

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(YÜKSEK LİSANS)

**FARKLI POLİMERLER KULLANILARAK DOĞRUDAN
BASIM YÖNTEMİ İLE VALETAMAT BROMÜR'ÜN UZUN
ETKİLİ ORAL DOZAJ ŞEKİLLERİNİN TASARIMI VE
İNCELENMESİ**

AHMAD ABDEL FATTAH İBRAHİM NASER

**DANIŞMAN
PROF. DR. GÜLGÜN YENER**

**FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI /
FARMASÖTİK TEKNOLOJİ PROGRAMI**

İSTANBUL-2011

TEZ ONAYI

(Bu sayfa yerine, başarılı Tez Sınavı sonrası sınav tutanağı ekinde yer alan Tez Onay sayfası gelecektir)

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Ahmad Abdel Fattah Ibrahim Naser

İTHAF

Hocalarıma, aileme ve arkadaşlarıma ithaf ediyorum.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans süresince tezimin yürütülmesinde ve yönetilmesinde yakın ilgi ve desteklerini gördüğüm danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülgün Yener'e, Eczacılık Teknolojisi Bölümü ve Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Araman'a, çalışmalarına bilimsel katkılarından dolayı Doç. Dr. Melike Üner'e ve çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Ümit Gönüllü'ye ve yanımda olan araştırma görevlisi ve yüksek lisans öğrencisi arkadaşlarıma, sevgileriyle destek olan tüm dostlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca, valetamat bromürün miktar tayini çalışmalarında bana olanaklarını esirgemeyen Genel Kimya Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ufuk Kolak ve Araştırma Görevlisi Sayın Dr. Mehmet Boğa sonsuz teşekkürlerimi sunarım. FT-IR analizlerinde ve istatistiksel değerlendirilmelerde yardımlarını esirgemeyen Aromsa Besin, Aroma ve Katkı Maddeleri San. Ve Tic. A.Ş., Ekstraksiyon Bölüm Sorumlusu Sayın Dr. Kimyager Aslı Barla'ya en derin teşekkürlerimi sunarım.

Tüm yaşamım boyunca ilgilerini ve sevgilerini benden esirgemeyen, en sıkıntılı anlarımda karşılıksız yanımda olan aileme sonsuz teşekkürler.

Bu fırsatı bana veren Türkiye Milli Eğitim Bakanlığı ve 2002'dan bu güne kadar bana kapıları açan Türkiye Cumhuriyeti ve Türkiye Halkına çok teşekkürler.

Ecz. Ahmad Abdel Fattah Ibrahim Naser

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	xiii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	xiv
ÖZET.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Valetamat Bromür Hakkında Genel Bilgiler.....	2
2.1.1. Teşhisi	3
2.1.1.1. Kızılötesi (IR) Spektrumu.....	3
2.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spektrumu	4
2.1.2. Miktar Tayini.....	4
2.1.2.1. Spektrofotometrik Metotlar	4
2.1.2.2. Sıvı Kromatografisi	4
2.1.2.3. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)	5
2.1.3. Etki Mekanizması, Farmakokinetik Özellikleri ve Endikasyonları.....	5
2.1.4. Kontrendikasyonları.....	6
2.1.5. Yan Etkileri.....	6
2.1.6. İlaç Etkileşimleri.....	6
2.1.7. Türkiye’deki Müstahzarları.....	6
2.1.8. Dünyadaki müstahzarları.....	6
2.1.9. Stabilitesi	7
2.1.10. Valetamat Bromür İle Yapılan Bazı Farmasötik Çalışmalar	7
2.2. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler	8
2.2.1. Tanımı ve Özellikleri	8

2.3. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler	9
2.3.1. Dolgu Maddeleri (Seyreltici Maddeler)	10
2.3.2. Bağlayıcı Maddeler	10
2.3.3. Dağıtıcı Maddeler	11
2.3.4. Kaydırıcılar	12
2.3.5. Akış düzenleyiciler	12
2.3.6. Renk Maddeleri ve Tatlandırıcılar	13
2.4. Tablet Hazırlama Yöntemleri.....	13
2.4.1. Doğrudan Basım Yöntemi.....	13
2.4.2. Granülasyon Yöntemi	14
2.4.2.1. Yaş Granülasyon	14
2.4.2.2. Kuru Granülasyon	14
2.5. Uzun Etkili Oral İlaç Şekilleri.....	15
2.6. Uzun Etkili Oral İlaç Şekillerinin Salım Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması	17
2.6.1. Membran Kontrollü Sistemler	17
2.6.2. Matriks Kontrollü Sistemler	17
2.6.3. Vücutta Çözünen veya Aşınan Sistemler	18
2.6.4. Şişme Kontrollü Sistemler.....	18
2.6.5. Osmotik Kontrollü Sistemler.....	18
2.6.6. Zaman Kontrollü Sistemler	18
2.6.7. Midede Tutulan Sistemler1	19
2.7. Uzun Etkili Oral İlaç Şekillerinin Salım Kinetikleri	19
2.7.1. Sıfıncı Derece Kinetik.....	19
2.7.2. Birinci Derece Kinetik	19
2.7.3. Higuchi Kinetiği.....	20
2.8. Bu Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Bilgiler	20
2.8.1. Methocel® E10M Premium CR	20
2.8.2. Carbopol® 971P NF	21
2.8.3. Sodyum Aljinat	22
2.8.4. Ksantan Zamkı.....	22
2.8.5. Avicel® PH 101.....	24
2.8.6. Magnezyum Stearat.....	24

2.8.7. Dekstrin	24
2.8.8. Ac-Di-Sol®	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	26
3.1. Valetamat Bromür Üzerinde Yapılan Çalışmalar.....	27
3.1.1. Teşhis	27
3.1.1.1. FT-IR Spektrumu	27
3.1.1.2. UV Spektrumu	27
3.1.1.3. Erime Derecesi Tayini.....	27
3.1.2. Miktar Tayini.....	27
3.1.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	27
3.1.3.1. Doğrusallık.....	28
3.1.3.2. Kesinlik ve Doğruluk	28
3.1.3.3. Geri Kazanma	29
3.1.3.4. Seçicilik	29
3.2. Valetamat Bromür İçeren İki Katlı Tabletlerin Hazırlanması İçin Ön Çalışmalar	29
3.3. Tabletlerin Hazırlanması.....	30
3.3.1. Etkin Madde İçermeyen Tabletlerin Hazırlanması.....	30
3.3.2. Etkin Madde İçeren Tabletlerin Hazırlanması.....	31
3.4. Etkin madde İçermeyen ve İçeren Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Toz Karışımlarda Yapılan Tayinler.....	31
3.4.1. Ağırlık Sapması Tayini	31
3.4.2. Yığın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk ve % Sıkışabilme Değeri (Carr İndeksi) Tayini	32
3.5. Valetamat Bromür İçermeyen ve İçeren Tabletlerde Yapılan Tayinler	32
3.5.1. Yardımcı Maddelerin Valetamat Bromür İle Geçimliliğinin Araştırılması	32
3.5.2. Ağırlık Sapması Tayini	33
3.5.3. Çap- Kalınlık Tayini	33
3.5.4. % Ufalanabilirlik Tayini.....	33
3.5.5. Kırılma Kuvveti Tayini	33
3.5.6. Dağılıma Testi.....	33
3.5.7. Şişme İndeksi ve Matriks Erozyon Tayini	34
3.5.8. Tabletlerde Valetamat Bromür Miktar Tayini.....	34
3.5.9. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Testi.....	35

3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler.....	35
4. BULGULAR.....	36
4.1. Valetamat Bromür Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular.....	36
4.1.1. Teşhis	36
4.1.1.1. FT-IR Spektrumu	36
4.1.1.2. UV Spektrumu	37
4.1.1.3. Erime Derecesi Tayini.....	37
4.1.2. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu	37
4.1.2.1. Doğrusallık.....	37
Valetamat Bromürün Distile Suda Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar.....	37
4.1.2.2. Kesinlik ve Doğruluk	39
4.1.2.3. Geri kazanma	39
4.1.2.4. Seçicilik	39
4.2. Valetamat Bromür İçermeyen ve İçeren Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Toz Karışımlarında Yapılan Tayinlere Ait Bulgular.....	40
4.2.1. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular	40
4.2.2. Yoğın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk ve % Sıkışabilme Değeri (Carr İndeksi) Tayinine Ait Bulgular.....	41
4.3. Valetamat Bromür İçermeyen ve İçeren Tabletlerde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular	42
4.3.1. Yardımcı Maddelerin Valetamt Bromür İle Geçimliliğinin Araştırılmasına Ait Bulgular.....	42
4.3.2. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular	46
4.3.3. Çap -Kalınlık Tayinine Ait Bulgular	47
4.3.4. % Ufalanabilirlik Tayinine Ait Bulgular.....	48
4.3.5. Kırılma Kuvveti Tayinine Ait Bulgular	49
4.3.6. Dağılma Testine Ait Bulgular.....	50
4.3.7. Şişme İndeksi ve Matriks Erozyon Tayinine Ait Bulgular	51
4.3.8. Miktar Tayinine Ait Bulgular	53
4.3.9. Çözünme Hızı Testine Ait Bulgular.....	53
5. TARTIŞMA	58
KAYNAKLAR	63
ÖZGEÇMİŞ	76

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2-1: Yaygın olarak kullanılan bağlayıcı maddeler	11
Tablo 3-1: Etkin madde içermeyen çift katlı tabletlerin ikinci katmanlarına ait (matriks) formülasyonları (mg).....	30
Tablo 3-2: Etkin madde içeren çift katlı tabletlerin ikinci katmanlarına ait (matriks) formülasyonları (mg).....	31
Tablo 4-1: Valetamat bromür distile sudaki çözeltilerinden hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=9).....	38
Tablo 4-2: Valetamat bromürün distile sudaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)	39
Tablo 4-3: Valetamat bromürün distile sudaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)	39
Tablo 4-4: Valetamat bromür içermeyen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	40
Tablo 4-5: Valetamat bromür içeren tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	40
Tablo 4-6: Valetamat bromür içermeyen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değerinin tayinine ait bulgular (n=10).....	41
Tablo 4-7: Valetamat bromür içeren tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değerinin tayinine ait bulgular (n=10).....	41
Tablo 4-8: Valetamat Bromür içermeyen tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)	46
Tablo 4-9: Valetamat bromür içeren tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)	46

Tablo 4-10: Valetamat bromür içermeyen tabletlerde çap-kalınlık tayinine ait ortalama kalınlık (mm) ve çap (mm), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	47
Tablo 4-11: Valetamat bromür içeren tabletlerde çap-kalınlık tayinine ait ortalama kalınlık (mm) ve çap (mm), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	47
Tablo 4-12: Valetamat bromür içermeyen tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)	48
Tablo 4-13: Valetamat bromür içeren tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)	48
Tablo 4-14: Valetamat bromür içermeyen tabletlerde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait ortalama kırılma kuvveti (N), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	49
Tablo 4-15: Valetamat bromür içeren tabletlerde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait ortalama kırılma kuvveti (N), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10).....	49
Tablo 4-16: Valetamat bromür içermeyen tabletlerin distile suda dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (dakika), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6).....	50
Tablo 4-17: Valetamat bromür içeren tabletlerin distile suda dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (saat), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=6)	50
Tablo 4-18: Etkin madde içeren tabletlerde valetamat bromür miktarı (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=5)	53
Tablo 4-19: Formülasyon VHP3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6)	53
Tablo 4-20: Formülasyon VNA3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6).....	54
Tablo 4-21: Formülasyon VXG3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6).....	54

Tablo 4-22: Formülasyon VCA1'in distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6).....	55
Tablo 4-23: Formülasyon VCA3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6).....	55
Tablo 4-24: Valetamat bromür içeren tabletlerin distile sudaki çözünme profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile mukayesesi	56
Tablo 4-25: Formülasyonların distile sudaki salım hız kinetiklerine ait bulgular	57

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Valetamat bromür.....	2
Şekil 2-2: Valetamat bromür IR absorpsiyon spektrumu.....	3
Şekil 2-3: Valetamat Bromür UV absorpsiyon spektrumu.....	4
Şekil 4-1: Valetamat bromürün FT-IR spektrumu.....	36
Şekil 4-2: Valetamat bromür distile sudaki UV spektrumu.....	37
Şekil 4-3: Valetamat bromür distile suda çizilen standart eğri grafiği.....	38
Şekil 4-4: %50 oranında HPMC içeren valetamat bromür tabletin FT-IR spektrumu...	42
Şeki 4-5:%50 oranında Na-Aljinat içeren valetamat bromür tabletin FT-IR spectrumu.....	43
Şekil 4-6: %50 oranında ksantan zımkı içeren valetamat bromür tabletin FT-IR spectrumu	44
Şekil 4-7: %50 oranında karbomer içeren valetamat bromür tabletin FT-IR spectrumu.....	45
Şekil 4-8: Valetamat bromür içeren tabletlerde şişme indeksi çalışmasına ait grafik	51
Şekil 4-9: Valetamat bromür içeren tabletlere ait % matriks erozyon değerleri.....	51
Şekil 4-10: Valetamat bromür içeren tabletlerin şişme indeksi ve erozyon tayinine ait resimler.....	52
Şekil 4-11: Formülasyon VHP3, VNA3, VXG3, VCA1 ve VCA3'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri.....	56
Şekil 4 12: Formülasyon VHP3, VNA3, VXG3, VCA1 ve VCA3'e ait distile sudaki Higuchi salım hızı grafiği.....	57

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

VB : Valetamat Bromür

FT-IR : Fourier Transform Infrared

HPLC : Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi

C_{max} : Zirve Plazma Konsantrasyonu

T_{max} : Zirve konsantrasyona ulaşma süresi

UV : Ultraviyole

HPMC : Hidroksipropil metil selüloz

SD : Standart Sapma

% RSD : Relatif Standart Sapma

% RME : Ortalama Relatif Hata

FDA : Food and Drug Administration

AUC : Eğri altında kalan alan

GI : Gastrointestinal

ÖZET

Naser, A. Farklı Polimerler Kullanılarak Doğrudan Basım Yöntemi ile Valetamat Bromürün Uzun Etkili Oral Dozaj Şekillerinin Tasarımı ve İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Teknoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2011.

Valetamat bromür antimuskarinik etkisinden dolayı mide-barsak kanalı ile ürogenital sistemde görülen viseral spazmlar, peptik ülser, konstipasyonun septomatik tedavisinde ve diyarede kullanılan bir ilaçtır. Genellikle, günde 30 mg valetamat bromür 3 adet bölünmüş doz halinde oral yolla uygulanabilmektedir, böylece düz kaslar üzerinde güçlü etki gösterir. Yarılanma ömrü 4 saattir. Görmede zayıflık, oküler hipertansiyon, kserostomi, üriner retansiyon ve sinirlilik gibi bazı yan etkileri bildirilmiştir. Almanya ve İspanya gibi bazı Avrupa Birliği ülkeleri ile Türkiye’de kullanılan bir ilaçtır.

Bu çalışmada, valetamat bromürün yan etkilerini en aza indirmek, sistemik dolaşımında kalış süresini uzatmak ve biyoyararlanımını arttırmak amacıyla uzun etkili çift katlı tabletlerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Geleneksel oral dozaj şekli gibi hızlı salım yapan tabaka 10 mg, uzun etkili salım yapan matriks tabaka ise 30 mg ilaç içerecek şekilde tasarlanmıştır. Hızlı salım yapan tabakada ilacın yanısıra süper dağıtıcı olarak Ac-Di-Sol[®], kaydırıcı olarak magnezyum stearat kullanılmasına karar verilmiştir. Matriks tabakanın tasarımında yapılan ön çalışmalar sonucunda Methocel[®] E10M Premium CR (HPMC), ksantan zankı, sodyum aljinat ve Carbopol[®] 971P NF’nin (karbomer) kullanılmasına karar verilmiştir. Matriks tabakanın tasarımında tabakalarda dolgu maddesi olarak dekstrin, dağıtıcı madde olarak Avicel[®] PH 101 ve kaydırıcı madde olarak magnezyum stearat kullanılmasına karar verilmiştir. Çift katlı tabletler doğrudan basım yöntemi ile basılmıştır.

Toz karışımları ve bunlardan basılan tabletlerde fiziksel kontroller yapılarak bulgular karşılaştırılmıştır. Toz karışımlarında ağırlık sapması, % sıkışabilme tayinleri; tabletlerde ağırlık sapması, çap-kalınlık, % ufalanabilirlik, kırılma kuvveti ve dağılma süresi tayinleri yapılmıştır. Ayrıca, tabletlerin şişme indeksi ve matriks erozyon tayini yapılmıştır.

Valetamat bromür içeren tabletlerin distile suda miktar tayini yöntemi tespit edildikten sonra, çözünme hızı testi yapılmış ve ilacın tabletlerden salım profilleri istatistiksel olarak (tek yönlü varyans analizi-ANOVA) karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonunda %30 ve %50 oranında karbomer içeren tabletlerin distile suda 8. saatte ilacın %75.02 ± 3.45 ve % 64.99 ± 2.02’sini saldı (p>0.5); %50 oranında HPMC içeren tabletlerin ilacın % 83.89 ± 0.97’sini saldığı, ksantan zankı içeren tabletlerin ilacın % 97.04 ± 1.96’sını saldığı tespit edilmiştir. Sodyum aljinat içeren tabletler ise 6. saatte ilacın % 100’ünü salmıştır.

Geleneksel oral tabletleri ile kıyaslandığında, valetamat bromür uzun etkili çift katlı tabletleri ile kan konsantrasyonunu terapötik sahada daha uzun süre muhafaza etmek ve tedavinin etkinliğini, dolayısıyla biyoyararlanımını arttırmak mümkün olabilecektir. Günlük ilaç miktarı azaltılarak ilacın sistemik yan etkileri en aza indirilebilecektir. Dozlama sıklığı azaltılarak hastanın tedaviye uyuncunun arttırılması da uzun etkili tabletler ile mümkün olabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Valetamat bromür, spazmolitik, uzun etkili tabletler, çift katlı tabletler, doğrudan basım yöntemi

ABSTRACT

Naser, A. Design and Investigation of Sustained Release Dosage Forms of Valethamate Bromide by Direct Compression Method Using Various Polymers. İstanbul University, Institute of Health Science, Pharmaceutical Technology Dept. Master's Thesis. İstanbul. 2011.

Valethamate bromide is an active agent used in symptomatic treatment of gastrointestinal and urogenital system disorders as visceral spasms, peptic ulcer, constipation and diarrhoea. Usually 30 mg valethamate bromide is administered in 3 divided doses by oral route. Therefore it displays powerful action on smooth muscles. Its half life is 4 hours. Various side effects have been reported as weakness in seeing, ocular hypertension, xerostomy, urinary retention and anxiety. It is used in European Community countries as Germany, Spain and also in Turkey.

In this study, it is aimed to prepare sustained release double layered tablets of valethamate bromide in order to reduce side effects, to maintain in systemic circulation and improve bioavailability.

It was designed as double-layered, first layer which makes immediate release contains 10 mg as in conventional oral dosage forms, matrix layer which makes sustained-release contains 30 mg valethamate bromide. It was determined that in immediate release layer, besides the drug, Ac-Di-Sol[®] as super disintegrant and magnesium stearate as lubricant were suitable to be used. Depending on preliminary studies, in design of matrix layer, Methocel E 10 M Premium CR (HPMC), xanthan gum, sodium alginate and Carbopol 971 P NF (carbomer) were chosen to be used. As filling agent; dextrin, as disintegrant; Avicel pH 101 and as lubricant; magnesium stearate were determined to be used. Double layered tablets were prepared by using direct compression method.

Physical controls were performed on powder mixtures and tablets compressed from these powder mixtures, and data were compared. In powder mixtures; weight variation, compressibility %, in tablets; determination of weight variation, diameter/thickness, friability %, hardness and disintegration time were carried out. Additionally determination of swelling index and matrix erosion on matrix tablets were carried out.

After determining quantification method of tablets containing valethamate bromide in distilled water, test of dissolution rate and release profiles of drug from tablets were performed and compared statistically (One way-variation analysis ANOVA). At the end of this study, tablets containing 30 % and 50 % carbomer were found to release the drug at 8th hour as $75.02 \% \pm 3.45$ and $64.99 \% \pm 2.02$ ($p > 0.5$) respectively. Tablets containing 50 % HPMC and xanthan gum were found to release 83.89 ± 0.97 and 97.04 ± 1.96 of valethamate bromide at the 8th hour, respectively. However, sodium alginate released drug 100 % at the 6th hour. When compared with conventional oral tablets, it would be possible to improve bioavailability and efficiency of treatment by prolonging blood concentration in therapeutic area by using sustained-release double layered tablets of valethamate bromide.

By decreasing total daily drug intake, systemic side effects of the drug could be decreased to minimum levels. By using sustained release double layered tablets, reducing dosage frequency and increasing patient compliance could be achieved.

Key words: Valethamate bromide, spasmolytic, double-layered tablets, sustained-release tablets, direct compression method

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Valetamat bromür, mide-barsak kanalı ile ürogenital sistemde görülen viseral spazmlar, peptik ülser, konstipasyonun semptomatik tedavisinde ve diyarede kullanılan düz kaslar üzerine etkili antimuskarinik bir ilaçtır. Genellikle günde 30 - 40 mg valetamat bromür bölünmüş doz halinde oral yolla uygulanır. Plazma yarılanma ömrü 4 saattir. Görmede zayıflık, oküler hipertansiyon, kserostomi, üriner retansiyon gibi bazı yan etkileri vardır (Kuruç ve ark. 2004; Martindale The Extra Pharmacopeia 1996) .

