

**NAPROKSEN SODYUMUN ENTERİK
KAPLI TABLETLERİ ÜZERİNE
ÇALIŞMALAR**

Ecz. Naser ESKANDARNEZHAD

**Anadolu Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi**

Naser ESKANDARNEZHAD'ın YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırladığı "Naproksen sodyum' un enterik kaplı tabletleri ürezine çalışmalar" başlıklı bu çalışma, jürimizce Lİsansüstü Öğretim Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

..19./07./2001

Adı - Soyadı

İmza

Üye (Tez Danışmanı) : Yrd. Doç. Dr. Lüthi GENC

Üye

Doç. Dr. Sema SAĞIŞ

Üye

: Yrd. Doç. Dr. Müezzine Demirel

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun ..02../07/2001 gün ve ...16... sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü
Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

NAP-NA'NIN ENTERİK KAPLI FİLM TABLETLERİ

Naser ESKANDARNEZHAD

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

Danışman: Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ

2001

Naproksen sodyum (Nap-Na); analjezik, antipiretik ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir. Oral ve rektal olarak alındıktan sonra hızlı absorpsiyona uğrar. Nonsteroidal yapıda bir maddedir ve fenil propionik asit türevidir. Plazma yarı ömrü 13-14 saattir. Nap-Na'nın dozu günde bir veya iki defa olmak üzere günlük 275-550 mg'dir.

Çalışmanın amacı Nap-Na'nın midedeki yan etkilerinin azaltmak için enterik kaplı film tablet hazırlamaktır. Direkt basım tekniği ile çekirdek tabletler hazırlanmıştır. Çekirdek tabletlerde sertlik, dağılma kontrolü, ağırlık sapması, kırılabilirlik, in vitro çözünme hızı tayini ve etken madde miktar tayini yapılmıştır. İn vitro çözünme hızı testlerinde Aparatus II (palet) yöntemi (USP XXIV) ve etkin madde miktar tayininde ise UV spektrofotometrik yöntem uygulanmıştır. Püskürtme tekniği kullanılarak Nap-Na'nın enterik kaplı film tabletleri hazırlanmıştır. Kaplama materyali olarak Eudragit L100-55, Eudragit S 100 ve Eudragit L 100, değişik oranlarda kullanılmıştır. Polietilen Glikol (PEG) 4000 de plastifiyan olarak seçilmiştir. Miktar tayini yöntemi valide edilmiştir.

Film kaplı enterik tabletler mide ortamında dağılmamıştır (yaklaşık 2 saat). Fakat barsak ortamında 20-30 dakikada dağılmıştır. Yaklaşık %50-97 oranında Nap-Na 55 dakikada barsak ortamında çözünmüştür.

Anahtar kelimeler; Naproksen sodyum, Enterik kaplı film tablet, Eudragit L 100-55, Eudragit S 100, Eudragit L 100, Eudragit L-100, S-100

ABSTRACT**Master of Science Thesis****ENTERIC COATED FILM TABLETS OF NAPRAXEN SODIUM****Naser ESKANDARNEZHAD****Anadolu University
Graduate School of Health Sciences
Pharmaceutical Technology Program****SUPERVISOR: Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ****2001**

Naproxen sodium (Nap-Na) has analgesic, antipyretic and anti inflammatory activity. It is rapidly absorbed after oral and rectal administration. It is a nonsteroidal antiinflammatory (NSAI) drug and it is a derivative of phenyl propionic acid. It's plasma half life is 13-14 hours. Its daily dose is once or twice at 275-550 mg.

The aim of this study is to prepare film coated tablets of Nap-Na to decrease its adverse effects in gastrointestinal system. Core tablets were prepared by direct compression technique. Hardness, disintegration control, weight deviation, friability, in-vitro dissolution test and content uniformity of the active substance were performed in core tablets. Apparatus II (USP24) in dissolution test and spectrophotometric method for the assay of the active substance were used. Pulvarization technique was used to prepare enteric coated film tablets of Nap-Na. Eudragit L 100-55, S100, L100 were used in different concentrations as coating material. PEG 4000 was chosen as plasticizing. Assay method was validated.

Film coated tablets did not disintegrate in simulated gastric medium (pH 1.2) (about 2 hours). But they disintegrated in simulated intestinal medium (SIM) in 20-30 minutes. Approximately 50-97 % Nap-Na was dissolved in (SIM) (pH 7.4) in 55 minutes.

Key words: Naproxen sodium, Enteric coated film tablets, Eudragit L 100-55, Eudragit S 100, Eudragit L 100, Eudragit L-100, S-100

TEŞEKKÜR

Değerli bilgi ve önerileriyle baştan bu yana büyük bir anlayış içinde beni yönlendiren danışman hocam sayın Yard. Doç. Dr. Lütfi GENÇ'e,

Araştırmalarımnda büyük bir anlayış ve iyi niyetle her türlü yardım ve desteklerini esirgemeyen Hocam, Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Bölüm Başkanı sayın Prof. Dr. Erden Güler ve Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Yasemin YAZAN'a,

Maddi ve Manevi her konuda gösterdikleri büyük anlayış ve destek için aileme, özellikle abim Esmail'e,

Her zaman ve her konuda yanımda olan eşim Marina'ya teşekkür ederim.

3.1.1	Kullanılan maddeler	24
3.1.2	Kullanılan aletler	24
3.2	Yöntem ve Deneyler	26
3.2.1	Nap-Na'nın standartlara uygunluğu.....	26
3.2.1.1	İnce tabakası kromatografisi (İTK).....	26
3.2.1.2	UV spektrumu	26
3.2.1.3	IR spektrumu	26
3.2.1.4	Erime derecesi tayini.....	27
3.2.1.5	Çözünürlüğün saptanması	27
3.2.2	Nap-Na'nın miktar tayini	27
3.2.3	Spektrofotometrik miktar tayini için validasyon çalışmaları	27
3.2.3.1	Doğrusallık.....	28
3.2.3.2	Tekrarlanabilirlik ve kesinlik	28
3.2.4	Nap-Na'nın stabilitesi	28
3.3	Nap-Na'nın Enterik Kaplı Film Tabletlerinin Hazırlanması	29
3.3.1	Çekirdek tabletlerinin hazırlanması	29
3.3.2	Çekirdek tabletlerde yapılan kontroller.....	29
3.3.2.1	Etkin madde miktar tayini.....	29
3.3.2.2	Sertlik kontrolü	30
3.3.2.3	Ağırlık sapması kontrolü.....	30
3.3.2.4	Yükseklik ve çap kontrolü	30
3.3.2.5	Dağılma kontrolü	30
3.3.2.6	Kırılabilirlik kontrolü.....	30
3.3.3	Çekirdek Tabletlerin Kaplanması	30
3.4	Film Kaplı Tabletlerde Yapılan Kontroller.....	32
3.4.1	Film kaplı tabletlerde dağılma kontrolü.....	32
3.4.2	Ağırlık sapması	32
3.4.3	Kaplama kalınlıklarının hesabı	32
3.4.4	Film kaplı tabletlerde in vitro çözünme hızı kontrolü.....	32

4	BULGULAR.....	34
4.1	Nap-Na'nın Tanınması.....	34
4.1.1	İnce tabaka kromatografisi (İTK).....	34
4.1.2	UV spektrumu.....	35
4.1.3	IR spektrumu.....	35
4.1.4	Erime derecesi.....	36
4.1.5	Nap-Na'nın çözünürlüğü.....	36
4.2	Nap-Na'nın Miktar Tayini.....	37
4.3	Spektrofotometrik miktar tayini için yapılan validasyon sonuçları.....	38
4.3.1	Doğrusallık.....	38
4.3.2	Tekrarlanabilirlik ve kesinlik.....	39
4.4	Nap-Na'nın Stabilitesi.....	39
4.5	Nap-Na'nın Enterik Kaplı Film Tabletlerine Ait Bulgular.....	40
4.5.1	Çekirdek tabletlere ait spesifikasyonlar ve standart hatalar.....	40
4.5.2	Film kaplı ve piyasa tabletlerine ait spesifikasyonlar ve standart hatalar.....	40
4.5.3	Film kaplama kalınlıkları.....	41
4.5.4	İn vitro çözünme hızı deney sonuçları.....	41
5	SONUÇ VE TARTIŞMA.....	45
	KAYNAKLAR DİZİNİ.....	48
	ÖZGEÇMİŞ.....	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil	Sayfa
2.1. Kazanda kaplama tekniğinin şematik görünüşü.....	9
2.2. Havada süspande ederek kaplama.....	11
2.3. Film kalınlığı hesabı ve şekli	13
4.1. Nap-Na'nın İTK'sı	34
4.2. Nap-Na'nın pH 7.4'deki UV spektrumu.....	35
4.3. Nap-Na'nın IR spektrumu.....	36
4.4. Nap-Na'nın pH 7.4'deki kalibrasyon eğrisi	37
4.5. 1., 2. ve 3. Gün çalışmalarına ait doğru denklemleri ve korelasyon katsayısı	38
4.6. F1'in (Eudragit L 100-55) ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili.....	42
4.7. FII'in (Eudragit S 100) ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili.....	43
4.8. FIII'ün (Eudragit L 100) ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili.....	43
4.9. FIV'ün (Eudragit L 100, S 100) ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili.....	44
4.10. Piyasa tabletinin ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili.....	44

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge	Sayfa
2.1. Draje çekirdeğinin çapı ve yüksekliğine göre kaplama için gerekli lak çözeltisinin hesaplamasında kullanılan sabiteler	13
4.1. Nap-Na'nın kalibrasyon eğrisi için hazırlanan çözelti konsantrasyonları ve bunların absorbanları	37
4.2. Spektrofotometrik miktar tayini yöntemine ait tekrarlanabilirlik ve kesinlik sonuçları	39
4.3. Nap-Na'nın stabilite çalışmaları sonuçları	40
4.4. Nap-Na'nın çekirdek tabletlerine ait spesifikasyonlar ve standart hataları	40
4.5. Nap-Na'nın film kaplı ve piyaasa tabletlerine tabletlerine ait spesifikasyonları ve standart hataları	41
4.6. Nap-Na'nın film kaplı tabletlerinin film kaplama kalınlıklar	41
4.7. Nap-Na'nın enterik kaplı film tabletlerinin çözünme hızı sonuçları (pH 7.4)	42

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çağımızda hızlı gelişen teknolojiye paralel olarak ilaç endüstrisinde de yeni üretim modelleri ortaya çıkmıştır. Amaç hastalara yan etkisi az, güvenilir ve kullanımı kolay farmasötik şekiller sunmaktır. Bunun en eski ve en güzel örneklerinden birisi de film kaplı tabletlerin geliştirilmesidir. Kaplama tekniği eskiden beri kullanılmaktadır. Teknik, pilüllerin kaplanması şeklinde başlamış ve günümüze kadar çok çeşitli evrelerden geçerek (geliştirilmiş olarak) gelmiştir.

Nap-Na; analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkiye sahiptir ve migren, nevralsi, siatalji, dismenore, uterus relaksasyonu, diş çekimi sonrası ağrıları, cerrahi ve travmatolojide görülen ağrılar, romatoid artrit ve gut tedavisinde kullanılır. Nap-Na; fenilpropiyonik asit türevleri içinde en uzun etkili olanıdır. Plazma yarı ömrü 13-14 saattir. Erişkinlerde günde iki kez 250 mg Naproksen'e ekivalan dozda (tek doz miktarı), bir kez 500 mg Naproksen'e ekivalan dozda kullanılır. Gıdalar absorpsiyon hızını azaltır, fakat absorpsiyon oranına etki etmezler. Rektal uygulamadan sonra iyi absorbe edilse de, oral uygulamaya göre absorpsiyon daha yavaştır. % 99'dan fazlası plazma proteinlerine bağlanır. Naproksen sinovyal sıvıya difüze olur. Plazma eliminasyon yarı ömrü 13 saattir. Yaklaşık dozun % 95'i Naproksen, 6-demetilasyon Naproksen ve diğer bileşikler olarak idrarla atılır. Non steroid antienflamatuar ilaçlarının (NSAİİ) tümünde görülen gastrointestinal (G.I) yan etkiler Nap-Na'da da görülür, bu sisteme(G.I.) ait en çok ortaya çıkan yan etkiler; bulantı, hematüri ve gastrointestinal kanamadır. Özellikle gastrit, ülser gibi rahatsızlıkları olan kişilerde mide kanamasıyla sonuçlanan ciddi komplikasyonlara sebep olabilir. Böyle hallerde ilacın midede herhangi bir irritasyon yapmaması için buradan çözünmeden geçmesi gerekmektedir. İşte bu yan etkileri en aza indirmek için Nap-Na'nın enterik kaplı film tabletlerin hazırlanmasına karar verilmiştir. Kaplama materyali olarak Eudragit L 100-55, Eudragit S-100 ve Eudragit L-100, plastifiyan olarak da PEG 4000 kullanılmıştır. Kaplama materyali olarak seçilen Eudragit L ve S; pH:5'ten sonra kolay çözünmektedir. Bu yüzden enterik kaplı tabletler midede dağılmadıkları için, bu bölgede yan etki görülmeyecektir. Kaplanan filmin çatlamaması ve elastikiyet

kazanması için PEG 4000 kullanılmıştır. Çekirdek tabletlere 4 değişik kaplama çözeltileri tatbik edilerek 4 farklı film kaplama yapılmıştır. Çekirdek tabletin ve film tabletlerin spesifikasyonları incelenmiş ve in vitro çözülme hızı tayini yapılmıştır. Buna göre en uygun kaplama formülü seçilmiştir. Ayrıca seçilen kaplama polimerleri arasında da farklılıklar olup olmadığı da araştırılmıştır. Kaplama çözeltisindeki polimer konsantrasyonunun, cinsinin ve karışım halinde kullanılmasının filmin özelliğini nasıl etkilediği gözlenmiştir.

Miktar tayini yöntemi valide edilerek, metodun tekrarlanabilirliği, güvenilirliği ve emniyeti kanıtlanmıştır.

2. KURAMSAL KISIM

2.1. Tabletlerin Kaplanması

Farmasötik preparatların kaplanması Eczacılık Teknolojisinde kullanılan en eski yöntemlerden biridir. Literatürlerde 1838 yıllarında pilüllerin kaplandığını gösteren kayıtlar vardır. Tablet kaplama maddeleri ve teknikleri hakkında çok sayıda yayın olmasına rağmen, yani konuya iyice açıklık getirilmesine rağmen tablet kaplama hala bir ilimden çok bir sanat olarak kabul edilmektedir ve birçok problem çözümsüz durmaktadır. İki tip kaplama vardır (1).

1. Film kaplama 2. Şeker kaplama

Her metotta amaçlar arasında ufak tefek farklılıklar olmasına rağmen genel olarak ilaçların kaplanmasıdaki amaçlar şunlardır;

- i. Tabletın görünümü, tadını veya rengini düzeltmek veya daha çekici hale getirmek,
- ii. Dayanaksız veya hidroskopik maddeleri atmosfer koşullarından (hava, rutubet, oksijen ve ışık) koruyarak stabilitesini arttırmak,
- iii. Geçimsiz maddeleri ayrı ayrı kaplayarak tek bir tablet içinde verebilmek,
- iv. Midede etkisini kaybeden veya lokal irritasyon, bulantı ve kusma yapan ilaçların midede dağılmasını önleyerek barsakta çözünmelerini sağlamak, ilacın alınımını kolaylaştırmak,
- v. Uzun etkili tablet hazırlamak(1).

2.1.1. Film kaplama

Şeker kaplamaya göre daha yenidir. Kullanılan kaplama materyalinin cinsi ve kaplama kalınlığı bakımından şeker kaplamadan ayrılır. Film, bitmiş tablet ağırlığının %2-5'i kadar olur. Film kaplama yalnızca tabletlere değil, pilüllere, kapsüllere, granüllere ve tozlara da uygulanır. İlk ticari film kaplı nonenterik tablet 1954'de Abbot laboratuvarı tarafından yapılmıştır. Film kaplama enterik ve enterik olmayan, yani barsakta ve midede dağılan diye ikiye ayrılabilir. Şeker kaplama, çekirdeğin korunması içinde kullanılır. Film kaplama da bilim ve sanatın ortak bir ürünüdür denebilir. Film kaplamada tecrübe önemlidir, ufak ayrıntılar, değişiklikler kaplamanın düzgün veya bozuk olmasını etkiler. O nedenle film kaplama otomatik hale

getirilmeye çalışılmaktadır. Şeker kaplamaya göre birçok avantajı vardır (2).

