

**NAPROKSEN SODYUM'UN UZUN ETKİ GÖSTEREN TABLET
FORMÜLASYONU ÜZERİNE ÇALIŞMALAR**

Ecz. Banu ÖZEL

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

**Danışman:
Prof. Dr. Erden GÜLER**

**Anadolu Üniversitesi
Merkez Kütüphanesi**

ŞUBAT 1998

Tezimin bir kısmından yada tamamından fotokopi çekilmesine izin veriyorum.

BANU ÖZEL

(Banu Özel)

Banu ÖZEL'in YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırladığı "NAPROKSEN SODYUM'UN UZUN ETKİ GÖSTEREN TABLET FORMÜLASYONLARI ÜZERİNE ÇALIŞMALAR" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lisansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

06. 03. 1998

Üye: Prof. Dr. Tamer GÜNERİ

Üye: Doç. Dr. Yâsemin YAZAN

Üye: Yrd. Doç. Dr. A. Hadi BİLAÇ

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 26/02/1998 gün ve 11 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. 
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

ÖZET

Naproksen Sodyum (Nap-Na); analjezik, antienflamatuar ve antipiretik etkili, nonsteroidal yapıda, oral ve rektal olarak alındıktan sonra hızla absorbe edilen bir maddedir. Fenil propiyonik asit türevidir. Plazma yarı ömrü 13-14 saat olan Nap-Na'un günlük dozu 275-550 mg olmak üzere günde bir veya iki defadır.

Çalışmada hedeflenen amaç; Nap-Na'un değişik oranlarda değişik polimerler kullanarak matriks tabletlerinin hazırlanması ve değişik oranlarda kullanılan bu polimerlerin etken maddenin salımına etkisini araştırmaktır.

Yapılan çalışmada yaş granülasyon tekniği kullanılarak Nap-Na'un matriks tabletleri hazırlandı. 16 değişik formülasyonda hazırlanan tabletlere kalite kontrol için; ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik, çap-yükseklik kontrolleri, etken madde miktar tayini ve in-vitro çözünme hızı tayini testleri uygulandı.

Kullanılan polimerler HPMC, HPC, CMC-Na ve Eudragit S-100' dür. Nap-Na'un miktar tayininde spektrofotometrik yöntem, in vitro çözünme hızı testlerinde ise döner sepet yöntemi uygulandı. Uygun bulunan formülasyonların çözünme kinetikleri incelendi.

Sonuç olarak; Nap-Na'un %20, %30 oranında CMC-Na ve %20 oranında HPC taşıyan F6, F7 ve F10 formülasyonlarında etken madde salınımının ideal kontrollü salım şekline uyduğu görülmüştür. Ayrıca kullanılan polimerlerin içinde en uygun olanının HPC olduğu ve maddenin salınımına polimer yüzdesi ve cinsinin etkili olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler; Naproksen Sodyum, Matriks tablet

SUMMARY

Naproxen sodium is a nonsteroidal drug with potent analgesic, antiinflammatory and antipyretic activity and is absorbed rapidly following oral or rectal administration. It is a derivative of phenyl propionic acid. The plasma half life of Nap-Na is 13-14 hours and used once or twice a day at doses of 275-550 mg.

The purpose of this study was to prepare the matrix tablets of Nap-Na using different concentrations and examining the effect of different polymers on the dissolution rates of Nap-Na.

Matrix tablets of Nap-Na were prepared by direct compression and wet granulation techniques. For the quality control of tablets prepared according to 16 formulations, weight deviation, hardness, friability, diameter high ratio, content uniformity of the active substance and in vitro dissolution tests were performed.

HPMC, HPC, CMC-Na and Eudragit-100 were used as polymer. Spectro photometric method was used for Nap-Na assay and basket method was preferred for the in vitro dissolution rate studies. Dissolution profile of each tablet was plotted and evaluated kinetically.

As a result; dissolution rate of F6, F7 and F10 formulations of Nap-Na, which contain 20%, 30% CMC-Na and 30% HPC was found to be as the best sustained release system. Also, it is experimentally observed that, percentage and kind of polymer effects the dissolution rate, and HPC is the most appropriate polymer used in studies.

Key words; Naproxen sodium, Matrix tablets

TEŞEKKÜR

Çalıőmalarım sırasında her konuda yardımını esirgemeyen Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi Dekan'ı ve Tıbbi Bitkiler Araştırma Merkezi Müdürü Sayın Prof. Dr. Kemal Hüsnü Can BAŐER'e,

Değerli bilgi ve önerileri ile baştan bu yana büyük bir anlayıő içinde beni yönlendiren danışman hocalarım Prof. Dr. Erden GÜLER ve Yrd. Doç. Dr. Hadi BİLAÇ'a,

Bu çalışmanın yürütölmesi esnasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım diğer bölüm hocalarıma,

Maddi, manevi her konuda gösterdikleri büyük anlayıő ve destek için aileme,

Her zaman ve her konuda yanımda olan niőanlım İsmail TUNCAY'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET	III
SUMMARY	IV
TEŞEKKÜR	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. KURAMSAL KISIM	3
2.1.NAPROKSEN SODYUM (NAP-NA) HAKKINDA	
GENEL BİLGİLER	3
2.1.1. Fiziksel Özellikleri	3
2.1.2. Kimyasal Özellikleri	3
2.1.3.Tanınması	3
2.1.3.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)	3
2.1.3.2. UV spektrumu	3
2.1.3.3. IR spektrumu	4
2.1.3.4. Miktar tayini	4
2.1.4. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri	4
2.2. UZUN ETKİLİ PREPARATLAR	6
2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi	6
2.2.2. Uzun Etkili Preparatların Esası	8
2.2.3. Uzun Etkili Preparatların Sınıflandırılması	9
2.2.3.1. Difüzyon kontrollü sistemler	9
2.2.3.2. Kimyasal kontrollü sistemler	12
2.2.3.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler	13
2.2.3.4. Diğer sistemler	15
2.2.4. Uzun Etki Gösteren Preparatların Avantaj ve Dezavantajları	15
2.2.5. Uzun Etki Gösteren Preparatlarda Kullanılan Polimerler	17

2.2.5.1. Polimerin çözünmesi	19
2.2.5.2. Polimerlerin sınıflandırılması	19
2.2.5.3. Polimerlerde aranılan özellikler	20
2.2.5.4. Çalışmamızda kullanılan polimerler	21
2.2.6. Uzun Etki Gösteren Preparatların Kontrolü	22
2.2.6.1. İn vitro kontrol	23
2.2.6.2. İn vivo kontrol	27
3. DENEYSEL KISIM	
3.1. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER	29
3.1.1. Kullanılan Maddeler	29
3.1.2. Kullanılan Aletler	29
3.2. YÖNTEMLER VE DENEYLER	30
3.2.1. Nap-Na'un Standartlara Uygunluğu	30
3.2.1.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)	30
3.2.1.2. UV spektrumu	30
3.2.1.3. IR spektrumu	30
3.2.1.4. Erime derecesi tayini	30
3.2.1.5. Çözünürlüğün saptanması	30
3.2.2. Nap-Na'un Stabilitesi	31
3.2.3. Nap-Na'un Miktar Tayini	31
3.3. MATRİKS TABLETLERİN HAZIRLANMASI	32
3.3.1. Tabletlerde Yapılan Kontroller	33
3.3.1.1. Etken madde miktar tayini	33
3.3.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü	33
3.3.1.3. Ağırlık sapması	34
3.3.1.4. Sertlik kontrolü	34
3.3.1.5. Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü	34
3.3.1.6. İn vitro çözünme (Dissolüsyon) hızı kontrolü	34
4. SONUÇ VE TARTIŞMA	
4.1. KİMYASAL VE FİZİKOKİMYASAL SONUÇLAR	36
4.1.1. Nap-Na'un Tanınması	36

4.1.1.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)	36
4.1.1.2. UV spektrumu	36
4.1.1.3. IR spektrumu	36
4.1.1.4. Erime derecesi	41
4.1.1.5. Çözünürlüğün saptanması	41
4.1.2. Nap-Na'un Miktar Tayini	41
4.1.2.1. Çözücü distile su olduğu zaman elde edilen standart eğrisi	41
4.1.2.2. Çözücü pH 7.4 olduğu zaman elde edilen standart eğrisi	41
4.2. NAP-NA'UN MATRİKS TABLETLERİNE AİT SONUÇLAR	44
4.2.1. Tabletlerde Yapılan Kontroller	44
4.2.1.1. Etken madde miktarının saptanması	44
4.2.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü	44
4.2.1.3. Ağırlık sapması kontrolü	44
4.2.1.4. Sertlik kontrolü	44
4.2.1.5. Friabilite kontrolü	44
4.2.2. İn vitro Çözünme Hızı Deney Sonuçları	44
KAYNAKLAR DİZİNİ	60
ÖZGEÇMİŞ	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Plazma ilaç konsantrasyonu profilleri	7
2.2. Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin görünümü	10
2.3. Matriks sistemlerin görünümü	11
2.4. Oral osmotik terapötik sistemler	14
2.5. Push-Pull Oros sistemi	14
2.6. Döner sepet yöntemi (Apparatus I)	25
2.7. Palet yöntemi (Apparatus II)	25
2.8. Kan konsantrasyonu zaman eğrisi	27
4.1. a) Nap-Na'un değişik çözeltilerdeki İTK'sı	37
b) Nap-Na'un oda temperaturünde üç gün bekletildikten sonraki İTK'sı	38
4.2. Nap-Na'un distile sudaki UV spektrumu	39
4.3. Nap-Na'un pH 7.4'teki UV spektrumu	39
4.4. Nap-Na'un IR spektrumu	40
4.5. Çözücü distile su olduğu zaman Nap-Na'un standart eğrisi	42
4.6. Çözücü pH 7.4 olduğu zaman Nap-Na'un standart eğrisi	42
4.7. F1 ve F2 formülasyonlarına ait dissolüsyon profilleri	54
4.8. F3 ve F4 formülasyonlarına ait dissolüsyon profilleri	54
4.9. F5 ve F6 formülasyonlarına ait dissolüsyon profilleri	55
4.10. F7 ve F8 formülasyonlarına ait dissolüsyon profilleri	55
4.11. F9 ve F10 formülasyonlarına ait dissolüsyon profilleri	56
4.12. F11 ve F12 formülasyonlarına ait dissolüsyon profilleri	56
4.13. F13 ve F14 formülasyonlarına ait dissolüsyon profilleri	57
4.14. F15 ve F16 formülasyonlarına ait dissolüsyon profilleri	57
4.15. F10 formülasyonunun zamanın karekökü kinetiği eğrisi	59

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Nap-Na'un tablet formülasyonlarına ait etken madde, polimer, kaydırıcı ve bağlayıcı miktarları	47
2. Tabletlerde bulunan ortalama etken madde miktarları	48
3. Tabletlerin ortalama yükseklik ve çap değerleri	48
4. Tabletlere ait ortalama ağırlık ve ortalama % sapma	48
5. Tabletlere ait ortalama sertlik değerleri	48
6. Tabletlere ait % friabilite değerleri	49
7. F1 ve F2 formülasyonlarına ait % etken madde salım sonuçları (\pm SS)	50
8. F3 ve F4 formülasyonlarına ait % etken madde salım sonuçları (\pm SS)	50
9. F5 ve F6 formülasyonlarına ait % etken madde salım sonuçları (\pm SS)	51
10. F7 ve F8 formülasyonlarına ait % etken madde salım sonuçları (\pm SS)	51
11. F9 ve F10 formülasyonlarına ait % etken madde salım sonuçları (\pm SS)	52
12. F11 ve F12 formülasyonlarına ait % etken madde salım sonuçları (\pm SS)	52
13. F13 ve F14 formülasyonlarına ait % etken madde salım sonuçları (\pm SS)	53
14. F15 ve F16 formülasyonlarına ait % etken madde salım sonuçları (\pm SS)	53
15. Nap-Na matriks tabletlerine ait kinetik sonuçları	58

1. GİRİŞ VE AMAC

Günümüzde hızlı gelişen teknolojinin bir etkisi olarak ilaç endüstrisinde de yeni üretim modelleri ortaya çıkmıştır. Bunun neticesinde konvensiyonel ilaç şekillerinin yerini yeni ilaç şekilleri almıştır. Son on yılda kontrol edilebilir etken madde salımı konusunda elde edilen başarılar ticari başarılar olarak telaffuz edilmeye başlanmıştır. Gelişmelerin pek çoğu, hücresele üretimden organ seviyesi de dahil olmak üzere etken madde salımı konusundaki biyolojik engellerin kavranmasının, anlaşılmasının gelişiminin bir sonucu olarak ortaya çıkmıştır. Aksamasız geçişi geciktirecek form ile ilgili farklı yöntemlerle uygulamalara değişik yaklaşımlar rapor edilmiştir. Bu uygulamaların içinde en dikkat çekici örneği biyoadhesiv polimerler olan kimyasal yöntemle beraber şekil, boyut ve yoğunluk olasılığını içeren fiziksel yöntemde vardır. Bu durumların pek çoğunda, başarılı sürekli salınan ürün elde etmek için çoğunlukla polimer kimyası ve teknolojisine ihtiyaç duyulur. Önceleri güvenli bir geçmişe sahip olan polimerler sürekli salım sistemleri için seçilirlerdi, bu yüzden potansiyel polimer adayı azdı. Şimdilerde ise lokal ve sistematik olarak hedeflendirilebilen polimerler kullanılmaktadır; poli-anhidratlar ve poli-orto-esterler gibi. Bundan başka nörobiyoloji ve diğer bilimlerin kullanımı ile hedeflenen amaçlar için bazı etken madde stratejileri ortaya çıkmıştır (1).

Bütün bunların yanında yeni ilaç şekillerinin avantajları (sık ilaç alımının ortadan kaldırılması, ilaç alımının unutulması ile tedaviye ara verilmesi riskinin ortadan kaldırılması vb.) yanı sıra dezavantajları da (tedavinin yarıda kesilememesi, yanlışlıkla ilacın bölünerek veya kırılarak alınması vb.) vardır. Fakat konvensiyonel ilaç şekilleri ile karşılaştırıldığında avantajları dezavantajlarından fazla olduğu için araştırma geliştirme çalışmaları devam etmiş ve değişik etken maddelerin değişik polimerler (doğal veya sentetik) yardımı ile yeni ilaç şekilleri hazırlanmıştır. Uzun etkili ilaçlarda, bu araştırma ve geliştirme çalışmalarının bir ürünü olarak piyasaya sunulmuştur.

Naproksen sodyum (Nap-Na); analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik bir etkiye sahiptir. Fenilpropionik asit türevleri içinde en uzun etkili olanıdır. Plazma yarı ömrü 13-14 saattir. Erişkinlerde günde iki kez 250 mg Naproksen'e (Nap.)

ekivalan dozda (tek doz miktarı), bir kez 500mg Nap.'e ekivalan dozda kullanılır. Non steroidal antiinflamatuvar ilaçların tümünde görülen gastrointestinal yan etkiler Nap-Na'da da görülür (2). Maddenin yarı ömrü matriks tablet hazırlamaya uygun olmadığı halde yapılan literatür incelemelerinde matriks tablet formulu çalışmaların yapıldığı görülmüş hatta iki adet patent çalışmasına rastlanmıştır (3-5). Ayrıca Pharmaceutical Codex'te (6) de maddenin uzun etkili preparatına dair bilgiler vardır. Bu dökümanlar ışığında çalışmanın yapılmasına karar verilmiştir.

Polimer olarak CMC-Na, HPMC-E15, HPC-GF ve Eudragit S-100 değişik oranlarda kullanılmıştır. Yapılan ön çalışmalarda direkt basım tekniğinin maddenin kolay çözünürlük özelliğinden dolayı uygun olmadığına karar verilmiş ve yağ granülasyon tekniği kullanılmıştır. Etken madde miktar tayinleri plasebo tablet yardımı ile karşılaştırmalı olarak yapılmıştır.

Tüm bu özelliklere dayanılarak hazırlanan tabletlerin miktar tayini sonuçları karşılaştırılıp polimer cinsleri ve oranlarının etken madde salım hızına etkileri araştırılmıştır.

2. KURAMSAL KISIM

2.1. NAPROKSEN-SODYUM HAKKINDA GENEL BİLGİLER

2.1.1. Fiziksel Özellikleri

Beyaz veya krem-beyaz kristal tozudur. Su ve metil alkolde iyi, alkolde az, asetonda oldukça güç çözünür; pratik olarak kloroformda hiç çözünmez (7,8).

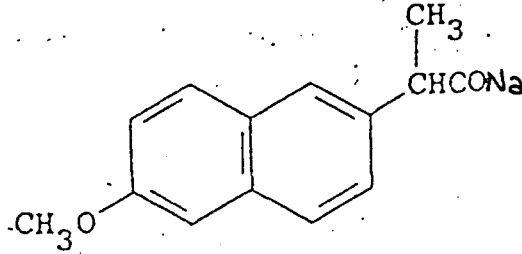
Dekompozisyon sıcaklığı 255°C'dir. Nap-Na'un %13.7'lik sulu çözeltisinin pH'sının 9.65 olduğu rapor edilmiştir (6).

Kuru bazda -17° ve -15.3° arasında hesaplanan spesifik rotasyon, 10 ml'de 500 mg madde taşıyan 0.1 N sodyum hidroksitte tespit edilmiştir (9).

2.1.2. Kimyasal Özellikleri

(S)-6-Metoksi- α -metil-2-Naftalen asetik asidin sodyum tuzudur. Kapalı formülü C₁₄H₁₃O₃Na 'tir. Molekül ağırlığı 252.24 'tür (9,10).

Açık formülü aşağıdaki gibidir.



2.1.3. Tanınması

2.1.3.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

0.25mm kalınlığında silikajel GF plaklar kullanılmıştır. Mobil faz olarak toluen/tetrahidrofuran/glasiyel asetik asit (30:3:1) karışımı kullanılmıştır. UV lambası altında 254 nm'de leke tespiti yapılmıştır (9).

2.1.3.2. UV spektrumu

Metanolle 1/40000'lik hazırlanan çözeltinin UV absorpsiyon spektrumundan elde edilen maksimum ve minimum dalga boyları USP Nap-Na

RS 'den hazırlananla benzerlik gösterir. Kuru, temel madde olarak; %3'ten fazla konsantrasyonda, aynı anda ölçüldüklerinde her birinin absorpsiyon kabiliyetleri farklı değildir ve maksimum absorpsiyonları yaklaşık 272 nm'dir (9).

2.1.3.3. IR spektrumu

Potasyum bromür ile dispersiyon halinde iken önce kurutulur sonra infrared absorpsiyonuna bakılır (9).

2.1.3.4. Miktar tayini

Nap-Na'un miktar tayini titrimetrik olarak yapılmıştır. Tam olarak tartılan Nap-Na 50 mL glasiyel asetik asitte çözülür. Üzerine yaklaşık iki damla 1-Naftolbenzen ilavesinden sonra 0.1 N perklorik asit ile dönüm noktasına kadar titre edilir. Her mL perklorik asit 25.22 mg Nap-Na ekivalandır (9).

2.1.4. Farmakolojik ve Farmakokinetik Özellikleri ile Metabolizması

Fenilpropiyonik asit türevleri içinde en uzun etkili olan Nap-Na, antienflamatuar, analjezik ve antipiretik bir maddedir (11).

Nap-Na oral olarak verildikten sonra tamamen absorbe olur. Midede bulunan yiyecekler absorpsiyon süresini uzatarak etki ederler. En yüksek plazma konsantrasyonuna 1-3 saat içinde ulaşır. Aynı zamanda alınan Magnezyum ve Aliminyum içeren bileşikler absorpsiyonu azaltırken, bikarbonat'lı bileşikler artırır. Nap-Na rektal olarak ta absorbe edilir, fakat en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi oldukça yavaştır. Plazma yarı ömrü yaklaşık 13-14 saattir.

Nap-Na metabolitlerinin hemen hemen tümü üriner sistemle atılırlar. İlacın yaklaşık %30'luk kısmı 6-demetilasyona uğrar ve metabolitlerine dönüşür. Bunun sonucu olarak glukuronit ve konjugatları halinde atılır.

Normal terapötik dozda verilen Nap-Na'un %99'u plazma proteinlerine bağlanır. Plasentadan geçer ve laktasyon dönemindeki kadınlarda süte plazma konsantrasyonunun %1'i kadar görülür.

