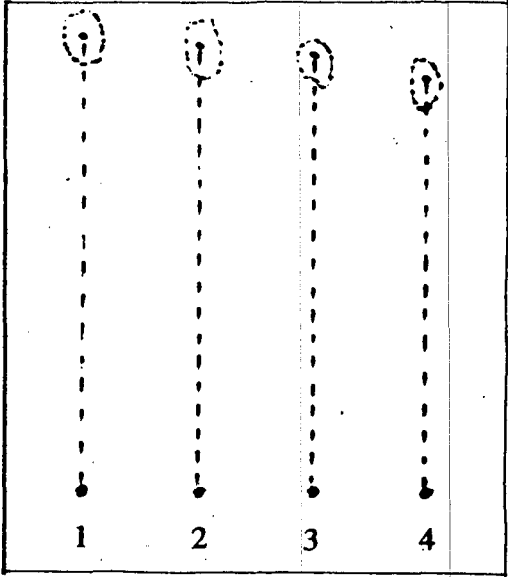
Bölüm 3.2.1.'de anlatıldığı gibi çözünürlük deneyleri yapılmış. Piroksikam'ın çözünürlüğü Tablo 4-1 de verilmiştir.

Tablo 4-1. Piroksikam'ın çözünürlüğü

ORTAM	SICAKLIK°C	ÇÖZÜNÜRLÜK %
Distile Su	25	% 1
H 1.2	25	% 0.1
H 7.5	25	% 10

#### 4.2. Piroksikam'ın stabilitesi

Bölüm 3.3'de anlatıldığı gibi yapılan stabilite deneylerinde elde edilen bulgular Şekil 4-5'de verilmiştir. Hem oda temperaturünde hem de 37 °C'de bekletilen çözeltilerin Rf değerleri ile taze hazırlanmış çözeltilerin Rf değerleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