Bunlar;

- 1.Kaplama süresi ve materyali azdır, yani maliyeti düşüktür.
- 2.Tablet ağırlığında önemli değişiklik olmaz.
- 3.Sudan koruyacak bir alt kaplama gerekmez.
- 4.Çatlamaya ve kopmaya dayanıklıdır.
- 5.Tablet üzerindeki işaret ve yazılar örtülmez.
- 6.Işık, hava ve neme karşı ilacı korur.
- 7.Dağılma zamanına fazla etki yapmaz.
- 8.Görünüşü daha güzeldir.
- 9.Susuz kaplama çözeltileri kullanma imkanı vardır.
- 10.Teknik ve Materyal standardize edilebilir (1,2).

2.1.1.1.Film kaplamada kullanılan materyaller (Film yapıcılar)

İlk zamanlar mumlar, şellak ve selüloz türevleri kullanılmış, son 50 yıl içinde ise sentetik reçineler geliştirilmiştir. Özellikle kaplamada kullanılan polimer önemlidir. Polimerin özellikleri makromoleküler yapı, büyüklük ve özelliklerine bağlıdır.

İdeal bir film yapıcıda şu özellikler olmalıdır;

1. Kaplamada kullanılan çözücülerde yeterince çözünmelidir,
2. Sindirim sisteminin bütün veya en azından gerekli pH'sında çözünmelidir,
3. Düzgün, güzel ve dayanıklı bir film oluşturmalıdır,
4. Isı, ışık, nem, hava ve kaplanan ilaçlara karşı dayanıklı olmalıdır.
5. Tadı, rengi ve kokusu olmamalı veya rahatsız edici olmamalıdır.
6. Boyalar ve diğer yardımcı maddeleri bünyesine almalıdır,
7. Zehirli olmamalı inert olmalı, özel komplike kaplama işlemleri gerektirmemelidir,
8. Çatlamaya dayanıklı olmalı, gerekirse nem, ışık, koku veya ilaç süblimasyonuna karşı engel teşkil etmelidir (3-6).

Film Yapıcılar

1. Mide ortamında dağılan film kaplama maddeleri:

a. **Doğal Maddeler:** Bunlar arasında zein, gliadin, arap zımkı, jelatin, şellak vardır. Ayrıca tolu balsam ve kitre zımkı kullanılan çalışmalar vardır.

b. **Yarı yapay maddeler:** Bu grupta çeşitli selüloz türevleri vardır; metil selüloz (MC), karboksi metil selüloz (CMC), etil selüloz (EC), hidroksi etil selüloz (HEC), metilhidroksi etil selüloz (MHEC), hidroksi propil selüloz (HPC), hidroksi propil metil selüloz (HPMC) ve selüloz alkil amin türevleri kullanılır. Ayrıca bu maddelerin başka maddelerle beraber aynı amaçla kullanıldığında kayıtlıdır. Örneğin; MC, propilen glikol şellak, etil alkol ve su karışımı film kaplamada kullanılmıştır. Film kaplama uygulamalarında genellikle organik çözücüler kullanılır.

c. **Yapay Maddeler :** Bu grupta polivinil prolidon (PVP) ve diğer vinil kopolimerleri kullanılır. Polietilen glikol türevleri (PEG'ler) de sert ve düzgün filmler oluştururlar. Toksik değildirler. Ancak 40°-65° de erimleri istenmeyen bir durumdur. Tek başına veya başka maddelerle karışım halinde kullanılır; örneğin; PEG/CAP; PEG4000/şellak; PEG/PVP/EC gibi.

Polistirenler : Mol tartısı 3000 olan polistirenler kullanılmıştır. Ayrıca PEG 6000 /Polimetil stiren karışımı kullanılmıştır.

Diğer Maddeler : Dioktil sodyumsülfosüksinat ve kopolimerize olabilen kuaterner amonyum bileşikleri ile de film kaplama çalışmaları vardır (7,8).

Bu film maddelerini de üç grupta inceleyebiliriz:

a.Doğal maddeler:

Protein yapısındakilerden zein, keratin, gluten fraksiyonları ile ester yapısındaki şellak kullanılır. Ester yapısındaki şellak ve amonyaklı şellak başka kaplama maddeleri ile birlikte kullanılabilir. Örneğin; tolu balsamı ve stearik asitle, ayrıca şellak-setil alkol, şellak-setil alkol-stearik asit, şellak – stearik asit karışımları halinde yararlanılır. Ancak şellak kaplı tabletlerin 1 yıldan daha uzun süre bekletmeye uygun olmadığı da bildirilmiştir. Doğal maddelere bazı yardımcı maddelerde ilave edilebilir. Örneğin; hidrojene hint yağı, yağ asitlerinden miristik asit, sterollerden kolesterol, ayrıca Na-taurokolat gibi (1,6).

b. Yarı yapay maddeler:

Selüloz esterlerinden selüloz asetat ftalat (CAP), selüloz-HPMP ve asetat süksinat gibi türevleri barakta dağılan film kaplamada kullanılır.

CAP çok kullanılan bir türevidir. Ftalik aside ait karboksil gruplarından biri açık olan CAP'ın sulu ve asitli ortamda çözünmeyip, tampon çözeltilerde (pH 6) çözüldüğü ve bu nedenle barsakta dağılan film kaplı tablet hazırlanmasında kullanıldığı belirtilmektedir. Plastifiyan ilave edilirse suya dayanıklılığı da artmaktadır. CAP filminin barsakta dağılması pH'dan çok, barsaktaki enzimler etkisiyle olmaktadır (zayıf asit + enzim etkisi). CAP'ın yüksek ısı ve nemli şartlarda bekletilmesi sonucu hidrolize olması eleştiri konusudur. Bu olumsuzluk uygun şartlarda depolama ile önlenabilir. CAP filmlerinin dayanıklılığı, filmin kalınlığı ile doğru orantılıdır. CAP için plastifiyan olarak gliserin, propilen glikol ve tributil sitrat kullanılmıştır.

Selüloz asetat süksinat'ta (CAS) kullanılır, selülozun süksinik esteridir. Yarı yapay olarak jelatin-formaldehit karışımı da denenmiştir (1).

c. Yapay maddeler:

En önemli yeri akrilik reçineler tutar. Eudragit adı verilen akrilik reçinelerden Eudragit E katyonik, L ve S anyoniktir. E mide otamında çözünür, L ve S ise mide otamında dayanıklıdır ve barsak otamında çözünürler (pH 5'ten sonra).

Eudragit retard-L ve retard-S tipleri uzun etkili tablet kaplamasında kullanılır. Akrilik reçinelerden metakrilik asit – metilmetakrilat kopolimerleri de barsakta dağılan film yaparlar. Ayrıca salol'de kullanılmıştır, fakat hidrolize olup tahriş ettiği ve kristallendiği saptanmıştır (6).

Film kaplamada; kullanılan film yapıcı ajanın özelliği, tipi ve kullanım konsantrasyonu filmin özelliğini etkilemektedir. Bu konularda yapılan örnek çalışmalar şunlardır.

Al-Dujaili ve ark (9), yaptığı çalışmada Eudragitler, HPC, HPMC ve polietilen glikol (PEG) kullanarak film kaplama yapmışlar ve film kaplama ajanlarının etkilerini karşılaştırmışlar. Film kaplama kalınlığının artması ile HPC ve HPMC kullanılan formüllerde yapışkanlık artmış, Eudragitlerde azalmıştır. M.A 1000'den

büyük PEG'ler kullanıldığı zaman yapışkanlık azalmıştır.

K. Thoma ve K.Bechtold (10), Pankreatin pelletleri, plasebo ve B₂ vitamini içeren tabletleri hidroksi propil metil selüloz asetat (HPMCA), CAS, HPC, Eudragit L 100-55, Eudragit L 30 D-55, CAP, CAT, CMS ve PVAP gibi aqueous (sulu) ve organik polimerlerle enterik kaplı tabletler hazırlamışlar ve bu polimerlerin tabletlerin stabilitesine nasıl bir etki yaptığını araştırmışlar. Sulu kaplama esnasında neme hassas pankreatik enzimler nem ve ısı ile bozulmuşlar. Hasarın genişliği kullanılan kaplama malzemesine bağlıymış. Aktif etkili pankreatin , HPMCA, suksinattaki ester bağların hidrolizine neden olmuş. CAP ve CAT ile kaplanan tabletler gerilim altında depolandıklarında bozulmuşlar.

2.1.1.2.Çözücüler

Bir solvan sisteminin ilk görevi film yapıcı maddeyi tablet yüzeyine homojen olarak taşımaktadır. Kaplamayı yaparken neticede oluşacak filmin özelliklerinin büyük oranda kullanılan çözücü sistemine bağlı olduğu unutulmamalıdır. Bir solvan sisteminin seçimi çözünürlüğe göre yapılır. Bu arada polimerlerin hafifçe şiştiğine, bulanık solüsyon, jel, yoksa Newtonian akış gösteren bir çözeltimi oluştuğuna dikkat edilmelidir. Çözücünün, kaplama çözeltisinden uçma hızına dikkat edilmelidir, çünkü bu hem işlemlerin süresini, hem de filmin özelliklerini etkiler. Tabletlerin başka maddelerle örneğin; kaplama çözeltisi ile dağılmasını veya temasını sağlamak için devamlı karıştırıldığı bir sistemde, film kalınlığının homojen olduğu, dağılma zamanının kısa olduğu görülmüştür. Eğer kaplama homojen olmuyorsa, kaplama çözeltisi seyreltilebilir. Seyreltme için çözücü seçilirken de aynı dikkat sarfedilmelidir. Hızlı kurutma sonucu "portakal-kabuğu" denilen kaplamalar oluşacağından, kurutma hızı kaplamanın görünüşünü etkiler. Çok yavaş kurutulursa önceki kaplamanın fazla ıslanması ve çözünmesi neticesinde kaplama tabakası kalkar ve silinir (1,6).

Polimerlerin kendi karakterine ilaveten, çözünmenin derecesi de kaplama çözeltisinin viskozitesini etkiler. Çünkü kaplama çözeltisinin belli bir akıcılığa ve

püskürtülebilme özelliğine sahip olması lazımdır. Çoğu kez %2-10 (a/h) konsantrasyonundaki film kaplama çözeltileri uygun sonuç verir.

Seyreltmek için çözücü kullanılması çözeltinin viskozitesini komplike hale getirebilir. Genelde, en aktif çözücüyle en az viskoz çözelti hazırlanıp kullanılır.

Çoğu kaplama tekniklerinde kurutma işlemine gerek vardır, tabletlerin kaplanması bittikten sonra, çekirdekteki ve filmdeki bakiye çözücünün uçması ve filmin sertleşmesi için, Solvan –Polimer ilgisi ne kadar fazla ise bakiyeden oluşan filmde solvan uzaklaştırmak o kadar güç olur. Böyle durumlarda menatol gibi toksik solvanların veya isopropanol gibi preparata kötü koku verecek solvanların kullanılmaması gerekir. Toksikite, parlama, fiyat konuları da göz önünde bulundurulur.

Çoğu film kaplama tekniklerinde tek başına veya kombinasyon halinde şu çözücüler kullanılır: Su, etanol, metanol, isopropanol, kloroform, aseton, metiletiketone, metilenklorür. Biraz önce bahsedilen faktörler nedeniyle son yıllarda solvan olarak su önem kazanmıştır (1).

2.1.1.3. Plastifiyan (yumuşatıcı) maddeler

Bir filmin kalitesini düzeltmek için kullanılan plastik hale geçirme teknikleri ikiye ayrılabilir.

Birinci teknikte, polimerlerin imalat esnasında doğrudan moleküler modifikasyonlarına dayanır. Bu teknik kaplama teknisyeninden ziyade polimer kimyacısının işidir. Polimer zincirindeki, polimerlerin kohesif ve adhesif özelliklerini etkileyen özel fonksiyonel gruplar yapışma olayında etkindir. Bu fonksiyonel grupların değiştirilmesi en iyi çözümdür.

İkinci teknikte olan plastikleştirme metodunda ise film çözeltisine bir madde ilave edilir. Maddeler uçuculuğu az olan sıvılardır ve film yapıcı maddelere ilave edildiğinde esnekliğini artırırlar. Bir plastifiyanın uygunluğu polimere ilgisin, polimer-polimer bağlarına karışabilme özelliğine ve etkinliğine bağlıdır(1).

Genellikle film maddesinden daha düşük konsantrasyonda olurlar ama miktar için kesin bir genelleme yapılmaz. Hesap kuru filmdeki miktar üzerinden

yapılmalıdır. Çoğu kez film yapıcının %1-50'si kadardır. Miktar denenerek bulunur. Gliserin iyi sonuç vermiştir, fakat su tuttuğundan, filmde nemden koruma bekleniyorsa dikkat edilmelidir. Bazı ftalat türevleri, iyi plastifiyan olmalarına karşılık acı lezzetlidir. Hint yağı, propilenglikol ve düşük molekül ağırlıklı polietilen glikol (PEG'ler) (200-400) çok kullanılır.

Boya maddeleri ve opaklaştırıcı maddelerde diğer yardımcıları olarak sayılabilir (6).

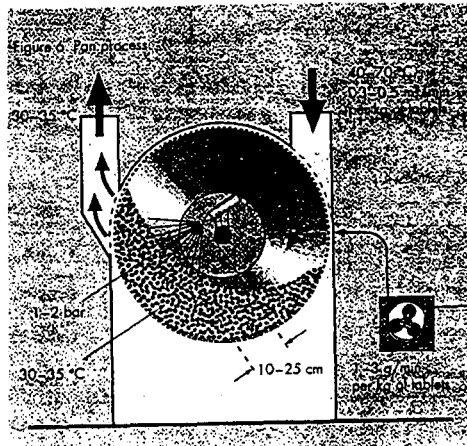
Okhamafe ve York (11), film kaplamalar ve test metotlarındaki etkileşimleri açıklayan bir derleme makale hazırlamışlardır. Çözücü sistemin, pastifiyanların, mevcut diğer film yapıcıların, film kalınlığı ve hazırlama tekniğinin formülasyonda etkili faktörler olduğu belirtilmiştir.

2.1.1.4. Film Kaplama Teknikleri

Başlıca üç teknik kullanılır:

1-Kazanda Kaplama (Pan coating) tekniği:

Tekniğin esası dönen kazanlardaki çekirdek tabletler üzerine kaplama çözeltisinin azar azar ilavesi veya püskürtülmesidir. Çekirdek tabletin düzgünlüğü, kazanın dönme hızı ve eğimi kaplamaya etki eder. Yatay durumda veya 90° açındaki kazanda karıştırma olmaz, silindirik şeklindeki kazanda ise dönme esnasında tabletler gruplar halinde köşelerde ölü noktalarda toplanır. Bu sakıncalar kazanın elips



Şekil 2.1. Kazanda kaplama tekniğinin şematik görünüşü (12)

şeklinde olmasıyla veya eğiminin 45^0 olması ile giderilebilir. Genellikle oval bazen de köşeli veya silindir şeklinde kazanlar bakır, galvanizli demir ve son senelerde paslanmaz çelikten yapılmaktadır. Paslanmaz çelikten yapılan kazanların temizlenmesi daha kolaydır ve kontaminasyon olasılığı azdır (12).

