

ASİKLOVİR'İN BİYOADHESİV VAJİNAL TABLETLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR

Ecz. Canan OĞUZLAR

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 1998

Tezimin fotokopi çektim
amaçıyla kullanılmamasına
veriyorum. Canan Oğuzlar

ÖZET

Asiklovir, herpes simpleks veya varisella-zoster virüslerinin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bir sentetik guanin analogudur. İntravenöz, oral veya lokal olarak uygulanır ve genellikle iyi tolere edilir. Asiklovir sodyum intravenöz verildiği zaman, enjeksiyon yerinde iltihap ve flebit gibi lokal reaksiyonlara sebep olur, bu reaksiyonlar nadiren şok sendromuna neden olan ekstremitasyona (kanın damar duvarından sızıntısına) sebep olabilir. Asiklovirin topikal uygulanması özellikle vajinal lezyonlar (patolojik değişim gösteren doku bölgesi) için; geçici acı, yanma veya eritem'e sebep olabilir. Oftalmik merhemler, bazen geçici acı ve yüzeysel benekli keratopatiye sebep olabilir. Asiklovir oral olarak alındığında; diare, kusma, bulantı, kusma gibi gastro intestinal yan etkilere, baş ağrısı ve deride kızarıklığa sebep olabilir.

Biyoadhesiv polimer olarak Poliakrilik asit (PAA), Metil selüloz A4M (MC), Karboksimetil selüloz 7LF (CMC), Hidroksipropil selüloz GF (HPC) ve Hidroksipropilmetil selüloz E 15 (HPMC) değişik konsantrasyonlarda, etken madde olarak da Asiklovir seçilerek direkt basım (DB) ve yaş granülasyon tekniği (YGT) ile biyoadhesiv vaginal tabletler hazırlanmıştır. Tabletlerde Asiklovir miktar tayini, sertlik, yükseklik/çap oranı ve friabilite testleri uygulanmıştır. Vajinal tabletlerin distile suda, laktik çözeltisinde ve inek vajeninde şişme özellikleri, laktik çözeltisinde asiklovir salım hızları in vitro olarak ve inek vajen mukozasında in situ olarak tabletlerin biyoadhezyonu incelenmiştir.

HPC, CMC ve MC içeren tabletlerin şişmeleri hızlanmış ve tabletlerin dağılmasına sebep olmuştur. HPMC içeren tabletlerin şişmeleri 6 saat içinde laktik çözeltisinde sona ermiştir. Vajinal mukozadan tabletlerin koparıma (ayrılma) gücünün biyoadhesiv polimer konsantrasyonuna bağlı olduğu bulunmuştur. Polimer yüzdesi arttıkça ayrılma gücü de artmıştır. HPMC içeren vaginal tabletler en yüksek ayrılma gücüne sahiptirler. Biyoadhesiv vaginal tabletlerden ilaç salımı polimer içermeyen tabletlere göre oldukça yavaştır.

Anahtar Kelimeler: Asiklovir, Biyoadhesiv, Vajinal tablet, Laktik çözeltisi, İn situ, Şişme özellikleri,

SUMMARY

Acyclovir is a synthetic analogue of guanine used in the treatment and prophylaxis of infections due to Herpes simplex or Varicella-zoster viruses. It is administered intravenously, orally or applied topically and is generally well tolerated. When administered intravenously, as acyclovir sodium, it may cause local reactions at the infection site with inflammation and phlebitis. Topical application of acyclovir, especially to genital lesions, may sometimes produce transient stinging, burning or erythema. Eye ointments may occasionally produce transient stinging and superficial punctate keratopathy. Acyclovir taken orally may cause gastro-intestinal effects such as nausea, vomiting and diarrhoea; headache and skin rashes. Its oral bioavailability is in the range of 10% to 30%.

Bioadhesive vaginal tablets were prepared using poly(acrylic acid) (PAA), methyl cellulose A4M (MC), carboxymethyl cellulose 7LF (CMC), hydroxypropyl cellulose GF (HPC) and hydroxypropylmethyl cellulose E15 (HPMC) as bioadhesive polymers in different concentrations, and acyclovir as drug by direct compression technique (DCT) and wet granulation technique (WGT). The following tests were applied to the tablets; amount of acyclovir, crushing strength, diameter-height ratio and friability. The swelling behavior of vaginal tablets in distilled water, lactic solution and in cow vagina, acyclovir release rate in lactic solution and bioadhesion to vaginal mucosa in cow vagina, in situ, were investigated.

Swelling of the tablets containing HPC, CMC and MC was very rapid and caused disintegration of tablets. The swelling of the tablets containing HPMC lasted for 6 h in lactic solution. The force necessary to detach the tablets from the vaginal tissue was found to depend on the concentration of bioadhesive polymer. The detachment force decreased as the bioadhesive polymer percentage decreased. The vaginal tablets containing HPMC required the highest detachment force. The release of drug from vaginal bioadhesive tablets was slower than the without polymer tablets.

Keywords: Acyclovir, Bioadhesive, Vaginal tablet, Lactic solution, In situ, Swelling behavior

TEŞEKKÜR

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

Çalışmalarım sırasında büyük bir anlayış ve iyi niyetle her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Hocam, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi 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,

Instron aletini kullanmamızda yardımcı olan Türk Standartları Enstitüsüne,

İnek vajenlerini kullanmamızda yardımcı olan Eskişehir Mezbaha Müdürlüğü'ne

Benden hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen Aileme teşekkür ederim.

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ
Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-----|
| ÖZET | iii |
| SUMMARY | iv |
| TEŞEKKÜR | v |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | ix |
| ÇİZELGELER DİZİNİ | x |
| | |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2.KAYNAK BİLGİSİ | 3 |
| 2.1.Asiklovir hakkında genel bilgiler | 3 |
| 2.1.1.Kimyasal özellikleri | 3 |
| 2.1.2.Fiziksel özellikleri | 3 |
| 2.1.3.Tanınması | 3 |
| 2.1.3.1. İnce tabaka kromatografisi | 3 |
| 2.1.3.2. UV spektrumu | 3 |
| 2.1.3.3. IR spektrumu | 3 |
| 2.1.3.4. Miktar tayini | 4 |
| 2.1.4. Farmakolojik özellikleri | 4 |
| 2.1.4.1. Antiviral ilaçlarla tedavinin genel durumu | 4 |
| 2.1.4.2. Asiklovir'in kullanıldığı herpes virus enfeksiyonları | 8 |
| 2.1.4.3. Asiklovir'in yan etkileri | 10 |
| 2.1.5. Farmakokinetik özellikleri | 11 |
| 2.1.6. Farmasötik dozaj formları | 12 |
| 2.2. Biyoadhesiv sistemler | 13 |
| 2.2.1. Mukozaya yapışma (Biyoadhezyon) mekanizması | 14 |
| 2.2.2. Mukusun özellikleri | 15 |
| 2.2.3. Mukozaya yapışma (Biyoadhezyon) teorileri | 16 |
| 2.2.4. Biyoadhezyonu etkileyen faktörler | 20 |
| 2.2.4.1. Polimere atı faktörler | 20 |
| 2.2.4.2. Ortama ait faktörler | 23 |
| 2.2.4.3. Mukusa ait faktörler | 25 |
| 2.2.5.Mukus ile polimer arasındaki biyoadhesiv kuvvetin tayininde kullanılan deneysel metodlar | 25 |
| 2.2.5.1. Wilhelmy tablası yüzey gerilim metodu | 26 |
| 2.2.5.2. Floresans işaretleme metodu | 26 |
| 2.2.5.3. Modifiye yüzey gerilim metodu | 26 |
| 2.2.5.4. Gerilme direnci metodu | 27 |

| | |
|---|----|
| 2.2.5.5. Özefagusa adherans metodu | 28 |
| 2.2.5.6. Akış kanal metodu | 29 |
| 2.2.6. Biyoadhesiv sistemlerin uygulama alanları | 30 |
| 2.2.6.1. Oral uygulamalar | 30 |
| 2.2.6.2. Bukal uygulamalar | 31 |
| 2.2.6.3. Nazal uygulamalar | 35 |
| 2.2.6.4. Servikal uygulamalar | 36 |
| 2.2.6.5. Vajinal uygulamalar | 36 |
| 2.2.6.6. Rektal uygulamalar | 37 |
| 2.2.6.7. Oküler uygulamalar | 38 |
| 3. GEREÇLER ve YÖNTEMLER | 40 |
| 3.1. Araç ve gereçler | 40 |
| 3.1.1. Kullanılan maddeler | 40 |
| 3.1.2. Kullanılan aletler | 40 |
| 3.2. Yöntemler | 41 |
| 3.2.1. Asiklovir'in tanınması | 41 |
| 3.2.2. Asiklovir'in miktar tayini | 41 |
| 3.2.3. Asiklovir'in stabilitesi | 42 |
| 3.3. Biyoadhesiv vajinal tabletlerin hazırlanması | 42 |
| 3.3.1. Tabletlerde yapılan kontroller | 43 |
| 4. SONUÇ ve TARTIŞMA | 48 |
| 4.1. Asiklovir'in tanınması | 48 |
| 4.1.1. İnce tabaka kromatografisi | 48 |
| 4.1.2. UV spektrumu | 48 |
| 4.1.3. IR spektrumu | 49 |
| 4.1.4. Erime derecesi | 50 |
| 4.1.5. Asiklovir'in çözünürlük oranı | 50 |
| 4.2. Asiklovir'in miktar tayini | 50 |
| 4.3. Asiklovir'in stabilitesi | 52 |
| 4.4. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerine ait bulgular | 53 |
| 4.4.1. Tabletlerde yapılan kontroller | 53 |
| 4.4.1.1. Etken madde miktarının saptanması | 53 |
| 4.4.1.2. Yükseklik ve çap tayini | 54 |
| 4.4.1.3. Ağırlık sapması tayini | 54 |
| 4.4.1.4. Sertlik tayini | 55 |
| 4.4.1.5. Friabilite tayini | 55 |
| 4.4.1.6. İn vitro dissolüsyon hızı tayini | 55 |

| | |
|---|----|
| 4.4.1.7. Şişme kontrolü sonuçları | 61 |
| 4.4.1.8. İn situ mukozaya yapışma gücü tayini | 61 |
| SONUÇ VE TARTIŞMA | 69 |
| KAYNAKLAR | 72 |
| ÖZGEÇMİŞ | 87 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| <u>Şekil</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| 2.1. Yumuşak doku ile temasta olan mukozaya yapışarak kontrollü serbestleştiren biyoadhesiv sistemlerin şematik görünümü | 14 |
| 2.2. Müsinin yapısının şematik görünüşü | 16 |
| 2.3. Polimer (A) ve mukusun (B) birbirine yapışması sırasında zincirlerin birbiri içine girmesi | 19 |
| 2.4. Poliakrilik asit ile hazırlanmış tabletlerde ilk temas basıncının adhezyon üzerine etkisi | 24 |
| 2.5. Modifiye yüzey gerilim aleti | 27 |
| 2.6. Instron gerilme direnci aletinin şematik görünüşü | 28 |
| 2.7. Özefagustan dozaj şeklinin kopması için gerekli olan kuvvetin ölçümünde kullanılan sistemin şematik görünüşü | 28 |
| 2.8. Akış kanal metodunda kullanılan aletin şematik görünüşü | 29 |
| 2.9. Aft tedavisinde kullanılan adhesiv tablet | 32 |
| 2.10. İnsülinin oral mukozal dozaj formu | 33 |
| 2.11. Lidokainin adhesiv dozaj formunun şematik görünümü | 33 |
| 2.12. F-P grubu tablet formülasyonlarında zamanın fonksiyonu olarak fraksiyonel çinko sülfat salımı | 37 |
| 2.13. Yeni vajinal dissolüsyon aletinin şematik görünümü | 38 |
| 3.1. Dissolüsyon tayin aletinin şematik olarak görünüşü | 45 |
| 3.2. Instron 1185 aletinin resmi | 46 |
| 3.3. Instron 1185 aletine tablet ve mukozanın tatbik edilmiş resmi | 46 |
| 4.1. Asiklovir'in ince tabaka kromatografisi | 48 |
| 4.2. Asiklovir'in laktik çözeltisindeki UV spektrumu | 49 |
| 4.3. Asiklovir'in distile sudaki UV spektrumu | 49 |
| 4.4. Asiklovir'in IR spektrumu | 50 |
| 4.5. Asiklovir'in laktik çözeltisindeki standart eğrisi | 51 |
| 4.6. Asiklovir'in distile sudaki standart eğrisi | 52 |
| 4.7. Asiklovir'in stabilite çalışmalarına ait kromatogram | 53 |
| 4.8. F1, F2, F3 ve F4 formülasyonlarının dissolüsyon grafikleri | 57 |
| 4.9. F5, F6, F7 ve F8 formülasyonlarının dissolüsyon grafikleri | 58 |
| 4.10. F9, F10, F11 ve F12 formülasyonlarının dissolüsyon grafikleri | 59 |
| 4.11. F13, F14, F15 ve F16 formülasyonlarının dissolüsyon grafikleri | 60 |

ÇİZELGELER DİZİNİ

| <u>Çizelge</u> | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| 2.1. Virus enfeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi için kullanılan çeşitli yöntemler | 5 |
| 2.2. Bazı antiviral ilaçlara ait farmakokinetik parametreler | 11 |
| 3.1. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tablet formülasyonları | 43 |
| 3.2. Ortalama tablet ağırlığı ve kabul edilen sapma sınırları | 44 |
| 4.1. Asiklovir'in laktik çözeltisindeki belirli konsantrasyonlardaki çözeltilerinin absorbanları | 51 |
| 4.2. Asiklovir'in distile sudaki çözeltilerinin konsantrasyonları ve absorbanları | 52 |
| 4.3. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerine ait spesifikasyonlar | 54 |
| 4.4. Biyoadhesiv vajinal tabletlerden salıverilen asiklovir miktarı | 56 |
| 4.5. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerinin laktik çözeltisindeki şişme deneyi sonuçları | 62-63 |
| 4.6. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerinin distile sudaki şişme deneyi sonuçları | 64-65 |
| 4.7. In situ vajen içindeki şişme değerleri | 66 |
| 4.8. Biyoadhesiv tabletlerin ağırlık ve hacim olarak şişme değerleri | 67 |
| 4.9. Vajen mukozasına yapışan asiklovir biyoadhesiv tabletlerinin in situ kopma kuvveti değerleri | 68 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Virus enfeksiyonlarının ilaçla tedavisi bakteriyel enfeksiyonlarınkine göre geç başlamıştır. Son yirmi yılda antiviral ilaçlar alanında önemli gelişmeler olmuş ve kısıtlı sayıda bazı virus türlerinin yaptığı sistemik enfeksiyonların, etkin antiviral ilaçlarla tedavisi mümkün olmaktadır. Viruslar yalın yapıda olan ve sadece insan, hayvan, bitki, bakteri ve benzeri organizmalarda onların daha kompleks ve daha gelişmiş olan hücreleri içinde çoğalabilen en ufak enfeksiyon etkenleridir. Viruslar kendi genetik materyallerini ve yeni viral proteinleri sentez etmek için bu hücrelerin biyokimyasal mekanizmalarını kullanmak zorundadırlar. Genetik materyal DNA ve RNA'dan ibarettir. Buna göre viruslar DNA ve RNA virusları diye ikiye ayrılırlar. Antiviral ilaçlarla tedaviye erken başlanmalıdır ve bu nedenle teşhisin erken yapılması önemlidir. Çünkü litik tipteki virus enfeksiyonlarında hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce virusun çoğalması azami dereceye erişmiş durumdadır. Hastalık belirtileri ortaya çıktıktan sonra verilmeye başlanılan ilaçla hastalığın seyri fazla değiştirilemez. O halde viral hastalıklarda ilaçlarla profilaksi yapmak, tedavi yapmaktan daha verimli bir yaklaşımdır. Bunun bir istisnası herpes simpleks virusudur; herpeslilerde belirtiler ortaya çıktığında replikasyon hala gelişme halindedir. Onun için bu hastalığa karşı kullanılan asiklovir, vidarabin ve idoksuridin'in belirgin terapötik etkinliği vardır.

Asiklovir antiviral etkinliği yanında, konakçı hücreleri üzerinde minimum toksik etki gösteren ve halen varolanlar içinde herpes viruslara karşı etkili olan en selektif ilaçtır. Hem lokal hemde sistemik uygulanabilir. Bir ön ilaçtır. Enfekte konakçı hücreleri içinde, viral DNA tarafından kodlanan bir enzim olan timidin kinaz'ın aracılığı ile önce asiklovir monofosfat'a dönüştürülür. Viral timidin kinaz'ın substrata özgüllüğü, memeli hücrelerinin aynı enziminkine göre farklıdır. Bu nedenle enfekte olmayan hücrelerde asiklovir etkinlikle dönüştürülemez. Bu durum ve enfekte olmayan hücrelerde viral timidin kinaz bulunmaması asiklovirin selektif oluşunun ana nedenidir. Enfekte hücrelerde asiklovir monofosfat, konakçı hücrenin kinazları tarafından, antiviral etkinlik gösteren esas metabolit olan asiklovir trifosfat'a dönüştürülür. Ayrıca bu ilaç doku kültürlerinde herpes simpleks virusuna karşı, benzeri ilaçlar olan vidarabin, trifluridin ve idoksuridin'den daha güçlü etkiye sahiptir. Bütün bu bilgilerin ışığı altında etken madde olarak asiklovir'i uygun bulduk. Sıra bu ilacı hangi farmasötik şekil halinde vermemizin faydalı olacağını kararlaştırmaya geldiğinde aşağıdaki bilgilerden faydalandık.

Kontrollü ilaç serbestleştiren polimer sistemler genellikle ilaçları vücutta belli bölgelere yönlendirmek üzere tasarlanmıştır. Mukozaya yapışan kontrollü serbestleştiren sistemler bu yaklaşıma örnek teşkil edebilir. Çünkü polimerin kimyasal grupları ile dokunun mukus tabakası arasındaki kuvvetli etkileşim sistemin bir süre doku ile temasta

kalmasını sağlar. Son zamanlarda, burun boşluklarında, ağız mukozasında, mide veya bağırsakta ve rektumda uzun süre kalan ve içerdikleri etken maddeyi uzun sürede salan sistemler kontrollü salım sistemleri olarak bilinir ve barsaktan absorpsiyonu düşük ilaçların salınmasında kullanılırlar. Mukoz membranlar yolu ile bazı ilaçların kontrollü salımını sağlayabilmek amacıyla adhesiv dozaj formları üzerinde çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Biyoadhezyon, en az biri biyolojik kaynaklı olan iki yüzeyin yüzeylerarası kuvvetlerin etkisi ile belirli bir süre boyunca temas etmeleridir. Buradaki yüzeyler genel olarak sentetik veya biyolojik kaynaklı makromoleküller ve hidrokolloidlerdir. Biyoadhesiv polimerler biyolojik materyaller ile etkileşebilme yeteneği olan ve belirli süre biyolojik substrat üzerinde durabilen maddelerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar bu polimerlerin avantajlarını ortaya çıkarmıştır. Bunlar:

1.Hedef bölgede lokalizasyon sağlayarak ilacın biyoyararlanımını arttıırırlar.

2.Absorpsiyon bölgesi ile olan optimum temas, membranların absorpsiyon özelliklerini modifiye ederler.

3.Uzatılmış etki sağlarlar.

Bu polimerler mukozal membranlara uygulandıktan sonra şişerler ve etken maddeyi jel tabakasından difüzyon yolu ile salarlar.

Biyoadhesiv dozaj formlarının uygulanacağı yer "mukoadhesiv" kelimesinden de anlaşılacağı gibi vücudun mukozal yüzeyleridir. Mukozal yüzey denildiğinde ise gastrointestinal kanal (GIK), genitoüriner kanal, bronşiyal kanal, göz, ağız ve burun boşluğu düşünülmektedir. Bu bilgiler ışığı altında asiklovirin viral enfeksiyonların tedavisinde lokal olarak kullanılmasının uygun olacağına karar verdik. Çünkü Türk ilaç piyasasında bu tip bir farmasötik preparat bulunmamaktadır. Ayrıca bazı duyularımıza göre de hekimlerin kadınlardaki vajinal viral enfeksiyonlara asiklovirin oftalmik pomadını tavsiye ettiğini öğrendik. Maddeyi ovül halinde verirsek hastaların günün hareketli saatlerinde bunları kullanması zor olacak ve hastayı rahatsız edecektir. Bundan başka asiklovir'in oral biyoyararlılığının düşük olması (%10-20), infüzyon yerinde tromboflebit yapması ve renal tubuluslarda kristalize olarak çökmesi nedeni ile böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda kullanılmaması gerektiğinden, asiklovir'i vajinal viral enfeksiyonlarda en iyi uygulayabileceğimiz farmasötik şeklin vajinal biyoadhesiv tabletleri olabileceğine karar verdik.

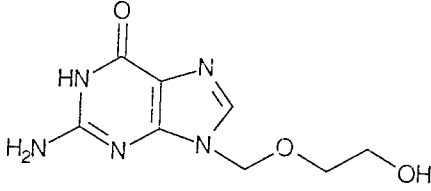
Daha sonra etken maddemizle geçimli ve toksisitesi olmayan biyoadhesiv polimerleri seçerek farklı oranlarda polimer içeren bir seri vajinal tabletler hazırladık. Bu tabletlerde in vitro ve in situ kontroller yaparak amacımıza en uygun olan formülasyonu tespit ettik.

2. KAYNAK BİLGİSİ

2.1 ASİKLOVİR HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1. Kimyasal özellikleri

"2-amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroksietoksi)metil]-6H-purin-6-one" diye isimlendirilen asiklovirin kapalı formülü $C_8H_{10}N_5O_3$ dür. Molekül ağırlığı 225,2 dir. Açık formülü aşağıdaki gibidir (1-5)



2.1.2. Fiziksel özellikleri

Beyaz kristal tozdur. Erime derecesi 256,5-257°C dir. Suda yavaş çözünür. Pratik olarak organik solvanlarda çözünmez. Asitlerde ve alkali hidroksitlerin dilue sulu çözeltilerinde çözünür (3,4).

2.1.3. Tanınması

2.1.3.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

İnce tabaka kromatografisi bir fizikokimyasal ayırma yöntemi olup bir karışımı oluşturan maddeleri daha çabuk, daha hassas ve daha iyi bir çözümle ayırdığından diğer tanı ve ayırma yöntemleri içinde önemli bir yere sahiptir (6).

Adsorban olarak Silica Gel 60 HF₂₅₄ ve mobil faz olarak Kloroform:Aseton (1:1) karışımı kullanılmıştır. Leke tespiti UV lambası altında 254 nm'de yapılmıştır (7).

2.1.3.2. UV spektrumu

Asiklovir'in distile sudaki çözeltisinin UV spektrumu alınmış ve λ_{max} 'i 254 nm olarak bulunmuştur (4).

2.1.3.3. IR spektrumu

Elektromagnetik spektrumun 0,78 μ m - 1 mm arası infrared alan olup bunun 0.78-2.5 μ m bölgesi yakın IR, 2.5-15 μ m bölgesi organik kimyada yararlanılan IR bölgesi ve 15 μ m - 1 mm bölgesi uzak IR olarak bilinir (6).

IR spektrumunda uyulması gereken hususlar şunlardır:

- Madde yeteri kadar saf olmalıdır.
- Spektrofotometrenin ayarı tam yapılmalıdır.
- Maddenin analize hazırlanmasına özen gösterilmelidir.
- Infrared de kontrol edilecek maddenin kompleks bir yapıda olmaması gerekir (6).

2.1.3.4. Miktar tayini

Asiklovir'in miktar tayininde yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) ve UV spektrofotometrik yönteminden yararlanılmıştır (8-11).

2.1.4. Farmakolojik özellikleri

Viruslar yalın yapıda olan ve sadece insan, hayvan, bitki, bakteri ve benzeri organizmalarda onların daha kompleks ve daha gelişmiş olan hücreleri içinde çoğalabilen en ufak enfeksiyon etkenleridir; viruslar kendi genetik materyellerini ve yeni viral proteinleri sentez etmek için bu hücrelerin biyokimyasal mekanizmalarını kullanmak zorundadırlar. Virus, üzerine glikoprotein molekülleri (gp 120 glikoproteini gibi) saplanmış bir lipid membran ile onun içindeki protein tabakalarından ve öz (çekirdek,"core") kısmını teşkil eden genetik materyal (genom) dan oluşur. Genetik materyal DNA'dan veya RNA'dan ibarettir; buna göre viruslar DNA virusları ve RNA virusları diye iki ana gruba ayrılırlar (Çizelge 2-1). DNA ve RNA ya tek zincir veya çift zincir şeklinde bulunur. Bu zincirlerde virusun çoğalması ve içine girdiği konakçı hücresi ile etkileşmesi için gerekli yapısal proteinlerin veya enzimlerin sentezini sağlayan az sayıda gen bulunur; bu genlerin transkripsiyon ve çevirisi için viruslar konakçının aynı işle görevli biyokimyasal mekanizmalarını kullanırlar. Etraflarını saran iki katlı lipid tabakasını viruslar konakçı hücresini stoplazma membranından alırlar. Konakçı hücresine bu denli fazla bağımlıdırlar. Lipid ve protein tabakaları virusun kabuk (kapsül) kısmını teşkil eder.

2.1.4.1. Antiviral ilaçlarla tedavinin genel durumu

Litik tipteki virus enfeksiyonlarında hastalık belirtileri ortaya çıkmadan önce virusun çoğalması azami dereceye erişmiş durumdadır. Bu nedenle, teşhis erken yapılmalı ve ilaçla tedaviye erken başlanılmalıdır. Aynı nedenle, hastalık belirtileri ortaya çıktıktan sonra verilmeye başlanılan ilaçla yukarıdaki siklusun etkilenmesi, hastalığın gelişmesini fazla değiştiremez. Fakat belirtiler ortaya çıkmadan önce inkübasyon dönemi sırasında ilaç tarafından bu siklusun inhibisyonu, hastalığın oluşmasını engeller veya hafif seyretmesini sağlar. O halde viral hastalıklarda ilaçlarla profilaksi, tedaviden daha verimli bir yaklaşımdır. Bunun bir istisnası herpes simpleks virusudur; herpes'lide belirtiler ortaya çıktığında replikasyon hala gelişme halindedir; onun için bu hastalığa karşı kullanılan asiklovir, vidarabin ve idoksuridin'in belirgin terapötik etkinliği vardır (12).

Virus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan sentetik ilaçların sayısı giderek artmaktadır. İnsan interferonlarının DNA rekombinasyonu teknolojisi ile elde edilmeye başlanması, bu maddelerin antiviral ilaç olarak kullanılmasına yönelik çalışmaları hızlandırmıştır. Bütün bu gelişmelere rağmen kuduz virusu ve arboviruslar gibi etkenlerin yaptığı öldürücü beyin enfeksiyonlarının ilaçla tedavisi halen mümkün değildir. Aynı şekilde, bazı bölgelerde bakterilerin yaptığına yakın bir oranda diyare yapan rotavirüsler veya çeşitli tipte viral hepatit yapan virüslere karşı bir ilaç halen yoktur. AIDS ve nezle karşı etkili antiviral ilaçların geliştirilmesine çalışılmaktadır. Viral enfeksiyonların bir kısmına karşı, aşı veya spesifik immüoglobülin ya da antiserum preparatları ile profilaksi mümkündür (12).

Çizelge 2-1. Virus enfeksiyonlarının tedavisi ve profilaksisi için kullanılan çeşitli yöntemler

| Enfeksiyon etkeni | Spesifik Antiviral İlaç | Spesifik İmmüoglobülin | Aşı ile profilaksi |
|--------------------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|
| DNA VİRUSLARI | | | |
| Herpes simpleks virusu | + | - | - |
| Varisella-zoster virusu | + | - | ± |
| Sitomegalovirus | - | - | - |
| Epstein-Barr virusu | - | - | - |
| RNA VİRUSLARI | | | |
| Influenza virusu | + | - | + |
| Rinovirus'lar (nezle) | ± | - | - |
| Poliovirus'lar | + | - | + |
| Kızamık, kızamıkçık, kabakulak | - | - | + |
| Hepatit B | - | + | + |
| Diğer hepatit virüsleri | - | - | - |
| HIV ² | + | - | - |
| Solunsal sinsisial virus | ± | - | - |
| Kuduz virusu | - | + | + |

1. + : Var, - : yok, ± : deneme döneminde. 2. HIV (human immunodeficiency virus, insan immün yetmezlik virusu), AIDS (acquired immunodeficiency syndrome, kazanılmış immün yetmezlik sendromu)'nun ve belirli bir dizi semptomdan oluşan AIDS ile ilgili kompleks (ABC, AIDS related complex) hastalığının etkenidir.

Sınıflandırma: Viral enfeksiyonların profilaksi ve tedavisi için halen kullanılan ilaçlar beş gruba ayrılırlar (12):

- 1- Herpesviruslara etkili ilaçlar,
- 2- İnfluenza virusuna etkili sentetik ilaçlar,
- 3- İmmün yetmezlik virusuna (HIV'e) etkili ilaçlar,
- 4- İmmün faktörler (immünoglobülinler ve insan interferonları)
- 5- Diğer antiviral ilaçlar.

Asiklovir herpesviruslara etkili ilaçlardandır. Herpesviruslar (Herpetoviridae familyası virusları) DNA viruslarıdır ve insanda hastalık yapan başlıca dört türü vardır:

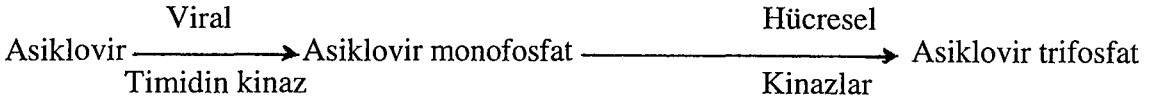
- i. Herpes simpleks tip 1 ve tip 2 (herpes labialis, herpes genitalis ve herpes keratiti enfeksiyonlarının etkenleri),
- ii. Varisella -zoster virusu (su çiçeği ve herpes zoster etkeni),
- iii. Sitomegalovirus (immün yetmezlik durumu hariç asemptomatik enfeksiyon yapar),
- iv. Epstein-Barr virusu, enfeksiyöz mononükleaz etkenidir ve Burkitt lenfoma'sı gibi bazı tümoral hastalıklara eşlik eden onkojen bir virustur.

Herpesviruslar yukarıda sayılan enfeksiyonlardan başka, çeşitli nedenlere bağlı immün yetmezlik olgularında ensefalit veya yaşamı tehdit eden diğer tür sistemik enfeksiyonlara neden olurlar. Ayrıca, herpes simpleks virusu, dissemine neonatal herpes neden olabilir. Cox ve arkadaşları (13) yaptıkları klinik çalışmada dissemine herpes simpleks virusunun asiklovir ile başarılı bir şekilde tedavi edilebildiğini rapor etmişlerdir.

Herpesviruslara etkili ilaçların antiviral etkileri konakçının hücreleri içinde viral DNA replikasyonunu inhibe etmelerine bağlıdır; bu ilaçlar pirimidin ve pürin nukleozitlerinin analoglarıdır (12).

Asiklovir belirgin antiviral etkinliği yanında, konakçı hücreleri üzerinde minimum toksik etki gösteren ve halen varolanlar içinde herpesviruslara etkili en selektif ilaçtır. Hem lokal ve hem de sistemik (oral ve i.v.) uygulanabilir. Kimyasal yapısı bakımından, doğal guanozin nukleozit'inin asiklik bir analogudur (12).

Asiklovir bir ön-ilaçtır. Enfekte konakçı hücreleri içinde, viral DNA tarafından kodlanan bir enzim olan timidin kinaz'ın aracılığı ile önce asiklovir monofosfat'a dönüştürülür. Viral timidin kinazın substrata özgüllüğü, memeli hücrelerinin aynı enzimininkine göre farklıdır; bu nedenle enfekte olmayan hücrelerde asiklovir etkin şekilde dönüştürülemez; bu durum ve enfekte olmayan hücrelerde viral timidin kinaz bulunmaması asiklovir'in selektif oluşunun ana nedenleridir. Konakçı hücrelerinin çoğalmasının inhibisyonu için yaklaşık 3000 kez daha yüksek ilaç konsantrasyonu gerekir. Enfekte hücrelerde asiklovir monofosfat, konakçı hücrelerinin kinazları tarafından, antiviral etkinlik gösteren esas metabolit olan asiklovir trifosfat'a (diğer adıyla asiklo GTP) dönüştürülür (12, 14).



Asiklovir trifosfat, viral DNA polimerazın yalancı substratıdır ve onun tarafından uzayan viral DNA zincirine sokulur; fakat bunun sonucu viral DNA zincirinin uzaması ve tamamlanması olanaksız hale gelir. Sonuçta viral DNA sentezi inhibe edilir (12, 15-18).

Asiklovir doku kültürlerinde herpes simpleks virusuna karşı, benzeri ilaçlar olan vidarabin, trifluridin ve idoksuridin'den daha güçlü etkilidir. Epstein-Barr virusu ve sitomegalovirusa karşı yeterli derecede etkili değildir; bu viruslarda asiklovir'in etkinliği için gerekli timidin kinaz enzimi bulunmaz (12).