Bir ilaçtan beklenen emilimini takiben belli bir farmakokinetik profil oluşturarak etkin bir tedavi sağlamasıdır. Bir ilacın kan düzeyleri değişik nedenlerden dolayı toksik seviyelere çıkabilir veya etkisiz sahaya düşebilir. İlaçla tedavide birincil amaç, hastaya verilmesi uygun görülen dozun etkin ve kararlı bir ilaç konsantrasyonunu sağlamasıdır. Geleneksel dozaj şekilleri ile kısa sürede en yüksek kan konsantrasyonuna ulaşılır, daha sonra kan düzeyi hızla düşmeye başlar. Kan düzeyindeki dalgalanmaları gidermek amacıyla, etkin maddenin dozaj şeklinden salımının yavaşlatılması ve kontrol edilmesi yerinde olur. Böylelikle, kan düzeyindeki dalgalanmaların önüne geçilebilir. Sürekli salım sağlayan bu sistemler ayrıca, ilacın biyoyararlanımını ve tedavinin etkinliğini artırırken, kullanılan günlük ilaç miktarının da azalmasını sağlarlar. Yan etki riskini en aza indirirken, hastanın tedaviye uyuncunu arttırlar (Holgado ve ark. 2008; Pauli-Bruns ve ark. 2010; Üner ve Altınkurt 2004; Viriden ve ark. 2010) Bu sistemler arasında yer alan çift katlı tabletler hızla salım yapan ve ilk dozu veren bir tabaka ile uzun süreli salım yapan bir matriks tabakayı bir arada taşırlar. Bu tabletler, geleneksel tabletlerin imalat ve hastaya yönelik avantajlarını da taşımaktadır.

Bu çalışmada, valetamat bromürün uzun etkili çift katlı tabletlerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Böylece, kısa yarılanma ömrüne sahip ilacın kan konsantrasyonunu terapötik sahada daha uzun süre muhafaza etmek ve tedavinin etkinliğini, dolayısıyla biyoyararlanımını arttırmak mümkün olabilecektir. Kronik kullanımda ilacın kullanımı en aza indirilerek ve günlük ilaç miktarı azaltılarak hem daha ekonomik tabletler hazırlanacak, hem de ilacın sistemik yan etkileri en aza indirilebilecektir. Dozlama sıklığı azaltılarak hastanın tedaviye uyuncunun arttırılması da çift katlı tabletler ile mümkün olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Valetamat Bromür Hakkında Genel Bilgiler

Valetamat bromür antimuskarinik etkisinden dolayı mide-barsak kanalı ile ürogenital sistemde görülen viseral spazmlar, peptik ülser, konstipasyonun septomatik tedavisi ve diyarede kullanılan bir ilaçtır (Martindale The Extra Pharmacopeia 1996).

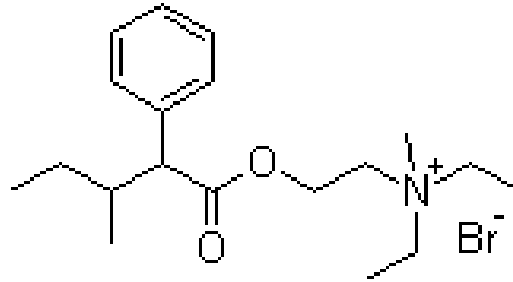
Kimyasal İsimleri:

N,N-dietil-N-metil[(3-metil-1-okso-2-fenilpentil)oksi]etanaminyum bromür

Dietilmetil[2-(3-metil-2-fenilvaleriloksi)etil]amonyum bromür (The Merck Index 2001).

Kapalı Formülü: $C_{19}H_{32}BrNO_2$

Açık Formülü:



Şekil 2-1: Valetamat bromür

Molekül Ağırlığı: 386.37 g

Fizikokimyasal Özellikleri:

Renk, koku, görünüş: Valetamat bromür, beyaz, hafif kokulu, kristal yapıda bir tozdur.

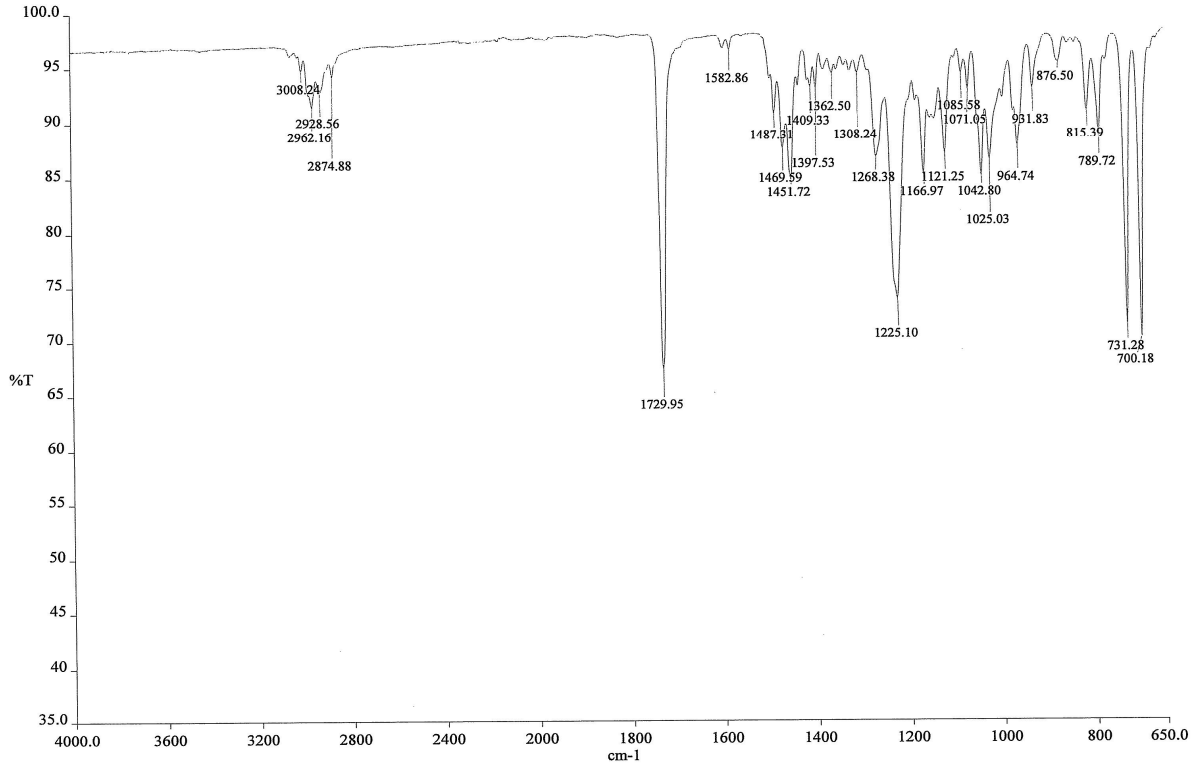
Çözünürlük: Valetamat bromür suda kolay çözünür, alkolde çözünür, eterde çözünmez.

Erime derecesi: Valetamat bromürün erime derecesi 100-101°C'dir (The Merck Index 2001).

2.1.1. Teşhisi

2.1.1.1. Kızılötesi (IR) Spektrumu

Valetamat bromürün kızılötesi spektrumu $650-4000 \text{ cm}^{-1}$ arasında elde edilmiştir (Şekil 2-2).



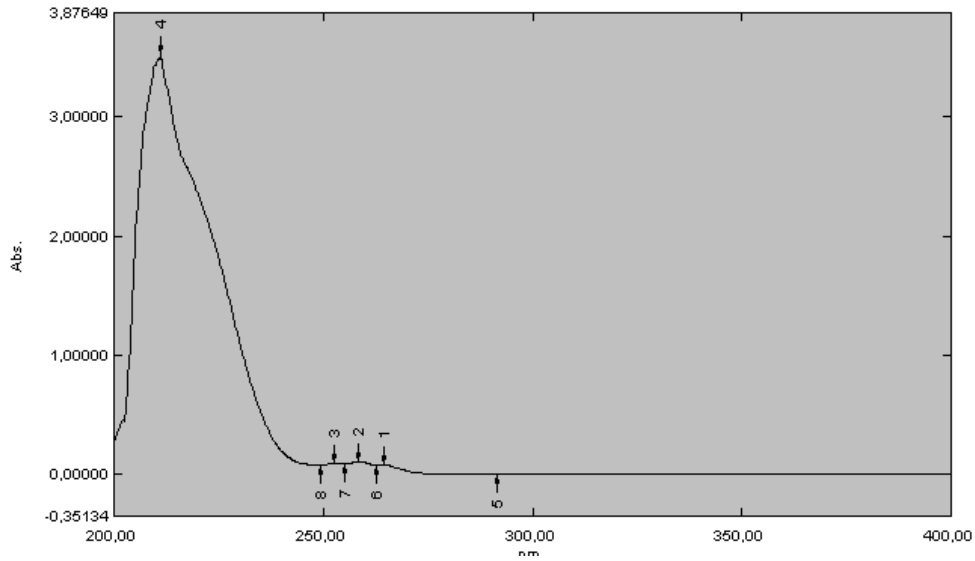
Şekil 2-2: Valetamat bromür IR absorpsiyon spektrumu

Valetamat bromürün FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

3008.24 cm^{-1}	Aromatik C-H'lara ait gerilme bantları
2874.88 cm^{-1}	Alifatik C-H'lara ait gerilme bantları
1729.95 cm^{-1}	C=O Karbonile ait gerilme bandı
1582.86 cm^{-1}	C=C Benzene ait gerilme bantları
$1487.31-1409.33 \text{ cm}^{-1}$	C-N gerilme bantları
1308.24 cm^{-1}	C-O-C bağına ait eğilme bandı
$1225.10 \text{ ve } 964 \text{ cm}^{-1}$	Benzene ait C-H düzlem içi eğilme bantları

2.1.1.2. Ultraviyole (UV) Spektrumu

Sudaki çözeltilisinde valetamat bromür 210 nm’de maksimum absorpsiyon verir (Şekil 2-3).



Şekil 2-3: Valetamat Bromür UV absorpsiyon spektrumu

2.1.2. Miktar Tayini

2.1.2.1. Spektrofotometrik Metotlar

Katerner amonyum bileşiklerinin, metil oranj, bromtimol mavisi ve oranj IV reaktifleri ile renkli bileşikler oluşturması sonucu organik boyaların renk şiddetinin spektrofotometrik olarak ölçülerek miktar tayini yapıldığı kayıtlıdır (Chatten ve ark. 2006)

2.1.2.2. Sıvı Kromatografisi

Katerner amonyum bileşiklerinin termosprey likit reçine bazlı durağan faz kullanılarak kromatografik kütle spektroskopisi ile tayini bildirilmiştir (Van der Hoven ve ark. 1996).

2.1.2.3. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC)

Yapılan bir çalışmada valetamat bromürün miktar tayininde durağan faz olarak XTerra MS C18 kolon (2.1 x 20 mm IS, 3.5 µm), mobil faz olarak metanol ve 10 mM amonyum bikarbonat (pH 10) kullanılmıştır (Waters Corporation 2008).

2.1.3. Etki Mekanizması, Farmakokinetik Özellikleri ve Endikasyonları

Parasempatolitik bir ilaç olan valetamat bromür muskarinik reseptör blokajı ile iç organların düz kasları üzerine etki eder. Farmakolojik etkisini iç organların parasempatik tonusunu azaltarak veya ortadan kaldırarak gösterir (Finkbeiner ve ark. 1977). Mide-barsak krampları, spastik kabızlık, midenin yemek borusuna açıldığı bölgede görülen spazmlar ve besinlerin mideye geçişinde zorluk, kardiyospazm, mide ve oniki parmak barsağı ülseri, hafif ve orta derecede safra ve idrar yollarındaki kramplar, zorlu ve ağrılı geçen adet dönemleri, dismenore, doğumda geciken kollum açılmasını kolaylaştırmak gibi hallerde kullanılır (Sharma ve ark. 2001).

Parasempatolitik ilaçlar midenin motilitesini ve asit salgısını azalttıkları için peptik ülserin gelişmesini engelleyebilir ve ağrıyı ortadan kaldırabilirler. Bu nedenle, peptik ülser tedavisinde kullanılırlar. Ancak, asit salgısını çok daha güçlü bir şekilde inhibe eden H₂-reseptör blokörleri ve proton pompası inhibitörleri peptik ülser tedavisinde valetamat bromür ve benzeri parasempatolitik ilaçların yerini almışlardır.

Valetamat bromür, ağızdan günde 3-4 kez 10 mg yemeklerden sonra, kas içine enjeksiyonla 8 mg veya gerekirse 3-4 saatlik aralarla tekrarlayarak rektal yolla günde 3-4 kez 20 mg uygulanır. Pediatrik kullanımı günde 10 mg ile sınırlıdır.

Valetamat bromür karterner amonyum türevi bir ilaç olduğu için vücut sıvılarında tümüyle iyonize halde bulunur. Bu nedenle santral sinir sistemine giremez ve santral yan etkiler oluşturmaz (Rx Media 2010).

Oral yolla alınan valetamat bromür, mide-barsak kanalından hızla emilir. Büyük kısmı değişmeden idrarla atılır (http://www.turkmedikal.net/ilac_klavuzu/01_gastro_c.pdf).

2.1.4. Kontrendikasyonları

Valetamat bromüre karşı aşırı duyarlılığı bilinen kişilerde kullanılmamalıdır, obstrüktif barsak hastalıkları, paralitik ileus, megakolon, böbrek ve karaciğer yetersizliği, porfiri ve dar açılı glokomda kullanılmamalıdır. Glokom, prostat hipertrofisi, idrar retansiyonu ve pilor stenozu gibi durumlarda dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir (Güneş 2006).

2.1.5. Yan Etkileri

Ağız kuruluğu, yutma güçlüğü, susama, pupilla dilatasyonunu ile akomodasyon kaybı, ışığa duyarlılık, göziçi basıncının artışı, kızarma, deride kuruma, bradikardi ve ardından taşikardi, çarpıntı ve aritmi, idrar yapma güçlüğü, kabızlık, nadiren ateş, konfüzyon hali, deri döküntüsü.

2.1.6. İlaç Etkileşimleri

Amantadin, kinidin, trisiklik antidepresanlarla birlikte kullanıldığında valetamat bromürün etkisi istenmeyen ölçülerde yükselir (Güneş 2006).

2.1.7. Türkiye'deki Müstahzarları

Epidosin 10 mg Draje (Dr.F.Frik)

Epidosin 8 mg Ampul (Dr.F.Frik)

Epidosin 10 mg Pediyatrik supozituar (Dr.F.Frik)

2.1.8. Dünyadaki müstahzarları

Epidosin 10 mg Tablet (Solvay) Almanya

Trizima 10 mg Tablet (Madaus) İspanya

Epidosin 10mg Tablet (TTK) Hindistan

Epidosin 1 ml Ampul (TTK) Hindistan

Valosin 1 ml ampul (Svizera H. Care) Hindistan

Valamate 1 ml Ampul (Mercury Lab) Hindistan

Valbelco 1 ml Ampul (Human Pharmacia) Hindistan

2.1.9. Stabilitesi

Letiratürlerde valetamat bromürün stabilitesi ile ilgili bilgi bulunmadı.

2.1.10. Valetamat Bromür İle Yapılan Bazı Farmasötik Çalışmalar

Valetamat bromür ile ilgili yapılan farmasötik çalışmaların çoğunluğu doğumu hızlandırması ile alakalıdır. Bu çalışmalardan birinde valetamat bromürün doğum süresine etkisi 98 gebe kadın ile araştırılmıştır. Gebeler gruplara ayrıldıktan sonra bir gruba doğum sürecinin başında 1 saat ara ile toplam 3 kere 8 mg/ml valetamat bromür, bir diğer gruba ise aynı miktarda plasebo (1ml serum fizyolojik) intramüsküler yolla uygulanmıştır. İlacın plaseboya kıyasla doğumun birinci evresini anlamlı seviyede kısalttığı tespit edilmiştir (Batukan ve ark. 2006).

Drotaverin hidroklorür ve valetamat bromürün doğum süresinin üzerindeki etkilerinin incelendiği bir çalışmada bir grup gebeye drotaverin hidroklorür ve başka bir grup gebeye valetamat bromür uygulanmıştır. Bu ilaçların etkileri hiçbir uygulamaya tabi tutulmamış kontrol grubu ile mukayese edilmiştir. Doğum süreci, doğum esnasında gebelerin durumu ve ilacın yan etkileri takip edilmiştir. Tüm gruplardaki gebelerin sırayla % 100, % 96 ve %46'sının 6. saatte doğumlarını yaptığı görülmüştür. Servikal dilatasyonun sırayla 2.04 cm/saat, 1.86 cm/saat ve 1.01 cm/saat olduğu tespit edilmiştir. Valetamat bromürün taşikardi, ağız kuruluğu ve yüzde kızarıklık başta olmak üzere bazı yan etkileri ortaya çıkmıştır (Sharma ve ark. 2001).

Başka çalışmada, meperidin hidroklorür ve valetamat bromür intravenöz yolla gebe kadınlara uygulanmıştır. 1. gruba 50 mg meperidin hidroklorür, 2. gruba 16 mg valetamat bromür ve 3. gruba serum fizyolojik uygulanmıştır. Bu çalışma sonunda meperidin hidroklorürün valetamat bromüre kıyasla doğum süresini kısalttığını tespit edilmiştir (Yılmaz ve ark. 2009).

2.2. Tabletler Hakkında Genel Bilgiler

2.2.1. Tanımı ve Özellikleri

Bir veya birden fazla etkin madde içeren toz veya granüllerin sıkıştırılarak hastanın kolayca almasına olanak sağlayan küçük bir hacim içinde verilmesini sağlayan preparat şekline tablet denir.

Tabletlerin üretimi, ambalajlanması ve taşınması diğer dozaj şekillerden daha kolaydır. Sıvı ve yarı katı preparatlar ile kıyaslandığında tabletlerde ilaçların kararlılığı daha yüksektir. Diğer oral dozaj şekillerinden daha düşük üretim maliyetine sahiptir. İmalatçı açısından sayılan avantajlarının yanında, hasta uyuncunun yüksek olması, uygulanan dozun doğruluğu ve yeknesaklığı gibi birçok avantajlarından dolayı dünyada en fazla kullanılan ilaç şeklidir.

Tabletler, istenilen şekil (oblong, yarım bombeli, yuvarlak vb.) ve büyüklükte hazırlanabilir. Uygulamanın amacı, şekli ve yoluna bağlı olarak çok sayıda tablet çeşidi bulunmaktadır.

Tabletlerin sahip olması gereken özellikler:

- Aynı seriye ait tabletler ağırlıkça ve etkin madde içeriği bakımından tekdüze olmalıdır.
- Tablet bileşenleri birbiri ile ve etkin madde ile geçimli olmalıdır.
- Beklenen farmakolojik etkinliği göstermelidir. Tablet bileşenleri ilacın biyoyararlanımını bozmamalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalıdır.
- Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olmalıdır.
- Farmasötik standartlara uygun özellik ve saflıkta olmalıdır.
- Görünümü düzgün olmalıdır.
- Basit tabletler en çok 15 dakikada, suda çözünen film kaplı tabletler en çok 30 dakikada dağılmalıdır.
- Basit tabletlerde etkin maddeler farmakopelerdeki monograflarında bildirilen çözünme süresinde tabletlerden salınmalıdır.
- Üretim, ambalajlama, taşıma ve kullanımı sırasında aşınmaya dayanıklı ve yeterince sağlam olmalıdır. Ufalanabilirlikleri % 1'den az olmalıdır. Her seriye ait tabletler belli bir sertlik değerine sahip olmalıdır. Sertlik değerleri kilopond (Kp), Newton (N), Stong cobb (Sc), Libre (Lb) gibi farklı sertlik birimleri ile gösterilmelidir (Geçgil 1991; Lieberman 1989).

Kullanım amacına göre tablet çeşitleri şöyle sıralanabilir (Gürsoy 2004; Lieberman 1989):

- Basit tablet
- Kaplı tablet
- Efervesan tablet
- Bukkal ve dilaltı tableti
- Çiğneme tableti
- Çok katlı tablet
- Vajinal tablet
- Çözünen tablet

2.3. Tabletlerde Kullanılan Yardımcı Maddeler

Tabletlerde etkin maddelerin yanı sıra, etkin maddenin miktarına ve özelliklerine, hazırlama metoduna ve tabletin özelliklerine göre seçilen bir çok yardımcı madde de yer alır. Yardımcı maddeler farklı amaçlara yönelik olarak kullanılır. Yardımcı maddelerin sahip olması gereken özellikleri şöyle sıralanabilir (Lieberman 1989; Gibson 2004):

- İnert olmalıdır. Formülasyonda yer alan maddelerin birbiri ile geçimli olması gerekir.
- Fiziksel ve kimyasal olarak kararlı olmalıdır.
- Fizyolojik açıdan inert olmalıdır.
- İlacın biyoyararlanımını değiştirmemelidir. İlacın dozaj şeklinden amaçlanan sürede salımını sağlamalıdır.
- Standartlara uygun özellik ve saflıkta olmalıdır.
- Patojen veya istenmeyen mikroorganizmaları taşımamalıdır.
- Temini kolay ve ekonomik olmalıdır.

Yardımcı madde tablet içinde kullanıldığı miktara bağlı olarak birden fazla sayıda farklı fonksiyona da sahip olabilir. Kullanılan başlıca yardımcı maddeler:

- Dolgu maddeleri (Seyreltici maddeler)
- Bağlayıcı maddeler
- Dağıtıcı maddeler
- Kaydırıcılar (Lubrikantlar)
- Akış düzenleyiciler (Glidantlar)
- Renk maddeleri ve tatlandırıcılar

- Diğer maddeler: asit-baz tamponlayıcılar, ıslanmayı sağlayıcı maddeler ve kaplama maddeleri tabletlerde yer alabilir (Gürsoy 2004; Gennaro 1995; Geçgil 1991).

2.3.1. Dolgu Maddeleri (Seyreltici Maddeler)

Etkin madde miktarının az olduğu durumlarda uygun büyüklükte bir tablet hazırlayabilmek için toz hacmini arttırmak amacıyla kütleyle ilave edilen maddelerdir. Bu maddelerin genellikle renk, partikül büyüklüğü ve yoğunluk bakımından etkin maddeye yakın özellikte olması istenir.

Etkin maddenin suda az çözünen özellikte olduğu durumlarda, suda çözünen özellikte dolgu maddesi kullanılması tavsiye edilir (Ferrari ve ark. 1996; Okafor ve ark. 2001; Maggi ve ark. 1999).