2-Havada Süspande Ederek Kaplama (Air Suspension Coating, Wurster) tekniği:

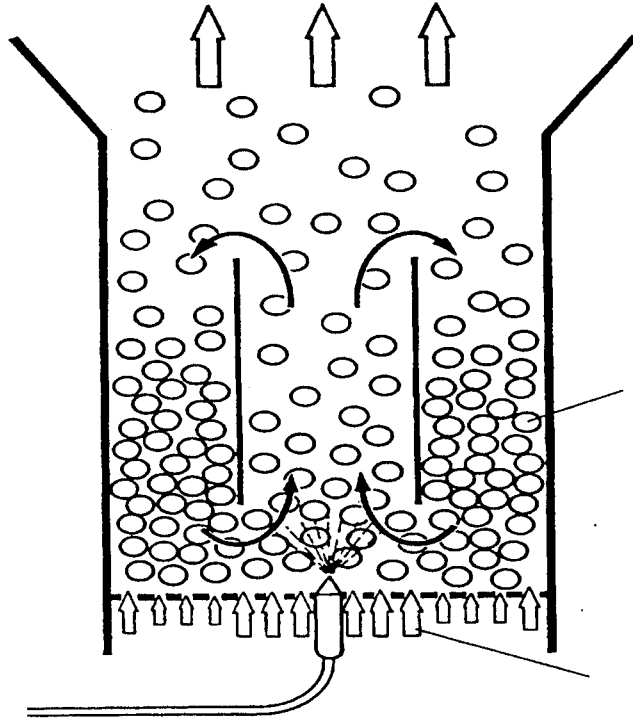
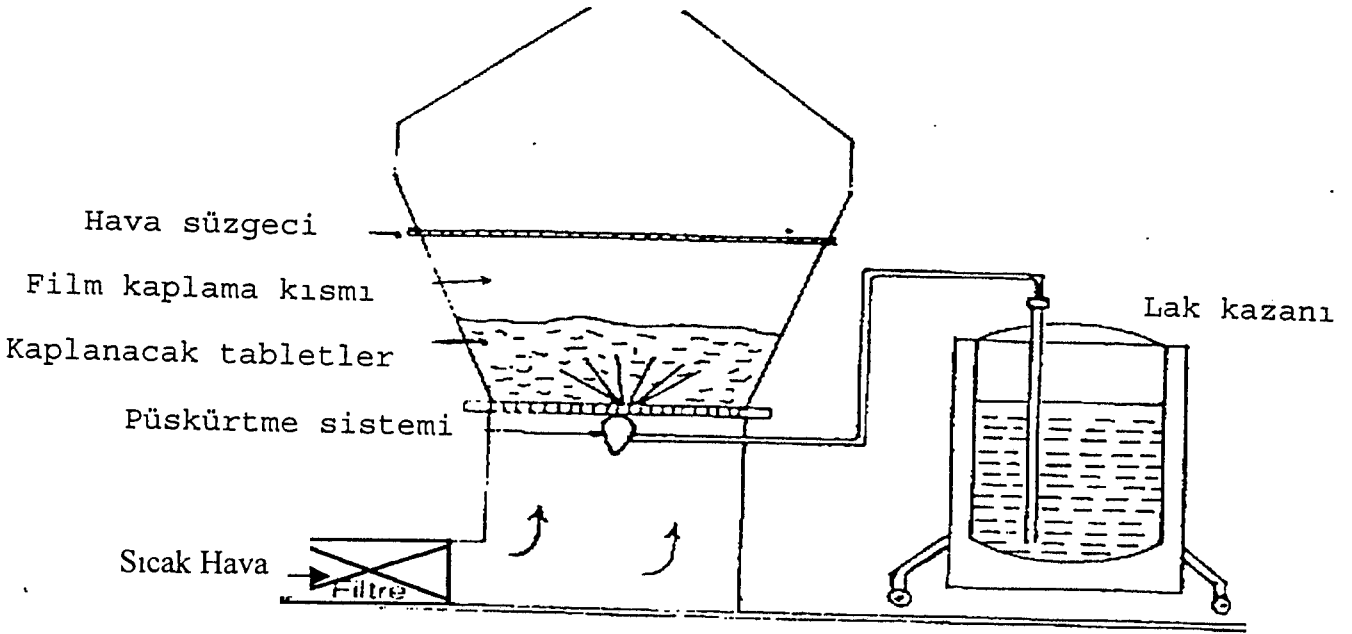
Wurster tarafından geliştirilen bu teknikte alt kısmı dar üst kısmı geniş bir sütun içinde hava akımı yardımıyla hareket halindeki tabletler kaplanmıştır. Hava akımı tabletleri sütun içinde hareket ettirecek güçtedir. Kaplanacak tabletler kaplama kurutma kabinine yerleştirilir. Isıtılmış hava kabin içinde tabletleri havada zıplatabilecek bir basınç ve hızla gönderilir. Uçuşan tabletler üzerine kaplama çözeltisi atomize edilmiş halde püskürtülür. Böylece uçuşan tabletler kaplama çözeltisini çok ufak damlacıkları ile tek düze kaplanır. Kaplanan tabletler hava akımı içinde yukarı aşağı hareket ederken kısa bir sürede kurutulur. İşlem birkaç kez tekrarlanır (2).

3- Daldırma Tekniği (Dip Coating):

Kaplanacak tabletler bir sepet içinde kaplama çözeltisine daldırılır. Islak tabletler kuruma esnasında birbirlerine yapışmamaları için kazanlarda döndürülür (karıştırılır). Kaplamanın homojen olmaması yöntemin uygulama güçlüklerinden dolayı fazla kullanılmamaktadır (1).

4- Akışkan Yatak Tekniği :

Akışkan yatak sistemi; kaplamada, granüle hazırlamada ve kurutmada kullanılır. Sistemdeki püskürtme başlıkları, sıvı enjektörleri, ısıtıcılar, kaplama haznesi ve hava püskürtücüleri kullanım amacına göre modifiye edilir. Kaplanacak tabletleri akışkan hale getirecek akışkan hava gönderilir (çekirdek tabletlerin büyüklüğüne göre bu hava ayarlanır). Hareket halindeki tabletlere film kaplama çözeltisi püskürtülür. Film çözeltisinin viskozitesi ve konsantrasyonu filmin özelliklerini etkiler. Tabletleri hareket ettiren hava aynı zamanda; film tabakasının kurumasını sağlar (1).



Şekil 2.2. Havada süspande ederek kaplama (2)

Film kaplamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu konuda yapılan çalışmalar aşağıdaki gibidir. Eudragit E 30 D kullanarak, akışkan yatak metoduyla film kaplama Ghebre-Sellassie ve arkadaşları (13), tarafından yapılmış ve kaplama kalınlığı değiştirilerek sürekli etkili preparat şekilleri elde edilmiştir.

Munday ve Fasihi (14), teofilin 'in mini tabletlerini farklı polimerler kullanarak (Eudragit RS, Eudragit RL, EC, Eudragit L ve CAP) akışkan yatak tekniği ile film kaplama yapmışlar.

Chang ve Rudnic (15), çeşitli polimerler kullanarak yaptıkları kaplamalar sonucunda çözünmeleri ve tablet hazırlama özelliklerine polimerlerin etkisini araştırmışlar. Akışkan yatak metodu ile kaplama yapmışlar. Kaplamanın çözünme hızı süresini uzattığını ve bunun polimerler arasında farklılık gösterdiğini bulmuşlar.

Rasmane Semde ve ark. (16), pektin Eudragit , Eudragit RL ve NE kullanarak enterik film kaplama tabletlerini hazırlamışlardır. Teofilin tabletler, Uni-Glatt akışkan yatak yöntemi ile kaplamışlar. Teofilin serbestleşme oranı kaplama kompleksindeki pektin içeriğine bağlı olduğunu görmüşlerdir. Pektinli enzim varlığında ve kompleksdeki pektin içeriği % 20 a/a' den daha yüksek olduğunda kaplama tabletlerindeki teofilin serbestleşme oranı daha yavaş olmuştur.

2.1.1.5. Tabletlerin kaplanmasında gerekli film (katı madde) miktarı ve film çözültisi miktarının hesaplanması

Kaplamada kullanılan lak miktarını çekirdeğin şekline ve yüzeyine bağlı olarak mg/cm^2 değeri ile hesaplanır. 10 kg çekirdek için gerekli lak miktarı aşağıda verilen formül yardımı ile bulunur (2,12).

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

$$d = \text{çekirdeğin çapı (cm)}, \quad h = \text{çekirdeğin yüksekliği (cm)}$$

$$X = 10 \text{ kg çekirdek için gerekli lak miktarını (kg olarak) gösterir.}$$

Bu hesaplama bir örnek vermek gerekirse çekirdeğin çapı (d) 1.2 cm, yüksekliği (h) 0.4 cm ve bir çekirdek ağırlığı 500 mg olan 10 kg ağırlığındaki çekirdek kütlesi için gerekli lak miktarı :

$$X = ((12.4) + (1/2 \cdot 1.2^2) \cdot 0.314) / 500 = 0.075 \text{ kg bulunur.}$$

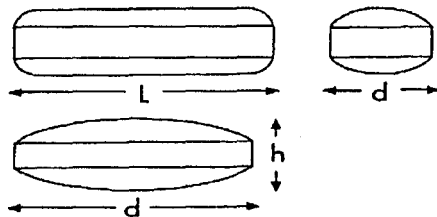
Literatürde farklı çap ve yükseklikteki çekirdeklerin her bir cm^2 yüzeylerine 25 mg lak isabet edecek şekilde kaplanabilmesi için gerekli lak çözeltisi miktarının hesaplamasında kullanılan çizelge ve formüller verilmiştir. (çekirdek üzerinde 25 mg/cm^2 ağırlığında olan bir kaplamanın film kalınlığı 30 μ civarında dır). Çizelge (2.1) de verilen hesaplanmış sabiteler aşağıdaki formüle uygulanarak, kaplama için gerekli lak çözeltisi miktarı bulunur.

$$10 \text{ kg için gerekli lak miktarı (kg)} = \text{sabite} + \text{çekirdek ağırlığı (mg)}$$

Çizelge 2.1. Çekirdeğe göre kaplama için gerekli lak çözeltisinin hesaplanmasında kullanılan sabiteler

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

Film kalınlığı hesabı ve şekli (13,21)



Oblong kapsüllerde:

$$S = L \cdot \pi \cdot d$$

Tabletlerde:

$$S = \pi \cdot \left[d \cdot h + \left(\frac{d^2}{2} \right) \right]$$

Tablet yüzeyi hesabı için örnek:

$$S = 3.14 \cdot \left[11 \text{ mm} \cdot 7 \text{ mm} + \left(\frac{11 \text{ mm}^2}{2} \right) \right]$$

$$S = 432 \text{ mm}^2$$

Polimer ağırlığı hesaplanması:

$$e \text{ [mg/cm}^2\text{]} = \frac{\text{polimer ağırlığı [g]} \cdot \text{tablet ağırlığı [g]} \cdot 100,000}{\text{yığın büyüklüğü [g]} \cdot \text{tablet yüzeyi [mm}^2\text{]}}$$

$$e \text{ Cm}^2\text{'ye düşen polimer ağırlığı}$$

Şekil 2.3. Film kalınlığı hesabı ve şekli (12)

2.1.1.6.Film kaplı tabletlerde yapılan kontroller

Film kaplı tabletlerde genel olarak ağırlık sapması kontrolü, çap-kalınlık ölçümü , renk , görünüm homojenliği, biyolojik yararlılık , dağılma tayinleri ve klinik testler yapılır. Ayrıca filmin atma ve çatlamaya dayanıklılığının araştırılması için, friabilatöre benzer aletler yardımıyla dönme hızı etkisi incelenir. Geçirgenlik ve su tutma özellikleri nemli şartlarda kontrol edilir. Tabletteki maddelerin filme ve filmdeki maddelere etkisi , geçimsizlik ve stabilite açısından araştırılır. Bu sayılan kontroller genellikle preparatın geliştirilmesi aşamasına aittir(1,6).

Bir de kaplamaya geçmeden evvel serbest filmde yapılan deneyler vardır, bunlar kaplandığı zaman ne olacağını kesin olarak göstermemekle beraber belli oranda fikir verdiğinden önemlidir. Su buharı geçirgenliği tayin edilir. Film tabakalarının hazırlanmasında; ya belli miktar kaplama çözeltisi havuzuna dökülür ve kuruduktan sonra alınır veya başka düz yüzeyler (cam veya paslanmaz çelik yüzeylere) uygun bir yöntemle yayılarak hazırlanır. Kuruyan filmlerde, sindirim sistemi sıvılarında çözünme hızı, nem adsorpsiyonu, su buharı ve gaz geçirgenliği ve hızlandırılmış (ısı, ışık , nem) stabilite testleri yapılır . Film yapıcı madde ile diğer yardımcı maddelerin geçimsizlikleri incelenir . Örneğin plastifiyanla geçimsizlik varsa film üzerinde bulanık alanlar veya damlalar görülür (2).

Bunun dışında filmin dayanıklılığı ölçülür. Filmin kohezyonu veya gücü benzer moleküller arasındaki ilgiye (polimer-polimer ilgisi) bağlıdır . Bu kuvvet filmin devamlı mı yoksa tabakalı mı olduğunu gösterir. Bir filmin kohezif özelliklerini ifade etmek için fleksibilite (kırılmadan hareket etme derecesi), gerilme kuvveti (max yük / birim yüzey; taşıyabildiği) ve sertlik [filmin aşınma ve nüfuz (penetrasyon) 'a direnci] terimlerinden yararlanır . İlave edilen yardımcı maddeler, oluşan filmin özelliklerini çok etkiler. Plastifiyanların su buharı geçirgenliğine etkisi fazladır. Opaklaştırıcılar, boya, lak ve diğer katılar filmin devamlılığını bozar ve permeabilitesini de etkiler. Kimyasal reaksiyon veya fiziksel etkiyle bazı yardımcı maddeler filmin çözünürlüğünü dahi etkiler. Onun için bu testler önemlidir.

Başlangıçta sayılan kaplanmış tabletlerdeki kontroller ise bilinen şekilde yapılır. Dağılma ve çözünme testleri in vitro ve in vivo olmak üzere iki şekilde olur (1,5,6).

Film kaplı tabletlerde in vitro dağılma testi

Film kaplı tabletlerde dağılma kontrolü, Dezentegrasyon aleti ile yapılır. Aletin 6 sepeti içerisine 6 tablet konur, 5 dakika oda sıcaklığındaki suda tutulur. Bundan sonra da baskı diskleri eklenmeden sepetler 37 ± 0.5 °C deki yapay mide ortamında aşağı yukarı olmak üzere (dakikada 28-32 defa) bir saat çalıştırılır ve incelenir. Yumuşama, çatlama ve dağılma olmamalıdır. Aynı tabletlerin üzerlerine baskı diskleri konur ve sun' i barsak sıvısı içersine daldırılır. Alet çalıştırılır. İki saat sonra tabletler kontrol edilir. Bu zaman içinde bütün tabletler dağılmalıdır. Eğer 1 veya 2 tablette dağılma veya parçalanmama görülürse 12 tabletle deney tekrar edilir. 18 tablettten 16'sı zaman içinde dağılmış olmalıdır (17).

Enterik kaplı tabletler tüplere konur, 0.1 M hidroklorik asit çözeltisi içinde disksiz şekilde dezentegrasyon aletine konur ve 2 saat alet çalıştırılır. Bu süre sonunda tabletler incelenir ve hiçbir tablet dağılmamalıdır. Daha sonra bu tabletler tüplere konur. pH 6.8 tampon çözeltisine daldırılır ve üzerine diskler konur. Alet tekrar çalıştırılır. 60 dakika içinde bütün tabletler dağılmalıdır (18).

Film kaplı tabletlerde invitro çözünme hızı testleri

İnvitro çözünme hızı deneylerinde döner sepet ile palet (17,19) yöntemlerin yanı sıra döner şişe ve sürekli akış hücresi (20) yöntemleri de kullanılmaktadır.

Palet yöntemi

Döner sepette tek farkı sepet yerine karıştırıcı olarak palet (pervane) kullanılmasıdır. USP'de Apparatus II olarak geçmektedir (Şekil 2-3). 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 (19-21).

2.1.1.7. Film hataları

Uygun olmayan film kaplama çözeltilisinin formülasyonu, uygulamada hatalar, tabletlerin yanlış işlem görmesi sonucunda film tabakasında hatalar meydana gelebilir, bunların başlıcaları şöyledir (1):

Pullanma(Flaking)

Eğer kaplama maddesi tablettten tabakalar veya pullar halinde kolayca ayrılıyorsa tablet yüzeyi ile film adhesyonunun fiziki ve kimyasal özellikleri nedeni ile geciktiğinden şüphelenilir. Hızlı kurutma sonucu filmin tabaka tabaka olması da aynı sonucu doğurabilir. Film kaplamada amaç bütün bir kaplama elde etmektir. Bunu sağlamak için her seferinde, bir önceki katıda biraz çözülebilecek dolayısıyla katların birbirine kaynaşmasını sağlamaya yetecek miktarda çözelti tatbik edilir. Bazı hallerde kat ayrılması filmdeki katı maddelerin konsantrasyonuna da bağlı olabilir. Katlar filmin sürekliliğini bozar, konsantrasyonunun düşürülmesi sorunu kaldırır (1).