Herpes simpleks ve varisella-zoster viruslarının, asiklovir'e doğal dirençli suşları bulunmuştur. Bu ilacın ve benzerlerinin bir süre kullanılması sonucu, kazanılmış direnç oluşması beklenilebilir. Asiklovir'e dirençli suşlar vidarabin'e veya foskarnete duyarlı olabilirler; fakat bunun tersi genellikle geçerli değildir. Asiklovir'e doğal direncin özel bir çeşidi, herpesvirusların vücutta belirli yerlerde (herpes simpleks ve varisella-zoster virusları için nöral gangliyonlarda) uzun süre saklanan ve nükse neden olan latent virus şekillerinin bu ilaç ve diğer ilaçlar tarafından etkilenmemesidir. Bu durumun, rezistans kazanan bireylerin daha kolay latent duruma geçmeleri ile ilgili olabileceği akla gelmekle beraber, rezistans oluşumunun gangliyonik latentliği kolaylaştırıp kolaylaştırmadığı halen bilinmemektedir (3, 12, 19).

Kullanılışı: Asiklovir, immün yetmezliği olan veya immünosupresyon yapılmış hastalarda meydana gelen mükokütanöz herpes simpleks enfeksiyonlarının (herpes labialis ve herpes genitalis gibi) ve varisella-zoster enfeksiyonlarının yayılmasını önlemek için ve mortalitesi yüksek, yayılmış enfeksiyonların (herpes ensefaliti gibi) tedavisi için yaşamsal bir öneme ve yarara sahiptir. İmmün sistemi normal (immünokompetan) kimselerdeki benzer enfeksiyonlarda da kullanılır; ancak bunlarda yararı kısıtlı derecededir. Asiklovir, herpesvirus enfeksiyonunun yerine ve tipine göre sistemik olarak (ağızdan tablet şeklinde veya i.v. infüzyonla) ya da lokal olarak (merhem şeklinde) uygulanır. Asiklovir ağızdan günde 5 kez 200-400 mg verilir. Ağır sistemik enfeksiyonlarda i.v. infüzyonla uygulanır; bir defalık dozu 5-10 mg/kg'dır ve 1 saatten kısa olmayacak şekilde infüze edilir; bu dozlar 8 saatte bir tekrarlanır. İntravenöz injeksiyonu veya doku içine injeksiyonu kontraindikedir. Yüzeysel enfeksiyonların lokal tedavisi için % 2-5'lik krem veya merhemi kullanılır. Asiklovir tedavisinin önemli bir eksikliği, ister lokal, ister sistemik kullanılsın bu ilaçla enfeksiyonun klinik seyrinin düzeltilmesine rağmen nüks oranının düşürülebilmesidir (12, 20).

2.1.4.2. Asiklovir'in kullanıldığı herpesvirus enfeksiyonları

i. Genital herpes simpleks enfeksiyonu: Asiklovir merhemi Genital herpesin ilk (primer) olgularında lokal ağrı ve pruritusu azalttığı için 7-14 gün süre ile kullanılabilir. Ayrıca ağız yolundan 10 gün süre ile verilebilir. Ancak tekrarlayan olguların tedavisi için merhem şekli etkili değildir; oral uygulanması etkilidir. Yukarıda belirtilen oral tedavi dozuna göre daha düşük dozda (günde 2 kez 200-400 mg) uzun süre verilmesi nüksü geciktirebilir. İmmün yetmezlik görülen olgularda gelişen genital herpeste, diğer müköz ve kütanöz herpes simpleks enfeksiyonlarında olduğu gibi, 7 gün süre ile i.v. infüzyonla verilmesi tavsiye edilir; ağız yolundan da verilebilir (12, 21-24).

Tekrarlayan uçuk ve vajinal herpeslerin tedavisinde asiklovir krem merhemden daha etkili bulunmuştur. Erken teşhiste etki artmaktadır. Kısa süreli oral tedavi ile karşılaştırıldığında asiklovir'in topik uygulamasının antiviral etkisi ve klinik yararları daha fazla bulunmuştur. Krem iyi tolere edilir, yan etki az ve etki kalıcı olmuştur (25).

Mindel ve arkadaşları (26) tekrarlayan genital herpesli hastaların asiklovir'i güvenle kullanabileceklerini ve uzun süreli tedavide bu maddenin etkili olduğunu rapor etmişlerdir.

Goldberg ve arkadaşları (27) yaptıkları çalışmada tekrarlayan genital herpesin tedavisinde beş defa 200 mg olan standart asiklovir dozunu günde iki defa 800 mg dozla beş günlük tedavi dozu ile karşılaştırmışlar. 800 mg'lık yeni doz rejiminin iyi tolere edildiğini ve standart doz kadar etkili olduğunu görmüşler.

Genital herpes simpleks virus (GHSV) enfeksiyonlarının tedavisi Corey ve arkadaşları (28) tarafından lokal asiklovir uygulanarak yapılmış ve madde tedaviye uygun bulunmuştur.

Bryson ve arkadaşları (29) oral asiklovir ile GHSV enfeksiyonlu hastaların tedavisini denemişler. Tedaviye hastalığın ilk dönemlerinde başlanırsa klinik olarak maddenin etkili olduğunu göstermişler.

GHSV enfeksiyonlarında oral ve lokal asiklovir'in tedavideki etkisi Kinghorn ve arkadaşları (30) tarafından araştırılmış ve oral asiklovir ile tedavinin başarılı olmadığını rapor etmişler. Tekrarlayan genital herpes enfeksiyonlarının tedavisi değişik araştırmacı grupları tarafından da yapılmıştır (31-34).

Thin ve arkadaşları (35) genital herpes enfeksiyonlarının başlangıcında lokal asiklovir tedavisi uygulamışlar ve uygulamayı tedaviye uygun bulmuşlar.

Robinson ve arkadaşları (36) GHSV enfeksiyonlarının asiklovir ile başarılı bir şekilde tedavi edilebileceğini ileri sürmüşler.

ii. Herpes labialis: İmmün sistemi normal (immunokompetent) olgulardaki dudak uçuşunda asiklovir tedavisinin yararı ve gereği yoktur; klinik belirtileri değiştirmez, ancak virus dökülmesi (virüri, shedding) süresini biraz kısaltır. Buna karşılık immün yetmezliği olan olgularda gelişen uçukta asiklovir merhemi yararlıdır; ağrının devam

süresini azaltır ve virusun yayılmasını önleyebilir. Bu olgularda yedi gün i.v. infüzyonla uygulandığında yayılmaya bağlı morbiditeyi ve mortaliteyi azaltır (12).

Fiddian ve Ivayi (37) tekrarlayan herpes labialisin tedavisinde lokal olarak asiklovir'in %5'lik merheminin tedaviye uygun olduğunu kararlaştırmışlar.

iii. Oftalmik herpes simpleks enfeksiyonu: Bu virusa bağlı keratokonjonktivitin tedavisinde asiklovir merheminin lokal uygulanması genellikle yararlıdır. Lezyonların düzelmesini hızlandırır ve komplikasyonları önler. Aynı indikasyonda kullanılan vidarabin, idoksuridin ve trifluridin'e üstün olduğu saptanmıştır (12, 38).

Hovding (39) epitelial dendritik keratitis'in tedavisinde triflorotimidin ve asiklovir'in oftalmik merhemlerini kullanmışlar ve her iki maddeninde tedaviye uygun olduğunu görmüşler.

iv. Varisella-zoster enfeksiyonları: Su çiçeği (varisella), immün sistemi normal kimselerde antiviral ilaç tedavisi gerektirmez; ancak pnömoni gibi bir komplikasyon yapmışsa veya immün yetmezlikli olgularda oluşmuşsa intravenöz asiklovir ile tedavi gerekir. Oral (veya intravenöz) asiklovir ciltteki zona zoster lezyonlarının ve ağrının devam süresini kısaltır; fakat postherpetik nöraljiye etkisizdir, bu durumda yüksek dozda oral prednizolon ile iyi sonuç alınır. İmmün yetmezlikli hastalarda lokal zoster enfeksiyonun sistemik yayılması 7 gün süre ile yapılan askilovir tedavisi ile önlenir (12).

v. Diğer enfeksiyonlar: İntravenöz asiklovir uygulanması herpes simpleks ensefaliti'nde yararlıdır; bu ilaç sayesinde söz konusu ensefalit tipinde eskiden yüksek olan mortalite ileri derecede azaltılmıştır. Aynı şekilde, immün yetmezlikli hastalarda muhtemel bir herpes simpleks ve varisella-zoster enfeksiyonuna karşı profilaksi amacıyla kullanılabilir (12).

Akut herpes zoster tedavisinde oral asiklovir'in etkisi Wood ve arkadaşları (40) ve Clar Huff ve arkadaşları (41) tarafından araştırılmış ve bu tür enfeksiyonların tedavisinde oral asiklovir'in etkili olabileceğini göstermişler. Bir başka çalışmada asiklovir'in %3'lük merhemi günde üç defa dört gün boyunca enfekte bölgeye tatbik edilmiş ve oral herpes viral enfeksiyonlar için bu maddenin iyi bir antiviral ajan olabileceği görülmüştür (42).

Wade ve arkadaşları (43) ilik naklinden sonra oluşan herpes simpleks virus enfeksiyonlarının oral asiklovir ile tedavi olabileceğini belirtmişler. Shepp ve arkadaşları (44, 45) yaptıkları iki çalışmada da aynı sonuca varmışlar.

Goldberg ve Sperber (46) herpes simpleks viruslarının neden olduğu eritem'in oral asiklovir ile tedavi edilebileceğini tavsiye etmişler.

Whitley ve arkadaşları (47) herpes simpleks viruslarının sebep olduğu enfeksiyonların lokal asiklovir ile tedavi olabileceğini belirtmişler.

Herpes simpleks virus enfeksiyonlarından dolayı hepatitli gebe olmayan hastaların 8 saatte 5mg/kg'lık dozlarla parenteral asiklovir ile tedavi edilebileceği Baxter ve arkadaşları (48) tarafından rapor edilmiştir.

Herpes simpleks virusu ağız ve deri lezyonlarına sebep olabilir. Dolama bir herpetik enfeksiyondur ve tedavisi asiklovir ile mümkün olabilir (49).

Alexander ve arkadaşları (50) kronik hepatit B virus enfeksiyonlarında asiklovir'in anlamlı bir şekilde etkili olmadığını görmüşler. Başka bir çalışmada interferon ve asiklovir kronik hepatit B'de ayrı ayrı uygulandıklarında etkisiz bulunmuş. Fakat bu iki ilaç beraber verildiğinde az da olsa etkili bulunmuştur (51). Herpes simpleks virus enfeksiyonlarına karşı asiklovir ve antikor çok etkili bulunmuştur (52).

Thomas ve arkadaşları (53) yaptıkları çalışmada non-genital herpes simpleks virus enfeksiyonlarının oral asiklovir ile tedavi edilebileceğini belirtmişler.

Schinazi (54) farelerde herpes simpleks virus enfeksiyonu yaparak bunları asiklovir ve vidarabinle tedavi etmeyi denemişler ve asiklovir'in tek başına etkisiz olduğunu fakat vidarabin'in ve asiklovir-vidarabin kombinasyonunun herpetik enfeksiyonların tedavisinde etkili olduğunu bulmuşlar.

Barnett ve arkadaşları (55) asiklovir'in sitomegalovirus enfeksiyonlarında rahatlıkla kullanılabileceğini bildirmişler. Shepp ve arkadaşları da (56) yaptıkları benzer çalışmada sitomegalovirus enfeksiyonlarının tedavisinde asiklovir'in yüksek dozlarda etkisiz olduğunu belirtmişler.

2.1.4.3. Yan etkileri

Asiklovir i.v. uygulandığında bile genellikle ciddi bir yan tesir oluşturmaz. Kanda üre azotu ve kreatinin düzeyini yükseltir. Bu etkisi muhtemelen renal tubuluslarda kristalize olarak çökmesine bağlıdır. Dehidrate hastalarda ve böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda özellikle dikkatli olunmalıdır. İnfüzyon yapılan vende tromboflebit oluşturabilir. Nadiren deliryuma neden olabilir. Lokal olarak uygulanması durumunda, sürüldüğü yerde yanma iğnelenme ve bazen ağrı yapabilir. Döküntü, kaşıntı ve vulvit yapabilir. Bu lokal etkilerin hiç olmazsa kısmen merhemine sıvağına bağlı olması muhtemeldir.

Deney hayvanlarında teratojenik olmamakla beraber gebe kadınlarda güvenirliliği saptanmamıştır. Onlarda ancak yayarı zararını haklı gösterecekse kullanılabilir (3, 12).

Robinson ve arkadaşları (57) asiklovir'in intravenöz, oral ve topik formülasyonlarının genital herpes virus enfeksiyonlarının tedavisinde başarılı olduğunu, ancak bazı hastalarda ilaç kullanımı esnasında deri reaksiyonlarının ortaya çıktığını ve bu yan etkilerin ilaç kesildiği zaman ortadan kalktığını belirtmişler.

Ruhnek-Forsbeck ve arkadaşları (58) tekrarlayan genital herpes simpleks enfeksiyonlarının oral asiklovir ile tedavi esnasında hastalarda karın ağrısı, baş dönmesi, baş ağrısı ve koyu renkli idrar gibi yan etkilerin ortaya çıktığını belirtmişler. Benzer sonuçlar Bean ve Aeppli (59) tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Herpes simpleks virus enfeksiyonlarının asiklovir ile tedavisi esnasında hastalarda depresyon meydana gelmiş, ilaç kesildikten sonra haloperidol ve naprotilin ile hastalar tedavi edildiğinde yan etkinin ortadan kalktığı belirtilmiştir (60).

Krigel (61) kronik lösemili hastaların asiklovir ile tedavisinde nörotoksik yan etkilerin meydana geldiğini bildirmiştir.

Lisby ve arkadaşları (62) intravenöz asiklovir ile tedavi gören ve varicella zoster enfeksiyonu olan hastalarda tedavi esnasında bulantı ve kusma meydana geldiğini belirtmişler.

Stahlmann ve arkadaşları (63) yaptıkları deneylerde asiklovir ile tedavi gören hamile farelerde asiklovir'in doğum öncesi yavrunun gelişmesini olumsuz yönde etkilediğini rapor etmişlerdir.

2.1.5. Farmakokinetik özellikleri

Asiklovir intravenöz, oral, topik ve oftalmik olarak kullanılabilir. Genellikle iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. 200-800 mg dozlarda kullanılır. Plazma yarı ömrü 2.5 saattir. Oral biyoyararlılığı % 10 - 20 'dir. % 9 -33 oranında proteine bağlanır. Yaklaşık % 15' i metabolize olur (64-66).

O'Brien ve Campoli-Richards (67) hazırladıkları derleme makalede asiklovir'in antiviral aktivitesini, farmakokinetik özelliklerini ve terapötik etkisini açıklamışlar. İlacın oral verildiği zaman absorpsiyonunun yavaş olduğunu ve biyoyararlılığının %15-30 olduğunu belirtmişler.

Bazı antiviral ilaçlara ait farmakokinetik parametreler Çizelge 2-2'de verilmiştir (64).

Çizelge 2-2. Bazı antiviral ilaçlara ait farmakokinetik parametreler.

| Parametreler | Asiklovir | Famiklovir | Gansiklovir | Sorivudin |
|--------------------------------|------------|------------|-------------|-----------|
| Oral biyoyararlılık | % 10-20 | % 65-77 | < % 10 | % 60 |
| AUC | % 18 | Önemsiz | % 20 | Önemsiz |
| T _{1/2} (Eliminasyon) | 1.5-6 saat | 2 saat | 2-4 saat | 5-7 saat |
| Proteine bağlanma | % 9-33 | < % 20 | % 1-2 | > %95 |
| Metabolize olma | % 15 | % 10 | Önemsiz | % 5 |

AUC: Eğri altında kalan alan, T_{1/2} : Yarı ömür

Sullender ve arkadaşları (68) bebek ve çocuklarda asiklovir süspansiyonunun farmakokinetik parametrelerini araştırmışlar. C_{max}'ı 0.99±0.38 µg/mL, T_{max}'ı 3.0±0.86 saat, AUC'yi 6.54±4.32 µg-saat/mL ve t_{1/2}'yi 3.26±0.33 saat bulmuşlar. Asiklovir süspansiyonun çocuklar tarafından iyi tolere edildiği belirtilmiş.

Total dozun yaklaşık % 9'u idrarla atılmaktadır (69).

2.1.6. Farmasötik dozaj formları

- 200, 400 ve 800 mg asiklovir içeren tabletler (Zovirax -Wellcome).
- 200 mg/5 ml konsantrasyonunda süspansiyonlar.
- % 5 a/a kremler
- %3 lük oftalmik kremler
- 25 mg/ml'lik steril asiklovir çözeltileri mevcuttur (1, 69, 70).

2.2. BİYOADHESİV SİSTEMLER

Mukozaya yapışma iki biyolojik maddenin yüzeyler arası etkileşim olayıdır. Bu olay, örneğin hücrelerin eriyerek birleşmesi, trombosit kümelenmesi vb. gibi, iki biyolojik madde arasında görülebilir. Hücrelerin kültür kaplarına, trombositlerin sentetik maddelere yapışması örneklerinde olduğu gibi, biyolojik ve sentetik maddeler arasında da ortaya çıkabilir. Hidrojellerin yumuşak dokulara yapışması bu tür yapışmaya örnektir (71).

Biyoadhesiv sistemler uzun yıllardan beri dişhekimliğinde, ortopedide, oftalmolojide ve cerrahi uygulamalarda, kullanılmaktadır. Ayrıca suni yumuşak dokuların kullanılmalarında da biyoadhesiv sistemlerden yararlanılabilmektedir (71-73).

Kontrollü ilaç serbestleştiren polimer sistemler genellikle ilaçları vücutta belli bölgelere yönlendirmek üzere tasarlanmıştır. Mukozaya yapışan kontrollü serbestleştiren sistemler bu yaklaşıma bir örnek olabilir; çünkü polimerin kimyasal grupları ile dokunun mukus tabakası arasındaki kuvvetli etkileşim sistemin bir süre doku ile temasta kalmasını sağlar. Mukusun yenilenme süresi en uzun geçiş süresini belirler. Son zamanlarda, burun boşluklarında, ağız mukozasında, mide veya bağırsakta ve rektumda uzun süre kalan ve içerdikleri etken maddeyi uzun sürede salan kontrollü salım sistemlerinin geliştirilmesinde biyoadhesiv sistemler kullanılmaktadır. Bu sistemler biyoadhesiv kontrollü salım sistemleri olarak bilinir ve bağırsaktan absorpsiyonu düşük ilaçların salınmasında kullanılabilirler (73--75).

Günümüzde mukoz membranlar yolu ile peptidler, gastrointestinal kanaldan absorbe olan bazı ilaçların kontrollü salınımı sağlayabilmek amacıyla adhesiv dozaj formları üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır.

Biyoadhezyon olayı yeni ilaç taşıyıcı sistemlere uygulanmaya çalışılan kompleks bir olaydır. Yeni bir kavram değildir, hücrelerin birbirlerine sıkıca bağlanmaları ve bakterilerin insan vücudundaki bir çok yüzeye yapışması insan kadar eskidir. Bu amaçla 1947'de oral mukozaya penisilin uygulanmasını sağlamak için kitre zamkı ve dental adhesiv toz karışımı kullanılmıştır. Daha sonraları çalışmalar adhesiv polimerler geliştirilmeye yönelik olmuştur (72).

Mukozaya yapışma mekanizması (biyoadhezyon), en az biri biyolojik kaynaklı olan iki yüzeyin, yüzeylerarası kuvvetlerin etkisi ile belirli bir süre boyunca temas etmeleri yani birbirine yapışmaları durumudur (76-78). Bu yüzeyler genel olarak sentetik polimerler veya biyolojik kaynaklı makromoleküller ve hidrokolloidlerdir veya bunların karışımlarıdır (71, 79).

Bundan dolayı biyoadhesiv polimerler biyolojik materyaller ile etkileşebilme yeteneği olan ve belirli bir süre biyolojik substrat üzerinde durabilen maddeler olarak tanımlanabilirler (80).

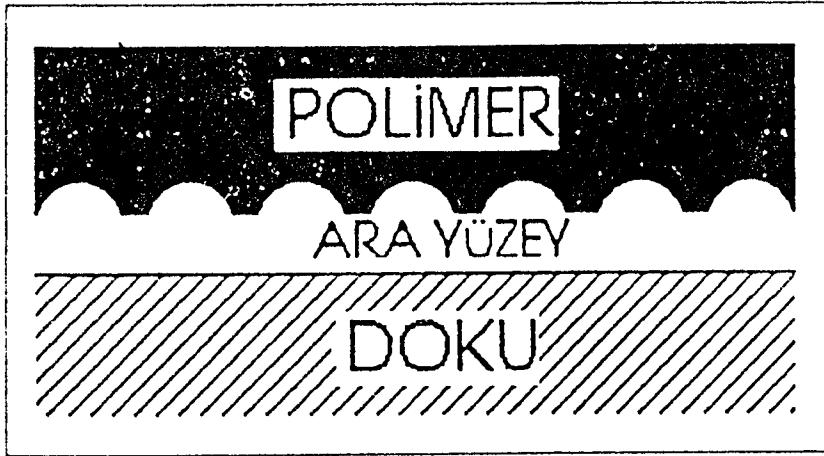
Yapılan birçok çalışma sonucu biyoadhesiv polimerlerin avantajları şu şekilde sıralanabilir (81);

1. İlacın biyoyararlanımını artırırlar,
2. Absorpsiyon bölgesi ile uzun zaman temasta kaldığı için, membranların absorpsiyon özelliklerini modifiye ederler,
3. Uzun etki sağlayarak uyuncu düzeltebilirler.

Biyoadhesiv sistemler mukozal membranlara uygulandığından, bu sistemlere "mukoadhesiv sistemler" de denilebilir. Bu amaçla kullanılan biyoadhesiv polimerler mukozal tabakaya uygulandıktan sonra şişerler ve etken maddeyi jel tabakasından difüzyon yoluyla salarlar (72).

2.2.1. Mukozaya yapışma (Biyoadhezyon) mekanizması

Mekanizma, biyolojik makromoleküller ve hidrokolloidlerin biyolojik dokulara yapışması ile ilgilidir. Bir ara yüzey olayıdır. Polimer ile mukus arasında adhesiv bağların oluşmasında üç bölge rol oynar. Şekil 1'de yumuşak bir doku ile temas eden bir biyoadhesiv kontrollü salım sisteminin basit şekli görülmektedir (71, 79).



Şekil 2-1. Yumuşak doku ile temasta olan mukozaya yapışarak kontrollü serbestleştirilen bir sistemin şematik görünümü

Bu bölgeler;

- * Mukozaya yapışan polimerin (biyoadhesiv materyalin) yüzeyi
- * Mukozanın (doğal dokunun) en üst tabakası
- * Doğal doku ile biyoadhesiv materyal arasındaki ara tabakadır (71, 79).

Biyoadhesiv materyal ile mukoza arasındaki ara yüzeyin nemlenmesiyle polimerin şişmesi, polimer ile mukus makromoleküllerinin karşılıklı olarak interpenetrasyonu ve son

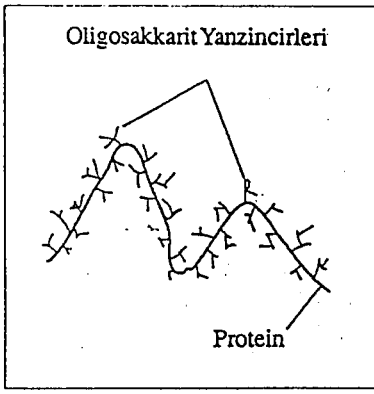
olarak düşük enerjili bağların oluşması mukozal membranlarda meydana gelen biyoadhezyon safhalarıdır (78, 82).

Biyoadhesiv sistemler, mukozal yönden zengin olan bölgelere tatbik edilirler. Adhesiv sistem ile doku arasında meydana gelen arayüzey için mukus tabakası önemli rol oynar. Biyoadhesiv sistemlerin uygulandığı mukozal membranlarda adhezyonun oluşmasında mukus salgısının çok önemli bir yeri vardır. Mukus tabakası oldukça yüksek viskozluğa sahip bir salgı (müsin) salgılar. Tabakanın başlıca bileşikleri glikoproteinler veya müsinler, proteinler, lipidler, mukopolisakkaridler ve organik tuzlardır. Mekanik açıdan mukusun jel benzeri özelliklerinden jel yapısında ve uzun zincirli bir oligosakkarid olan glukoprotein fraksiyonu sorumludur. Mukus glikoproteinleri, bir protein çekirdeği ve buna kovalent bağlarla bağlanmış karbonhidrat yan zincirlerinden oluşur. Bunun konsantrasyonu bulunduğu mukozaya göre değişmektedir (71, 83).

2.2.2. Mukusun özellikleri

Mukus dış ortamla temasta olan içi boş organların yüzeyini kaplayan oldukça viskoz bir maddedir. Mukoza mukus ile kaplıdır. Epitelyuma yapışan viskoz bir sıvıdır. Başlıca görevi mekanik, kimyasal, bakteriyel veya viral etkilere karşı mukozayı korumaktır (78). Koruyucu etkisinin yanında lubrikan olarak da görev yapar. En önemli özelliği viskoelastisitesidir. Mukus bazı spesifik ekzokrin bezleri ve epiteldeki goblet hücreleri tarafından sentezlenmektedir. Genel olarak mukus, % 95 su, % 0.5-5 glikoprotein, % 1 mineral tuzları, % 0.5-1 serbest protein ve az miktarda lipid içeren bir metabolizma ürünüdür (84). Bu bileşimdeki yüksek molekül ağırlıklı (500.000 civarında) glikoproteinik bileşiğe "Müsin" adı verilmektedir. Mukus glikoproteinleri, bir protein çekirdeği ve buna kovalent bağlarla bağlanmış karbonhidrat yan zincirlerinden oluşur. Glikoproteinler % 60-80 oranında karbonhidrat içerirler. Mekanik açıdan mukusun jel benzeri özelliklerinden glikoprotein fraksiyonu sorumludur. Müsin moleküllerinde yüzlerce oligosakkarit bulunmaktadır ve her bir oligosakkarit 8-10 tane monosakkaritin bir araya gelmesinden oluşmaktadır. Oligosakkaritler hidroksiaminoasit, serin, treonin gibi aminoasitlere kovalan olarak bağlanmışlardır. Oligosakkarit zincirlerinin terminal uçlarında siyalik asit veya L-fukoz bulunmaktadır (Şekil 2) (71, 72).

Müsin, mukusun viskozitesini belirleyen ve dolayısıyla interstisiyel sıvının viskozitesini belirleyen, daha da önemli olarak, biyoadhezyon olayına katılan makromoleküldür. Mukusun bir diğer görevi ise, epitelyal dokudan absorpsiyonda en önemli difüzyon bariyeri olarak kabul edilmesidir. Mukustan difüzyon, difüzlenecek maddenin molekül yüküne, hidrasyon çapına, hidrojen bağı yapabilme yeteneğine ve molekül ağırlığına bağlıdır (72).



Şekil 2-2. Müsinin yapısının şematik görünüşü (72)

2.2.3. Mukozaya yapışma (Biyoadhezyon) teorileri

Polimer-polimer yapışma teorisinin ana hatları polimerlerin biyolojik yüzeylere yapışmasını açıklamak için de kullanılabilir. Biyoadhezyon olayı birçok araştırmacı tarafından farklı teoriler öne sürülerek açıklanmaya çalışılmıştır. Bu teoriler şu şekilde sıralanabilir:

- * Islanma Teorisi
- * Yüzyde Tutulma (Adsorpsiyon) Teorisi
- * Kırılma (Kopma)Teorisi
- * Elektron Transfer Teorisi (Elektronik Teori)
- * Difüzyon (İnterpenetrasyon) Teorisi

Islanma Teorisi: İki yüzeyin teması ve yapışma gücü, arayüzey kuvvetlerine bağlıdır. Yüzeylerin enerjetik özelliklerini içermekte ve dolayısıyla ara yüzey gerilimi değişik polimerlerin dokuya adhere olabilmeye yeteneğini göstermektedir. Adhezyonun termodinamik işi W_A , Dupré eşitliğine göre yazılabilmektedir (71, 83).

$$W_A = \gamma_b + \gamma_t - \gamma_{bt}$$

γ_b = Biyoadhesiv sistemin yüzey gerilimi

γ_t = Dokunun yüzey gerilimi

γ_{bt} = Biyoadhesiv sistem ile doku arasındaki ara yüzey gerilimidir.

Mukozaya yapışan veya jel formülasyonların sabit koşullardaki yapışma özelliği aşağıdaki denklemde gösterilen yayılma katsayısı S_y/m ile verilir:

$$S_y/m = \gamma_{dm} - \gamma_{yd} - \gamma_{ym}$$

γ_{dm} : Doku ile gastrik içerik arasındaki yüzeyler arası gerilim.

γ_{yd} : Biyoadhesiv polimer ile doku arasındaki yüzeyler arası gerilim.

γ_{ym} : Biyoadhesiv polimer ile gastrik içerik arasındaki yüzeyler arası gerilim.

Bir biyoadhesiv maddenin, dokuya kendiliğinden adhere olabilmesi için bu katsayının pozitif olması gerekir (71, 78, 83).

Yüzeyde Tutulma Teorisi: Yüzeyde tutulma teorisine göre mukozaya yapışan sistemler (Polimer) dokuya hidrojen bağı ya da Van der Waals kuvvetleri ile adhere olmaktadır. Biyoadhezyon sırasında kendilerini gösteren kuvvetler cinsinden biyoadhezyonun analizini amaçlamaktadır (71, 72).

Kopma Teorisi: Bu teori, birbirine yapışmış iki yüzeyi ayırma zorluğu ile yapışma bağı gücü arasında bağlantı kurar yani biyoadhesiv bağ oluşumu sırasında iki yüzeyi ayırmak için gerekli olan kuvveti inceler. Polimerlerin molekül ağırlığı ve zincir dolaşıklıkları ile kopma enerjisinin ve gücünün değişebildiği belirtilmiştir (71, 72)

Elektron Transfer Teorisi: Mukozaya yapışan polimer ve glikoproteinek örgü farklı elektronik yapıdadır. İki yüzey temas ettiğinde elektron transferi gerçekleşir. Adhesiv ara yüzeyde çift tabakalı elektrik yükü oluşur (85).

Difüzyon Teorisi: Polimer ve mukus tabakası zincirlerinin birbiri içine girmesi ile derin bir zincir tabakası oluşabilir. Bu difüzyon tabakası ilk kez iki polimerin (yapışma) veya aynı polimerin iki parçasının (kendi kendine yapışma) sıkı teması açısından incelenmiştir. Zincirler birbiri içinde yayıldığı sırada polimer molekülleri ve glikoprotein ağının sarmal zincirleri yakın temasa gelir. Konsantrasyon farkına bağlı olarak, mukozaya yapışan polimer zincirlerin yayılma hızları, çapraz bağlanmış yapılardan bir makromolekülün difüzyon katsayısına ve kimyasal potansiyel farkına bağlıdır. Polimerin mukus glikoprotein ağından difüzyon katsayısı için değerler 10^{-10} ile 10^{-16} cm²/san arasında olabilir. Uzun polimer zincirlerin yapışma arayüzeyinden geçişleri düzenli difüzyon veya gevşek çapraz bağlı glikoprotein ağı içinden yayılması şeklinde olur. Mukozaya yapışmanın gerçekleşmesi için bölgenin özellikleri yanısıra yapışacak maddenin mukus içinde iyi çözünmesi gereklidir. Mukozaya yapışan sistem ile glikoproteinin çözünürlük değerleri arasındaki fark mümkün olduğu kadar sıfıra yakın olmalıdır. Bunun için, mukozaya yapışan sistemin kimyasal yapısı glikoproteinlere benzer olmalıdır (71).

Polimer zincirinin mukusa penetre olmasında etkin olan bir diğer parametre ise temas süresidir. Maksimum biyoadhezyonun oluşması için gerekli olan interpenetrasyon derinliği makromolekül zincirinin bir ucundan diğer ucuna kadar yaklaşık aynıdır. Biyoadhezyon için gerekli olan karakteristik zamanın tayini şu şekilde bulunmaktadır (84):

$$t = l^2/D_b$$

t : Zaman

l : İnterpenetrasyon derinliği

D_b : Biyoadhesiv materyalin mukusa difüzyon katsayısı

İnterpenetrasyonun 10-30 µm arasında bir derinlikte gerçekleştiği düşünülürse, gerek biyoadhesiv polimeri ve gerekse tek başına mukus tabakasını boyayarak ışık veya elektron mikroskobu ile incelemek mümkün olabilir. Polimer örgüsünün şişme derecesi ve por büyüklüğü arttıkça hidrasyondan sorumlu sıvının polimere difüzyon katsayısının arttığı görülür. İnterpenetrasyonun artması makromoleküllerin hidrojen bağı yapabilme kabiliyetini arttırdığından, biyoadhesiv gerilimin yükseldiği gözlenir.