Romatoid artrit, osteo artrit ve ankilozan spondilitte güvenilir ayarlanmış dozu 250 mg Nap.'e ekivalan dozda günde iki defa veya 500 mg Nap.'e ekivalan dozda günde bir defadır. Çocuklarda görülen artritte iki yaş ve üstü için kg başına 10 mg'dan hesaplanarak günde iki doza bölünmüş halde kullanılabilir. Akut gut tedavisinde başlangıç dozu olarak ilk yükleme 750 mg Nap.'e ekivalan dozda yapıldıktan sonra onu takip eden 8 saatte bir 250 mg Nap.'e ekivalan dozda azaltılarak kullanılır. Hafif ağrılarda ki bunlara primer dismenore, bursitis ve akut tendinitten kaynaklanan ağrıları örnek verebiliriz, başlangıç dozu 500 mg'a ekivalan dozdur. Bunu izleyen 6 veya 8 saatte bir 250 mg'a ekivalan dozda verilebilir. Yemeklerden önce alındığında gastrik rahatsızlığa yol açabilir.

Gastrointestinal ve santral sinir sistemi üzerine etkileri İndometazin'inkine benzer. Nap-Na'un bu iki etkisi de tolere edilebilir.

Gastrointestinal komplikasyonları; hafif şiddette dispepsi, gastrik rahatsızlık, mide ekşimesi, bulantı, kusma ve gastrik kanamadır. Santral sinir sistemine olan etkileri içine ise baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, isteksizlik, depresyon ve ototoksisite girer. Dermatolojik problemlere nadiren rastlanır. Bazı örneklerde ise sarılık, renal fonksiyonlarda bozukluk, anjionörotik ödem, trombositopeni ve agranulositoz rapor edilmiştir (2).

2.2. UZUN ETKİLİ PREPARATLAR

2.2.1. Tanımı ve Tarihçesi

Uzun etki gösteren preparatlar, ilacın saatlere bölünmüş olarak verilmesi yerine günde bir veya iki defa verilmesi ile uygun dozu sağlayan ilaç şekilleridir (6).

Uzun etki gösteren preparatlar için literatürde aynı anlamı içeren çok sayıda değişik terminoloji kullanılmaktadır (6). Bunlar ;

Geciktirilmiş salım (delayed release); İlaç verildikten hemen sonra salım başlamaz, ilaç bir müddet gecikme ile salınır.

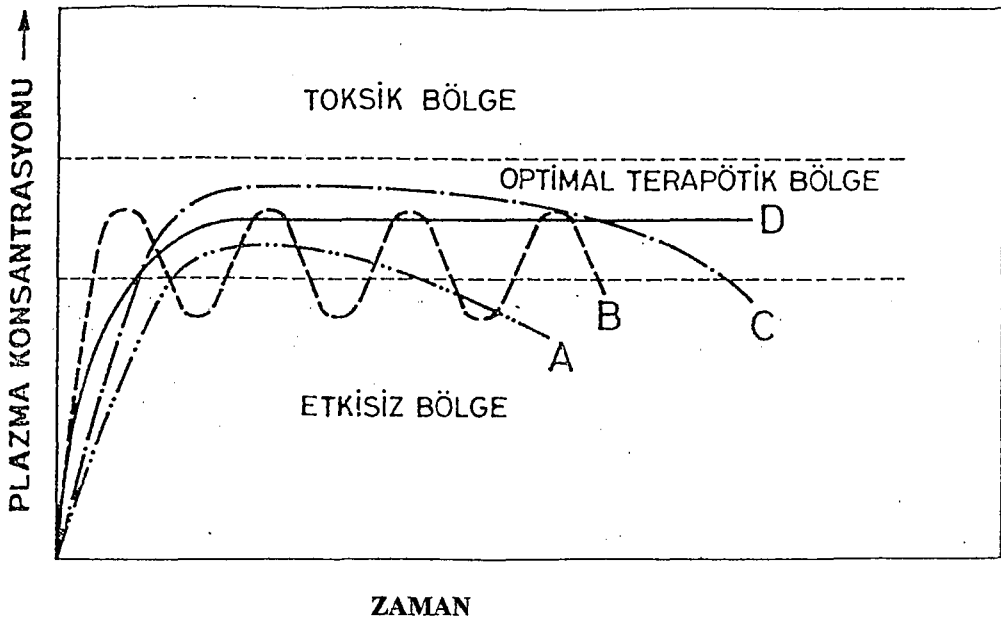
Tekrarlanan etkili (repeat action); İlaç verildikten sonra belli zaman aralıklarında küçük miktarlarda salınır.

Sürekli salım (sustained release); İlaç, salım sistemi ile ayarlanan bir hızla yavaş bir şekilde salınır, genelde ilacın vücuttan atılım hızına eşit bir salım sağlanır.

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

İlaçla yapılan tedavide, kandaki ilaç konsantrasyonunu tedaviye başlar başlamaz, terapötik seviyeye çıkartıp, belirli bir süre o seviyede tutmak amaçlanır. Klasik ilaç şekillerinin sık sık alınan dozlarıyla kan seviyesini belirli bir düzeyde tutmak kısmen mümkündür. Ancak etkiyi daha seyrek dozlarda ilaç olarak gerçekleştirmek amacıyla sürekli etkili ve kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemler gerçekleştirilmiştir (12).

Konvansiyonel, sürekli etkili, uzun etkili ve ideal kontrollü salım sağlayan peroral dozaj şekilleri için plazma ilaç konsantrasyonu profilleri (Şekil 2.1.)'de gösterilmiştir (13).



Şekil 2.1. Uzatılmış etkili-A, konvensiyonel tablet-B, sürekli etkili-C ve ideal kontrollü salım sağlayan-D formülasyonlar için plazma ilaç konsantrasyon profilleri.

Bu etkideki ilaçların tarihçesine kısaca baktığımızda; ilk olarak civanın lanolin ve parafindeki, kalomelin yağdaki süspansiyonu, iodobizmutat kininin zeytin yağı ve lanolindeki enjektabl süspansiyonu etkiyi uzatmak amacı ile kullanıldığı görülür (14). Daha sonra uzun etki gösteren hormon preparatları ampul ve implantasyon tableti şeklinde kullanılmıştır. Oral yol ile etki gösteren ilk preparat 1952'de hazırlanmış ve 1963'ten sonra bu tip preparatların kullanımı yaygınlaşmıştır (14).

Kontrollü ilaç serbestleştirilen sistemlerin gelişiminde, en önemli kilometre taşı, uzun süreli ilaç tedavilerinde kontrollü ilaç salımı sağlayan polimerlerin icadıdır (15).

Son on yılda etken madde salım sistemleri alanında oral kontrollü etken madde salımı ile karakterize edilen gelişmelerin şekil verdiği pek çok başarılı çalışma yapılmıştır. Örneğin; etken maddede gastro intestinal kanaldan geçiş müddetince, polimerik materyal ve osmotik sistemler yardımı ile vücudun kendi salgılaması, deri altı yolu ile verilmesi veya klasik dozaj formlarının verilmesi ile görülenden daha az dalgalanma görülmüştür (16).

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

Kontrollü salım sağlayan sistemlerin uygulanması diğer bir çok alana yayılmıştır. Örneğin; tarım, besin ve temizlik malzemesi alanları gibi (17).

Ayrıca bugün ve gelecek için tasarlanan kontrollü etken madde salım sistemlerinin formülasyon ve dizayn esasları çoğunlukla biyokimyasal kökenlidir. Tedavilerde kullanılan sistemler peptid ve protein maddelerinin varlığı ile harekete geçirilmiştir. Bu maddelerin varlığı kontrollü etken madde salım sistemlerinin nasal, rektal, bukkal ve okuler kullanımı için bir talebi ortaya çıkarılmıştır. Bütün bunlarda, modern biyolojideki ilerlemenin geleceğin kontrollü etken madde salım sistemlerinin gelişimini nasıl etkileyeceğini ortaya koymuştur (18).

2.2.2. Uzun Etkili Preparatların Esası

Uzun etkili dozaj formları, çeşitli bileşikler kullanılarak, aktif bileşen veya bileşenlerin vücutta salındıkları yeri ya da hızlarını değiştirmek için planlanmış metotlarla hazırlanırlar. İstenmeyen toksik etkiler olmaksızın, terapötik etkinin sağlandığı plazma ilaç konsantrasyonları oranı terapötik alan vasıtasıyla gösterilir. şayet ilaç geniş terapötik indekse sahip ise, yani etkinlik ve toksik plazma-ilaç konsantrasyonları arasındaki fark büyük ise, o zaman plazma ilaç konsantrasyonlarının kontrolü zor değildir. Bunun aksine eğer ilaç sınırlı terapötik indekse sahip ise o zaman plazma-ilaç konsantrasyonları üzerinde sıkı kontroller yapılması gereklidir (6).

Sıfırncı derece kinetiğe uyan bir konvensiyonel dozaj formunun oral veriliminden sonra plazma-ilaç konsantrasyonunda geçici bir artış vardır. Plazma -ilaç konsantrasyonunun miktarı, verilen doz, dozaj aralıkları ve ilacın absorpsiyonu, parçalanması, metabolizması ve eliminasyon hızından etkilenir. Plazma-ilaç konsantrasyonunu tayin edilmiş bir kinetik profile uygun duruma getirmek için, konvensiyonel dozaj formlarını modifiye etmek gerekir (6).

Bu sistemlerde amaç, ilaç plazma konsantrasyonunu tek bir dozla istenilen süre içerisinde belirli düzeyler arasında tutmaktır. İlacı kontrollü salan sistemler oral olarak tatbik edilebildikleri gibi, daha uzun etkili olması istenenler intramüsküler, subkütan ve transdermal olarak uygulanabilirler (19).

Diğer taraftan toksisiteleri yüksek olan fakat hedef organ veya hücrelerde son derece etkin olan etken maddelerin tatbikinde de sorunlar

doğabilir. Bilindiği gibi ilaç affinitesine göre az veya çok miktarlarda hemen tüm organ veya hücrelere alınan dozun sadece küçük bir kısmı erişebilmektedir. Bu gibi durumlarda da amaç, alınan dozun büyük bir kısmının hedefe ulaşmasını sağlamaktır (19).

Kontrollü salım tekniklerinde genel olarak ilacın salımını kontrol eden mekanizma üç kategoriye bölünebilir. Bu mekanizmalar; difüzyon, osmoz ve polimer erozyonudur (20).

2.2.3. Uzun Etkili Preparatların Sınıflandırılması

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemler değişik gruplarda incelenebilirler (19).

2.2.3.1. Difüzyon kontrollü sistemler

i)Depo sistemler

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

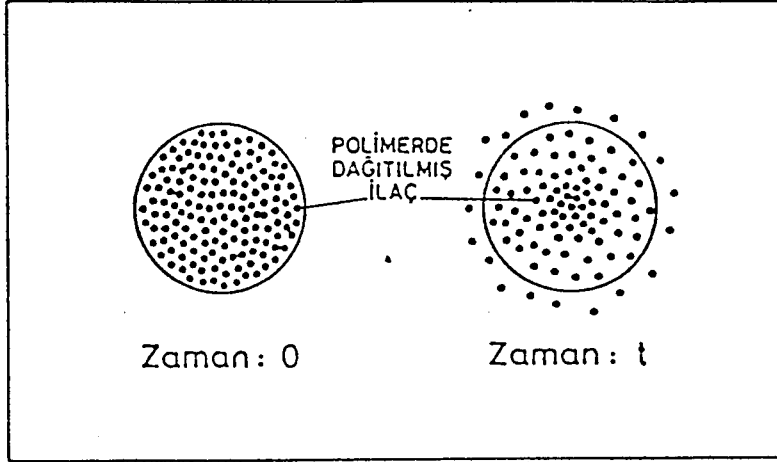
Mikrokapsüller, film kaplı tabletler, depo tipi implantlar, transdermal sistemler, intrauterin olarak yerleştirilen ve bir yıl süre ile kontrasepsiyon sağlayan sistemler ve göz içine yerleştirilen sistemler bunlara örnek olarak verilebilir (19).

Bu sistemlerde, polimer membranın içindeki çözülmüş etken madde konsantrasyonu sabit kaldığı müddetçe, etken maddeyi sıfırıncı derece kinetiği ile yani zamana göre sabit olarak salarlar. Burada önemli olan kullanılacak polimerin seçimidir. Polimere göre etken maddenin sistemden salınarak biyolojik sisteme geçişi ayarlanabilir (19).

Depo sistemlerin bazı sakıncaları vardır. Örneğin, bu sistemler genellikle vücutta parçalanmaz. Dolayısı ile deri altı ile implantasyon şeklinde uygulamadan sonra cerrahi işlem ile uzaklaştırılmaları gerekir. Bu sistemler genellikle insülin, vb. gibi büyük moleküllü ilaçların serbestleşmesi için uygun değildir. Sistemde oluşabilecek çatlak veya yırtılmalar, etken maddenin yerel olarak aşırı yüklenmesine neden olur bu da çoğu kez önemli bir tehlikedir (19).

ii) Matriks sistemler

Difüzyon kontrollü matriks sistemler çözünmez bir matriks sistem içinde homojen şekilde dağıtılmış etken madde ihtiva ederler. Bu sistemler bir kaç şekilde olabilir; ilaç matriks içinde çözünebilir, gözeneksiz bir matriks içinde dağıtılmış olabilir yada gözenekli bir matriks içinde dağıtılabılır (6). Matriks yapı biyolojik ortamda değişikliğe uğramayan bir polimer yapıdır (19). (Şekil 2.2.)



Şekil 2.2 Difüzyon kontrollü matriks sistemlerin görünümü.

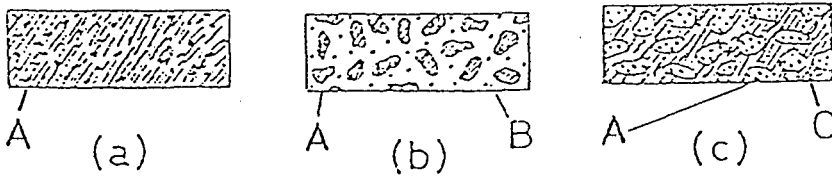
Matriks sistemlerin hazırlanışında etken madde toz haldeki çözünmeyen polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra tablet haline getirilir. Granülasyonda bilinen bağlayıcı maddeler veya polimerin çözüldüğü fakat etken maddenin çözünmediği çözücüler kullanılır. Tablet basma sırasında partiküller veya granüller basınçla birbirine kaynar ve etken maddeyi süspande halde taşıyan gözeneksiz bir matriks oluşur. Tabletın yüzeyinde bulunan etken madde hemen çözünerek başlangıç dozunu verir. İç bölümündekiler ise zamanla matriksin içinden çözünerek yüzeye difüze olur. Dolayısıyla homojen matrikslerde etken maddenin polimerdeki çözünürlüğü önemlidir (17).

Matriks materyaline hidrofıl maddeler ilave edilerek gözenekli matriksler hazırlanır. Sistem sıvı ile temas ettiğinde hidrofıl maddeler hızla çözünüp matriksin içinde boşluklar oluşmasına yol açar, etken maddenin difüzyonu gözenekli sistemlerde bu kanallardan olur. Matrikslerde tablet basmada uygulanan basınç da gözenekli yapıyı etkiler, düşük basınçta

gözenekli matriksler oluşur. Etken maddenin sıfırıncı dereceden serbestleşmesini sağlayan değişik tipte gözenekli matriks sistemleri hazırlanmıştır. Büyük gözenekli matriks sistemi denen bu sistem iki ayrı granülinin karıştırılıp basılması ile ortaya çıkar. Çözünmeyen özellikteki granüle, etken maddeyi içeren matriks bölümüdür ve ilacın serbestleşmesini kontrol eder. Diğer granüle ise matriks bölümleri saran bir çerçeve şeklindedir, hidrofil maddeler de içerir ve sıvının matrikse giriş hızını kontrol eder. Aynı zamanda hidrofil maddelerin uzaklaşması ile büyük boşluklar (1mm kadar) oluşmasını sağlar. Matriks sistemlerin kesitleri (Şekil 2.3.)’te gösterilmiştir (17).

Matriks sistemlerde etken madde uzaklaştıktan sonra kalan boş matriks feçes ile atılır. Matriks materyali olarak kullanılan maddeler arasında polietilen, çeşitli tipteki eudragitler, poliamid, polivinilasetat, etilselüloz, polisiloksan, akrilat ve metakrilat polimer ve kopolimerleri, polivinilklorür gibi polimerler, balmumu gibi mumlar, titandioksit, baryum sülfat, trikalsiyum sülfat gibi bazı organik bileşikler sayılabilir (17).

Matriks sistemlerde maddenin difüzyonu Fick kanununa uygun olarak yürür. Maddenin serbestleşmesi çözücünün matrikse giriş hızı ile çözünen ilacın matriksten çıkış hızına bağlıdır. Ayrıca matrikse giren sıvı miktarı sistemdeki etken madde/matriks materyali oranına göre değişir. Etken madde miktarı arttıkça serbestleşme artar. Serbestleşme ayrıca matriksteki kanal ve boşlukların miktarına, dolayısı ile matriksi oluşturan maddelere ve kullanılan hazırlama tekniğine de bağlıdır ve bu faktörler değiştirilerek serbestleşen etken madde miktarı ayarlanabilir (17).



Şekil 2.3. Matriks sistemlerin kesitleri.

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

Matriks sistemlerle çalışılan örnekler oldukça fazladır.

Chafi ve arkadaşları (21) tarafından yapılan bir çalışmada Eudragit-RL kullanılarak matriks tabletler hazırlanmıştır.

Polimerik bir matriks içine dağıtılmış testosteron'un difüzyonu Couarraze ve arkadaşları (22) tarafından incelenmiştir.

Herman ve arkadaşları (23) oral kontrollü ilaç serbestleştirmek için modifiye edilmiş nişasta kullanarak hidrofilik matriks tablet hazırlamışlardır.

Direkt basım tekniği ile poli glikolik asit kullanılarak teofilin'in kontrollü serbestleştiren tabletleri Ries ve Moli (24) tarafından hazırlanmıştır.

2.2.3.2. Kimyasal kontrollü sistemler

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

i) Biyoerozyona uğrayan sistemler

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

Biyoerozyona uğrayan polimerlerde aranacak olan en önemli özellik biyogeçimliliktir. Bunların parçalanma ürünlerinin toksik, immünojenik ve karsinojenik olmaması lazımdır (19).

ii) İlacın polimere kimyasal olarak bağlandığı sistemler

Bu sistemlerde ilaç polimere kimyasal olarak bağlanmıştır ve ilaç biyolojik ortamda oluşacak hidrolitik veya enzimatik bir reaksiyon sonucu polimer yapıdan serbest hale geçer. Burada, biyolojik ortamda çözünen veya erozyona uğrayan polimerler kullanılabilir (19).

2.2.3.3. Çözücünün harekete geçirdiği sistemler

Çözücünün harekete geçirdiği sistemlerde ilacın polimer matrikslerden serbestleşme hızını kontrol etmek için çözücünün sisteme giriş hızı kullanılır. Bu sistemlerde serbestleşme şu iki mekanizmaya göre olur; şişme ve osmoz (17).

i) Şişme kontrollü sistemler

Burada ilaç matriks yapının içerisinde homojen şekilde dağıtılmıştır. Kullanılan polimer normalde ilacın dışarıya difüzyonuna izin vermez. Bununla beraber, biyolojik ortamla temasta polimer şişer ve ilacın matriks yapıdan salımı mümkün olur. Bu sistemlerde kullanılan polimerin cinsi ilacın salım kinetiği ve hızını belirler. Biyolojik ortamın polimer yapıya nüfuz ederek onu şişirme hızının sabit ve ilacın şişen polimerden dışarıya difüzyon hızından daha yavaş olması halinde, ilaç sıfırıncı derece kinetiği ile salınır (19).

HPMC, galaktomannan, sodyum karboksimetilselüloz, poliakrilik asitler şişme kontrollü sistemler hazırlamada sıklıkla kullanılır (17).

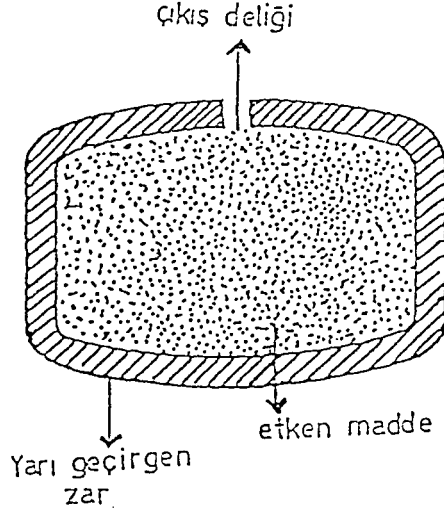
ii) Osmotik kontrollü sistemler (Oral osmotik terapötik sistemler) (OROS)

En basit osmotik sistem, etken madde içeren bir çekirdek ile bunu saran ve etken maddenin dışarı doğru çıkabilmesi için bir deliği olan yarı geçirgen bir polimer film veya membrandan oluşmuştur (17).