Terleme(Sweating):

Kaplama yüzeyinde bir yağlı tabakanın veya sıvı damlaların olması, filmdeki maddeler arasında geçimsizlik olduğunu gösterir. Polimerin kuvvetli kohesif özellikte olması ve yüksek ısıda kurutma neticesi plastifiyanlar ve yüzey aktif maddeler genellikle ayrılır. Filme katılan maddelerin tipi ve miktarı uygun seçilir ve kurutma şartları da iyi ayarlanırsa bu problem kontrol altına alınabilir(1,6).

Kabarcık teşekkülü (Blistering)

Tabletler çok hızlı kurutulursa, solvan filmin uyamıyacağı bir hızla tablettten yüzeye doğru itilir. Yüzey kabarcıkları film ile çekirdek arasında adhesyonunun azaldığını gösterir. Etüv ısısının düşürülmesi ve uzun sürede kurutma ile bu sorun halledilebilir (1).

Çiçeklenme (Blooming)

Bulanık film veya çiçeklenme preparat çok rutubetli şartta hazırlanırsa oluşur. Filmin dış tabakasının ve boya maddesinin suda kısmen çözülmesi sonucu oluşur. Plastifiyan kaplama yüzeyine çıkarsa gene aynı görüntü meydana gelir (6).

Buruşukluk(Wrinkling)

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

Lekelenme, beneklenme(Spotting)

Kaplamada lekeler veya benekler genellikle plastifiyan, boya veya başka yardımcı maddelerin yer değiştirdiğini gösterir. Solvan, kurutma işlemi esnasında çözünen maddeyi beraberinde yüzeye taşır. Çözüm olarak daha yavaş ısıda ve havalandırılmalı ortamda kurutmaktır. Yüzeye çıkan plastifiyan'da boyayı çözüp leke yapar. Kaplama çözeltisine ilave edilecek yardımcı maddeler dikkatle seçilmelidir (2).

Köprü teşkili(Bridging)

Üstü yazılı, işaretli veya iki katlı tabletler kaplandığında, bu işaretleri film kapatabilir. Bu genellikle kurutma esnasında filmin büzülmesinden kaynaklanır. Eğer problemin filmin tablet yüzeyine iyice yapışmamasından kaynaklandığı saptanırsa formüle yapışkan özellik verecek maddeler ilave edilebilir. Çare olarak tablet yüzeyinin porozitesi artırılabilir veya plastifiyan ilavesi ile kaplanmanın kohesif hareketleri değiştirilebilir (1,6).

Çeşitli literatürlerden alınan film kaplama çalışmaları şunlardır:

Wilding ve Arkadaşları (22,23) yaptıkları iki çalışmada gamma sintigrafi tekniği ile enterik kaplı Naproksen tabletlerini anatomikal lokalizasyonunu ve parçalanmalarının değerlendirmişlerdir. Tabletler mideden ince barsağa geçmeden parçalanmamışlardır. Naproksen plazmada mide boşalmadan tespit edilmemiştir. Bununda enterik kaplamanın midenin olumsuz etkilerinden korunmak için gerekli olduğu görüşünü desteklediğini belirtmişlerdir.

Gamest On (24), enterik kaplı Naproksenin gastrointestinal geçişini gamma sintigrafi kullanarak incelenmiştir. Buna göre tabletlerin absorpsiyonu midede büyük partiküllerin artışı ve retansiyonu ile gecikme gösterdiğini böylece tok karnına alındığında emilimin geciktiğini göstermişler.

Jung ve Schwartz (25), enterik kaplı Naproksen ile standart Naproksen

tabletin farmakokinetik özelliklerini karşılaştırmışlardır. Bunun sonucunda maksimum plazma konsantrasyonunun ortalama süresi enterik kaplı Naproksende standart Naproksene göre daha yüksek olduğunu ve ayrıca enterik kaplı Naproksende plazma seviyesindeki ortalama plazma konsantrasyon değişimi standart Naproksene göre daha düşük olduğunu bulmuşlardır.

Jacquenline ve arkadaşları (26), Eudragit, selüloz asetat ftalat (CAP) ve selüloz asetat trimellitat'ların (CAT) enterik kaplı şekillerinin kapsüllere tabikini incelemişler. Asetil salisilik asit kapsülleri ile hiç bir polimerde problem ortaya çıkmamıştır. Sodyum salisilat kapsül ile kaplı olanlar sadece Eudragit L 100-55'de epeyce düşük konsantrasyonda iyi bir enterik kaplama özelliği göstermiştir. Dağılmanın pH 6.5 da her zaman daha hızlı gerçekleştiğini gözlemişlerdir. İlaçların dağılımında pH' nın da etkisi araştırılmış ve düşük pH değerinde CAT kaplama çok dayanıklı olmadığını görmüşlerdir. Sıvının Eudragit L 100-55 ile kaplı kapsülde nüfuz etmesi düşük düzeyde CAP ile orta düzeyde, CAT ile yüksek düzeyde olduğunu bulmuşlardır.

Gordon ve arkadaşları (27), CAP, CAT kullanarak enterik kaplı tabletler hazırlamışlardır .Bunların çözünme hızı kinetiklerini incelemişler.

Davies ve arkadaşları (28), polimetakrilat (Eudragit) kullanarak film kaplama yapmışlardır. Filmin kimyasal analizini X- ışını fotoelektron spektroskopisi kullanmışlardır. Sonuç olarak filmin yüzeye yapışarak bağlandığını görmüşler.

Hardy ve arkadaşları (29), Naproksen'in enterik kaplı tabletlerini hazırlamışlar ve bu tabletlerin dezentegrasyonuna pH' nin etkisini incelemişler. Etken madde salım hızının çözünme ortamının pH'sına bağlı olduğunu bulmuşlar.

Davies ve arkadaşları (30), statik sekonder iyon kütle spektrometresi kullanarak film kaplama polimerlerinin kimyasal analizlerini yapmışlardır. Yöntemin uygun olduğunu bulmuşlar.

Lindstedt ve arkadaşları (31), gözenekli ve gözeneksiz etil selülozla kaplı potasyum klorür tabletlerini hazırlamışlar. Polimer olarak EC ve HPMC kullanmışlar.

Heinamaki ve ark. (32), HPMCP ve CAP kullanarak enterik kaplı granüle hazırlamışlar ve bu granülelerin köpeklerin gastrointestinal sisteminden geçişini

incelemişler.

Munday ve ark. (33), teofilinin mini tabletlerini Eudragit RS %2 ve Eudragit RL %2 kullanarak kaplamışlar. Elde ettikleri oral kontrollü serbestleştirilen tabletlerin EAA, t_{maks} ve C_{maks} 'ın hesaplayarak bioyararlılığını incelemişler.

Film yapıcılar ve dispers katıların arasındaki etkileşimin bazı tabletlerde film kaplamalarının nüfuz etme özellikleri üzerindeki etkisi Okhamafe ve York (34) tarafından araştırılmıştır. Sorpsiyon-desorpsiyon deneyleri ile filmlerin diffüzyon, çözünürlük ve permeabilite sabiteleri elde edilmiş. Katı-polimer etkileşimleri ve bunların nüfuz etme yeteneği üzerindeki etkisi asit-baz etkileşimlerine ve katı polimer ara yüzeyindeki suyun varlığına bakılarak belirlenmiştir.

Ghebre-Sellassie ve ark. katı dozaj şekillerinin belli bir renk vermek veya kaplama sırasında kaplama kolaylığı ve ilaç salımını modifiye etmek için, genelde kullanılan hidrofilik polimerler yerine Eudragit E 30 D kullanılmıştır. Kaplı pelletlerin çözünme çalışmalarına göre, ilacın salım profilinin sadece ilacın fizikokimyasal özelliklerine, kaplama kalınlığına ve kuru filmdeki Eudragit miktarına bağlı olduğu görülmüştür (35).

Joshi ve ark. (36), HPMC ve MC kullanarak film kaplama yapmışlar ve filmleri mikrodalga fırında kurutmuşlar. Bu şekilde kurutmanın sıcak hava ile kurutmadan daha düzgün ve güzel kaplamalar oluşturduğunu görmüşler.

Ogatha ve ark. (37), şeker kaplı metronidazol tabletlerinin insanlardaki bioyararlılığını incelemişler, ilacın çözünme hızında mide asidinin olumsuz etkisi olduğunu, yani midede düşük bir bioyararlanım gösterdiğini belirtmişler. pH 7.2 de ise bioyararlanım yüksek bulunmuştur.

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

Laakso ve ark. (39), film kaplı granülerden indometazin salınımda çekirdek komponentlerin etkisini araştırmışlar, ilaç salınımda çekirdek komponentlerinin suda çözünürlüğünün ve şişebilirliğinin etkili olduğunu bulmuşlar.

Sakr ve ark. (40), tarafından artan miktarlarda non-iyonik sürfaktanlar

(spanlar) içeren ince bir laktoz tozu ile kaplı tabletler hazırlamışlar ve kompresyon özelliklerini incelemişler. Her kompresyon basıncında kaplama maddesinin miktarı arttıkça tabletlerin gerilme kuvveti azalmış ve ambalajlanmaya daha uygun hale geldiği bulunmuştur.

M.E.Pina ve ark. (41), tarafından formaldehit içeren sert jelatin kapsüllerin enterik kaplanması incelenmiştir. Bu kapsüllerin değişik içerikleri ile çözünme profilleri çalışılmıştır. Bu çalışmada kalite değerlendirilmesi potansiyel ve kaplama sürecindeki limitasyonunu araştırmışlar. Değişik çözücülerin seçimini kapsüllerin serbestleşme oranını etkileyen en önemli parametre olduğunu saptamışlar.

Fukuki ve ark. (42), basınç yöntemi ile hazırlanan enterik kaplı tabletlerin zamana bağlı olarak salınımının invitro ve invivo testlerle değerlendirilmesini yapmışlardır.

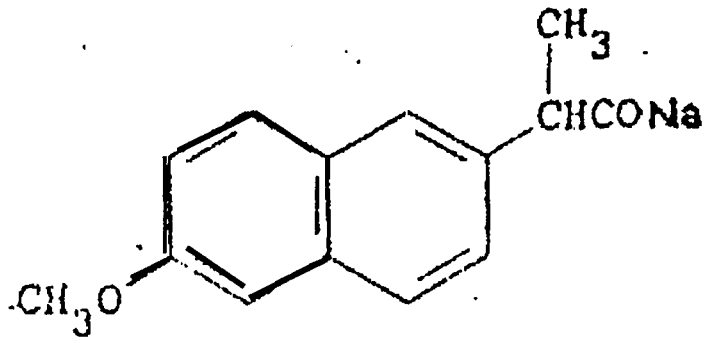
Gibson ve ark. (43), pigment olarak demir oksit, titanyum dioksit veya talk ihtiva eden HPMC filmlerin gerilme-gevşeme özelliklerinin ölçüldüğü bir çalışmada, talkın filmlerin gevşeme özelliğini arttırdığı gözlenmiştir. Bu talk içeren film kaplı tabletlerin diğer pigmentlere göre daha az çatladığı görülmüştür.

2.2. Nap-Na Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Kimyasal özellikleri

(S)-6-Metoksi- α -metil-2-Naftalenasetik asidin sodyum tuzudur. Kapalı formülü $C_{14}H_{13}NaO_3$ 'dir. Molekül ağırlığı 252.24'tur (5,17,44).

Kimyasal yapısı aşağıdaki gibidir.



2.2.2. Fiziksel özellikleri

Nap-Na beyaz veya krem-beyaz renksiz kristal tozudur. Sıkı kapalı kaplarda saklanmalıdır. Erime noktası 255 °C civarındadır. %13.7'lik, sulu çözeltisinin pH'sı 9.65 olarak kaydedilmiştir. 50 mg/mL'lik 0.1 N sodyum hidroksit solüsyonu içinde spesifik rotasyonu -17.0° ile -15.3° C arasındadır. Nap-Na suda ve metanol'de iyi, etanolde az, asetonda çok az çözünür ve pratik olarak kloroformda ve toluende çözünmez. Kurutmadaki kayıp; vakumda -105° C 3 saat boyunca kurutma yapıldıktan sonra %1 den fazla ağırlığını kaybetmemelidir(5,17).

2.2.3. Dozaj şekli , ambalaj ve depolama

Piyasada 275 ve 550 mg Nap-Na içeren 10 veya 20 tabletlik blister ambalajlarda tabletleri, aynı dozlarda enterik kaplı tabletleri, 500mg Nap-Na içeren supozituarlar ve jel formülasyonları mevcuttur (44).

Nap-Na tabletleri iyi(sıkı) kaplı ve ışık geçirmez kaplarda saklanmalıdır. Nap-

Na'nın enterik kaplı tabletleri ışıktan korunmalı ve 30° C'nin altında depolanmalıdır. Oral süspansiyonlarının pH'sı 2.2 ile 3.7 arasındadır (5,17).

2.2.4.Farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri

Nap-Na; fenilpropiyonik asit türevleri içinde en uzun etkiye sahip olan; antienflamatuar, analjezik ve antipiretik etkili bir maddedir (45).

Romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit (omur veya omurların iltihabı) ve travmaya bağlı eklem ve periartiküler doku lezyonlarında kullanılır. Ankilozan spondilit'e karşı fenilbutazon ve indometasin'den daha etkin olduğu bildirilmiştir. Romatoid artrit, osteoartrit ve diğer durumlarda aspirin ve indometasin kadar etkili olduğu ve bu ilaçlara göre hastalarca daha iyi dayanç olduğu bulunmuştur. Etki süresinin uzunluğu nedeniyle günde iki kez verilmesi bu ilacın diğer bir iyi yönüdür. Aspirin gibi, fakat farklı bir mekanizmayla, trombosit agregasyonunu inhibe eder ve kanama zamanını uzatır. Oral olarak kullanılan Nap-Na'nın hemen hemen tamamı absorbe olur. Alındıktan 1-2 saat sonra plazma pik konsantrasyonuna ulaşılır. Gıdalar absorpsiyon hızını azaltır, fakat absorpsiyon oranına etki etmezler.

Magnezyum ve alüminyum türevi antiasidler bu ilacın absorpsiyonunu azaltırlar, bikarbonat ise arttırır. Büyük bir kısmı karaciğerde glukuronik asitle konjüge edilmek suretiyle inaktive edilir. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Plasentaya kolay geçer. Büyük bölümü böbreklerden ve az bir kısmı da safra içinde itrah edilir. Emziren annelerde süt içinde itrah edilir. Eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 13 saat kadardır.

Nap-Na rektal olarak da absorbe edilir, fakat en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi oldukça yavaştır. Plazma yarı ömrü yaklaşık 13-14 saattir(45).

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.

Naproxen erişkinlerde mutad olarak günde iki kez (sabah ve akşam) 250-375 mg dozunda kullanılır. Bu dozda alınması ile elde edilen antienflamatuar etki

olguların çoğunda günde 150 mg indometasin ve 4-5 g aspirin ile elde edilen etkiye aşıya yukarı eşittir. Çocuklarda günde 10mg/kg dozunda kullanılır fakat güvenilirliği etraflı bir şekilde incelenmemiştir.

Akut gut tedavisinde başlangıç dozu olarak ilk yüklenme 750 mg 'a ekivalan dozda yapıldıktan sonra bunu takip eden 8 saatte bir 250 mg'a ekivalan dozda azaltılarak kullanılır. Primer dismenore, bursitis ve akut tendinitten kaynaklanan ağrılar gibi hafif ağrılarda başlangıç dozu 500 mg'dır. Bunu izleyen 6 veya 8 saatte bir 250 mg dozunda verilebilir. Yemeklerden önce alındığında gastrik rahatsızlığa yol açabilir.

En sık görülen yan tesirleri gastrointestinal kanal ile ilgili bozukluklardır. Mide tahrişi ve kanama, aspirin ile olandan daha hafif ve seyrek meydana gelir. Hafif de olsa ülserojenik etkisi vardır. SSS ile ilgili yan tesirleri indometasin'e göre seyrek görülür. Başağrısı, baş dönmesi ve uyuşukluk yapabilir(45,46).

Doğum öncesi, anneye verildiğinde, fetusa geçmesinden dolayı neonatal sarılığı artırır. Bunun nedeni plazma proteinlerine bağlı bilirubini kısmen serbest hale getirmesidir (47).