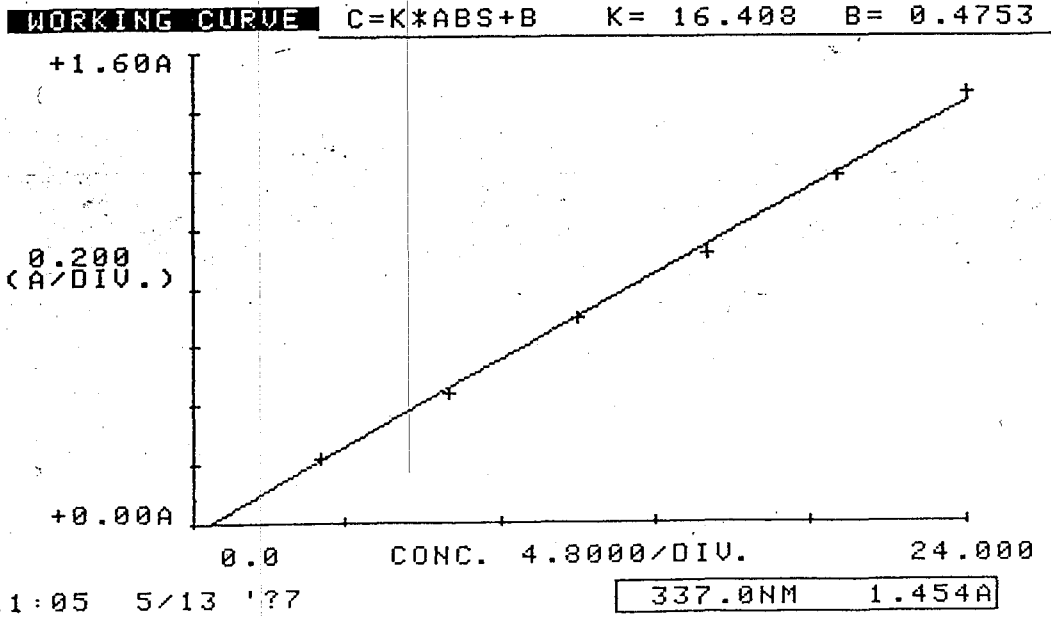


Adsorban: Kieselgel 60 HF 254  
Mobil Faz: Tolven /Asetik Asit (95 : 5)  
Tatbik edilen çözeltiler;  
1. Piroksikam'ın pH 7.5'deki taze çözeltisi  
2. Piroksikam'ın sudaki taze çözeltisi  
3. Piroksikam'ın pH 7.5'deki 37 °C'de üç gün bekletilmiş çözeltisi  
4. Piroksikam'ın sudaki 37 °C'de üç gün bekletilmiş çözeltisi  
Leke tespiti: UV lambası  
Sürüklenme süresi: 35 dakika

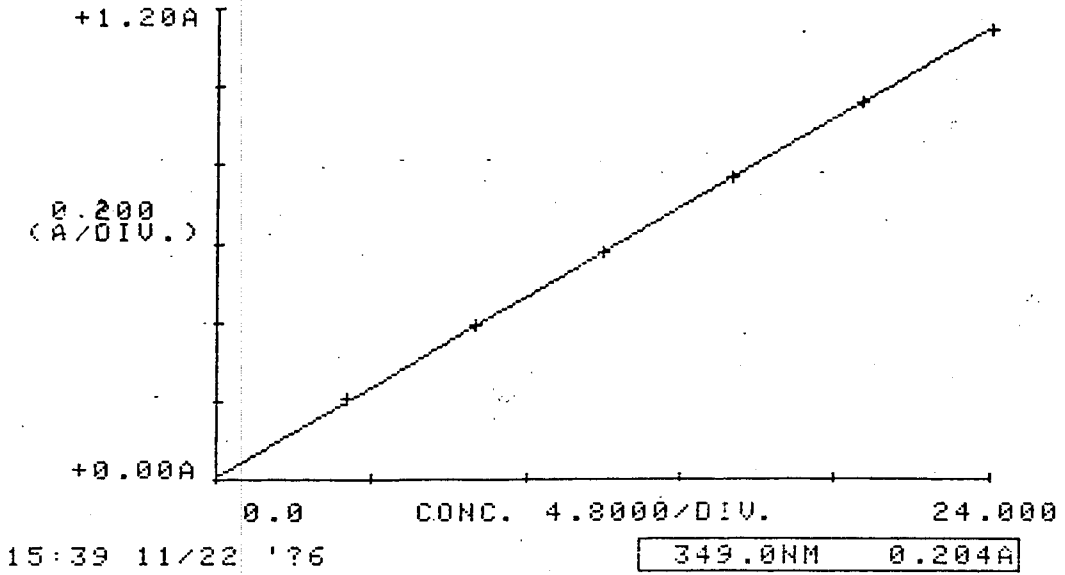
Şekil 4-5. Piroksikam'ın stabilitesine ait kromatogram.

#### 4.3. Piroksikam'ın miktar tayini

Bölüm 3.2.2.'de anlatıldığı gibi yapılan deneyler sonucu elde edilen bulgulardan standart eğrileri çizildi. Korelasyon katsayıları ve standart eğri eşitliği (doğru denklemi) hesaplanmıştır. Standart eğriler Şekil 4.6-7'de, korelasyon katsayıları ve doğru denklemleri de Tablo 4-2'de verilmiştir.



Şekil 4-6. Piroksikam'ın pH 1.2'deki standart eğrisi n=7



Şekil 4-7. Piroksikam'ın pH 7.5'teki standart eğrisi n = 7

Tablo 4-2. Piroksikam'ın değişik pH'lardaki standart eğrileri ve korelasyon katsayıları

Ortam	Standart eğri	r
pH 1.2	$y = 0.0614x + 0.0081$	$r = 0.9998$
pH 7.5	$y = 0.0528x + 0.0023$	$r = 0.9997$

#### 4.4. Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletlerine ait bulgular

##### 4.4.1. Çekirdek tabletlere ait spesifikasyonlar

Bölüm 3.4.2.'de anlatıldığı gibi çekirdek tabletlere gerekli kontroller yapıldı. Sonuçlar Tablo 4-3'de verilmiştir.