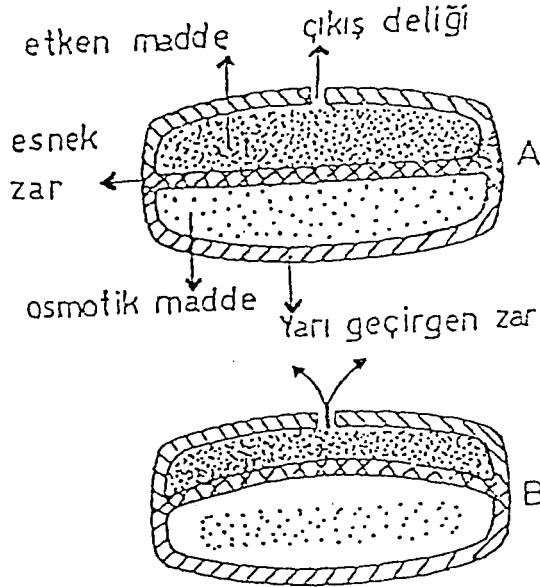
Sistem osmoz prensibi ile çalışmaktadır. Yarı geçirgen zar sadece su moleküllerinin sisteme girmesine müsaade ederken ilaç moleküllerinin dışarı çıkmasını engeller. (Şekil 2.4.) Mide-bağırsak kanalından giren su ile tabletin çekirdek kısmında bulunan etken madde çözünür. Tablet içinde oluşan basınç, çözeltinin sürekli fakat yavaş olarak delikten çıkmasını sağlarken, mide-bağırsak kanalından çekirdeğe değişmez hızda su girer. Bu geçiş hızı, zarın yüzeysel alanı ve sistem ile çevre arasındaki osmotik basınç farkı ile doğru, zarın kalınlığı ile ters orantılıdır. Bu geçiş, çekirdekte çözünen madde kalmayana kadar sürer. Başlangıç ve bitiş fazları hariç, OROS'dan birim zamanda salınan madde miktarı sabittir.

OROS prensibi suda çözünen maddelere uygulanabilir. Etken madde suda çözünmüyorsa, PUSH-PULL OROS prensibi uygulanabilir. (Şekil 2.5.)

Burada tablet esnek bir zarla iki kısma ayrılmıştır. Birinci kısım etken maddeyi içerir. İkinci kısım sodyum klorür gibi bir osmolariteyi arttıran madde içerir. Su ile temasta, ikinci kısımda oluşan basınç ortadaki zarı iterek, birinci kısımdaki etken maddenin dışarı çıkmasını sağlar (12).



Şekil 2.4. Oral osmotik terapötik sistem.



Şekil 2.5. Push-Pull Oros sistemi.

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

2.2.3.4. Diğer sistemler

i) Manyetik kontrollü sistemler

Bu sistemlerde etken madde ile beraber, polimer matriksin içerisinde manyetik partiküller de bulunur. Biyolojik ortamlarla temasta, etken madde matriks yapısından difüzyon kontrollü sistemlerdeki gibi salınır. Buna karşın, dışarıdan bir manyetik alan uygulandığında etken maddenin salım hızının ortalama otuz kat arttığı gözlenir.

Bu tür sistemlerin, özellikle diyabet gibi hastalıklarda ilacın implant şeklinde kullanımını düşünebilir (19).

ii) Ultrasonik sistemler

Bu sistemlerin hazırlanmasında manyetik sistemler için kullanılan polimerler kullanılır. Ancak, serbestleşme işleminin başlatılması ultra ses dalgaları ile yapılır. Bu sistemler ancak şeker hastalıklarının tedavisinde kontrollü insülin verilmesi için kullanılmak üzere planlanmıştır (17).

iii) Ortama duyarlı sistemler

Kontrollü serbestleşme teknolojisindeki son gelişmeler etken maddelerin polimer matrikslerden ortam koşullarına bağlı olarak serbestleşmesi ile ilgilidir. Bu yaklaşımlarda, pH, sıcaklık, sistemin bulunduğu ortam türü ve ortamdaki etken maddeler vb. gibi ortam koşulları değiştirilerek etken madde taşıyan polimer yapının şişme büzülme davranışları değiştirilmekte ve etken maddenin serbestleşmesi kontrol edilmektedir (17).

2.2.4. Uzun Etki Gösteren Preparatların Avantaj ve Dezavantajları

Klasik ilaç kullanım şekillerinde ortaya çıkan sorunlar göz önüne alınırsa, uzun etki ile ilaç serbestleştiren polimer sistemlere ilginin son yıllarda önemli ölçüde artmasının nedeni kolayca anlaşılabilir. Klasik ilaç formülasyonlarının bir çoğunda, tek bir dozun uygulanmasını takiben ilacın kan plazma düzeyinde yükselme, maksimuma erişme ve kısa bir süre sonra düşme gözlenir. Bu durum özellikle in vivo biyolojik yarılanma ömrü kısa olan ilaçlarda sık sık ilaç almayı gerektirir. Bununla beraber, dozların tekrarlanması

sırasında ilacın maksimum ve minimum plazma konsantrasyonları toksik düzeyin üzerine çıkar veya minimum etkinin altına düşerse, birbirini takip eden toksisite ve etkinsizlik süreçleri görülebilir. Bu durum bilhassa plazma toksik ve minimum etki düzeyleri birbirine yakın, yani terapötik alanı dar olan ilaçlarda sorun yaratır (19).

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

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

Bu sistemlerin tıp uygulamasında klinik açıdan önemli yararları şunlardır (14,17):

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

Bununla beraber bu sistemlerin sebep olabilecekleri bazı sakıncalar da şunlardır:

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

Bir etken maddenin vücuttaki etkisini uzatmak için terapötik ve kimyasal bazı önlemler alınabilir. Örneğin absorpsiyonu geciktirmek için dozaj şekli değiştirilebilir, maddenin zor çözünen bir tuzu veya ön ilacı hazırlanabilir, partikül iriliği ve şekli değiştirilebilir. Bunun dışında biyotransformasyonu engellemek için enzim inhibitörleri kullanılabilir veya maddenin kimyasal yapısı değiştirilebilir. İlacın vücuttan atılmasını geciktirmek için vazokonstrüktör maddeler veya atılımı engelleyen maddeler kullanılabilir veya kimyasal yapıda değişikliklerle atılım geciktirilebilir. Ancak, farmasötik teknolojik önlemler ile etkiyi uzatmak en sağlıklı ve en güvenilir yoldur (17).

2.2.5. Uzun Etki Gösteren Preparatlarda Kullanılan Polimerler

Polimerler, en basit tanımıyla, çok sayıda aynı veya farklı atomların kimyasal bağlarla, az veya çok düzenli bir biçimde bağlanarak oluşturduğu uzun zincirli, başka bir ifadeyle yüksek molekül ağırlıklı bileşiklerdir (17).

Bir polimer molekülü iki veya daha fazla değerlikli atomların kovalent (birincil) bağlarla bağlandığı uzun bir zincirdir.

İkincil bağlar kimyasal olarak reaksiyona girmeyen polimer molekülleri arasında oluşan bağlardır. İkincil kuvvetlerin oluşturduğu bağlar polimerik yapılarda erime, çözünme, geçirgenlik, sorpsiyon, deformasyon, vb. gibi bir çok önemli fiziksel, mekanik ve kimyasal özelliği kontrol eder (17).

Hidrofilik matriks temelli kontrollü salım yapan tabletlerin formülasyonunda en geniş çapta kullanılan polimer, hidrofilik selüloz eter yapısındaki hidroksipropilmetilselülozdur (HPMC). HPMC'nin farklı moleküler ağırlığa ve viskoziteye sahip tipleri vardır. HPMC suda çözünen ve suda çok zor çözünen ilaçları içeren matrikslerden ilaç salınımını incelemeye kullanılmıştır (23,25,26).

Uzun etki gösteren sistemlerde taşıyıcı matriksin oluşturulması için genellikle doğal, yarı sentetik ve sentetik polimerler kullanılır. Bu polimerler hidrofil veya hidrofob özellik taşıyabilir ve vücutta aşınabilir veya aşınmayabilir.

Uzun etki gösteren dozaj formlarında etken madde salınımını pek çok faktör etkileyebilir. Bunlardan bazıları etken madde veya maddelerin kimyasal/fiziksel özelliklerinden, bazıları da formülasyondan ve kullanılan polimerin özelliklerinden kaynaklanır. Polimerin cinsi ve miktarı dissolüsyon oranını etkileyecektir. Polimerin miktarı değiştirilerek veya sabit polimer veya polimer karışımları kullanılarak etken maddenin salınım profili ayarlanabilir (27).

Hashim ve Wan Po (28), HPMC ile basılmış matrikslerden potasyum klorürün salınımını incelemişlerdir.

Herman ve Remon (26), 1989'da ısı ile modifiye edilmiş nişasta matrikslerden in vitro ilaç salınımını ve modifiye edilmiş nişasta çeşitlerinin fiziksel ve kimyasal durumlarını incelemişlerdir.

Herman ve arkadaşları (23), başka bir çalışmalarında ise, ısı ile modifiye edilmiş nişastaların karakterizasyonunu ve üretimini araştırmışlardır.

Ayrıca etken maddenin uzun dönem parenteral uygulamalarında enjekte edilen ve deri altına yerleştirilen geciktirici formlar araştırmacıların dikkatini gün geçtikçe artarak çekmektedir. Fakat bunlar gerçekten karmaşık farmasötik formlardır ve karmaşıklıkları hem polimerin azaltılması hem de etken madde ve polimer arasındaki etkileşimden gelmektedir. Demirdere (29) bu tür

mekanizmaları şekillendirmek ve birleştirilmiş etken madde salımındaki etkilerini araştırmak için poli-DL-laktik asit adlı biolojik olarak par. alanan bir polimerle çalışmıştır. Burada model etken madde olarak salisilik asit ve sodyum salisilat kullanılmıştır.

Tüm bu uygulamaların yanında günümüzde polimerlere alternatif olarak kullanılabilen maddelerin araştırmaları da yapılmaktadır. Handjani-Vila'nın (30) non iyonik sürfektanlar ile kanser tedavisinde kullanılan etken maddelerin enkapsülasyonu üzerine yaptığı çalışma buna örnek verilebilir.

2.2.5.1. Polimerin özünmesi

Polimerlerin küçük molekül ağırlıklı sıvılarla etkileşmesi kontrollü serbestleştirme sistemleriyle ilgili uygulamalarda çok önemlidir. Bu uygulamalarda polimerler hem üretim hem de kullanım aşamasında sıvılar ile etkileşirler.

Polimerler sıvılarla temas edince gerçek çözünme veya jel oluşumu gözlenir. Moleküller veya molekül bölümleri arasında yalnızca ikincil kuvvetlerin etkin olduğu bir polimer, çözücü içine konduğu zaman, küçük çözücü molekülleri polimer içine difüze olur ve polimeri şişir. Bu durumda polimer yapı, çözücü ile etkileşme şiddetine bağlı olarak belli miktarda çözücü absorbe eder. Polimer ile iyi uyuşan, başka bir ifade ile "iyi çözücü" durumunda şişme çok daha hızlı ve fazladır. Şişmiş durumdaki yapıda polimer molekülleri arasına çözücü girmiş, yapı solvatize olmuştur. Ancak polimer zincirleri bazı bölgelerde ikincil kuvvetlerle birbirine bağlı, asosiy durumdadır. İyi özücü durumunda asosiyasyon çok az, buna karşılık şişme o derece fazladır. Polimer yapının çözücü ile şişmiş bu haline "jel hali" denir (17).

2.2.5.2. Polimerlerin sınıflandırılması

Uzun etkili preparatlarda en yaygın kullanılan polimerler şu şekilde sınıflandırılabilir (17).

A) Vücutta aşınmayan hidrofil polimerler

Poli 2-hidroksi etil metakrilat (PHEMA)

Metoksietilmetakrilat (MEMA)

Metoksietoksietilmetakrilat (MEEMA)

Metakrilikasit (MAA)

Metilmetakrilat (MMA)

Polivinilalkol (PVA)

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

Hidroksietilselüloz (HEC)

Karboksietilselüloz (CMC)

Hidroksipropilmetilselüloz (Methocel)

Hidroksipropilselüloz (Klucel)

Karboksipolimetilen (Carbopol)

B) Vücutta aşınmayan hidrofob polimerler

Silikonlar

Etilenvinil asetat kopolimerleri

C) Vücutta aşınan polimerler

Poli amidler

Poli laktik asit

Poli glikolik asit

Poli laktik glikolik asit

Poli esterler

2.2.5.3. Polimerlerde aranılan özellikler

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

Toksisite sorunu genellikle polimerin üretim ve işlenmesi sırasında kullanılan (katalizörler, emülsifiyan maddeler, stabilizatörler, vb.) veya yapıya katılan (plastifiyanlar ve diğer katkı maddeleri) maddeler, çevreden karışan kirlilikler ve yapıda polimerleşmeden kalan monomerden kaynaklanır.

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

Uygun bir ilaç taşıyıcı sistem hazırlamak için polimerin fiziksel ve mekanik özellikleri de göz önünde tutulmalıdır. İlaç serbestleştiren sistemlerdeki hatalar çoğu kez yapının mekanik zayıflığından kaynaklanır. Dikkate alınması gereken değişkenler; sistemin geometrik şekli, elastik özellikleri, şişme derecesi, durgun ve hareket halinde uygulanan çekme, sıkıştırma ve kayma gerilimlerine karşı direnci, yırtılma özelliği ve yorulmaya direncidir. Biyolojik çevrede sıcaklık değişimleri az olduğu için ısı ile parçalanmanın önemi fazla değildir. Oysa mekanik parçalanma ve ortamın neden olduğu yaşlanma dikkate alınmalıdır. Vücutta aşınan sistemlerde kullanılanların dışındaki polimerlerin fiziksel, kimyasal ve mekanik özellikleri biyolojik çevre etkisi ile değişmemelidir (17).

Kontrollü etken madde salan sistemlerde kullanılacak polimerlerin biyolojik sistemlerde uygunluklarının belirlenmesi ve bu polimerlerin fizikokimyasal özelliklerinin tayini ile ilgili çeşitli testler yapılabilir. Biyolojik uyum ve toksisite testi, fiziksel özelliklerin testi, ilaç difüzyon mekanizmasının tayini gibi.

2.2.5.4. Çalışmamızda kullanılan polimer maddeler

Sodyumkarboksimetilselüloz (CMC-Na)

Donuk sarımsı- beyaz renkli, kokusuz, nem çekici bir tozdur. Bütün derecelerdeki sularda çözünür ve berrak bir çözelti verir. Organik solvanlarda çözünmez (31).

CMC-Na, sodyum hidroksit ve monoklor asetik asit sodyum tuzundan hazırlanır. pH 5-9 arasında viskozite sebatlıdır. pH 3'ün altında çöker. %1 sitrik, laktik veya %5 asetik asit ilavesi ile aylarca viskozitesi değişmez.

Saf şekli (%99,5) ilaç, gıda, kozmetik ve diş patında kullanılır.

Eczacılıkta, viskozite kontrolünde, süspansiyonlarda, film oluşturmada, bağlayıcı olarak, diş patlarında, kalamın losyonda, merhem sıvağı olarak, laksatif amaç ile kullanılır (13).

Hidroksipropil metilselüloz-E15 (HPMC - Hypromellose)

Beyaz, sarımsı-beyaz veya yeşilimsi-beyaz, pratik olarak kokusuz, lifli yapıda toz veya granüledir. Soğuk suda çözünerek kolloidal formda çözelti verir. Sıcak suda pratik olarak çözünmez; alkol, kloroform ve eterle dehidratasyona uğrar (7).

Hidroksipropilselüloz-GF (HPC)

Beyaz veya sarımsı-beyaz, pratik olarak kokusuz, higroskopik, granüle halde katı tozdur. Soğuk suda çözünür, alkol, kloroform ve propilen glikolde kolloidal formu bir çözelti verir; pratik olarak da sıcak suda çözünmez (7).

Eudragit S-100

Akrilik asidin metakrilik asit veya diğer esterleri ile (örneğin; butil ester, dimetil amino ester gibi) polimerizasyonu sonucu oluşurlar.

Tip S anyonik bir polimerdir ve %30 metakrilik asit taşır. İntestinal sıvıda zor çözünür. Alkol gibi (etanol, isopropanol) polar organik solvanlarda çözünür. Aseton ve esterleri ile karışabilir. Suda ve petrol eterlerinde çözünmez. Çözeltisinin pH'ı 6.5 ile 7 arasındadır (31).

2.2.6. Uzun Etki Gösteren Preparatların Kontrolü

Uzun etki sağlayan sistemlerin kontrolü; in vitro dissolüsyon testi ile in vivo kan verilerinden yararlanılarak yapılır. İlacın kan konsantrasyonu ve absorpsiyonu, ilacın dissolüsyon hızı ile yakından ilgilidir. Dissolüsyon basamağı absorpsiyondan önce geldiği için dissolüsyon hızını etkileyen herhangi bir faktör absorpsiyon hızını etkilemektedir. Dissolüsyon hızının genel bir bağıntısını Noyes ve Whitney (32) ortaya koymuştur. Noyes ve Whitney denklemi diğer sayfada verilmiştir.

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

Burada; dC/dt =Dissolüsyon hızı
 k =Çözünürlük hız sabitesi
 S =Çözünen katının yüzey alanı

C_s =İlacın çözünürlüğünü gösteren değer

C =t zamanında çözücüdeki maddenin konsantrasyonu

FDA tarafından uzun etki gösteren preparatlarda şu çalışmaların yapılması istenmiştir (13).

- Biyoyararlanımı,
- İn vitro olarak kontrollü salım özelliklerinin saptanması,
- İn vivo performansın tekrarlanabilirliği,
- Dozaj şekli için prospektüsünde iddia edilen özellikleri doğrulayan farmakokinetik çalışmaları,
- İlacın etkinlik, emniyet ve yararını gösteren klinik çalışmaları.

USP ise bu tip dozaj şekillerinde (13);

- Belirtilen absorpsiyon hız ve derecesinin saptanarak gıdaların absorpsiyona etkisinin araştırılması,
- Kararlı denge durumundaki performansın $[(C_{max} - C_{min})/C]$, konvensiyonel dozaj şekli ile karşılaştırılması,
- Başlangıçta ani olarak etken maddenin önemli miktarda salınmadığının kanıtlanması,
- Tekrarlanabilir farmakokinetik performansın sağlanması,
- İn vitro, in vivo korelasyonun elde edilmesi.

2.2.6.1. In vitro kontrol

Dissolüsyon diye de tanımlanan, in vitro çözünme deneyinin yapılması (13),

- Proses kontrolüne,
- Etken madde salınımı izlenerek deney koşullarında etken maddenin stabilitesinin belirlenmesine,
- Yasal yönden dozaj şeklinin değerlendirilmesine olanak sağlayarak, formülasyondaki küçük değişiklikler veya üretim yerinin değiştirilmesi ile ilgili değerlendirmelere ışık tutar.

İn vitro çözünme hızı deneylerinde döner sepet ile palet (33,34) yöntemlerinin yanı sıra döner şişe (35) ve sürekli akış hücresi (35) yöntemleri de kullanılmaktadır.

i) Döner sepet yöntemi

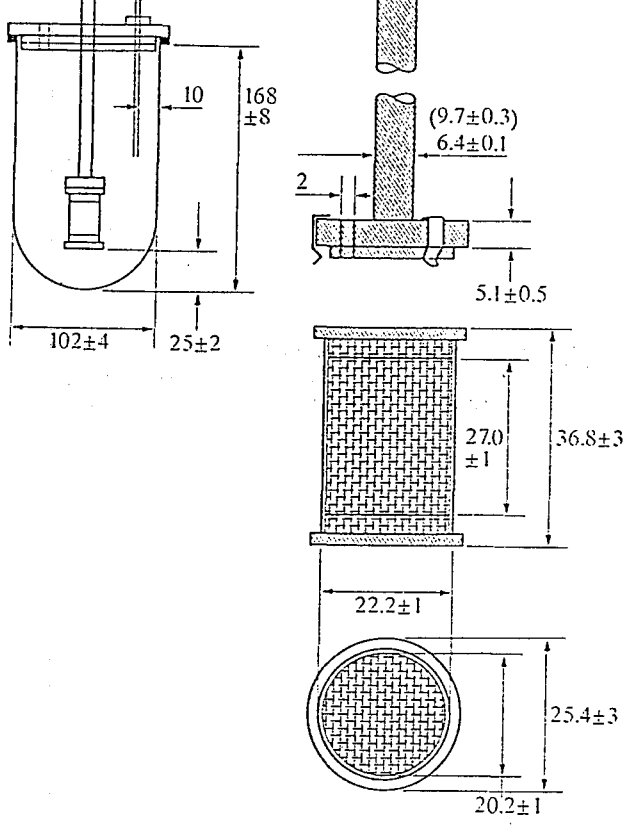
1970 de kabul edilen döner sepet yöntemi, dissolüsyon testinin ilk geçerli metoduydu. Bu metot 1990'da (USP XII) Apparatus I olarak isimlendirildi (35).