Dolgu maddelerine örnek olarak, laktoz (α -laktoz monohidrat, susuz β -laktoz), mikrokristalize selüloz (Avicel PH 101, Avicel PH 102, Emcocel), nişasta (mısır nişastası), monobazik ve dibazik kalsiyum fosfat (Emcompress, Di-tab), kalsiyum sülfat (Delaflo), mannitol, sorbitol (Neosorb 60), inositol, basılabilir şeker (Di-Pac, Des-tab, Nu-Tab), sodyum klorür, dekstrin ve kaolin gösterilebilir.

Her ne kadar inert olsalar da dolgu maddelerinin tabletin biyofarmasötik, fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerinde etkileri çok fazladır. Etkin maddenin miktarı düşükse, sudaki çözünürlüğüne göre dolgu maddesinin seçimi çok önemlidir. Suda az çözünen etkin maddeler için suda çözünen dolgu maddeleri seçilmelidir. Kalp glikozitleri, alkaloidler ve sentetik östrojenler gibi küçük dozlarda kullanılan ilaçlar bentonit ve kaolin gibi yüksek adsorban özelliğe sahip dolgu maddeleri ile beraber kullanılmamalıdır. Tetrasiklinler mide-barsak kanalından ilacın emilimini bozacağı için kalsiyum tuzları ile beraber formüle edilmemelidir.

2.3.2. Bağlayıcı Maddeler

Granül ve tablet hazırlarken tozların birbirine bağlanması ve tabletin kullanımı süresince fiziksel bütünlüğünü koruması için formülasyona ilave edilen maddelerdir. Granülenin huniden akışı, tablet basımı ve bitmiş ürünün ambalajlanması gibi imalat işlemlerinin sorunsuz ve standartlara uygun yürütülmesi için tozun yeterince bağlanmasını sağlamalıdır. Hastaya verildikten sonra tabletin mide-barsak kanalında dağılmasına ve ilacın salınarak çözünmesine de engel olmamalıdır (Mattsson 2000; Chalmers ve Elwarthy 1976).

Tablet hazırlama yöntemine göre bağlayıcı maddeler tablet formülasyonundaki diğer bileşenlere çözelti halinde veya kuru halde ilave edilir.

Kullanılan bağlayıcı miktarı tabletin karakteristik özelliklerini, dağılma süresini ve etkin maddenin çözünme süresini etkiler. Çok bağlayıcı kullanımı çok sert ve dağılması güç tablet oluşmasına neden olur (Chukwu ve Udeala 2000)

Bazı bağlayıcı maddelerin yaş granülasyonda kullanılan çözeltilerinin konsantrasyonları ve kuru halde formül içindeki oranları Tablo 2-1’de verilmektedir.

Tablo 2-1: Yaygın olarak kullanılan bağlayıcı maddeler

Bağlayıcı Madde	Yaş granülasyonda kullanılan çözeltilerin konsantrasyonu (%)	Kuru halde formüldeki oranı (%)
Arap zamkı	10-25	2-5
Kitre zamkı	3-10	1-4
Jelatin	10-20	1-5
Selüloz türevleri	5-10	1-5
Nişasta	5-20	1-5
Sakkaroz	50-70	2-25
Sorbitol	10-25	2-10
Sodyum aljinat	3-5	2-5
Polivinilpirolidon	3-15	2-5

2.3.3. Dağıtıcı Maddeler

Dağıtıcı maddeler, mide-barsak kanalında tabletin dağılmasını ve ilacın salımını kolaylaştırmak amacıyla formülasyona ilave edilen maddelerdir. Dağıtıcı maddeler sindirim sistemi sıvıları ile temasa geçtiklerinde şişerler, hacim ve şekil değiştirerek tableti dağıtırlar (Danckwerts 2000).

Hazırlama metoduna göre granülasyon işleminden önce veya basımdan önce ilave edilirler. Bunun yanı sıra, dağıtıcının bir kısmı granülasyon işleminden önce, kalanı da hazırlanan granül ile karıştırılarak tabletin basılmasından önce de ilave edilebilir (Lieberman 1989).

Mısır ve patates nişastası (% 5-20), mikrokristal selüloz (% 5-15), aljinik asit (%1-15), sodyum aljinat (% 2.5-10), metil selüloz (MC), sodyum karboksimetil selüloz (Na-CMC) ve hidroksipropil metilselüloz (HPMC) (% 5-10), Veegum ve Bentonit (% 2-10) bu amaçla kullanılır (Shotton ve Ridgway 1974; Geçgil 1991; Lieberman 1989)

Süper dağıtıcılar % 2-5 gibi çok daha düşük oranlarda kullanılarak aynı etkiyi gösterebilmektedir. Çapraz bağlı karboksimetil selüloz (Ac-Di-Sol[®]), çapraz bağlı polivinil

pirolidon (Polyplasdone XL[®]), sodyum nişasta glikolat (Explotab[®]) ve prejelatinize nişasta (Starch[®] 1500) yaygın kullanılan süper dağıtıcılarıdır (Lopes ve ark. 2007).

2.3.4. Kaydırıcılar

Bu maddeler yapışmayı önleyici özellikte göstererek, toz partikülleri arasındaki sürtünmeyi azaltmak, tabletin basımını ve kalıptan atılmasını kolaylaştırmak amacıyla ilave edilir. Talk, magnezyum stearat, stearik asit, hidrojene bitkisel yağlar ve polietilen glikol yaygın olarak kullanılan kaydırıcılar arasında yer alır fakat en sık kullanılan kaydırıcı magnezyum stearattır (Gürsoy 2004). Çoğunluğu hidrofobik özellikte olan kaydırıcı maddelerin yüksek miktarda kullanımı tabletlerin dağılmasını ve ilacın salım hızını geciktirebilir (Özdemir-Kaynar ve Ağabeyoğlu 1987.). Bu nedenle, aşırı miktarlarda kullanımlarından kaçınılmalıdır. Talk haricinde çoğu kaydırıcı, % 1'den daha az oranda kullanılır. Tek başına kullanılıyorsa talkın oranı % 5'e kadar çıkabilir.

Kaydırıcının toz veya granüle ilave şekli de önemlidir. 60-100 mesh gözenekli naylon kumaştan veya elekten geçirildikten sonra ilave edilmelidir. Partiküllerin kaydırıcı ile kaplanmaması ve granüllerin kırılmaması için karıştırma işlemi yavaş ve kısa süreli olmalıdır (Carstensen 1993).

Suda çözünen tabletler ve efervesan tabletlerde sodyum benzoat, sodyum asetat, sodyum klorür, lösün ve Carbowax[®] 4000 gibi suda çözünen kaydırıcılar kullanılır.

2.3.5. Akış düzenleyiciler

Toz ve granüllerin birbiri ile olan temasında sürtünmeyi azaltmak ve yapışmalarını önlemek amacıyla formülasyona ilave edilen maddelere glidant (akış düzenleyiciler) denir. Bu maddeler karışıma kaydırıcılarla beraber son aşamada ilave edilir. En yaygın kullanılan akış düzenleyici genellikle % 1 oranında kullanılan koloidal silisyum dioksit (Aerosil)[®]'tir. Talk, kaydırıcı özelliğinin yanında aynı zamanda akış düzenleyici özelliğe de sahiptir (Carstensen 1993; ICH Harmonised Tripartite Guideline 1995; York 1975; Ohat ve ark 2003).

2.3.6. Renk Maddeleri ve Tatlandırıcılar

Renk maddeleri tabletlerin görüntüsünü düzeltmek dışında, üreticinin ürünü kontrol etmesini ve hastanın tableti tanınmasını kolaylaştırır. İlaçlarda kullanılan bütün renk maddelerinin FDA tarafından kabul ve sertifikasının olması gerekir. FD&C listesinden seçilen bir boya veya lak kullanılmalıdır. Boya maddesi bağlayıcı çözeltisinde çözüldürülerek ya da nişasta veya kalsiyum sülfata adsorbe ettirildikten sonra toz karışımına ilave edilir. Laklar ise doğrudan toza ilave edilerek formülasyona dahil edilir (Carstensen 1993; ICH Harmonised Tripartite Guideline 1995; York 1975; Lieberman 1989).

2.4. Tablet Hazırlama Yöntemleri

2.4.1. Doğrudan Basım Yöntemi

Doğrudan basım yöntemi, etkin madde ve yardımcı maddelerin fiziksel yapısını değiştirmeden doğrudan doğruya tablet şekline getirilmesi esasına dayanır. Isı ve neme hassas maddeler ile uçucu özellik gösteren maddeler için en uygun tablet hazırlama yöntemidir.

Doğrudan basım yöntemi, yaş granülasyon yöntemine kıyasla bazı avantajlara sahiptir. Doğrudan basım yöntemi, basit ve ekonomiktir. Aşama sayısı daha azdır. Ön karıştırma, kaydırıcı eklenmesi, kısa süreli karıştırma ve tablet basımı doğrudan basım yönteminin aşamalarıdır. Yaş granülasyonda kullanılan bağlayıcı madde çözeltisinin viskozitesi, sıcaklığı, ilave edilme hızı, karıştırma süresi ile hızı granülün yapısını ve özelliklerini, kurutma süresi ve nem oranı ürün kalitesini etkileyebilir (Geçgil 1991; Aulton 1988).

Kaydırıcı veya dağıtıcı maddenin ilave edildiği son karıştırma işlemi, partikül büyüklüğü dağılımını değiştirebilir. Doğrudan basım yönteminin basit oluşu, bu tip sorunları ortadan kaldırır.

Etkin madde tablet ağırlığının % 25 veya daha azını oluşturuyorsa, Avicel, Starch® 1500 ve laktoz (Farshi ve ark.1995) gibi doğrudan basıma uygun yardımcı maddelerle karıştırıldıktan sonra basım aşamasına geçilir. Doğrudan basım yönteminde kullanılacak yardımcı maddelerin iyi akış özelliklerine sahip olması ve basılabilirliğinin iyi olması gerekir. Partikül büyüklüğü kullanılan etkin maddeninkine yakın olmalıdır (Gürsoy 2004; Marshall ve Rudric 1990; Shalanta ve Milosovich 1964; Jivraj ve ark. 2000; Okafor ve ark. 2001; Roberts ve Rowe 1986).

2.4.2. Granülasyon Yöntemi

2.4.2.1. Yaş Granülasyon

Toz karışımlarının akış özelliklerini iyileştirmek amacıyla tozları bir bağlayıcı çözeltisi kullanılarak granül haline getirilmesi işlemidir. Tozların akış özellikleri yığın yoğunluğunu arttırmak, partikül büyüklüğünü arttırmak, homojen partikül büyüklüğü dağılımına sahip toz kütlesi elde etmek ve ilacın basılabilme özelliklerini geliştirmek yoluyla sağlanır. En eski ve en fazla kullanılan tablet hazırlama yöntemidir. Granülasyon esnasında partiküller, moleküller arası Van der Waals kuvvetleri ve hidrojen bağları ile birbirine bağlanır. Bu yöntemle hazırlanan granüller daha iyi basılır. Ancak üretim süresinin uzun ve maliyetin yüksek olması doğrudan basımla karşılaştırıldığında en büyük dezavantajdır. Bu yöntem nem ve ısıya hassas olan ilaçlar için uygun değildir (Lieberman 1989; Gennaro 2000)

Nemli granülasyon işleminde kullanılan yöntemler kazanda granülasyon, akışkan yatak, püskürterek kurutma ve ekstrüzyon yöntemleridir (Parikh 1997).

Yaş granülasyonun yöntemin işlem adımları (Türkoğlu 2004):

- Tartım
- Ön karıştırma (etkin ve yardımcı maddeler)
- Bağlayıcı ekleme
- Maddelerin yaş olarak karıştırılması (granülasyon)
- Kütlenin yaş olarak bir elekten elenmesi.
- Elenmiş kütlenin kurutulması
- Kuru eleme ve boyutlandırma
- Kaydırıcı ilavesi ve kısa süreli karıştırma
- Tablet basımıdır.

2.4.2.2. Kuru Granülasyon

Kuru granülasyon, tablet bileşenleri neme ve/veya ısıya hassas ise ve yeterli seviyede bağlanma ve yapışma özelliği gösteren tablet formülasyonlarının briketleme işlemi ile granül haline getirilmesi yöntemidir. Etkin madde dolgu maddesi ve kaydırıcının bir kısmı karıştırılarak briket tablet basılır. Briket tablet normal tabletlerden daha büyüktür. Genellikle 22.2-25.4 mm çapında düz zımba kullanılır. Bu yöntemde aşama sayısı nemli granülasyona göre daha az olduğu için maliyeti de daha düşüktür. Ancak, üretim esnasında aşırı tozlanma, gürültü, depolama için daha fazla miktarda ambalaj materyali ve yere olan gereksinim ve

üretim kapasitesinin düşük olması bu yöntemin dezavantajları arasında yer alır (Marshall 1990; Türkoğlu 2004; Gennaro 2000).

Kuru granülasyon yönteminin aşamaları (Parikh 1997):

- Tartım
- Ön karıştırma (etkin ve yardımcı maddeler)
- Tozların sıkıştırılması (briket tablet basımı)
- Kırma – öğütme / eleme
- Kaydırıcı ilavesi ve kısa süreli karıştırma
- Tablet basımı

2.5. Uzun Etkili Oral İlaç Şekilleri

Geleneksel dozaj şekilleri etkin maddeyi hemen salan sistemlerdir. Bu dozaj şekillerinde etkin maddenin emilimini müteakiben maksimum kan seviyesine kısa sürede ulaşılır ve kandaki yarılanma ömrüne bağlı olarak bu seviye hızla düşer. Bu nedenle geleneksel dozaj şekillerinin günde birden fazla sayıda hastaya verilmesi gerekir. Araştırmalar son yıllarda tedavide sağladığı yararlarından dolayı geleneksel dozaj şekillerine kıyasla etkin maddeyi yavaş ve kontrollü bir hızla salan uzun etkili sistemlerin geliştirilmesine yönelmiştir. Bu sistemler uzun süreli salım sağlayan polimer ile tablet şeklinde hazırlanabilmektedir. Uzun etkili tabletler, geleneksel tabletlerin imalat ve hastaya yönelik avantajlarını da taşımaktadır. Uzun etkili dozaj şekillerinin tedavide sağladığı yararlar şöyle sıralanabilir;

- İlaçların biyoyararlanımı artar.
- Yarılanma ömrü kısa olan ilaçların kan seviyesinin terapötik sahada daha uzun süre kalması sağlanır. Böylece tedavinin etkinliği artar.
- Kronik kullanımda ilacın kullanımı en aza indirilir. Günde uygulanan toplam ilaç miktarı azalır.
- Hastaya verilen ilaç miktarının az ve ilacın sistemik dolaşımında kalış süresinin daha uzun olması nedeniyle sistemik yan etkilerin görülme sıklığı en aza indirilir.
- Dozlama sıklığı azalacağı için hastanın ilacını almayı unutması ve gece uyanamaması gibi durumlar söz konusu olmaz. Hastanın tedaviye uyuncu arttırılır.

Üretim açısından ise;

- Daha az etkin madde kullanıldığı için daha ekonomiktir (Çapan 1993; Ritschel 2003; Kaewvichit 1994).

Uzun etkili oral ilaç şekilleri, ilacın gün içerisinde hastaya uygulanması gereken zaman, şekil ve ilacın salımının sindirim sisteminin hangi bölgesinde olacağı gibi bir çok etken nedeni ile farklı salım mekanizmalarına göre hazırlanabilir. Ayrıca ilacın özellikleri, dozu, amaç ve fizyolojik faktörler de hazırlanmalarında göz önünde bulundurulmalıdır (Chavanpatil ve ark. 2006; Fan ve ark.2008).

Bu sistemler, Amerikan Farmakopesinde (USP 32) “Değiştirilmiş Salım Sistemleri” başlığı altında toplanmıştır. Buna göre, değiştirilmiş salım sistemleri; geciktirilmiş salım sistemleri ve uzatılmış etkili salım sistemleri (kontrollü salım sistemleri, sürekli etkili salım sistemleri) olarak sınıflandırılmıştır (USP 32, Rockville 2003).

Geciktirilmiş salım sistemleri:

Etkin maddenin ilaç şeklinden salımı belli bir bölgede olur. Genellikle enterik kaplı tabletler için kullanılır (USP 32; Rockville 2003).

Uzatılmış etkili salım sistemleri:

Etkin maddeyi derhal değil, yavaş yavaş salan sistemlerdir (Estrada Flores ve ark. 2007; Özdemir-Kaynar ve Ağabeyoğlu 1987; USP 32; Rockville 2003).

Kontrollü salım sistemleri:

Etkin maddeyi hemen salan geleneksel dozaj şekillerine karşın, salım işlemini daha uzun bir sürede yapan ve salım hızlarının önceden planlandığı sistemlerdir. Bu şekilde uzun süreli etki oluşur (Çapan 1993).

Sürekli etkili salım sistemleri:

Geleneksel preparatların birkaç defa alınması ile elde edilen etkiyi daha az doz alarak temin etmek amacı ile geliştirilen uzun süre tedavi düzeyini sürdürebilen şekillerdir (Savaşer ve ark. 2005).

2.6. Uzun Etkili Oral İlaç Şekillerinin Salım Mekanizmalarına Göre Sınıflandırılması

2.6.1. Membran Kontrollü Sistemler

Bu tip preparatlarda etkin madde bir polimer membran ile kaplı olup, salım bu polimerden pasif difüzyonla olur. Membran suda çözünebilen özelliğe sahip, gözenekli veya gözeneksiz yapıda olabilir. Membran kontrollü sistemlerde birçok polimer kullanılır. Bu polimerlere etil selüloz (EC), jelatin, polihidroksi metakrilat, hidroksipropil selüloz (HPC), polivinil asetat (PVA), polivinil klorür (PVC), EC-hidroksi etil selüloz (HEC)-jelatin-sodyum sülfat karışımları, selüloz asetat ftalat örnek verilebilir (Çelebi 1999). Membran sistemler ile mikrokapsül, kaplı tablet, kaplı granül ve pelletler hazırlanabilir. Membrandan difüzyonla salımı kontrol eden sistemlerde sıfırıncı derecede hız kinetiği ile etkin madde salımı gerçekleşir (Üner ve Altinkurt 2004).

2.6.2. Matriks Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde etkin madde polimer içinde çözündürülmüş ya da dağıtılmış haldedir. Genellikle tablet şeklinde hazırlanan bu sistemlerde etkin madde toz halindeki polimerle karıştırılıp doğrudan veya granülasyondan sonra veya polimer ile katı dispersiyonu hazırlandıktan sonra basılır. Matriksi çevreleyen sıvı, gözenekler ve granüller arası boşluklardan içeriye girerek ilacın difüzyonla dışarı çıkmasını sağlar. Bu nedenle, salım çoğunlukla Higuchi kinetiğine göre olur (Colombo ve ark.1990; Çelebi ve Ünlü 1999). Etkin maddenin matriks kontrollü sistemlerden salımı sıfırıncı derece kinetiğe uymaz. Mide barsak kanalında ilerlerken etkin maddeyi salan matriks değişime uğramadan feçesle atılır (Vueba 2004).

PVP, PVC, EC, kitozan, polioksan, poliamid akrilik asit ve metakrilik asit polimer ve kopolimerleri, etilenvinilasetat kopolimeri gibi polimerler matriks materyali olarak kullanılan maddeler arasında yer alır. Bu sistemlerin hazırlanmasında gliseril behenat, setil alkol, gliseril palmitostearat ile palmitik ve behenik asitler gibi katı yağlar, balmumu ve karnauba mumu gibi mumlar da kullanılır (Abdelbary ve Tadros 2008). Bu sistemler ilk dozu verecek şekilde etkin maddenin bir kısmını içeren bir kaplama ile de kaplanabilir. Matriks sistemler tablet, mikroküre, mikropellet, mikroboncuk ve nanopartikül şeklinde olabilir (Conaghey ve ark. 1998; Gren ve Nyström 1999; Korsmeyer ve ark.1983)

2.6.3. Vücutta Çözünen veya Aşınan Sistemler

Bu sistemlerde etkin madde vücutta aşınan özellikteki bir matriks içinde dağıtılmıştır. İlacın salımı difüzyon ile değil, sistemin yüzeyden yavaş yavaş çözünmesi veya aşınması ile gerçekleşir. Kullanılan polimerlere örnek olarak polilaktik asit, poli-laktik-glikolik asit kopolimeri, poli-kaprolaktan verilebilir (Costa ve Lobo 2001; Longer ve Robinson 1990).

2.6.4. Şişme Kontrollü Sistemler

Etkin madde bir polimer çözeltisi içinde çözünmüş veya dağıtılmıştır. Preparat alındıktan hemen sonra yüzeydeki etkin madde salınır ve polimer şişerek sistemin yüzeyinde bir jel oluşturur. İlacın salımı bu jelden pasif difüzyonla devam eder (Brazel ve Peppas 2000; El-Maradny 2007).

PVA, HPC, HPMC, HEC gibi selüloz türevleri, pektin, karagen ve sodyum aljinat kullanılan polimerlere örnek olarak verilebilir (Chavanpatil ve ark. 2006; Bravo ve ark 2004)

2.6.5. Osmotik Kontrollü Sistemler

Bu sistemlerde sistem içine giren sıvının yarattığı osmotik basınç etkin maddenin sabit bir hızla salımını sağlar. Etkin madde rezervuarı, bir çıkış deliği bulunan yarı geçirgen bir membranla çevrilmiştir. Sistem su veya biyolojik sıvı ile temas ettiğinde su yarı geçirgen zardan içeri girer ve etkin maddeyi çözer. Etkin madde çözelti haline geçince oluşan osmotik basınç ile delikten dışarı çıkmaya başlar. Bu sistemlerde selüloz triasetat, PVA, EC ve PVC gibi polimerler kullanılabilir (Brazel ve Peppas 2000).

2.6.6. Zaman Kontrollü Sistemler

Zamana bağlı ilaç kullanımı gerektiğinde, etkin maddenin mide barsak kanalında istenilen bölgeye hedeflendirilmesinde (örn. kolon), etkin maddenin farklı hızlarda salım yapan formülasyonları aynı dozaj şekli ile verilmek istendiğinde bu sistemlerden yararlanılır (Chavanpatil ve ark. 2006; Longer ve Robinson 1990). Enterik kaplı tabletler, pellet, kapsül gibi dozaj şekilleri hazırlanabilir. Birden fazla doz içerebilirler ve bu dozlar farklı zaman ve hızda salınabilir.