##### 4.4.2. Film kaplı tabletlere ait spesifikasyonlar

Bölüm 3.4.3.'de anlatıldığı şekilde film kaplı tabletlere gerekli kontroller yapıldı. Sonuçlar Tablo 4-4'de verilmiştir.

Tablo 4-3. Piroksikam'ın çekirdek tabletlerine ve enterik kaplı film tabletlerine ait spesifikasyonlar n = 10

Spesifikasyonlar Çekirdek tablet

Piroksikam'ın miktarı (mg)		20.37
Sertlik (kg)		1.3
Friabilite (%)		0.24
Ort. tab.ağ. (mg)		102.2 ± 2.25
Yükseklik / çap		3.37
Dağılma (SMV)		5 dak.
zamanı (SBV)		-

Tablo 4-4. Piroksikam'ın film tabletlerine ait spesifikasyonlar n =10

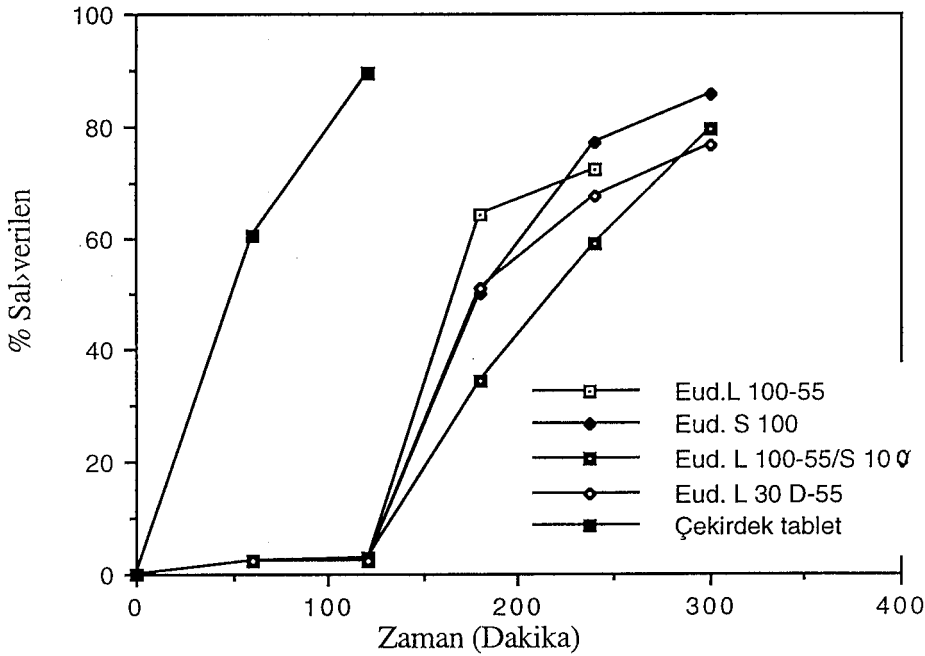
Spesifikasyonlar		Eudragit L 100-55	Eudragit S 100	Eudragit L 100-55 Eudragit S 100	Eudragit L 30 D-55
Piroksikam'ın miktarı (mg)		20.37	20.37	20.37	20.37
Sertlik (kg)		1.3	1.7	1.6	1.5
Ort. tab. ağ. (mg)		108.3 ± 2.25	108.3 ± 2.00	108.3 ± 1.63	108.3 ± 1.00
Yükseklik / çap		3.44	3.42	3.48	3.40
Dağılma (SMV)		2 saat dayanıklı	2 saat dayanıklı	2 saat dayanıklı	2 saat dayanıklı
zamanı (SBV)		15 dak	22 dak.	20 dak	20 dak

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

Bölüm 3.4.3.3'te anlatıldığı şekilde yapıldı. Dissolüsyon sonuçları Tablo 4-5'de, dissolüsyon profilleri Şekil 4-2'da verilmiştir.