Adsorpsiyon ve elektron transfer teorilerinin daha iyi anlaşılabilmesi için iki yüzey arasındaki kimyasal etkileşimler aşağıda incelenmiştir (72):

Kimyasal etkileşimler:

Hidrofobik organik moleküllerin (Açılasyon ajanları gibi) doku proteinleri ile bağı yaptığı durumlarda mukus-polimer ara yüzeyinde kovalan bağlar görülmektedir. Fakat bu tip yüksek enerjili bağların kullanılması ilaç taşıyıcı sistemlerde uygun değildir. Dolayısıyla biyoadhezyonun daha zayıf, yani kovalan olmayan bağlar ile oluşması tercih edilir (78). Jelatin ve aljinik asit kullanarak yapılan bir çalışmada, yapay hidrojellerin, homojenize edilmiş domuz intestinal mukusu ile biyoadhezyonu incelenmiş ve biyoadhezyonda hem kovalan hem de kovalan olmayan bağların yer aldığını görülmüştür. Bu grup bağlar, elektrostatik ve Van der Waals etkileşimlerini, hidrojen bağlarını ve hidrofobik bağları kapsar. Elektrostatik etkileşimler, zıt yüklere sahip moleküller arasındaki karşılıklı Coulomb kuvvetlerinden dolayı meydana gelmektedir. Van der Waals kuvvetleri ise yüksüz moleküller arasında oluşmaktadır ve kendi aralarında üç gruba ayrılmaktadır (72):

1. İki molekül üzerinde devamlı olarak yer alan dipol grupların konumlanmalarına bağlı olarak oluşan Polar veya Keesom kuvvetler
2. Bir molekül üzerinde devamlı olarak bulunan dipol grupların bir diğer gruptaki dipolü indüklemesiyle oluşan İndüksiyon veya Debye kuvvetleri
3. Non-polar molekül çevresindeki yük dağılımının anlık değişimi ile oluşan Dispersiyon veya London kuvvetleri

Debye kuvvetleri ve Polar kuvvetler daha kuvvetli etkileşimler olmasına rağmen, London kuvvetleri biyoadhezyonun öncelikli sebebidir. Hidrojen bağları, bir moleküldeki spesifik bir hidrojen atomunun, bir başka molekülde yer alan bir atom ile bağı yapması sonucu meydana gelmektedir. Hidrofobik bağlar ise sulu ortamda su molekülleri tarafından ortam dışına itilen iki hidrofobik molekülün birleşmesiyle oluşmaktadır (77, 78).

Biyoadhesiv maddelerin dokuya adhezyonu:

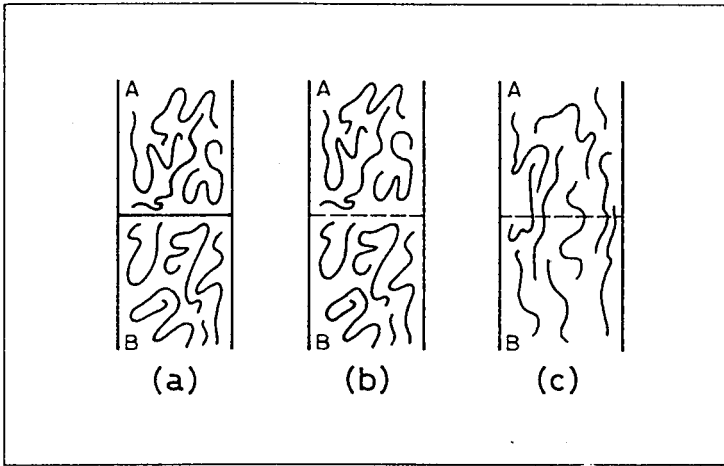
- a. Fiziksel ve mekanik bağlarla,
- b. İkincil kimyasal bağlarla,
- c. İyonik veya kovalent kimyasal bağlarla olmaktadır.

Fiziksel veya mekanik bağlar, dokunun yarıkları (network) içine adhesiv maddenin girmesini sağlarlar. İkincil kimyasal bağlar Van der Waals bağları ile hidrojen bağlarını kapsamaktadır.

Yapılan bir çalışmada, bir biyoadhesiv maddenin bazı özelliklere sahip olması gerektiğini saptamıştır. Bu özellikler (72);

1. Sıvı biyoadhesiv maddenin sıfır veya sıfıra yakın bir temas açısına sahip olması,
2. Düşük relatif viskozite göstermesi,
3. Biyoadhesiv madde ile etken madde arasındaki temasın iyi olması gerekmektedir.

Biyoadhesiv taşıyıcı madde ile doku arasındaki biyoadhesiv kuvvetlerin nedeni, polimer yapısı ile mukus tabakasının glukoproteinik kanalları arasındaki etkileşmenin sonucudur. Bu etkileşmeler polimerin kimyasal ve fiziksel yapısı ile ilişkilidir. Kimyasal etkileşmeler iyonik veya hidrojen bağları ile ilgilidir ve polimerde -OH veya -COOH gibi yüklü grupların bulunuşu kimyasal etkileşmeyi hızlandırır. Biyoadhesiv polimerin fiziksel yapısı da önemlidir. Biyoadhezyon mekanizması, polimerin makromoleküler zincirlerinin mukozanın glukoproteinik yapı zincirlerine interpenetrasyonuna (difüzyonu) dayanır (72).



Şekil 2-3. Polimer (A) ve Mukusun (B) birbirine yapışması sırasında zincirlerin birbirine girmesi (71)

Şekil 2-3'de bir polimerin mukus tabakası ile biyoadhesiv sistemin interpenetrasyon zincir modeli görülmektedir. Biyoadhesiv polimerler glukoproteinlerin arasına difüze olurlar. Bu difüzlenme biyoadhesiv polimerlerin konsantrasyonlarına ve difüzyon hızlarına bağlıdır. Biyoadhesiv polimerler mukozal tabakaya uygulandıktan sonra şişerler. Şişme zamanının kısa olması, adhezyonun oluşmadığını ve adhesiv kuvvetin yüksek olmadığını göstermektedir. Şişme zamanı 15 dakikanın üstünde ise difüzyonun oluştuğu mesafe $(l) = 30 A^0$ dur ve difüzyon katsayısı $10 \text{ cm}^2/\text{sn}$ 'dir. Difüzyon katsayısı mukus tabakasındaki glukoprotein konsantrasyonuna bağlıdır. Biyoadhesiv polimerlerin molekül ağırlığının artması ile adhesiv kuvvetler de artmaktadır (72).

2.2.4. Biyoadhezyonu etkileyen faktörler

2.2.4.1. Polimere ait faktörler

1. Hidrofilik fonksiyonel gruplar

Biyoadhesiv polimerler çok sayıda hidrofilik fonksiyonel grup taşıyan (karboksil, hidroksil, amit, sülfat grupları) genellikle hidrojen bağı oluşturabilen makromoleküllerdir. Mukus ile biyoadhesiv polimer arasındaki ara yüzeyin su içeriği biyoadhezyon için önemli bir faktördür. Polimer rastgele dağılan yüklerin dış çözelti ortamına difüzyonuna karşı bir membran görevi görür. Yüklü gruplardan dolayı, jel içerisindeki mobil iyonların konsantrasyonu her zaman çözeltiden fazla olacaktır. Dolayısıyla her an yüklü grupların varlığı bir şişme kuvveti basıncı veya membran boyunca net bir osmotik basınç ile sonuçlanır. Osmotik basınçtaki farklılık solvanın daha seyreltik olan dış çözeltiden jel içerisine girmesi açısından itici bir güç oluşturur (72). Leung ve Robinson yaptıkları bir çalışmada, çapraz bağlanmış poliakrilik asit metakrilik asit kopolimerinin, farklı iyonik şiddetteki ortamlarda hidrofilik bir grup olan akrilik asit miktarının artışına bağlı olarak su tutma kapasitesindeki artışı göstermişlerdir (86).

2. Molekül ağırlığı, zincir uzunluğu ve yapısı

Biyoadhesiv sistemlerde polimerin substrata difüzyonunu etkileyen kritik bir molekül uzunluğunun olduğu ileri sürülmektedir. Dolayısıyla, molekül ağırlığı, zincir uzunluğu ve yapısı biyoadhezyonu etkileyen önemli bir parametredir. Polimerin molekül ağırlığının 100.000'in üzerine çıktığı durumlarda biyoadhesiv geriliminde arttığını ileri sürülmektedir. Polietilenglikol (PEG) molekül ağırlığı 20.000 iken hiç bir adhesiv özellik göstermezken , molekül ağırlığı 200.000 iken iyi bir adhesiv özellik göstermektedir. Molekül ağırlığı 4.000.000'a çıkarıldığında ise mükemmel mukozaya yapışma göstermektedir (82, 87). Zincir uzunluğunun azalmasını önlemek için depolama sırasında biyoadhesiv polimerler kimyasal ve bakteriyel degradasyondan korunmalıdır. Molekül ağırlığı 19.500.000 olan dekstran, molekül ağırlığı 200.000 olan PEG'e benzer bir adhesiv özellik göstermektedir. Bu noktada moleküler yapının önemi ortaya çıkmaktadır. Dekstran molekülleri lineer yapılı PEG'den farklı olarak helisel bir yapıya sahiptir ve bu yapı adhezyondan sorumlu grupları sarmal bir yapı içinde saklamaktadır (88). Bir başka çalışmada sodyum karboksimetilselüloz için kritik molekül ağırlığının 78.600 olduğunu rapor etmektedirler (72).

3. Moleküler esneklik

Biyoadhesiv polimerler sulu ortamda bulduklarından şişerek jel oluştururlar. Polimerin hareketliliği ve esnekliği polimer-substrat etkileşmesi açısından önemlidir. Polimerin ve substratın zincir segment hareketliliği, bunların viskozitesi ve difüzyon katsayısı örgünün şişme derecesi ile artar. Yeterince sınırlandırılmış sıcaklık aralıklarının üzerinde deneysel difüzyon katsayısı (D) sıcaklığa eksponansiyel olarak bağımlılık gösterir (Arrhenius tipi).

$$D = D_0 \cdot \exp(-E/RT)$$

D_0 : Sabit

E : Zincir segmentlerinin difüzyonu ve hareketliliği için deneysel aktivasyon enerjisidir.

Dolayısıyla belli bir sıcaklıkta daha yüksek zincir segment hareketliliği, daha fazla interdifüzyon demektir. Polimer zinciri üzerinde tekrar eden birimlerin sertliği, mobilite enerjisini etkileyecektir. Eğer bu birimler sertse, hareket etmek ve substrata difüze olmak daha zor olacaktır. Dolayısıyla polimerin substrata interdifüzyonu azalacak ya da gerçekleşmeyecektir (72).

4. Viskozite

Biyoadhesiv polimerin en önemli özelliklerinden biri de polimer solvent etkileşimi ile oluşan viskozitedir. Viskozite molekülün esnekliğine, solventin tipine, polimer konsantrasyonuna ve pH'ya bağlıdır. Aşağıdaki nedenlerden dolayı dallanmış polimerler düşük viskoziteye sahiptirler:

*Zincirin omurgası aynı molekül ağırlığına sahip lineer polimerlere göre daha kısadır.

*Dallanmış polimerler daha birleşik bir yapıya sahiptir.

Polimer ile solvent arasındaki etkileşimler de dolaylı olarak biyoadhezyonu etkilemektedir. İyi bir solvent içerisinde polimer solvent etkileşimleri, polimerin zincir-zincir etkileşimlerinden daha fazladır. Dolayısıyla polimer molekülleri çözücü içinde iyi genişler. Zayıf bir solvent içinde ise, polimer segmentleri arasındaki intermoleküler etkileşimler segment-solvent afinitesinden daha fazladır. Dolayısıyla zincirlerin büzülme eğilimi daha fazla olacaktır (87). Polimer zinciri iyi bir solvent içinde daha açıktır. Dolayısıyla intrinsik viskozitesi iyi bir solvent içinde daha fazla olacaktır (72).

5. Şişme, hidrasyon ve jel oluşturma özellikleri

Biyoadhesiv polimerler sulu ortamla temas ettiklerinde şişerek jel oluştururlar. Şişmenin erken dönemlerinde polimer zinciri tamamen açılmamış, zincir segmentleri optimum esnekliğe ve mobiliteye ulaşmamıştır. Maksimum biyoadhezyon için optimum

bir su içeriği gerektiği gösterilmiştir. Araştırmacılar, hidrokoloidlerin absorpladığı suyun artmasıyla, şişme derecesinin arttığını, aşırı su içeriği ile adhesiv gerilimin düştüğünü gözlemişlerdir (72).

Hidrasyon ve buna bağlı olarak adhesiv polimerin şişmesi gergin polimer zincirinin gevşemesi ve hareket yeteneği kazanması anlamına gelmektedir. Böylece polimer zincirleri müsin molekülleri ile bağ yapabilme yeteneği kazanır. Biyoadhesiv polimerin hidrasyonu ve buna bağlı olarak gelişen şişmesi yetersiz ise, polimer zincirlerinin hareketli ve interpenetrasyona uygun hale gelmesi mümkün olmaz. Bu durumda adhesiv kuvvetler azalır. Şişme, hem ortamda yeterli su bulunmasına, hem de polimer konsantrasyonuna bağlıdır (72, 77).

Biyoadhesiv polimerin çapraz bağlanma derecesinin, şişme yeteneği ve kapasitesi üzerinde önemli rolü vardır. Biyoadhesiv polimerin sentezi sırasında kullanılan çapraz bağlama ajanlarının konsantrasyonunun artması ile zincir segment hareketliliğindeki azalma ve dolayısıyla hidrasyon miktarındaki azalmadan dolayı biyoadhesiv gerilim azalmaktadır (82).

Chitnis ve arkadaşları (89) biyoadhesiv polimerleri kontrollü salıveren tabletlerde uygulamışlar, çalışmalarında metakrilik asit ve akrilik asit polimerleri kullanmışlar. Sonuçta her iki polimerin çözünürlük, dansite ve şişme özellikleri birbirine benzer bulunmuştur.

6. Biyoadhesiv polimerin konsantrasyonu

Kuvvetli bir biyoadhesiv bağı oluşturmada biyoadhesiv polimerin konsantrasyonu oldukça önemlidir. İyi bir adhezyon için optimum bir biyoadhesiv polimer konsantrasyonunun olması gereklidir. Çok konsantre sistemlerde adhesiv gerilimin belirgin olarak düştüğü gözlenmiştir. Bunun nedeni, konsantre sistemlerde sarmal yapıya kavuşan polimer moleküllerinin interpenetrasyona uygun zincir sayısının azalması olabilir (72, 78, 90). Ponche1 ve Peppas (90-92) grubu yaptığı üç çalışmada, poliakrilik asit (PAA) içeren biyoadhesiv tabletlerde PAA oranının % 0-90 arasında değiştirildiğinde biyoadhesiv gerilimin PAA içeriği ile paralel olarak arttığını gözlemişlerdir.

Hassan ve Gallo (93), chitosan ve poliakrilik asit kullanarak viskoz çözeltiler hazırlamışlar ve çözeltilerde biyoadhesiv polimer oranı arttıkça biyoadhezyonun arttığını belirtmişler.

HPC ve karboksivinilpolimer (CP) içeren tabletlerin biyoadhesiv özellikleri Satoh ve arkadaşları (94) tarafından incelenmiştir. Tabletler farklı oranlarda HPC ve CP ilave edildiğinde adhezyon gücünün anlamlı şekilde etkilendiğini görmüşler. En zayıf adhezyon gücü 3k HPC ve 2k CP karışımında gözlenmiş.

Biyodahesiv ilaç taşıyıcı sistemlerin oluşmasında mukoadhesiv polimerin iki önemli dezavantajı vardır. Bunlar;

1. Mukozaya yapışma genellikle fiziko-kimyasal etkileşimlerdir. Bundan dolayı non-spesifik ve yüksek etkide fizyolojik faktörlerin (pH, yüzey gerilimi gibi) kontrolü zordur.

2. GI sistemdeki hızlı mukus devri belkide biyoadhezyonu birkaç saat içinde maksimuma ulaştırarak sürekliliğini sınırlar.

Spesifik vasıtayla biyoadhezyon meydana getirecek reseptör-aracı etkileşimi ve ayrıca mukoza üzerinden direk mukoza hücrelerine tesbit edilebilecek polimerler istenir. Bitki lektinleri uygun olanlarıdır (95).

Ponchel ve arkadaşları (96) yaptıkları çalışmada, bir poliakrilik asik disk ile mukoza arasındaki biyoadhesiv bağın koparılmasının deney temperaturünden ve koparma hızından etkilendiğini gözlemişler.

2.2.4.2. Ortama ait faktörler

1. pH

Ortamın pH'sı ile bazı polimerlerin hidrasyon dereceleri ve biyoadhesiviteyi modifiye edilebilmektedir. Ortam pH'sı değiştirilerek polikarbofilin şişme ve biyoadhesiv kuvvetinin değiştiği bulunmuştur. Ortamın pH'sının adhesiv gerilim üzerine etkisi olmadığı Lejoyeux ve ark. (97) tarafından gösterilmiştir. Ancak bunun sebebi ortam çözeltisinin poliakrilik asit ve sığır sublingual mukozasından oluşan sisteme çok yavaş difüze olması ve poliakrilik asit miktarının düşük olmasını göstermektedirler.

Anlar ve arkadaşları (98) yaptıkları çalışmada poliakrilik polimerlerin fizikokimyasal ve biyoadhesiv özelliklerini araştırmışlar. Carbopol 910, polikarbofil, carbopol 940 ve carbopol 934'ü polimer olarak kullanmışlar. Polimerlerin şişmesine pH'nın etkisini araştırmışlar. Polimerlerin şişmelerinin pH'dan etkilendiğini görmüşler. Düşük molekül ağırlıklı carbopol 910 ve polikarbofil aynı derecede biyoadhezyon gösterirken carbopol 940 ve 934 daha düşük biyoadhezyon göstermiştir.

2. İyonik gerilim

Biyoadhesiv çalışmalarda göz önünde bulundurulması gereken önemli bir parametrede iyonik gerilimdir. Park ve Robinson (80) tarafından yapılan çalışmada pH 2 ve pH 7'de farklı iyonik gerilimlere sahip çözeltiler hazırlanmış ve iyonik gerilimlerin fonksiyonu olarak denge halindeki görünür şişme hacmi ölçülmüştür. Veriler kullanılan polikarbofilin görünür şişme hacminin ortamın iyonik gerilimine bağlı olarak azaldığını göstermektedir. Bu düşüş pH 7'de daha belirgindir. İki pH değeri arasındaki şişme

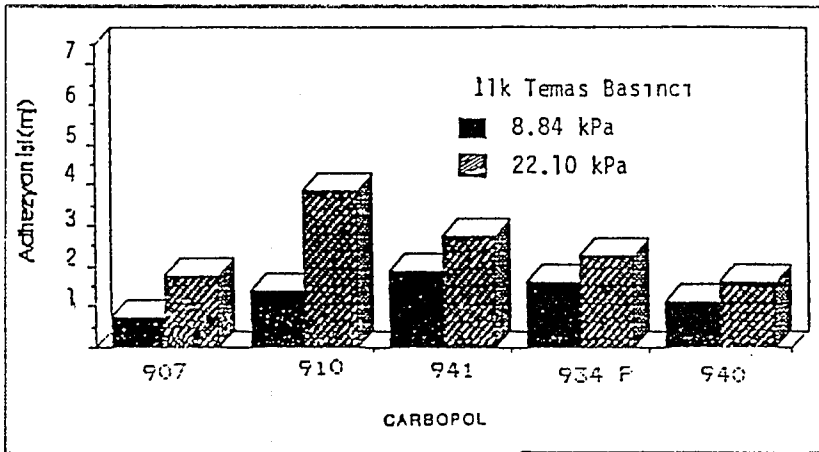
hacimlerdeki farklılık pH'nın denge halindeki şişme hacmi üzerine olan etkisini gösteren verilerle paralellik göstermektedir.

3. Temas süresi

Polimer-müsin sistemlerinde temas süresi ile adhesiv gerilim arasında belirli bir optimum değere kadar doğrusal bir ilişki olduğu Leugn ve Robnson (86) tarafından gösterilmiştir. Biyoadhesiv polimerin ve mukustaki glikoproteinik makromoleküllerin esnekliği mukoadhezyon açısından önemli bir parametredir. Sodyum karboksimetil selüloz ile gerçekleştirilen çalışmada, temas süresi ile ortalama adhezyon kuvveti arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (72). Swisher ve ark. piyasada bulunan çeşitli katı oral dozaj fomlarının özefagusa adhezyonunu incelemişler, OROS ozmotik sisteminin adhezyon kuvvetinin özefagusta temas süresine bağlı olarak arttığını görmüşler (99).

4. Uygulanan basıncın etkisi

Biyoadhesiv sistemlerin mukozal yüzeylere adhere olabilmesi için biyoadhesiv sistemin belirli bir süre, belirli basınç ile mukozal yüzeye temas ettirilmesi gerekmektedir. Bu sadece in vitro deneyler için değil, in vivo ve klinik uygulamalar için de geçerlidir. Mukozaya yapışma uygulanan basınca paralel olarak belirli bir noktaya kadar yükselmektedir. Park ve Robnson (80), polikarbofil, polimetakrilik asit ve polihidroksietilmetakrilat ile hazırladıkları formüllerde uygulanan basınç ile adhezyon kuvveti arasında optimum bir değere kadar doğrusal ilişki olduğunu göstermişlerdir. Lejoyeux ve ark. (100) carbopol türevleri ile yaptıkları çalışmada basıncın artışının adhezyon işini arttırdığını göstermişler (Şekil 2-4). Bu pozitif etkisi mukozal yüzey ile polimer arasında daha iyi bir temasın meydana gelmesindedir. Ayrıca temas basıncının artırılması polimer zincirlerinin mukustaki glikoproteinik örgü içerisine daha iyi difüze olmasına ve dolayısıyla biyoadhesiv etkileşimlerin artmasına neden olmaktadır (72).



Şekil 2-4. Poliakrilik asitle hazırlanmış tabletlerde ilk temas basıncının adhezyon üzerine etkisi (Carbopol 934P, Orta sertlikte)

2.2.4.3. Mukusa ait faktörler

Mukoz membranların adhesiv özelliklerini etkileyen müsin yapısına bağlı dört özellik vardır:

1. Lineer, esnek ve rastgele sarmal yapılu müsin moleküllerinden oluşan örgü,
2. Yapının kazandığı negatif yük (Siyalik asitten dolayı) ,
3. Disülfid bağları ile oluşan çapraz bağlanma,
4. Hidrasyon.

N-asetil-L-sistein (NALS) mukolitik etkisi için kullanılan bir bileşiktir. Mukozal membranın NALS ile muamelesi sonucu adhezyonun % 37 arttığı gözlenmiştir. Diğer taraftan glutaraldehit gibi bir çapraz bağlayıcı ajan ile mukozal membran muamele edildiğinde adhezyonda % 30 düşüş kaydedilmiştir. Polikarbofilin müsin makromolekülü üzerinde spesifik bölgelere bağlandığı düşünülürse, glutaraldehit ile müsin makromoleküllerinin çapraz bağlanmış olması, moleküler esnekliğin ve adhesiv gerilimin düşmesi ile sonuçlanır. Bu deney NALS ile kısmi mukolizis sonucu müsin makromoleküllerinin esnekliğinin arttığı ve hidrojellerle birleşmenin veya etkileşmenin arttığı fikrini desteklemektedir. Divalan bir katyon olan kalsiyumun özellikle oligosakkarit yan zincirlerinin terminal ucunda yer alan siyalik asitlerin karbonil grupları ile bağ yaptığı ve bağlanma sonucu glikoproteinik yapının agregasyona uğradığı saptanmıştır. Müsinin agregasyona uğraması geniş yapılu mukus örgüsünün sıkışması ve örgü açıklığının azalması anlamına gelmektedir. Sıkışma ve makromoleküler dansite arttıkça, mukus örgüsünün hareketliliği ve interpenetrasyon yeteneği azalacaktır. Çalışmacılar bu mekanizmaya paralel olarak ortama kalsiyum ilave edildiğinde penetrasyondaki azalmaya bağlı olarak, biyoadhesiv gerilimin düştüğünü göstermişlerdir. Ayrıca EDTA ilavesiyle ortamdaki kalsiyum uzaklaştırıldığında ise interpenetrasyonun artmasına bağlı biyoadhesiv gerilimin arttığını belirlemişlerdir (72).

2.2.5. Mukus ile polimer arasındaki biyoadhesiv kuvvetin tayininde kullanılan deneysel metodlar

Biyoadhesiv sistemleri, ilaç salımını istenilen sürede lokal olarak sağlayabilmek amacıyla tasarlanan yeni ilaç taşıyıcı sistemlerdir (101).

Polimer ile mukus arasındaki biyoadhesiv kuvvetin ölçümünde kullanılan teknikler, in vitro, in situ veya ex vivo ve in vivo teknikler şeklinde üç gruba ayrılmaktadır. Son zamanlarda ex vivo (veya in situ) analiz yöntemlerinin daha çok ilgi çektiği gözlenmektedir (102). Ex-vivo yöntemler özellikle polimerlerin adhesiv özelliklerine göre sınıflandırılmaları için kullanılabilir (103).

2.2.5.1. Wilhelmy tablası yüzey gerilim metodu

Bu yöntem Kellaway ve ark. tarafından geliştirilmiştir. Kullanılan cihaz genel olarak mikroteraziden sarkıtılan bir cam plaka ile bir beher, müsin çözeltisi, beherin içinde bulundurulduğu bir su banyosu ve banyonun tüm sistemle beraber üzerinde oturduğu tabladan oluşmaktadır. Mikroteraziden sarkıtılan cam plakalar biyoadhesiv materyalin % 1'lik çözeltisine daldırılır ve ardından plaka 60°C'lik etüvde sabit ağırlığa kadar kurutulur. Böylece üzeri ince bir polimer tabakası ile kaplı cam plaka elde edilir. Bu cam plaka homojenize müsin çözeltisi içeren beher içine tamamen daldırılır ve 7 dakika bekletilir. Bu süre sonunda tüm sistemi üzerinde taşıyan platform, cam plaka tamamen ortamdaki çıkana kadar sabit hızla alçaltılır. Bu işlem sırasında kaydedilen maksimum kuvvet, polimer ile mukusu birbirinden ayırmak için gerekli olan biyoadhesiv kuvvettir. Bu metod hızlı ve ucuz bir metod olması açısından avantajlıdır (103).

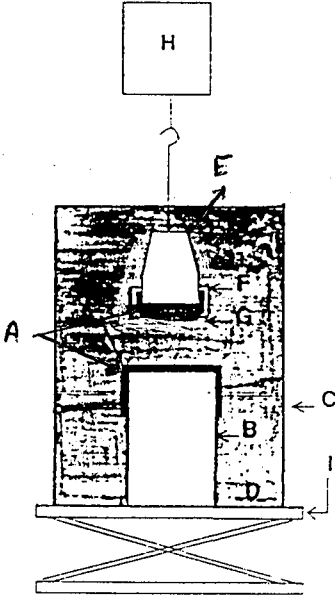
2.2.5.2. Floresans işaretleme metodu

Bu yöntemde insan konjunktival epitel hücreleri kullanılmıştır. Hücreler piren veya floresein izotiyosiyanat ile işaretlendikten sonra, biyoadhesiv polimer çözeltisi ile karıştırılmıştır. Bu işlemler sonunda hücre membranında bir değişim meydana gelmektedir. Hücre membranında meydana gelen bu değişim, floresansın değişimine yol açmaktadır. Hücre düzeyindeki lipidler, dinamik brown hareketi yapan iki boyutlu, akışkan özelliği olan bir tabaka halinde yer almalarına karşı, proteinler lipidlere kıyasla hareketlilikleri kısıtlı olan hücre yüzeyi yapılarıdır. Piren molekülleri lipid yapıları aralarına doğru hareket ettiklerinde lipid moleküllerin hareketliliği değişecektir. Dolayısıyla "eksimerlerin" yani fotoeksitasyon sonucu eksite olmamış monomerlerle etkileşen, eksite olmuş moleküllerin oluşturdukları komplekslerin oluşumu difüzyon kontrollü bir olaydır. Eksimer/monomer oranı ölçülebilir. Bu oran hücreler ile polimer arasındaki bağ gerilimi ile ilgilidir (103).

Bu teknik, moleküler etkileşimler bazında adhezyonun değerlendirilmesi açısından hassas bir yöntemdir. Yöntemin dezavantajı, eksimer/monomer oranının her zaman biyoadhezyonda rol oynayan tüm kuvvetleri ifade etmemesi ve bu metodun kontrollü salım sağlayan sistemlere uyumlu olmamasıdır (103)

2.2.5.3. Modifiye yüzey gerilim metodu

Ch'ng ve ark.'nın (104) metodunda ise, taze hazırlanmış tavşan mide mukozal dokusundan incelenen polimer örneğinin ayrılabilmesi için gereken kuvvet ölçülmektedir.

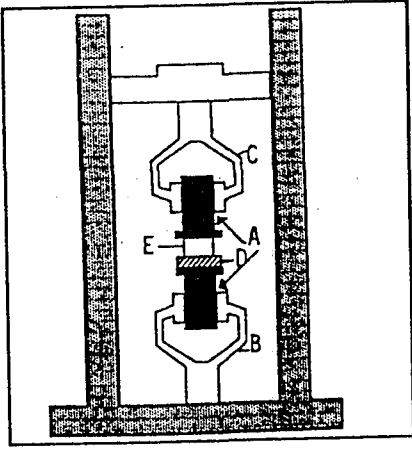


Şekil 2-5. Modifiye yüzey gerilim aleti.

Kullanılan cihaz Şekil 2-5'te görülmektedir. Bu teknikte, bir doku kesiti (A), beher (C) içerisinde bulunan cam bir şişenin (B) üzerine tesbit edilmektedir. Bir başka doku kesiti ise bir teraziden (H) sarkıtılan kauçuk tıpanın (E) alt yüzüne ortası delik bir şişe kapağı (F) ile tesbit edilmektedir. Beher içerisinde USP XXII suni mide vasatı konulmuştur (D). Üstteki tıpada yer alan doku üzerine birkaç mg polimer (G) konulmuştur. İki doku kesiti 1 dakika süre ile temas ettirildikten sonra polimer ile mukus tamamen ayrılana kadar 10 mg/sn hızda gerilim uygulanmıştır (103,104).

2.2.5.4. Gerilme direnci metodu

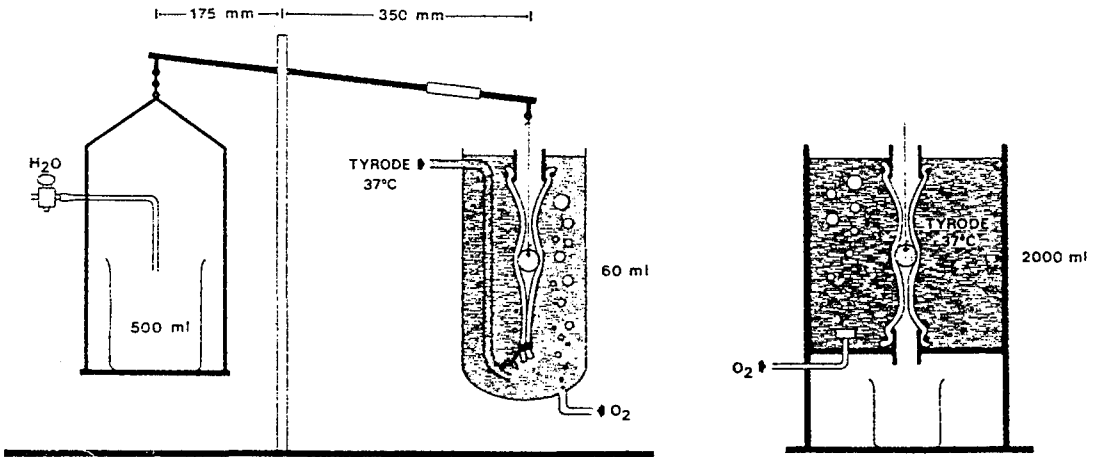
Bu metod, Duchéne ve ark. (105) tarafından "Instron" gerilim test cihazı değiştirilerek geliştirilmiştir. Instron cihazının üst hareketli kirişine ve alttaki sabit çenesi üzerine, T şeklinde metalik dikey sporlar eklenerek cihaz kullanılmıştır (Şekil 2-6). Bu metotta alt destek üzerine, biyolojik substrat, üst desteğin alt yüzeyine ise biyoadhesiv materyal yerleştirilir. İki destek polimer ile mukozal yüzey temas edecek şekilde, önceden belirlenmiş bir kuvvetle (genelde 0.5 N) ve 10 dakika süre ile birarada tutulur. Süre sonunda iki yapı birbirinden tamamen ayrılana kadar sabit hızda uzama (kuvvet) uygulanır. Bu metod değişik polimerlerin biyoadhesiv özellikleri açısından sınıflandırılabilmesine imkan sağlamaktadır (103).