Riitta Valjakka-Koskela ve arkadaşları (48), Naproksen'in perkutan absorpsiyonunu arttırmak için fosfolipid'in etkisini araştırmışlar. Fosfolipidlerin varlığı Naproksenin deriden penetrasyonunu azaltmıştır. Fosfolipid varlığında, sulu jel formülasyonuna %32 (m/m) etanol veya propilen glikol eklenmesi halinde Naproksen'in perkütan absorpsiyonunun önemli ölçüde arttığını görmüşler.

3. DENEYSEL KISIM

3.1. KULLANILAN ARAÇ ve GEREÇLER

3.1.1. Kullanılan maddeler

Nap-Na	Bilim,	Türkiye
Eudragit L-100-55	Rohm Pharma,	Almanya
Eudragit S-100	Rohm Pharma,	Almanya
Eudragit L-100	Rohm Pharma,	Almanya
Polietilen glikol 4000	E. Merck,	Almanya
Hidroklorik asit	E. Merck,	Almanya
Monobazik sodyum fosfat	Carlo Erba,	Almanya
Anhidr dibazik sodyum fosfat	E. Merck,	Almanya
Etanol	E. Merck,	Almanya
Mikrokristalin selüloz	E . Merck,	Almanya
Sodyum klorür	E.Merck,	Almanya
Sodyum hidroksid	E.Merck,	Almanya
Krosprolidin	E. Merck,	Almanya
Magnezyum stearat	E. Merck,	Almanya
Pepsin	Piedel-de Haen,	Almanya
Polivinilprolidon (PVP)	E. Merck,	Almanya

3.1.2. Kullanılan Aletler

Tablet makinesi	Korsch ,	Almanya
Tablet makinesi motoru	Erweka AR 400,	Almanya
Friabilatör	Roche,	İsviçre
Monsanto sertlik aleti	Dener laboratuvar,	Türkiye
Su banyosu	Aymes,	Türkiye
Spekrofotometre (UV)	UV 160A,Shmadzu,	Japonya
Dezintegrasyon aleti	Dener fizik aletleri,	Türkiye
Dissolusyon cihazı	Aymes,	Türkiye
Kumpas	Somet,	Japonya
Püskürtücü	İldam cam,	Türkiye
pH metre	Bilmar model 101,	Türkiye
Erime derecesi tayin cihazı	Stuart scientific,	İngiltere
Kübik karıştırıcı	Erweka,	Almanya

3.2. Yöntemler ve Deneyler

3.2.1. NAP-Na'nın standartlara uygunluğu

3.2.1.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Kalınlığı 0.25 mm olan silikajel GF plaklar ve Toluen/ Tetrahidrofuran/ Glasiyel asetik asit (30:3:1) karışımı mobil faz olarak kullanılmıştır. UV lambası altında leke tespiti yapılmıştır (17).

Nap-Na'nın pH 7.4'de, distile suda ve metanoldeki %0.5 a/h'lık çözeltileri hazırlanmış ve bu çözeltiler 0.25 mm kalınlığındaki silikajel GF₂₅₄ kaplı plaklara tatbik edilmiştir. Plaklar, içinde, toluen: tetrahidrofuran: glasiyel asetik asit (30:3:1)'ten oluşan çözücü sistemi bulunan kromatografi tankına yerleştirilmiş ve bitiş çizgisine kadar sürüklenmesi sağlanmıştır. Plaklar tanktan çıkartılmış, kurutulmuş ve UV lambası altında 254 nm'de leke tespiti yapılmıştır. Rf değerleri hesaplanmıştır.

3.2.1.2. UV spektumu

1/40.000'lik metanol'deki çözeltilisinin maksimum dalga boyu (λ_{max}) 230nm dir (17).

pH 7.4 ve distile suda Nap-Na'nın 2.5 $\mu\text{g/mL}$ 'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin 200-400 nm arasında UV spektrumları alınmıştır.

3.2.1.3. IR spektumu

Elektromagnetik spektrumun 0.78 μm ile 1 mm arası infrared alan olup, bunun 0.78-2.5 μm bölgesi yakın IR, 2.5–15 μm bölgesi organik kimya'da yararlanılan IR bölgesi ve 15 μm – 1mm bölgesi uzak IR olarak bilinir (49).

Nap-Na'nın referans IR spektrumunda 1730 cm^{-1} 'de C=O, 1390-1600 cm^{-1} de C=C, 1170 cm^{-1} ve 1010 cm^{-1} 'de C-O karakteristik gerilim bantları görülmüştür (8).

Nap-Na'nın IR spektrumu 4000-400 cm^{-1} aralığında, potasyum bromür diskler arasında çekilmiştir.

3.2.1.4. Erime derecesi tayini

Kılcal boru içine yerleştirilmiş Nap-Na'nın erime derecesi tayin aletinde eridiği derece tayini yapılmıştır.

3.2.1.5. Çözünürlük Tayini

Bunun için Nap-Na'nın; distile su, pH 1.2 ve pH 7.4'de doymuş çözeltileri hazırlanmış ve ultrasonik banyoda 15-20 dakika karıştırılmıştır. Bu çözeltiler Whatman süzgeç kağıdından süzülerek sıvı kısımları ayrılmıştır. Bu kısımlar belirli oranlarda kendi ortamları ile seyreltilmiş ve UV spektrofotometresi ile absorbansları ölçülmüş ve doğru denklemden yararlanılarak; her ortamda ne kadar Nap-Na çözüldüğü hesaplanmıştır .

3.2.2. Nap-Na' un Miktar Tayini

Tam olarak tartılmış 500 mg Nap-Na , metanol: distile su (75:25)'karışımında çözüldürülür. Gerekli miktar fenolfetalein ilave edildikten sonra 0.1 N sodyum hidroksit ile titre edilir. Her 1 mL 0.1N sodyum hidroksit 23.03 mg Naproksen'e ekivalandır(17).

Miktar tayini için UV spktrofotometrik yöntem kullanılmıştır. Çözünme ortamı olarak USP XXIV'te verilen pH 7.4 fosfat tamponu kullanılmıştır. 250 µg/mL'lik stok çözeltisi hazırlanmıştır. Stok çözeltide 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0, 1.2 mL alınarak ayrı ayrı 100 mL'ye tamamlanmıştır ve 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 µg/mL'lik seri çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin absorbansları 230 nm'de okunmuştur. Kör olarak pH 7.4 fosfat tamponu kullanılmıştır. Konsantrasyon ve absorbans değerlerinden yararlanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiş, doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır.

3.2.3. Spektrofotometrik miktar tayini için validasyon çalışmaları

Validasyon, bir analiz yönteminin performans özelliklerini istenilen analitik uygulamada, belirlenen gerekli koşullarda sağlandığını göstermek için yapılan

işlemlerdir (17).

Analitik yöntemin kabul edilebilirliğini göstermek için kullanılan analitik parametreler doğrusallık (linearity), doğruluk (accuracy), kesinlik (precision), özgürlük (specificity), seçicilik (selectivity), tutarlılık (ruggedness) ve stabilite (stability) dir.

Kesinlik, deney sonucu elde edilen değerlerin gerçeğe yakınlığını ifade eder. Yeniden yapılabilirlik (reproducibility), farklı koşullarda aynı yöntemle hazırlanan örneklerden elde edilen sonuçların uyumu, tekrarlanabilirlik (repeatability) ise aynı örnekten kısa zaman aralıkları ile elde edilen sonuçların uyumunu ifade eder.

3.2.3.1. Doğrusallık

Nap-Na'nın pH 7.4'te 0.5-3.0 µg/mL'lik konsantrasyonlarında seri halde çözeltileri hazırlanmıştır. Bu çözeltilerin maksimum dalga boyları 230nm'de ölçülmüştür. Ölçülen absorbans ve konsantrasyon değerlerinden yararlanarak doğru denklemi ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. (n=6).

3.2.3.2. Tekrarlanabilirlik ve kesinlik

İn vitro çözünme hızı çalışmalarında bulunan pH 7.4'te, Nap-Na'nın 0.5, 1.5 ve 3.0 µg/mL'lik çözeltileri hazırlanmıştır. Bu konsantrasyonlar miktar tayininde çalıştığımız konsantrasyon aralıklarından seçilmiştir. Bu üç çözeltinin absorbansı 230 nm'de ölçülmüştür (n=3)

Aynı deneyler 2. ve 3. günde de yapılmıştır (k=3) (50). Elde edilen sonuçlarda yöntemin tekrarlanabilirlik ve günler arası kesinlik değerleri (standart sapma ve varyasyon katsayısı) hesaplanmıştır (51).

3.2.4.Nap-Na'nın stabilitesi

Nap-Na'nın metanoldaki, distile sudaki ve çözünme ortamı olarak kullanılan pH 7.4 'teki % 0.5 'lik (100 µg/mL) a/h olarak hazırlanan çözeltileri hazırlanmış oda sıcaklığında bekletilen bu çözeltiler 0. gün, 1.gün, 2.gün ve 3.gün'de silikajel GF₂₅₄ plağa uygulanmış ve aynı kromatogram sistemi kullanılarak deney yine aynı şartlarda

3.3.2.2. Sertlik kontrolü

10 çekirdek tabletin Monsanto sertlik kontrol aleti ile sertlikleri ölçülmüştür. Bulunan değerlerin ortalamaları alınıp Farmakope değerleriyle karşılaştırılmıştır (18).

3.3.2.3. Ağırlık sapması kontrolü

20 çekirdek tablet tek tek hassas terazide tartılıp ortalama ağırlık hesaplanmıştır. Ortalama tablet ağırlığı ve her bir tabletin ortalamadan sapması hesaplanmıştır (18).

3.3.2.4. Yükseklik ve çap kontrolü

10 çekirdek tabletin yüksekliği (h) ve çapı (d) kumpas yardımı ile ölçülerek d/h oranı hesaplanmıştır (18).

3.3.2.5. Dağılma kontrolü

6 adet çekirdek tablet 37 ± 0.5 °C' de mide ortamında dezentegrasyona tabi tutulmuş ve dağılma süresi tespit edilmiştir.

3.3.2.6. Kırılabilirlik (Friabilite) kontrolü

Tozlarından kurtarılmış 5 çekirdek tablet hassas terazide tartılıp friabilatöre konmuştur. Friabilatörde tabletler dakikada 25 devirle 4 dakika (100 devir) döndürüldükten sonra (tozlar ve kırılan tabletler ayrılmış) sağlam tabletlerin toplam ağırlığı tekrar tartılmıştır. Aradaki fark bulunarak yüzde ufalanma-aşınma hesaplanmıştır (18).

3.3.3. Çekirdek Tabletlerin Kaplanması

Kaplama maddesi olarak Eudragit L 100-55 , S-100 ve L-100 ve plastifiyan ajan olarak PEG 4000 seçilmiştir. Dört ayrı kaplama çözeltisi kullanılmıştır. Kaplama çözeltinin formülleri aşağıda verilmiştir.

I- Eudragit L 100-55	% 5
Etanol (%96)	% 86.25
Polietilen glikol 4000	% 1.25
Distile su	% 7.5
II- Eudragit S-100	% 5
Etanol (% 96)	% 86.25
Polietien glikol 4000	% 1.25
Distile su	% 7.5
III- Eudragit L-100	%5
Etanol (% 96)	% 86.25
Polietilen glikol 4000	% 1.25
Distile su	% 7.5
IV- Eudragit L-100	% 2.5
Eudragit S-100	% 2.5
Etanol (%96)	% 86.25
Polietilen glikol 4000	% 1.25
Distile su	% 7.5

Tozlarından tamamen kurtarılmış çekirdek tabletler modifiye püskürtme tekniği ile her dört kaplama çözeltisi ile ayrı ayrı kaplanmıştır. Kaplama çözeltisi pulvalizatör (cam püskürtücü) vasıtasıyla azar azar sık aralıklarla tabletlere püskürtülmüş ve oda sıcaklığında kurutulmuştur. Tabletlerin suni mide ortamına iki saat dayanabileceği kalınlıkta kaplanabilmesi için belli aralıklarla dağılma kontrolü yapılmıştır ve sonuca göre kaplamaya son verilmiştir.

3.4. Film Kaplı Tabletlerde Yapılan Kontroller

3.4.1. Film kaplı tabletlerde dağılma kontrolü

Alet : Bir litrelik beher ve içinde dakikada 28-32 defa inip çıkabilen, inip çıkma mesafesi 5-6 cm olan bir sepetten ibaret alet kullanılmıştır. Sepet altı adet 7.75 ± 0.25 cm boyunda, üst kısmı açık cam boru ihtiva eder. Sepetin alt ve üst kısmı 9 cm çapında, 6 mm kalınlığında ve her birinde altı cam borunun yerleştirilmesi için yuva bulunan pleksiglastan yapılmış iki tabla' dan oluşturulmuştur. Bu tablalar paslanmaz çelik çubuklar ve vidalar yardımıyla birbirine bağlanmıştır. Sepetin alt kısmında delikleri 2 mm olan paslanmaz çelikten bir elek teli bulunur dezintegrasyon aleti şekil 2.5'te şematik olarak gösterilmiştir.

Metod : Aletin her bir cam borusuna film kaplı tabletlerden birer tane koyulmuştur. Behere sıcaklığı 37 ± 0.5 °C olan suni mide ortamından konmuş ve alet çalıştırılmıştır. 2 saat boyunca tabletler izlenmiştir. Hiçbir tabletin yapay mide ortamında dağılmadığı görülmüştür. Daha sonra aynı tabletler suni barsak ortamında aynı şekilde yerleştirilmiş ve alet tekrar çalıştırılmıştır. Film kaplı tabletlerin dağılma süreleri tayin edilmiştir.

3.4.2. Ağırlık sapması

20 tablet hassas terazide tek tek tartılarak ortalama ağırlık hesaplanmış ve her bir tabletin ortalamadan sapması TF 1974'e göre değerlendirilmiştir (18).

3.4.3. Kaplama kalınlıklarının hesabı

Bölüm 2.1.1.5. de anlatılan formüllerden yararlanılarak her bir kaplama formülü için film kalınlığı hesaplanmıştır (1,12,18).

3.4.4. Film kaplı tabletlerde in vitro çözünme hızı kontrolü

USP ' de Apparatus II olarak adlandırılan ve döner sepetten farkı sepet yerine palet yöntemi kullanılmıştır. Bu paletler paslanmaz çelikten yapılmıştır. Palet yöntemi Şekil 2.7'de gösterilmiştir. Dissolüsyon cihazının içindeki iki silindirik kap

içine 900'er mL çözünme ortamı (SBV, pH 7.4) konulmuştur. Otam 37 ± 0.5 °C sıcaklığa gelince silindirik kapların her birine bir tane tablet konur ve paletler dipten 2.5 cm yükseklikte olacak şekilde yerleştirilmiş ve 50 devir / dakika hızla çalıştırılmıştır. Silindirik kabın kapağına örneklerin süzülmesinde kullanılan Whatman süzgeç kağıdı takılmış filtreli enjektör yerleştirilmiştir. Belirli zaman aralıklarında çözünme ortamından 5 'er mL' lik örnekler alınmıştır. Alınan örnekler tüplere konmuş ve çalışılan dalga boyunda absorbansları ölçülmüştür. Doğru denklemden yararlanılarak çözünen ilaç miktarı hesaplanmış ve buradan da % çözünen ilaç miktarı bulunmuştur . Zamana karşı % salıveren ilaç miktarına göre çözünürlük profilleri çizilmiştir.

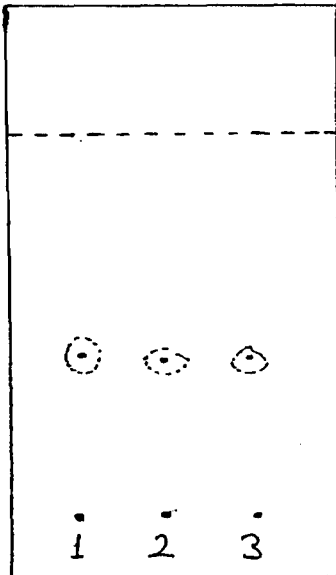
4. BULGULAR

4.1. Nap-Na'nın Tanınması

4.1.1. İnce tabaka kromatografisi (İTK)

Bölüm 2.1.4'te anlatılan sistem uygulandığında elde edilen sonuç Şekil 4.1'de verilmiştir. Nap-Na için Rf değerleri bulunmuştur.