2.6.7. Midede Tutulan Sistemler

Oral yolla kullanılan kontrollü salım sistemleri hazırlanırken bazı durumlarda ilacın midede uzun süre kalması istenir. Özellikle barsak pH'sında çözünmeyen, midede etki göstermesi istenen, belli bir bölgede emilebilen, emilim hızı düşük ve mide barsak kanalı sıvılarında az çözünen ilaçların geçiş süresinin ya da midede kalış süresinin uzatılması çözünme, emilim ve biyoyararlanımları açısından daha etkili olur (Gennaro 1995).

Midede tutulan sistemlerin, midede yüzen düşük yoğunluklu sistemler, mukoza yüzeyine yapışan biyoadeziv sistemler, midede şişerek büyüklüğü pilordan geçemeyecek kadar artan sistemler ve manyetik sistemler olmak üzere değişik şekilleri geliştirilmiştir. Hazırlanmalarında HPMC, NaCMC, Carbopol ve sodyum aljinat gibi polimerler kullanılabilir (Young ve ark. 2005).

2.7. Uzun Etkili Oral İlaç Şekillerinin Salım Kinetikleri

2.7.1. Sıfırıncı Derece Kinetik

Salım hızı zamandan bağımsız dozaj şekilleri için geçerlidir. Belli zamanda belli miktar etkin maddenin salınır (Ağabeyoğlu 2002; Longe ve Robinson 1990)

$$C = C_0 - k_0t$$

C_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

C : Herhangi bir t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

k_0 : Sıfırıncı derece çözünme hız sabiti

t : Zaman

2.7.2. Birinci Derece Kinetik

Etkin maddenin salımı önce bir süre sabit bir hızla yürür, sonra hız artar veya azalır (Khan ve Zhu 1999).

$$\ln (C / C_0) = - kt \text{ veya } \log (C / C_0) = - kt / 2.303$$

C_0 : Başlangıçtaki etkin madde miktarı

C : Herhangi bir t anında çözünmeden kalan etkin madde miktarı

k : Sıfırıncı derece çözünme hız sabiti

t : Zaman

2.7.3. Higuchi Kinetiği

Matriks tabletten etkin maddenin salımı ilk defa Higuchi tarafından tanımlanmıştır. Bu eşitlikte salınan etkin madde miktarı zamanın karekökü ile orantılıdır. Bu model salım kinetiğine göre, tabletin yüzeyinde bulunan etkin madde önce çözünerek tableti terkeder. Ardından, etkin maddenin kalanı matriks tabletten difüze olarak salınır. Higuchi kinetiği düz yüzeyli matriks tabletin homojen veya heterojen olmasına göre iki farklı eşitlikle açıklanır (Higuchi 1963).

Homojen matriks tabletler için,

$$Q = [D t (2A - C_s) C_s]^{1/2}$$

Heterojen matriks tabletler için,

$$Q = [D \frac{\varepsilon}{\tau} t (2A - C_s) C_s]^{1/2}$$

Q : Birim yüzeyden t zamanında salınan etkin madde miktarı

D : Difüzyon katsayısı

t : Zaman

C_s : Etkin maddenin çözünürlüğü

A : Birim hacimdeki etkin madde miktarı

ε : Gözeneklilik (porozite)

τ : Etkin maddenin sistemden salımı için izlemesi gereken yol, bükümlülük (tortozite)

2.8. Bu Çalışmada Kullanılan Yardımcı Maddeler Hakkında Bilgiler

2.8.1. Methocel® E10M Premium CR

Methocel® E10 M Premium CR (hidroksipropil metilselüloz- HPMC) kokusuz, lezzetsiz beyaz veya krem rengi lif şekilli veya granüler higroskopik tozdur.

Methocel® E10 M Premium CR pamuk artıkları veya ağaç hamurundan elde edilen saf selülozdan elde edilir. Saf selülozun sodyum hidroksit çözeltisi ile muamelesinden oluşan alkali selülozun klormetan ve propilen oksit ile reaksiyonu sonucu elde edilir, sonra elekten geçerek ince toz veya granüleye dönüştürülür. Selülozun metilhidroksipropil eteridir (Talukdar ve ark. 1996; Siepmann ve Peppas 2001; Gustafsson ve ark. 1999).

Soğuk suda çözünür ve viskoz koloidal bir çözelti oluşturur. Kloroform, etanol ve eterde çözünmez. Etanol ve diklorometan, metanol ve diklorometan, su ve alkol karışımlarında çözünür. % 2'lik (a/a) sulu çözeltisinin 20⁰C'de viskozitesi 10.000 cps'dir.

Tabletlerde nemli ve kuru granülasyon bağlayıcısı, kaplama ve film oluşturucu madde, süspansiyonlarda kıvam verici ve süspansiyon yapıcı, viskozite arttırıcı madde olarak kullanılır. Kontrollü salım sistemlerinde ilacın salım hızını kontrol eden ve uzatan polimer olarak da kullanılmaktadır (Hogan 1989; Hardy 2007).

Methocel[®] E10 M Premium CR genel olarak toksik ve iritan olmayan bir yardımcı madde olduğu için geniş bir şekilde oral, topical farmasötik formülasyonlarda, kozmetik ve gıda sanayiinde kullanılır.

Methocel[®] E10 M Premium CR, toz halde karalıdır. Çözeltileri pH 3-11 arasında stabildir. Ağzı sıkıca kapatılmış kaplarda, ılık, kuru yerlerde saklanmalıdır. Methocel[®] E10 M Premium CR, bazı okside edici maddelerle geçimsizdir. Metalik tuzlarla ya da iyonik organik maddelerle, noniyonik özelliğinden dolayı kompleks oluşturmaz ve çözünmeyen çökelti yapmaz.

2.8.2. Carbopol[®] 971P NF

Carbopol[®] 971P NF, beyaz renkli, yumuşak, zayıf karakteristik kokuya sahip higroskopik tozdur. Nem içeriği % 2'ye kadardır. Partikül büyüklüğü ortalama 0.2 mm'dir ve doğrudan basım ile tablet hazırlanmasına uygundur.

Carbopol olarak isimlendirilen yapılar, ya allil sükroz veya pentaeritrolün allil eterleri ile çapraz bağlanmış akrilik asidin sentetik yüksek molekül ağırlıklı polimerleridir. Akrilik asidin tekrarlayan monomerlerinden oluşmaktadırlar. Carbopol türevlerinin polimerizasyonunda benzen, etil asetat veya sikloheksan:etil asetat karışımı kullanılır.

Carbopol[®] 971P NF, suda şişerek çözünür. 25⁰C'de 4000-11000 mPa s viskozite değerine sahiptir. Asidik özelliğinden dolayı nötralize edildikten sonra etanol (% 95) ve gliserinde çözünür. 260⁰C'de bozunarak erir. Sudaki % 1'lik (a/h) çözeltisinin pH'sı 2.5-3.0'dür (Petrovic ve ark. 2006; Park ve ark.2008; Albarran ve Robles 2004)

Carbopol[®] 971P NF, uzun etkili tabletlerde doğrudan basıma yönelik polimer madde olarak son yıllarda kullanılmaktadır. Geleneksel preparatlarda ve kontrollü salım sistemlerinde biyoadezif, emülsifiye edici (%0.1-0.5), süspansiyon yardımcısı (% 0.5-1), ilaç salımını kontrol eden polimer, tabletlerde bağlayıcı (% 5-10), topikal jellerde taşıyıcı

(%0.5-2), viskozite arttırıcı ve kıvam verici madde olarak da kullanılmaktadır (Park ve ark.2008).

Carbopol® 971P NF, toz halde ışık ve oksidasyona dayanıklıdır. Ancak, kuvvetli oksidan maddeler ile geçimli değildir. Oda sıcaklığında ağzı sıkıca kapatılmış korozyona dirençli ambalajlarda saklanmalıdır. Carbopol® 971P NF içeren özellikle yarı katı formülasyonların saklanması için cam, plastik veya reçine içeren kapların kullanılması tavsiye edilmektedir. Carbopol® 971P NF, fenol, katyonik polimerler, kuvvetli asitler, bazı durumlarda alkali ve elektrolitler ile geçimsizdir (Khan ve Jiabi 1998).

2.8.3. Sodyum Aljinat

Sodyum aljinat, kokusuz, tatsız ve sarımsı beyaz renkte tozudur, kahve rengi deniz yosunlarından ekstre edilen aljinik asidin, sodyum bikarbonatla nötralizasyonu sonucu elde edilir.

Sodyum aljinat suda yavaş çözünür, % 95 etanol, eter, kloroform ve etanol/su karışımında eğer etanol oranı %30'dan fazla ise çözünmez. Ayrıca organik çözücülerde ve asidik çözeltilerde de çözünmez. 20 °C %1'lik a/h sulu çözeltisinin viskozitesi 20-400 mPas, viskozite, konsantrasyon, pH, sıcaklık ve metal iyonların oranlarına göre değişir. (D'Cruz 2000)

Sodyum aljinat akridin türevleri, fenilmerkuri asetat, fenil merkuri nitrat, kalsiyum tuzları, ağır metaller ve etanol'un konsantrasyonu %5'ten fazla ise geçimsizdir

Tablet formülasyonlarında, bağlayıcı veya dağıtıcı olarak, kapsül formülasyonlarında seyreltici olarak kullanılır. Uzatılmış salım profiline sahip oral ilaçlarda da ilacın salımını geciktirmek amacıyla kullanılır. Genel olarak toksik ve iritan olmadığı için birçok topikal ilaç formülasyonunda, süspansiyon ajanı olarak kullanılır. Ayrıca; kozmetik ürünlerinde ve gıda sanayinde de kullanılır (Sriamornsak ve ark. 2007; Pharmaceutical Excipients 2006).

2.8.4. Ksantan Zamkı

Ksantan zankı, krem veya beyaz renkli, kokusuz, iyi akışlı ve ince yapılı tozudur.

Xanthomonas campestris, karbonhidratla saf aerobik kültürlü fermantasyon uğradığı zaman ksantan zankı elde edilir. Ksantan zankı polisakaritlerden ibarettir ve propan-2-ol ile tüketilir, kurutulur ve toz edilir. (Pharmaceutical Excipients 2006)

Ksantan zankı oral ve yüzeysel farmasötik formülasyonları, kozmetik ürünleri ve gıda sanayinde süspansiyon ajanı ve stabilizatör olarak kullanılır, yoğunlaştırıcı ve emulsifan ajanı olarak da kullanılır. Ksantan zankı toksik değil, farmasötik maddelerle geçimli, istenilen pH ve sıcaklıklarda stabilite ve viskozite özellikleri uygundur. Kontrollü salım matriks tabletlerin hazırlamasında kullanılır.

Ksantan zankın %1 a/h çözeltisinin pH'sı 6-8 arasındadır, soğuk ve ılık suda çözünür, etanolda ve eterde çözünmez, 25 °C'de %1 a/h çözeltisinin viskozitesi 1200-1600 Pas arasındadır.

Ksantan zankı stabil bir maddedir. Normal pH aralığında (pH 3 – 12) sulu çözeltisi stabildir. Ksantan zankının sulu çözeltisinin en stabil olduğu pH aralığı 4-10, sıcaklık ise 10-60 °C'dir. Oda sıcaklığından daha yüksek sıcaklıklarda ksantan zankının %1'den daha düşük konsantrasyona sahip çözeltilerinde stabilitede değişimler gözlenir, örneği; çözeltinin viskozitesi düşer, enzimlerin faaliyetlerinde artış olur. Sıkıca kapatılmış kaplarda, serin ve kuru yerde saklanır.

Ksantan zankı anyonik bir madde olduğu için çoğu zaman katyonik yüzey aktif maddeler, polimerler veya koruyucularla geçimsizdir ve çökmeye yol açar. Konsantrasyonu %15 w/v üstünde olan anyonik ve amfoterik yüzey aktif maddeler ksantan zankının çözeltisinde çökmenin sebebidir.

Yüksek alkali şartlar altında, polivalent metal iyonları kalsiyum gibi jelleşme veya çökme yapar; glukoheptonate ilavesi ile inhibe edilebilir. Az miktar boratlar (<300 ppm) olduğunda jelleşme oluşabilir. Boron konsantrasyonu yükseltmesi ile yada formülasyonun pH'sı 5'ten daha az düşürmesi ile bu olayı engelleyebiliriz. Etilen glikol, sorbitol veya mannitol ilavesi ile bu jelleşmeyi durdurabiliriz. Ksantan zankı sentetik ve doğal viskozite arttırıcı ajanlarının çoğu ile geçimlidir. Selüloz türevleri ile karıştığı zaman, o yüzden selüloz ihtiva etmeyen ksantan zankı selüloz türevlerinin depolimerizasyonunu engeller.

Seratonin, guar zankı ve magnezyum alüminyum silikat gibi bazı maddelerin varlığında ksantan zankının çözeltisinin viskozitesi ciddi bir şekilde artış veya jelleşme olur. Bu etki deiyonize su kullanıldığı zaman daha fazla rastlanır, tuz ilavesi ile bu etkiyi azaltabiliriz. Bu reaksiyonlar bazen istenir çünkü formülasyonda kullanılan ksantan zankının miktarında azalma olur.

Ksantan zankının çözeltisi %60 su-organik çözücü karışımında (aseton, metanol, etanol veya propan-2-ol gibi) stabildir. Eğer bu oran artarsa çözeltide çökme veya jelleşme oluşur.

Ksantan zank oksidasyon ajanları, bazı film kaplama maddeleri, karboksimetil sellüloz sodyum ve kuru alüminyum hidroksi jel ile amitriptilin, tamoksifen ve verapamil gibi bazı etkin maddelerle geçimsizdir. (Pharmaceutical Excipients 2006; Talukdar ve ark. 1998).

2.8.5. Avicel® PH 101

Avicel® PH 101 (mikrokristal selüloz), beyaz, lezzetsiz ve kokusuz gözenekli partiküllü tozdur.

Lifli bitkilerden elde edilen α - selülozun seyreltik mineral asit çözeltileri ile kontrollü hidrolizinden üretilir.

Düşük kuvvet ile basılabilen, düşük yoğunluğu nedeni ile yüksek seyreltme potansiyeline sahiptir. Bu özelliklerinden ve dağıtıcı özelliklerinden dolayı çok kullanılan bir yardımcı maddedir. Toz karışımına yüksek sıkışabilme ve iyi akış özelliği kazandırır. Kimyasal olarak inerttir. Akışkanlığını arttırmak amacıyla laktoz veya dikalsiyum fosfat dihidrat ile karışımları kullanılabilir. Avicel® PH 101'in partikül büyüklüğü 50 μ m'dir (Ağabeyoğlu 2002). Partikül büyüklüğünün basılabilirliği üzerine etkisi çok düşüktür (El-Maradny 2007; Colombo ve ark. 1990)

. Magnezyum stearat (% 0.5) ile ve tek başına iyi tabletler basıldığı kayıtlıdır (Mehrag ve Mortazavi 2005)

2.8.6. Magnezyum Stearat

İnce partiküllü, beyaz, çöktürülmüş veya öğütülmüş, düşük yığın yoğunluğuna sahip, hafif karakteristik lezzeti ve kokusu olan bir tozdur.

Tabletlerde ve kapsüllerde en çok kullanılan kaydırıcıdır. Hidrofobik olması nedeniyle katı dozaj formlarından etkin maddenin açığa çıkışını geciktirir. Bu nedenle % 0.1-1 oranında tablet formülasyonlarına girer (Pharmaceutical Excipients 2006).

2.8.7. Dekstrin

Dekstrin, beyaz veya sarımsı, zayıf karakteristik kokuya sahip dekstroz polimeridir. Sıcak suda kolay çözünür, soğuk suda az çözünür, kloroform, etanol (95%), eter ve propan-2-ol'da çözünmez. % 5 nem içerir. (Pharmaceutical Excipients 2006)

Dekstrin, tabletlerde ve kapsüllerde seyreltici olarak, tablet granülasyonlarında bağlayıcı olarak, şeker kaplamalarında adezif ve katılaştırıcı olarak, süspansyonlarda vizkozite artırıcı ve süspansiyon ajanı olarak kullanılır. Ayrıca bazı diyetlerde karbohidrat kaynağı olarak kullanılır. Kozmetik ürünlerde de kullanılır (Pharmaceutical Excipients 2006; Güven 2001).

Dekstrin mısır ve patates nişastasından kısmi hidroliz ile elde edilir, nişasta 20 °C HCl ve etanol karışımında 72 saat hidrolize edilebilir (Kim ve ark. 2009; Kim ve Lim 2010).

Dekstrin toksik olmayan ve iritasyon yapmayan bir yardımcı maddedir. Güçlü oksidasyon ajanları ile geçimsizdir.

2.8.8. Ac-Di-Sol®

Ac-Di-Sol®, beyaz kokusuz bir tozdur, modifiye sellüloz olup CMC Na içerir. Suda çözünmez. Yüksek absorpsiyon özelliğine sahiptir. Çözünme hızını artırır. Tablette %0.5- %10 oranında kullanılır. Tabletten dağılmasında şişme sonucu lif şeklinde genişleme yaparak kütleyi patlatarak etki gösterir. Süper dağıtıcılardan sayılır, ağızda dağılan tabletlerde kullanılır. (Abdelbary ve ark.2009; Rahman ve ark. 2010).

Barsaklarda dağılması gereken enterik kaplı tabletlerde çekirdek kısmında kullanılır (Piao ve ark.2008).İki katlı tabletlerde ilk katın hızlı dağılmasında kullanılır (Shiyani ve ark. 2008).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

GEREÇ

Kullanılan Kimyasal Maddeler

Valetamat bromür (Chemos)
Carbopol® 971 PNF (Noveon Inc.)
Sodyum aljinat (Colorcon)
Ksantan zamkı (Colorcon)
Mikrokristalize Selüloz - Avicel® PH-101 (Selectchemie AG)
Magnesium Stearat (Prever)
Aerosil® 200 (Degussa).
HPMC - Methocel® E10M Premium CR (Colorcon)
Ac-Di-Sol® (Colorcon)

Kullanılan Aletler

Dissolüsyon Cihazı (Sotax AT-7)
İklim Kabini (Nüve)
Terazi (Denver Instruments TB Series)
Distile Su Cihazı (Elga Purelab Option)
UV-VIS Spektrofotometresi (Shimadzu UV-Visible Spectrophotometer UV-1601)
FT-IR Spektrofotometresi (Perkin Elmer 100 FTIR)
Erime Derecesi Tayin Cihazı (Buchi Melting Point B-540)
pH metre (InoLab pH 720)
Ultrasonik Banyo (Bersonic)
Tablet sertlik/çap/kalınlık tayin cihazı (Sotax HT1)
Tablet dağılma testi cihazı (Sotax DT2)
Friabilitör (Aymes)
Hidrolik Baskı Makinası (Yeniyurt)
Kübik Karıştırıcı (Aymes)
Su Banyosu (Polyscience)
Sıkıştırılmış Yoğunluk Testi Aleti (J. Engelsman A.G.)
Ultrasonik banyo (Bersonic) 1998
Yatay çalkalayıcı su banyosu (WiseBath, Daihan Scientific) 2009
Fotograf makinası (Lumix Panasonic DE-A60)

YÖNTEM

3.1. Valetamat Bromür Üzerinde Yapılan Çalışmalar

3.1.1. Teşhis

3.1.1.1. FT-IR Spektrumu

Bu çalışma için FT-IR Spektrofotometresi kullanıldı. Sistem transmisyon modunda çalıştırıldı. Toz halde valetamat bromür alete yerleştirildi ve 100 N kuvvet uygulanarak 4000-650 cm^{-1} dalga boyu aralığında, 4 cm^{-1} çözünürlükle spektrumu alındı.

3.1.1.2. UV Spektrumu

Valetamat bromür'ün UV spektrumu distile suda spektrofotometre kullanılarak tespit edildi. Bunun için, 40 mg valetamat bromür hassas olarak tartıldı. 25 ml distile su içinde ultrasonik banyoda tutularak çözündürüldü ve balon jojede 100 ml'ye tamamlandı. Bu çözeltiden 0.2 ml alınarak distile su ile balon jojede 10 ml'ye tamamlandı ve spektrofotometrede 200 - 350 nm dalga boyu aralığında UV spektrumu alınarak maksimum absorbands değeri saptandı.

3.1.1.3. Erime Derecesi Tayini

Valetamat bromürün erime derecesi, kuru halde kılcal bir tüp içine yerleştirilerek erime derecesi tayini yapan alet ile tespit edildi.

3.1.2. Miktar Tayini

Valetamat bromürün miktar tayini spektrofotometrik olarak yapıldı. Distile suda çözünürlüğünün tayininde ve çözünme hızı (dissolüsyon) testinde kullanılmak üzere en yüksek absorbands verdiği dalga boyu tespit edildi.

3.1.3. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

Bir analitik yöntemin validasyonu; belirli koşullar altında kesin ve doğru bir şekilde, sürekli olarak beklenenini gerçekleştirilmesinin ispatlanmasıdır. Valetamat bromür miktar tayininin validasyonu için doğrusalılık, kesinlik, doğruluk ve seçicilik çalışması yapıldı.

(ICH Harmonised 1995).

3.1.3.1. Doğrusallık

Valetamat bromür 40 mg/100 ml konsantrasyonda distile sudaki stok çözeltisinden 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 ve 0.6 ml alınarak, 10 ml'lik balon jodelerde distile su ile hacmine tamamlandı. Hazırlanan 4-24 mcg/ml konsantrasyon aralığındaki çözeltiler maddenin en yüksek absorpsiyon verdiği dalga boyunda (210 nm) spektrofotometrede suya karşı okundu. Her konsantrasyon için okunan absorpsiyon değerleri kullanılarak standart eğri çizildi. Doğrunun denklemi, korelasyon katsayısı, determinasyon katsayısı ve eğrinin ekseni kestiği nokta hesaplandı. Standart eğrinin çiziminde her konsantrasyon için 9'ar adet stok çözeltiden hareketle ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı.