Şekil 2-6. Instron gerilme direnci aletinin şematik görünümü. A: Metalik Sporlar, B ve C: Çeneler, D: Mukus, E: Tablet

2.2.5.5. Özefagusa adherans metodu

Marvola ve ark.'nın (106, 107) geliştirdikleri bu metod, polimerlerin biyoadhesiv özelliklerinin incelenmesinden çok, değişik oral dozaj formlarının özefagusa adhezyonunu araştırmak amacını taşımaktadır. Birçok katı oral dozaj formunun özefagusa yapışarak özefajit ve ülserasyona neden olduğu bilinmektedir. Bu metotta iki farklı banyo sistemi kullanılmıştır (Şekil 2-7). Ancak her iki sistemde de domuz özefagusu ve 37°C'lik oksijen ile havalandırılan Tyrode solüsyonu kullanılmıştır. Birinci banyoda özefagus segmentinin üst ucu bir tüp yardımıyla açık bırakılmıştır, alt ucu ise sıkıca bağlanarak kapatılmıştır. Banyo hacmi 60 ml'dir. İkinci banyoda ise özefagusun her iki ucu da bir tüp yardımıyla açık bırakılmış olup, banyo hacmi 200 ml'dir. Özefagusun içine yerleştirilecek olan dozaj



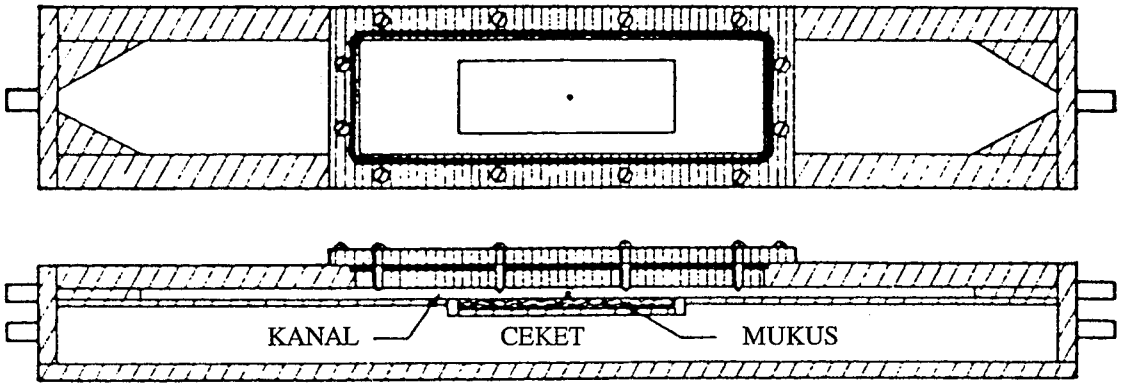
Şekil 2-7. Özefagustan dozaj şeklinin kopması için gerekli olan kuvvetin ölçümünde kullanılan sistemin şematik görünümü

formu ortasından delinerek, bir bakır tel yardımıyla 500 g kapasiteli teraziye bağlanmakta ve sabit su akışı sağlanarak kopma uygulanmaktadır. Bu yöntem ile şeker kaplama, film kaplama, sert jelatin kapsül v.b. gibi çok çeşitli katı oral dozaj formlarının özefagusa adhezyonu incelenebilmektedir.

2.2.5.6. Akış kanal metodu

Diğer metotlara göre daha hassas olduğu öne sürülen bu metod Mikos ve Peppas (108, 109) tarafından kontrollü salım uygulamalarında kullanılan biyoadhesiv polimerlerin değerlendirilmesi amacıyla geliştirilmiştir. Bu üstünlüğün nedeni, kullanılan tekniğin kontrollü salım sistemlerinin aktüel davranışını çok iyi bir şekilde taklit edebilmesidir.

Boyu 29.9 cm, eni 4 cm ve yüksekliği 0.4 cm olan bir akış kanalı kullanılmıştır (Şekil 2-8). Kanalin alt kısmındaki termostatlı bir ceket sistemi kanalın sıcaklığını kontrol etmeye imkan sağlamaktadır. Kanalin üst kısmında yer alan kapak, kanal içerisindeki 0.4 cm derinliğindeki boşluğa, suni veya doğal mukus jeli ve incelenen polimerin yerleştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu tekniğin diğerlerinden farkı, incelenen polimerin tek bir mikropartikülü ile çalışmasıdır. Kanal, akış kontrollü bir gaz tüpüne bağlı olup, gaz akışı sırasında partikülün hareketini incelemek amacıyla ışık mikroskobu, video kamerası ve kayıt cihazı ile fotoğraf makinası kullanılmaktadır. Bu metod kullanılarak mukoza ile 200 µm çapında katı polimerik mikropartiküllerin arasındaki adhesiv kuvvetler tayin edilmiştir (103).



Şekil 2-8. Akış kanal metodunda kullanılan aletin şematik görünüşü.

Rao ve Buri'nin (110) kaplı mikropartiküller için öne sürdüğü elüsyon esasına dayalı yöntem kendilerine özgü farklı yaklaşımlardır. Biyoadhezyon çalışmaları açısından yeni bir yaklaşım olarak ortaya atılan kolloidal altın yöntemi de ilgi çekici bir yöntem gibi görünmektedir. Bu metod müsün ile konjugat oluşturan altın partiküllerinin, adhezyon

olayından sonra biyoadhesiv polimer içerisine kolloidal olarak dağılmaları ve kolloidal altın partiküllerinin kantitatif olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (103).

2.2.6. Biyoadhesiv sistemlerin uygulama alanları

"Mukoadhesiv" kelimesinden de anlaşılacağı gibi biyoadhesiv sistemlerin uygulanacağı yer vücudun mukozal yüzeyleridir. Mukozal yüzey denince, gastrointestinal kanal, genito-üriner kanal, bronşiyal kanal, ağız ve burun boşluğu düşünülmektedir. Ayrıca biyoadhesiv sistemlerin oküler tatbiklere de uygun olduğu bilinmektedir (103).

Lipozomlar, biyoadhesiv ve geciktirilmiş salım sistemlerinde ilaç taşıyıcıdır. Biyoadhesiv lipozomlar topikal ve bölgesel uygulamalarda önemli ilerlemeler kaydetmişlerdir. Tek ve çok katlı biyoadhesiv lipozomlar kullanılır. Her ikisinde düşük molekül ağırlıklı ilaçların salım periyodunu uzatırlar. Tek katlı olanlar hedef ve hücre yönlendirmede kullanılırlar (103).

Biyoadhesiv dozaj formları uygulama yollarına göre aşağıda açıklanmaktadır.

2.2.6.1. Oral uygulamalar

İlaçların gastrointestinal kanalda absorpsiyon bölgelerinden geçiş sürelerinin kısa olması nedeniyle, verilen ilaçların etkin kan düzeyinde kalabilmesi için, dozlama sıklığını arttırmak gerekmektedir. Bu da hastanın tedavi rejimini aksatmasına neden olmaktadır. Oral biyoadhesiv dozaj formları, gastrointestinal kanalın spesifik bir bölgesinde lokalize olarak, dozaj formunun geçiş süresini arttıırırlar, dolayısıyla günlük dozlama sıklığı azalır (103).

Biyoadhesiv formülasyonlara uygun ilaçlar şu özellikleri taşımalıdır.

1. Kısa biyolojik yarı ömürlü olmalı (2-8 saat),
2. Mide ve barsakta sınırlı çözünürlük,
3. Spesifik bölgede absorpsiyon,
4. Absorpsiyon hız sabitinin küçük olması gerekir

Longer ve arkadaşlarının (111) klorotiyazidle yaptığı bir çalışmada, biyoadhesiv oral uygulamaların, konvansiyonel oral uygulamaya üstünlüğü spesifik bölgede absorpsiyonun fazla olması şeklinde açıklanmıştır. Klorotiyazid içeren albumin küreleri ve polikarbofilin karıştırılması ile, oral yolla uygulanan sürekli salım sağlayan dozaj formu hazırlanmış ve farelerde klorotiyazidin gastrointestinal geçiş süresi uzatılmış, bunun sonucunda da biyoyararlanım iki kat artırmıştır. Mukus/epitelyal yüzeye dozaj formunun yapışması ile gastrointestinal kanaldan geçiş süresi uzatılmaktadır (103).

Lehr ve arkadaşları (112) oral olarak uygulanabilen biyoadhesiv ilaç serbestleştirici sistemlerin dizaynını yapmışlar ve polihidroksietil metil akrilat kullanarak matriks çekirdeği hazırlamışlar. Bu matriks çekirdek 9k carbopol 934 ve 1k eudragit RL 100 içeren mukoadhesiv polimer karışımıyla havada süspansiyon ederek kaplanmış. Kaplama materyalinin mukoadhesiv özellikleri kontrol edilmiş ve kaplanmış tabletlerin kaplanmamışlara göre daha uygun ve anlamlı biyoadhesiv davranış gösterdiği görülmüştür.

Harris ve arkadaşları (113-115) yaptıkları üç çalışmada insanlarda ve farelerde biyoadhesiv sistemlerin gastrointestinal (GI) geçiş potansiyelini incelemişler. Farelerde %4-5 carbopol 934 içeren formüllerin GI geçiş zamanı %25 daha geç bulunmuştur. İnsanlarda ise biyoadhesiv formülasyonla biyoadhesiv polimer içermeyen kontrol formülasyonu karşılaştırıldığı zaman GI geçiş zamanı bakımından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Yine Harris ve arkadaşları (116) farelerde adhesiv formülasyondan hidroklorotiazid'in oral biyoyararlılığını çalışmışlar. Carbopol içeren formülün gastrointestinal kanalı geçiş zamanı ciddi şekilde gecikmiştir ve bu formülden etken maddenin absorpsiyonu engellenmiştir. Bunu ince barsağa gidildikçe pH'nın artması ve buna bağlı olarak viskozitenin artmasıyla ilacın dissolüsyonun azalması şeklinde açıklamışlar.

Irache ve arkadaşları (117) lektin-latex ve albumin-latex bileşimlerinin mide mütin sıvılarında biyoadhesivliklerini test etmişler. Aktivitede üretim metodunun etkili olmadığı fakat bütün lektin-latex bileşimlerinin mütin ile daha fazla etkileşmeye girdiğini kaydetmişler.

Davis ve arkadaşları (118) oral ve bukkal uygulama için sürekli etkili formülasyonlar hazırlamışlar. Aynı etken maddenin her iki uygulama şeklinde de farklı salım hızına ve kinetiğine sahip olduğunu görmüşler.

2.2.6.2. Bukal uygulamalar

Biyoadhesiv sistemlerin sıklıkla uygulandığı bölgelerden biri de ağız içidir. Bukal ilaç uygulamasının avantajları şu şekilde sıralanabilir (119).

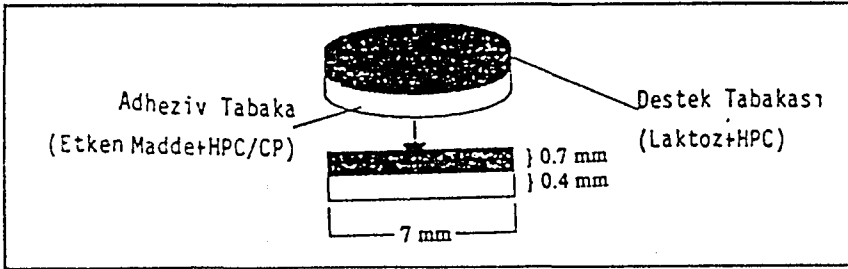
1. Karaciğer ilk geçiş etkisi, mide ve barsaklardaki degradasyon elimine edilmektedir.
2. Mükemmel bir yaklaşım;
 - Acil vakalarda dozaj şeklinin uygulanması ve uzaklaştırılması kolaydır,
 - Lokal uygulamadan dolayı kesin dozaj sağlarılar,
 - Gerekirse lokal olarak doku geçirgenliği modifikasyonuna/proteaz aktivitenin yasaklanmasına izin verirler.

3. Etken madde direkt olarak ağız içi mukozasından absorbe olmaktadır.
4. Bukal doku deriye göre daha geçirgendir.
5. İlaç salımı tek yönlü olabilir; sadece oral mukozadan absorpsiyon için.
6. İlaç salımı difüzyon sınırlı mukoza güçlendirilmesi ile engellenebilir.
7. Rektal veya vajinal tatbikten daha uygundur.
8. Oral mukoza, nazal mukozadan daha az irrite olur veya hasar görür.

Bunun yanında bazı dezavantajları vardır. Bunlar;

1. Oral mukozanın total alanı küçüktür, yaklaşık 100 cm^2 .
2. Hastaya sıkıntı vermemesi için buraya uygulanacak farmasötik preparatın kalınlığı birkaç mm ile sınırlıdır.
3. Penetrasyonu arttırmak için bazı metodlar uygulanamayabilir.

Nagai ve arkadaşlarının (120-122) geliştirdiği bukal uygulanan mukoadhesiv dozaj formları arasında en çok ilgi çeken preparat Japonya'da sıklıkla görülen "Aptous Stomatitis" in (Aft) tedavisi için geliştirilen formülasyondur. Bu preparat Japonya'da "Aftach" ticari ismiyle piyasaya sunulmuştur. Etken maddesi triamsinolon asetonit olan bu formülasyon iki tabakalı bir tablettir ve Şekil 2-9'da görülmektedir. Tabletin üst tabakası 0.7 mm kalınlığında olup, laktoz ile hazırlanmıştır. Lezyon ile temas eden alt tabaka ise hidroksipropil selüloz (HPC), carbopol 934 (CP) ve etken madde içermektedir. Preparatın etken madde salım profili, merhem formu ile karşılaştırıldığında, biyoadhesiv dozaj formundan merhem formuna göre çok daha uzun bir süre salım gerçekleştiği ve ilacın damak üzerinde 30 dk. kaldıktan sonra uzun bir süre içerisinde bağ dokusuna ve kaslara dağıldığı gözlenmiştir.

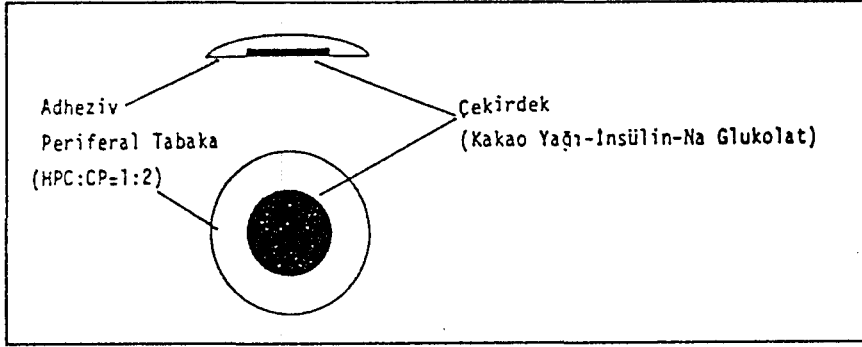


Şekil 2-9. Aft tedavisinde kullanılan adhesiv tablet

Nagai ve ark.'nın (120, 122) oral biyoadhesiv dozaj formu olarak geliştirdikleri bir diğer preparat ise İnsülin içeren formülasyondur. Bu formülasyon da iki kısımdan oluşan üst yüzü konveks bir tablettir ve Şekil 2-10'da görülmektedir. Tabletin üst tabakası HPC ve CP ile hazırlanmıştır ve adhesiv özelliindedir. Üst tabakanın ortasında yer alan bölümde ise kakao yağı, insülin ve absorpsiyon artırıcı olarak sodyum glukolat bulunmaktadır. Bu dozaj formu köpeklere uygulandıktan bir saat sonra kandaki şeker düzeyinin % 40 azaldığı

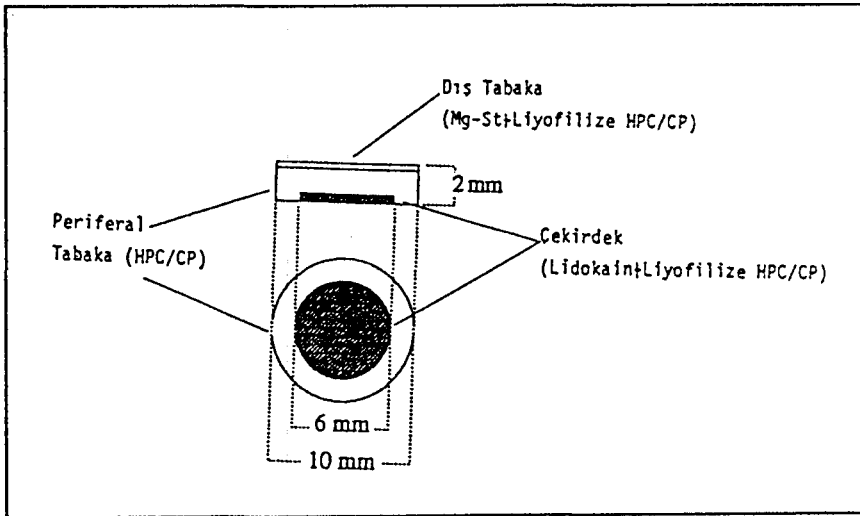
görülmüştür. Ancak i.m. uygulama ile karşılaştırıldığında biyoyararlanımın % 0.5 düzeyinde kaldığı görülmektedir. Ishida ve ark.(123) "Aft" tedavisinde kullanılmak üzere prednisolon ve carbopol içeren merhem tipi bir preparatı kullanmışlar.

Tucker ve ark. (124) betametazon içeren disk tipi tabletleri adhesiv polimer olarak yüksek viskoziteli sodyum karboksimetilselüloz kullanarak hazırlamışlardır.



Şekil 2-10. İnsülinin oral mukozal dozaj formu

Nagai ve Ishida (125, 126) hazırladıkları HPC, CP ve lidokain içeren biyoadhesiv tablet formülasyonu ve prostaglandin F2 α içeren adhesiv gingival bir plaster ile diş ağrısını tedavi etmişler. Şekil 2-11'de görülen lidokain içeren formülasyon üç tabakalı bir tablettir. Magnezyum stearat ve liyofilize edilmiş HPC:CP karışımı tabletin üst yüzeyini oluşturmaktadır. Formülasyonun in vivo absorpsiyon özellikleri incelenmiş, elde edilen verilere göre 1 saat sonunda etken maddenin % 30'nun absorbe olduğu, takip eden 4 saat boyunca bu oranın ilk dozun % 10'u kadar artış gösterdiği gözlenmiştir. Prostaglandin F2 α içeren adhesiv gingival plaster, hastalara uygulandığında, hastaların % 70'inde ortodontik diş hareketlerini arttırdığı görülmüştür.



Şekil 2-11. Lidokainin adhesiv dozaj formunun şematik görünüşü

Rao ve ark.'nın (127) kodein fosfat ile yaptıkları çalışmalar, Bottenberg ve ark.'nın (128, 129) florür ile ilgili çalışmaları, Deasy ve O'Neill'in (130) baz timolol ile gerçekleştirdikleri in vivo deneyler bukkal ve gingival adhesiv dozaj formlarına ilişkin çalışmaları örnek olarak verilebilir. Ayrıca Rodu ve ark.'nın (131) hidroksipropil metilselüloz ile ağız içi ülserasyonların dış etkilere karşı korunması amacıyla hazırladıkları etken maddesiz formülasyon bu konuyla ilgili ilginç bir örnektir.

Candida cinsi mantarların sebep olduğu diş eti iltihaplarında kullanılan klorheksidin'in ağız yıkama çözeltisi kullanıldığı zaman, klorheksidin konsantrasyonu yükselmekte, buda acı bir tat ve diş lekesine sebep olmaktadır. Bundan dolayı Rytting ve arkadaşları (132) bu maddenin sürekli salıveren biyoadhesiv formülünü geliştirmişler. Bunun için destek tabaka ve adhesiv madde/ilâç rezervuar tabakadan oluşan iki tabakalı formül ve adhesiv tabaka, destek tabaka, ilâç rezervuar tabakası ve hız kontrol membranından ibaret dört tabakalı klorheksidin formülleri hazırlamışlar. Destek tabaka olarak etil selüloz, adhesiv tabaka olarak da hidroksipropilselüloz ve carbopol 941 kullanmışlar. İki tabakalı formülden 16 saatte %90'dan fazla madde salıverildiği gözlenmiştir. Dört tabakalı formülde ise polimer oranı arttıkça ilâç salımının geciktiği gözlenmiştir.

Peppas ve arkadaşları (133) bukkal doku ve poliakrilik asit arasındaki etkileşmeleri incelemişler. Poliakrilik asit ve hidroksipropilmetil selüloz içeren tabletler hazırlamışlar ve polimerin şişme özelliklerini ve mukozaya yapışmasını incelemişler.

Harris ve Robinson (134) peptid yapıdaki ilâçların salımında biyoadhesiv polimerlerin etkisini araştırmışlar. Peptid ilâçlar genellikle injeksiyon yolu ile verilmesine alternatif olarak bukkal, nazal, oküler ve gastrointestinal mukozadan biyoadhesiv formülleri uygulamanın daha faydalı olabileceğini belirtmişler.

Anlar ve arkadaşları (135) bukkoadhesiv morfin sülfat tablet formülasyonu hazırlamışlar. Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC) ve carbomer'i biyoaktif adhesiv komponent olarak kullanmışlar. Daha sonra sağlıklı gönüllülerde kontrollü salıveren bukkoadhesiv tabletlerden etken maddenin absorpsiyonunu tayin ederek in vitro - in vivo korelasyon yapmışlar.

Bouckaert ve Remon (136) nişasta ve poliakrilik asit kullanarak mikonazol nitratın yavaş salımlı bukkal biyoadhesiv tabletlerini hazırlamışlar. Mukozadan ayrılma gücünün nişasta ve PAA oranından anlamlı bir şekilde etkilendiğini belirtmişler. Sadece PAA kullanıldığı zaman ayrılma gücü yüksek bulunmuş fakat sadece nişasta kullanılarak yapılan formüllerde mukozadan ayrılma gücü oldukça düşük bulunmuştur.

Bir başka çalışmada Bouckaert ve arkadaşları (137) mikonazol'un yavaş salımlı bukkal tabletlerinin biyoadhesiv özelliklerini ve ilacın salıverilme karakteristiklerini 10 sağlıklı gönüllüde incelemişler. Tabletler gönüllülerin diş etine tatbik edildikten sonra

adhezyon zamanı ve mikonazol seviyelerini ölçerek kontrol yapmışlar. Sonuç olarak lokal tedavi için biyoadhesiv bukkal sistemin uygulanmasında en uygun yerin dişeti mukozası olduğunu tesbit etmişler. Aynı grup araştırmacı yavaş salımlı bukkal biyoadhesiv mikonazol tabletlerin biyoadhesiv özelliklerinin in vitro-in vivo korelasyonunu çalışmışlar. Sağlıklı gönüllülerde mukozadan ayrılma gücü, adhezyon çalışması gibi biyoadhesiv özellikler incelenmiş. İn vivo tاینlerde sadece polimer içeren karışımlarda adhezyon zamanı mikonazol içeren polimer karışımından daha yüksekken in vitro çalışmalarda polimerin biyoadhesiv özelliklerinde mikonazol'un etkisi anlamsız bulunmuştur (138).

Vries ve arkadaşlarının (139) yaptıkları çalışmada hidrojellerle hazırlanan bukkal formüllerden hareket ederek domuz oral mukozasından kopma gücü ve temas açısını ölçmüşler. Hidrojel olarak akrilik asit ve bütül akrilat kopolimerleri kullanmışlar. Sonuç olarak sıcaklığın ve temas açısının biyoadhezyon üzerinde etkili olduğunu kararlaştırmışlar.

Bukal ve gingival uygulama yolunun özellikle peptitler gibi absorpsiyon problemi olan moleküllerin daha etkin ve güvenilir biçimde uygulanabilmesi amacıyla birçok çalışmaya konu olacağı beklenebilir (103).

2.2.6.3. Nazal uygulamalar

Nazal biyoadhesiv uygulamalar daha çok peptidler için düşünüldüğü ve çalışmaların hemen hemen hepsinin peptitler ile yapıldığı görülmektedir (103).

Nazal biyoadhesiv sistemler ile uygulanabilirliği araştırılan peptitlerin başında, insülin gelmektedir. Nagai ve arkadaşları (140) nazal uygulanabilecek insülin içeren toz formunda bir preparat geliştirmişler. Dondurularak kurutulmuş insülin içeren sıvı ve toz formüller hazırlayarak anestezi altındaki köpeklere uygulamışlardır. Carbopol 934 (CP) ve hidroksipropil selüloz (HPC) ile hazırlanan formülasyonların uzun bir süre mukozal membranlar ile doğrudan temas ettiği gözlenmiştir. Bundan hareketle CP ve mikrokristalize selüloz ile hazırlanan 3 IU/kg dozda verilen formülasyonun 0.5 IU/kg dozda uygulanan i.v. insülinin iki katı etki sağladığı görülmüştür.

Farraj ve arkadaşları (141) yarı sentetik insan insülini içeren degrade olabilen nişasta mikrokürelerini ve lizofosfotidilkolin ile hazırladıkları biyoadhesiv mikrokürelerini diğer formülasyonlarla karşılaştırmalı şekilde koyunlar üzerinde in vivo olarak denemiş. Bu formülasyonlar intranazal, intravenöz ve subkütan olarak uygulanmışlar. Uygulamayı takiben koyunlardan belirli aralıklarla kan numunesi alınarak plazma insülin ve glukoz düzeyleri ölçülmüşler ve lizofosfotidilkolin ile hazırlanan mikrokürelerin i.v. uygulamaya benzer bir plazma insülin profili gösterdiği, ancak etki süresinin daha uzun olduğu görmüşler. Illum ve arkadaşları (142) biyosentetik insan büyüme hormonu (HGH) ile

yürüttükleri benzer bir çalışmada da nazal biyoadhesiv mikrokürelerin HGH absorpsiyonunu arttırdığı ve bu dozaj formunun HGH'nin nazal olarak uygulanabilmesi için bir olduğu bildirilmiştir.

Gürsoy ve arkadaşları (143) poliakrilik asit (PAA) ve/veya karboksimetil selüloz (CMC) veya kitre zankı içeren tablet formülasyonları hazırlayarak bunların öküzü burun, yanak ve vajinal mukus membranlarına ve sodyum aljinat jeline yapışma gücünü araştırmışlar. Kopma gücünün değişimi biyoadhesiv madde miktarı ile paralel bulunmuş. Fakat kitre içeren tabletler mukus membranlar arası biyoadhezyon farkı göstermemiş ve biyoadhesivlikleri PAA ve CMC içeren tabletlerden daha az bulunmuş. Tabletler diğer mukus membranlara göre sodyum aljinat jeline daha zayıf bir biyoadhezyon göstermiş.

Fare nazal ve gastrointestinal mukozasında molekül ağırlığına bağlı olarak ilaç geçirgenliğini çalışmak için Donovan ve arkadaşları (144) polietilen glikoller (PEG 600, 1000 ve 2000) kullanmışlar. PEG'lerin absorpsiyonu, 6. saatten sonra idrarla atılımları takip edilerek hesaplanmış. Ayrım için HPLC metodları kullanılmış. Nazal ve GI mukozaların her ikisinde geçirgenliği aynı şekilde molekül ağırlığına bağlılık göstermiştir. Her iki mukozada da en hızlı absorpsiyon PEG 600'de meydana gelmiştir. Ortalama absorpsiyon nazal boşluktan yaklaşık %14 iken GI kanaldan sadece %9 olarak bulunmuş. PEG 2000 için, intranazal uygulamayı takiben ortalama absorpsiyon %4 ve GI uygulamayı takiben %2'nin altında gözlenmiştir.

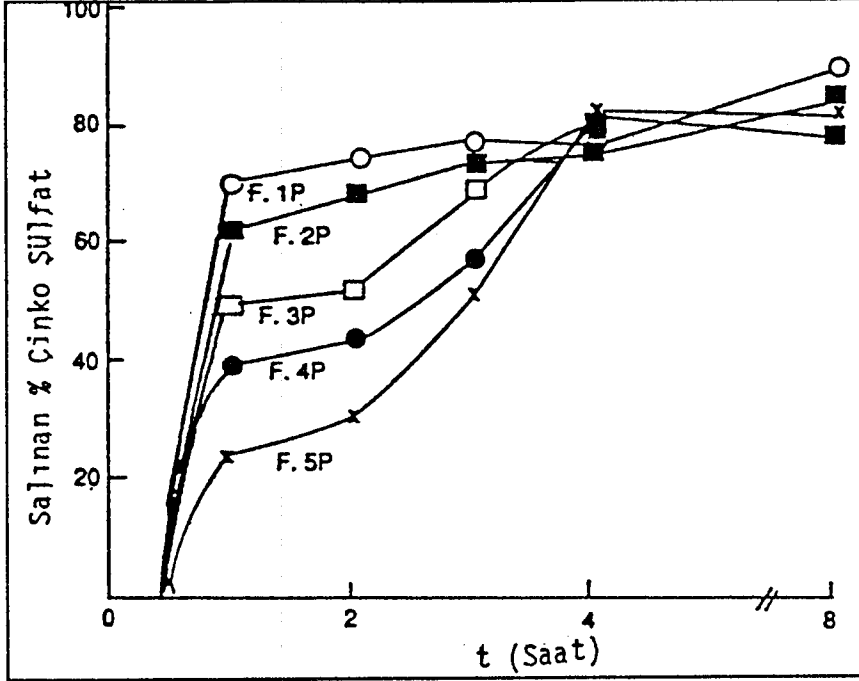
2.2.6.4. Servikal uygulamalar

Biyoadhesiv sistemlerin servikal yüzeylere uygulanabilirliği konusunda yapılan çalışmada; Japon kadınlarında rastlanan kanser vakalarının yaklaşık % 22'si uterus kanseridir. Carcinoma Colli'nin lokal olarak tedavisi için bleomisin, karbazilkolin ve 5-florourasil içeren; HPC ve CP kullanılarak hazırlanan çubuk şeklinde mukoadhesiv bir formülasyon geliştirilmiştir. Yürütülen klinik çalışmanın sonucunda 5-florourasil içeren preparatların 0-fazında bulunan hastalarda kanserli bölgenin tamamen yok olmasını sağladığı, karbazilkinon'un ise 1a-fazındaki hastalarda yüksek oranda iyileşme sağladığı bildirilmiştir (103).

2.2.6.5. Vajinal uygulamalar

Genel olarak, vajinal yolla ilaçlar, kremler, tabletler, jeller, suppozituarlar ve köpükler şeklinde uygulanmaktadır. Gürsoy ve ark.(145) tarafından geliştirilen, carbopol 934, sodyum karboksimetilselüloz ve çinko sülfat içeren vajinal tabletler bu konuda verilebilecek örnekler arasındadır. Çalışmacılar hazırladıkları tabletlerden etken maddenin

salımının konvansiyonel tabletlere göre daha yavaş olduğunu bulmuşlardır. Çalışmacılar değişik oranlarda çinko sülfat ve carbopol 934 içeren formülasyonlarda ilk 1 saat içinde ilaç salım hızının carbopol 934 konsantrasyonunun artmasıyla azaldığını bulmuşlardır. Ancak sonraki saatlerde fark gözlenmediği Şekil 2-12'de görülmektedir. Antifungal ajanlar içeren vajinal Candidiasis'in tedavisinde kullanılan biyoadhesiv formülasyonlar Timmins ve ark.(146) tarafından hazırlanmıştır..