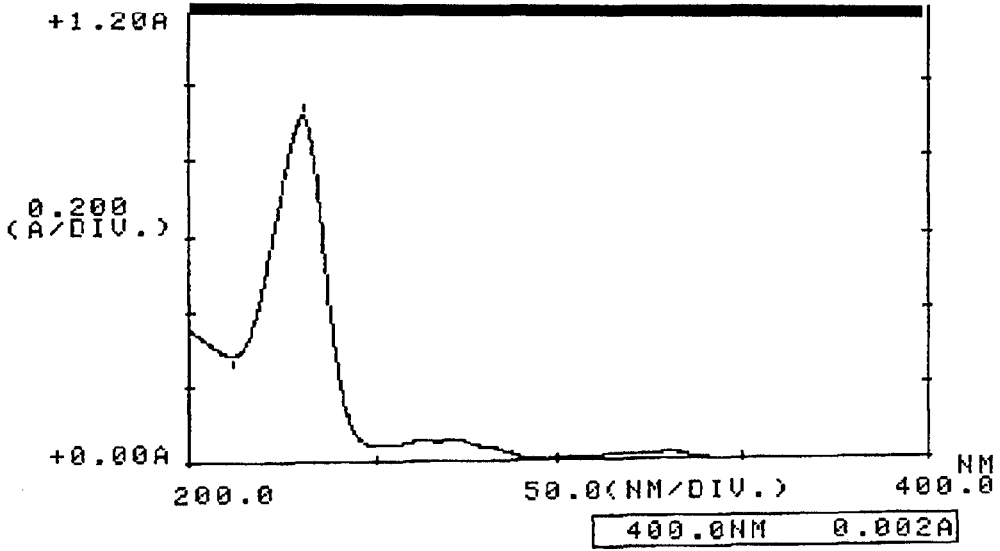
Adsorban	: Silikajel GF ₂₅₄
Çözücü sistemi	: Toluen-Tetrahidrofuran-Glasiyel asetik asit (30:3:1)
Uygulanan çözelti konsantrasyonu	: % 0.5 (a/h), 10 µL
Uygulanan çözelti	: Nap-Na'nın metanol'deki (1), distile su (2) ve pH 7.4'deki çözeltileri (%0.5) (3),
Sürüklenme süresi	: 45 dakika
Lekelerin tespiti	: UV lambası (254nm)
Rf değeri	: 0.42 pH 7.4'de , 0.40 Distile su'da, 0.41 Metanol'da



Şekil 4.1 Nap-Na'nın İTK' sı

4.1.2. UV spektrumu

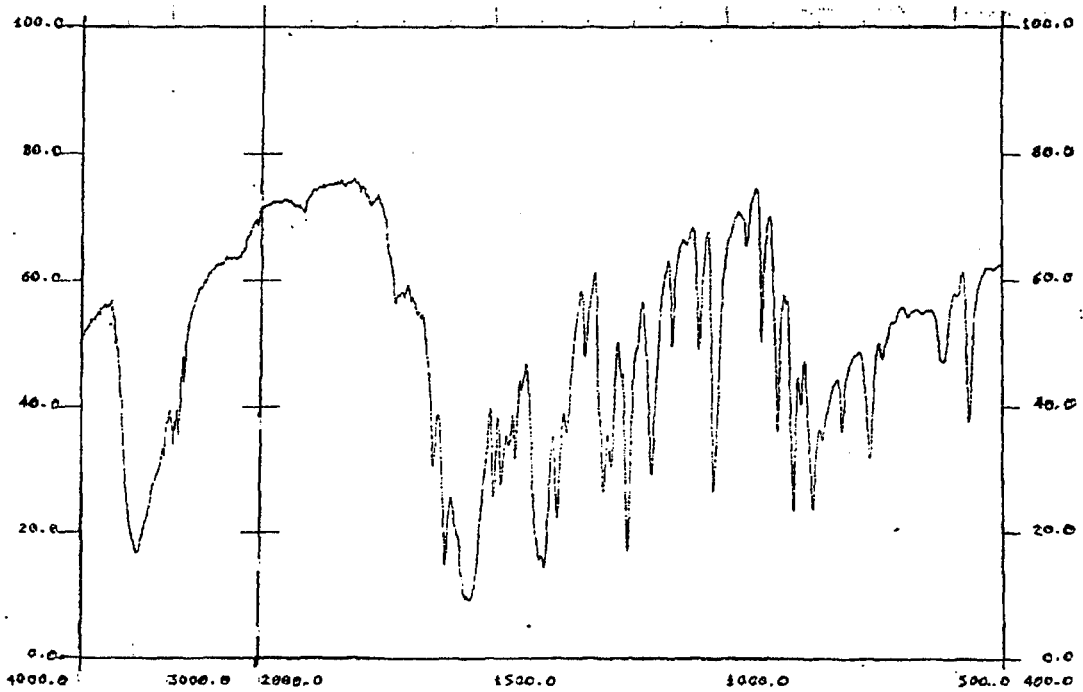
Nap-Na'nın UV spektrum çalışmaları, bölüm 3.2.1.2.'te anlatıldığı gibi yapılmıştır. λ maks'lar pH 7.4 (SBV)'de ve distile suda 230 mm olarak bulunmuştur.



Şekil: 4.2 Nap-Na'nın pH 7.4 deki UV spektrumu

4.1.3. IR spektrumu

Bölüm 3.2.1.3'te anlatıldığı gibi IR spektrumu alınmıştır. Nap-Na'nın referans IR spektrumunda olduğu gibi; 1730 cm^{-1} 'de C = O, $1390 - 1600 \text{ cm}^{-1}$ de C = C, $\sim 1170 \text{ cm}^{-1} \sim 1010 \text{ cm}^{-1}$ 'de C-O gerilim bantları görülmüştür. Bu değerler yaklaşık olarak referans maddeyle aynıdır. Nap-Na'nın IR spektrumu Şekil 4.3'te verilmiştir (8).



Şekil: 4.3 Nap-Na'nın IR spektrumu

4.1.4. Erime derecesi

Bölüm 3.2.1.4'te anlatıldığı gibi erime derecesi tayini yapılmış ve Nap-Na'nın erime derecesi 255 °C olarak bulunmuştur. Bulunan değer literatürde verilen değere uygundur (5).

4.1.5. Nap-Na'nın çözünürlüğünün saptanması

Bölüm 3.2.1.5'te anlatıldığı gibi çözünürlük tayini yapılmış ve sonuçlar aşağıda verildiği gibi bulunmuştur.

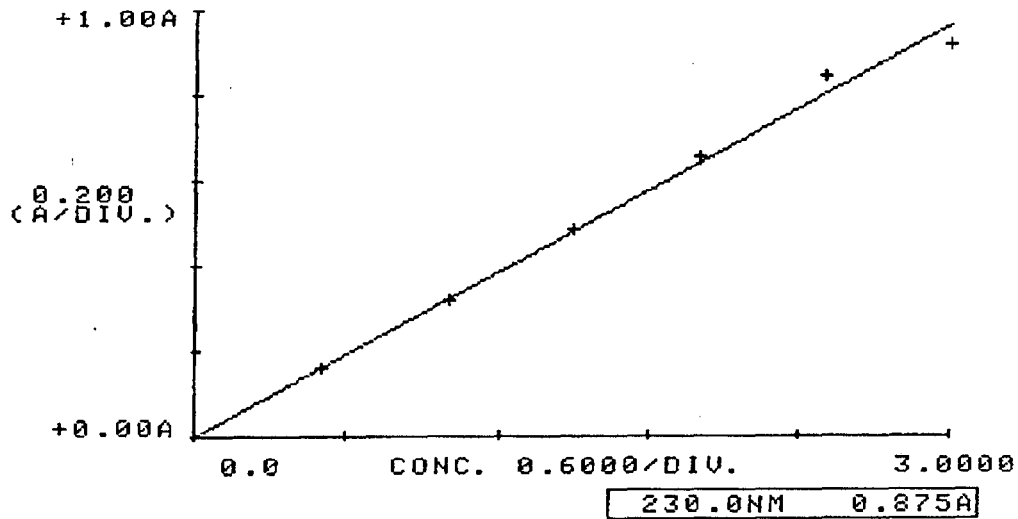
pH 1.2 için	4.32×10^{-6} g/mL
Distile su için	3.475×10^{-4} g/mL
pH 7.4 için	7.261×10^{-4} g/mL

4.2. Nap-Na'nın miktar tayini

Bölüm 3.2.2'de anlatıldığı gibi miktar tayini yapılmıştır. Kalibrasyon eğrisi çizilmiş ve korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. Çizelge 4.1'de kalibrasyon eğrisine ait konsantrasyon ve absorbans değerleri, Şekil 4.4'de ise kalibrasyon eğrisi verilmiştir.

Çizelge 4.1. Nap-Na'nın kalibrasyon eğrisi için hazırlanan çözelti konsantrasyonları ve bunların absorbansları (n=6)

Konsantrasyon $\mu\text{g/mL}$	Absorbans
0.50	0.160
1.00	0.318
1.50	0.485
2.00	0.660
2.50	0.847
3.00	0.920



Şekil 4.4: Nap-Na'nın pH 7.4'de kalibrasyon eğrisi

Nap-Na'nın pH 7.4'teki doğru denklemi;

$$y = 3.1101 \cdot x - 0.0060 \text{ veya } C = 3.1101 \cdot \text{Abs.} - 0.0060$$

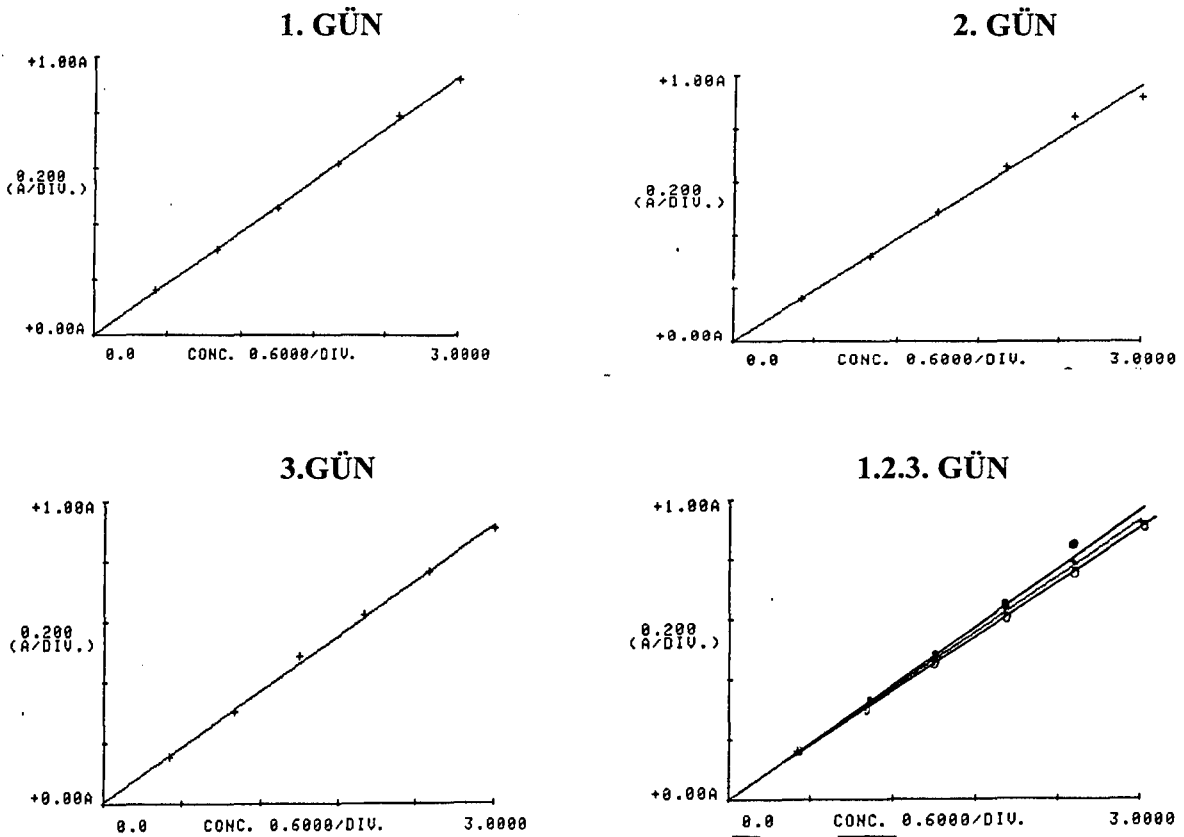
y= konsantrasyon ($\mu\text{g/mL}$)

x= Absorbans

4.3. Spektrofotometrik Miktar Tayini İçin Validasyon Çalışmalarının Sonuçları

4.3.1. Doğrusallık

Bölüm 3.2.3.1 de anlatıldığı gibi 250 $\mu\text{g} / \text{mL}$ 'lik stoktan seriler halinde hazırlanan 0.5 – 3 $\mu\text{g/mL}$ 'lik çözeltilerin absorbansları UV spektrofotometrede 230 nm'de ölçülmüş ve kalibrasyon eğrileri çizilmiş, korelasyon katsayıları ve doğru denklemleri hesaplanarak doğrusallık Şekil 4.5.'de verilmiştir.



Şekil 4.5. 1.2 ve 3. gün çalışmalarına ait doğru denklemleri ve korelasyon katsayıları

- X→ 1. gün $C = 3.2250 \times \text{Abs} + 0.0001$, $r = 0.9994$
 ●→ 2. gün $C = 3.1101 \times \text{Abs} - 0.0060$, $r = 0.9963$
 ○→ 3. gün $C = 3.2732 \times \text{Abs} - 0.0149$, $r = 0.9994$

4.3.2. Tekrarlanabilirlik (Repeatability) ve Kesinlik (Precision)

Bölüm 3.2.3.2’de anlatıldığı gibi Nap-Na’nın 3 farklı konsantrasyonu ile ayrı ayrı 3 gün ($k=3$) çalışılmıştır. Çözelti absorbansları spektrofotometrede 230 nm’de okunmuştur. Daha sonra standart sapma ve Relatif standart sapma (Varyans katsayısı) hesaplanmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.2’de verilmiştir.

Çizelge 4.2. UV – Spektrofotometrik miktar tayini yöntemine ait tekrarlanabilirlik ve kesinlik sonuçları

KONSANTRASYON ($\mu\text{g/mL}$)	PH 7.4
TEKRARLANABİLİRLİK	
0.5	0.01830
1.5	0.02630
3.0	0.00928
KESİNLİK	
0.5	0.01832
1.5	0.02611
3.0	0.004896

4.4. Nap-Na’nın Stabilitesi

Bölüm 3.2.4.’te anlatıldığı gibi stabilite tayini yapılmıştır. Hesaplanan Rf değerlerinde önemli bir fark gözlenmemiştir. 3 gün bekletildikten sonraki değerleri çizelge 4.3’de verilmiştir.

Çizelge 4.3. Nap-Na'nun stabilite çalışması sonuçları

Ortam	Rf değerleri			
	0. gün	1. gün	2. gün	3. gün
PH 7.4	0.42	0.410	0.421	0.415
Distile su	0.40	0.416	0.41	0.406
Metanol	0.41	0.40	0.412	0.420

4.5. Nap-Na'nın enterik kaplı film tabletlerine ait bulgular

4.5.1. Çekirdek tabletlere ait spesifikasyonları ve Standart Hataları (n=6)

Bölüm 3.3.2. 'de anlatıldığı gibi çekirdek tabletlerde gerekli fiziksel kontroller yapılmıştır. Sonuçlar Çizelge 4.4'de verilmiştir.

Çizelge 4.4. Nap-Na'nın çekirdek tabletlerine ait spesifikasyonlar ve standart hataları. (n=6)

Spesifikasyonlar	Çekirdek tablet
Nap-Na'nın miktarı (mg)	496.5728 ± 5.7
Sertlik (kg)	2.4 ± 0.875
Friabilite (%)	0.2074
Ort. Tab. Ağırlığı (mg)	806.0 mg ± 2.17
Çap/Yükseklik	1.8 ± 1.52
Dağılma Zamanı (SMV'da)	10 dakika ± 3.89

4.5.2. Film kaplı ve piyasa tabletlerine ait spesifikasyonlar ve standart hataları

Bölüm 3.4.'te anlatıldığı gibi film kaplı tabletlerde gerekli kontroller yapılmıştır ve sonuçlar Çizelge 4.5'de verilmiştir.