Standart eğriler kullanılarak, tabletlerde etkin madde miktar tayini ve çözünme hızı tayinine ait bulgular değerlendirildi.

3.1.3.2. Kesinlik ve Doğruluk

Kesinlik, analitik yöntemin tekrar edilebilir ve tekrar elde edilebilir olduğunu gösterir. Elde edilen sonuçların gerçek değere yakın olduğunu tespit etmek amacıyla yapılmaktadır. Kesinlik, standart sapma (\pm SD) ve % 2'den küçük relatif standart sapma (% RSD) değeri ile ifade edilir. Doğruluk, ortalama relatif hata (% RME) üzerinden hesaplanır.

Gün içi kesinlik:

Aynı gün içinde 40 mg valetamat bromür tartıldı ve 100 ml balon jodada distile su ile çözüldürüp stok çözeltisi hazırlandı. Stok çözeltisinden 6, 12, 18 ve 24 μ g/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorpsiyonu 210 nm de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorpsiyonların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.1.3.1. de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Deney 6 kez tekrarlandı.

Günler arası kesinlik:

İki hafta içinde 3 farklı günde 40 mg/100 ml valetamat bromürün distile sudaki stok çözeltilerden 6, 12, 18 ve 24 μ g/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorpsiyonu 210 nm de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorpsiyonların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.1.3.1. de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Deney 6 kez tekrarlandı.

3.1.3.3. Geri Kazanma

1-3 mg/ml aralığında 5 farklı konsantrasyonda distile sudaki stok çözeltilerden 6, 12, 18 ve 24 µg/ml konsantrasyonda 4 adet örnek hazırlandı. Çözeltilerin absorbansı 210 nm’de UV spektrofotometrede ölçüldü. Bulunan absorbansların hangi konsantrasyonlara karşılık geldiği Yöntem 3.1.3.1.’de anlatıldığı şekilde çalışılarak hazırlanan eğri denklemi kullanılarak saptandı. Böylece teorik konsantrasyon ile tayin edilen değer dikkate alınarak yapılan hesaplamada % geri kazanım değerleri elde edildi. Deney 6 kez tekrarlandı.

3.1.3.4. Seçicilik

Tabletlerde yer alan yardımcı maddelerin etkin maddenin en yüksek absorbans gösterdiği dalga boyundaki pikine girişim yapıp yapmadığını tespit etmek için % 50 oranında polimer madde (Carbopol 971P NF, sodyum aljinat, ksantan zankı ve HPMC) ile hazırlanan etken madde içermeyen tabletler kullanıldı. Bu amaçla 5 adet tablet toplu halde havanda toz edildi. Bu tozdan 250 mg 100 ml’lik balonjojeye tartıldı. Üzerine 50 ml distile su ilave edildi ve 10 dakika ultrasonik banyoda tutulduktan sonra hacmine tamamlandı. Bu süspansiyon S&S⁵⁸⁹³ tipi mavi bantlı filtre kağıdından süzüldü. Süzüntüden 0.1, 0.3, 0.4 ve 0.6 ml alındı ve 10 ml’lik balonjojede distile su ile hacmine tamamlandı. Valetamat bromür miktarı en yüksek absorbans verdiği 210 nm’de suya karşı saptandı.

3.2. Valetamat Bromür İçeren İki Katlı Tabletlerin Hazırlanması İçin Ön Çalışmalar

Tabletler doğrudan basım yöntemi ile hidrolik baskı aleti kullanılarak basıldı. Farmakopelerde bildirilen fiziksel özelliklere sahip tabletleri hazırlayabilmek için, matriks yapıyı oluşturacak polimer ve katı lipit olarak Methocel[®] E10 M Premium CR (HPMC), Natrosol[®] 250HHR (HEC), ksantan zankı, sodyum aljinat, Carbopol[®] 971P NF ve Compritol[®] 888 ATO; dolgu maddesi olarak avicel ve dekstrin; kaydırıcı ve akış düzenleyici olarak magnezyum stearat ve aerosil değişik oranlarda kullanılarak denendi. Toz karışımları ve bu karışımlardan basılan tabletlerin fiziksel özellikleri kontroller yapılarak değerlendirildi (Mehrgan ve Mortazavi 2005). Tabletlerin basılmasında, 3000-1000 psi aralığında farklı basım kuvvetleri denendi. Hazırlanan tabletlerde yapılan sertlik, dağılma ve çözünme hızı testleri sonuçları değerlendirilerek en uygun ve en dayanıklı formülasyonlar seçildi (Standing ve ark. 2005). Bu formülasyonlar kullanılarak çalışmalara devam edildi (Tablo 3-1 ve Tablo 3-2).

3.3. Tabletlerin Hazırlanması

3.3.1. Etkin Madde İçermeyen Tabletlerin Hazırlanması

Tabletler doğrudan basım yöntemiyle hidrolik baskı aleti kullanılarak hazırlandı. Toz karışımları 10 dakika kübik karıştırıcıda karıştırıldı. Uzun etkiyi sağlayan tabakaya ait 150 mg toz kalıba yerleştirildikten sonra, üst zımba ile üzeri düzleştirildi. Bu tozun üzerine ilk dozu veren çabuk dağılan tabakaya ait 100 mg toz yerleştirildi. Çift katlı tabletler 1500 psi basınç altında basıldı. İlk katın hızla dağılması için süper dağıtıcı olarak Ac-Di-Sol® kullanıldı, ikinci katın uzun etkili salım yapması için polimerler (HPMC, Na-Aljinat, ksantan zamkı ve karbomer) değişik oranlarda kullanıldı. Dolgu maddesi olarak Avicel® PH-101 ve dekstrin, kaydırıcı madde olarak magnezyum stearat kullanıldı.

Tablo 3-1: Etkin madde içermeyen çift katlı tabletlerin ikinci katmanlarına ait (matriks) formülasyonları (mg)

Formülasyon kodu	Polimer				Mg-Stearat	Avicel® PH-101	Dekstrin
	HPMC	Na-Aljinat	Ksantan zamkı	Karbomer			
PHP1	45	-	-	-	1.5	15	88.5
PHP2	60	-	-	-	1.5	15	73.5
PHP3	75	-	-	-	1.5	15	58.5
PNA1	-	45	-	-	1.5	15	88.5
PNA2	-	60	-	-	1.5	15	73.5
PNA3	-	75	-	-	1.5	15	58.5
PXG1	-	-	45	-	1.5	15	88.5
PXG2	-	-	60	-	1.5	15	73.5
PXG3	-	-	75	-	1.5	15	58.5
PCA1	-	-	-	45	1.5	15	88.5
PCA2	-	-	-	60	1.5	15	73.5
PCA3	-	-	-	75	1.5	15	58.5

Tüm tabletlerin ilk katmanları %99 Ac-Di-Sol® ve %1 magnezyum stearat içermektedir.

3.3.2. Etkin Madde İçeren Tabletlerin Hazırlanması

Doğrudan basım yöntemiyle her tablette ilk katmanında 10mg ve ikinci katmanında 30mg, toplam 40 mg etkin madde (valetamat bromür) olacak şekilde metot 3.3.1.'de anlatıldığı şekilde, 250 mg'lık tabletler hidrolik baskı aleti ile basıldı.

Tablo 3-2: Etkin madde içeren çift katlı tabletlerin ikinci katmanlarına ait (matriks) formülasyonları (mg)

Formülasyon kodu	Valetamat Bromür	Polimer				Mg-Stearat	Avicel® PH-101	Dekstrin
		HPMC	Na-Aljinat	Ksantan Zamkı	Karbomer			
VHP3	30	75	-	-	-	1.5	15	28.5
VNA3	30	-	75	-	-	1.5	15	28.5
VXG3	30	-	-	75	-	1.5	15	28.5
VCA1	30	-	-	-	45	1.5	15	58.5
VCA2	30	-	-	-	60	1.5	15	43.5
VCA3	30	-	-	-	75	1.5	15	28.5

Tüm tabletlerin ilk katmanları %10 valetamat bromür, %89 Ac-Di-Sol® ve %1 magnezyum stearat içermektedir.

3.4. Etkin madde İçermeyen ve İçeren Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Toz Karışımlarda Yapılan Tayinler

Tablo 3-1 ve 3-2'de verilen formülasyonlara göre hazırlanan ilk ve ikinci katmanlara ait toz karışımlarında aşağıdaki tayinler yapıldı.

3.4.1. Ağırlık Sapması Tayini

15 ml'lik bir mezüre 15 ml toz karışımı konuldu ve tartıldı. Bu çalışma her formülasyon için 10'ar defa yapıldı. Ortalama ağırlık, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı.

3.4.2. Yığın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk ve % Sıkışabilme Değeri (Carr İndeksi) Tayini

15 ml'lik mezüre 15 ml toz doldurularak kapladığı hacim tespit edildi ve her bir formülasyon için 10 ayrı deneme yapıldı. Formül 1'e göre ortalama yığın yoğunluk değerleri hesaplandı (Ellison ve ark. 2008).

$$\text{Tozun yığın yoğunluğu} = \frac{\text{Toz ağırlığı (g)}}{\text{Toz hacmi (ml)}}$$

Formül 1

Sıkıştırılmış yoğunluk aleti ile 1250 vuruş yaptırdıktan sonra tozun yeni hacmi tespit edildi. Formül 2'ye göre sıkıştırılmış yoğunluk değerleri hesaplandı.

$$\text{Sıkıştırılmış yığın yoğunluğu} = \frac{\text{Toz ağırlığı (g)}}{\text{Tozun sıkıştırılmış hacmi (ml)}}$$

Formül 2

Tozların % sıkışabilme değerinin tayininde sıkıştırılmış yoğunluk ve yığın yoğunluk değerleri Formül 3'e göre uygulandı.

$$\% \text{ Sıkışabilme} = \frac{\text{Sıkıştırılmış toz yoğunluğu} - \text{Tozun yığın yoğunluğu}}{\text{Sıkıştırılmış toz yoğunluğu}} \times 100$$

Formül 3

3.5. Valetamat Bromür İçermeyen ve İçeren Tabletlerde Yapılan Tayinler

Tablo 3-1 ve 3-2'de verilen formülasyonlara göre hazırlanan tabletlerde aşağıdaki tayinler yapıldı.

3.5.1. Yardımcı Maddelerin Valetamat Bromür İle Geçimliliğinin Araştırılması

% 50 oranında polimer ve etkin madde içeren tabletler agat havanda toz edildi ve yardımcı maddelerin valetamat bromür ile geçimliliği FT-IR yöntemi kullanılarak araştırıldı.

Toz numune alete yerleştirildi ve 100 N kuvvet uygulanarak 4000-650 cm⁻¹ dalga boyu aralığında, 4 cm⁻¹ çözünürlükle spektrumu alındı. Sistem transmisyon modunda çalıştırıldı.

3.5.2. Ağırlık Sapması Tayini

Herbir formülasyona ait 10 adet tablet tek tek hassas terazi ile tartıldı ve ortalama ağırlık, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı.

3.5.3. Çap- Kalınlık Tayini

Herbir formülasyona ait 10'ar adet tabletin çap ve kalınlıkları (Sotax HT1) aleti yardımıyla ölçüldü. Ortalama çap ve tablet yüksekliği ile bu değerlere ait standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı (Ford ve ark. 1987).

3.5.4. % Ufalanabilirlik Tayini

Herbir formülasyona ait 20'şer adet tablet tartıldı ve friabilitöre (Aymes) yerleştirdikten sonra alete 100 devir yaptırıldı. Tabletler tekrar tartıldı ve ağırlık farkından % ağırlık kayıpları hesaplandı.

3.5.5. Kırılma Kuvveti Tayini

Herbir formülasyona ait 10 adet tablet tek tek sertlik aletine yerleştirilerek kırıldı ve kırılma kuvveti Newton (N) olarak okundu. Buna göre ortalama kırılma kuvveti, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı (USP 32, Ellison ve ark. 2008)

3.5.6. Dağılma Testi

Herbir formülasyona ait 6'şer tablet dağılma testi aletine yerleştirildi. Tabletlerin 900 ml distile suda 37 ± 0.5°C'de ortalama dağılma süresi, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı (USP 32).

3.5.7. Şişme İndeksi ve Matriks Erozyon Tayini

Etkin madde içeren her bir formülasyona ait 3 adet tablet hassas olarak tartıldı ve metal kafeslere yerleştirildi, sonra metal kafesle beraber tartılarak (W_D) 37 ± 0.5 °C su banyosunda 80 ml içeren 100 ml'lik beherlere yerleştirildi. 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7., 8., ve 24. saatlerde tabletler metal kafeslerle birlikte kuru kağıt havluya alınarak suyundan kurtarıldı. Sırayla hassa olarak tartıldı (W_S). 24. saatin sonunda tüm tabletler (Nüve) iklim kabininde 60°C 'de 1 gece bırakıldı sonra desikatörde 24 saat bekletildikten sonra tekrar hassas olarak tartıldı (W_E). Alınan değerlere göre şişme indeksi (SI) ve % matriks erozyon (ME) formül 4 ve 5'e göre hesaplandı (Gürpınar 2009)

$$SI = (W_S - W_D) / W_D$$

Formül 4

$$ME (\%) = [(W_D - W_E) / W_D] \times 100$$

Formül 5

Yapılan şişme indeksi ve matriks erozyon tayini süresinde distile suya konulmadan önce ve konulduktan sonra, 30. dakika, 3., 8. ve 24. saatta tabletlerin resimleri (Lumix Panasonic DE-A60) fotoğraf makinası ile aynı yükseklikten alındı.

3.5.8. Tabletlerde Valetamat Bromür Miktar Tayini

Bu çalışma valetamat bromür içeren tabletlerde yapıldı. 10 tablet tek tek tartıldı ve toplu halde havanda toz edildi. Bu tozdan 40 mg valetamat bromür içerecek miktarda toz 100 ml'lik balon jöjeye aktarıldı. Üzerine 50 ml distile su ilave edildi ve 5 dakika ultrasonik banyoda tutulduktan sonra hacmine tamamlandı. Süspansiyon mavi bantlı filtre kağıdından süzüldü. Süzüntüden 0.1 ml alındı ve 10 ml'ye distile su ile tamamlandı. Bu çözeltinin absorbansı 210 nm'de suya karşı okundu. Suda çizilen standart eğri denklemi kullanılarak tek bir tabletteki valetamat bromür miktarı hesaplandı. Her seri için deney 5 defa tekrar edildi. Aritmetik ortalama, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri hesaplandı.

3.5.9. Çözünme Hızı (Dissolüsyon) Testi

Metot bölümü 3.3.2’de anlatıldığı şekilde hazırlanan etkin madde içeren tabletler 6’şar adet kullanılarak USP 32’de Metot II’ye göre çözünme hızı testi yapıldı. Çözünme ortamı olarak distile su kullanıldı. Dissolüsyon aletinin tankına 900 ml distile su konularak, sıcaklık $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ ’ye getirildi. Ağırlığı belli tabletler tankların içine bırakıldı ve palet hızı 50 devir/dakika olacak şekilde ayarlandı. 0.25., 0.50., 0.75., 1., 2., 3., 4., 5., 6., 7. ve 8. saatlerde paletin üst kenarının 1 cm yukarısından ve tank duvarının 1 cm uzağından olmak üzere hep aynı noktadan 1 ml örnek alındı. 10 ml’lik balon jodede çözünme ortamı ile hacmine tamamlandı. Çözelti S&S⁵⁸⁹³ tip mavi bantlı filtre kağıdından süzüldü. Çözeltinin spektrofotometrede 210 nm’de verdiği absorbans okundu. Yöntem 3.1.3.1’de anlatıldığı şekilde çizilen standart eğriler kullanılarak % çözünen etkin madde miktarının zamana karşı grafiği çizildi. Toplanan veriler kullanılarak ilacın distile sudaki salım kinetikleri (sıfırıncı derece, birinci derece ve Higuchi) tespit edildi (Levy ve Gumtow 1963).

3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmalarda elde edilen tüm bulgular, tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve çoklu karşılaştırma testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

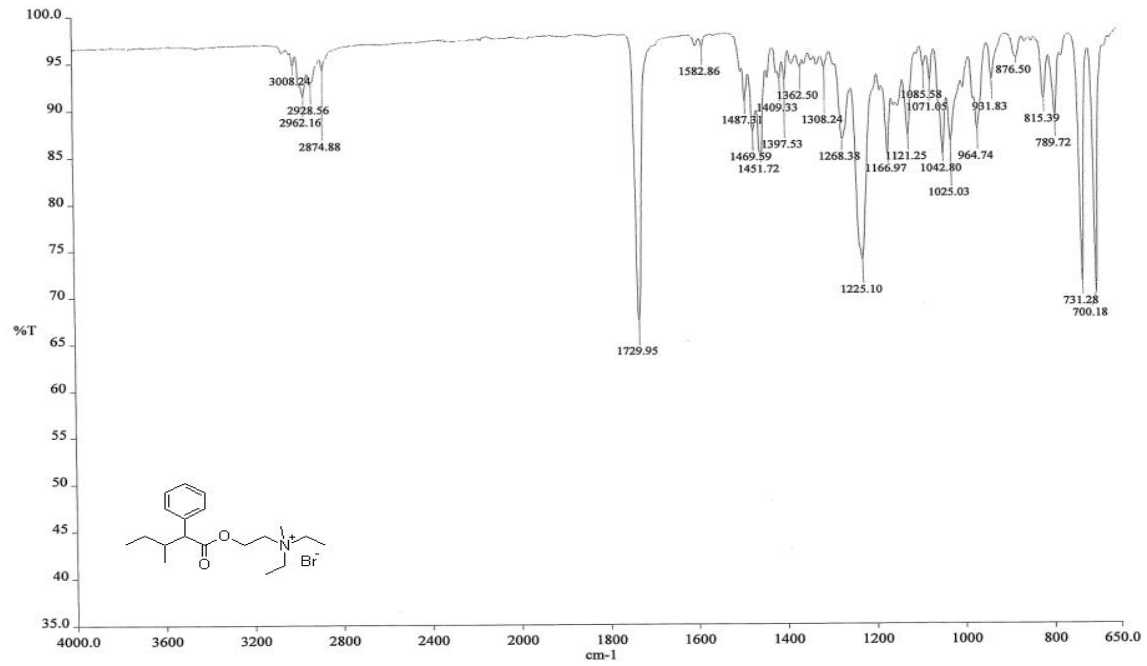
4. BULGULAR

4.1. Valetamat Bromür Üzerinde Yapılan Çalışmalara Ait Bulgular

4.1.1. Teşhis

4.1.1.1. FT-IR Spektrumu

Yöntem 3.1.1.1.'de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmada elde edilen valetamat bromüre ait FT-IR spektrumu Şekil 4-1'de görülmektedir.



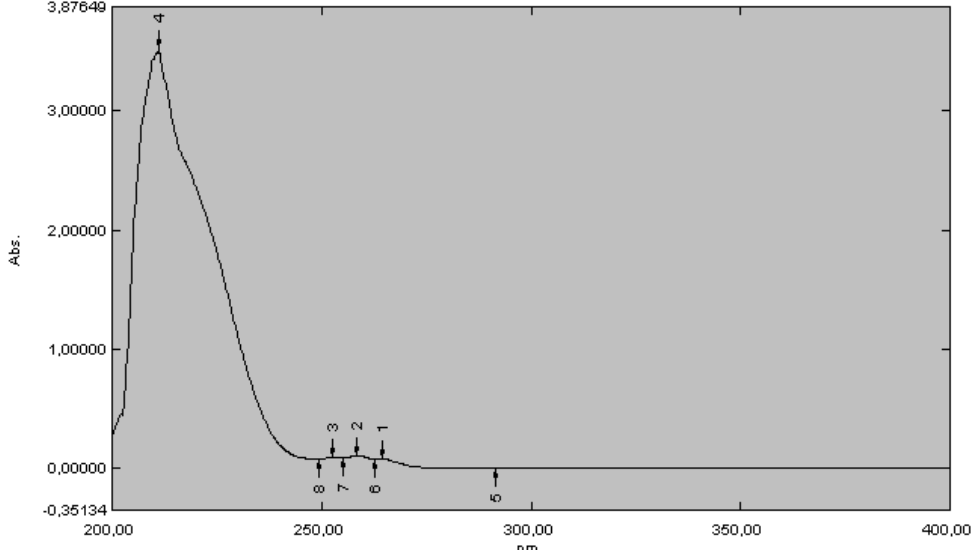
Şekil 4-1: Valetamat bromürün FT-IR spektrumu

Valetamat bromürün FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

3008.24 cm ⁻¹	:Aromatik C-H'lara ait gerilme bantları
2874.88 cm ⁻¹	:Alifatik C-H'lara ait gerilme bantları
1729.95 cm ⁻¹	:C=O Karbonile ait gerilme bandı
1582.86 cm ⁻¹	:C=C Benzene ait gerilme bantları
1487.31-1409.33 cm ⁻¹	:C-N gerilme bantları
1308.24 cm ⁻¹	:C-O-C bağına ait eğilme bandı
1225.10 ve 964 cm ⁻¹	:Benzene ait C-H düzlem içi eğilme bantları
1166.97 cm ⁻¹	:C-N eğilme bantları
1042.8 ve 731.28 cm ⁻¹	:Benzene ait monosübstitusyon olduğunu gösteren eğilme bantları

4.1.1.2. UV Spektrumu

Yöntem 3.1.1.2’de anlatıldığı gibi çalışılarak valetamat bromürün distile su içindeki çözeltisinin spektrumu alındı. Distile suda 210 nm’de en yüksek absorbansı gösterdiği tespit edildi (Şekil 4-2)



Şekil 4-2: Valetamat bromür distile sudaki UV spektrumu

4.1.1.3. Erime Derecesi Tayini

Yöntem 3.1.1.3.’te anlatıldığı şekilde çalışılarak valetamat bromürün erime derecesi 100-101°C olarak bulundu.