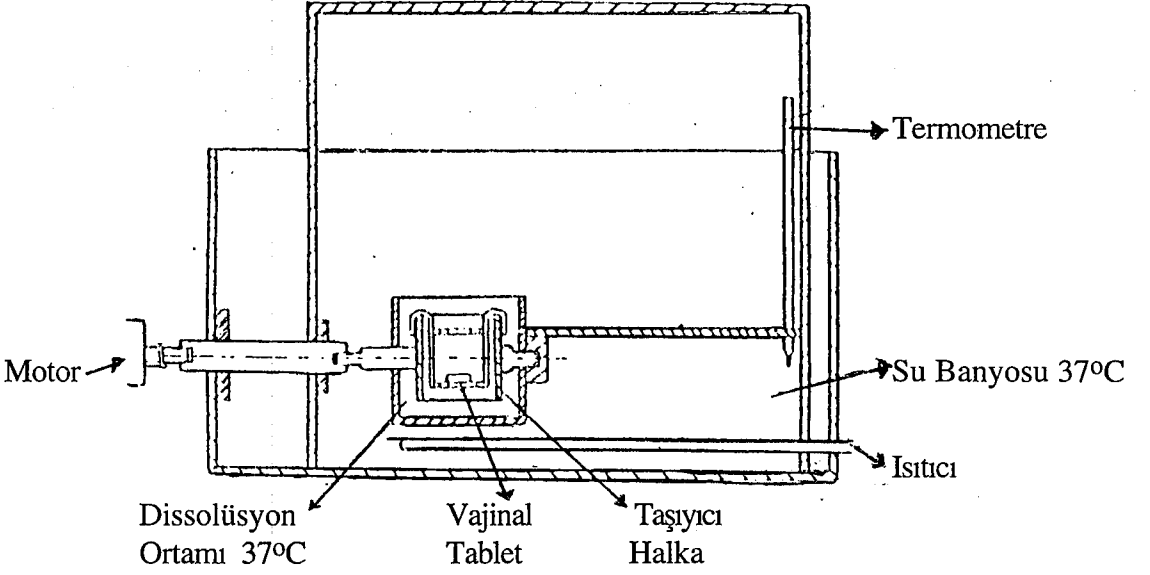
Şekil 2-12. F-P grubu tablet formülasyonlarında zamanın fonksiyonu olarak fraksiyonel çinko sülfat salımı F-1P: %50 PAA, F-2P: %60 PAA, F-3P: %70 PAA, F-4P: %80 PAA, F-5P: %90 PAA

Gürsoy ve Bayhan (147) USP dissolüsyon aleti ve BP vajinal tablet dezintegrasyon aletlerinden esinlenerek kontrollü salım yapan biyoadhesiv tabletlere uygun bir dissolüsyon sistemi geliştirmişlerdir. Dört farklı biyoadhesiv tablet formülasyonunda ilaçtan başka anyonik polimerler, poliakrilikasit ve noniyonik polimerler, HPMC ve EC kullanarak hazırladıkları formüllerde in vitro ve in situ salım profillerini çizmişler. Sonuç olarak hazırladıkları bu yeni test metodunun vajinal tablet çalışmalarında ilaç salımının incelenmesinde iyi bir model olabileceğini göstermişlerdir. Araştırmacıların geliştirdikleri vajinal tabletler için dissolüsyon aletinin şematik görünümü Şekil 2-13'de verilmiştir.

2.2.6.6. Rektal uygulamalar

Antipirin ve teofilin içeren biyoadhesiv dozaj formları geliştirilmiştir. Silindirik şekilde olan bu dozaj formu etilen glikol dimetakrilat ile çapraz bağlanmış hidroksi

etilmetakrilat içermektedir. Bu dozaj formu uygulandıktan sonra ilk 4-5 saat içinde plazma konsantrasyonunda artış göstermiştir. Daha sonra salım sabitleşmiştir (103).



Şekil 2-13. Yeni vajinal dissolüsyon aletinin şematik görünümü

2.2.6.7. Oküler uygulamalar

Oküler ilaç salım sistemlerinin en belirgin problemi düşük absorpsiyondur. Kısa geçiş zamanı ve yavaş dissolüsyondan dolayı süspansiyonlarda bu problem çözülememiştir.

Hui ve Robinson (148) tarafından yapılan çalışmada progesteronun oküler salımı için, biyoadhesiv bir polimer içeren, kontrollü salım sağlayan sistemler hazırlanmıştır. 2,5-dimetil-1,5 heksadien ile çapraz bağlanmış olan akrilik asit polimeri içerisine hapsedilen progesteronun salımı için, polimer içermeyen kontrol grubu kullanılarak karşılaştırmalı biyoyararlanım çalışması yapılmıştır. Farelerde yapılan biyoyararlanım çalışmaları, biyoadhesiv formülasyonlarda eğri altı alanın süspansiyonlardan 4.2 kez daha fazla olduğunu göstermiştir.

Thermes ve arkadaşları (149) sığır konjunktivası kullanmak suretiyle gerilme direncini ölçerek oküler biyoadhesiv özellikleri incelemişler. Jelatin, poliakrilamid, carbopol 934, poliakrilik asit ve dekstran kullanarak 200 mg ağırlığında 2mm kalınlığında ve 1.3 mm çapında tabletler hazırlamışlar. Farklı partikül büyüklüğünde polimerler kullanmışlar. Partikül büyüklüğü azaldıkça biyoadhezyonun arttığı görülmüş. Araştırmacılar tablet formlarından polimerlerin mukoadhezyonlarını ölçmede partikül büyüklüğünün çok önemli olduğunu gözlemişler.

Saettone ve arkadaşları (150) etken madde olarak pilokarpin veya tropikamid, yardımcı madde olarak hiyaluronik asit ve poliakrilik asit içeren bir seri oküler matrisler hazırlamışlar. Bu formüllerin mukoadhezyon özelliklerini ve biyolojik aktivitelerini in vivo olarak farelerde araştırmışlar. Hiyaluronik asit içeren formüllerde iyi mukoadhesiv özellikler görmüşler.

Sonuç olarak verilen örneklerden de görüldüğü gibi biyoadhezyon, değişik etken maddelerin terapötik etkinliğinin artırılmasında kullanılan bir yöntemdir. Biyoadhesiv dozaj formları, gastrointestinal kanalda kolaylıkla degrade olabilen bazı ilaçların parenteral yolla uygulamalarına alternatif olarak nazal ve sublingual yolla ilaç uygulamasını da beraberinde getirmiştir.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Araç ve Gereçler

3.1.1.Kullanılan Maddeler

| | |
|---|-------------------------|
| Asiklovir | İlsan - İltaş (TÜRKİYE) |
| Hidroksipropilmetil selüloz E 15 (HPMC) | Fluka |
| Karbopol 934 | Goodrich |
| Metil selüloz A4M (MC) | Aldrich |
| Hidroksipropil selüloz GF (HPC) | Aldrich |
| Karboksimetil selüloz 7LF(CMC) | Aldrich |
| Adipik asit | E.Merck |
| Mısır nişastası | E.Merck |
| Kalsiyum laktat | E.Merck |
| Laktik asit | E.Merck |
| Siyanoakrilat | Devcon Hi-Tech |
| Silikagel 60 HF ₂₅₄ | E.Merck |

3.1.2.Kullanılan Aletler

| | |
|-----------------------------|--|
| Su banyosu | Grant Y 22, England |
| Spektrofotometre (UV) | UV-Visible Recording Spectrophotometer, UV 160 A Shimadzu |
| pH metre | Jenway |
| Dissolüsyon cihazı | İldam |
| Karıştırıcı | Heidolph RZR 2000 |
| Friabilitör | Roche |
| Monsanto sertlik aleti | Dener lab. |
| Kumpas | Somet |
| Tablet makinası | Korsch, Erweka |
| Instron aleti | Instron 1185, England |
| Magnetik karıştırıcı | Elektromag |
| Spektrofotometre (IR) | Shimadzu IR-435 |
| Erime derecesi tayin cihazı | Gallenkamp |
| Hamilton enjektör | Kebo Gravo Switzerland |
| UV lamba | Universal-UV-Lampe Camog |

3.2.YÖNTEMLER

3.2.1.Asiklovir'in Tanınması

a. İnce tabaka kromatografisi (ITK)

Asiklovir'in distile sudaki ve laktik çözeltisindeki çözeltileri, 0.25 mm kalınlığında Silica Gel 60 HF₂₅₄ ile kaplanmış plağa tatbik edilmiştir. Aseton : Kloroform (1:1) karışımından oluşan mobil fazda sürüklenmeye bırakıldı. Sürüklenme süresi yaklaşık olarak 40-45 dakikadır. Bu sürenin sonunda plak kurutulduktan sonra UV lambası altında 254 nm'de leke tespiti yapıldı ve Rf değerleri hesaplandı (7).

b. Ultraviyole spektrumu (UV)

Asiklovir'in suni vajen vasatında ve distile sudaki 20 µg/mL'lik çözeltileri hazırlandı. Bu çözeltilerin 200-400 nm arasındaki UV spektrumları alındı ve λ_{max} tespit edildi.

c. IR spektrumu

Asiklovir'in potasyum bromür ile hazırlanmış disklerinin IR spektrumu 4000-400 cm⁻¹ aralığında alınmıştır. Standart maddenin IR spektrumu ile karakteristik pikler karşılaştırılmıştır (4).

d. Erime derecesi

Asiklovir kılcal tüp içine yerleştirildikten sonra erime derecesi tayin cihazında erime derecesi tayin edildi ve standart asiklovir'inki ile karşılaştırıldı (3, 4).

e. Çözünürlük oranının saptanması

Asiklovir'in suni vajen vasatı'nda (laktik çözeltisi) ve distile sudaki çözünürlüğünü tayin edebilmek için her iki ortamda da aşırı doymuş çözeltileri hazırlandı (n=5). Çözeltiler süzgeç kağıdından süzülerek çözünmemiş maddelerden arındırılarak berrak çözelti ayrıldı. Bu çözeltilerde (süzüntüde) gerekli seyreltmeler yapılarak UV spektrofotometrede absorbansları okundu ve buradan hareketle çözünen etken madde miktarı hesaplandı (3,4).

3.2.2. Asiklovir'in miktar tayini

Miktar tayini yöntemi olarak spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Laktik çözeltisinde (Kalsiyum laktat 3k, Laktik asit 1k, Distile su k.m. 100 k) (pH = 4.2) ve ayrıca distile suda asiklovir'in 400 µg/mL'lik stok çözeltisi hazırlandı. Bu stok çözeltilerden 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 ve 0.6 mL alınarak 10 mL'lik balon jojelerde laktik çözeltisi ile 10

mL'ye tamamlandı. Böylece 4.0, 8.0, 12.0, 16.0 , 20.0 ve 24.0 µg/mL'lik altı seri çözelti hazırlandı. Bölüm 3.2.1.b'de bulunan maksimum dalga boyunda ($\lambda_{\max}=252$ nm) bu çözeltilerin absorpsiyonları okundu. Bu okunan değerlere göre standart eğriler çizildi, doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları hesaplandı. Elde edilen bu doğru denklemlerinden yararlanılarak yaptığımız deneylerde asiklovir miktarı hesaplandı.

3.2.3. Asiklovir'in stabilitesi

Gupta ve arkadaşları (151) asiklovir'in sodyum tuzunun dekstroz ve sodyum klorürdeki stabilitesini incelemişler ve bu çözeltilerde stabil olduğunu görmüşlerdir.

Bölüm 3.2.1.a'da yapılan ITK deneylerinde kullanılan çözeltiler oda temperaturünde ve 37°C'de 24 saat bekletildikten sonra tekrar Silica Gel 60 HF₂₅₄ ile kaplanmış plaklara tatbik edildi ve aynı şekilde deneyler yapıldı. Elde edilen Rf değerleri taze hazırlanmış standart asiklovir'in Rf değerleri ile karşılaştırılarak herhangi bir bozunmanın olup olmadığına bakıldı.

Aynı şekilde bölüm 3.2.1.b'de yapılan UV deneylerinde kullanılan çözeltilerde oda temperaturünde ve 37°C 'de 24 saat bekletildikten sonra UV spektrumları alındı. Bekletilmiş çözeltilerin λ_{\max} 'ları ve absorpsiyon şiddetleri taze hazırlanmış çözeltinin λ_{\max} 'ları ve absorpsiyon şiddetleri ile karşılaştırılarak herhangi bir değişiklik olup olmadığına bakıldı.

3.3. Biyoadhesiv vajinal tabletlerin hazırlanması

Tabletlerin hazırlanmasında direk basım (DB) ve yaş granülasyon (YG) tekniği kullanıldı. Biyoadhesiv polimer olarak HPMC E15, Carbopol 934, MC A4M, HPC GF ve CMC 7LF değişik oranlarda kullanıldı. Ayrıca bir tane de biyoadhesiv polimer içermeyen bir formülasyon hazırlandı. Bu şekilde 16 tane değişik tablet basıldı. Vajinal tablet içerikleri Çizelge 3-1'de verilmiştir. DB tekniğinde tozlar geometrik dilüsyon usulüne göre karıştırıldı.

Tablet makinasının mührü hacmi her formüle göre ayarlandı. Daha sonra sertlik ayarı yapılarak tabletler basıldı. YG tekniğinde ise; tozlar usulüne uygun olarak karıştırıldıktan sonra nişasta peltesi ile pat kıvamına getirildi, granülatör'den geçirildi ve oda temperaturünde kurutuldu. Uygun delik çapına sahip elekten geçirildikten sonra tabletler basıldı. Vajinal tabletlerin özellikle gerekli asit pH'yı sağlayacak şekilde tamponlanmaları gerekir. pH'yı aside kaydırmak için laktik, adipik, süksinik, sitrik, askorbik, tartarik, borik asit gibi asitler kullanılabilir. Bizde tabletlerimize pH ayarlayıcısı olarak 70 'er mg adipik asit koyduk (pH=4).

3.3.1. Tabletlerde yapılan kontroller

Hazırladığımız tabletlerde ağırlık sapması, sertlik, friabilite, yükseklik, çap kontrolü etken madde miktar tayini, şişme kontrolü (in vitro, in situ), mukozaya yapışma gücü (in vitro) ve çözünme hızı (in vitro) testleri yapılmıştır.

a. Etken madde miktar tayini

Tabletlerdeki asiklovir miktarını saptamak için 10 tablet tartıldı ve havanda iyice toz edildi. Bu toz karışımından yaklaşık olarak 20 mg asiklovir içeren toz tartılarak (n=5) ayrı ayrı 50 mL'lik balon jöjelere alınarak laktik çözeltisinde çözdürüldü ve hacim 50 mL'ye tamamlandı ve süzüldü. Süzüntüden 0.5 mL örnek alındı ve 10 mL'lik balon jöjede

Çizelge 3-1. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tablet formülasyonları

| Form. | Tablet içerikleri (mg) | | | | | | | |
|-------|------------------------|------|--------------|-----|-----|-----|-------------|-----------------|
| | Asiklovir | HPMC | Karbopol 934 | MC | HPC | CMC | Adipik asit | Niğasta peltesi |
| F1 | 200 | 100 | - | - | - | - | 70 | - |
| F2 | 200 | 150 | - | - | - | - | 100 | - |
| F3 | 200 | - | 100 | - | - | - | 70 | - |
| F4 | 200 | - | - | 100 | - | - | 70 | - |
| F5 | 200 | 35 | 35 | 35 | - | - | 70 | - |
| F6 | 200 | 50 | - | 50 | - | - | 70 | - |
| F7 | 200 | 200 | - | - | - | - | 100 | - |
| F8 | 200 | - | - | - | 100 | - | - | - |
| F9 | 200 | - | - | - | 100 | - | 70 | - |
| F10 | 200 | - | - | - | - | 100 | - | - |
| F11 | 200 | 100 | - | - | - | - | 70 | km |
| F12 | 200 | - | - | - | 100 | - | 70 | km |
| F13 | 200 | - | - | - | - | 100 | 70 | km |
| F14 | 200 | - | 50 | - | 50 | - | 70 | - |
| F15 | 200 | 200 | - | - | - | - | 70 | km |
| F16 | 200 | - | - | - | - | - | 70 | - |

laktik çözeltisi ile 10 mL'ye tamamlandı. Bunların absorpsanları 252 nm'de spektrofotometrede okundu. Bölüm 3.2.2.'da hesaplanan doğru denkleminde yararlanarak bir tabletteki asiklovir miktarı hesaplandı.

b. Yükseklik-çap tayini

Her bir formülasyona ait 10 tabletin yüksekliği (h) ve çapı (d) kumpas ile ölçüldü ve d/h oranı hesaplandı.

c. Ağırlık sapması tayini (BP 1993)

20 tablet tek tek tartılır, ortalama ağırlık bulunur. Sonuçlar aşağıdaki Çizelge 3-2'ye göre değerlendirilir. İki tablettten fazlası burada gösterilen yüzde sapmayı aşmamalıdır ve hiç bir tablette sapma müsaade edilen yüzdenin iki katından büyük olmamalıdır.

Çizelge 3-2. Ortalama tablet ağırlığı ve kabul edilen sapma sınırları (BP 1993)

| Ortalama tablet ağırlığı | % Sapma |
|--------------------------|---------|
| 80 mg ve daha küçükler | 10.0 |
| 80-250 mg | 7.5 |
| 250 mg ve daha büyükler | 5.0 |

d. Sertlik tayini

Monsanto sertlik tayin aleti ile 10 tabletin sertlikleri ölçüldü ve ortalama tablet sertliği bulundu.

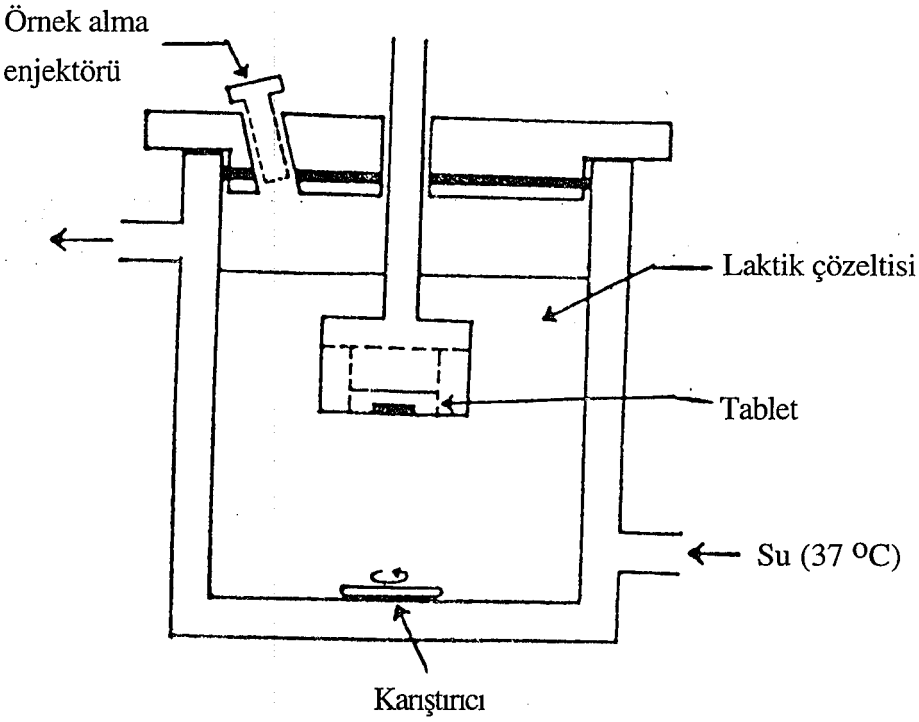
e. Kırılabilirlik (friabilite) tayini

Her bir formülasyon için tozlarından kurtarılan 5 tablet birlikte hassas terazide tartılıp friabilitöre yerleştirildi. Friabilitörde tabletler 25 devir/dakika hızla 4 dakika döndürüldükten sonra tozlarından kurtarılan tabletlerin toplam ağırlığı yeniden ölçülerek aradaki fark bulunarak % ağırlık kaybı hesaplandı.

f. İnvitro çözünme (dissolüsyon) hızı tayini

Şekil 3-1'de gösterilen dissolüsyon aleti kullanıldı (125, 126).

Aletin içine 50 mL laktik çözeltisi konur ve alet sirkülasyonlu su banyosuna bağlanarak sıcaklık $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye getirilir. Sepet içine tayini yapılacak tablet yerleştirilir ve alet 15 rpm hızla çalıştırılır. Ayrıca alt taraftanda magnetik karıştırıcı ile karıştırılır. Silindirik kabın kapağına örneklerin süzülmesinde kullanılan Whatman süzgeç kağıdı takılmış filtrelili enjektör yerleştirilir. Belirli zaman aralıklarında dissolüsyon ortamından 2'şer mL örnek alınır, alınan her örneğin yerine yine 37°C 'de bekleyen laktik çözeltisinden 2 mL taze dissolüsyon vasatı eklenir. Alınan örnekler ağzı kapaklı tüplere konur ve gerekli seyretmeler yapıldıktan sonra UV spektrofotometrede absorbansları ölçülüp, salınan etken madde miktarı hesaplanır.



Şekil 3-1. Dissolusyon tayin aletinin şematik olarak görünüşü

g. Şişme kontrolü (145)

Tabletlerin şişme kontrolü distile suda, laktik çözeltisinde ve sığır vajeni içindeki şişme durumu incelenerek yapılmıştır. Önceden ağırlıkları, çap ve yükseklikleri belli olan tabletler 25 mL laktik çözeltisi ve 25 mL distile su (ayrı ayrı) bulunan beher içinde 37°C'de su banyosunda bekletildi. 6 saat süresince belli aralıklarla (1 saat ara ile) tabletlerin ağırlıkları, çap ve yükseklikleri ölçüldü .

Sığır vajeninde bekletilen tabletlerin ise bir saat sonunda ağırlık ve hacim olarak değişimleri saptandı. Bunun için taze kesilmiş sığırlardan çıkartılan vajenler bekletilmeden kullanıldı. Tabletler vajene yerleştirildi ve vajenler 37°C'de su banyosunda bekletildi. 1 saat sonunda ölçümler yapıldı.

Normalize şişme değerlerinin hesaplanması: Tabletler hem laktik çözeltisinde hem de inek vajeninde 1 saat bekletildikten sonra ağırlık ve hacimdeki değişimler saptandı. Normalize ağırlık ve hacim değerleri aşağıdaki formüller uygulanarak hesaplandı.

$$\rho = \frac{\text{Islak ağırlık}}{\text{Kuru ağırlık}} = g / g$$

Kuru ağırlık

$$\rho = \text{Ağırlık olarak normalize şişme değeri}$$

$$q = \frac{\text{Islak hacim}}{\text{Kuru hacim}} = \text{mm}^3 / \text{mm}^3$$

Kuru hacim

$$q = \text{Hacim olarak normalize şişme değeri}$$

h. İn situ mukozaya yapışma tayini

Hazırladığımız tabletlerin mukozaya yapışma özelliklerini araştırmak için yeni kesilmiş inekten çıkarılan taze vajen içindeki şişme özellikleri ve mukozaya yapışma güçleri saptandı. Bunun için aşağıda Şekil 3-2 'de resmi, Şekil 3-3 'te Instron 1185 aletine tablet ve mukozanın tatbik edilmiş resmi görülen INSTRON 1185 aleti kullanıldı (97, 105, 145).



Şekil 3-2. Instron 1185 aletinin resmi



Şekil 3-3. Instron 1185 aletine tablet ve mukozanın tatbik edilmiş resmi

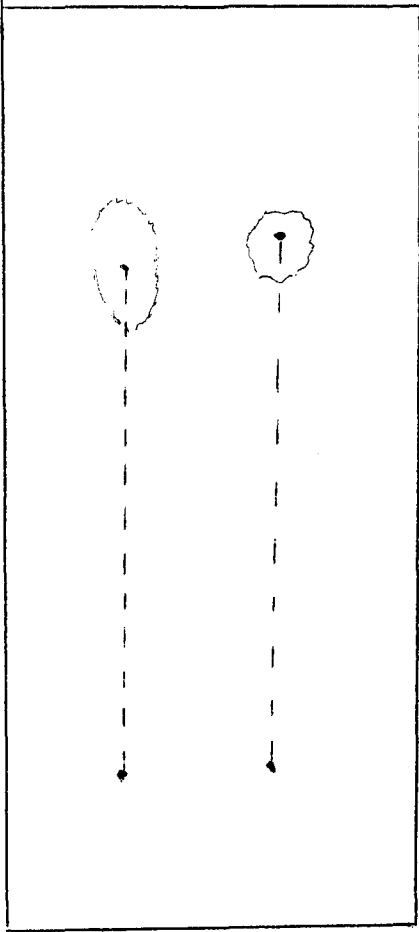
Biyoadhesiv tablet testine aletin uyumu için, her iki ucada paslanmaz çelikten levhalar monte edilmiştir. Bunlardan biri tablet için, diğeri vajen mukozası içindir. Yeni kesilmiş hayvanların vajenleri ayrı ayrı ve biyoadhesiv çalışmalarda kullanılıncaya kadar -30°C'de saklandı. Deneyde; bir tablet üstteki mengeneye bağlandı ve 2 mm kalınlığındaki inek vajeni mukozası da alt mengeneye yerleştirildi. Tablet ve mukoza paslanmaz çelik levhalara sıvı siyanoakrilat kullanılarak yapıştırıldı. Hamilton enjektör ile tablet yüzeyine 10 µL su konuldu ve iki yüzey 10 dakika temas ettirildi. Daha sonra mukozadan biyoadhesiv tabletin ayrılması için 1 mm / dakika 'lık hızla artan güç tatbik edilerek ayrılma gücü ölçüldü. Tüm testler oda temperaturünde yapıldı (145).

4.SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1.Asiklovir'in Tanınması

4.1.1.İnce tabaka kromatografisi (ITK)

Asiklovir'in ITK'sı bölüm 3.2.1.a'da izah edildiği şekilde yapıldı. Asiklovir'in Rf değerleri laktik çözeltisinde 0.67, distile suda ise 0.69 olarak bulunmuştur. Bu veriler literatürlerle paralellik göstermektedir (7). Sonuçlar Şekil 4-1'de gösterilmiştir.



Adsorban: Silica Gel 60 HF 254

Mobil faz: Kloroform:Aseton (1:1)

Tatbik edilen çözeltiler:

1. Asiklovir'in laktik çözeltisindeki çözeltisi
(20 µg/mL)

2. Asiklovir'in distile sudaki çözeltisi
(20 µg/mL)

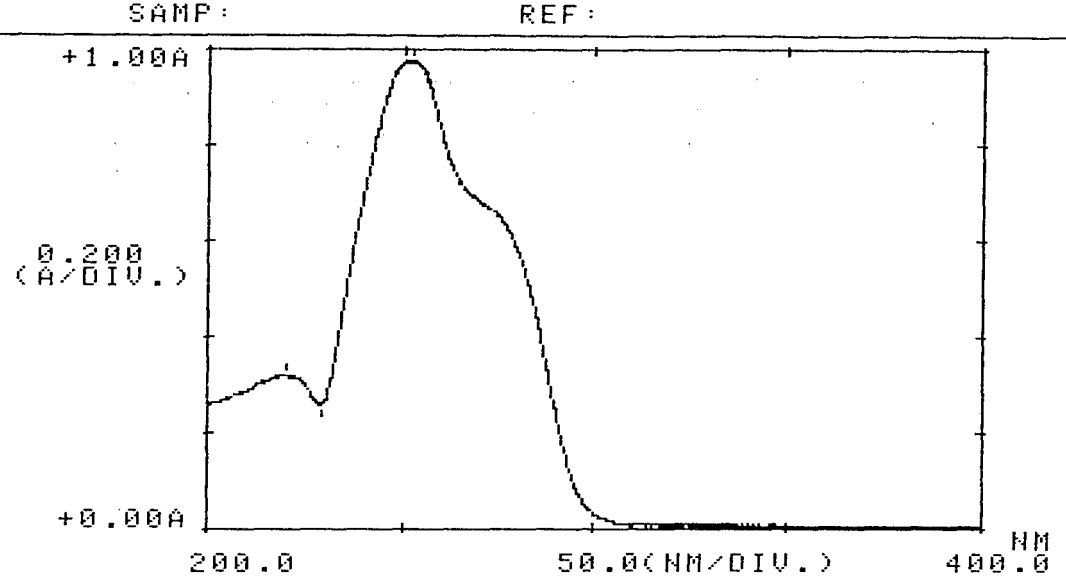
Leke tespiti: UV lambasında 254 nm'de

Sürüklenme süresi: 40 dakika

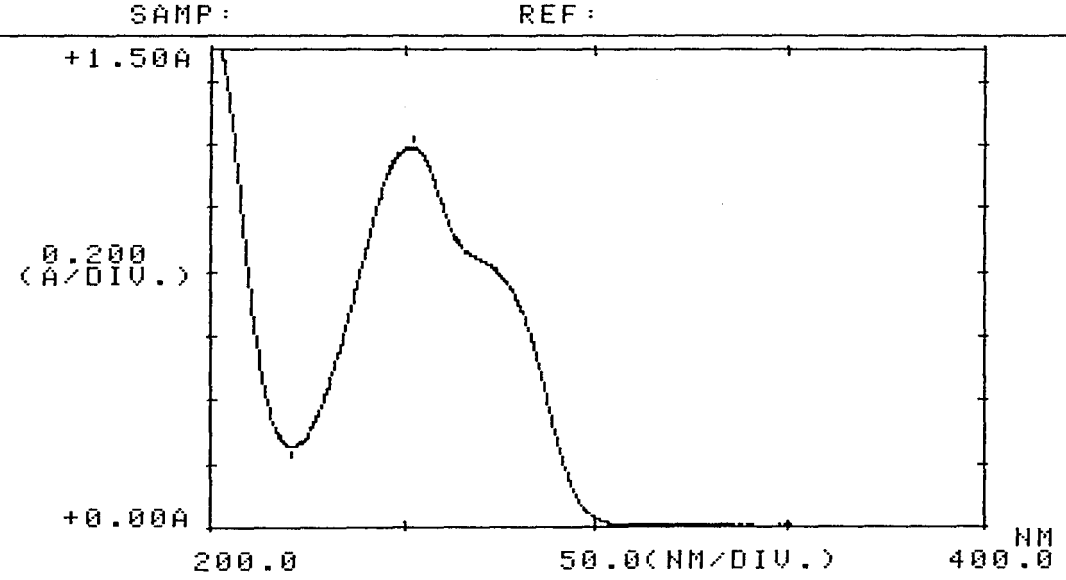
Şekil 4-1.Asiklovir'in ince tabaka kromatografisi

4.1.2.UV spektrumu

Asiklovir'in laktik çözeltisinde ve distile sudaki 20 µg/mL'lik çözeltilerinin UV spektrumları bölüm 3.2.1.b'de anlatıldığı gibi alındı. Laktik çözeltisindeki λ_{max} 'ı 252.0 nm ve distile sudaki λ_{max} 'ı 252.0 nm olarak bulunmuştur. Spektrumlar Şekil 4-2 ve 4-3'de verilmiştir.



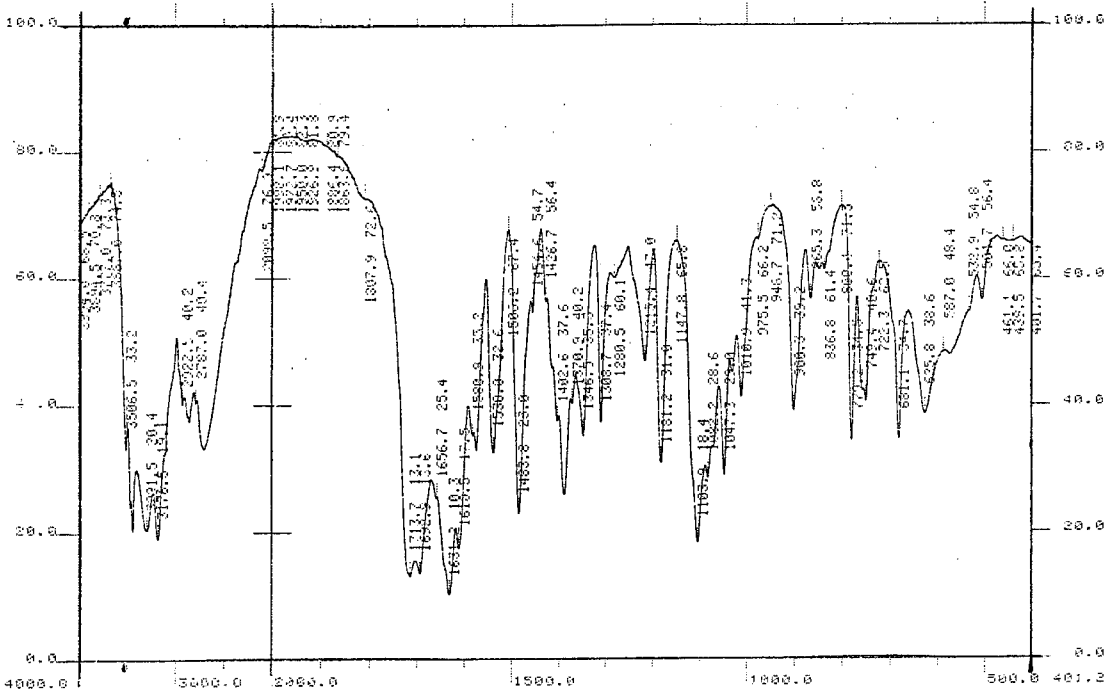
Şekil 4-2. Asiklovir'in laktik çözeltisindeki UV spektrumu



Şekil 4-3. Asiklovir'in distile sudaki UV spektrumu

4.1.3. Asiklovir'in IR spektrumu

Asiklovir'in potasyum bromür diskle IR spektrumu alındı. 1720 cm^{-1} 'de (C=O), $1630-1495\text{ cm}^{-1}$ 'de (C=N, C=C) ve $1100,1028\text{ cm}^{-1}$ 'de (C-O) gerilim bandları görülmüştür. Bu bandlar maddenin standardının IR spektrumu ile aynıdır (4). Bizim kullandığımız asiklovir'in IR spektrumu Şekil 4-4'de verilmiştir.



Şekil 4-4. Asiklovir'in IR spektrumu

4.1.4. Asiklovir'in erime derecesi

Asiklovir'in erime derecesi 255.6°C olarak bulunmuştur. Bu da standart ile aynıdır (3, 4).