Tablo 4-5. Piroksikam'ın çekirdek ve enterik kaplı film tabletlerinin dissolüsyon sonuçları

Dissolüsyon ortamı	Zaman (dakika)	Film kaplı tablet (n= 10) %salıverilen				Çekirdek tablet
		Eudragit L 100-55	Eudragit S 100	Eudragit L 100-55 Eudragit S 100	Eudragit L 30 D-55	
IV	30	2,34	2,29	2,77	2,36	32,27
	60	2,46	2,34	2,60	2,22	60,31
	90	2,48	2,26	2,63	2,41	74,34
	120	2,56	2,30	2,71	2,52	89,63
V	125	20,19	0,00	0,00	2,56	
	130	29,96	2,44	0,00	14,59	
	135	42,09	5,54	0,00	22,79	
	150	53,01	30,28	3,70	34,15	
	165	59,16	43,30	24,67	43,73	
	180	64,18	49,95	34,35	50,97	
	195	67,22	58,83	36,06	58,63	
	210	68,32	64,66	37,68	62,84	
	225	70,36	69,71	48,43	64,47	
	240	72,27	77,07	59,14	67,51	
	255		76,45	63,55	71,36	
	270		78,57	69,49	72,57	
	285		81,38	70,99	74,80	
	300		85,75	79,71	76,70	



Şekil 4-8. Piroksikam'ın çekirdek ve enterik kaplı film tabletlerinin dissolüsyon profilleri



## 5. SONUÇ ve TARTIŞMA

### 5.1. Kimyasal ve Fizikokimyasal deneyler

Piroksikam'ın tanınması için yapılan deney sonuçları kullandığımız etken maddenin farmakope ve literatür verilerine uygun olduğunu göstermektedir.

### 5.2. Miktar tayini

Literatürlerde kayıtlı miktar tayini yöntemleri gözden geçirildiğinde 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 7.5 (SBV) ) yapıldığı için; önce her ortamdaki Piroksikam'ın  $\lambda$  max'ını bulunmuştur. Daha sonra her ortam için ayrı ayrı standart eğriler çizilmiş (Şekil 4-6,7) doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları (Tablo 4-2) hesaplanmıştır. Bu verilerden yararlanarak miktar tayinleri yapılmıştır.

Enterik kaplı film tabletleri hazırlarken kullandığımız polimerlerin ( Eudragit L 100-55 , Eudragit S 100 ve Eudragit L 30 D-55) miktar tayini deneylerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını (absorbans şiddetinin değişip değişmemesi gibi..) araştırdık. Sonuçta, polimerlerin Piroksikam'ın maximum absorbans gösterdiği 337-349 nm'lerde hiç absorbans vermedikleri yani etken maddenin spektrofotometrik olarak miktar tayinine polimerlerin etki etmediği görülmüştür.

### 5.3. Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanması ve kontrolleri

Piroksikam'da diğer antiinflamatuvar ilaçlar gibi bazı gastrointestinal rahatsızlıklara sebep olmaktadır. Bu dezavantaj göz önüne alınarak Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletini hazırlamaya karar verdik. Bunun için önce 20 mg Piroksikam içeren çekirdek tabletleri hazırladık. Kaplama materyeli olarak Eudragit L 100-55 , Eudragit S 100 ve Eudragit L 30 D-55'i seçtik. Her üç 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 , L 100-55 ve L 30 D-55 ile kaplanmış tabletlerde dağılma zamanı ve dissolüsyon hız 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 Tablo 4-5'de, dissolüsyon profilleri ise Şekil 4-8'de 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 , L 100-55 ve L 30 D-55 ile kaplanan tabletlerde ise SMV'nda 2 saat içinde %2.2 -2.7 oranında madde çözünmesine karşı, SBV'nda 45 dakika içinde %24.6 - 59.1 oranında, 120 dakikada 59.1-77.0 oranında madde çözünmüştür. Bu da hazırlanan film tabletlerin mide vasatında çözünmeyip, barsak vasatında ise 120 dakika içinde etken maddenin büyük oranda çözündüğünü ve enterik kaplı film tabletlerin amacına uygun olduğunu göstermektedir.