Sistem (Şekil 2.6.)'da görüldüğü gibi, cam yada inert, transparan materyal veya boroksilikat camından yapılmış silindirik bir kap, motor, metalik şaft ve silindirik sepetten ibaret bir aperedir. Kap bir su banyosu içinde içerdiği vasatı test esnasında $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ de tutmaya ve yavaş bir şekilde çalkalanmasına elverişli olarak hazırlanmıştır. 160-175 mm yüksekliğinde, 98-106 mm çapında ve 1000 mL hacindedir. Kabın üst kenarlarından tutturulmuş ve üzerinde merkezden girişe elverişli bir kapak bulunur.

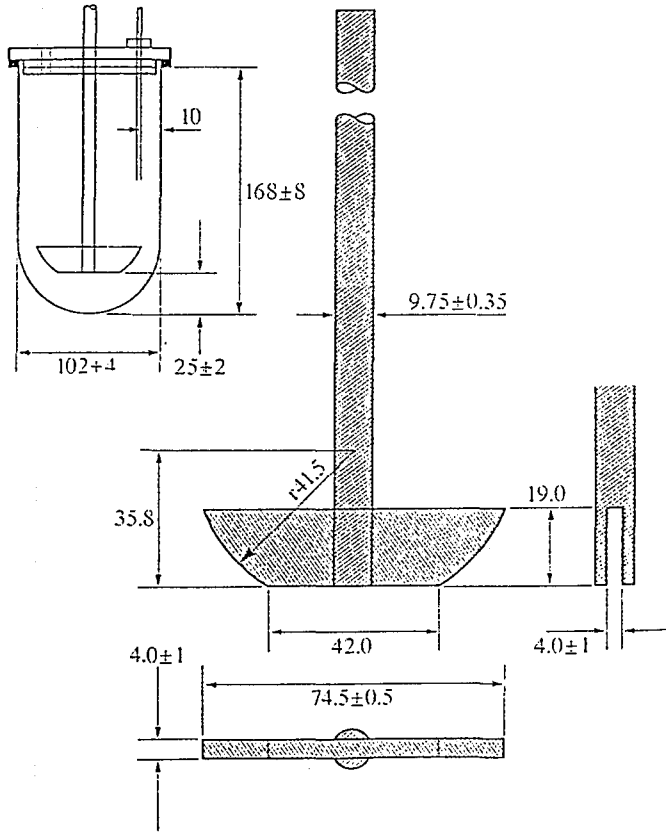
Şaft ve sepet paslanmaz çelikten yapılmıştır. Sepetin üst kısmı şaftın bağlandığı bir yuvaya sahiptir. Sepetin örgü açıklığı 40 mesh olacak şekilde paslanmaz çelik telden yapılmıştır. Her testin başlangıcında dozaj biriminin konacağı sepet kuru olmalıdır. Test esnasında sepetle kabın arasındaki uzaklık alttan 2.5 ± 0.2 cm olmalıdır (33,34).

ii) Palet yöntemi

Döner sepetten tek farkı sepet yerine karıştırıcı olarak palet (pervane) kullanılmasıdır. USP XII'de Apparatus II olarak geçmektedir. (Şekil 2.7.) Yine şaft ve palet paslanmaz çelikten yapılmıştır. Paletin alt kenarı ile kabın ortası arasında 2.5 ± 0.2 cm uzaklık bulunmalıdır. Tablet veya kapsül, yüzmemesi için küçük bir tel spiral ile birlikte kabın dibine konur (33,35).



Şekil 2.6. Döner sepet yöntemi (Apparatus I).



Şekil 2.7. Palet yöntemi (Apparatus II).

iii) Döner şişe yöntemi

Döner şişe yöntemi USP XII'de Apparatus III olarak tanımlanır. Geciktirilmiş salım yapan dozaj formları için alternatif bir yöntemdir. Cihazda su banyosu içine konmuş transparan silindirik kap kullanılır. Kap cam çubuklarla desteklenmiştir. Bunlardan biri yatay eksenin yönünü korur ve sabit hızla çalışan bir motora bağlanmıştır. Ağız kısmı ise dozaj ünitesinden örnek alabilmeyi kolaylaştırılmak için cam kabın yan tarafında bulunur. Dissolüsyon ortamının hacmi ve ağız kısmının konumu banyonun içerisindeki suyun, balon içine girmesine izin vermeyecek şekilde hazırlanır. Su banyosunun sıcaklığı 37°C olmalıdır ve balon sabit devirde dönüş yapabilmelidir (35).

iv) Sürekli akış hücresi yöntemi

Sürekli akış hücresi yöntemi Langenbucher'in (9) başkanlığında İsviçre'de geliştirilmiştir. Sonra Avrupa da çok geniş ölçüde kullanılarak BP tarafından incelenmiş ve Apparatus IV olarak sunulmuştur.

Bu yöntemde dissolüsyon ortamı, araştırılan preparatı içeren kapalı bir hücreden pompa yardımı ile sabit bir akış hızında sürekli devir ettirilir. Belirli zaman aralıklarında örnek alınıp etken madde miktarı tayin edilebilir. Apparatus I ve II 'de ortama yapılan tampon ilavelerinde ortaya çıkan sıcaklık değişimleri bu yöntemde görülmeksizin istenilen pH değişiklikleri yapılabilir (35).

Dissolüsyon koşulları ve örnek alma zamanlarının belirlenmesi

Dozaj şeklinin fizyolojik pH koşulları içinde salım özellikleri belirlenmelidir. Bunun yanında farklı devirlerde denemelidir. Çalışılan maddenin monografında belirtilmemişse standart devir hızı, palet yöntemi için 50, sepet yöntemi için 100 devir/dakika 'dır (9). Ayrıca sürekli etkili tabletin dezintegrasiyona (dağılıma) uğramadığı da gözlenmelidir.

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

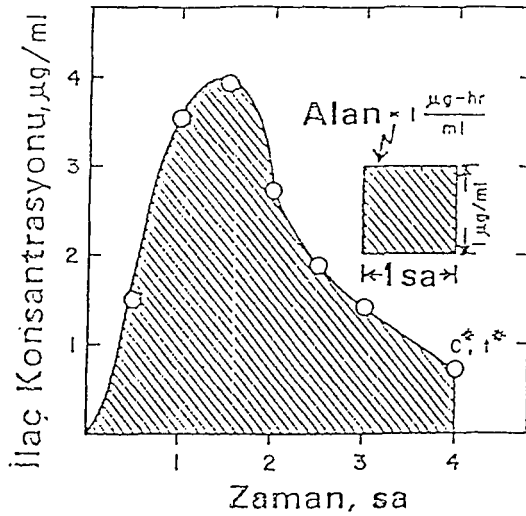
örnek, başlangıçta ani dozun açığa çıkıp çıkmadığını kontrol etmek içindir. İlave olarak %50 ve %80 etken madde salınımına tekabül eden zamanlarda örnek alınmalıdır. Salım profilinin tümüyle incelenmesi en iyi sonucu verir (13).

2.2.6.2. İn vivo kontrol

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

Kontrollü ilaç serbestleştiren sistemlerin gelişiminde, iyi bir in vitro- in vivo korelasyon çok önemlidir. Korelasyonun sağlandığı in vitro çözünme deneyi bulguları kullanılarak seriler arası varyasyon, ürün raf ömrü, minör formülasyon ve proses değişimleri saptanabilir (13,15).

İN vivo kontroller, ilacın kandaki profili çizilerek yapılır. İlacın verilmesini takiben belirli aralıklarla denekten (insan veya hayvan) kan alınır, sonra, ya total kanda, ya da serum veya plazmada ilaç miktarı saptanır. Sonuçlar zamana karşı grafiğe geçirilerek, (Şekil 2.8.)'de görüldüğü gibi kan konsantrasyonu zaman eğrisi elde edilir.



Şekil 2.8. Kan konsantrasyonu zaman eğrisi.

Kan konsantrasyonu zaman eğrisinin değerlendirilmesinde üç parametre vardır.

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

Eğrinin altında kalan total alan kısaca “AUC” ile ifade edilir. AUC daima şu formülle hesaplanır (32):

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

k = hız sabitesi

V= dağılım hacmi

Doruk ilaç konsantrasyonu ve buna ulaşmak için geçen süre, biyoyararlanım ilk basamağı olan absorpsiyon hızının bir ölçüsüdür. Eğri altındaki total alan (AUC) absorbe edilen toplam ilaç miktarını, dolayısıyla biyoyararlanımın ikinci ölçüsü olan absorpsiyon derecesini ifade eder (32).

3. DENEYSEL KISIM

3.1. KULLANILAN ARAÇ VE GEREÇLER

3.1.1. Kullanılan Maddeler

Naproksen sodyum	Divi's	Amerika
Eudragit S-100	Röhm Pharma	Almanya
Karboksimetilselüloz (CMC)	E. Merck	Almanya
Hidroksipropilselüloz (HPC)	E. Merck	Almanya
Hidroksipropilmetilselüloz (HPMC)	E. Merck	Almanya
Mısır nişastası	E. Merck	Almanya
Monobazikpotasyum fosfat	Carlo Erba	İtalya
Sodyumhidroksit	E. Merck	Almanya
Silikajel GF 254	E. Merck	Almanya
Toluen	E. Merck	Almanya
Tetrahidrofuran	E. Merck	Almanya
Glasiyel asetik asit	E. Merck	Almanya

3.1.2. Kullanılan Aletler

Su banyosu	Memmert
pH metre	Bilmar model 101
UV Spektrofotometre	UV 160 A, Shimadzu
Dissolüsyon cihazı	Aymes
Friabilatör	Roche
Monsanto sertlik aleti	Dener laboratuvar
Kumpas	Somet
Tablet makinası	Korsch
Tablet makinası motoru	Erweka AR 400
IR Spektrofotometre	Shimadzu IR 435
UV Lamba	Universal-UV-Lampe (Camag)
Erime derecesi tayin cihazı	Stuart scientific

3.2. YÖNTEMLER VE DENEYLER

3.2.1. Naproksen Sodyum'un Standartlara Uygunluğu

3.2.1.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Nap-Na'un metanoldeki, distile sudaki ve dissolüsyon vasatı olarak kullanılan pH 7.4'teki %0.5'lik (100 µg/mL) a/h olarak hazırlanan çözeltisi 0.25 mm kalınlıktaki Silikajel GF 254 ile kaplanmış plaklara uygulanmıştır. Daha sonra kromotogram sistemi için geliştirilen solvent karışımı (toluen:tetrahidrofuran:glasiyel asetik asit-30:3:1) içine konularak front çizgisine kadar sürüklenmesi sağlanmıştır. Solvent front çizgisine gelince plak tanktan çıkartılmış ve havada kurutularak lekeler UV lambası altında 254 nm'de tespit edilerek Rf değeri hesaplanmıştır (9).

3.2.1.2. UV spektrumu

Nap-Na'un distile su ve pH 7.4'te 2.5 µg/mL konsantrasyonda çözeltileri hazırlanarak 200-400 nm arasında UV spektrumları alınmıştır.

3.2.1.3. IR spektrumu

Nap-Na'un IR spektrumu potasyum bromür diskler arasında 4000-400 cm⁻¹ aralığında çekilmiştir (37).

3.2.1.4. Erime derecesi tayini

Bir miktar Nap-Na kılcal boru içine yerleştirilmiş ve erime derecesi ölçme aleti yardımı ile erime derecesi ölçülmüştür (6).

3.2.1.5. Çözünürlüğün saptanması

Çözünürlük saptanırken Nap-Na'un distile su ve pH 7.4'te doymuş çözeltileri hazırlanarak 100 mL'ye tamamlanmıştır. Çalışma sıcaklığı dissolüsyon sıcaklığı olan 37±0.5°C olarak seçilmiştir. Daha sonra hazırlanan doymuş çözeltiler Whatman süzgeç kağıdından süzülerek çözünmeyen kısımlarından ayrılmıştır. Bu stok

çözeltilerden yararlanılarak; distile su için 0.1ml/100mL ve 0.2ml/100mL'lik seyreltmeler, pH 7.4 için ise 0.2ml/100mL ve 0.2ml/100mL'lik seyreltmeler yapılmıştır. Hazırlanan son çözeltiler 230 nm dalga boyunda spektrofotometrede okunmuş ve okunan değerler çözücüye ait olan standart eğri denkleminde yerine konarak yapılan seyreltme içindeki madde miktarı bulunmuştur. Buradan da hazırlanan ilk çözeltideki konsantrasyona geçilerek maddeye ait çözünürlük tespit edilmiştir (6).

3.2.2. Nap-Na'un Stabilitesi

Bölüm 3.2.1.'de anlatılan İTK deneylerinde hazırlanan çözeltiler oda sıcaklığında üç gün bekletildikten sonra Silikajel GF 254 plağa uygulanmış ve aynı çözücü sistemi kullanılarak deney yine aynı şartlarda yapılmıştır. Elde edilen Rf değerleri diğer Rf değerleri ile karşılaştırılmıştır (9).

3.2.3. Nap-Na'un Miktar Tayini

Nap-Na'un miktar tayini için UV spektrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Dissolüsyon için öngörülen pH 7.4'te 100mg/100mL'lik stok çözelti hazırlanmıştır.

Yapılan 0.25 µg/mL'lik ilk seyreltme ile UV spektrofotometrede maddenin max dalga boyu 230 nm olarak tespit edilmiştir. Daha sonra sırası ile stok çözeltiden 0.50, 0.75, 1 mL alınarak 100 mL'ye ve 0.75, 1 mL alınarak 50 mL'ye tamamlanmıştır. Böylece 1, 1.5, 2, 3 ve 4 µg/ml'lik seyreltmeler elde edilmiştir. Bu seyreltmelerin absorpsanları pH 7.4'teki max dalga boyu olan 230 nm'de okunmuş ve bu değerlerden yararlanılarak maddenin çözücü içindeki standart eğrisi çizilerek, eğri eşitliği, kesme değeri ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Aynı işlemler distile su içinde yapılmıştır.

Tüm bu çalışmalardan hareketle deneylerde Nap-Na miktarı hesaplanmıştır.

3.3. MATRİKS TABLETLERİN HAZIRLANMASI

i) Gereken etken madde miktarının saptanması

Bu miktar hesaplanırken, 275 mg Nap-Na'e ekivalan miktar olan 250 mg Nap. üzerinden hareket edilmiştir (38).

$$\begin{aligned}Dt &= Dn[1 + (0.693/t_{1/2}).t] \\ &= 250[1 + (0.693/13).12] \\ &= 409.92 \text{ mg}\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}Ds &= Dt - Dn \\ &= 409.92 - 250 \\ &= 159.92 \text{ mg}\end{aligned}$$

275 mg Nap-Na eğer 250 mg Nap. ekivalan ise 159.92 mg Nap. 175.912 mg Nap-Na ekivalandır. Buradan elde edilen miktar kullanım miktarı ile toplanmış ve bu da 450.912 mg olarak bulunmuştur ve yaklaşık olarak alınarak tabletlerde 451 mg'lık doz kullanılmıştır.

Burada;

t = İstenilen etki süresi

$t_{1/2}$ = Kullanılan etken maddenin yarı ömrü

Dt = İstenilen etki süresini tamamlayabilmek için gereken miktar

Ds = Süreklilik dozu

Dn = Etken maddenin kullanım dozu

ii) Tabletlerin hazırlanması

Tablet hazırlama tekniği olarak ilk önce kuru granülasyondan yararlanılmıştır. Fakat yapılan ön denemeler etken maddenin pH 7.4'teki mükemmel çözünürlüğünden dolayı hedeflenen amaç konusunda başarısızlıkla sonuçlanmıştır.

Kuru granülasyon tekniği ile basılan tabletlerin ilk yarım saat, kırk beş dakika içinde dağıldığı saptanmış ve bu yöntemden vaz geçilmiştir.

Daha sonra bu ön denemelerden hareketle yaş granülasyon tekniğinin maddenin özellikleri açısından daha uygun olduğuna karar verilerek dört değişik polimer maddesi ile her biri için dört değişik konsantrasyonda tablet formülasyonu hazırlanmıştır. Böylece çalışmanın tamamı on altı ayrı formülasyon üzerinde yapılmıştır.

Tabletler granüle hale getirilirken %5 oranında hazırlanan nişasta peltesi bağlayıcı olarak kullanılmıştır. Her formülasyon için ayrı ayrı plasebo tablet hazırlanarak tabletlerin etken madde miktar tayinleri karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Ayrıca her formülasyon için tablet spesifikasyonları incelenmiştir.

3.3.1. Tabletlerde Yapılan Kontroller

Hazırlanan tabletler üzerinde ağırlık sapması, sertlik, kırılabilirlik (friabilite), yükseklik ve çap kontrolü, etken madde miktar tayini ve çözünme hızı tespit edilmiştir (39).

3.3.1.1. Etken madde miktar tayini

Tabletlerdeki etken madde miktarını tayin için, on tablet havanda iyice toz edilmiştir. Bu tozdan bir tablet ağırlığında beş ayrı örnek alınmıştır. Bu örnekler balonjolelere alınarak çözündürülmüş ve 100 mL'ye tamamlanarak süzölmüştür. Hazırlanan bu stok çözeltiden önce 0.25 mL alınıp 50 mL'ye bundan da 1mL alınıp tekrar 50 mL'ye distile su ile seyreltilmiş ve 230 nm dalga boyunda absorbanları distile suya karşı okunmuştur. Bölüm 4.1.1.'de anlatıldığı gibi bulunan doğru denklemden yararlanılarak her bir tabletteki etken madde miktarı saptanmıştır (39).

3.3.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü

Her bir formülasyona ait olan on tabletin yüksekliği (h) ve çapı (d) kumpas yardımı ile ölçülerek d/h oranı hesaplanmıştır (39).

3.3.1.3. Ağırlık sapması

Yirmi tablet tek tek hassas terazide tartılarak ortalama ağırlık hesaplanmış ve her bir tabletin ortalama tablet ağırlığından sapması T.F. 1974'e göre değerlendirilmiştir (39).

3.3.1.4. Sertlik kontrolü

On tabletin Monsanto sertlik kontrol aleti ile sertlikleri ölçülerek bulunan değerlerin ortalamaları alınmış ve literatürdeki değerlerle karşılaştırılmıştır (39).

3.3.1.5. Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü

Tozlarından kurtarılmış on tablet hassas terazide tartılıp friabilitöre konmuştur. Friabilatörde tabletler dakikada yirmi beş devirle dört dakika döndürüldükten sonra tozlar ayrılmış ve tabletlerin toplam ağırlığı tekrar tartılmıştır. Aradaki fark bulunarak yüzde ağırlık kaybı hesaplanmıştır (39).

3.3.1.6. İn vitro çözünme (dissolüsyon) hızı kontrolü

Hazırlanan tablet formülasyonlarında in vitro koşullarda etken maddenin salınımı incelenmiştir. İn vitro çözünme hızı deneylerinde, USP XXII'de tanımlanan döner sepet yöntemi kullanılmıştır (9).

i) İn vitro çözünme (dissolüsyon) hızı deneyleri

İN vitro çözünme hızı deneyleri, bölüm 2.2.6.'da anlatılan döner sepet yöntemi ile yapılmıştır.

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

boyunda absorbanları ölçülmüştür. Doğru denkleminde yararlanılarak çözünen ilaç miktarı hesaplanmış ve buradan da % çözünen ilaç miktarı bulunmuştur. Zamana karşı % salıverilen ilaç miktarına göre dissolüsyon profilleri çizilmiştir.