4.1.2. Miktar Tayini Yönteminin Validasyonu

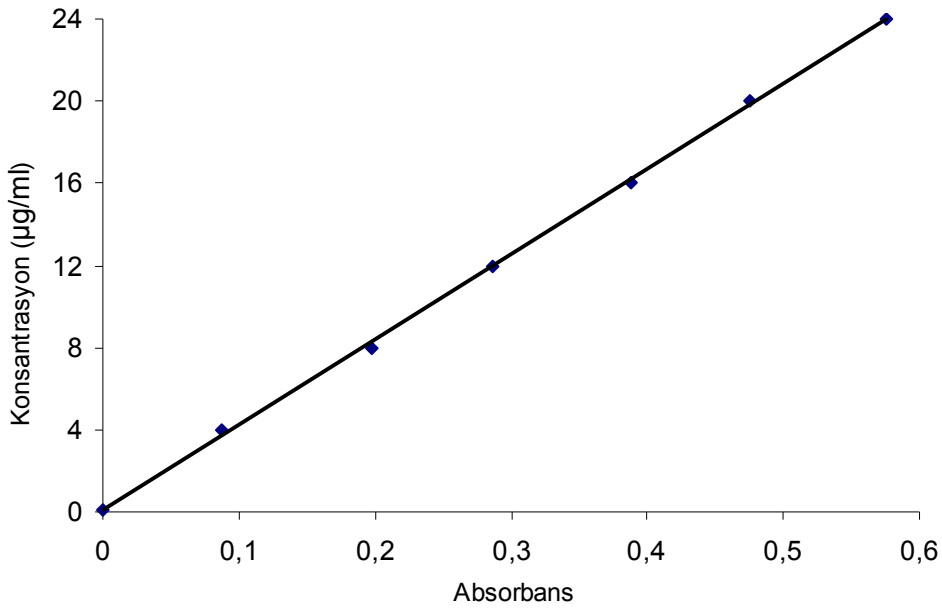
4.1.2.1. Doğrusallık

Valetamat Bromürün Distile Suda Çizilen Standart Eğrisine Ait Sonuçlar

Metot bölümü 3.1.3.1’de anlatıldığı şekilde distile su çözeltisinde yapılan çalışma sonucunda en yüksek absorbansı 210 nm’de verdiği tespit edilmiştir. Elde edilen ortalama absorbans, standart sapma ve relatif standart sapma değerleri Tablo 4-1’de, bu değerlerden hareketle çizilen standart eğri Şekil 4-3’te verilmiştir.

Tablo 4-1: Valetamt bromür distile sudaki çözeltilerinden hareketle çizilen standart eğriye ait bulgular (n=9)

Konsantrasyon (mcg/ml)	Absorbans (Ortalama)	SD (±)	% RSD
4	0.088	0.004	5.621
8	0.197	0.013	6.455
12	0.287	0.005	1.784
16	0.388	0.013	3.270
20	0.476	0.010	2.003
24	0.576	0.009	1.481



Şekil 4-3: Valetamt bromür distile suda çizilen standart eğri grafiği

$$y = 41.41549954 x + 0.112002486$$

$$r = 0.9996$$

$$r^2 = 0.9992$$

$$y = \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/ml})$$

$$x = \text{Absorbans}$$

$$r = \text{Korelasyon katsayısı}$$

$$r^2 = \text{Determinasyon katsayısı}$$

4.1.2.2. Kesinlik ve Doğruluk

Yöntem 3.1.3.2.'de belirtildiği şekilde distile suda çalışılarak elde edilen valetamat bromür miktar tayini yönteminin gün içi ve günler arası kesinliği ve doğruluğuna ait bulgular Tablo 4-2'da gösterilmiştir.

Tablo 4-2: Valetamat bromürün distile sudaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin gün içi ve günler arası kesinlik ve doğruluk bulguları (n=6)

Metot	Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% RSD	% RME
Gün içi	6.0	5.95	0.02	0.83
	12.0	12.11	0.02	0.08
	18.0	18.48	0.97	2.67
	24.0	23.81	0.68	0.79
Günler arası	6.0	6.14	0.95	2.33
	12.0	12.08	0.59	0.67
	18.0	18.16	0.73	0.89
	24.0	23.93	0.88	0.29

4.1.2.3. Geri kazanma

Yöntem 3.1.3.3.'de belirtildiği şekilde distile suda çalışılarak elde edilen valetamat bromür miktar tayini yönteminin geri kazanılabilirliğine ait bulgular Tablo 4-3'te gösterilmiştir.

Tablo 4-3: Valetamat bromürün distile sudaki miktar tayininde kullanılan UV spektrofotometrik yöntemin geri kazanma çalışmasına ait bulgular (n=6)

Teorik konsantrasyon (mcg/ml)	Tayin edilen konsantrasyon (mcg/ml)	% Geri kazanma \pm SD
6.0	6.20	103.33 \pm 3.33
12.0	12.33	102.75 \pm 3.00
18.0	18.68	103.77 \pm 1.05
24.0	24.07	100.29 \pm 1.71

4.1.2.4. Seçicilik

Yöntem 3.1.3.4'te belirtildiği gibi yapılan çalışmalar sonucunda formülasyonlarda kullanılan polimerler ve yardımcı maddelerin valetamat bromürün en yüksek absorbanı verdiği dalga boyu nanometre değerlerinde absorbanı vermediği saptandı.

4.2. Valetamat Bromür İçermeyen ve İçeren Tabletlerin Hazırlanmasında Kullanılan Toz Karışımlarında Yapılan Tayinlere Ait Bulgular

4.2.1. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.4.1.'de belirtildiği şekilde toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait bulgular Tablo 4-4 ve 4-5'te verilmiştir.

Tablo 4-4: Valetamat bromür içermeyen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Ortalama ağırlık (g)	SD (\pm)	% RSD
İlk katman	8.071	0.278	3.44
PHP1	9.678	0.362	3.74
PHP2	9.719	0.267	2.75
PHP3	8.806	0.292	3.32
PNA1	9.137	0.193	2.11
PNA2	8.864	0.307	3.46
PNA3	8.215	0.192	2.34
PXG1	11.189	0.188	1.68
PXG2	10.618	0.349	3.29
PXG3	10.432	0.165	1.58
PCA1	9.872	0.122	1.24
PCA2	9.584	0.204	2.13
PCA3	9.269	0.126	1.36

Tablo 4-5: Valetamat bromür içeren tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarda yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık, standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Ortalama ağırlık (g)	SD (\pm)	% RSD
İlk katman	7.503	0.098	1.31
VHP3	6.196	0.114	2.12
VNA3	6.822	0.129	1.89
VXG3	6.550	0.280	4.27
VCA1	6.429	0.125	1.94
VCA2	6.280	0.088	1.40
VCA3	6.726	0.175	2.60

4.2.2. Yiğın Yoğunluk, Sıkıştırılmış Yoğunluk ve % Sıkışabilme Değeri (Carr İndeksi) Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.4.2.'de belirtildiği şekilde toz karışımlarında yapılan yiğın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değeri (Carr indeksi) tayinine ait bulgular Tablo 4-6 ve 4-7'de verilmiştir.

Tablo 4-6: Valetamat bromür içermeyen tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarında yapılan yiğın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değerinin tayinine ait bulgular (n=10)

Formülasyon Kodu	Yiğın yoğunluk (g/ml)	Sıkıştırılmış yoğunluk (g/ml)	% Sıkışabilme
İlk katman	0.54	0.70	22.86
PHP1	0.65	0.76	14.47
PHP2	0.65	0.77	15.58
PHP3	0.59	0.69	14.49
PNA1	0.61	0.79	22.78
PNA2	0.59	0.77	23.38
PNA3	0.55	0.74	25.68
PXG1	0.75	0.87	13.79
PXG2	0.71	0.86	17.44
PXG3	0.70	0.82	14.63
PCA1	0.39	0.57	31.58
PCA2	0.31	0.46	32.61
PCA3	0.28	0.43	34.88

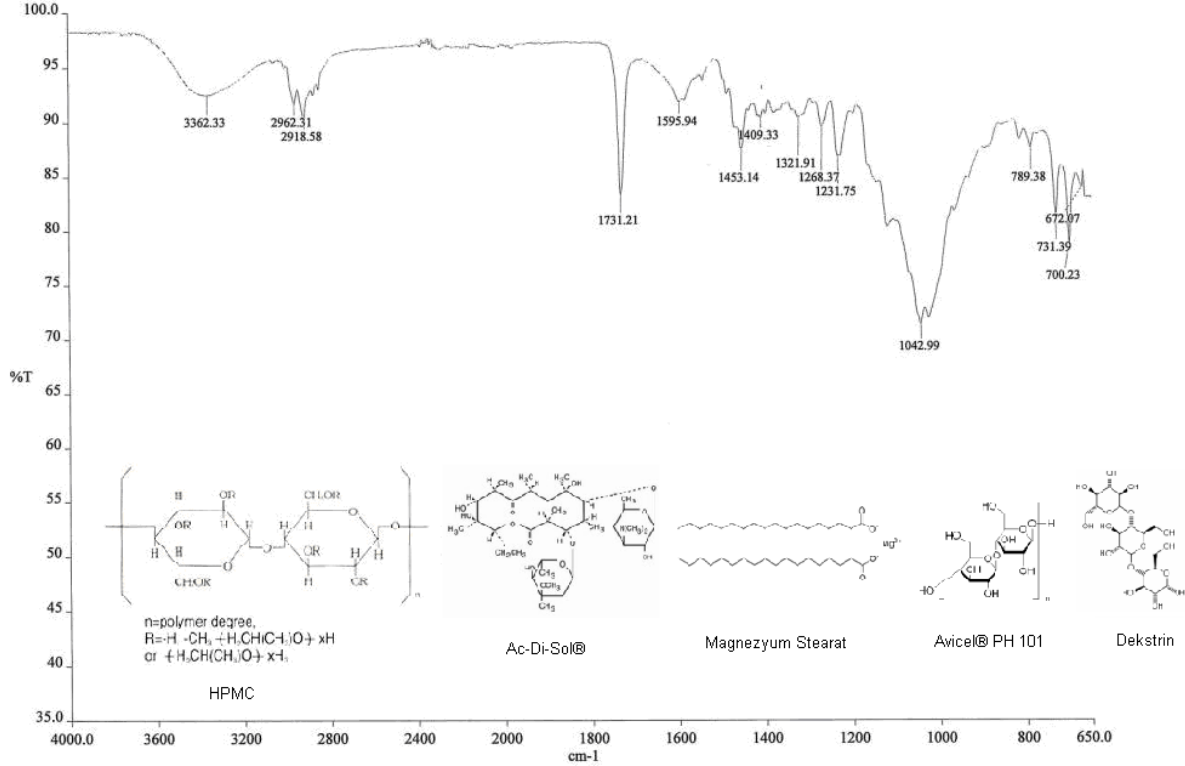
Tablo 4-7: Valetamat bromür içeren tabletlerin hazırlanmasında kullanılan toz karışımlarında yapılan yiğın yoğunluk, sıkıştırılmış yoğunluk ve % sıkışabilme değerinin tayinine ait bulgular (n=10)

Formülasyon Kodu	Yiğın yoğunluk (g/ml)	Sıkıştırılmış yoğunluk (g/ml)	% Sıkışabilme
İlk katman	0.50	0.68	25.47
VHP3	0.41	0.52	21.15
VNA3	0.45	0.61	26.23
VXG3	0.44	0.54	18.52
VCA1	0.36	0.49	26.53
VCA2	0.29	0.43	32.56
VCA3	0.32	0.46	30.43

4.3. Valetamat Bromür İçermeyen ve İçeren Tabletlerde Yapılan Tayinlere Ait Bulgular

4.3.1. Yardımcı Maddelerin Valetamat Bromür İle Geçimliliğinin Araştırılmasına Ait Bulgular

Yöntem 3.5.1’de anlatıldığı şekilde yapılan çalışmada elde edilen valetamat bromür içeren tabletlere ait FT-IR spektrumu Şekil 4-4 – 4-7’de görülmektedir.



Şekil 4-4 %50 oranında HPMC içeren valetamat bromür tabletin FT-IR spektrumu

Valetamat bromür ve %50 oranında HPMC içeren tabletlerin FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

3362.33 cm^{-1} : O-H’ a ait gerilme bantları

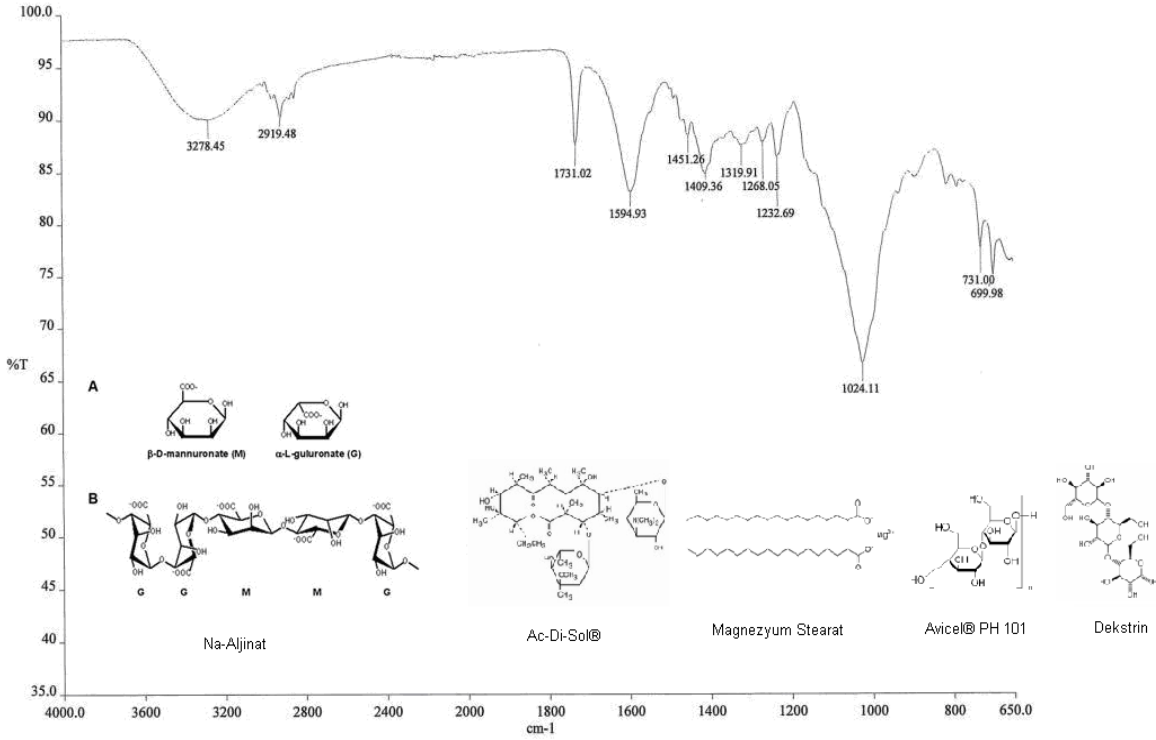
2962.31-2918.58 cm^{-1} : Alifatik C-H’lara ait gerilme bantları

1731.21 cm^{-1} : C=O Karbonile ait gerilme bandı (valetamat bromür)

1595.94 cm^{-1} : C=C Benzene ait gerilme bantları(valetamat bromür)

1453.14-1409.3 cm^{-1} : C-N gerilme bantları (valetamat bromür)

1500-600 cm^{-1} de HPMC’nin iskelet yapısına ait bantlar bulunmaktadır. Ancak bağlanmanın fiziksel olduğu gözlenmektedir. Valetamat bromüre ait tüm belirgin pikler HPMC tablette de izlenmektedir.

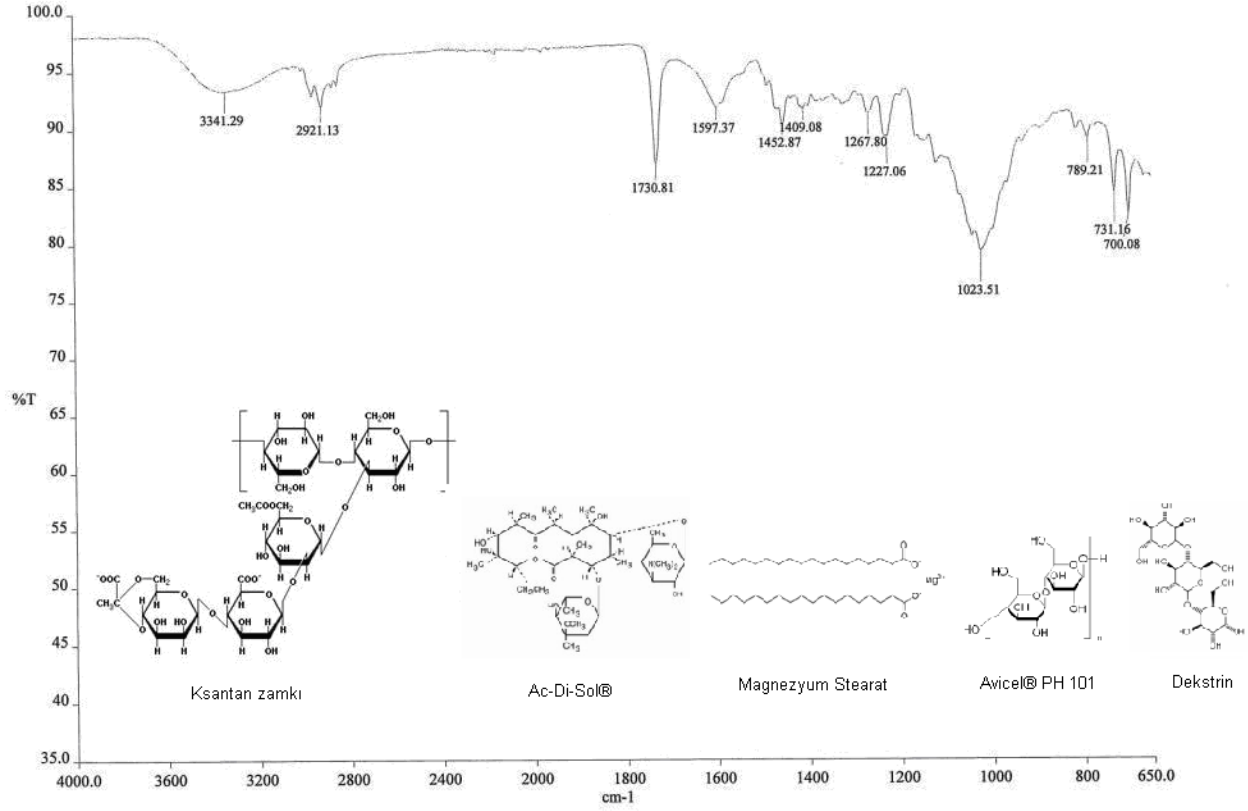


Şekil 4-5: %50 oranında Na-Aljinat içeren valetamat bromür tabletin FT-IR spektrumu

Valetamat bromür ve %50 oranında Na-Aljinat içeren tabletlerin FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

3278.45 cm^{-1}	O-H 'a ait gerilme bantları
2919.48 cm^{-1}	Alifatik C-H'lara ait gerilme bantları
1731.02 cm^{-1}	C=O Karbonile ait gerilme bandı (valetamat bromür)
1232.69 cm^{-1}	Estere ait bant C-O (Na-aljinat)
1594.93 cm^{-1}	C=C Benzene ait gerilme bantları(valetamat bromür)
1451.29-1409.36 cm^{-1}	C-N gerilme bantları (valetamat bromür)

1500-600 cm^{-1} de Na-aljinat'ın iskelet yapısına ait bantlar bulunmaktadır. Ancak bağlanmanın fiziksel olduğu gözlenmektedir. Valetamat bromüre ait tüm belirgin pikler Na-aljinat tablette de izlenmektedir

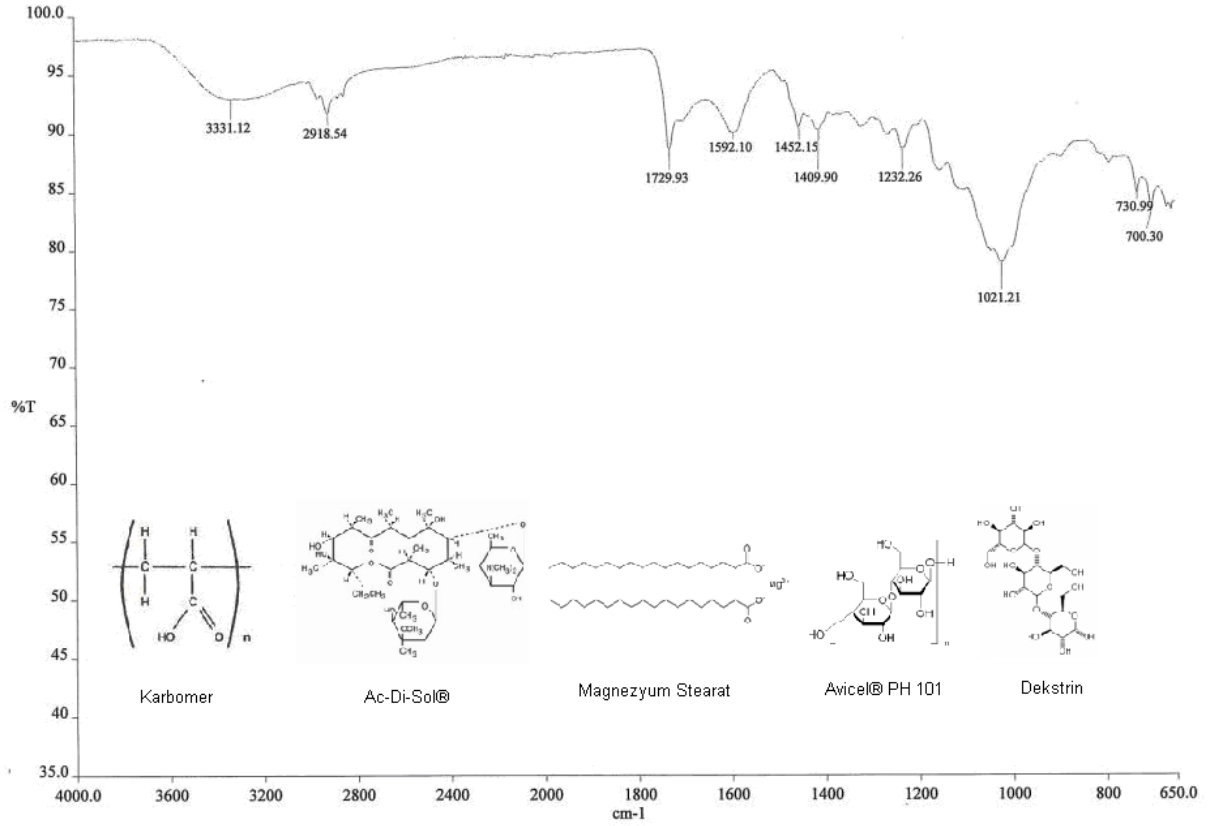


Şekil 4-6: %50 oranında ksantan zamkı içeren valetamat bromür tabletin FT-IR spektrumu

Valetamat bromür ve %50 oranında ksantan zamkı içeren tabletlerin FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

3341.29 cm ⁻¹	O-H'a ait gerilme bantları
2921.13 cm ⁻¹	Alifatik C-H'lara ait gerilme bantları
1730.81 cm ⁻¹	C=O Karbonile ait gerilme bandı (valetamat bromür)
1267.80 cm ⁻¹	Estere ait bant C-O (ksantan zamkı)
1597.37 cm ⁻¹	C=C Benzene ait gerilme bantları(valetamat bromür)
1452.87-1409.08 cm ⁻¹	C-N gerilme bantları (valetamat bromür)

1500-600 cm⁻¹ de ksantan zamkının iskelet yapısına ait bantlar bulunmaktadır. Ancak, bağlanmanın fiziksel olduğu gözlenmektedir. Valetamat bromüre ait tüm belirgin pikler Ksantan Zamkı tablette de izlenmektedir.