Yapılan bu dört çalışmanın sonunda, Piroksikam'ın enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanabileceği sonucuna varılmıştır.En ideal sonuç Eudragit S 100 ile kaplanan tabletlerde elde edilmiştir.

## KAYNAKLAR DİZİNİ

01. R.N.Brogden,R.C.Heel,T.M.Speight,G.S.Avery, Piroxicam:A Reappraisal of its Pharmacology and Therapeutic Efficacy.**Drugs** **28**,292-323,1984.
02. O.G.Kayaalp,Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji II .S.1419, Nüve Mat.-Ankara, 1982.
03. A.O.Oyekan,W.O.A.Thomas, The Energetics of the Interaction of Piroxicam with Piasma Albumin.**J.Pharm.Pharmacol.** **36**, 831-838,1984.
04. P.Schiantarelli,S.Cadel, Piroxicam pharmacologic activity and Gastron testinal damage by oral and rektal route comparison with oral indometacin and phenylbutazone.**Arzneim-Forsch.** **31**,1, 87-92,1981.
05. E.H.Wiseman,Y.H.Chang,J.G.Lombardino, Piroxicam A Novel Anti-inflammatory agent.**Arzneim-Forsch.** **26**, 1300,1976.
06. Pharmaceutical Codex. 20 th Edition,pp.1010-1011,Pharmaceutical Press, Londra, 1994.
07. Martindale-The Extra Pharmacopoeia.30 th Edition,p.30,31,1993.
08. United States Pharmacopoeia: XXII,p.1091,1990.
09. C.D.Herzfeldt,R.Kümmel, Dissociation Constans,Solubilities and Dissolution Rates of Some Selected Nonsteroidal Antienflammatories.**Drug Dev. Ind.Pharm.** **9**,5, 767-793,1983.
10. J.G.Lombardino,E.H.Wiseman,J.Chiaini, Patent antienflammatory an-heteracyclic 3-corboxamide anides of 4-hidroksi-2 methyl-2H-1,2-benzothiazine 1,1 dioxide. **J.Med.Chem.** **16**, 493-496,1973.
11. E.Bernhard,F.Zimmermann, Contribution to the understanding of Oxicam Ionization Constans.**Arzneim-Forsch/Drug Research.** **34**, 647-648,1984.
12. Y.Tsai,L.Hsu,S.Naioto, Percutaneous Absorption of Piroxicam from Ointment Bases in Rabbits., **Int. J. Pharm.** **24**, 61-78,1985.
13. P.Schiantarelli,S.Cadel,D.Acerbi,L.Pavesi, Antiinflammatory Activity and Bioavai'ability of Percutaneous Piroxicam.**Arzneim-Forsch./Drug Research** **32**,230-235,1982.
14. M.Aörynen,J.Palho, Piroxicam Capsules versusu Suppositories:a Pharmacokinetic and Clinical Trial.**Arzneim-Forsch./Drug Research** **36**, 744-747,1986.
15. G.Carlucci,A.Colanzi,P.Mazzeo and M.G.Quaglia, Determination of 2-aminopyridine in piroxicam by derivative UV-spectrophotometry. **Int. J. Pharm.** **53** (257) 257-259,1989.