Deneyle yapılrken aynı zamanda her formülasyon için sadece polimer ve yardımcı maddelerden oluşan boş tabletler basılmış (plasebo) ve karşılaştırmalı olarak ta çalışılmıştır.

ii) Dissolüsyon ortamı ve pH değerleri

İn vitro çözünme hızı deneylerinde, enzimsiz suni barsak vasatı kullanılmıştır. Vasat USP XXII'ye göre hazırlanmış, tüm tabletlerin çözünme hızları tayin edilmiştir (9).

iii) Verilerin değerlendirilmesi

İn vitro çözünme hızı deneyleri esnasında alınan örneklerin absorbanları ölçülmüştür. Ölçülen absorbanlardan, doğru denkleminin yardımı ile salınan Nap-Na miktarları hesaplanmıştır. Zamana karşı ortalamalar alınarak % salım değerlerinden hareketle dissolüsyon profilleri çizilmiştir. Uygun görülen formülasyonların sonuçlarına bilgisayar programı uygulanarak, dissolüsyon kinetikleri incelenmiştir.

Veriler; Modifiye Hixson-Crowell, 1. derecede, 0. derecede, Hixson-Crowell (Sink), RRSBW, Ağırlığın zamanın karesine oranı, Higuchi (Heterojen pellet) kinetiklerine uygulanmıştır.

Elde edilen bulgular determinasyon katsayılarına, sapmaların karelerinin bağıl toplamına ve Akaike kriterlerine göre değerlendirilmiştir (40).

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1. KİMYASAL VE FİZİKOKİMYASAL SONUÇLAR

4.1.1. Nap-Na'un Tanınması

4.1.1.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Bölüm 2.1.3.'te anlatılan sistem uygulandığında elde edilen sonuç (Şekil 4.1.)'de verilmiştir. Nap-Na için Rf değeri bulunmuştur.

Adsorban : Silikajel GF 254

Çözücü sistemi : Toluen-Tetrahidrofuran-Glasiyel asetik asit (30:3:1)

Uygulanan çözelti konsantrasyonu: %0.5 (a/h), 10 μ l

Uygulanan çözelti : Nap-Na'un metanoldeki, distile su ve pH 7.4'teki çözeltisi

Sürüklenme süresi : 50 dakika

Lekelerin tespiti : UV lambası (365nm)

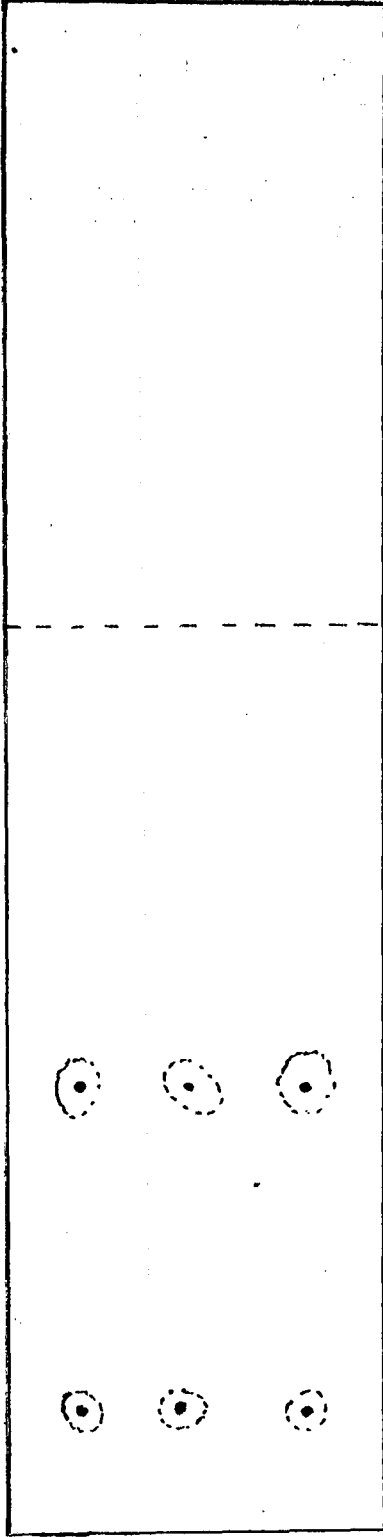
Rf değeri : 0.402

4.1.1.2. UV spektrumu

Nap-Na'un UV spektrumu, bölüm 2.1.3.'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. λ max'lar pH 7.4 (SBV)'de ve distile suda 230 nm olarak bulunmuştur. Spektrumlar (Şekil 4.2. ve 4.3)'te verilmiştir.

4.1.1.3. IR spektrumu

Nap-Na'un potasyum bromür diskle IR spektrumu literatürde verilen spektrumdaki karakteristik pikleri göstermiştir. Nap-Na'a ait IR pikleri (Şekil 4.4.)'te verilmiştir (37).



Adsorban: Silikajel GF 254

Çöz. sis.: Toluen-Tetrahidrofur

Glasiyel asetik asit (30:3:1)

Uyg. çöz. kon.: %0.5 a/h, 10 μ l

Uyg. çöz.: Nap-Na'un Me(OH), dis. su ve
pH 7.4'teki çöz.

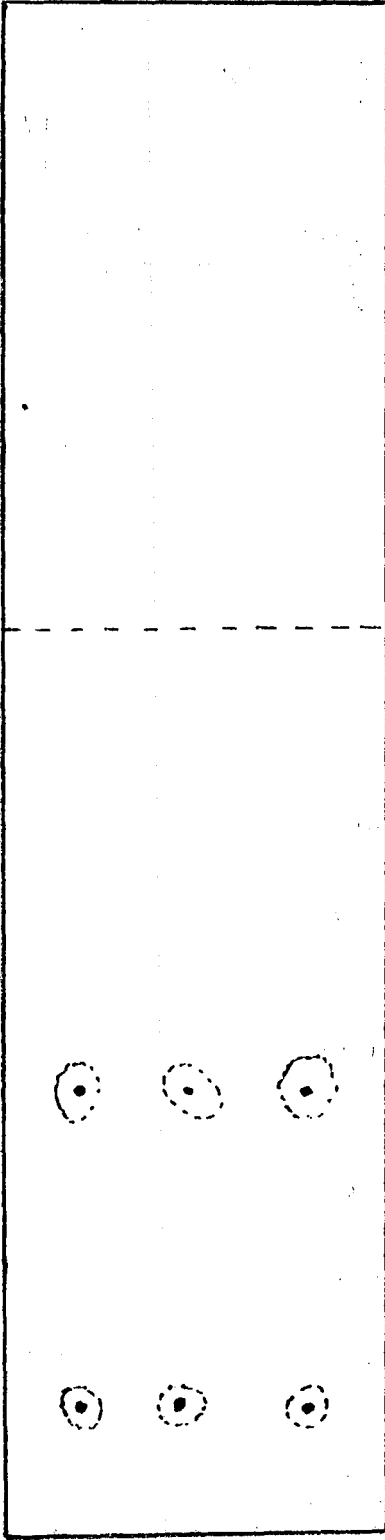
Sürük. sü.: 50 dak.

Lekelerin tes.: UV lam. (365nm)

Rf değ.: 0.402

(Uygulama soldan sağa doğru Me(OH),
dis. su ve pH 7.4'teki çözeltileri
şeklinde yapılmıştır.)

Şekil 4.1. a) Nap-Na'un değişik çözeltilerdeki İTK'sı.



Adsorban:Silikajel GF 254

Çöz. sis.:Toluen-Tetrahidrofuran

Glasiyel asetik asit (30:3:1)

Uyg. çöz. kon.:%0.5 a/h, 10 μ l

Uyg. çöz.:Nap-Na'un Me(OH), dis. su ve
pH 7.4'teki çöz.

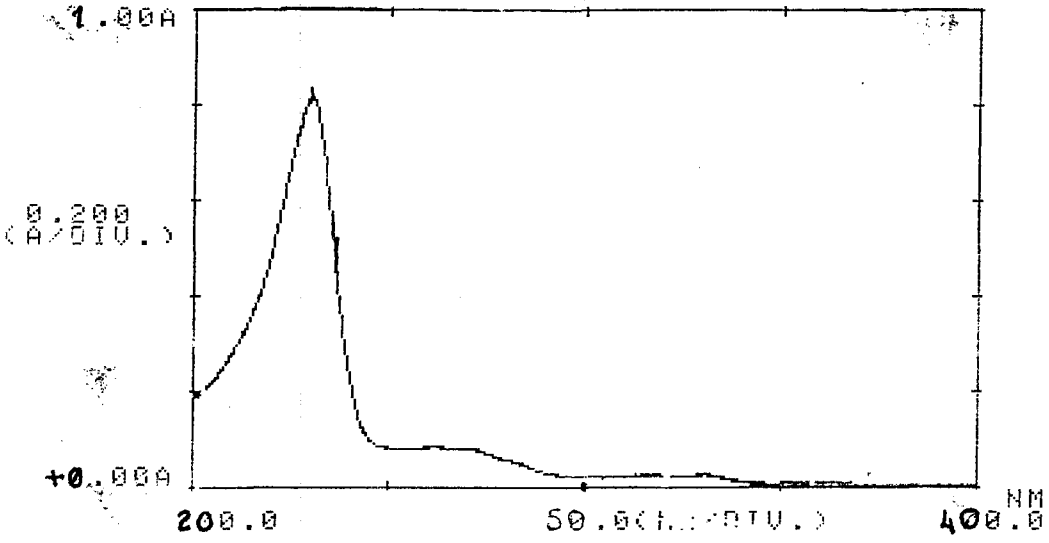
Sürük. sü.:50 dak.

Lekelerin tes.:UV lam. (365nm)

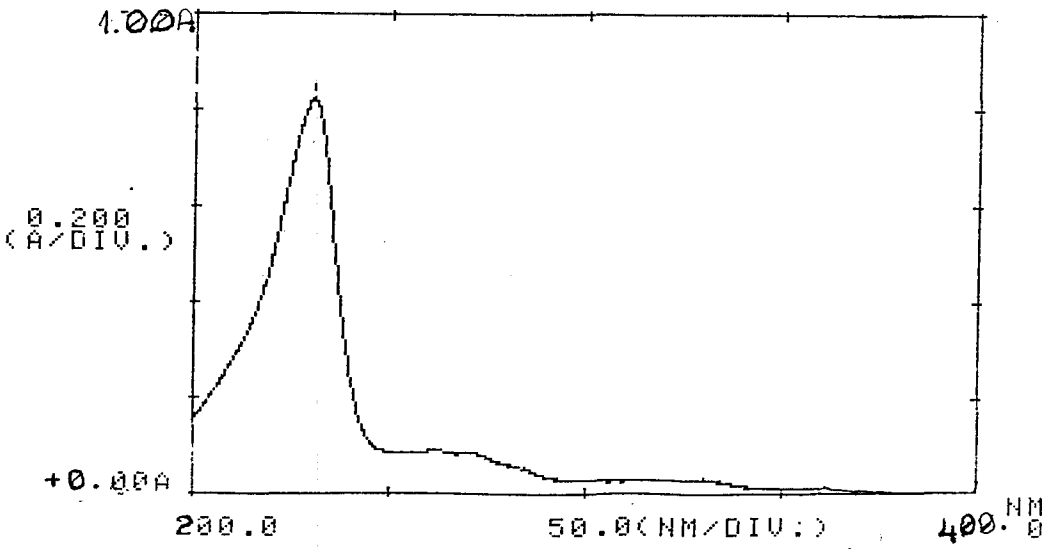
Rf değ.:0.402

(Uygulama soldan sağa doğru Me(OH),
dis. su ve pH 7.4'teki çözeltileri
şeklinde yapılmıştır.)

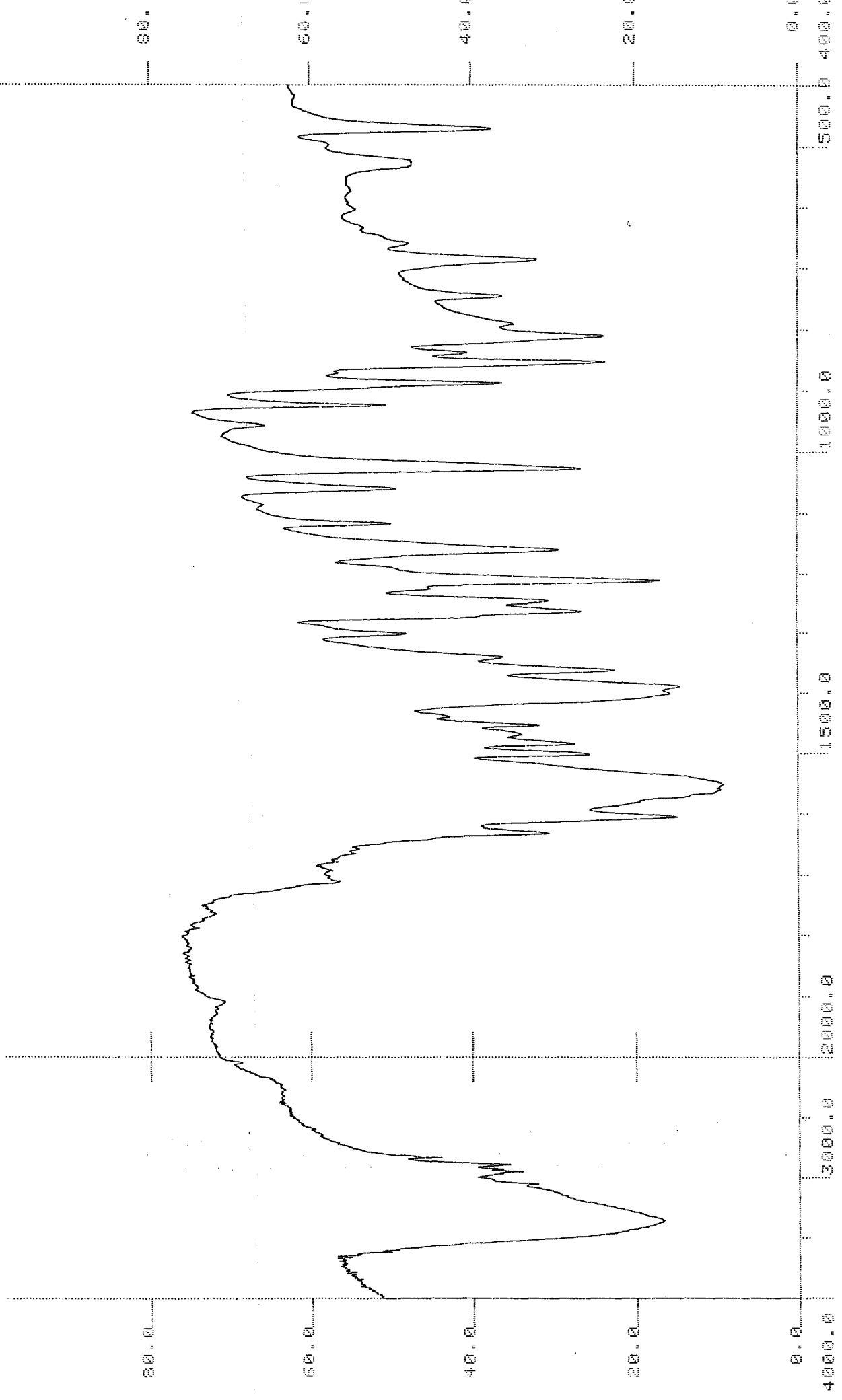
Şekil 4.1. b) Nap-Na'un oda temperaturünde üç gün bekletildikten sonra değişik çözeltilerdeki İTK'sı.



Şekil 4.2. Nap-Na'un distile sudaki UV spektrumu.



Şekil 4.3. Nap-Na'un pH 7.4'teki UV spektrumu.



Şekil 4.4. Nap-Na'un IR spektrumu

4.1.1.4. Erime derecesi

Deney bölüm 3.2.1.'de anlatıldığı gibi yapılmış ve Nap-Na'un bozunma derecesi 255°C olarak bulunmuştur. Bulunan değer literatürde verilen değere uygundur (6).

4.1.1.5. Çözünürlüğün saptanması

Deney bölüm 3.2.1'de anlatıldığı gibi yapılmış ve sonuçlar aşağıda verildiği gibi bulunmuştur (6).

$$\text{Distile su için (g/mL)} = 0.3645$$

$$\text{pH 7.4 için (g/mL)} = 0.7027$$

4.1.2. Nap-Na'un Miktar Tayini

4.1.2.1. Çözücü distile su olduğu zaman elde edilen standart eğrisi

Daha önce bölüm 3.2.3.'te anlatıldığı gibi çözeltiler hazırlanmış ve 230 nm'de absorbanları ölçülerek standart eğrileri çizilmiştir. Standart eğri (Şekil 4.6)'da verilmiştir. Standart eğriye ait istatistiksel sonuçlar ise aşağıda verilmiştir.

Eğrinin eşitliği; $y = 0.2965x + 0.0179$

Eğim 0.2965

Kesme değeri 0.0179

Korelasyon katsayısı 0.9998

4.1.2.2. Çözücü pH 7.4 olduğu zaman elde edilen standart eğrisi

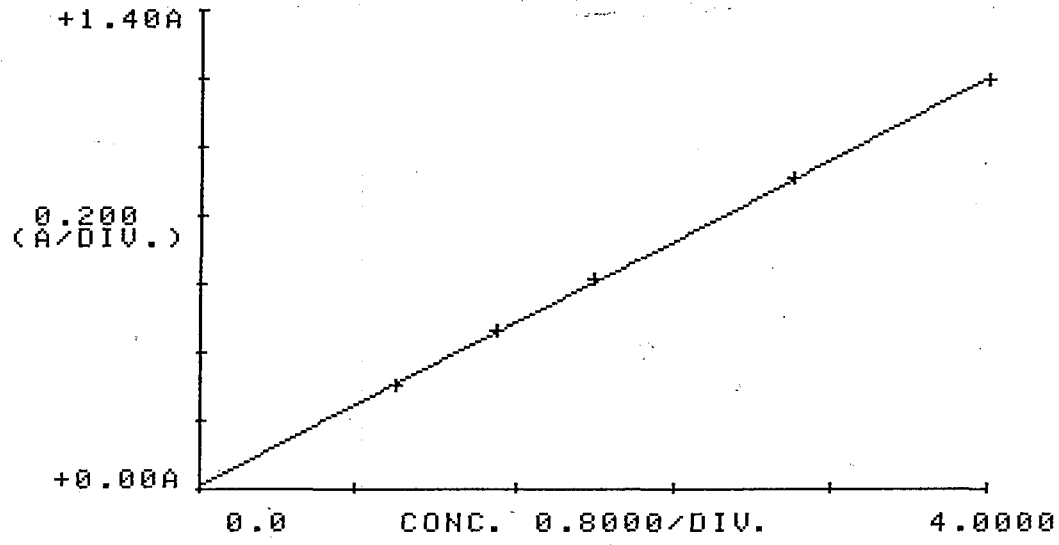
Daha önce bölüm 3.2.3.'te anlatıldığı gibi çözeltiler hazırlanmış ve 230 nm'de absorbanları ölçülerek standart eğrileri çizilmiştir. Standart eğri (Şekil 4.7.)'de verilmiştir. Standart eğriye ait istatistiksel sonuçlar ise aşağıda verilmiştir.

Eğrinin eşitliği $y = 0.29366x + 0.0415$

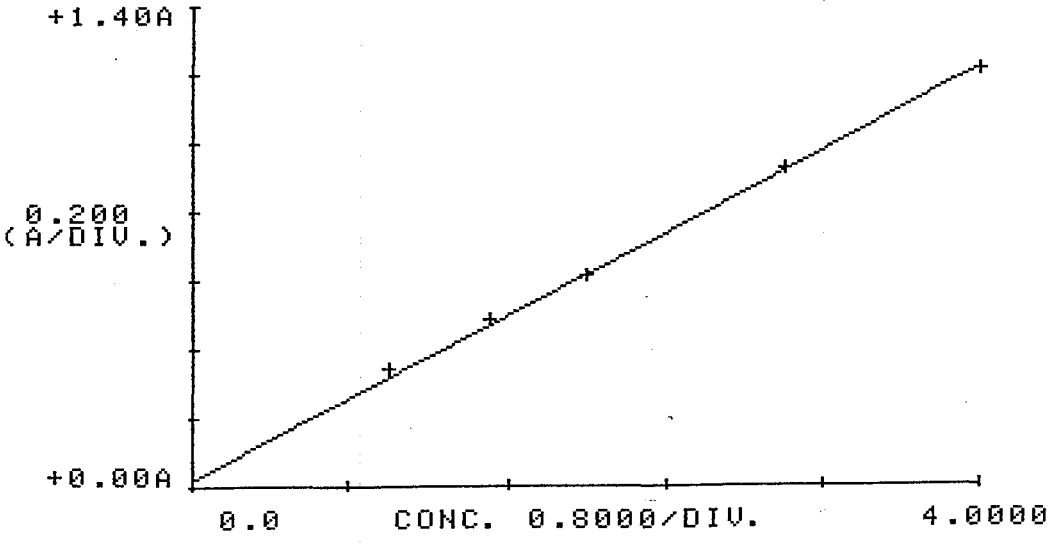
Eğim 0.29366

Kesme değeri 0.0415

Korelasyon katsayısı 0.9996



Şekil 4.5. Çözücü distile su olduğu zaman Nap-Na'a ait standart eğri



Şekil 4.6. Çözücü pH 7.4 olduğu zaman Nap-Na'un standart eğrisi

Nap-Na'un tanınması için yapılan deney sonuçları (İTK, UV spektrumu, IR spektrumu, erime derecesi ve çözünürlüğün saptanması), kullandığımız maddenin farmakope verilerine göre değerlendirilmiştir.