Çizelge 4.5. Nap-Na'nın film kaplı ve piyasa tabletlerine ait spesifikasyonlar ve standart hataları (n=6)

Spesifikasyonlar	F I*	F II*	F III*	F IV*	Piyasa Tableti
Nap-Na Miktarı (mg)	496.6675 ±2.35	403.1152 ±6.75	504.6843 ±10.27	499.2242 ±13.44	250 ± 0.80
Sertlik (kg)	2.5 ± 1.12	2.4 ± 0.973	2.6 ± 0.511	2.5 ± 0.247	7.6 ± 1.2
Ort. tab. Ağırlığı (mg)	895.44 ± 2.5	882.76 ± 2.6	899.08 ± 2.3	881.41 ± 2.1	299 ± 1.01
Çap/Yükseklik	1.80 ± 0.49	1.82 ± 0.65	1.83 ± 0.69	1.81 ± 0.73	2.2 ± 0.76
Dağılma zamanı (dak.) SMV'da	2-saatte dağılmadı	2-saatte dağılmadı	2-saatte dağılmadı	2-saatte dağılmadı	2-saatte dağılmadı
Dağılma zamanı (dak.) SBV'da	26 ±3.56	30 ± 5.11	29 ±2.82	27 ±1.63	15 ± 4.76

* FI: Eudragit L 100-55, FII: Eudragit S-100, FIII: Eudragit L-100, FIV: Eudragit L-100, S-100

4.5.3. Film kaplama kalınlıkları

Bölüm 2.1.1.5'de anlatıldığı gibi film kaplama kalınlıkları hesaplanmıştır, sonuçlar Çizelge 4.6'da verilmiştir.

Çizelge 4.6 Nap-Na'nın film kaplı tabletlerinin film kalınlıkları (n=4)

Formüller	Film kalınlığı
F-I (Eudragit L 100-55)	90.125 mg/cm ²
F-II (Eudragit S-100)	90.073 mg/cm ²
F-III (Eudragit L-100)	90.381 mg/cm ²
F-IV (Eudragit L-100, S-100)	89.705 mg/cm ²

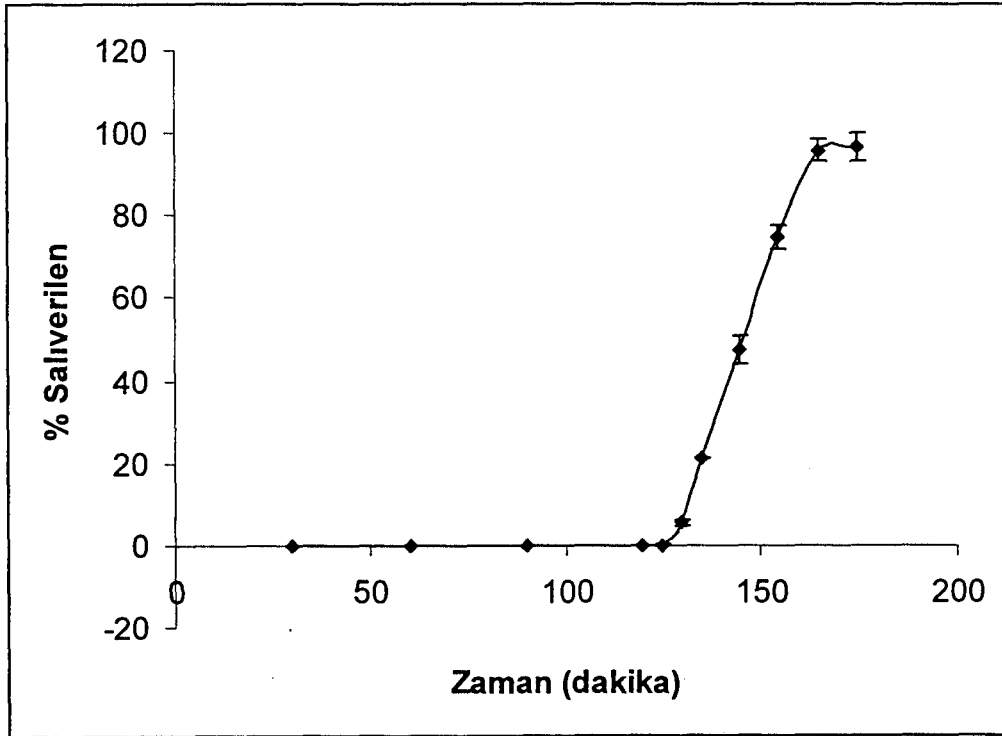
4.5.4. İn vitro çözünme hızı deney sonuçları

Bölüm 3.4.4. 'te anlatıldığı şekilde yapıldı .Çözünme hızı sonuçları Çizelge 4.7'da çözünme hızı profilleri Şekil 4.6- 4.10'da verilmiştir.

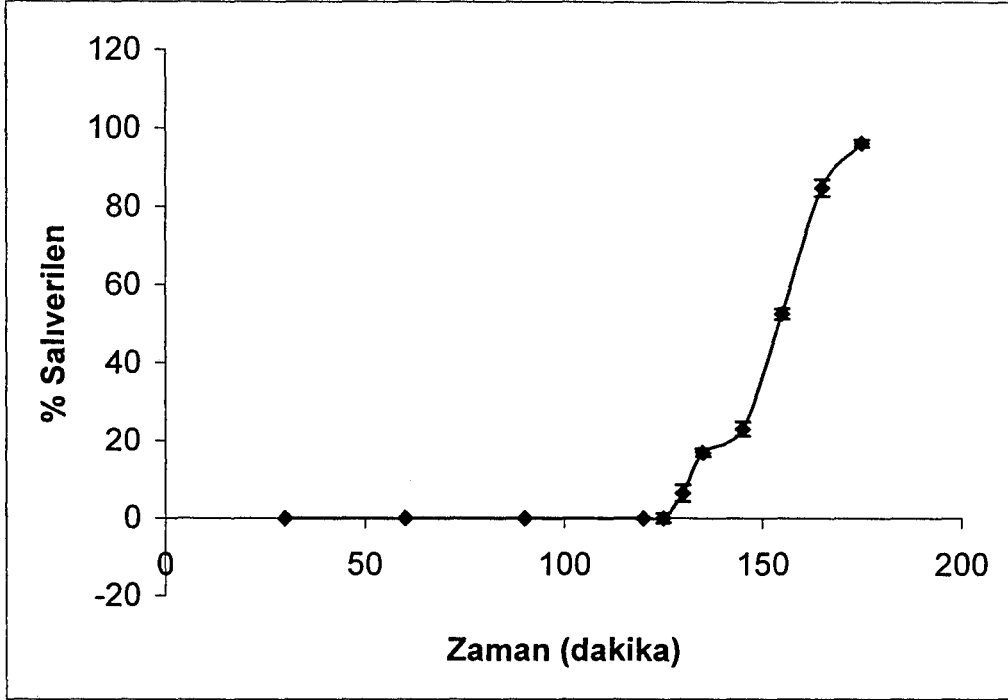
Çizelge 4.7 Nap-Na'nın enterik kaplı ve piyasa tabletlerinin çözünme hızı sonuçları
(pH 7.4'de) (n=7)

Zaman (dakika)	% salıverilen				
	F-I	F-II	F-III	F-IV	Piyasa Tableti
5	0.1075 ± 0.204	0.0598 ± 1.27	0.0371 ± 1.72	0.0072 ± 1.85	0.685 ± 0.04
10	5.6271 ± 0.768	6.43 ± 2.18	0.2085 ± 1.58	0.0821 ± 1.95	11.43 ± 1.34
15	21.429 ± 0.115	16.97 ± 0.98	0.9236 ± 1.97	4.58 ± 2.25	23.05 ± 0.636
25	47.53 ± 3.53	23.1 ± 1.85	31.47 ± 2.18	19.77 ± 2.82	41.75 ± 0.353
35	74.78 ± 2.8	52.73 ± 1.37	55.60 ± 1.12	55.83 ± 1.35	67.2 ± 0.875
45	95.92 ± 2.68	84.94 ± 2.15	86.33 ± 2.35	95.70 ± 1.15	85.28 ± 0.976
55	96.63 ± 3.6	96.31 ± 0.89	93.49 ± 2.75	97.24 ± 1.75	96.85 ± 1.76

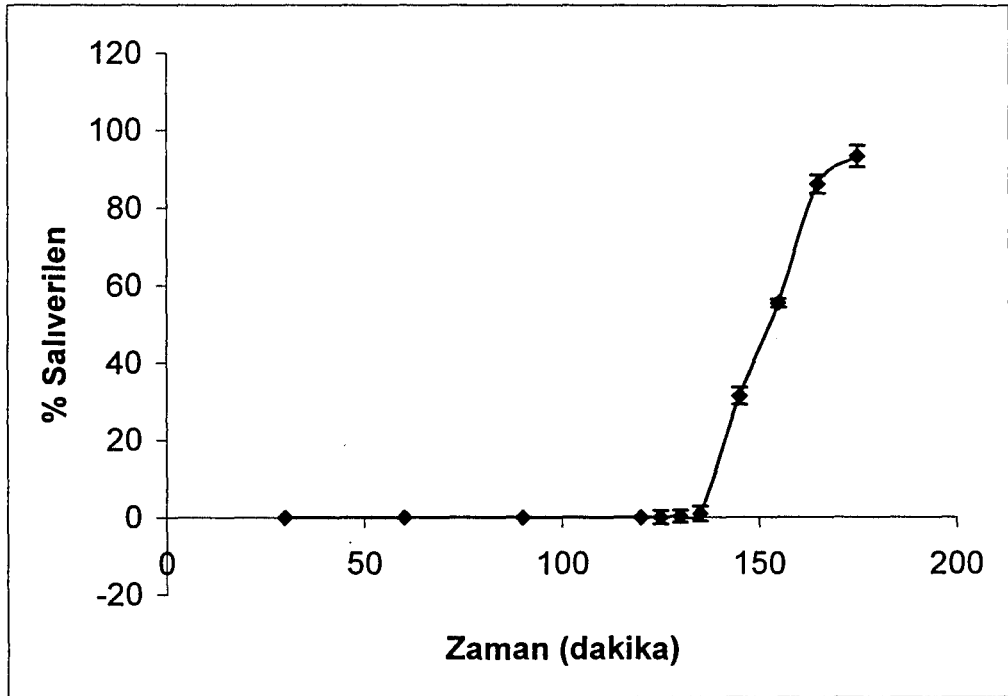
* FI: Eudragit L 100-55, FII: Eudragit S-100, FIII: Eudragit L-100, FIV: Eudragit L-100, S-100



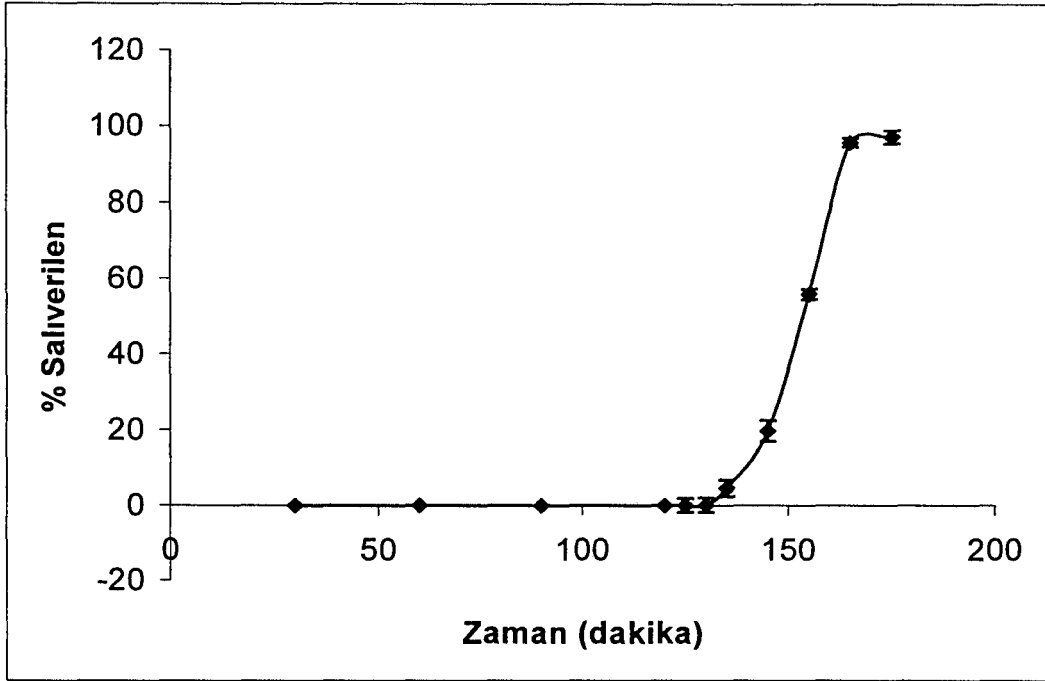
Şekil 4-6: F1'in (Eudragit L 100-55) ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili



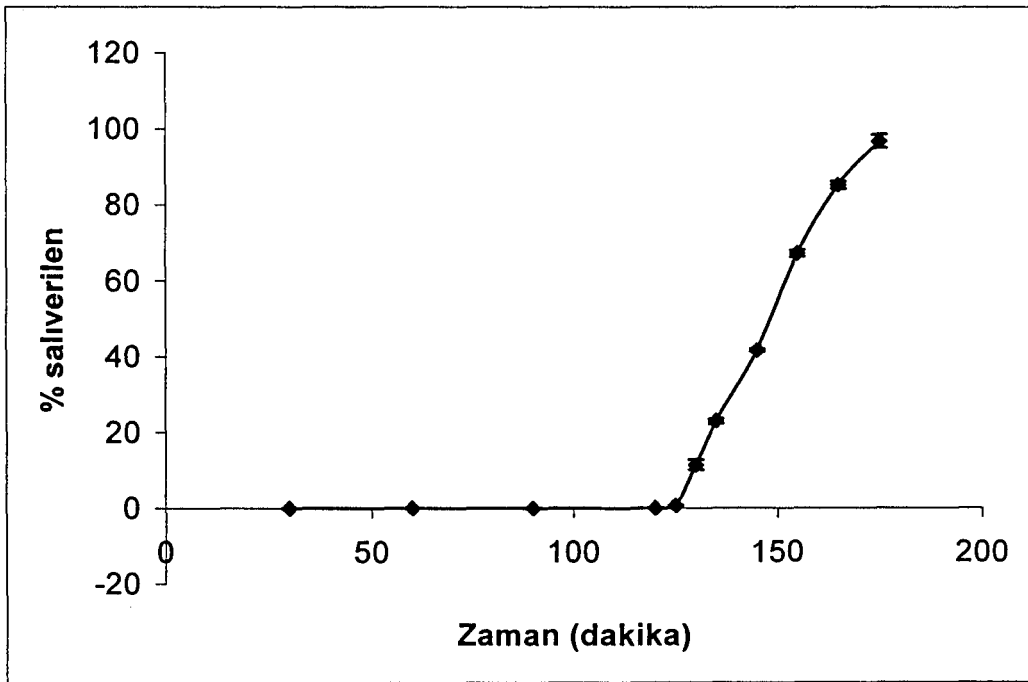
Şekil 4-7: FII'in (Eudragit S 100) ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili



Şekil 4-8: FIII'ün (Eudragit L 100) ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili



Şekil 4-9: FIV'ün (Eudragit L 100, S 100) ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili



Şekil 4-10: Piyasa tabletinin ilk 120 dakika pH 1.2'deki ve daha sonra pH 7.4'deki çözünme hızı profili

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Nap-Na'nın tanınması için yapılan deney sonuçları (İTK ,UV spektrumu ,IR spektrumu, erime derecesi ve çözünürlüğün saptanması), farmakope verileri ile karşılaştırılmıştır (5,8,17).

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. Çizelge 4.3'de görüldüğü gibi üç gün boyunca yapılan İTK çalışmaları sonunda; Nap-Na'nın Rf değerlerinde önemli bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu da çalışma ortamında (pH 7.4'te) maddenin dayanıklı olduğunu göstermektedir (17).