16. D.Laufen,M.Leitold, The Effect of Activated Charcoal on the Bioavailability of Piroxicam in Man.**Int.J.Clin.Pharm.Ther.Tox.**24, 48-52,1986
17. P.Schiantarelli,D.Acerbi,G.Bovis, Some Pharmacokinetic Properties and Bioavailability by Oral and Rectal Route of Piroxicam in Rodents and in Man.**Arzneim-Forsch./Drug Research** 31, 1,1981.
18. I.R.Edwards,D.G.Ferry,A.J.Campbell, Factors Affecting the Kinetics of Two Benzothiazine Non-Steroidal-Anti-Inflammatory Medicines,Piroxicam and Isoxicam.**Eur.J.Clin.Pharmacol.** 28, 689-692,1985.
19. M.Ostensen, Piroxicam in Human Breast Milk.**Bur.J.Clin.Pharmac.**25,829-830,1983.
20. T.Ishizaki,T.Nomura, Pharmacokinetics of Piroxicam,a new Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agent under Fasting and Postprandial States in Man.**J.Pharm. and Bioph.** 7, 369-381,1984.
21. A.Darragh,A.J.Gordon,H.O'Byrne,D.Hobbs,E.Gasey, Single-Dose and Steady-State Pharmacokinetics of Piroxicam in Elderly vs Young Adults **Eur.J.Clin.Pharmacol.** 28, 305-309,1985.
22. J.G.Hardy,D.F.Evans,I.Zaki,A.G.Clark,H.H.Tonnesen and D.V.Gamst, Evaluation of an enteric coated naproxen tablet using gamma scintigraphy and pH monitoring.**Int. J. Pharm.** 37(3), 245-250,1987.
23. J.Perraud,M.J.Kessedjian,A.M.Monro, Reproductive Studies with the Anti-Inflammatory Agents.**Mod. Class. Pro. Tox.** 30, 59-63,1984.
24. S.Geçgil, Farmasötik teknolojiye başlangıç,s.351-357,366-367,1991.
25. K.C.Güven, Eczacılık teknolojisi I-II ,s.57-58,333-344,1987.
26. E.İzgü, Farmasötik teknoloji II Ankara üniversitesi eczacılık fakültesi yayınları 1983.
27. M.S.Gordon,A.Fratis,R.Goldblum,D.Jung,K.E.Schwartz and E.T.Chowhan, In vivo and in vitro evaluation of four different aqueous polymeric dispersions for producing an enteric coated tablet.**Int. J. Pharm.** 115,29-34,1995.
28. S.H.M.Gibson,R.C.Rowe and E.F.T.White,Determination of the critical pigment volume concentrations of pigmented film coating formulations using gloss measurement.**Int. J. Pharm.** 45(3), 245-248,1988.
29. A.O.Okhamafe, and P.York, Interaction phenomena in pharmaceutical film coatings and testing methods.**Int. J. Pharm.** 39(1-2),1-21,1987.

30. R-K.Change and E.M.Rudnic, The effect of various polymeric coating systems on the dissolution and tableting properties of potassium chloride microcapsules.**Int. J. Pharm.** **70(3)**,261-70,1991
31. I.Ghebre-Sellassie,R.H.Gordon,D.L.Middleton,R.U.Nesbitt and M.B.Fawzi, A unique application and Characterization of eudragit-E 30D film coatings in sustained release formulations.**Int. J. Pharm.** **31(1-2)**,43-54,1986.
32. D.L.Munday and A.R.Fassihi, Controlled release delivery: effect of coating composition on release charecteristics of mini-tablets.**Int. J. Pharm.** **52(2)**, 109-114, 1989.
33. Heinamaki,M.Marvola,I.Happonen and E.Westermack,The fate of multiple-unit enteric-coated formulations in the stomach of the dog.**Int. J. Pharm.** **42(1-3)**, 105-115,1988.
34. D.L.Munday,A.R.Fassihi and C.De Villiers, Bioavailability study of a theophylline oral controlled release capsule containing film coated mini-tablets in beagle dogs.**Int. J.Pharm.** **69(2)**, 123-127,1991.
35. B.Lindstedt,M.Sjöberg and J.Hjartstam,Osmotic pumping release from KCI tablets coated with porous and non-porous ethylcellulose.**Int. J.Pharm.** **67(1)**, 21-27,1991.
36. H.Al-Dujaili,T.Florence-A. and E.G.Salole, In vitro assessment of the adhesiveness of film-coated tablets.**Int. J. Pharm.** **s 34(1-2)**, 67-74,1986.
37. M.C.Davies,I.R.Wildine,D.Short- R.,M.A.Khan,J.F.Watts and C.D.Melia, An analysis of the surface chemical structure of polymethacrylate (eudragit) film coating polymers by XPS.**Int. J. Pharm.** **57(3)**, 183-187,1989.
38. H.Arwidsson and M.Nicklasson, Application of intrinsic viscosity and interaction constant as a formulation tool from film coating.I. studies on ethylcellulose 10 cps in organic solvents.**Int. J. Pharm.** **56(2)**, 187-193, 1989.
39. H.N.Joshi,M.A.Kral and E.M.Topp, Microwave drying of aqueous tablet film coating; a study on free films.**Int. J. Pharm.** **51(1)**, 19-25,1989.
40. J.Plaizer-Vercammen,M.V.Molle,K.Steppe and I.Chrette, Enteric coating properties of eudragit,aquateric and cellulose acetate trimellitate applied to capsules.**Eur.J.Pharm:Biopharm.** **38(4)**, 145-149,1992.
41. A.O.Okhamafe,P.York, Interaction phenomena in pharmaceutical film coatings and testing methods.**Int. J.Pharm.** **39**, 1-21,1987.