İTK için literatürlerde maddeye ait standart bir Rf değeri bulunamamıştır. Ancak USP XXII'de maddenin İTK'sı için anlatılan yöntem kullanılarak maddeye ait bir Rf değeri tayin edilmiş ve bu, maddenin stabilite çalışmaları için sabit değer olarak kullanılmıştır.

Maddenin UV spektrumu sonucu her iki çözücü (distile su ve pH 7.4) içinde elde edilen max absorpsanlar USP XXII'de verilen maddeye ait monograftaki değere uygundur.

Maddenin IR spektrumu, standardının IR spektrumu bulunamadığı için karşılaştırma yapılamamıştır.

Maddeye ait erime derecesi Pharmaceutical Codex'te belirtilen bozunma derecesi ile uygunluk göstermektedir.

Çözünürlük saptanması çalışmaları sırasında, maddenin çözünürlüğünün pH'a bağlı olduğu saptanmıştır. pH 1.2, 2.4, 4.5, 6.5'te yapılan çalışmalarda çözünürlüğün pH arttıkça arttığı tespit edilmiştir. Bu durumun, maddenin saf halinin asit yapıda olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Çünkü; asit pH'da maddenin tuz kökünü oluşturan Na'un ortamdaki Cl iyonu ile birleşip NaCl oluşturduğu ve çıkan Na kökünün yerine de H iyonunun girerek saf halde Nap.'nin çöktüğü görülmüştür.

Tüm bu değerlendirmeler ışığında maddenin farmakope standartlarına uygunluğu kanıtlanmıştır.

4.2.NAPROKSEN SODYUM'UN MATRİKS TABLETLERİNE AİT SONUÇLAR

4.2.1. Tabletlerde Yapılan Kontroller

4.2.1.1. Etken madde miktarının saptanması

Hazırlanan tabletlerde etken madde miktarı bölüm 3.3.1.'de anlatıldığı gibi yapılmış ve sonuçlar (Tablo 2)'de verilmiştir (39).

4.2.1.2. Yükseklik ve çap kontrolü

Tabletlerin kontrolleri bölüm 3.3.1.'de anlatıldığı gibi yapılmış ve sonuçlar (Tablo 3)'te verilmiştir (39).

4.2.1.3. Ağırlık sapması kontrolü

Ağırlık sapması kontrolü bölüm 3.3.1.'de anlatıldığı gibi yapılmış ve hesaplanan tablet ağırlık sapmaları (Tablo 4)'te verilmiştir. Bulunan değerler T.F. 1974'de verilen değerlere uygundur (39).

4.2.1.4. Sertlik kontrolü

Tabletler üzerinde bölüm 3.3.1.'de anlatıldığı gibi yapılan sertlik kontrolüne ait değerler (Tablo 5)'te verilmiştir. Elde edilen değerler literatüre uygundur (39).

4.2.1.5. Friabilite kontrolü

Bölüm 3.3.1.'de anlatıldığı gibi yapılan teste ait değerler (Tablo 6)'da verilmiştir (39).

4.2.2. İn vitro Çözünme Hızı Deney Sonuçları

Tabletler üzerinde in vitro çözünme hızı deneyleri bölüm 3.3.1'de anlatıldığı gibi yapılmıştır. Altı deneyin ortalaması olan bu değerler (Tablo 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)'de verilmiştir. Uygun bulunan formülasyonların kinetik sonuçları ise (Tablo 15)'te verilmiştir. Deneylere ait dissolüsyon profilleri (Şekil 4.7, 4.8, 4.9, 4.10, 4.11, 4.12, 4.13, 4.14)'te, verilmiştir.

Tabletlerin hazırlanması için yaş granülasyon tekniği kullanılmıştır. Bu tekniğine baş vurulmadan önce tablet basımı için kuru granülasyon tekniği denenmiştir. Basılan tabletler üzerinde yapılan ön dissolüsyon çalışmalarında etken maddenin tamamının salımı için geçen sürenin hedeflenen amaç için uygun olmadığına karar verilmiştir. Elde edilen bu sonuçların; çalışılan pH'da maddenin çözünürlüğünün çok iyi olması ve tablet formülasyonları içerisinde dağıtıcı maddenin bulunmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Yaş granülasyon tekniği ile basılan tabletlerde, bölüm 2.2.5.4.'te adı verilen polimerler kullanılarak, %10, 20, 30 ve 40 oranında polimer içeren 16 değişik formülasyon hazırlanmıştır. Tablet içeriğini pat kıvamına getirmek için bağlayıcı olarak %5 oranında hazırlanan nişasta çözeltisi kullanılmıştır. Kaydırıcı olarak Mg stearat eklenmiştir.

Her formülasyon için ayrı ayrı plasebo tablet basılarak dissolüsyon karşılaştırmalı olarak yapılmıştır. Hazırlanan formülasyonlar için; ağırlık sapması, sertlik, friabilite, yükseklik-çap kontrolü, etken madde miktar tayini ve in vitro dissolüsyon hızı kontrolleri yapılmıştır.

Tablet spesifikasyonu için gerekli olan fiziksel kontroller (ağırlık sapması, sertlik, friabilite, yükseklik-çap kontrolü, etken madde miktar tayini) farmakope verilerine göre değerlendirildiğinde, standartlara uygun olduğu saptanmıştır. Fakat tabletlerin büyüklük ve ağırlıkları göz önüne alındığında, kullanılan etken madde dozunun yüksek olması sebebi ile, pratik olarak kullanım zorluğu olabileceği düşünülmektedir.

Tabletler biyoyararlanım açısından incelendiğinde (in vitro dissolüsyon testi); tüm formülasyonlar için ideal kontrollü salım sağlayan bir dozaj şekli elde edildiği görülmüştür. Yapılan çalışma değerlendirildiğinde, daha kontrollü uzun etki elde etmek için polimer oranının arttırılması yerine, değişik polimer kombinasyonları ile tablet formülasyonlarının tekrar gözden geçirilmesinin uygun olacağı düşünülmektedir.

Dissolüsyon sonuçları üzerinde yapılan değerlendirmeden sonra en uygun formülasyonlar olarak F6, F7 ve F10 seçilmiştir. Bu seçim yapılırken, etken maddenin diğer formülasyonlara göre daha istikrarlı salıverilmiş olması dikkate alınmıştır. Seçilen bu üç formülasyona; Modifiye Hixon-Crowell, 1. Derece, 0. Derece, Hixon-Crowell (Sink), RRSBW, Zamanın kare kökü ve Higuchi (Heterojen Pellet) kinetikleri uygulanmıştır. Alınan kinetik sonuçlarını; Akaike kriterleri ve determinasyon katsayılarına göre

değerlendirdiğimiz de ise; bu üç formülasyondan da etken madde salınımının zamanın kare kökü kinetiğine uygun karakterde olduğu görülmüştür.

Bu üç formülasyonda zamanın kare kökü kinetiğine ait Akaike kriterleri ve determinasyon katsayılarına göre kendi arasında değerlendirildiğinde, en uygun formülasyonun F10 formülasyonu olduğuna karar verilmiştir. F10 formülasyonuna ait kinetik doğrusu da çizilerek, bu sonuca bir anlam kazandırıldığı düşünülmektedir.

Formülasyonlar	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8	F9	F10	F11	F12	F13	F14	F15	F16
Nap-Na (mg ağırlık)	451	451	451	451	451	451	451	451	451	451	451	451	451	451	451	451
HPMC(%ağırlık)	10	20	30	40												
CMC-Na (%ağırlık)					10	20	30	40								
HPC(%ağırlık)									10	20	30	40				
Eud.S-100(%ağırlık)													10	20	30	40
Mg-Stearat(% ağırlık)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Nişasta peltesi(%5'lik)	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.	y.m.

Tablo 1. Nap-Na'un tablet formülasyonlarına ait etken madde, polimer, kaydırıcı ve bağlayıcı miktarları.

Tablo 2. Tabletlerde bulunan ortalama etken madde miktarları.

	Tabletlerde ortalama etken madde miktarı \pm SS
F1	467,651 \pm 3,720
F2	475,953 \pm 1,963
F3	486,156 \pm 0,702
F4	457,819 \pm 5,493
F5	448,643 \pm 2,525
F6	486,283 \pm 1,383
F7	454,781 \pm 4,920
F8	465,767 \pm 2,695
F9	454,249 \pm 4,746
F10	447,869 \pm 3,890
F11	475,291 \pm 0,190
F12	450,091 \pm 3,081
F13	468,307 \pm 3,135
F14	459,137 \pm 3,324
F15	453,168 \pm 2,186
F16	479,697 \pm 2,001

Tablo 4. Tabletler için ortalama ağırlık ve ortalama % sapma.

	Ortalama ağırlık ve ortalama \pm SS
F1	547,771 \pm 0,636
F2	592,332 \pm 0,128
F3	634,994 \pm 0,891
F4	645,570 \pm 0,294
F5	571,035 \pm 1,503
F6	606,618 \pm 0,433
F7	645,902 \pm 0,746
F8	687,457 \pm 0,182
F9	568,886 \pm 0,781
F10	588,469 \pm 0,363
F11	661,260 \pm 0,879
F12	703,154 \pm 0,235
F13	562,666 \pm 0,473
F14	632,033 \pm 1,278
F15	658,971 \pm 0,229
F16	749,865 \pm 2,117

Tablo 3. Tabletlerin ortalama yükseklik ve çap değerleri.

	d/h \pm SS
F1	3,48 \pm 0,042
F2	2,91 \pm 0,036
F3	2,68 \pm 0,049
F4	2,55 \pm 0,028
F5	3,07 \pm 0,039
F6	2,91 \pm 0,106
F7	2,78 \pm 0,050
F8	2,62 \pm 0,016
F9	2,96 \pm 0,037
F10	2,79 \pm 0,033
F11	2,51 \pm 0,026
F12	2,35 \pm 0,022
F13	3,05 \pm 0,039
F14	2,69 \pm 0,030
F15	2,58 \pm 0,028
F16	2,21 \pm 0,031

Tablo 5. Tabletler için ortalama sertlik değerleri.

	Ortalama sertlik \pm SS
F1	6 \pm 0,252
F2	4,5 \pm 0,404
F3	6 \pm 0,451
F4	5,5 \pm 0,208
F5	4,5 \pm 0,500
F6	6 \pm 0,200
F7	5 \pm 0,500
F8	6 \pm 0,252
F9	6 \pm 0,200
F10	6 \pm 0,577
F11	5,5 \pm 0,500
F12	5,5 \pm 0,289
F13	6 \pm 0,208
F14	6 \pm 0,306
F15	6 \pm 0,814
F16	6 \pm 0,200

Tablo 6. Tabletlere ait % friabilite değerleri.

	Friabilite(%)
F1	0,257
F2	0,222
F3	0,113
F4	0,109
F5	0,723
F6	0,148
F7	0,131
F8	0,116
F9	0,794
F10	0,541
F11	0,297
F12	0,678
F13	0,514
F14	0,542
F15	0,895
F16	0,425

Tablo 7. F1 ve F2 formülasyonlarına ait dissolüsyon sonuçları (\pm SS) (n=6).

Zaman (dak.)	F1		F2	
	Plasebolu	Plasebosuz	Plasebolu	Plasebosuz
5	12,7 \pm 4,5	12,2 \pm 0,6	4,5 \pm 4,4	4,5 \pm 3,9
10	20,6 \pm 3,3	20,5 \pm 2,1	11,6 \pm 2,9	11,7 \pm 4,1
15	27,6 \pm 1,4	27,4 \pm 0,3	16,9 \pm 1,9	16,1 \pm 0,1
30	46,8 \pm 3,1	47,4 \pm 1,6	35,7 \pm 3,6	36,0 \pm 1,0
45	56,1 \pm 2,5	57,6 \pm 0,5	54,3 \pm 0,3	52,6 \pm 1,9
60	67,8 \pm 0,5	68,1 \pm 1,8	66,1 \pm 0,2	66,7 \pm 3,5
90	96,6 \pm 4,1	97,8 \pm 1,8	80,8 \pm 4,1	79,9 \pm 0,1
120	104,6 \pm 4,2	104,5 \pm 0	92,1 \pm 1,2	92,3 \pm 1,8
150	102,2 \pm 4,1	100,5 \pm 0,8	97,2 \pm 0,4	97,8 \pm 3,6
180	101,1 \pm 1,1	101,9 \pm 4,0	94,8 \pm 1,1	94,9 \pm 0,3
210	98,2 \pm 2,2	97,7 \pm 4,9	97,5 \pm 1,1	97,5 \pm 3,0
240	96,3 \pm 0,8	96,8 \pm 2,7	96,6 \pm 2,6	96,7 \pm 2,6
270	99,7 \pm 3,9	99,0 \pm 2,5	96,1 \pm 4,6	94,9 \pm 3,7
300	97,5 \pm 1,5	96,2 \pm 3,0	94,0 \pm 2,7	94,3 \pm 2,8
330	101,1 \pm 2,5	101,1 \pm 2,8	99,1 \pm 0,4	99,5 \pm 0,1
360	98,7 \pm 3,8	98,8 \pm 4,7	94,3 \pm 2,1	95,1 \pm 3,9
390	100,4 \pm 2,9	99,7 \pm 0,6	98,7 \pm 4,2	98,2 \pm 2,0
420	95,7 \pm 0,6	95,6 \pm 1,4	96,1 \pm 1,5	95,3 \pm 0,8

Tablo 8. F3 ve F4 formülasyonlarına ait dissolüsyon sonuçları (\pm SS) (n=6).

Zaman (dak.)	F3		F4	
	Plasebolu	Plasebosuz	Plasebolu	Plasebosuz
5	3,1 \pm 0,6	2,7 \pm 3,3	4,9 \pm 0,2	5,7 \pm 0,7
10	5,8 \pm 0,6	5,6 \pm 4,1	10,5 \pm 2,6	10,9 \pm 0,5
15	10,0 \pm 3,1	9,7 \pm 2,1	15,1 \pm 1,4	14,1 \pm 1,0
30	22,6 \pm 3,4	23,2 \pm 3,6	27,6 \pm 2,0	26,7 \pm 1,6
45	35,6 \pm 0,1	34,9 \pm 4,2	40,1 \pm 3,2	40,4 \pm 1,7
60	46,8 \pm 2,4	46,0 \pm 4,2	51,4 \pm 2,7	50,3 \pm 1,7
90	71,2 \pm 0,7	70,5 \pm 1,8	74,1 \pm 4,9	73,1 \pm 3,6
120	84,3 \pm 3,8	84,9 \pm 0,2	92,5 \pm 1,8	93,6 \pm 2,6
150	90,8 \pm 4,3	91,7 \pm 3,8	97,2 \pm 3,8	98,1 \pm 0,1
180	97,3 \pm 3,0	97,9 \pm 0,2	100,0 \pm 2,7	98,7 \pm 0,4
210	97,7 \pm 3,6	98,0 \pm 0,8	102,1 \pm 3,2	100,7 \pm 0,7
240	95,1 \pm 4,4	94,6 \pm 4,5	100,0 \pm 3,5	98,9 \pm 3,6
270	94,5 \pm 3,5	94,7 \pm 0,9	94,5 \pm 3,7	93,9 \pm 2,9
300	96,3 \pm 1,3	95,9 \pm 2,5	94,8 \pm 3,2	94,5 \pm 1,2
330	96,7 \pm 1,8	98,4 \pm 4,9	95,6 \pm 2,6	94,9 \pm 3,5
360	94,2 \pm 2,4	93,8 \pm 4,6	95,2 \pm 0,8	96,0 \pm 0,1
390	93,9 \pm 2,9	94,3 \pm 3,2	99,0 \pm 1,9	98,2 \pm 0,5
420	92,2 \pm 4,0	92,8 \pm 2,3	97,8 \pm 1,1	97,4 \pm 0,6

Tablo 9. F5 ve F6 formülasyonlarına ait dissolüsyon sonuçları (\pm SS) (n=6).

Zaman (dak.)	F5		F6	
	Plasebolu	Plasebosuz	Plasebolu	Plasebosuz
5	11,1 \pm 3,2	11,8 \pm 2,7	4,7 \pm 0,7	4,7 \pm 3,3
10	13,9 \pm 1,3	14,1 \pm 2,8	6,3 \pm 3,3	7,0 \pm 0,5
15	18,2 \pm 0,2	17,7 \pm 0,8	10,4 \pm 0,5	10,4 \pm 2,2
30	26,8 \pm 1,3	26,8 \pm 1,3	20,0 \pm 2,7	20,2 \pm 3,4
45	33,2 \pm 1,6	32,2 \pm 0,3	23,8 \pm 2,1	24,5 \pm 2,8
60	40,7 \pm 1,5	41,2 \pm 4,4	28,0 \pm 3,3	28,0 \pm 2,9
90	52,8 \pm 3,8	52,4 \pm 1,4	34,1 \pm 1,1	34,3 \pm 3,3
120	62,7 \pm 0,5	63,7 \pm 3,5	43,2 \pm 2,7	43,9 \pm 1,7
150	73,5 \pm 4,8	73,5 \pm 3,7	51,1 \pm 1,8	51,5 \pm 1,5
180	83,5 \pm 2,2	82,4 \pm 3,6	57,8 \pm 0,7	58,1 \pm 3,9
210	87,7 \pm 4,0	87,4 \pm 0,6	74,4 \pm 0,8	74,5 \pm 4,6
240	93,0 \pm 3,7	92,7 \pm 4,0	83,9 \pm 4,7	84,1 \pm 2,8
270	95,3 \pm 4,3	95,4 \pm 2,9	86,7 \pm 0,9	87,0 \pm 1,2
300	95,7 \pm 3,4	95,0 \pm 4,2	89,1 \pm 4,9	88,3 \pm 1,4
330	94,3 \pm 2,7	95,0 \pm 2,5	89,3 \pm 3,8	89,1 \pm 2,8
360	93,8 \pm 0,3	93,8 \pm 4,3	91,1 \pm 2,0	92,0 \pm 2,7
390	90,6 \pm 2,3	90,4 \pm 0,5	90,3 \pm 2,8	90,7 \pm 2,3
420	94,6 \pm 1,7	94,1 \pm 3,0	92,0 \pm 1,0	91,5 \pm 3,1

Tablo 10. F7 ve F8 formülasyonlarına ait dissolüsyon sonuçları (\pm SS) (n=6).

Zaman (dak.)	F7		F8	
	Plasebolu	Plasebosuz	Plasebolu	Plasebosuz
5	6,8 \pm 1,0	6,8 \pm 0,8	3,3 \pm 2,9	3,1 \pm 3,9
10	8,4 \pm 1,2	8,9 \pm 0,3	3,6 \pm 2,6	3,4 \pm 2,4
15	10,5 \pm 0,5	11,3 \pm 1,5	6,0 \pm 3,2	5,7 \pm 3,7
30	15,3 \pm 3,0	15,8 \pm 0,1	10,4 \pm 1,6	11,0 \pm 4,1
45	21,2 \pm 3,7	21,2 \pm 2,5	13,6 \pm 4,3	14,4 \pm 4,4
60	25,4 \pm 1,9	25,5 \pm 4,4	16,5 \pm 3,8	16,6 \pm 1,9
90	32,0 \pm 3,6	31,3 \pm 4,9	25,8 \pm 0,8	25,1 \pm 3,8
120	40,6 \pm 2,1	41,8 \pm 2,6	31,8 \pm 4,8	32,3 \pm 2,8
150	56,8 \pm 0,1	55,9 \pm 0,5	41,4 \pm 2,6	41,0 \pm 4,0
180	69,9 \pm 0,6	69,9 \pm 4,2	46,2 \pm 0,9	46,0 \pm 4,2
210	86,7 \pm 1,4	86,6 \pm 4,1	62,4 \pm 0,1	63,2 \pm 3,9
240	84,5 \pm 0,2	84,1 \pm 4,3	72,5 \pm 1,8	73,3 \pm 1,8
270	92,3 \pm 1,3	91,6 \pm 3,6	83,4 \pm 3,2	84,2 \pm 0,8
300	91,8 \pm 1,4	90,9 \pm 4,9	84,1 \pm 1,0	87,5 \pm 2,7
330	91,8 \pm 4,9	92,3 \pm 1,7	83,4 \pm 0,4	84,3 \pm 2,2
360	88,8 \pm 1,4	88,0 \pm 1,8	92,2 \pm 4,6	92,6 \pm 3,5
390	92,9 \pm 2,2	92,3 \pm 1,0	91,8 \pm 0,8	92,4 \pm 4,8
420	85,8 \pm 2,8	86,3 \pm 4,1	92,9 \pm 2,0	93,7 \pm 4,5

Tablo 11. F9 ve F10 formülasyonlarına ait dissolüsyon sonuçları (\pm SS) (n=6).