4.1.5. Asiklovir'in çözünürlük oranı

Bölüm 3.2.1.e'de anlatıldığı gibi çözünürlük oranının deneyleri yapıldı (3, 4). Asiklovir'in laktik çözeltisindeki çözünürlüğü 5 mg/mL distile sudaki çözünürlüğü ise 12 mg/mL olarak bulunmuştur.

4.2. Asiklovir'in miktar tayini

Bölüm 3.2.2.'de anlatıldığı gibi stok çözeltiler ve bunlardan bir seri çözelti hazırlandı. Absorbansları ölçüldü. Standart eğrileri çizildi, korelasyon katsayıları ve standart eğri eşitliği hesaplandı. Çizelge 4-1'de hazırlanan serilerin konsantrasyonları ve absorbansları verilmiştir. Şekil 4-5'de ise asiklovir'in laktik çözeltisindeki standart eğrisi görülmektedir. Korelasyon katsayısı 0.9998, standart eğri eşitliğide

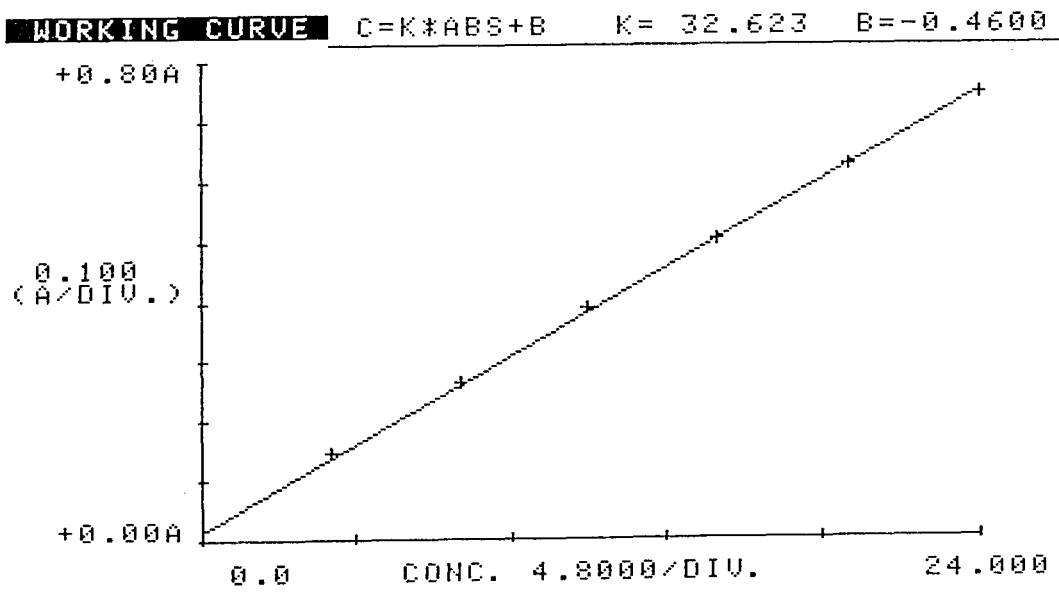
$C=32.623 \cdot Abs-0.4600$ olarak bulunmuştur

Aynı işlemler distile su içinde yapılmıştır. Çizelge 4-2'de asiklovir'in distile sudaki belirli konsantrasyonlardaki çözeltilerinin konsantrasyonları ve absorbansları verilmiştir.

Şekil 4-6'da ise asiklovir'in distile sudaki standart eğrisi verilmiştir. Distile sudaki korelasyon katsayısı $r=0.9997$, standart eğri eşitliğide $C=16.615 \cdot \text{Abs}-0.1495$ olarak bulunmuştur.

Çizelge 4-1. Asiklovir'in laktik çözeltisindeki belirli konsantrasyonlardaki çözeltilerinin absorbanları (n=10)

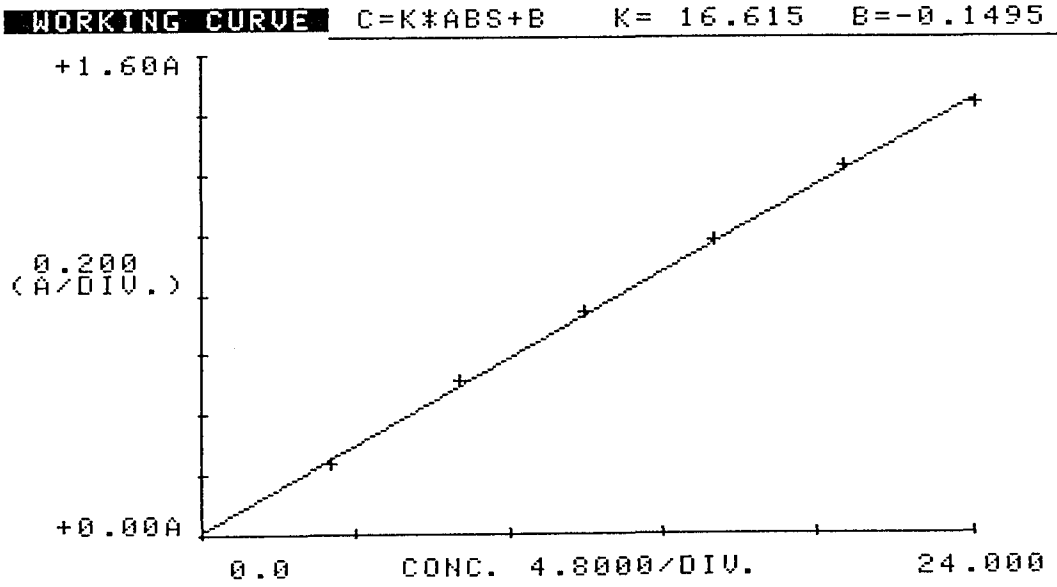
| Konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$) | Absorbans |
|---------------------------------------|-----------|
| 4.0 | 0.145 |
| 8.0 | 0.266 |
| 2.0 | 0.390 |
| 16.0 | 0.504 |
| 20.0 | 0.625 |
| 24.0 | 0.744 |



Şekil 4-5. Asiklovir'in laktik çözeltisindeki standart eğrisi

Çizelge 4-2. Asiklovir'in distile sudaki çözeltilerinin konsantrasyonları ve absorpsiyonları (n=10)

| Konsantrasyon (µg/mL) | Absorbans |
|-----------------------|-----------|
| 4.0 | 0.237 |
| 8.0 | 0.508 |
| 12.0 | 0.741 |
| 16.0 | 0.980 |
| 20.0 | 1.221 |
| 24.0 | 1.432 |



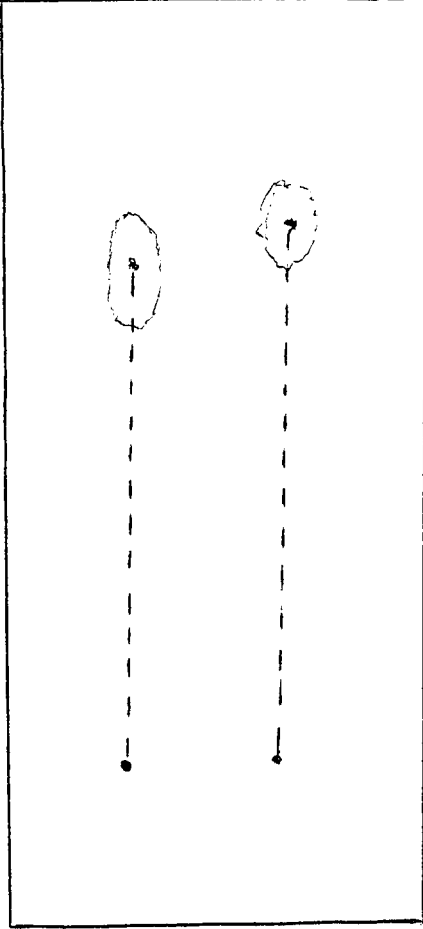
Şekil 4-6. Asiklovir'in distile sudaki standart eğrisi

4.3. Asiklovir'in stabilitesi

Stabilite çalışmaları bölüm 3.2.3.'de anlatıldığı gibi yapıldı. I.T.K. çalışmalarına ait kromatogram Şekil 4-7'de verilmiştir. $37.0\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat bekletilen çözeltilerin R_f değerleri, taze hazırlandıkları zamanki değerlere yakın bulunmuştur.

Aynı şekilde bölüm 3.2.1.b'de yapılan UV spektrumu deneylerinde kullanılan çözeltiler aynı şekilde $37.0\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de 24 saat bekletildikten sonra aynı işlemler tekrar yapıldı. λ_{max} 'lar ve absorpsiyon şiddetleri değişmedi. Laktik çözeltisindeki 20 µg/mL'lik çözeltisinin λ_{max} 'ı 252.0 nm ve absorpsiyonunda 0.618, distile sudaki çözeltisinin 20 µg/mL

'lik çözeltisinin λ_{max} 'ı 252.0 nm ve absorbanı 1.208 olarak bulundu. Bu değerle aynı çözeltileri taze hazırlandıkları zamanki değerlere oldukça yakın bulunmuştur. Bu da maddenin bu şartlarda stabil olabileceğini göstermektedir (151).



Absorban: Silica Gel 60 HF 254

Mobil faz: Kloroform:Aseton (1:1)

Tatbik edilen çözeltiler:

1. Asiklovir'in laktik çözeltisindeki 37 °C'de 24 saat bekletilmiş çözeltisi, Rf=0.66
2. Asiklovir'in distile sudaki 37°C'de 24 saat bekletilmiş çözeltisi, Rf=0.70

Leke tespiti:UV lambasında 254 nm'de

Sürüklenme süresi: 40 dakika

Şekil 4-7.Asiklovir'in stabilite çalışmalarına ait kromatogram

4.4. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerine ait bulgular

4.4.1.Tabletlerde yapılan kontroller

4.4.1.1.Etken madde miktarının saptanması

Biyoadhesiv vajinal tabletlerdeki asiklovir miktarı bölüm 3.3.1.a'da anlatıldığı gibi yapılmıştır. Her formülasyon için sekiz deney ortalaması alınmış, standart sapmaları hesaplanmış ve sonuçlar Çizelge 4-3'de verilmiştir.

4.4.1.2.Yükseklik ve çap tayini

Her formülasyona ait 10 tabletin yükseklik ve çap tayini (d/h) bölüm 3.3.1.b'de anlatıldığı şekilde yapılmış ve sonuçlar Çizelge 4-3'de verilmiştir.

4.4.1.3.Ağırlık sapması tayini

Bölüm 3.3.1.c'de anlatıldığı gibi tabletlerde ağırlık sapması tayini yapıldı. Çizelge 3-2 de verilen sapma sınırlarına göre değerlendirme yapıldı. Bizim hazırladığımız tabletlerin hiç biri bu sapma sınırının dışına çıkmamıştır. Bu da hazırlanan formüllerin ağırlık sapması yönünden farmakope sınırlarına uygun olduğunu göstermektedir (4). Sonuçlar çizelge 4-3'de verilmiştir.

Çizelge 4-3. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerine ait spesifikasyonlar (n =10).

| Tablet No | Tablet Spesifikasyonları | | | | |
|-----------|--------------------------|--------------|----------------|------------------------|-------------------------------|
| | Asiklovir Miktarı (mg) | Sertlik (kg) | Friabilite (%) | Yükseklik ve Çap (d/h) | Ortalama Tablet Ağırlığı (mg) |
| 1 | 202.78±1.45 | 2.20±0.45 | 0.47± | 4.00± | 372.7±0.30 |
| 2 | 200.96±2.09 | 3.09±0.66 | 0.23± | 3.75± | 450.4±0.18 |
| 3 | 199.34±0.67 | 3.23±0.79 | 0.38± | 4.80± | 369.4±0.72 |
| 4 | 203.77±2.03 | 1.34±0.56 | 1.08± | 4.40± | 371.7±0.28 |
| 5 | 200.99±1.88 | 4.07±1.06 | 0.31± | 5.00± | 375.0±0.23 |
| 6 | 205.61±2.34 | 2.99±0.65 | 0.56± | 4.60± | 371.2±0.35 |
| 7 | 201.38±0.78 | 3.41±0.27 | 0.42± | 3.75± | 500.5±0.29 |
| 8 | 202.14±0.91 | 1.67±0.89 | 1.09± | 5.00± | 298.7±1.70 |
| 9 | 203.11±3.21 | 1.34±0.37 | 1.25± | 4.00± | 369.0±0.98 |
| 10 | 198.67±1.83 | 1.07±0.69 | 0.99± | 6.00± | 300.8±0.30 |
| 11 | 201.46±0.57 | 4.38±0.57 | 0.31± | 4.40± | 387.6±0.26 |
| 12 | 206.72±3.08 | 2.03±0.70 | 0.67± | 4.40± | 380.9±0.20 |
| 13 | 203.09±0.81 | 2.11±0.93 | 0.72± | 5.00± | 380.7±0.27 |
| 14 | 204.55±0.69 | 2.47±1.53 | 0.58± | 4.60± | 368.5±1.27 |
| 15 | 201.47±0.61 | 4.05±0.42 | 0.18± | 3.60± | 482.9±0.07 |
| 16 | 200.83±1.39 | 1.00±0.00 | 1.36± | 3.50± | 270.3±0.23 |

4.4.1.4.Sertlik tayini

Bölüm 3.3.1.d'de anlatıldığı şekilde monsanto sertlik aleti kullanılarak her formül için 10 tabletin sertliği ölçüldü, ortalama sertlik bulundu ve standart sapmaları hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4-3'de verilmiştir.

4.4.1.5.Friabilite tayini

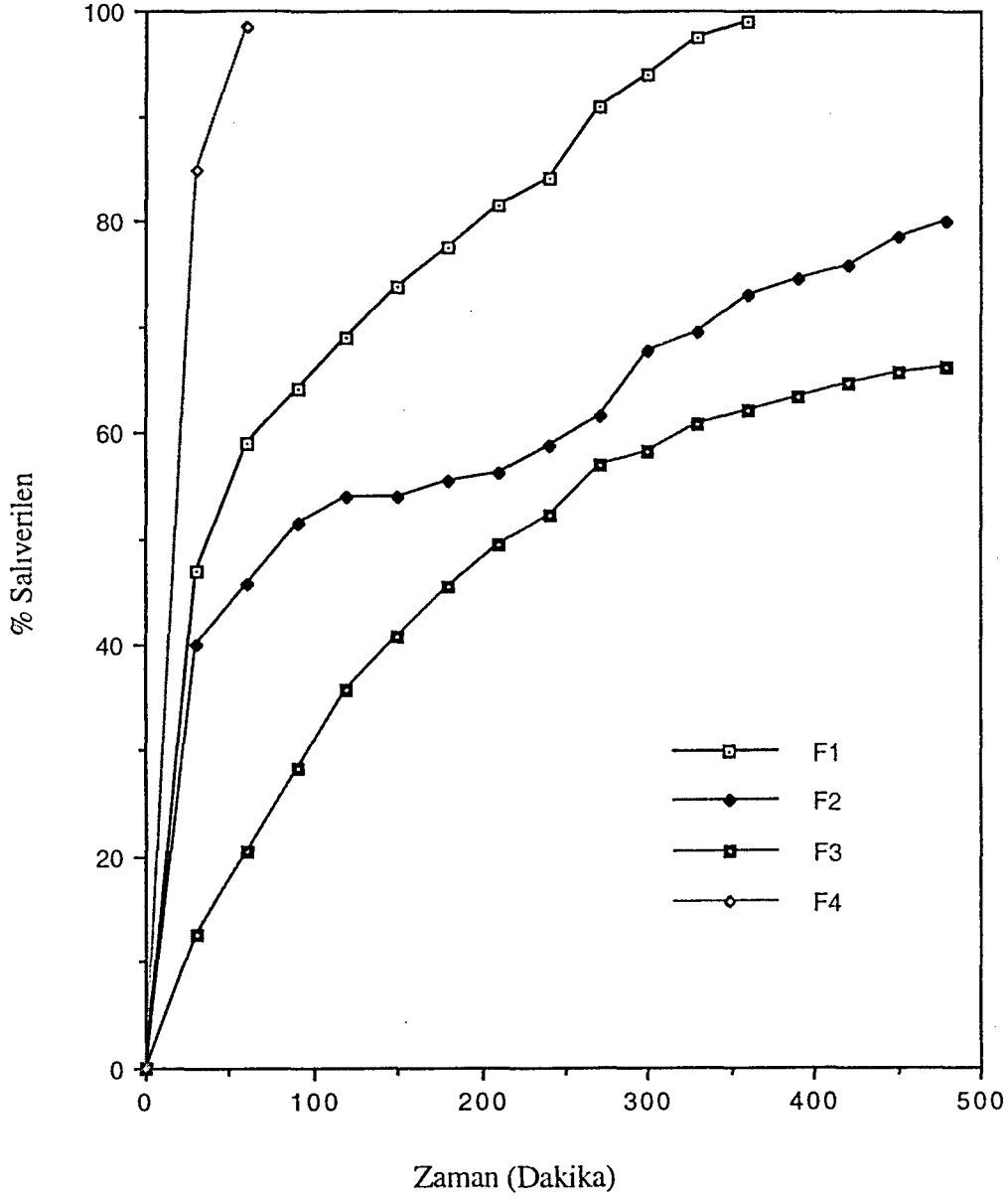
Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerinin friabilitesi bölüm 3.3.1.e'de anlatıldığı şekilde yapıldı ve % friabilite hesaplandı. Sonuçlar Çizelge 4-3'de verilmiştir.

4.4.1.6.İn vitro dissolüsyon hızı tayini

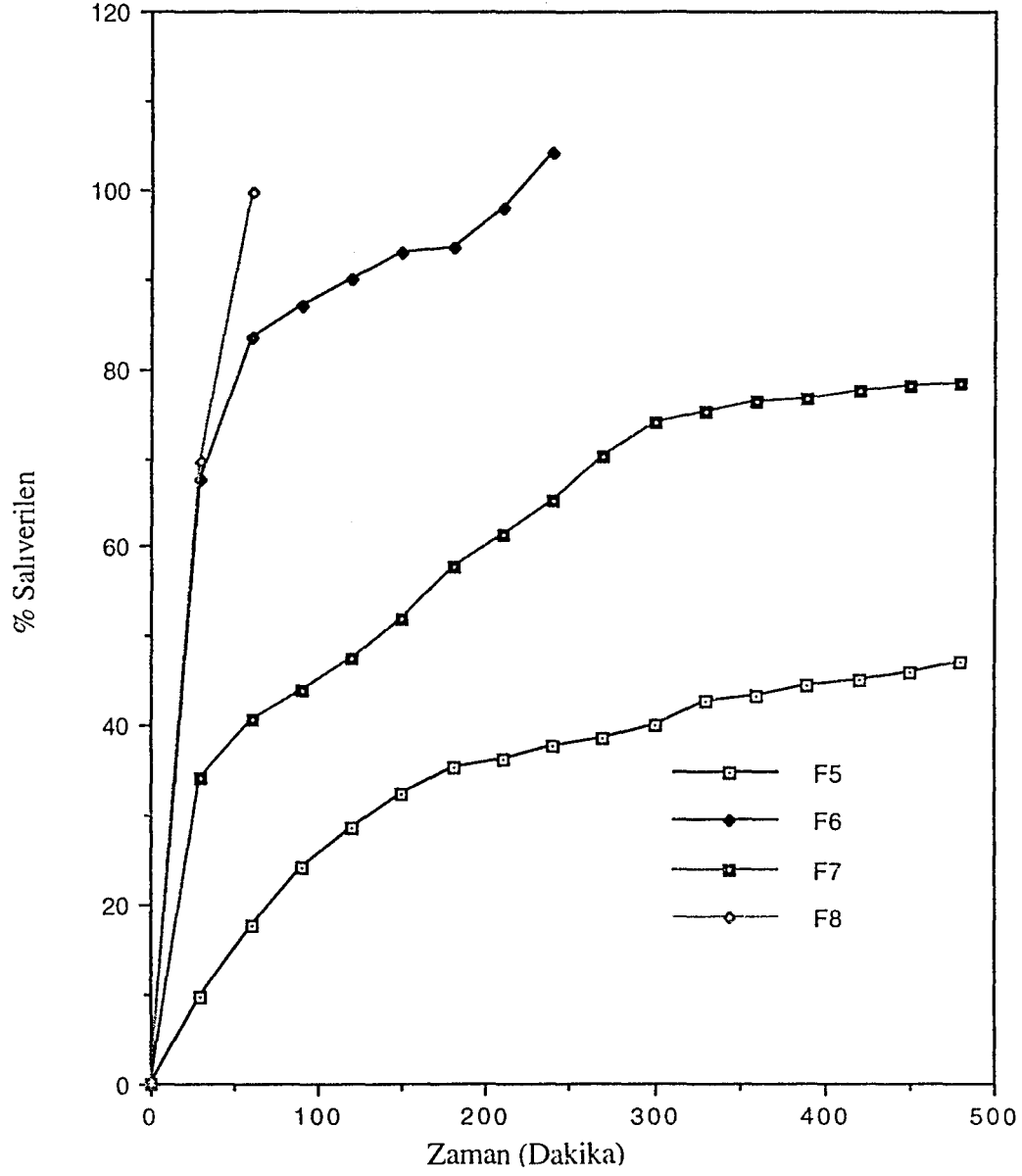
Hazırlanan on altı formülasyondan in vitro olarak laktik çözeltisi içinde etken madde salımı incelendi. Dissolüsyon çalışmaları Şekil 3-1'de gösterilen dissolüsyon aleti kullanılarak yapılmıştır. Deneyler bölüm 3.3.1.f'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Sonuçlar zamana karşı salıverilen % asiklovir olarak Çizelge 4-4'de verilmiştir. Zamana karşı salıverilen % asiklovir miktarı grafiğe geçirildi ve elde edilen dissolüsyon profilleri Şekil 4-8, 4-9, 4-10 ve 4-11'de verilmiştir.

Çizelge 4-4.Biyoadhesiv vajinal tabletlerden salıverilen asiklovir miktarı (%)

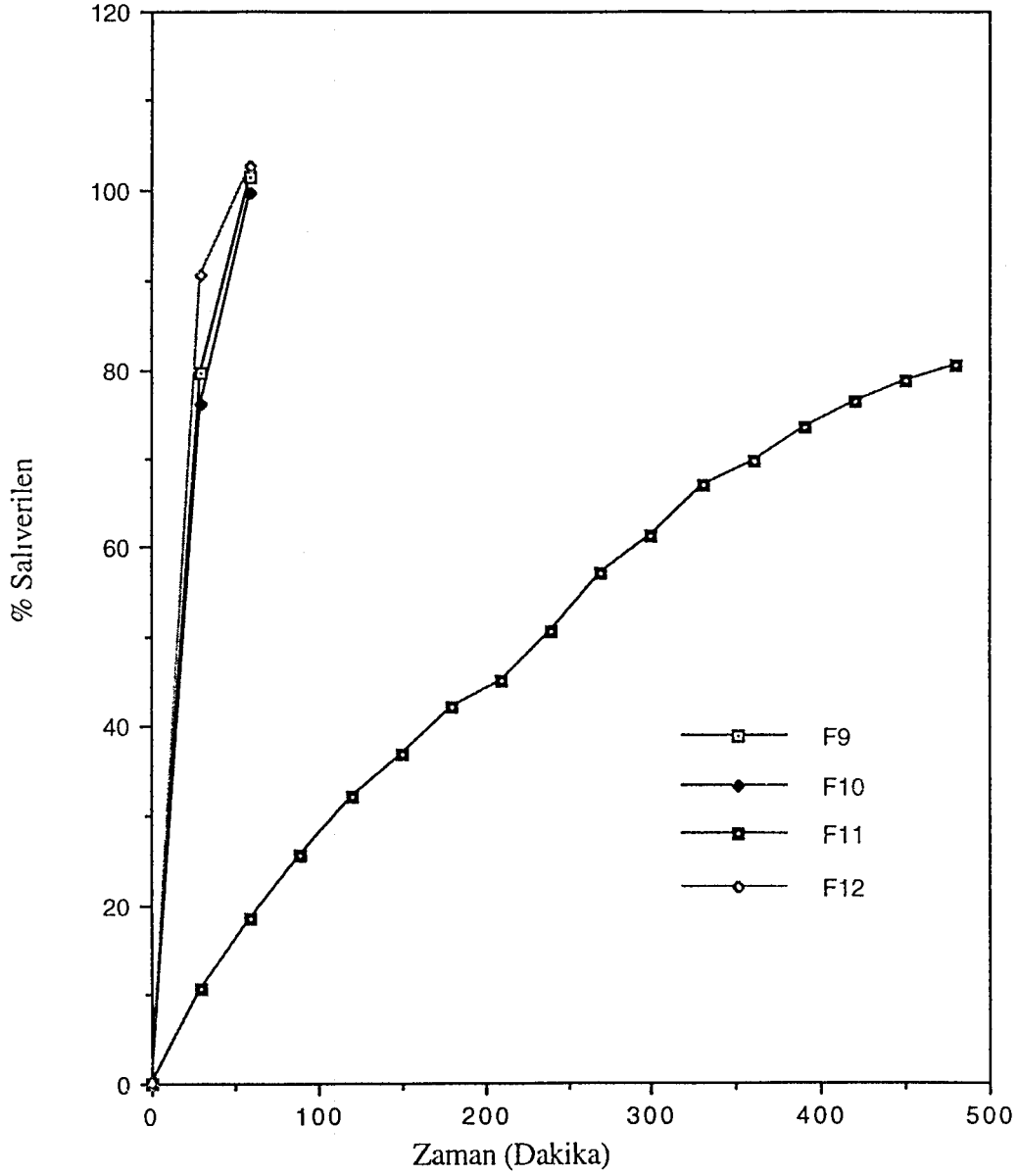
| Zaman (Dakika) | Formülasyonlar | | | | | | | | Formülasyonlar | | | | | | | |
|-------------------|----------------|-------|-------|---------|-------|--------|-------|---------|----------------|---------|-------|--------|---------|--------|-------|---------|
| | F1 | F2 | F3 | F4 | F5 | F6 | F7 | F8 | F9 | F10 | F11 | F12 | F13 | F14 | F15 | F16 |
| 30 | 47.01 | 39.87 | 12.58 | Dağıldı | 9.78 | 67.52 | 34.08 | Dağıldı | Dağıldı | Dağıldı | 10.67 | 90.52 | Dağıldı | 16.14 | 7.98 | Dağıldı |
| 60 | 59.17 | 45.73 | 20.49 | | 17.61 | 83.49 | 40.59 | | | | 18.67 | 102.71 | | 32.35 | 14.86 | |
| 90 | 64.02 | 51.62 | 28.16 | | 24.18 | 87.10 | 43.82 | | | | 25.67 | - | | 52.73 | 20.32 | |
| 120 | 68.90 | 53.96 | 35.73 | | 28.59 | 90.02 | 47.55 | | | | 32.00 | - | | 76.22 | 25.18 | |
| 150 | 73.62 | 54.03 | 40.54 | | 32.54 | 92.94 | 51.85 | | | | 36.87 | - | | 92.31 | 30.89 | |
| 180 | 77.49 | 58.49 | 45.47 | | 35.37 | 93.52 | 57.68 | | | | 42.25 | - | | 97.75 | 35.25 | |
| 210 | 81.44 | 56.24 | 49.42 | | 36.12 | 97.83 | 61.36 | | | | 45.07 | - | | 99.72 | 40.83 | |
| 240 | 84.04 | 58.79 | 52.23 | | 37.69 | 104.19 | 65.24 | | | | 50.74 | - | | 102.00 | 43.47 | |
| 270 | 90.82 | 61.49 | 57.11 | | 38.69 | - | 70.13 | | | | 57.34 | - | | - | 43.89 | |
| 300 | 93.89 | 67.72 | 58.27 | | 40.02 | - | 74.15 | | | | 61.18 | - | | - | 46.42 | |
| 330 | 97.55 | 69.39 | 60.74 | | 42.69 | - | 75.13 | | | | 66.87 | - | | - | 46.52 | |
| 360 | 99.00 | 72.99 | 62.12 | | 43.42 | - | 76.37 | | | | 69.48 | - | | - | 49.17 | |
| 390 | - | 74.41 | 63.51 | | 44.55 | - | 76.75 | | | | 73.49 | - | | - | 51.29 | |
| 420 | - | 75.85 | 64.53 | | 45.15 | - | 77.50 | | | | 76.42 | - | | - | 54.68 | |
| 450 | - | 78.42 | 65.57 | | 46.13 | - | 78.20 | | | | 78.83 | - | | - | 55.63 | |
| 480 | - | 80.05 | 66.27 | | 47.21 | - | 78.57 | | | | 80.38 | - | | - | 60.28 | |



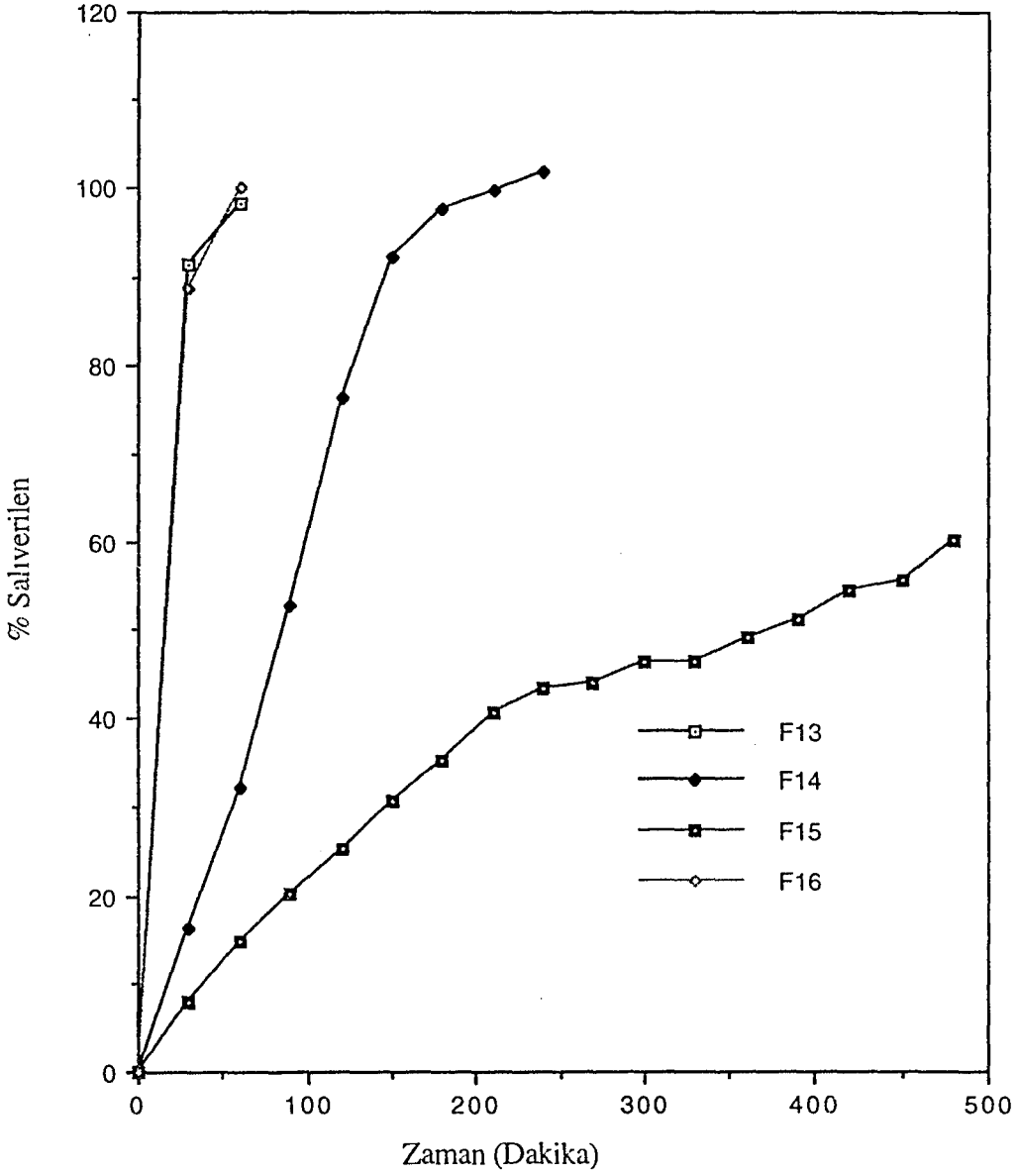
Şekil 4-8. F1, F2, F3 ve F4 formülasyonlarının dissolüsyon grafikleri



Şekil 4-9. F5, F6, F7 ve F8 formülasyonlarının dissolüsyon grafikleri



Şekil 4-10. F9, F10, F11 ve F12 formülasyonlarının dissolüsyon grafikleri



Şekil 4-11. F13, F14, F15 ve F16 formülasyonlarının dissolüsyon grafikleri

4.4.1.7. Şişme kontrolü sonuçları

Bölüm 3.3.1.g'de anlatıldığı gibi laktik çözeltilisinde, distile suda ve sığır vajeninde şişme kontrolleri yapıldı. Deneye başlarken tabletlerin ağırlıkları, yükseklik ve çapları ölçüldü. Daha sonra belirli aralıklarla ölçümler tekrarlandı ve tabletlerin şişmeleri gözlemlendi. Laktik çözeltilisindeki şişme sonuçları Çizelge 4-5'de ve distile su'daki şişme sonuçları Çizelge 4-6'te verilmiştir. Çizelge 4-7'de in situ vajen içindeki şişme değerleri görülmektedir. Tabletlerin sığır vajeninde bir saat beklendikten sonra elde edilen hacim ve ağırlık olarak şişme değerleri, laktik çözeltisi ve distile su içindeki değerlere nazaran daha düşük çıkmıştır.