Şekil 4-7: %50 oranında karbomer içeren valetamat bromür tabletin FT-IR spektrumu

Valetamat bromür ve %50 oranında karbomer içeren tabletlerin FT-IR spektrumunda tespit edilen absorpsiyon bantlarının yerleri:

- | | |
|---------------------------------|---|
| 3331.12 cm ⁻¹ | ˙O-H'a ait gerilme bantları |
| 2918.54 cm ⁻¹ | ˙Alifatik C-H'lara ait gerilme bantları |
| 1729.93 cm ⁻¹ | ˙C=O Karbonile ait gerilme bandı (valetamat bromür) |
| 1232.26 cm ⁻¹ | ˙Estere ait bant C-O (karbomer) |
| 1592.10 cm ⁻¹ | ˙C=C Benzene ait gerilme bantları(valetamat bromür) |
| 1452.15-1404.9 cm ⁻¹ | ˙C-N gerilme bantları (valetamat bromür) |

1500-600 cm⁻¹'de karbomer'in iskelet yapısına ait bantlar bulunmaktadır. Ancak bağlanmanın fiziksel olduğu gözlenmektedir. Valetamat bromüre ait tüm belirgin pikler Karbomer tablette de izlenmektedir.

4.3.2. Ağırlık Sapması Tayinine Ait Bulgular

Hazırlanan tabletlerde Yöntem 3.5.2.'de belirtildiği şekilde yapılan ağırlık sapması tayinine ait sonuçlar Tablo 4-8 ve 4-9'da verilmiştir.

Tablo 4-8: Valetamat bromür içermeyen tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Ortalama ağırlık (mg)	SD (\pm)	% RSD
PHP1	250.5	2.24	0.89
PHP2	250.1	2.23	0.89
PHP3	251.8	1.79	0.71
PNA1	247.7	1.15	0.46
PNA2	251.3	0.96	0.38
PNA3	249.0	0.67	0.27
PXG1	246.8	1.58	0.64
PXG2	247.8	1.28	0.52
PXG3	249.9	1.39	0.56
PCA1	247.8	0.98	0.40
PCA2	248.7	1.21	0.49
PCA3	248.5	1.28	0.52

Tablo 4-9: Valetamat bromür içeren tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine ait ortalama ağırlık (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Ortalama ağırlık (mg)	SD (\pm)	% RSD
VHP3	246.8	1.12	0.45
VNA3	244.4	0.83	0.34
VXG3	243.9	3.17	1.30
VCA1	250.7	1.10	0.44
VCA2	235.8	4.01	1.70
VCA3	249.7	1.28	0.51

4.3.3. Çap -Kalınlık Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.3.' de belirtildiği şekilde yapılan çap-kalınlık tayinine ait bulgular Tablo 4-10 ve 4-11'de verilmiştir.

Tablo 4-10: Valetamat bromür içermeyen tabletlerde çap-kalınlık tayinine ait ortalama kalınlık (mm) ve çap (mm), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Kalınlık (mm)	SD (±)	%RSD	Çap (mm)	SD (±)	% RSD
PHP1	3.89	0.04	1.03	8.05	0.03	0.37
PHP2	3.90	0.05	1.28	8.02	0.02	0.25
PHP3	3.97	0.03	0.80	8.00	0.02	0.25
PNA1	3.66	0.02	0.55	8.01	0.01	0.12
PNA2	3.68	0.03	0.82	8.01	0.02	0.25
PNA3	3.64	0.02	0.55	8.01	0.01	0.12
PXG1	3.63	0.03	0.83	8.00	0.00	0.00
PXG2	3.63	0.03	0.83	8.00	0.01	0.13
PXG3	3.77	0.04	1.06	8.01	0.02	0.25
PCA1	3.69	0.01	0.27	7.97	0.00	0.00
PCA2	3.74	0.03	0.80	8.04	0.02	0.25
PCA3	3.74	0.03	0.80	8.00	0.02	0.25

Tablo 4-11: Valetamat bromür içeren tabletlerde çap-kalınlık tayinine ait ortalama kalınlık (mm) ve çap (mm), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Kalınlık (mm)	SD (±)	% RSD	Çap (mm)	SD (±)	% RSD
VHP3	4.04	0.06	1.49	8.03	0.01	0.12
VNA3	3.69	0.02	0.54	8.03	0.01	0.12
VXG3	3.78	0.13	3.44	8.07	0.05	0.62
VCA1	3.89	0.03	0.77	8.02	0.01	0.12
VCA2	3.67	0.03	0.82	7.95	0.03	0.38
VCA3	3.90	0.02	0.51	8.03	0.01	0.12

4.3.4. % Ufalanabilirlik Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.4.'de belirtildiği şekilde yapılan ufalanabilirlik tayinine ait bulgular Tablo 4-12 ve 4-13'te verilmiştir.

Tablo 4-12: Valetamat bromür içermeyen tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)

Formülasyon Kodu	% Ufalanabilirlik
PHP1	0.20
PHP2	1.81
PHP3	1.37
PNA1	0.75
PNA2	0.45
PNA3	0.43
PXG1	4.12
PXG2	4.74
PXG3	1.17
PCA1	0.35
PCA2	0.35
PCA3	0.28

Tablo 4-13: Valetamat bromür içeren tabletlerde % ufalanabilirlik tayinine ait bulgular (n=20)

Formülasyon Kodu	% Ufalanabilirlik
VHP3	0.90
VNA3	0.80
VXG3	0.50
VCA1	0.30
VCA2	0.09
VCA3	0.18

4.3.5. Kırılma Kuvveti Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.5.'te anlatıldığı şekilde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait sonuçlar Tablo 4-14 ve 4-15'te verilmiştir.

Tablo 4-14: Valetamat bromür içermeyen tabletlerde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait ortalama kırılma kuvveti (N), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Kırılma kuvveti (N)	SD (\pm)	% RSD
PHP1	96.2	16.59	17.25
PHP2	121.3	12.72	10.49
PHP3	144.5	20.05	13.88
PNA1	147.5	8.18	5.55
PNA2	198.0	16.65	8.41
PNA3	220.7	14.54	6.59
PXG1	129.7	4.74	3.65
PXG2	135.0	8.52	6.31
PXG3	142.3	10.97	7.71
PCA1	384.5	17.59	5.57
PCA2	392.2	21.07	5.37
PCA3	452.2	23.96	5.30

Tablo 4-15: Valetamat bromür içeren tabletlerde yapılan kırılma kuvveti tayinine ait ortalama kırılma kuvveti (N), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=10)

Formülasyon Kodu	Kırılma kuvveti (N)	SD (\pm)	% RSD
VHP3	96.4	6.13	6.36
VNA3	69.4	3.69	5.32
VXG3	64.2	1.75	2.73
VCA1	136.6	17.94	13.13
VCA2	260.4	8.44	3.24
VCA3	157.6	11.43	7.25

4.3.6. Dağılma Testine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.6.'da belirtildiği şekilde yapılan dağılma tayinine ait bulgular Tablo 4-16 ve 4-17'de verilmiştir.

Tablo 4-16: Valetamat bromür içermeyen tabletlerin distile suda dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (dakika), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n=6)

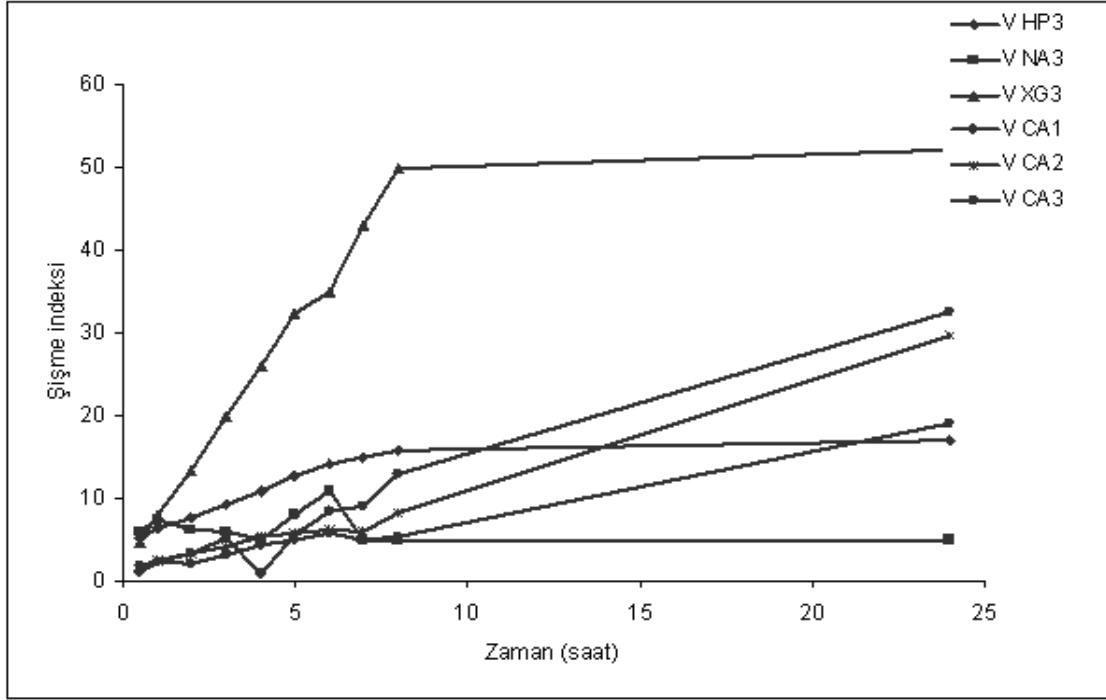
Formülasyon Kodu	Dağılma süresi (dakika)	SD (\pm)	% RSD
PHP1	25	0	0
PHP2	113	0	0
PHP3	198	10.21	5.16
PNA1	41	11.88	28.97
PNA2	55	0	0
PNA3	73	18.67	25.58
PXG1	58	0	0
PXG2	76	19.33	25.43
PXG3	102	20.27	19.87
PCA1	142	13.94	9.82
PCA2	155	7.75	5.00
PCA3	180	0	0

Tablo 4-17: Valetamat bromür içeren tabletlerin distile suda dağılma testine ait ortalama dağılma süresi (saat), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=6)

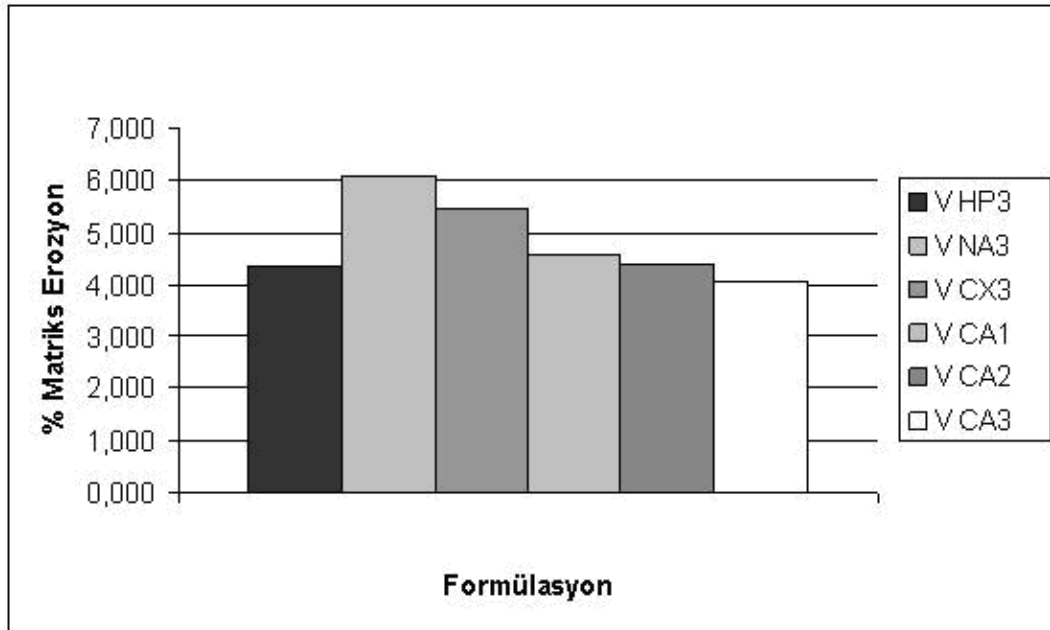
Formülasyon Kodu	Dağılma süresi (dakika)	SD (\pm)	% RSD
VHP3	420	0	0
VNA3	57	4.90	8.60
VXG3	141	27.93	19.81
VCA1	291	92.69	31.85
VCA2	319	45.72	14.33
VCA3	360	58.76	16.32

4.3.7. Şişme İndeksi ve Matriks Erozyon Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.7’de anlatıldığı gibi yapılan şişme indeksi tayini ve matriks erozyona ait sonuçlar Şekil 4-8 ve Şekil 4-9’da verilmiştir.

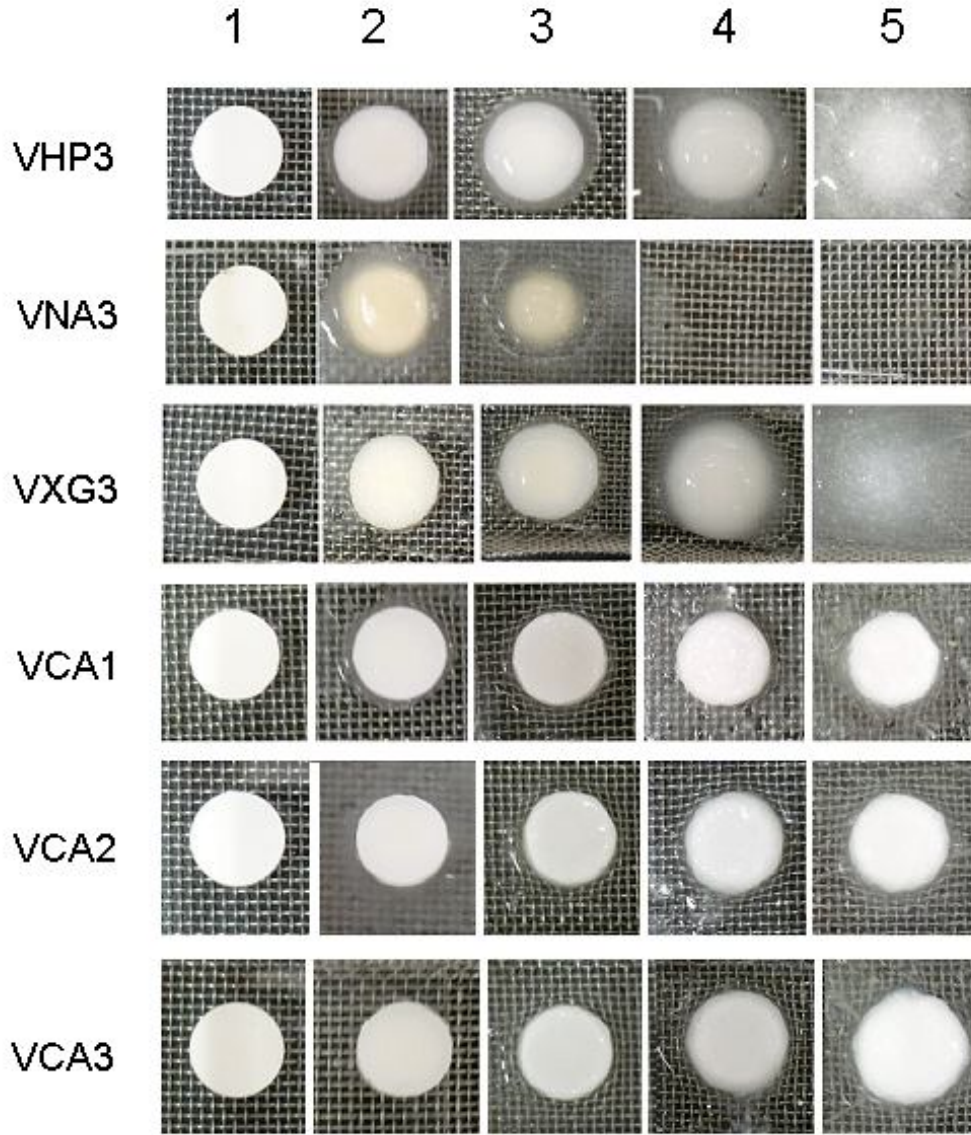


Şekil 4-8: Valetamat bromür içeren tabletlerde şişme indeksi çalışmasına ait grafik



Şekil 4-9: Valetamat bromür içeren tabletlere ait % matriks erozyon değerleri

Şekil 4-10: Valetamat bromür içeren tabletlerin şişme indeksi ve erozyon tayinine ait resimler.



- 1) Distile suya konulmadan önce
- 2) 30. dakika sonra
- 3) 3. saat sonra
- 4) 8. saat sonra
- 5) 24. saat sonra

4.3.8. Miktar Tayinine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.8.'de belirtildiği şekilde tabletlerde yapılan valetamat bromür miktar tayinine ait bulgular Tablo 4-18'da verilmiştir.

Tablo 4-18: Etkin madde içeren tabletlerde valetamat bromür miktarı (mg), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (%RSD) değerleri (n=5)

Formülasyon Kodu	Valetamat bromür (mg)	SD (\pm)	% RSD
VHP3	39.303	0.45	1.14
VNA3	39.998	0.56	1.40
VXG3	39.516	0.37	0.94
VCA1	40.213	0.47	1.17
VCA2	39.305	0.31	0.79
VCA3	40.231	0.25	0.62

4.3.9. Çözünme Hızı Testine Ait Bulgular

Yöntem 3.5.9'da belirtildiği şekilde tabletlerin distile suda yapılan çözünme hızı tayinine ait sonuçlar Tablo 4-19 – 4-23'de ve karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri Şekil 4-11'de verilmiştir.