Zaman (dak.)	F9		F10	
	Plasebolu	Plasebosuz	Plasebolu	Plasebosuz
5	9,0 \pm 4,3	8,1 \pm 0,3	9,0 \pm 0,0	9,6 \pm 1,6
10	13,9 \pm 3,6	13,7 \pm 4,9	11,1 \pm 4,8	11,4 \pm 2,9
15	17,6 \pm 0,4	17,2 \pm 3,4	14,5 \pm 0,2	14,3 \pm 0,6
30	27,9 \pm 3,6	28,1 \pm 4,4	21,0 \pm 1,5	20,5 \pm 0,0
45	34,2 \pm 0,0	33,9 \pm 4,5	26,1 \pm 4,6	25,3 \pm 0,3
60	42,6 \pm 2,4	43,6 \pm 4,3	29,9 \pm 1,2	29,8 \pm 3,5
90	53,9 \pm 4,3	54,2 \pm 1,1	40,0 \pm 0,0	40,1 \pm 0,5
120	61,8 \pm 0,2	69,8 \pm 4,3	50,0 \pm 2,7	48,6 \pm 0,3
150	83,0 \pm 1,9	83,6 \pm 0,5	61,8 \pm 0,6	60,5 \pm 3,3
180	92,4 \pm 1,4	92,6 \pm 3,6	67,3 \pm 1,2	68,1 \pm 0,9
210	96,1 \pm 2,5	96,4 \pm 0,5	78,2 \pm 2,9	78,9 \pm 3,6
240	90,6 \pm 3,5	90,8 \pm 1,1	78,8 \pm 3,0	77,6 \pm 3,3
270	92,7 \pm 1,1	93,0 \pm 3,2	87,7 \pm 2,4	88,0 \pm 2,8
300	96,3 \pm 2,0	96,7 \pm 0,7	90,5 \pm 4,0	91,5 \pm 4,9
330	93,5 \pm 0,6	94,3 \pm 0,6	90,5 \pm 0,1	91,4 \pm 3,8
360	92,0 \pm 0,4	92,8 \pm 1,0	96,7 \pm 4,8	97,9 \pm 3,2
390	85,5 \pm 2,3	85,6 \pm 2,3	96,4 \pm 0,5	97,6 \pm 3,4
420	92,7 \pm 3,5	92,2 \pm 1,8	96,1 \pm 1,2	96,0 \pm 3,3

Tablo 12. F11 ve F12 formülasyonlarına ait dissolüsyon sonuçları (\pm SS) (n=6).

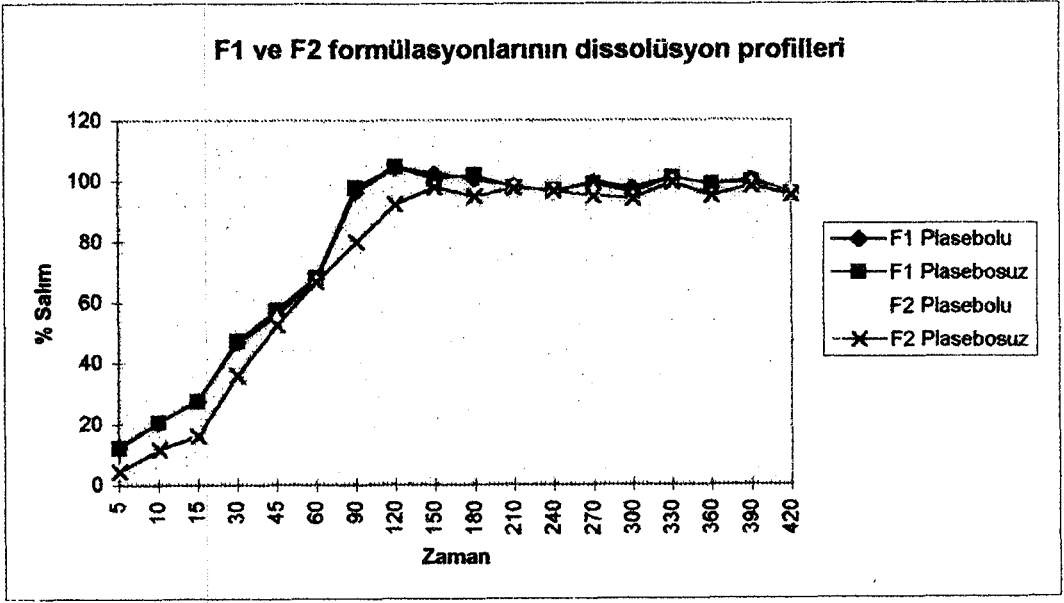
Zaman (dak.)	F11		F12	
	Plasebolu	Plasebosuz	Plasebolu	Plasebosuz
5	6,1 \pm 0,6	6,4 \pm 3,0	4,5 \pm 2,2	5,7 \pm 2,9
10	8,7 \pm 3,4	8,6 \pm 0,2	6,6 \pm 0,1	6,3 \pm 2,9
15	10,5 \pm 2,1	10,6 \pm 3,6	8,6 \pm 0,3	7,1 \pm 0,4
30	16,1 \pm 2,1	15,5 \pm 3,8	12,1 \pm 2,7	11,8 \pm 4,5
45	19,7 \pm 0,4	19,9 \pm 4,2	16,2 \pm 2,5	15,3 \pm 1,1
60	22,6 \pm 1,8	22,2 \pm 0,2	18,1 \pm 3,2	18,8 \pm 0,4
90	29,6 \pm 4,6	30,1 \pm 1,9	24,5 \pm 2,8	24,6 \pm 2,9
120	36,2 \pm 1,7	36,4 \pm 4,9	29,3 \pm 3,4	27,0 \pm 3,2
150	43,2 \pm 4,2	43,9 \pm 3,7	33,5 \pm 3,2	34,3 \pm 3,6
180	45,9 \pm 3,8	45,1 \pm 0,2	37,2 \pm 4,5	35,8 \pm 4,6
210	52,9 \pm 4,8	52,6 \pm 0,0	43,8 \pm 4,2	45,3 \pm 2,8
240	55,4 \pm 1,9	55,5 \pm 4,4	47,0 \pm 4,5	48,3 \pm 0,4
270	62,7 \pm 3,6	61,6 \pm 0,2	50,7 \pm 0,9	50,7 \pm 2,6
300	62,2 \pm 3,7	62,1 \pm 4,1	52,9 \pm 0,8	54,6 \pm 0,2
330	72,5 \pm 3,2	71,9 \pm 4,5	56,2 \pm 0,5	56,9 \pm 1,3
360	76,6 \pm 0,6	77,4 \pm 1,8	59,8 \pm 2,1	61,3 \pm 1,9
390	76,5 \pm 3,0	75,8 \pm 0,9	61,8 \pm 0,5	63,9 \pm 1,7
420	81,4 \pm 2,5	81,5 \pm 2,4	66,6 \pm 3,6	66,7 \pm 2,7

Tablo 13. F13 ve F14 formülasyonlarına ait dissolüsyon sonuçları (\pm SS) (n=6).

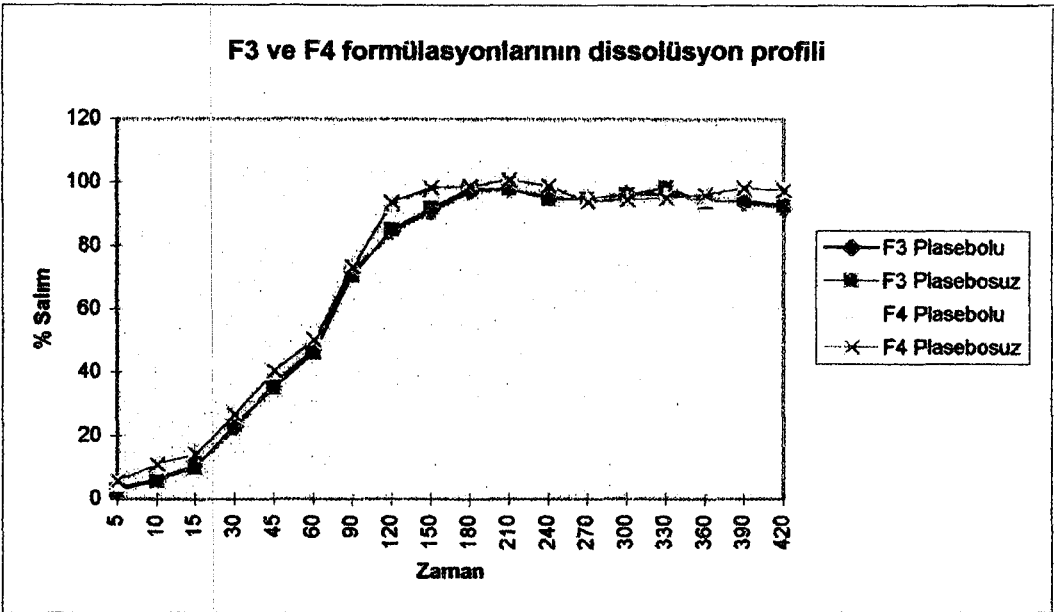
Zaman (dak.)	F13		F14	
	Plasebolu	Plasebosuz	Plasebolu	Plasebosuz
5	10,5 \pm 5,5	11,1 \pm 0,9	6,6 \pm 3,0	6,4 \pm 0,7
10	16,8 \pm 3,1	18,1 \pm 1,8	8,7 \pm 1,2	9,8 \pm 2,0
15	21,3 \pm 2,9	21,5 \pm 3,8	13,8 \pm 2,1	13,1 \pm 3,5
30	37,9 \pm 1,3	38,6 \pm 4,6	29,2 \pm 4,1	29,7 \pm 0,6
45	47,8 \pm 4,5	46,3 \pm 2,9	38,7 \pm 3,0	40,7 \pm 1,9
60	57,1 \pm 1,5	58,4 \pm 0,2	60,5 \pm 0,7	59,1 \pm 1,1
90	89,8 \pm 0,8	88,8 \pm 0,2	78,3 \pm 0,7	79,6 \pm 2,4
120	98,4 \pm 2,6	99,6 \pm 3,6	88,2 \pm 2,2	88,4 \pm 2,9
150	98,7 \pm 4,6	99,2 \pm 3,3	91,8 \pm 1,5	91,0 \pm 3,4
180	103,0 \pm 3,5	102,8 \pm 0,6	94,3 \pm 1,8	94,6 \pm 0,7
210	100,9 \pm 3,3	101,3 \pm 4,2	92,2 \pm 2,5	92,3 \pm 0,1
240	98,9 \pm 3,0	99,8 \pm 4,6	90,9 \pm 3,4	90,1 \pm 4,3
270	100,9 \pm 2,2	101,0 \pm 2,3	94,8 \pm 0,3	94,0 \pm 0,2
300	91,2 \pm 3,2	90,4 \pm 4,0	98,0 \pm 2,7	96,2 \pm 1,7
330	97,8 \pm 4,1	97,9 \pm 4,0	93,9 \pm 4,6	94,7 \pm 4,6
360	96,4 \pm 1,6	97,4 \pm 1,6	93,6 \pm 2,1	94,3 \pm 2,6
390	96,8 \pm 0,5	98,0 \pm 4,0	97,1 \pm 1,5	96,1 \pm 4,3
420	95,7 \pm 1,7	95,0 \pm 4,0	95,1 \pm 0,1	95,6 \pm 2,3

Tablo 14. F15 ve F16 formülasyonlarına ait dissolüsyon sonuçları (\pm SS) (n=6).

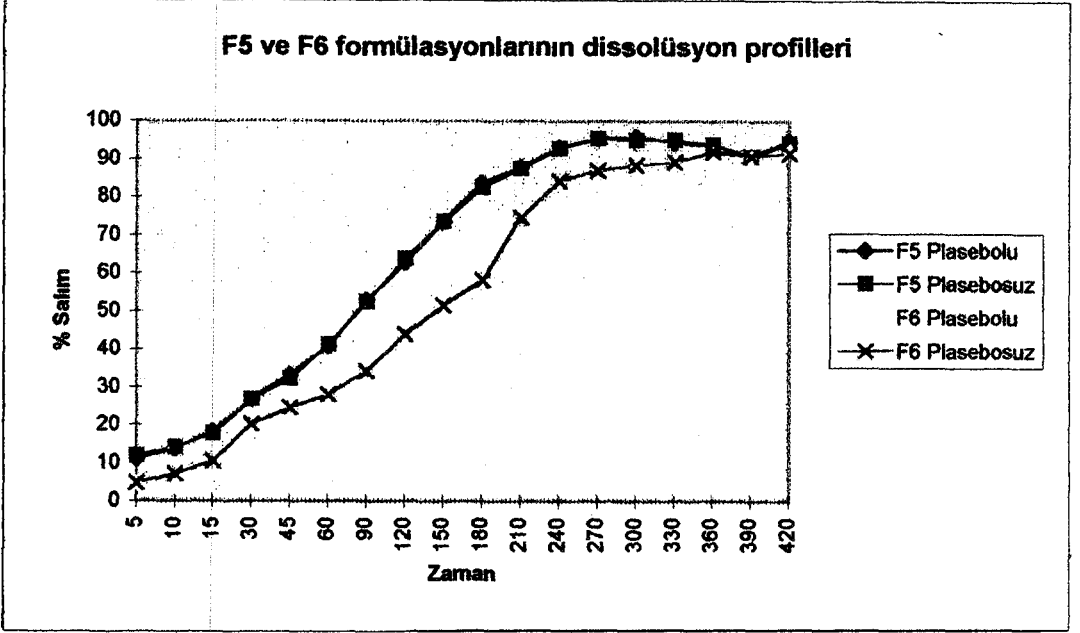
Zaman (dak.)	F15		F16	
	Plasebolu	Plasebosuz	Plasebolu	Plasebosuz
5	4,1 \pm 1,2	4,7 \pm 2,6	3,9 \pm 0,1	4,1 \pm 1,0
10	6,8 \pm 0,5	6,1 \pm 0,2	15,2 \pm 3,5	15,5 \pm 0,0
15	10,0 \pm 0,0	9,4 \pm 4,8	10,7 \pm 0,3	12,4 \pm 2,1
30	18,8 \pm 4,3	20,3 \pm 4,1	17,1 \pm 1,0	18,5 \pm 0,7
45	31,9 \pm 3,0	32,3 \pm 2,2	25,6 \pm 3,3	26,8 \pm 3,1
60	41,4 \pm 2,8	42,3 \pm 2,8	37,2 \pm 1,5	37,4 \pm 2,3
90	56,3 \pm 5,9	56,3 \pm 3,7	53,6 \pm 3,0	51,0 \pm 4,8
120	70,5 \pm 4,2	70,5 \pm 3,2	63,8 \pm 0,4	64,1 \pm 0,5
150	83,7 \pm 5,5	83,8 \pm 2,7	80,0 \pm 4,0	81,5 \pm 2,3
180	90,3 \pm 0,2	90,3 \pm 4,2	89,1 \pm 0,1	88,3 \pm 4,5
210	95,6 \pm 5,2	94,6 \pm 2,6	92,0 \pm 2,2	93,9 \pm 3,0
240	90,3 \pm 1,2	91,2 \pm 1,9	91,4 \pm 4,2	90,9 \pm 3,3
270	92,0 \pm 0,1	93,0 \pm 4,3	96,0 \pm 3,4	97,1 \pm 3,7
300	89,2 \pm 4,9	89,5 \pm 3,1	90,4 \pm 3,0	89,9 \pm 4,8
330	90,4 \pm 3,0	90,9 \pm 0,8	100,3 \pm 0,2	100,9 \pm 1,5
360	91,0 \pm 0,9	91,4 \pm 0,7	98,8 \pm 2,7	99,5 \pm 3,1
390	88,1 \pm 3,5	89,3 \pm 0,7	94,4 \pm 2,7	95,3 \pm 1,2
420	88,0 \pm 4,0	86,8 \pm 3,9	93,5 \pm 4,2	93,0 \pm 3,8



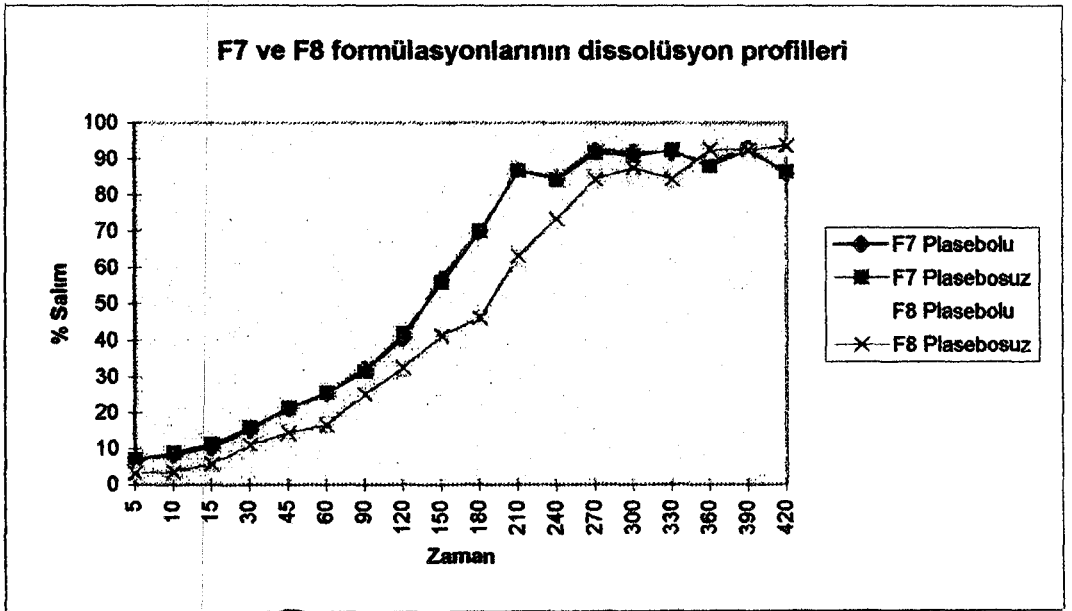
Şekil 4.7.



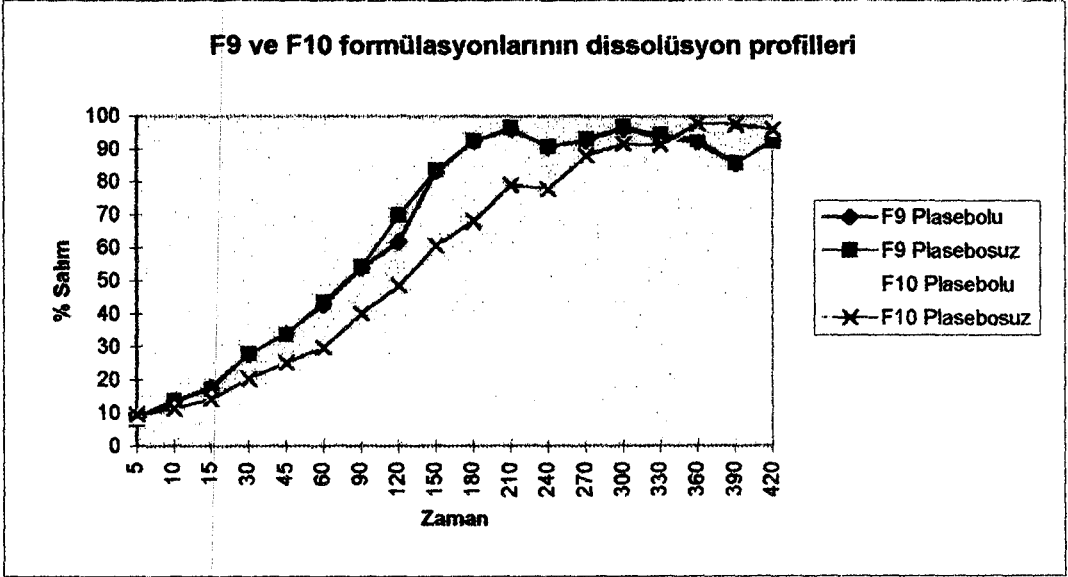
Şekil 4.8.