42. M.C.Davies,I.R. Wilding,R.D.Short,C.D.Melia and R.C.Rowe,The in-situ chemical analysis of polymer film coatings using static secondary ionmass spectrometry(SSIMS).**Int. J. Pharm.** 62,97-103, 1990.
43. R.Laakso and S.Eerikainen, Effects of components on indomethacin release from film-coated granules.**Int. J. Pharm.** 67,79- 88, 1991.
44. H.Ogatha,N.Aoyagi,N.Kaniwa,T.Shibazaki,E.Ejima,Y.Takagishi,T.Ogura, K.Tomita,S.Inoue and M.Zaizen,Bioavailability of metronidazole from sugar-coated tablets in humans.I.Effect of gastric acidity and correlation with in vitro dissolution rate.**Int. J. Pharm.** 23, 277-288,1985.
45. F.M.Sakr and N.Pilpel, The tensile strength and consolidation of lactose coated with non-ionic surfactants.**Int. J. Pharm.** 10,57-65,1982.
46. A.O.Okhamafe and P.York, Effect of solids-polymer interactions on the properties of some aqueous-based tablet film coating formulations.I.Moisture permeability.**Int. J. Pharm.** 22,265-272,1984.
47. H.N.Joshi,M.A.Kral and E.M.Topp,Microwave drying of aqueous tablet film coatings:a study on free films.**Int. J. Pharm.** 51,19-25,1989.
48. R.U.Nesbitt,F.W.Goodhart and R.H.Gordon,Evaluation of polyvinyl acetate phthalate as an enteric coating material. **Int. J. Pharm.** 26,215-226,1985.
49. S.H.M.Gibson,R.C.Rowe and E.F.T.White,The mechanical properties of pigmented tablet coating formulations and their resistance to cracking II. Dynamic mechanical measurement. **Int. J. Pharm.** 50,163-173,1989.
50. H.Al-Dujaili,A.T.Florence and E.G.Salole, In vitro assessment of the adhesiveness of film-coated tablets. **Int. J. Pharm.** 34, 67-74,1986.
51. M.C.Davies,I.R. Wilding,R.D.Short,M.A.Khan,J.F.Watts and C.D.Melia, An analysis of the surface chemical structure of polymethacrylate (Eudragit) film coating polymers by XPS. **Int. J. Pharm.** 57, 183-187,1989.
52. D.L.Munday,A.R.Fassihi and C.De Villiers, Bioavailability study of a theophylline oral controlled release capsule containing film coated mini-tablets in beagle dogs. **Int. J. Pharm.** 69,123-127,1991.
53. I.Ghebre-Sellassie,R.H.Gordon,R.U.Nesbitt and M.B.Fawzi, Evaluation of acrylic-based modified-release film coatings. **Int. J. Pharm.** 37,211-218,1987.
54. Türk Farmakopesi. İstanbul, s. 177-178, 1974.
55. The Merck Index Eleventh Edition, s.1192, Merck Co., Inc, Rahway,N,J., USA, 1989.
56. The Aldrich Library of Infrared Spectra, Edition III, 1981