Tabletlerin ağırlık ve hacim olarak değişimlerini birbiri ile karşılaştırabilmek için normalize hacim ve ağırlık değerleri hesaplanmıştır. Bunun için tabletlerin laktik çözeltilisindeki, distile sudaki ve sığır vajenindeki ağırlık ve hacim olarak normalize şişme değerleri Çizelge 4-8'de verilmiştir. MC A4M, HPC GF ve CMC 7LF içeren tabletler bir saat içinde dağılmış oldukları için, bu polimerlerin bulunduğu formüllerin normalize hacim ve ağırlık şişme değerleri saptanamamıştır. Aynı şekilde polimer içermeyen F16'nında normalize şişme değerleri hesaplanamamıştır. Şişme deneylerinin sabitleştiği zaman, belli bir süre şiştikten sonra erozyona uğrayan ve dağılan formüller tesbit edilmiştir.

4.4.1.8. İn situ mukozaya yapışma gücü tayini

Tabletlerin vajen mukozasına yapıştıktan sonra kopma gücü ölçülerek dolaylı olarak yapışma gücü saptanmıştır. Instron aletinde in situ sığır vajeni ile yapılan deney sonuçları Çizelge 4-9'da verilmiştir. En yüksek kopma değeri HPMC E15 içeren tabletlerde bulunmuştur. MC A4M ve HPC GF içeren formüllerde kopma kuvvetleri düşüktür. Carbopol 934 ve CMC 7LF içeren formüllerde ise kopma kuvvetleri birbirine yakındır. Çizelge 4-9'de görüldüğü gibi özellikle HPMC E15 içeren formüllerde polimer miktarı azaldıkça kopma gücünde düşme gözlenmiştir. Direk basım ve yaş granülasyon tekniği ile hazırlanan tabletlerin kopma kuvvetleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Bu da hazırlanma yönteminin deney sonuçlarını fazla etkilemediğini göstermektedir.

Çizelge 4-5. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerinin laktik çözeltisi'ndeki şişme deneyi sonuçları (E: Erozyon)(hacim mL, ağırlık g) (n=5).

| Form. | 0. saat | | 1. saat | | 2. saat | | 3. saat | |
|-------|---------------|---------------|-----------------|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık |
| F1 | 339.1 ±2.1 | 370.5 ±2.2 | 694.3 ±13.2 | 969.5 ±15.6 | 676.6 ±13.0E | 726.9 ±13.5 E | 676.6 ±13.0 | 642.8 ±12.7 |
| F2 | 361.7 ±1.4 | 448.9 ±1.9 | 1230.9 ±17.5 | 1361.5 ±18.4 | 1076.4 ±16.4 E | 1265.2 ±17.8 E | 958.5 ±15.5 | 1040.4 ±16.1 |
| F3 | 282.6 ±2.4 | 371.8 ±2.4 | 623.5 ±12.5 | 767.0 ±13.8 | 714.2 ±14.3 | 856.1 ±14.6 | 811.3 ±15.1 | 878.3 ±14.8 |
| F4 | 305.2 ±1.0 | 371.7 ±1.0 | Dağıldı | | | | | |
| F5 | 271.3 ±4.2 | 374.8 ±3.7 | 506.5 ±11.3 | 629.9 ±12.5 | 662.5 ±12.7 | 655.4 ±12.8 | 707.2 ±13.3 | 608.7 ±12.3 |
| F6 | 293.9 ±1.5 | 372.3 ±2.6 | 1050.7 ±16.2 | 963.5 ±15.5 | 767.7 ±13.8 E | 834.8 ±14.4 E | 789.3 ±14.0 | 730.0 ±13.5 |
| F7 | 361.7 ±1.5 | 500.4 ±1.2 | 958.5 ±15.5 | 1117.8 ±16.7 | 1170.5 ±17.1 E | 945.3 ±15.4 E | 1091.6 ±16.5 | 961.6 ±15.5 |
| F8 | 271.3 ±8.2 | 297.8 ±8.6 | Dağıldı | | | | | |
| F9 | 339.1 ±2.2 | 370.3 ±2.6 | Dağıldı | | | | | |
| F10 | 226.1 ±4.5 | 300.2 ±1.7 | Dağıldı | | | | | |
| F11 | 305.2 ±3.7 | 387.6 ±4.8 | 666.5 ±12.9 | 620.7 ±12.5 | 717.6 ±13.4 | 663.3 ±12.8 | 676.6 ±13.0 | 727.1 ±13.5 |
| F12 | 305.2 ±3.7 | 379.9 ±2.7 | 565.9 ±11.9 | 549.2 ±11.7 | 732.9 ±13.5 E | 643.3 ±12.7 E | Dağıldı | |
| F13 | 271.3 ±4.2 | 379.4 ±3.7 | Dağıldı | | | | | |
| F14 | 293.9 ±3.5 | 368.7 ±4.6 | 798.6 ±14.1 | 892.3 ±14.9 | 1297.9 ±18.0 | 1061.6 ±16.3 | 1127.7 ±16.8 E | 1110.3 ±16.7 E |
| F15 | 373.0 ±2.6 | 497.1 ±2.1 | 758.3 ±13.7 | 818.2 ±14.3 | 1027.4 ±16.0 | 923.0 ±15.2 | 1123.8 ±16.7 | 1003.1 ±15.8 |
| F16 | 271.3 ±1.4 | 270.9 ±1.2 | Dağıldı | | | | | |

Çizelge 4-5. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerinin laktik çözeltisi'ndeki şişme deneyi sonuçları (E: Erozyon)(hacim mL, ağırlık g) (n=5).

| Form. | 0. saat | | 4. saat | | 5. saat | | 6. saat | |
|-------|---------------|---------------|-------------------|----------------|------------------|------------------|-----------------|-----------------|
| | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık |
| F1 | 339.1 ±2.1 | 370.5 ±2.2 | 717.6 ±13.4 | 581.8 ±12.1 | 645.7 ±12.7 | 557.9 ±11.8 | 627.8 ±12.5 | 513.9 ±11.3 |
| F2 | 361.7 ±1.4 | 448.9 ±1.9 | 957.3 ±15.5 | 917.5 ±15.1 | 1074.3 ±16.4 | 918.1 ±15.2 | 1122.4 ±16.7 | 931.8 ±15.3 |
| F3 | 282.6 ±2.4 | 371.8 ±2.4 | 914.6 ±18.8 | 906.0 ±16.8 | 902.3 ±15.7 E | 906.4 ±15.5 E | 963.1 ±15.5 | 902.7 ±15.4 |
| F4 | 305.2 ±1.0 | 371.7 ±1.0 | Dağıldı | | | | | |
| F5 | 271.3 ±4.2 | 374.8 ±3.7 | 769.3 ±13.7 | 706.0 ±13.3 | 781.3 ±13.9 | 707.5 ±13.3 | 822.6 ±14.3 | 731.4 ±13.5 |
| F6 | 293.9 ±1.5 | 372.3 ±2.6 | 944.2 ±15.4 | 652.0 ±12.7 | 550.9 ±11.7 | 592.8 ±12.2 | 532.7 ±11.5 | 571.6 ±11.9 |
| F7 | 361.7 ±1.5 | 500.4 ±1.2 | 1091.6 ±16.5 | 964.5 ±15.5 | 1155.5 ±16.9 | 1013.7 ±15.9 | 1208.7 ±17.4 | 1093.3 ±16.5 |
| F8 | 271.3 ±8.2 | 297.8 ±8.6 | Dağıldı | | | | | |
| F9 | 339.1 ±2.2 | 370.3 ±2.6 | Dağıldı | | | | | |
| F10 | 226.1 ±4.5 | 300.2 ±2.6 | Dağıldı | | | | | |
| F11 | 305.2 ±3.7 | 387.6 ±4.8 | 687.7 ±13.1 | 712.0 ±13.3 | 732.5 ±13.5 | 785.3 ±14.0 | 812.9 ±14.3 | 822.8 ±14.3 |
| F12 | 305.2 ±1.7 | 379.9 ±2.7 | Dağıldı | | | | | |
| F13 | 271.3 ±4.2 | 379.4 ±3.7 | Dağıldı | | | | | |
| F14 | 293.9 ±3.5 | 368.7 ±4.6 | Dağıldı | | | | | |
| F15 | 373.0 ±2.6 | 497.1 ±2.1 | 1027.4 ±16.0 E | 997.6 ±15.8 | 982.8 ±15.7 | 973.4 ±15.6 | 925.3 ±15.2 | 954.2 ±15.4 |
| F16 | 271.3 ±1.4 | 270.9 ±1.2 | Dağıldı | | | | | |

Çizelge 4-6. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerinin distile su'daki şişme deneyi sonuçları (E: Erozyon)(hacim mL, ağırlık g) (n=5).

| Form. | 0. saat | | 1. saat | | 2. saat | | 3. saat | |
|-------|---------------|---------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|
| | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık |
| F1 | 339.1 ±2.2 | 371.5 ±3.6 | 882.9 ±14.8 | 726.9 ±13.5 | 784.0 ±14.0 E | 658.0 ±12.8 E | 810.3 ±14.2 | 635.0 ±12.6 |
| F2 | 361.7 ±2.5 | 452.8 ±2.6 | 958.5 ±15.5 | 843.9 ±14.5 | 1076.3 ±16.4 | 853.7 ±14.6 | 1090.6 ±16.5 | 887.7 ±14.9 |
| F3 | 282.6 ±3.4 | 369.2 ±2.6 | 754.4 ±13.7 | 799.4 ±14.1 | 1119.1 ±16.7 | 941.5 ±15.3 | 870.6 ±14.7 E | 680.6 ±13.0 E |
| F4 | 305.2 ±2.7 | 372.5 ±2.6 | Dağıldı | | | | | |
| F5 | 271.3 ±4.2 | 374.8 ±4.7 | 725.9 ±13.5 | 684.7 ±13.1 | 773.5 ±13.9 | 744.7 ±13.6 | 918.5 ±15.1 | 866.7 ±14.7 |
| F6 | 293.9 ±3.5 | 371.3 ±3.6 | 658.4 ±12.8 | 574.8 ±11.9 | 779.6 ±13.9 | 630.4 ±12.5 | 676.6 ±13.0 E | 601.0 ±12.3 E |
| F7 | 361.7 ±1.5 | 499.6 ±1.2 | 947.1 ±15.4 | 821.8 ±14.3 | 1023.3 ±15.9 | 927.6 ±15.2 | 1130.4 ±16.8 | 1020.5 ±15.9 |
| F8 | 271.3 ±1.2 | 299.5 ±2.6 | 446.6 ±10.6 | 496.2 ±11.1 | 527.3 ±11.5 | 536.2 ±11.6 | 634.7 ±12.6 | 602.8 ±12.3 |
| F9 | 339.1 ±2.2 | 369.4 ±1.6 | Dağıldı | | | | | |
| F10 | 226.1 ±2.5 | 301.7 ±2.7 | Dağıldı | | | | | |
| F11 | 305.2 ±3.7 | 392.9 ±3.9 | 682.5 ±13.0 | 655.6 ±12.8 | 721.9 ±13.4 | 696.9 ±13.2 | 775.6 ±13.9 | 739.3 ±13.6 |
| F12 | 305.2 ±4.7 | 378.4 ±3.7 | 479.1 ±10.9 E | 477.1 ±10.9 E | Dağıldı | | | |
| F13 | 271.3 ±3.2 | 380.9 ±3.7 | Dağıldı | | | | | |
| F14 | 293.9 ±2.5 | 368.5 ±1.6 | 702.6 ±13.2 | 669.0 ±12.9 | 1161.2 ±17.0 E | 940.6 ±15.3 E | Dağıldı | |
| F15 | 373.0 ±4.6 | 494.5 ±4.1 | 749.8 ±13.7 | 795.0 ±14.1 | 940.4 ±15.3 | 927.6 ±15.2 | 1054.2 ±16.2 | 1003.8 ±15.8 |
| F16 | 271.3 ±2.2 | 269.8 ±3.2 | Dağıldı | | | | | |

Çizelge 4-6. Asiklovir'in biyoadhesiv vajinal tabletlerinin distile su'daki şişme deneyi sonuçları (E: Erozyon)(hacim mL, ağırlık g) (n=5).

| Form. | 0. saat | | 4. saat | | 5. saat | | 6. saat | |
|-------|---------------|---------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık | Hacim | Ağırlık |
| F1 | 339.1 ±2.2 | 371.5 ±3.6 | 704.8 ±13.3 | 647.7 ±12.7 | 653.9 ±12.8 | 623.4 ±12.5 | 632.1 ±12.6 | 598.7 ±12.2 |
| F2 | 361.7 ±2.5 | 452.8 ±2.6 | 1041.8 ±16.1 E | 906.3 ±15.0 E | 1073.7 ±16.4 | 927.3 ±15.2 | 1095.4 ±16.5 | 951.8 ±15.4 |
| F3 | 282.6 ±3.4 | 369.2 ±2.6 | Dağıldı | | | | | |
| F4 | 305.2 ±2.7 | 372.5 ±2.6 | Dağıldı | | | | | |
| F5 | 271.3 ±4.2 | 374.8 ±4.7 | 941.1 ±15.3 E | 837.9 ±14.5 E | 941.1 ±15.3 | 880.3 ±14.8 | 968.2 ±15.5 | 915.2 ±15.1 |
| F6 | 293.9 ±3.5 | 371.3 ±3.6 | 683.9 ±13.1 | 638.7 ±12.6 | 777.4 ±13.9 | 641.6 ±12.6 | 793.5 ±14.1 | 652.1 ±12.7 |
| F7 | 361.7 ±1.5 | 499.6 ±1.2 | 1170.4 ±17.1 | 1082.7 ±16.4 | 1241.7 ±17.6 | 1133.1 ±16.8 | 1353.8 ±18.4 | 1245.7 ±17.6 |
| F8 | 271.3 ±1.2 | 299.5 ±2.6 | Dağıldı | | | | | |
| F9 | 339.1 ±2.2 | 369.4 ±1.6 | Dağıldı | | | | | |
| F10 | 226.1 ±2.5 | 301.7 ±2.7 | Dağıldı | | | | | |
| F11 | 305.2 ±3.7 | 392.9 ±3.9 | 842.5 ±14.5 | 743.8 ±13.6 | 846.4 ±14.5 | 759.7 ±13.8 | 897.3 ±14.9 | 803.9 ±14.2 |
| F12 | 305.2 ±4.7 | 378.4 ±3.7 | Dağıldı | | | | | |
| F13 | 271.3 ±3.2 | 380.9 ±3.7 | Dağıldı | | | | | |
| F14 | 293.9 ±2.5 | 368.5 ±1.6 | Dağıldı | | | | | |
| F15 | 373.0 ±4.6 | 494.5 ±4.1 | 1178.9 ±17.2 | 1074.4 ±16.4 | 1178.9 ±17.2 | 1114.6 ±16.7 | 1263.5 ±17.8 | 1178.2 ±17.2 |
| F16 | 271.3 ±2.2 | 269.8 ±3.2 | Dağıldı | | | | | |

Çizelge 4-7. İn situ vajen içindeki şişme değerleri (n=3)

| Form. | 0. saat | | 1. saat | |
|-------|---------------|----------------|---------------|----------------|
| | Hacim (mL) | Ağırlık (g) | Hacim (mL) | Ağırlık (g) |
| F1 | 339.1±2.1 | 371.1±2.5 | 514.5±6.3 | 514.8±7.4 |
| F2 | 361.7±1.4 | 448.7±3.2 | 601.8±76.2 | 691.5±6.8 |
| F3 | 282.6±2.4 | 371.3±1.8 | 424.5±5.7 | 528.0±6.3 |
| F4 | 305.2±1.0 | 371.0±1.3 | 519.7±6.3 | 541.8±9.1 |
| F5 | 271.3±4.2 | 374.3±4.1 | 378.8±7.2 | 541.8±7.7 |
| F6 | 239.9±1.5 | 371.1±3.2 | 537.2±8.1 | 573.1±8.5 |
| F7 | 361.7±1.5 | 498.1±2.7 | 668.8±5.4 | 674.8±7.8 |
| F8 | 271.3±1.2 | 298.3±2.5 | 411.3±5.2 | 408.9±8.8 |
| F9 | 339.1±2.2 | 367.8±4.7 | 410.4±6.7 | 501.3±9.8 |
| F10 | 226.1±4.5 | 300.2±1.2 | 404.9±8.2 | 461.8±9.5 |
| F11 | 305.2±3.7 | 391.0±3.8 | 423.7±6.8 | 509.9±8.3 |
| F12 | 305.2±3.7 | 382.2±2.1 | 398.8±4.3 | 489.5±7.6 |
| F13 | 271.3±4.2 | 379.2±2.7 | 398.3±6.1 | 482.7±8.6 |
| F14 | 293.9±3.5 | 367.6±3.6. | 506.1±7.2 | 524.9±10.1 |
| F15 | 373.0±2.6 | 495.4±4.3 | 505.7±6.3 | 624.1±8.7 |
| F16 | 271.3±1.4 | 269.6±3.1 | 295.4±2.4 | 300.4±5.3 |

Çizelge 4-8. Biyoadhesiv tabletlerin ağırlık ve hacim olarak normalize şişme değerleri
(n=5)

| Formüller | Distile Su | | Laktik Çözeltilisi | | İnek Vajeni | |
|-----------|------------|------|--------------------|------|-------------|------|
| | q | ρ | q | ρ | q | ρ |
| F1 | 2.60 | 1.95 | 2.04 | 2.61 | 1.52 | 1.38 |
| F2 | 2.64 | 1.86 | 3.40 | 3.03 | 1.66 | 1.54 |
| F3 | 2.66 | 2.16 | 2.20 | 2.06 | 1.50 | 1.42 |
| F4 | Dağıldı | | Dağıldı | | 1.70 | 1.46 |
| F5 | 2.67 | 1.82 | 1.86 | 1.67 | 1.39 | 1.37 |
| F6 | 2.24 | 1.54 | 3.57 | 2.58 | 2.24 | 1.54 |
| F7 | 2.61 | 1.64 | 2.64 | 2.23 | 1.85 | 1.35 |
| F8 | 1.64 | 1.65 | Dağıldı | | 1.52 | 1.37 |
| F9 | Dağıldı | | Dağıldı | | 1.21 | 1.36 |
| F10 | Dağıldı | | Dağıldı | | 1.79 | 1.54 |
| F11 | 2.23 | 1.66 | 2.18 | 1.60 | 1.39 | 1.30 |
| F12 | 1.56 | 1.26 | 1.85 | 1.44 | 1.31 | 1.28 |
| F13 | Dağıldı | | Dağıldı | | 1.47 | 1.27 |
| F14 | 2.39 | 1.89 | 2.71 | 2.42 | 1.72 | 1.43 |
| F15 | 2.01 | 1.60 | 2.03 | 1.64 | 1.35 | 1.26 |
| F16 | Dağıldı | | Dağıldı | | 1.09 | 1.11 |

q = Hacim olarak normalize şişme değeri

ρ = Ağırlık olarak normalize şişme değeri

Çizelge 4-9. Vajen mukozasına yapışan Asiklovir biyoadhesiv tabletlerinin İn situ kopma kuvveti değerleri (n=3).

| Formülasyonlar | Mukozadan kopma kuvveti | |
|----------------|-------------------------|----------|
| | kg | kPa |
| F1 | 0.05±0.2 | 4.42±0.8 |
| F2 | 0.06±0.7 | 5.31±0.5 |
| F3 | 0.05±0.2 | 4.42±0.2 |
| F4 | 0.03±0.3 | 2.65±0.7 |
| F5 | 0.05±0.8 | 4.42±0.9 |
| F6 | 0.02±0.3 | 1.77±0.3 |
| F7 | 0.03±0.2 | 2.65±0.7 |
| F8 | 0.02±1.2 | 1.77±0.2 |
| F9 | 0.02±0.7 | 1.77±0.3 |
| F10 | 0.03±0.6 | 2.65±0.7 |
| F11 | 0.04±0.9 | 3.54±0.5 |
| F12 | 0.05±0.3 | 4.42±0.8 |
| F13 | 0.05±1.1 | 4.42±0.9 |
| F14 | 0.03±0.2 | 2.65±1.0 |
| F15 | 0.02±0.3 | 1.77±1.2 |
| F16 | Alet okuyamadı | - |

SONUÇ VE TARTIŞMA

Önce asiklovir'in tanınma deneyleri yapılmış ve standartlara uygun olduğu ve çalışma ortamında (laktik çözeltisinde ve $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'de) maddenin stabil olduğunda gözlenmiştir (3, 4, 7, 151).

Asiklovir'in oral biyoyararlılığının düşük olması (%10-20), infüzyon yerinde tromboflebit yapması ve renal tubuluslarda kristalize olarak çökmesi nedeni ile böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda kullanılmaması, bu maddeyi vajinal viral enfeksiyonların tedavisinde en iyi uygulayabileceğimiz farmasötik şeklin vajinal biyoadhesiv tabletleri olabileceğini kararlaştırdık (64-68).

Çeşitli literatür araştırmaları sonucunda bu amaç için kullanılabilir polimerler seçilmiştir. Polimerlerin laktik çözeltisi içinde şişme özellikleri kontrol edilmiş ve formüller hazırlanmıştır. Deneyi laktik çözeltisi içinde (pH=4) yapmamıza rağmen formüllerin hastalara uygulanabileceğini düşünerek; pH'yı aside kaydırmak için adipik asit kullanılmıştır (145).

Bu çalışmada vajen mukozasına yapışabilen on beş, bir de polimersiz olmak üzere on altı biyoadhesiv tablet formülasyonu hazırlanmıştır. Tabletler dış görünüş olarak muntazam, parlak ve el mukavemetine dayanabilmektedir. Hazırlanan tüm formülasyonların ağırlık sapmaları farmakope limitleri içindedir (4). Tablet ağırlıklarına bağlı olarak yükseklik/çap oranlarında farklılıklar gözlenmiştir. Tablet çapı aynı olduğu için ağırlığın artması veya azalması ile bu oran değişmektedir. Tabletlerin sertlikleri de içerdikleri polimer oranına göre farklılık göstermektedir. Formüllerdeki biyoadhesiv polimer oranı arttıkça tablerin sertliğide artmıştır. HPMC ve Karbopol içeren formüllerde ufalanma aşınma yüzdesi oldukça düşüktür (yaklaşık % 0.2-0.5). Bu polimerlerin formüldeki miktarı arttıkça friabilite buna paralel olarak azalmaktadır. HPC GF ve CMC 7LF içeren formüllerde friabilite %1 civarındadır. Hazırlanan formüller içerisinde en yüksek friabilite bu polimerleri (HPC GF ve CMC 7LF) içeren tabletlerde görülmüştür. Direk basım tekniği ile hazırlanan tabletlerin friabilitesi, yaş granülasyonla hazırlanan formüllere nazaran daha yüksek bulunmuştur. CMC 7LF ve HPMC E15 içeren ve yaş granülasyon tekniği ile hazırlanan tabletlerin sertlikleri, aynı polimerleri içeren ve direk basım tekniği ile hazırlanan tabletlere nazaran daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir.

Dissolüsyon sonuçlarına baktığımızda HPMC E15 içeren formüllerin amacımıza daha uygun olduğunu gördük. F1'de (% 50 HPMC E15) yaklaşık 6 saatte ilacın % 99'u çözünmüştür. % 75 HPMC E15 olan F2 formülünde ise 8 saatin sonunda ilacın % 80'i çözünmüştür. Polimer yüzdesinin ilacın salıverilmesinde etkili olduğu görülmektedir. HPMC'yi (E15) asiklovir ile birebir oranda kattığımız zaman ve yaş granülasyon ile tablet hazırladığımızda ilacın salıverilmesi daha da yavaşlamıştır. MC A4M, HPC GF ve

CMC 7LF içeren formüller dissolüsyon ortamına konduktan sonra bir saat içinde tamamen dağılmıştır (F4, F8, F9, F10, F13 ve F16). HPC GF içeren F12 formülünde ise bir saat içinde etken maddenin tamamı salıverilmiştir. Bu formüllerde hazırlama tekniğinde etkili olmamıştır. Elde edilen bu sonuçlara göre bu üç polimeri içeren formülasyonların çalışmamızın amacına uygun olmadığı kararlaştırılmıştır. HPMC E15, carbapol 934 ve MC A4M karışım halinde kullanıldığı zaman (F5) ilaç salımı daha da yavaşlamıştır. Buda bize polimer karışımının ve oranlarının ilaç salımını etkilediğini göstermektedir. Kullandığımız polimerlerin laktik çözeltilisindeki şişme özelliklerine baktığımızda, HPMC'nin (E15) laktik çözeltisi içinde en iyi şişme özelliğine sahip olduğunu gördük. Karbopol 934 ise laktik çözeltisi içinde (pH=4) tam olarak şişmemektedir. Dissolüsyon sonuçlarına baktığımız zaman Karbapol 934 içeren formüllerden ilaç salımı diğer formüllere göre çok daha yavaş olmaktadır (Çizelge 4-3). Polimerin şişme özelliği, onun ilaç salım hız ve oranıyla doğru orantılı olarak değişmektedir. Gürsoy ve arkadaşları(145) yaptıkları çalışmada şişme ortamı olarak pH=5 fitalat tamponu kullanmışlar ve Karbopol ve CMC 7LF içeren tabletlerin altı saat boyunca şişmeye devam ettiğini görmüşler. Bizim sonuçlarımıza göre ise özellikle Karbopol içeren formüllerde şişmenin daha yavaş olduğu görülmüştür. Bu çalışma ortamının biyoadhesiv vajinal tablerin şişmesini önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir. Tabletlerin şişme özelliği onların mukozaya yapışma ve ilacı serbestleştirme özelliklerini belirlemesi açısından önemlidir. HPMC E15 içeren formüllerin laktik çözeltilisindeki ve distile sudaki şişme değerleri birbirine yakındır. Hemen hemen 5. saatte şişme sabitleşmiştir. Dissolüsyon deneylerinde olduğu gibi MC A4M, HPC GF ve CMC 7LF içeren formülasyonlar laktik çözeltilisine ve distile suya konduktan sonra 1 saat içinde dağılmışlardır. Carbopol 934 içeren F3 formülasyonunda laktik çözeltilisinde şişme HPMC E15 içeren formüllere göre daha yavaştır. F3 distile suda şişmeye bırakıldığında 2. saatte şişme maksimuma ulaşmış ve daha sonra erozyon başlamıştır. Carbopol ile HPC'nin (GF) bereber kullanıldığı formülasyonda (F14) 3. saatte laktik çözeltilisinde şişme maksimum olmuş, takip eden zamanlarda erozyon ve dağılma gözlenmiştir. Şişme sonuçları Çizelge 4-5 ve 4-6'da görülmektedir. F3 (Karbopol içeren) distile suda şişmeye bırakıldığında 2 saat sonunda şişme maksimuma ulaşmış ve erozyon başlamıştır. Carbopol 934 ile HPC'nin (GF) beraber kullanıldığı formülasyonda (F14) laktik çözeltilisinde şişme 3. saatte maksimuma ulaşmış daha sonra erozyon ve dağılma görülmüştür. Çizelge 4-5 ve 4-6'da verilen sonuçlara göre en iyi şişme özelliğini HPMC E15 içeren formüller göstermiştir. Formülde HPMC E15 miktarının artması hacim ve ağırlık olarak şişme değerlerinin fazlalaşmasına neden olmaktadır. Hiç polimer içermeyen formülasyonda (F16) hem laktik çözeltilisinde hemde distile suda bir saat içinde dağılma gözlenmiş ve doğal olarakta hiçbir şişme belirtisi görülmemiştir.

Tabletlerin distile sudaki ve laktik çözeltilisindeki şişme değerleri in situ vajen içindeki şişme değerlerinden daha yüksektir. İn situ vajen içindeki şişme değerleri Çizelge 4-7'de görülmektedir. Bunun nedeni vajen içerisindeki sıvının miktarının azlığı olabilir. Gürsoy ve arkadaşları (145) yaptıkları çalışmada aynı sonuca varmışlardır.

Literatürlerde biyoadhesiv tabletlerin mukozaya yapışma özelliklerini araştırmak için taze kesilmiş hayvan mukozaları kullanılarak in situ şişme özellikleri ve mukozaya yapışma güçleri saptanmış. Mukozaya yapışma gücü tayin edilirken INSTRON aleti kullanılmış (97, 105, 145). Gerek dissolüsyon çalışmalarında gerekse mukozadan ayrılma gücünü tayin etmede kullanılan alteler aşağı yukarı birbirlerine benzerdir. Çalışma prensipleri aynı, aletler üzerinde küçük bazı modifikasyonlar yapılarak kullanılmışlardır (126, 147)

Tabletlerin in situ mukozadan kopma değerleri incelendiği zaman; HPMC E15 içeren formüllerin mukozaya yapışma gücü yüksek bulunmuştur. HPMC E15 yüzdesi yapışma gücünde etkilemektedir. Fakat yaş granülasyon tekniği ile hazırlanan tabletlerin yapışma gücü ile direk basım tekniği ile hazırlanan tabletlerin yapışma gücü arasında fark görülmemiştir. Diğer bulgulardada olduğu gibi yaş granülasyon tekniği kullanılmasının sadece bu formülasyonlar için fazlaca bir yararı yoktur. Çizelge 4-8'de görüldüğü üzere şişme değerlerinde olduğu gibi MC A4M, HPC GF ve CMC 7LF içeren formüllerin in situ vajen mukozasından kopma değerleri düşük çıkmıştır. Bu sonuçlar göre, kullanılan polimerin cinsinin ve oranının biyoadhesiv formüllerin mukozaya yapışmasını önemli ölçüde etkilediğini göstermektedir.

Sonuç olarak % 50-100 HPMC E15 içeren formüller 6-8 saat süresince ilaç serbestleştirilme yeteneğine ve yüksek biyoadhesiv güce sahiptir. Bütün bu deney sonuçları göz önünde bulundurulduğunda asiklovir'in vajinal biyoadhesiv tabletlerini hazırlayabilmek için, HPMC'nin (E15) uygun bir polimer olabileceği görülmüştür. Ayrıca polimer ilaç oranı mukozaya yapışan polimerin şişme özelliği % ilaç serbestleşmesinde etkili olmaktadır. Bu gözlem literatür bilgilerine uygundur (145).

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. The Pharmaceutical Codex, Twelfth Edition London, The Pharmaceutical Press, 711-712, 1994
2. Index Nominum, International Drug Directory, Edited by Swiss Pharmaceutical Society, 16 th Edition, Medpharm Scientific Publishers Stuttgart, 14-15, 1995.
3. Martindale, The Extra Pharmacopoeia [Thirty-first (31.)Edition]. Royal Pharmaceutical Society, 642-645, 1996.
4. British Pharmacopoeia .Volume I, London: Printed in the United Kingdom for HMSO, 24-25, 1993.
5. The Merck Index, Eleventh Edition Merck & CO., INC. Rahway. M.J. USA. 24, 1989.
6. N.Ergenç, A.Gürsoy, Ö.Ateş, *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*, İstanbul Üniversitesi Yayınları, 228-241, 1989.
7. R.A.Egli, S.Keller, Comparison of Silica-Gel and Reversed-Phase Thin Layer Chromatography and Liquid Chromatography in the Testing of Drugs. *Journal of Chromatography* 291, 249-256, 1984.
8. R.L.Smith, D.D.Walker, High-Performance Liquid Chromatographic of Acyclovir in Serum. *Journal of Chromatography* 343, 203-207, 1985.
9. A.M.Molokhia, E.M.Niazy, S.A.El-Hoofy, M.E.El-Dardari, Improved Liquid Chromatographic Method for Acyclovir Determination in Plasma. *J.Liq. Chromatogr.* 13(5), 981-989, 1990. C.A. 1990, Vol. 113, 70619j.
10. I.Genta, B.Conti, P.Perugini, P.Pavanetto, A.Spadaro, G.Puglisi, Bioadhesive Microspheres for Ophthalmic Administration of Acyclovir. *J.Pharm. Pharmacol.* 49, 737-742, 1997.
11. Y.Pramar, V.Das Gupta, T.Zerai, Quantitation of Acyclovir in Pharmaceutical Dosage Forms Using High - Performance Liquid Chromatography. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16(10), 1687-1695, 1990. C.A. 1990, Vol. 113,84971c.
12. S.O.Kayaalp, *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji I* (Yedinci Baskı), 965-972, 1994.