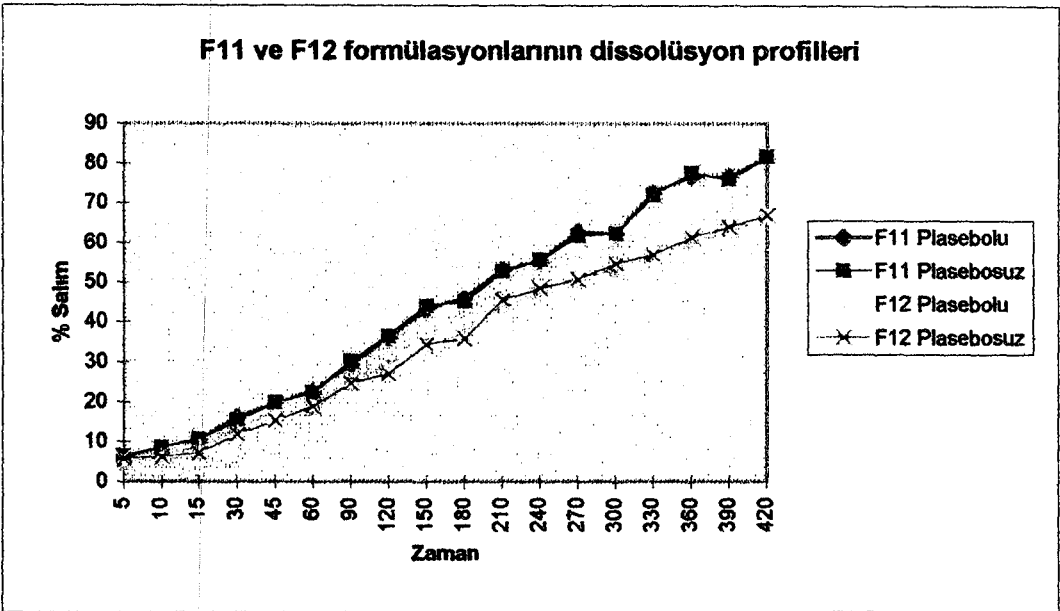
Şekil 4.9.



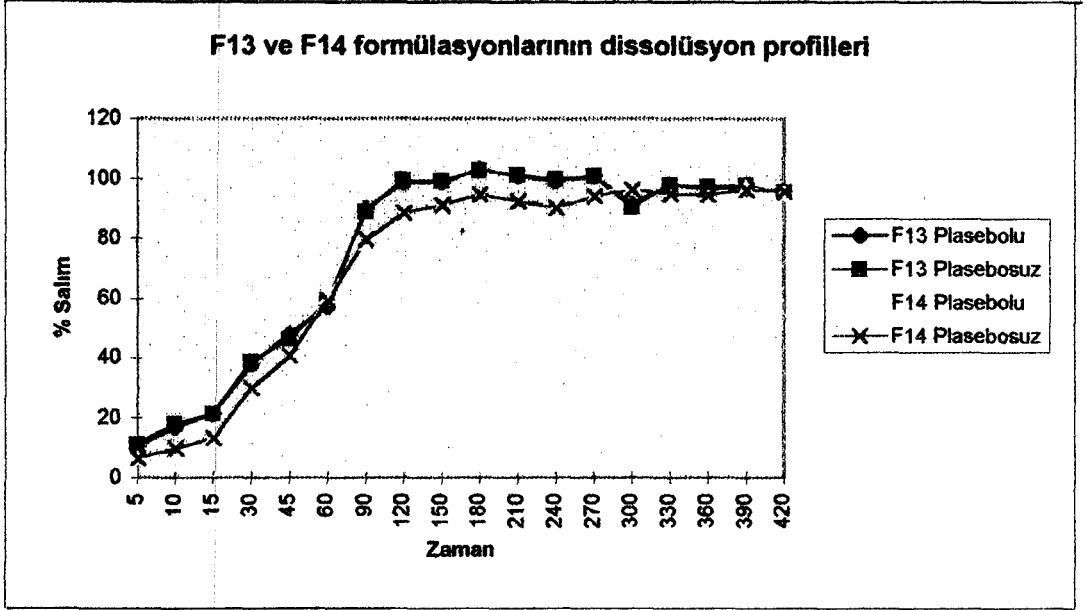
Şekil 4.10.



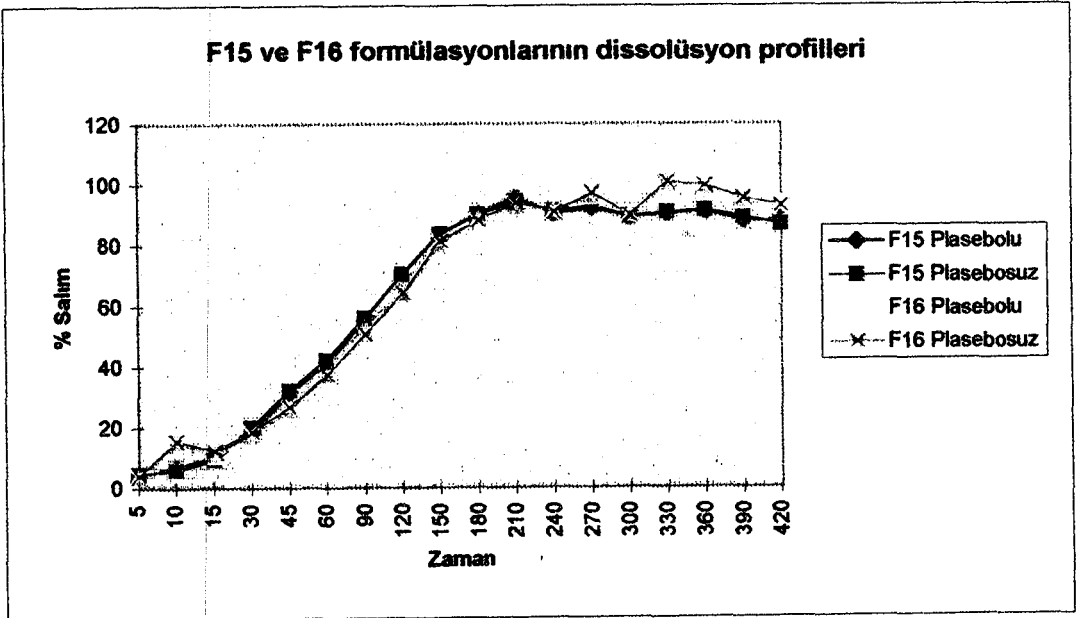
Şekil 4.11.



Şekil 4.12.



Şekil 4.13.

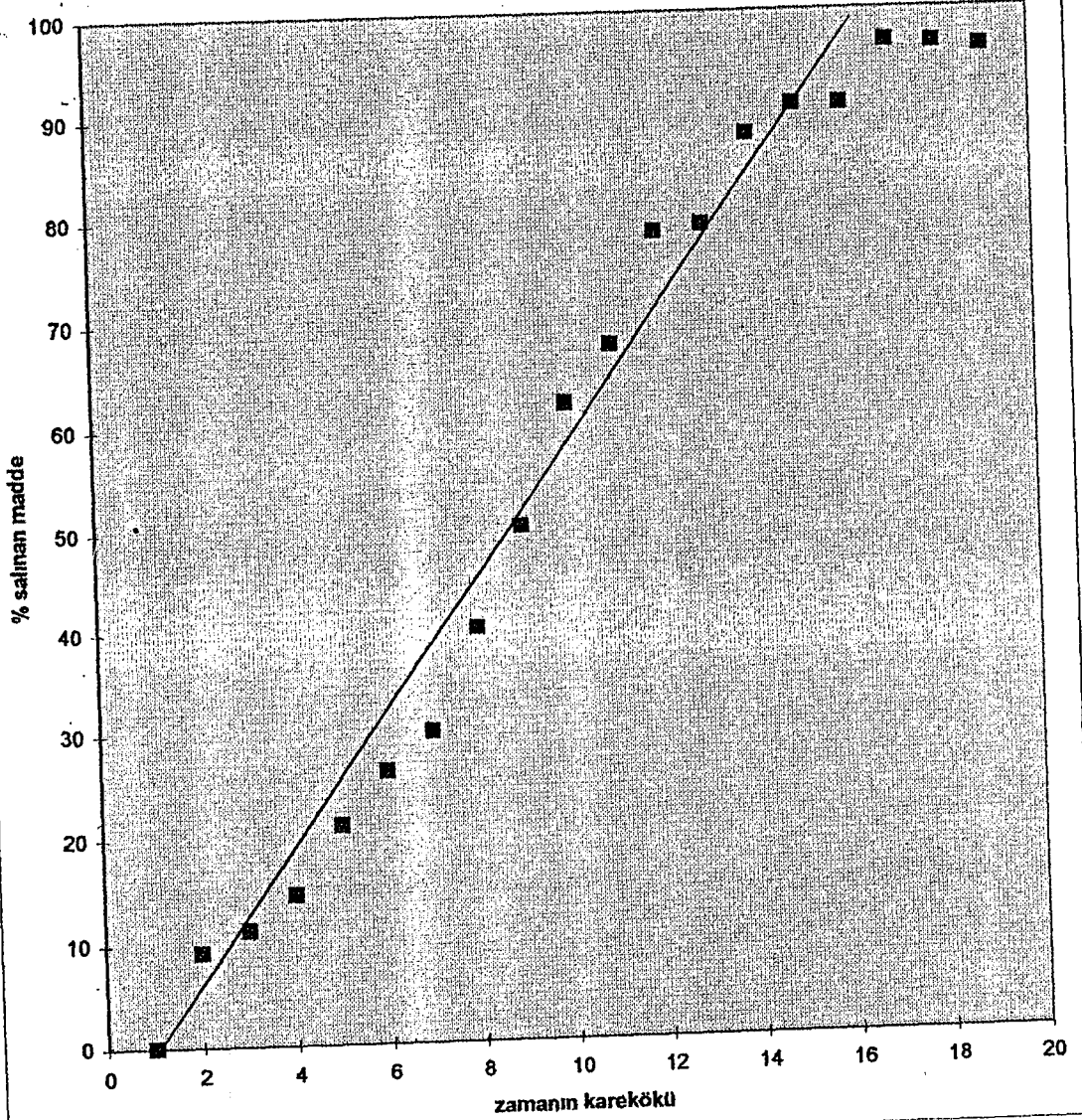


Şekil 4.14.

Modifiye Hixson-Crowell	B	9,7799.10 ⁻⁵	6,2410.10 ⁻⁵	1,8794.10 ⁻⁶
	AIC	88,6218	90,4486	86,3809
	WSSD	0,4464.10 ³	0,5192.10 ³	0,3324.10 ³
1. Derece	r ²	0,5791	0,6603	0,7184
	Kr1 (h ⁻¹)	-0,4453	-0,4336	-0,4203
	AIC	140,2967	138,5715	135,4141
	WSSD	0,1842.10 ³	0,1844.10 ³	0,1666.10 ³
0. Derece	r ²	0,9089	0,8566	0,9362
	Kr0 (mg/h)	-268,3264	-282,2696	-247,8427
	AIC	305,1281	306,9503	302,2717
	WSSD	0,1449.10 ⁵	0,1525.10 ⁵	0,1339.10 ⁵
Hixson-Crowell (Sink)	r ²	0,2799	0,3697	0,2458
	Eğim	1,4920.10 ⁻³	1,5903.10 ⁻³	1,3756.10 ⁻³
	Rate (mg/h/cm ²)	0,2885	0,3075	0,2659
	AIC	86,5415	88,3013	84,4195
	WSSD	0,8520.10 ³	0,1122.10 ⁴	0,5767.10 ³
RRSBW	r ²	0,0185	0,0393	0,0055
	T%63.2	1 dakika	1 dakika	1 dakika
	B	-3,0545.10 ⁻²	-2,0341.10 ⁻²	-3,0477.10 ⁻²
	AIC	90,4761	92,1752	87,9440
	WSSD	0,2830.10 ⁻³	0,3271.10 ³	0,2461.10 ³
Q Square Root of Time	r ²	0,9733	0,9387	0,9851
	K	8312,0267	9004,8521	7488,9792
	AIC	15,7791	27,2757	-0,7642
	WSSD	0,4967	-0,8281	-0,7011
Higuchi (Heterojen Pellet)	r ²	0,6242	0,5585	0,5458
	Eğim	2,6023.10 ⁻³	2,5864.10 ⁻³	2,1537.10 ⁻³

Tablo 15. Nap- Na matriks tabletlerine ait kinetik sonuçlar.

F10 formülasyonu zamanın karekökü kinetiği eğrisi



Şekil 4.15.

KAYNAKLAR DİZİNİ

- 1) J.R. Robinson, "Controlled Drug Delivery-An Overview", 5th International Pharmaceutical Technology Symposium, s. 1, (1990).
- 2) Goodman and Gilman, "Analgesic-Antipyretics and Antiinflammatory Agents; Drugs Employed in the Treatment of Rheumatoid Arthritis and Gout", The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Edition, Volume I, Chapter 26, s. 666, (1990-1991).
- 3) T. Dahl, T. Ling, "Effects of Various Granulating Systems on The Bioavailability of Naproxen Sodyum from Polymeric Matrix Tablets", Journal of Pharmaceutical Sciences, 79(5), s. 389-392, (1990).
- 4) C.H. Hsiao, J.S. Kent, "Naproxen and Sodium Naproxen Sustained Release Tablets with Delayed Substance Release", Syntex Pharmaceuticals International Ltd., Patentschrift (Switzerland), CH 643,455 (Cl.A61K31/19), 15 June 1984, US Appl. 504,112 , 14 June 1983, s. 9.
- 5) C.H. Hsiao, J.S. Kent, "Controlled Release Naproxen and Naproxen Sodium Tablets", Syntex USA Inc., U.S. US 4,803,079 (Cl.424-468; K61K9/22), 7 February 1989, US Appl. 504,112 , 14 June 1983; 11pp. Cont.-in-part of US. 4,571,333.
- 6) Pharmaceutical Codex, 12th Edition, "Modified Release Drug Delivery Systems", s. 208-218, London, (1994).
- 7) Martindale 29th , s. 25-28, The Pharmaceutical Press, London, (1989).
- 8) Martindale 30th , s. 25-26, The Pharmaceutical Press, London, (1993).

- 9) United States Pharmacopeia XXII : “Dissolution”, “Naproxen Sodium”, s. 1578-918, (1990).
- 10) Merck Index, 11th Edition, s. 1014, Merck & CO., INC., (1989).
- 11) N. Erden, N. Çelebi, “Naproksen, Biyoyararlanım Dosyası”, FABAD, Journal of Pharmaceutical Sciences, 14, s. 125-133, (1989).
- 12) N. Kaynar, I. Ağabeyoğlu, “Modern Terapötik Sistemler”, FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 6, s. 107-113, (1981).
- 13) Y.Çapan, “Sürekli Salım Sağlayan Tabletlerin Özellikleri ve Değerlendirilmesi”, FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 18, s.27-39 (1993).
- 14) K.C. Güven, “Eczacılık Teknolojisi”, I-II, s. 57-58, 333-344, (1987).
- 15) Yie W. Chien, “Controlled Release Drug Administration” Novel Drug Delivery Systems, Marcel Dekker, New York, s. 1,(1982).
- 16) V.H.L. Lee, “Fundamentals of Design and Formulation of Controlled Drug Delivery Systems”, University of Southern California, USA, 5th International Pharmaceutical Technology Symposium, s. 2, (1990).
- 17) A. Gürsoy, B. Dortunç, E. Pişkin ve N.A. Peppas, “Kontrollü İlaç Serbestleştiren Sistemler”, Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları, (1989).
- 18) D.D. Breimer, “Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Basis of Controlled Drug Delivery”, University of Leiden, The Netherlands, 5th International Pharmaceutical Technology Symposium, s. 5, (1990).

- 19) A. Demirdere, "Galenikten Eczacılık Teknolojisine Yeni Farmasötik Formlar", FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 12, s. 150-250, (1987).
- 20) A. Drain, C. Chaumat, M. Rollet, J.L. Taverdet and J.M. Vergnaud, "Model for Matter Transfers Between Sodium Salicylate-Eudragit Matrix and Gastric Liquid", International Journal of Pharmaceutics, 27(2-3), s. 233-245, (1985).
- 21) N. Chafi, J.P. Montheart and J.M. Vergnaud, "Dosage Form with Attached to Polymer (Polyanhydride) Dispersed in a Eudragit Matrix: Preparation and Release of Drug in Gastric Liquid", International Journal of Pharmaceutics, 45(3), s. 229-236 (1988).
- 22) G. Couarraze, B. Leclerc, G. Conrath, F. Falson-Rieg and F. Puisieux, "Diffusion of a Dispersed Solute in a Polymeric Matrix", International Journal of Pharmaceutics, 56(3), s. 197-206 (1989).
- 23) J. Herman, J.P. Remon and J. DeVilder, "Modified Starches as Hydrophilic for Matrices Controlled Oral Delivery, I. Production and Characterisation of Thermally Modified Starches", International Journal of Pharmaceutics, 56(1), s. 51-63, (1989)
- 24) R. Ries and F. Moli, "Matrix Formulation of Polyglycolic Acid Tablets by Annealing", European Journal Pharmaceutical Biopharmaceutics, 40(1), s. 14-18 (1994).
- 25) I.S. Shenouda, K.A. Adams and M.A. Zoglio, "A Controlled Release Delivery System Using Two Hydrophylic Polymers", International Journal of Pharmaceutics, 61, s. 127-134, (1990).
- 26) J. Herman, J.P. Remon and J. DeVilder, "Modified Starches as Hydrophilic for Matrices Controlled Oral Delivery, III. Evaluation of Sustained Release Teophylline

Formulations Based on Thermal Modified Starch Matrices in Dogs”, *International Journal of Pharmaceutics*, 63, s. 201-205, (1990).

27) A. Razzak, “The Application of the Eudragit System in Sustained Release Formulation”, Röhm Pharma, Germany, 5th International Pharmaceutical Technology Symposium, s. 16, (1990).

28) H. Hashim and A. LI Wan Po, “Improving the Release Characteristics of Water Soluble Drugs from Hydrophilic Sustained Release Matrices by In Situ Gas Generation”, *International Journal of Pharmaceutics*, 35, s. 201-209, (1987).

29) A. Demirdere, “Permeability and Release Properties of Biodegradable Polymers”, Sandoz Pharma Ltd., 5th International Pharmaceutical Technology Symposium, s. 18, (1990).

30) R.M. Handjani-Vila, “Non-ionic Vesicles as Drug Delivery Systems”, L’oreal, France, 5th International Pharmaceutical Technology Symposium, s. 27, (1990).

31) *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association, Washington, s. 41-42, 215-214, (1986).

32) G. Ayanoglu, “Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik”, İstanbul, s. 30-31, (1981).

33) *British Pharmacopea II*, “Dissolution Test for Tablets and Capsules”, s. A-143 (1988)

34) *United States Pharmacopeia XX*, “Dissolution”, s. 959, (1980).

35) W.E. Hanson, *Handbook of Dissolution Testing*, Aster Publishing Corporation Eugene, Oregon, s. 28-45, (1990).

- 36) J.P. Kitchell and D.L. Wise, "Poly(Lactic-Glycolic) Acid Biodegradable Drug Polymer Matrix Systems", *Methods in Enzymology*, 112, s. 436-448, (1985).
- 37) *British Pharmacopoeia I, Infra-red Reference Spectra*, s. 167, (1980).
- 38) Prof. Dr. E. Izgu, "Srekli Terapodik Etki Saglayan Ilac Sekilleri", *Genel-Endustriyel Farmasotik Teknoloji ve Ilac Sanayiinde Organizasyon*, s.279, Ankara, (1983).
- 39) *Türk Farmakopesi*, s. 177-178, İstanbul (1974).
- 40) T.I. Ağabeyoğlu, *Dissol, A Basic compitür Program for the Kinetic assesment of Dissolution Data*, Presented at National Pharmaceutical Congress, İstanbul, (1984).