Maddenin IR spektrumu , Naproksen'nin British Pharmacopoeia'den elde edilen IR spektrumu ile karşılaştırılmıştır. Farmakopede verilen etken maddeye ait gerilim bantları ile bizim kullandığımız maddede elde edilen değerler birbirine çok yakın bulunmuştur. Buda bizi kullandığımız maddenin standartlara uygun olduğunu belirtmektedir (8).

Aynı şekilde maddenin erime derecesi de farmakope kayıtları ile uygunluk göstermektedir (5).

Maddenin çözünürlük saptanması çalışmaları sırasında, maddenin çözünürlüğünün pH' a bağlı olduğu saptanmıştır . pH arttıkça çözünürlüğün arttığı tespit edilmiştir. pH 1.2'de çözünürlüğü 0.0043 mg/mL iken pH 7.4'te 0.7261 mg/mL olarak bulunmuştur. Yaklaşık olarak 170 kat daha fazla çözülmüştür.

Tüm bu verilere dayanarak çalışmada kullanılan maddenin farmakope standartlarına uygun olduğu kabul edilmiştir.

Miktar tayini için literatürlerde kayıtlı miktar tayini yöntemleri gözden geçirildiğinde (17, 18) ve bizim laboratuvar imkanlarımız göz önüne alındığında en uygun metot olarak spektrofotometrik yöntem (hem kolay hem de duyarlı olduğu için) tercih edilmiştir. Kullandığımız yöntemin validasyonu yapılmış yani tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği kanıtlanmıştır.

Enterik kaplı film tabletleri hazırlanırken kullandığımız polimerlerin (Eudragit L 100-55, Eudragit S-100 ve Eudragit L-100) miktar tayini deneylerine herhangi bir etkisinin olup olmadığı (absorbans şiddetinin değişip değişmemesi gibi) araştırmıştır. Sonuçta, polimerlerin Nap-Na'nın max absorbans gösterdiği 230-250 nm 'lerde hiç absorbans vermedikleri yani etken maddenin spektrofotometrik olarak miktar tayinine polimerlerin etki etmediği görülmüştür.

Nap-Na'da diğer antienflamatuar ilaçlar gibi bazı gastrointestinal rahatsızlıklara sebep olmaktadır (47). Bu sakıncaları göz önüne alınarak Nap-Na'nın enterik kaplı film tabletleri hazırlanmıştır. Bunun için önce 500 mg Naproksen'e ekivalan Nap-Na içeren çekirdek tabletleri hazırlanmıştır. Kaplama materyali olarak Eudragit L 100-55 , Eudragit L 100 ve Eudragit S seçilmiştir. Her üç polimerde pH 6 ila 7.5 arasında çözünmektedir. Polimerlerin bu özellikleri enterik kaplamaya elverişli olduğu için seçilmiştir. Filmin çatlamaması için plastifiyan ajan olarak PEG 4000 kullanılmıştır . Çekirdek tabletler püskürtme tekniği ile kaplanmıştır .

İlk başta; hazırlanan çekirdek tabletlerde gerekli kontroller yapılmış ve tozlarından kurtarılmıştır ve sonra kaplanmıştır. Çekirdek tabletler ve film kaplı tabletler fiziksel özellikleri bakımından uygun bulunmuştur. Bu tabletlere ait spesifikasyonları Çizelge 4.4 ve Çizelge 4.5'de görülmektedir. Hem çekirdek tabletlerde hem de kaplanmış olan tabletlerde dağılma zamanı ve çözünme hız tayini çalışmaları yapılmıştır. Çekirdek tabletler suni mide ortamında (pH 1.2) 10 dakika içinde tamamen dağılmıştır. Enterik kaplı film tabletler ise mide ortamında iki saat dağılmadan kalmışlardır. Daha sonra barsak ortamında (pH 7.4) ise yarım saat içinde tamamen dağılmışlardır. Bu sonuç, bize çalışmanın amaca uygun olduğunu göstermektedir. Daha sonra in vitro çözünme hız tayini yapılmıştır. Çözünme çalışmalarına göre % salıverilen madde miktarları Çizelge 4.7 'de, çözünme profilleri ise Şekil 4.6'de verilmiştir. Bu çalışmaların sonucunda hazırlanan enterik kaplı film tabletlerin mide ortamında çözünmeyip, barsak ortamında ise 55-60 dakika içinde etken maddenin büyük oranda çözündüğünü ve enterik kaplı film tabletlerin amaca uygun olduğunu göstermektedir (1,6).

Yapılan bu dört çalışmanın sonunda; Nap-Na'nın bizim kullandığımız film yapıcı ajanlarla enterik kaplı film tabletlerinin hazırlanabileceği sonucuna varılmıştır. Nap-Na'nın piyasa tabletinin spesifikasyonları ve çözünme hızı profilleri bizim formüllerimizle paralellik göstermektedir. Ancak piyasa tabletinin içeriğini bilemediğimizden, üretim maliyeti açısından karşılaştırma yapamadık. Formülasyonlar birbirleri ile karşılaştırıldığı zaman Eudragit L 100 ve S 100 karışımı ile yapılan film kaplamanın (F IV) en ideal sonucu verdiği görülmüştür. Bu karara; çözünme hızı profilleri ve film tabletlerin özellikleri incelenerek varılmıştır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

1. BAUER, K.H., LEHMANN, K., OSTERWALD, H.S., ROTHGANG, G., Coated Pharmaceutical Dosage Forms, *Medpharm Scientific Publishers* s.23-28, 63-119, (1998).
2. GEÇGİL, S., *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*, s. 351-357, 366-367, 1991.
3. Remington's *Pharmaceutical Sciences* 16th Edition s.1585-1592 1980.
4. Bentley's *Textbook of Pharmaceutics* 8th Edition s.661
5. *The Pharmaceutical Codex 12 th Edition* , s. 14, 971-974, 1994.
6. İZGÜ, E., *Eczacılık Teknoloji II* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları , s. 259- 272, 1983.
7. *Practical course in Lacquer Coating* by Dr. LEHMANN, K., In calibration with ROTHGANG, G., (Pharmacist) Dr. BÖSSLER, H., M., Dieter Dreher Dr. LİDDİARD, C., Wolfgang Weisbrod 1989.
8. *British Pharmacopoeia*, Infrared Reference Spectra s.s87, 959, 1451-1453, 1578, 1697 Vol. II 1998.
9. AL-DUJAILI H., FLORENCE, A.T., and SALOLE, E.G., In Vitro Assessment of the Adhesiveness of Film-Coated Tablets. *Int.J.Pharm.* 34(1-2), 67-74, (1986).
10. THOMA, K., BECHTOLD, K., Influence of Aqueous Coating on The Stability of Enteric Coated Pellets and Tablets. *E. J. Pharm and Biopharm.* 47 S.29-50, (1999).
11. OKHAMAFE, A.O., YORK S., Interaction Phenomena in Pharmaceutical Film Coatings and Testing Methods. *Int.J.Pharm.* 39,1=21,(1987).
12. *Röhm GmbH Cemiche Fabrik* Enteric Coatings with Eudragit L/S from organik Solutions s. 1-4, (1998).

13. GHEBRE - SELASSIE, I., GORDON, R.H., MIDDLETON, D.L., NESBITT, R.U., and FAWZI, M.B., A Unidue Application and Characterization of Eudragit-E 30D Film Coatings in Sustained Release Formulations. *Int.J.Pharm*, 31(1-2), s. 43=54, (1986).
14. MUNDAY, D.L. and FASSIHI, A.R., Controlled Release Delivery: Effect of Coating Composition on Release Characteristics of Mini- Tablets. *Int.J.Pharm.52(2)*, s. 109-114, (1989).
15. CHANGE, R.K. and Rudnic, E.M., The Effect of Various Polymeric Coating Systems on the Dissolution and Tableting Properties of Potassium Chloride Microçapsules. *Int.J.Pharm.* 70(3), s. 261-70, (1991).
16. SEMDE, R. AMIGHI, K., DEVLEESCHOUWER, M. J., MOËS, A.J., Studies of Pectin Hm/Eudragit RL/Eugragit NE Film-Coating Formulations İntended for Colonic Drug Delivery *Int. J. Pharm.* 197, s.181-192, (2000).
17. *United States Pharmacopeia XXIV NF 19* s.959 1149-1150 1578,1697, 2000.
18. *Türk Farmakopesi*, s.177-178, İstanbul, 1974.
19. Dissolution Test for Tablets and Capsules , *British Pharmacopea II*; s. A-143 1988.
20. HANSON, W.E., *Handbook of Dissolution Testing* , Aster Publishing Corporation Eugene , Oregon, s.28-45, 1990.
21. *Europen Pharmacopoeia* Third Edition s.127 –130 Published June 1996.
22. WILDING I. R., DAVIS, S.S., SPARROW, R.A., SINCLAIR, R.A. and SMITH, A.T., The Evulation of an Enteric-Cooated Naprokxen Tablet Formulation Using Gamma Scintigraphy *Eur. J. Pharm. and Biopharm.* 39 (4) , (1993).

23. WILDING I. R., HARDY, J.G., SPARROW, R.A., DAVIS, S.S., In Vivo Evaluation of Enteric-Coated Naproxen Tablets Using Gamam Scintigraphy Daly PB, English JR. *Pharm. Res*, 9(11), s. 1436-1441 , (1992 Nov.).
24. GAMST O., Enteric Coated Naproxen Tablets *Eur. J. Rheumatol Inflamm*, 12 (2) s. 5-8, (1992).
25. JUNG D., SCHUWATZ K.E., Steady-State Pharmacokinetics of Enteric-Coated Naproxen Tablets Compared with Standard Naproxen Tablets *Clin Ther* , 16 (6), s. 923-929, (1994 Nov.-Dec.).
26. PLAIZIER J., VERCAMMEN, MOLLE, M.V., STEPPE, K. and CHERRETTE, I., Enteric Coating properties of Eudragit, Aquateric and Cellulose Acetate Trimellitate Applied to Capsules *Eur. J.Pharm. BioPharm.* , 38 (4), s. 145-149, (1992).
27. GORDON, M.S., Fratis, A., GOLDBLUM, R., JUNG, D., SCHWARTZ K.E. and CHOWHAN, E.T., Invivo and Invitro Evaluation of for Different Aqueous Polimeric Dispersions for Producing and Enteric Coated Tablet *Int. J.Pharm.* 115, 29-34, (1995).
28. DAVIES, M.C., WILDINE, I.R., SHORT, D., KHAN, M.A., WATTS, F. And MELIA, C.D., An Analysis of the Surface Chemical Structure of Polymethacrylate(Eudragit) Film Coating Polymers by XPS. *Int.J.Pharm.* 57(3), s.183-187, (1989).
29. HARDY, J.G. EVANS, D.F., ZAKI, I., CLARK, A.G., TONNESEN, H.H. and GAMST, D.V., Evaluation of Enteric Coated Naproxen Tablet Using Gamma Scintigraphy and pH Monitoring. *Int.J.Pharm.* 37(3), s. 245-255,(1987).
30. DAVIES, M.C., WILDING, I.R., SHORT, R.D., MELIA, C.D. and ROWE, R.C., The In-situ Chemical Analysis of Polyner Film Coatings Using Static Secondary Ionmass Spectrometry(SSIMS). *Int.J.Pharm.* 62, s.97-103, (1990).

31. LINDSTEDT, B., SJOBERG M. and HJARTSTAM, J. Osmotic Pumping Release form KCI Tablets Coated with Porous and Non-Porous Ethylcellulose. *Int.J.Pharm.* 67(1), s.21-27, (1991).
32. HEINAMAKI, MARVOLA, M., HAPPONEN I. and WESTERMACK, E., The Fate of Multiple-Unit Enteric-Coated Formulations in the Stomach of the Dog. *Int.J.Pharm.* 42(1-3), s. 105-115, (1988).
33. MUNDAY, D.L., FASSIHI A.R. and DE VILLIERS C., Bioavailability Study of a Theophylline Oral Controlled Release Containing Film Coated Mini-Tablets in Beagle Dogs. *Int.J.PHerm.* 69(2), s.123-127, (1991).
34. OKHAMAFE, A.O. and YORK, S. Effect of Solids-Polymer Interactions on the Properties of Some Aqueous - Based Tablet Film Coating Formulations. I. Moisture Permeability. *Int.J.Pharm.* 22, s.265-272, (1984).
35. GHEBRE-SELLASSIE I., GORDON, R.H., NESBITT, R.U. and FAWZI, M.B., Evaluation of Acrylic- Based Modified-Release Film Coatings. *Int.J.Pharm.* 37, s. 211-218, (1987).
36. JOSHI, H.N. KARL M.A. and TOPP E.M., Microwave Drying of Aqueous Tablet Film Coatings: A Study on Free Film. *Int.Pharm.* 51, s. 19-25, (1989).
37. OGATHA, H., AOYAGI, N., KANIWA, N., SHIBAZAKI, T., EJIMA, E., TAKAGISHI, Y., OGURA, T., TOMITA, K., INOUE S. and ZAIZEN M., Bioavailability of Metronidazole From Sugar-Coated Tablets in Humans.I.Effect of Gastric Acidity and Correlation with in Vitro Dissolution Rate. *Int.J.Pharm.* 23, s. 277-288, (1985).
38. ARWIDSSON, H. and NICKLASSON, M., Application of Intrinsic Viscosity and Interaction Constant as A Formulation Tool from Film Coating. I. Studies on Ethylcellulose 10 Cps in Organic Solvents. *Int.J.Pharm.* 56(2), 187-193, (1989).

39. LAAKSO, R. and EERIKAINEN, S., Effects of Components on Indomethacin Release from Film-Coated Granules. *Int.J.Pharm.* 67, s. 79-88, (1991).
40. SAKR, F.M. and PILPEL, N., The Tensile Strength and Consolidation of Lactose Coated with Non-Ionic Surfactants. *Int.J.Pharm.* 10, s.57-65, (1982).
41. PINA, M.E., SOUSA A.T. and BROJO, A.S., Enterik Coating of Hard Gelatin Capsules. Part 2- Bioavailability of Formaldehyde Treated Capsules *Int.J. Pharm.* 148, s. 73-84, (1997).
42. FUKUKI, E., MIYAMURA, N., UEMURA, K., KOBAYASHI, M., Preparation of Enteric Coated Timed-Release Press-Coated Tablets and Evaluation of Their Function by Invitro and Invivo Tests for Colon Targeting *Int. J. Pharm.* 204 (1-2), s.7-15 , (2000 Aug 25).
43. GIBSON, S.H.M., ROWE R.C. and WHITE E.F., The Mechanical Properties of Pigmented Tablet Coating Formulations and Their Resistance Tocracking II. Dynamic Mechanical Mwasürement. *Int, J. Pharm.* 50,s.163- 173, (1989).
44. *Türk İlaç Kılavuzu, Formülleri*, İlaç Endüstrisi İşverenler Sendikası Yayını s. 409-425 (1999).
45. ERDEN, N., ÇELEBİ , N., : Naproksen , Bioyararlanım Dosyası , FABAD, *J. Pharm. Sci*, 14, s. 125- 133, (1989).
46. *The extra Pherma copoeia (MATINDALE)*, Edited by JAMES, E., F., REYNOLDS, ROYAL, Pharmaceutical society, London, S.69-70, 1996.
47. KAYAALP, O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji* Cilt 2, S. 1446 Ankara (1982).
48. VALJAKKA, R., - KOSKELA, M., Kirjavainen , J. Monkkonen, A. Urtti, J. K., Enhancement of Percutaneous Absorption of Naproxen by Phospholipids *Int. J. Pharm.* 175 ,s. 225-230, (1998).

49. ERGENÇ, N., GÜRSOY, A., ATEŞ, Ö., *İlaçların Tanınması ve Kantitatif Tayini*, İstanbul Üniversitesi Yayınları s. 228 (1989).
50. FOTSING, L., FILEET, M., BECHET, I., GOMMEN J., Determination of Six Water-Soluble Vitamins in Pharmaceutical Formulation by Capillary Electrophoresis, *J. Pharm. and Biomedical Analysis* 15, s.1113-1123 (1997).
51. COPAREL-GAUTIER, J., MIVET, J.M., AIGRANTI, S., GUILLOTEAU, M., HISTE, M., LALLIER, M., N GUYEN-HUM, J.J., RUSSOTTO, R., *Guide de Validation Analytique Rapport d'une Commission SFSTP 1. Methodologie, S.T.S. Pharma Pratiques* 2(4), s. 205-226, (1992).