13. S.M.Cox, L.E. Phillips, H.D. DePaolo, S.Faro, Treatment of Disseminated Herpes Simplex Virus in Pregnancy with Parenteral Acyclovir. *The Journal of Reproductive Medicine* 31, 1005-1007, 1986.
14. D.Brigden, P.Whiteman, The Clinical Pharmacology of Acyclovir and its Prodrugs. *Scand J. Infect Dis. Suppl.* 47, 33-39, 1985.
15. A.C.Parker, J.I.O.Craig, P.Collins, N.Oliver, I.Smith, Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Infection Due to Altered DNA Polymerase. *The Lancet* 1461-1462, 1987.
16. B. P. Collins, B. A. Larder, N. M. Oliver, S. Kemp, I. W. Smith, G. Darby, Characterization of a DNA Polymerase Mutant of Herpes Simplex Virus from a Severely Immunocompromised Patient Receiving Acyclovir. *J. Gen. Virol.* 70, 375-382, 1989.
17. B.A.Larder, G.Darby, Selection and Characterisation of Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus Type 1 Mutants Inducing Altered DNA Polymerase Activities. *Virology* 146, 262-271, 1985.
18. M.P.Wentland, R.B.Perni, P.H.Dorff, R.P.Brungade, M.J. Castaldi, J.A.Carlson, T.R.Bailey, S.C.Aldous, P.M.Carabateas, E.R.Bacon, R.K.Kullnig, D.C.Young, M.G.Woods, S.D.Kingsley, K.A.Ryan, D.Rosi, M.L.Drozd, F.J.Dutko, Antiviral properties of 3-Quinolinecarboxamides: A series of novel non-nucleoside antiherpetic. *Drug Design and Discovery* 15, 25-38, 1997
19. C.McLaren, M.S.Chen, I.Ghazzouli, R.Saral, W.H.Burns, Drug Resistance Patterns of Herpes Simplex Virus Isolates from Patients Treated with Acyclovir. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 28(6), 740-744, 1985.
20. D. Gold, L. Corey, Acyclovir Prophylaxis for Herpes Simplex Virus Infection. *Antimicrobial Agent and Chemotherapy* 31(3), 361-367, 1987.
21. D.I. Bernstein, L.R.Stanberry, C.J. Harrison, J.C. Kappes, M.G.Myers, Antibod Response, Recurrence Patterns and Subsequent Herpes Simplex Virus Type 2 (HSV-2) Re-infection Following Initial HSV-2 Infection of Guinea-pigs: Effects of Acyclovir. *J. Gen.Virol.* 67, 1601-1612, 1986.

22. C. McLaren, L. Corey, C. Dekket, D.W. Barry, In Vitro Sensitivity to Acyclovir in Genital Herpes Simplex Viruses from Acyclovir-Treated Patients. *The Journal of Infectious Diseases* 148(5), 868-875, 1983.
23. J.P.Luby, J.W.Gnann, Jr., W.J.Alexander, V.A. Hatcher, A.E.F. Kien, R.J. Klein, H.Keyserling, A.Nahmias, J.Mills, J.Schachter, J.M.Douglas, L.Corey, S.L.Sacks, A Collaborative Study of Patient-Initiated Treatment of Recurrent Genital Herpes with Topical Acyclovir or Placebo. *The Journal of Infectious Diseases* 150(1), 1-6, 1984.
24. I. Blom, O. Bäck, T. Egelrud, T. Frödin, L. Hellbe, G. Johannisson, I. Malmros-Enander, L.Molin, Long-Term Oral Acyclovir Treatment Prevents Recurrent Genital Herpes. *Dermatologica* 173, 220-223, 1986.
25. G.R.Kinghorn, Topical Acyclovir in the Treatment of Recurrent Herpes Simplex Virus Infections. *Scand. J. Infect. Dis.*, Suppl.47, 58-62, 1985.
26. A.Mindel, O.Carney, M.Freris, A.Faherty, G.Patou, P.Williams, Dosage and Safety of Long-Term Suppressive Acyclovir Therapy for Recurrent Genital Herpes. *The Lancet*, 926-928, 1988.
27. L.H.Goldberg, R.Kaufman, M.A.Conant, J.Sperber, M.L.Allen, M.Illeman, P.S. Donohew, S. Chapman, Episodic Twice - Daily Treatment for Recurrent Genital Herpes. *The American Journal of Medicine* 85 (Suppl.2A), 10-13, 1988.
28. L.Corey, A.J.Nahmias, M.E.Guinan, J.K.Benedetti, C.W.Critchlow, K.K.Holmes, A Trial of Topical Acyclovir in Genital Herpes Simplex Virus Infections. *The New England Journal of Medicine* 306(22), 1313-1319, 1982.
29. Y.J.Bryson, M.Dillon, M. Lovett, G. Acuna, S. Taylor, J.D. Cherry, B.L. Johnson, E.Wiesmeier, W.Growdon, T.C.Kirk, R.Keeney, Treatment of First Episodes of Genital Herpes Simplex Virus Infection with Oral Acyclovir. *The New England Journal of Medicine* 308(16), 916-921, 1983.
30. G.R.Kinghorn, I.Abeywickreme, M.Jeavons, I.Barton, C.W.Potter, D.Jones E.Hickmott, Efficacy of Combined Treatment with Oral and Topical Acyclovir in First Episode Genital Herpes. *Genitourin Med* . 62, 186-188, 1986.
31. S.E.Straus, M.Seidlin, H.E.Takiff,J.F.Rooney, S.N.Lehrman, S. Bachrach, J.M.Felser, J.J.Di Giovanna, G. J.Grimes, H.Krakauer, C.Hallahan, D.Alling, Double-Blind Comparison of Weekend and Daily Regimens of Oral Acyclovir for Suppression of Recurrent Genital Herpes. *Antiviral Research* 6, 151-159, 1986.

32. S.N. Lehrman, J.M.Douglas, L.Corey, D.W.Barry, Recurrent Genital Herpes and Suppressive Oral Acyclovir Therapy. *Annals of Internal Medicine* 104, 786-790, 1986.
33. S.L.Sacks, The Role of Oral Acyclovir in the Management of Genital Herpes Simplex. *CMAJ* 136, 701-707, 1987.
34. G.R.Kinghorn, M.Jeavons, M.Rowland, I.Abeywickreme, I.G. Barton, C.W. Potter, E.A. Hickmott, Acyclovir Prophylaxis of Recurrent Genital Herpes: Randomised Placebo Controlled Crossover Study. *Genitourin Med.* 61, 387-390, 1985.
35. R.N.Thin, J.M.Nabarro, J.D.Parker, A.P.Fiddian, Topical Acyclovir in the Treatment of Initial Genital Herpes. *Br. J. Vener Dis.* 59, 116-119, 1983
36. G.E.Robinson, G.S.Underhill, G.E.Forster, C.Kennedy, K.McLean, Treatment with Acyclovir of Genital Herpes Simplex Virus Infection Complicated by Eczema Herpeticum. *Br. J. Vener Dis.* 60, 241-242, 1984.
37. A.P.Fiddian, L.Ivanyi, Topical Acyclovir in the Management of Recurrent Herpes Labialis. *British Journal of Dermatology* 109, 321-326, 1983.
38. P.C.Maudgal, J.C.Vrijghem, M.Molemans, L.Missotten, Effect of Topical Acyclovir Therapy on Experimental Herpes Simplex Keratouveitis. *Arch. Ophthalmol.* 103, 1389-1392, 1985.
39. G.Hovding, A Comparison Between Acyclovir and Trifluorothymidine Ophthalmic Ointment in the Treatment of Epithelial Dendritic Keratitis a Double Blind,Randomized Parallel Group Trial. *Acta Ophthalmologica* 67, 51-54, 1989.
40. M.J.Wood, P.H.Ogan, M.W.McKendrick, C.D.Care, J.I.McGill, E.M.Webb, Efficacy of Oral Acyclovir Treatment of Acute Herpes Zoster. *The American Journal of Medicine* 85 (suppl 2A), 79-83, 1988.
41. J.Clar Huff, B.Bean, H.H.Balfour, O.L.Laskin, J.D.Connor, L.Corey, Y.J. Bryson, P.McGuirt, Therapy of Herpes Zoster with Oral Acyclovir. *The American Journal of Medicine* 85 (suppl 2A), 84-89, 1988.
42. N.H.Park, D.P.Langston, S.L.Mclean, Acyclovir in Oral and Ganglionic Herpes Simplex Virus Infections. *The Journal of Infections Diseases* 140(5), 802-806, 1979

43. J.C.Wade, B.Newton, N.Flournoy, J.D.Meyers, Oral Acyclovir for Prevention of Herpes Simplex Virus Reactivation After Marrow Transplantation. *Annals. of Internal. Medicine* 100, 823-828, 1984.
44. D.H.Shepp, B.A.Newton, P.S.Dandliker, N.Flournoy, J.D.Meyers, Oral Acyclovir Therapy for Mucocutaneous Herpes Simplex Virus Infections in Immunocompromised Marrow Transplant Recipients. *Annals .of Internal Medicine* 102, 783-785, 1985.
45. D.H.Shepp, P.S. Dandliker, N. Flournoy, J.D.Meyers, Sequential Intravenous and Twice-Daily Oral Acyclovir for Extended Prophylaxis of Herpes Simplex Virus Infection in Marrow Transplant Patients. *Transplantation* 43(5), 654-657, 1987.
46. L.H.Goldberg, J.Sperber, Erythema Multiforme Due to Herpes Simplex: Treatment With Oral Acyclovir. *Southerne Medical Journal* 79(6), 757-759, 1986.
47. R.J.Whitley, M.Levin, N.Barton, B.J.Hershey, G.Davis, R.E.Keeney, J.Whelchel, A.G.Diethelm, P.Kartus, S.J.Soong, Infections Caused by Herpes Simplex Virus in the Immunocompromised Host: Natural History And Topical Acyclovir Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 150(3), 323-329, 1984.
48. R.P.Baxter, L.E. Phillips, S. Faro, L. Hoffman, Hepatitis Due to Herpes Simplex Virus in a Nonpregnant Patient: Treatment with Acyclovir. *Sexually Transmitted Diseases* 13(3), 174-176, 1986.
49. N.W.Schwandt , D.P.Mjos, R.M.Lubow, Acyclovir and the Treatment of Herpetic Whitlow. *Organization of Teachers of Oral Diagnosis* 64(2), 255-258, 1987
50. G.J.M. Alexander, E. A. Fagan, J. E. Hegarty, J. Yeo, A. L. W. F. Eddleston, R.Williams, Controlled Clinical Trial of Acyclovir in Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Medical Virology* 21, 81-87, 1987.
51. S.W.Schalm, H.R.Van Buuren, R.A.Heytink, R.A.De Man, Acyclovir Enhances the Antiviral Effect of Interferon in Chronic Hepetitis B. *TheLancet*, 358-360, 1985.
52. M. Yamamoto, Y. Hayashi, L. L. Tang, R. Mori, Effects of Combined Use of Acyclovir and Antibody in Athymic Nude Mice Inoculated Intracutaneously with Herpes Simplex Virus. *Antiviral Research* 5, 83-91, 1985.

53. R.H.M. Thomas, H. J. Dodd, J. M. Yeo, J. D. T. Kirby, Oral Acyclovir in the Suppression of Recurrent Non-Genital Herpes Simplex Virus Infection. *British Journal of Dermatology* 113, 731-735, 1985.
54. R.F.Schinazi, Drug Combinations for Treatment of Mice Infected with Acyclovir-Resistant Herpes Simplex Virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31(3), 477-479, 1987.
55. P. S. Barnett, A. M. Meyers, B. D. Schoub, S. Johnson, J. R. Botha, Acyclovir in Cytomegalovirus Infection 3^{1/2} Years after Renal Transplantation. *SA Medical Journal* 66, 635-637, 1984.
56. D.H.Shepp, B.A.Newton, J.D.Meyers, Intravenous Lymphoblastoid Interferon and Acyclovir for Treatment of Cytomegaloviral Pneumonia. *The Journal of Infectious Diseases* 150(5), 76-77, 1984.
57. G.E. Robinson, J. Weber, C. Griffiths, G.S. Underhill, D.J.Jeffries, D.Goldmeir, Cutaneous Adverse Reactions to Acyclovir: Case Reports. *Genitourin Med.* 61, 62-63, 1985.
58. M.Ruhnek-Forsbeck, E.Sandström, B.Andersson, G.Eriksson, K.Hersle, G.B.Lövhaben, H. Mobacken, L. Hillström, L. Svensson, Treatment of Recurrent Genital Herpes Simplex Infections with Oral Acyclovir. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 16, 621-628, 1985.
59. B. Bean, D. Aeppli, Adverse Effect of High - Dose Intravenous Acyclovir in Ambulatory Patients with Acute Herpes Zoster. *The Journal of Infectious Diseases* 151(2), 362-365, 1985.
60. P.Sirota, M.Stoler, B.Meshulam, Major Depression with Psychotic Features Associated With Acyclovir Therapy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 22, 306-308, 1988.
61. R.L.Krigel, Reversible Neurotoxicity Due to Oral Acyclovir in a Patient with Chronic Lymphocytic Leukemia. *The Journal of Infectious Diseases* 154, 189, 1986.
62. S.M. Lisby, M.C. Nahata, D.A. Powell, Nausea and Vomiting Possibly Associated with Intravenous Acyclovir. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 20, 371-373, 1986.

63. R. Stahlmann, S. Klug, C. Lewandowski, G. Bochert, I. Chahoud, U. Rahm, H.J. Merker, D. Neubert, Prenatal Toxicity of Acyclovir in Rats. *Arch Toxicol* 61, 468-479, 1988.
64. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, Ninth Edition, 1193-1198,
65. O.L.Laskin, J.A.Longstreth, A.Whelton, L.Rocco, P.S.Lietman H.C.Krasny, R.E.Keeney, Acyclovir Kinetics in End-Stage Renal Disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 31(5), 594-601, 1982
66. S.O.Hung, A.Patterson, P.J.Rees, Pharmacokinetics of Oral Acyclovir (Zovirax) in the Eye. *British Journal of Ophthalmology* 68, 192-195, 1984.
67. J.J.O'Brien, M.D.Campoli-Richards, Acyclovir an Updated Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs* 37, 233-309, 1989.
68. W.M.Sullender, A.M.Arvin, P.S.Diaz, J.D.Connor, R.Straube, W.Dankner, M.J.Levin, S.Weller, M.R.Blum, S.Chapman, Pharmacokinetics of Acyclovir Suspension Infants and Children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 31(11), 1722-1726, 1987.
69. Drug Information for the Health Care Professional 15.Edition Vol.1 23-24, 1995.
70. Drug Information for the Health Care Professional 10.Edition Vol.1(A), 32-33, 1990.
71. A. Gürsoy, E. Pişkin, B. Dortunç, N.A. Peppas, Kontrollü İlaç Serbestleştirilen Sistemler. Marmara Üniversitesi Yayınları, s. 214-223, 1989.
72. Ş.Anlar, Y.Çapan, A.A.Hihcal, Biyoadheziv Salım Sistemleri I.Biyoadhezyonun Temelleri. *FABAD, Farm.Bil.Der.* 17, 203-218, 1992.
73. N.Çelebi, Biyoadheziv Kontrollü Salım Sistemleri. *FABAD Farm.Bil.Der.*, 13, 450-461, 1988.
74. M.Ishida, N.Nambu, T.Nagai, Ointment-type Oral Mucosal Dosage Form of Carbopol Containing Prednisolone for Treatment of Aphtha. *Chem. Pharm. Bull.*, 31(3), 1010-1014, 1983.

75. T.Nagai, Adhesive Topical Drug Delivery System. *Journal of Controlled Release*, 2, 121-134, 1985.
76. H.Sen, A.B.Dennis, P.Timmins, I.Browning, In-Vitro Investigation of Potential Muco-Adhesive Materials Dispersed in a Mineral Oil/Polyethylene Gel Carrier. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*,15, 370-371,1988.
77. M.A.Longer, J.R.Robinson, Fundamental Aspects of Bioadhesion. *Pharmacy International* 114-117, May 1986.
78. D.Duchêne, F.Touchard, N.A.Peppas, Pharmaceutical and Medical Aspects of Bioadhesive Systems for Drug Administration. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 14(2&3), 283-318, 1988.
79. N.A.Peppas, Surface,Interfacial and Molecular Aspects of Polymer Bioadhesion on Soft Tissues. *Journal of Controlled Release* 2, 257-275, 1985.
80. H.Park, J.R.Robinson, Physico-Chemical Properties of Water Insoluble Polymers Important to Mucin / Epithelial Adhesion. *Journal of Controlled Release* 2, 47-57, 1985.
81. S.H.S.Leung, J.R.Robinson, The Contribution of Anionic Polymer Structural Features to Mucoadhesion. *Journal of Controlled Release* 5, 223-231, 1988.
82. D.Duchêne, G.Ponchel, Bioadhesion a New Pharmacotechnical Method for Improving Therapeutic Efficiency.*S.T.P.Pharma Sciences* 5(12), 830-838,1989.
83. H.W.Kammer, Adhesion Between Polymers.*Acta Polymerica* 34, 112-118, 1983.
84. A.G.Mikos, N.A.Peppas, Systems for Controlled Release of Drugs V.Bioadhesive Systems.*S.T.P.Pharma Sciences* 2(19), 705-716, 1986.
85. B.V.Derjaguin, Yu.P.Toporov, V.M.Muller, I.N.Aleinikova, On the Relationship Between the Electrostatic and the Molecular Component of the Adhesion of Elastic Particles to a Solid Surface. *Journal of Colloid and Interface Science* 58(37), 528-533, 1977.
86. S.H.S.Leung, J.R.Robinson, Polymer Structure Features Contributing to Mucoadhesion.II. *Journal of Controlled Release* 12, 187-194, 1990.

87. J.M.Gu, J.R.Robinson, S.H.S.Leung, Binding of Acrylic Polymer to Mucin / Epithelial Surfaces: Structure-Property Relationships. *CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 5(1), 21-67, 1988.
88. R.B.Gandhi, J.R.Robinson, Bioadhesion in Drug Delivery. *Indian J Pharm.Sci.*, 50(3), 145-152, 1988.
89. V.S.Chitnis, V.S.Malshe, J.K.Lalla, Bioadhesive Polymers-Synthesis, Evaluation and Application in Controlled Release Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 17(6), 879-892, 1991.
90. G.Ponchel, F.Touchard, D.Duchêne, N.A.Peppas, Bioadhesive Analysis of Controlled-Release Systems, I.Fracture and Interpenetration Analysis in Poly(Acrylic Acid)-Containing Systems. *Journal of Controlled Release* 5, 129-141, 1987.
91. N.A.Peppas, G.Ponchel, D.Duchêne, Bioadhesive Analysis of Controlled-Release Systems.II.Time-Dependent Bioadhesive Stress in Poly(Acrylic Acid)-Containing Systems. *Journal of Controlled Release* 5, 143-149, 1987.
92. G.Ponchel, F.Touchard, D.Wouessidjewe, D.Duchêne, N.A.Peppas, Bioadhesive Analysis of Controlled-Release Systems.III.Bioadhesive and Release Behavior of Metronidazole-Containing Poly (Acrylic Acid)-Hydroxypropyl Methylcellulose Systems. *International Journal of Pharmaceutics* 38, 65-70, 1987.
93. E.E.Hassan, J.M.Gallo, A Simple Rheological Method for the In-Vitro Assessment of Mucin-Polymer Bioadhesive Bond Strength. *Pharmaceutical Research* 7(5), 491-495, 1990.
94. K.Satoh, K.Takayama, Y.Machida, Y.Suzuki, M.Nakagaki, T.Nagai, Factors Affecting the Bioadhesive Property of Tablets Consisting of Hydroxypropyl Cellulose and Carboxyvinyl Polymer. *Chem. Pharm. Bull.*, 37(5), 1366-1368, 1989.
95. C.M.Lehr, J.A.Bouwstra, W.Kok, A.B.J.Noach, A.G.de Boer, H.E.Jungirger, Bioadhesion by Means of Specific Binding. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Controlled Release Society, Inc.*, 18, 117-118, 1991.

96. G.Ponchel, F.Lejoyeux, D.Duchêne, Bioadhesion of Poly (Acrylic Acid) Containing-Systems.Thermodynamical and Rheological Aspects. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Conrolled Release Society, Inc.*, 18, 111-112, 1991.
97. F.Lejoyeux, G.Ponchel, D.Wouessidjewe, N.A.Peppas, D.Duchêne, Bioadhesive Tablets Influence of the Testing Medium Composition on Bioadhesion. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 15(12), 2037-2048, 1989.
98. Ş.Anlar, Y.Çapan, A.A.Hıncal, Physico-Chemical and Bioadhesive Properties of Polyacrylic Acid Polymers. *Pharmazie* 48, 285-287, 1993.
99. D.A.Swisher, S.L.Sendelbeck, J.W.Fara, Adherence of Various Oral Dosage Forms to the Esophagus. *International Journal of Pharmaceutics* 22, 219-228, 1984.
100. F.Lejoyeux, G.Ponchel, D.Duchêne, Influence of Some Technological Parameters on the Bioadhesive Characteristics of Polyacrilic Acid Matrices.*S.T.P.Pharma Sciences* 5(12), 893-896, 1989.
101. P.Bottenberg, J.Herman, D.Coomans, C.De Muynck, J.P.Remon, D.Slop, Y.Michotte, Bioadhesion of Fluoride-Containing Slow-Release Tablets on Porcine Oral Mucosa In-Vitro.*S.T.P.Pharma Sciences* 5(12), 863-866, 1989.
102. N.A.Peppas, A.G.Mikos, Experimental Methods for Determination of Bioadhesive Bond Strength of Polymers with Mucus.*S.T.P.Pharma Sciences* 5(3), 187-191, 1989.
103. Ş.Anlar, Y.Çapan, A.A.Hıncal, Bioadheziv Salım Sistemleri II. Mukus ile Polimer Arasındaki Biyoadheziv Kuvvetin Tayininde Kullanılan Deneysel Metodlar ve Biyoadheziv Dozaj Formları. *FABAD, Farm. Bil. Der.*, 17, 277-297, 1992.
104. H.S.Ch'ng, H.Park, P.Kelly, J.R.Robinson, Bioadhesive Polymers as Platforms for Oral Controlled Drug Delivery II: Synthesis and Evaluation of Some Swelling, Water-Insoluble Bioadhesive Polymers. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 74(4), 399-405, 1985.
105. D.Duchêne, G.Ponchel, D.Wouessidjewe, F.Lejoyeux, N.A.Peppas, Méthodes D'évaluation de la Bioadhésion et Facteurs Influentes. *S.T.P. Pharma Sciences* 4(8), 688-697, 1988.

106. M.Marvola, K.Vahervuo, A.Sothmann, E.Marttila, M.Rajaniemi, Development of a Method for Study of the Tendency of Drug Products to Adhere to the Esophagus. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 71(9), 975-977, 1982.
107. M.Marvola, M.Rajaniemi, E.Marttila, K.Vahervuo, A.Sothmann, Effect of Dosage Form and Formulation Factors on the Adherence of Drugs to the Esophagus. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 72(9), 1034-1036, 1983.
108. A.G.Mikos, N.A.Peppas, Bioadhesive Analysis of Controlled-Release Systems. IV. An Experimental Method for Testing the Adhesion of Microparticles with Mucus. *Journal of Controlled Release* 12, 31-37, 1990.
109. A.G.Mikos, N.A.Peppas, Comparison of Experimental Techniques for the Measurement of the Bioadhesive Forces of Polymeric Materials with Soft Tissues. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.*, 13, 97, 1986.
110. K.V.R.Rao, P.Buri, A Novel In Situ Method to Test Polymers and Coated Microparticles for Bioadhesion. *International Journal of Pharmaceutics* 52, 265-270, 1989.
111. M.A.Longer, H.S.Ch'ng, J.R.Robinson, Bioadhesive Polymers as Platforms for Oral Controlled Drug Delivery III: Oral Delivery of Chlorothiazide Using a Bioadhesive Polymer. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 74(4), 406-411, 1985.
112. C.M.Lehr, J.A.Bouwstra, J.J.Tukker, H.E.Junginger, Design and Testing of a Bioadhesive Drug Delivery System for Oral Application. *S.T.P.Pharma Sciences* 5(12), 857-862, 1989.
113. D.Harris, J.T.Fell, H.L.Sharma, D.C.Taylor, GI Transit of Potential Bioadhesive Formulations in Man: A Scintigraphic Study. *Journal of Controlled Release* 12, 45-53, 1990.
114. D.Harris, J.T.Fell, D.C.Taylor, J.Lynch, H.L.Sharma, GI Transit of Potential Bioadhesive Systems in the Rat. *Journal of Controlled Release* 12, 55-65, 1990.
115. D.Harris, J.T.Fell, H.Sharma, D.C.Taylor, J.Linch, Studies on Potential Bioadhesive Systems for Oral Drug Delivery. *S.T.P.Pharma Sciences* 5(12), 852-856, 1989.

116. D.Harris, J.T.Fell, D.C.Taylor, J.Lynch, H.L.Sharma, Oral Availability of a Poorly Absorbed Drug, Hydrochlorothiazide, From a Bioadhesive Formulation in the Rat. *International Journal of Pharmaceutics* 56, 97-102, 1989.
117. J.M.Irache, C.Durrer, D.Duchêne, G.Ponchel, Preparation and Characterization of Lectin-Latex Conjugates for Specific Bioadhesion. *Biomaterials* 15(11), 899-904, 1994.
118. S.S.Davis, P.B.Daly, J.W.Kennerley, M.Frier, J.G.Hardy, C.G.Wilson, Design and Evaluation of Sustained Release Formulations for Oral and Buccal Administration. *Adv. Pharmacother.* 1, 17-25, 1982.
119. M.E.de Vries, H.E.Boddé, J.C.Verhoef, H.E.Junginger, Developments in Buccal Drug Delivery. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 8(3), 271-303, 1991.
120. T.Nagai, Y.Machida, Mucosal Adhesive Dosage Forms. *Pharmacy International* 6(8), 196-200, 1985.
121. T.Nagai, Adhesive Topical Drug Delivery System. *Journal of Controlled Release* 2, 121-134, 1985.
122. T.Nagai, Topical Mucosal Adhesive Dosage Forms. *Medicinal Research Reviews* 6(2), 227-242, 1986.
123. M.Ishida, N.Nambu, T.Nagai, Ointment-type Oral Mucosal Dosage Form of Carbopol Containing Prednisolone for Treatment of Aphtha. *Chem. Pharm. Bull.* 31(3), 1010-1014, 1983.
124. I.G.Tucker, H.A.M.Szylkarski, K.Romaniuk, The Behaviour of Bioadhesive Betamethasone Tablets in the Mouth. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 14, 153-158, 1989.
125. T.Nagai, R.Konishi, Buccal / Gingival Drug Delivery Systems. *Journal of Controlled Release* 6, 353-360, 1987.
126. M.Ishida, N.Nambu, T.Nagai, Mucosal Dosage Form of Lidocaine for Toothache Using Hydroxypropyl Cellulose and Carbopol. *Chem. Pharm. Bull.* 30(3), 980-984, 1982.

127. K.V.R.Rao, A.Ben-Amor, P.Buri, Studies on Buccoadhesive Tablet Formulation of Codeine Phosphate. *S.T.P.Pharma Sciences* 5(12), 899-903, 1989.
128. P.Bottenberg, C.De Muynck, S.Bouckaert, D.Coomans, D.Slop, J.P.Remon, Development and Testing of Bioadhesive, Fluoride-Containing Slow Release Tablets for Oral Use, Part I: In Vitro and In Vivo Bioadhesion. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.* 18, 631-632, 1991.
129. P.Bottenberg, R.Cleymaet, C.De Muynck, J.P.Remon, D.Coomans, Y.Michotte, D.Slop, Development and Testing of Bioadhesive, Fluoride-Containing Slow-Release Tablets for Oral Use. *J. Pharm. Pharmacol.* 43, 457-464, 1991.
130. P.B.Deasy, C.T.O'Neill, Bioadhesive Dosage Form for Peroral Administration of Timolol Base. *Pharm. Acta Helv.* 64(8), 231-235, 1989.
131. B.Rodu, C.M.Russell, A.J.Desmarais, Clinical and Chemical Properties of a Novel Mucosal Bioadhesive Agent. *J. Oral Pathol.* 17, 564-567, 1988.
132. J.H.Rytting, J.J.Hefferren, H.Qi, T.Itoh, T.Nishihata, E.Boyce, Bioadhesive System for Intraoral Delivery of Chlorhexidine. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Controlled Release Society, Inc.* 18, 115-116, 1991.
133. N.A.Peppas, G.Ponchel, D.Duchêne, The Time-Dependent Behavior of the Adhesive Interactions Between Poly(Acrylic Acid) and Buccal Tissue. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater., Controlled Release Society. Inc.* 14, 10-11, 1987.
134. D.Harris, J.R.Robinson, Bioadhesive Polymers in Peptide, *Drug Delivery. Biomaterials* 11, 652-658, 1990.
135. Ş.Anlar, Y.Çapan, O.Güven, A.Göğüş, T.Dalkara, A.A.Hıncal, Formulation and In Vitro-In Vivo Evaluation of Buccoadhesive Morphine Sulfate Tablets. *Pharmaceutical Research* 11(2), 231-236, 1994.
136. S.Bouckaert, Jean-Paul Remon, In-Vitro Bioadhesion of a Buccal, Miconazole Slow-Release Tablet. *J. Pharm. Pharmacol.* 45, 504-507, 1993.
137. S.Bouckaert, R.A.Lefebvre, E.Colardyn, J.P.Remon, Influence of the Application Site on Bioadhesion and Slow-Release Characteristics of a Bioadhesive Buccal Slow-Release Tablet of Miconazole. *Eur J. Clin. Pharmacol.* 44, 331-335, 1993.

138. S.Bouckaert, R.A.Lefebvre, J.P.Remon, In Vitro/in Vivo Correlation of the Bioadhesive Properties of a Buccal Bioadhesive Miconazole Slow-Release Tablet. *Pharmaceutical Research* 10(6), 853-856, 1993.
139. M.E.de Vries, H.E.Boddé, H.J.Busscher, H.E.Junginger, Hydrojels for Buccal Drug Delivery: Properties Relevant for Muco-Adhesion. *Journal of Biomedical Materials Research* 22, 1023-1032, 1988.
140. T.Nagai, Y.Nishimoto, N.Nambu, Y.Suzuki, K.Sekine, Powder Dosage Form of Insulin for Nasal Administration. *Journal of Controlled Release* 1, 15-22, 1984.
141. N.F.Farraj, B.R.Johansen, S.S.Davis, L.Illum, Nasal Administration of Insulin Using Bioadhesive Microspheres as a Delivery System. *Journal of Controlled Release* 13, 253-261, 1990.
142. L.Illum, N.F.Farraj, S.S.Davis, B.R.Johansen, D.T.O'Hagan, Investigation of the Nasal Absorption of Biosynthetic Human Growth Hormone in Sheep-Use of a Bioadhesive Microsphere Delivery System. *International Journal of Pharmaceutics* 63, 207-211, 1990.
143. A.Gürsoy, I.Sohtorik, N.Uyanık, Bioadhesive Potential of Bioadhesive Tablets. *FABAD Farm. Bil. Der.* 17, 33-38, 1992.
144. M.D.Donovan, G.L.Flynn, G.L.Amidon, Absorption of Polyethylene Glycols 600 Through 2000: The Molecular Weight Dependence of Gastrointestinal and Nasal Absorption. *Pharmaceutical Research* 7(8), 863-868, 1990.
145. A.Gürsoy, I.Sohtorik, N.Uyanık, N.A.Peppas, Bioadhesive Controlled Release Systems for Vaginal Delivery. *S.T.P.Pharma Sciences* 5(12), 886-892, 1989.
146. P.Timmins, A.P.Green, F.Ridgway, M.D.Ward, I.M.Jackson, D.P.Bonner, R.R.Whitney, Use of Bioadhesives to Improve Delivery of Anti-Fungal Agents for Treatment of Vaginal Candidiasis. *Int. J. Pharm.* 63, 207-211, 1990.
147. A.Gürsoy, A.Bayhan, Testing of Drug Release From Bioadhesive Vaginal Tablets. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 18(2), 203-221, 1992.
148. H.W.Hui, J.R.Robinson, Ocular Delivery of Progesterone Using a Bioadhesive Polymer. *International Journal of Pharmaceutics* 26, 203-213, 1985.

149. F.Thermes, A. Rozier, B. Plazonnet, J.Grove, Evaluation of Bioadhesion by Tensile Strength Measurements. *Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. Controlled Release Society, Inc.* 18, 627-628, 1991.
150. M.F.Saettone, P.Chetoni, M.T.Torracca, S.Burgalassi, B.Giannaccini, Evaluation of Muco-Adhesive Properties and In Vivo Activity of Ophthalmic Vehicles Based on Hyaluronic Acid. *International Journal of Pharmaceutics* 51, 203-212, 1989.
151. V.Das Gupta, Y.Pramar, C.Bethea, Stability of Acyclovir Sodium in Dextrose and Sodium Chloride Injections. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 14, 451-456, 1989.