Tablo 4-19: Formülasyon VHP3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	VHP3		
	% Salınan Valetamat bromür	SD (\pm)	RSD (%)
0.25	7.68	0.71	9.24
0.5	12.22	2.83	23.16
0.75	20.12	1.57	7.80
1	26.50	2.95	11.13
2	38.62	1.82	4.71
3	48.69	2.41	4.95
4	55.02	2.88	5.23
5	63.88	4.02	6.29
6	71.50	2.23	31.19
7	77.22	0.96	1.24
8	83.89	0.97	1.16

Tablo 4-20: Formülasyon VNA3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	VNA3		
	% Salınan Valetamat bromür	SD (\pm)	RSD (%)
0.25	8,21	0	0
0.5	20,24	1.73	8.55
0.75	39,22	3.02	7.70
1	46,60	1.68	3.61
2	70,38	1.05	1.49
3	84,71	3.59	4.24
4	92,57	2.18	2.35
5	98,44	1.94	1.97
6	100	2.1	2.1

Tablo 4-21: Formülasyon VXG3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

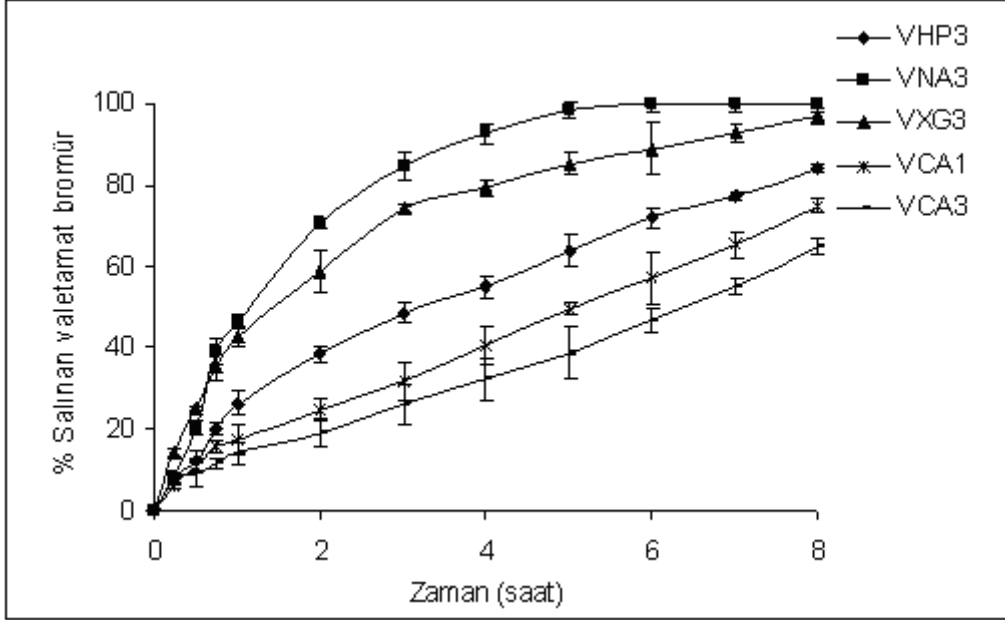
Zaman (saat)	VXG3		
	% Salınan Valetamat bromür	SD (\pm)	RSD (%)
0.25	14.28	0	0
0.5	25.42	0.96	3.78
0.75	35.38	0.44	1.24
1	42.91	3.32	7.74
2	58.73	2.58	4.40
3	74.23	4.88	6.74
4	79.18	1,18	1.49
5	85.19	1,92	2.25
6	88.92	2.83	3.18
7	92.61	6.47	6.99
8	97.04	1.96	2.06

Tablo 4-22: Formülasyon VCA1'in distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	VCA1		
	% Salınan Valetamat bromür	SD (\pm)	RSD (%)
0.25	5.95	0	0
0.5	10.63	0.57	5.36
0.75	15.96	0.99	6.20
1	17.51	1.42	8.11
2	24.91	3.41	13.69
3	32.21	2.89	9.03
4	40.65	4.78	11.74
5	49.68	4.69	9.44
6	57.10	1.22	2.14
7	65.27	6.45	9.88
8	75.02	3.45	4.61

Tablo 4-23: Formülasyon VCA3'ün distile sudaki çözünme hızı tayinine ait konsantrasyon (%), standart sapma (SD) ve relatif standart sapma (% RSD) değerleri (n = 6)

Zaman (saat)	VCA3		
	% Salınan Valetamat bromür	SD (\pm)	RSD (%)
0.25	7.65	0.91	11.90
0.5	9.52	3.27	34.42
0.75	11.60	1.53	13.19
1	14.30	2.92	20.42
2	19.22	3.33	17.33
3	26.07	5.03	19.29
4	32.48	5.39	16.59
5	38.82	6.56	16.90
6	46.84	2.85	6.08
7	54,97	1,96	3,64
8	64,99	2,02	3,08



Şekil 4-11: Formülasyon VHP3, VNA3, VXG3, VCA1 ve VCA3'e ait distile sudaki karşılaştırmalı çözünme hızı profilleri

Tablo 4-24. Valetamat bromür içeren tabletlerin distile sudaki çözünme profillerinin tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile mukayesesi

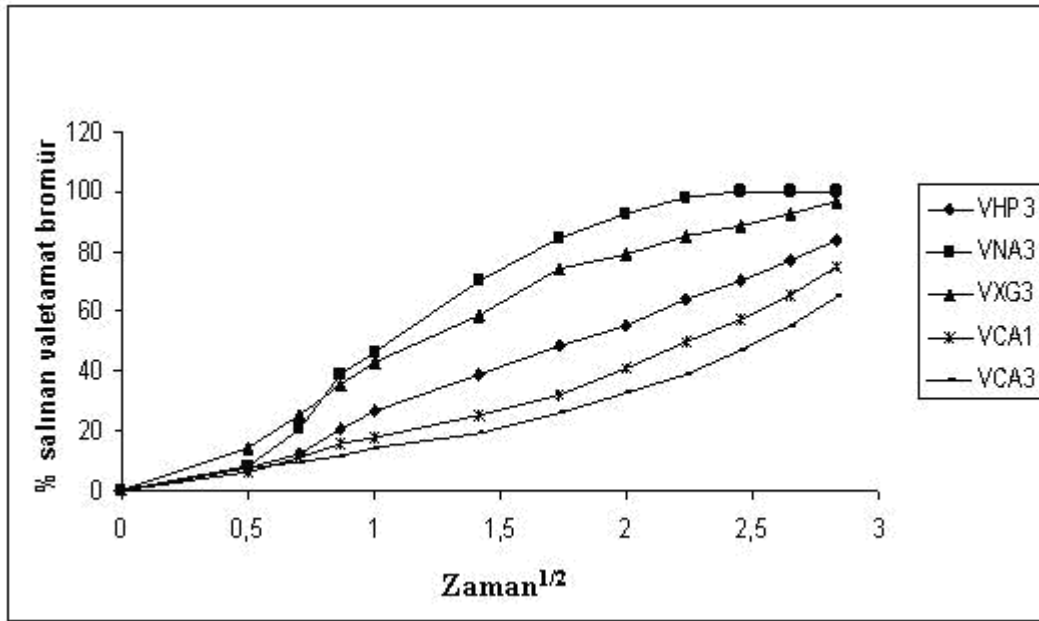
Formülasyon			
VHP3 - VNA3 (p<0.001) VXG3 (p>0.001) VCA1 (p<0.001) VCA3 (p<0.001)	VNA3 - VXG3 (p>0.01) VCA1 (p<0.001) VCA3 (p<0.001)	VXG3 - VCA1 (p<0.001) VCA3 (p<0.001)	VCA1- VCA3 (p>0.5)

p>0.5: profiller arasında anlamlı olmayan fark

Tablo 4-25 Formülasyonların distile sudaki salım hız kinetiklerine ait bulgular

Formülasyon Kodu	0. derece		1. derece		Higuchi	
	k	r ²	k	r ²	D	r ²
VHP3	9.435	0.964	0.255	0.788	32.329	0.998
VNA3	11.078	0.787	0.225	0.586	40.110	0.909
VXG3	9.877	0.879	0.191	0.717	34.896	0.967
VCA1	8.400	0.996	0.393	0.861	27.993	0.975
VCA3	7.054	0.995	0.260	0.950	23.204	0.949

r²: Determinasyon katsayısı, k: Salım hız sabitesi (0. derece için mg.saatt⁻¹; 1. derece için saat⁻¹; Higuchi için mg.cm².saat^{-0.5})



Şekil 4-12: Formülasyon VHP3, VNA3, VXG3, VCA1 ve VCA3'e ait distile sudaki Higuchi salım hızı grafiği

5. TARTIŞMA

Valetamat bromür mide-barsak kanalı ile ürogenital sistemde görülen viseral spazmlar, peptik ülser, konstipasyonun septomatik tedavisi ve diyarede kullanılan antimuskarinik bir ilaçtır. Valetamat bromür'ün ağız kuruluğu, yutma güçlüğü, susama, pupilla dilatasyonu ile akomodasyon kaybı, ışığa duyarlılık, göziçi basıncının artışı, kızarma, deride kuruma, bradikardi ve ardından taşikardi, çarpıntı ve aritmi, idrar yapma güçlüğü, kabızlık, nadiren ateş, konfüzyon hali, deri döküntüsü gibi yan etkileri bildirilmiştir. Bu çalışmada, plazma yarılanma ömrü 4 saat olan valetamat bromürün yan etkilerini en aza indirmek, sistemik dolaşımında kalış süresini uzatmak ve biyoyararlanımını arttırmak amacıyla uzun etkili çift katlı tabletlerinin hazırlanması amaçlanmıştır. Böylelikle, hastanın tedaviye uyuncu da arttırılabilecektir. Uzun etkili tabletler, geleneksel tabletlerin imalat ve hastaya yönelik avantajlarını da taşımaktadır.

Bu çalışmanın başında, valetamat bromürün teşhisine yönelik çalışmalar yapıldı. FT-IR ve UV spekturumu alınarak, erime derecesi tayini yapıldı. FT-IR spektrumunda elde edilen piklerin valetamat bromürün kimyasal yapısı ile uyumlu olduğu görüldü. Valetamat bromürün erime derecesi 100-101°C olarak tespit edildi (The Merk index 2001).

Valetamat bromürün hazırlanan tabletlerden salım profillerini elde etmek için UV spektroskopisi kullanılarak distile sudaki miktar tayini yöntemi belirlendi. Doğrusallık, gün içi ve günlerarası kesinlik, doğruluk, geri kazanma ve seçicilik parametreleri çalışılarak miktar tayini yönteminin validasyonu yapıldı. Buna göre, valetamat bromür UV spektrumu alındı ve distile suda 210 nm'de en yüksek absorbans değerleri verdiği tespit edildi (Şekil 2-3). Doğrusallık çalışmasında valetamat bromürün distile suda verdiği 6 noktalı standart eğri 0.9992 determinasyon katsayısı gösterdiği tespit edildi. Valetamat bromür miktar tayininin gün içi ve günlerarası (2 hafta içinde, 3 farklı günde) kesinliği, standart eğrinin içinde kalacak 4'er adet konsantrasyondaki çözeltileri ile yapıldı. Ele geçen değerlerin relatif standart sapma değerleri, doğruluğu ifade edecek şekilde, % 1'nin altında idi (Tablo 4-2). Bu çalışmada doğruluk, ortalama relatif hata üzerinden hesaplandığında, ele geçen değerlerin yine % 1'nin altında kaldığı görüldü. Çalışmanın devamında % geri kazanma değerleri % 100.29 ± 1.71 ve % 103.77 ± 1.05 arasında elde edildi (Tablo 4-3). Seçicilik çalışmasında, herbir polimer için tüm tablet bileşenlerini içeren etkin madde içermeyen çift katlı tabletler kullanıldı (Tablo 3-1). Bu çalışma neticesinde kullanılan polimer ve yardımcı maddelerin valetamat bromür en

yüksek absorbans verdiği dalga boyunda absorbans vermediği, miktar tayini yönteminin etkin madde için seçici olduğu saptandı. Böylece, miktar tayini yönteminin, belirli koşullar altında kesin ve doğru şekilde, sürekli olarak bekleneni gerçekleştirmesi ispatlandı.

Valetamat bromürün uzun etkili çift katlı tabletlerinin hazırlanmasında yapılan ön çalışmalar neticesinde, hızlı ilaç salımı yapan ilk katmanda dağıtıcı madde olarak Ac-Di-Sol[®], kaydırıcı madde olarak magnezyum stearat kullanılmasına karar verildi. İlacın uzun süreli salımını sağlayan ikinci tabakada (matriks) ise Methocel[®] E10M Premium CR (HPMC), ksantan zankı, sodyum aljinat ve Carbopol[®] 971P NF'nin (karbomer) polimer madde olarak değişik oranlarda denenmesine karar verildi. Dolgu maddesi olarak Avicel[®] PH 101 ve dekstrin; kaydırıcı ve akış düzenleyici olarak magnezyum stearat ve Aerosil[®] 200 denendi. Tozların akış özellikleri ve basılabilirlikleri değerlendirilerek Avicel[®] PH 101 ve dekstrinin birlikte dolgu maddesi ve tek başına magnezyum stearatın kaydırıcı olarak kullanılmasına karar verildi. Avicel[®] PH 101'in seçiminde, sulu vasat içerisinde tabletin yapısında kanal oluşturma özelliğinin bulunması da dikkate alındı.

Tozların tablet haline getirilirken farklı basınçlar deneyerek basımı araştırıldı. 3000 – 1000 psi aralığında farklı basım kuvvetleri denendi. Sonuç olarak tüm tabletlerin 1500 psi basım kuvveti ile basılmasına karar verildi.

Valetamat bromür içermeyen ve içeren tabletler ve basımdan önce bu tabletlerin toz karışımlarında fiziksel tayinler yapıldı. Toz karışımlarında ağırlık sapması, % sıkışabilme tayinleri; tabletlerde ağırlık sapması, çap-kalınlık, % ufalanabilirlik, sertlik, dağılma süresi, şişme indeksi ve matriks erozyon tayinleri yapıldı. Ayrıca, etkin madde içeren tabletlerde tablet bileşenlerinin valetamat bromür ile geçimliliği FT-IR yöntemi ile araştırıldı ve tabletlerin hepsinde etkin madde miktar tayini yapıldı.

Etkin madde içermeyen ve içeren toz karışımlarında yapılan ağırlık sapması tayininde en yüksek standart sapma ve relatif standart sapma değerinin ± 0.362 ve % 4.27 olduğu tespit edildi (Tablo 4-4 ve Tablo 4-5). Bu değerlerin Avrupa Farmakopesi ve Amerikan Farmakopesi'nde etkin madde içeriğinin \pm % 15 oranında sapma sınırları içinde kalacak şekilde ağırlığının saptığı tespit edildi. Toz karışımlarının sınırların içinde sapma göstermesi büyük çaplı üretimde tekdüze tablet ağırlığına ulaşılmasında önemli parametrelerden biridir (Lieberman 1989).

Etkin madde içermeyen ve içeren toz karışımlarında yapılan yığın yoğunluk ve sıkıştırılmış yoğunluk üzerinden tayin edilen % sıkışabilme değeri (Carr İndeksi) tayininde

elde edilen bulgular, valetamat bromür ilavesinin tozların genel olarak basılabilirliğini arttırdığını göstermiştir (Carr 1965). Carr tarafından bildirilen % sıkışabilme değerlerine göre tozların akış özelliklerinin değerlendirildiği sınıflandırmada HPMC ve ksantan zankı içeren valetamat bromür ikinci katmana ait toz karışımlarının akış özelliklerinin orta seviyede gösterdiği; sodyum aljinat ve karbomer içeren valetamat bromür ikinci katmana ait toz karışımların ve Ac-Di-Sol[®] içeren birinci katmana ait toz karışımlarının genellikle orta seviyede olmak kaydıyla daha zayıf akış özelliği tespit edildi (Tablo 4-6 ve 4-7) (Ellison 2008). Bu toz karışımlarında düşük ağırlık sapması değerlerinin de işaret ettiği gibi, etkin madde içeriğinin tekdüzeliği tabletlerin ağırlık sapması tayinlerinde de gözlenmektedir. Karbomer içeren valetamat bromür tabletlerinin toz karışımlarının ise zayıf akış özellikleri gösterdiği saptandı. Diğer fiziksel özelliklerinin yeterli olmasına rağmen, bu tabletlerin büyük çaplı üretiminde tablet basımı esnasında sorun yaşanabileceği dikkate alınmalıdır.

Yardımcı maddelerin valetamat bromür ile geçimliliği toz edilen etkin madde içeren tabletlerin FT-IR spektrumları elde edilerek araştırıldı (Şekil 4-4 – 4-7). Valetamat bromürün teşhisi amacıyla elde edilen FT-IR spektrumunda (Şekil 4-1) gözlenen pikler tabletlerde de gözlemlendi. Matriks yapılardan beklendiği üzere pikler daha düşük şiddette aynı bölgelerde tespit edildi. Bu bulgular valetamat bromür tablet bileşenleri ile kimyasal olarak geçimli olduğunu göstermektedir.

Etkin madde içermeyen ve içeren 250 mg ağırlığında basılması amaçlanan tabletlerde yapılan ağırlık sapması tayinine göre ortalama ağırlık değerlerinin 235.8 mg - 251.8 mg arasında; en yüksek standart sapma ve relatif standart sapma değerlerinin ± 4.01 ve % 1.71 olduğu tespit edildi (Tablo 4-8 ve Tablo 4-9). Bu nedenle, etkin madde içermeyen ve içeren tabletlerin Amerikan Farmakopesi (USP 32) ve Avrupa Farmakopesi'nde etkin madde içeriğinin \pm % 15 oranında sapma sınırları içinde ağırlıklarının saptığı tespit edildi. Bu parametre, tabletlerde etkin madde içeriğinin tekdüzeliğini belirler.

Etkin madde içermeyen ve içeren tabletlerde çap ve kalınlığı hastanın rahatça alabileceği değerlerde olduğu, bu değerlerin birbirinden anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edildi (Tablo 4-10 ve Tablo 4-11). Ortalama değerlerin birbirine olan yakınlığı ve ortalama sapmaların çok düşük olması, tablet ağırlığının ve dolayısıyla etkin madde içeriğinin tekdüze olmasını sağlar.

Etkin madde içeren tabletlerin % ufalanabilirlik değerleri farmakopelerde bildirilen ağırlık kaybının % 1'in altında olması şartına uygundur (Tablo 4-13). Tespit edilen en yüksek

değer % 0.90'dır. Valetamat bromür ilavesinin tabletlerin genel olarak % ufalanabilirlik değerini düşürdüğü tespit edildi. % 1'in altındaki ufalanabilirlik değeri tabletlerin mekanik dayanıklılığını gösterir. Tabletlerin üretim aşamasından, ambalajlamaya ve nakliyesine kadar olan süreçte ve hastanın kullanımı süresince tabletlerin fiziksel bütünlüğünü koruması için mekanik dayanıklılığının teyid edilmesi gerekir (Geçgil 1991).

Tabletlerde sertlik tayinine ait bulgular valetamat bromür ilavesinin tablet sertliğinde azalmaya neden olduğunu göstermiştir (Tablo 4-14 ve Tablo 4-15). Ksantan zankı içeren valetamat bromür tabletlerinin en düşük sertlik değerlerini (64.2 ± 1.75 N) gösterdiği ve % 40 karbomer içeren valetamat bromür tabletlerin en yüksek sertlik değerlerini (260.4 ± 8.44) gösterdiği tespit edildi.

Etkin madde içermeyen ve içeren tabletlerin distile suda yapılan dağılma testi sonucunda tabletlerin 25-420 dakika dağıldığını gözlenmiştir (Tablo 4-16 ve Tablo 4-17).

Tabletlerde yapılan valetamat bromür içeriğinin tayini sonucunda etkin madde içeriğinin ortalamadan en fazla % 1.40 oranında saptığı, bu değer American Farmakopesi ve Avrupa Farmakopesi'nde bildirilen ortalamadan % 85 ve % 115 arasında sapma şartına uyduğu görüldü (Tablo 4-18).

Valetamat bromür içeren tabletlerin distile suda özünme hızı testi yapılarak, ilacın tabletlerden salım profilleri istatistiksel olarak (tek yönlü varyans analizi-ANOVA) karşılaştırıldı. Bu çalışma sonunda % 30 ve % 50 oranında karbomer içeren tabletlerin (Formülasyon VCA1 ve VCA3) distile suda 8. saatte ilacın % 75.02 ± 3.45 ve % 64.99 ± 2.02 'sini saldığı ($p>0.5$); %50 oranında HPMC içeren tabletlerin (Formülasyon VHP3) ilacın % 83.89 ± 0.97 'sini saldığı, ksantan zankı (Formülasyon VXG3) içeren tabletlerin ilacın % 97.04 ± 1.96 'sını saldığı tespit edilmiştir (Tablo 4-19, 4-21, 4-22 ve 4-23) ve (Şekil 4-11).. Sodyum aljinat içeren tabletler (Formülasyon VNA3) ise 6. saatte ilacın % 100'ünü salmıştır (Tablo 4-20) ve (Şekil 4-11). Tabletlerin şişme indeksi ve erozyon tayinine ait bulgular, genel olarak tabletlerin yüzeyinde oluşan ve devamlı olarak yenilenen jel tabakasından ilacın difüzyonla salınacağını işaret etmiştir (Şekil 4-8 – 4-10).

Tabletlerden ilacın salımı, 0. derece, 1. derece ve Higuchi kinetik modelleri dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Salım profillerinin genel olarak matris tabletlere özgü Higuchi kinetik modeline uygun olduğu tespit edilmiştir (Higuchi 1963; Üner ve Altınkurt 2004; Üner ve ark, 2005).

Sonuç olarak, mide-barsak kanalı ile ürogenital sistemde görülen viseral spazmlar, peptik ülser, konstipasyonun semptomatik tedavisinde ve diyarede kullanılan valetamat bromürün polimerler ve diğer tablet bileşenleri kullanılarak uzun etkili tabletleri hazırlanmıştır. Elde edilen bulgular % 50 oranında Methocel® E10 M premium CR ve ksantan zankı kullanılarak hazırlanan valetamat tabletlerinin endüstriyel üretime uygun özellikler taşıdığı tespit edilmiştir. Uzun süreli ilaç salımı vermesine rağmen, % 50 ve % 30 oranında Carbopol® 971P NF içeren tabletlerin ise akış özelliklerinin nispeten zayıf olması endüstriyel üretim açısından düşündürücüdür. % 50 oranında sodyum aljinat içeren tabletler ise basıma uygun özellikler taşımasına rağmen, ilacı en kısa sürede salan tabletler olmuşlardır. Yapılan bu çalışmada hazırlanan formülasyonların hasta tarafından alınan günlük ilaç miktarını azaltarak valetamat bromürün sistemik yan etkilerin ortaya çıkma olasılığını en aza indirmek ve tedavinin maliyetini düşürmek, ilacın sistemik dolaşımında kalış süresini uzatarak biyoyararlanımını arttırmak, hastanın tedaviye uyuncunu arttırmak gibi avantajlar sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abdelbary, A., Elshafeey, A.H, Zidan, G., (2009): Comparative effects of different cellulosic-based directly compressed orodispersable tablets on oral bioavailability of famotidine, *Carbohydrate Polymers* **77**: 799–806.

Abdelbary, G.A., Tadros, M.İ. (2008): Design and in vitro/in vivo evaluation of novel nicorandil extended release matrix tablets based on hydrophilic interpolymer complexes and a hydrophobic waxy polymer. *Eur J Pharm Biopharm* **69**: 1019-28.

Ağabeyoğlu, İ. (2002): Kontrollü Salımın Farmakokinetik Temelleri. Gürsoy A.Z., editor. *Kontrollü Salım Sistemleri*. İstanbul: Elma Bilgisayar ve Ambalaj San. Tic. Ltd. Şti., Bölüm 1.

Albarran, M. T., Robles, L. V. (2004): Assay of amoxicillin sustained release from matrix tablets containing different proportions of Carbopol 971P NF. *Inter J Pharm* **273**: 121–127.

Aulton E.M. (1988) *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. New York, USA; 304-321.

Batukan A., Özgün M., Türkyılmaz Ç., Dolanbay M., Müderris İ. (2006): Effect of valetamate bromide in acceleration of labor: a double-blind placebo-controlled trial. *Turkish – German gynecol assoc vol.7 (3)*: 202-205.

Bravo S.A., Lamas M.C., Salomon C.J. (2004): Swellable matrices for the controlled release of diclofenac sodium: Formulation and in-vitro studies. *Pharm. Dev. Technol.* **9**: 75-83.

Brazel, C.S. ve Peppas, N.A. (2000): Modeling of drug release from swellable polymers. *Eur J Pharm Biopharm* **49**: 47-58.

Carr, R.L. (1965): Evaluating flow properties of solids. *Chem Eng* **18**: 163-68.

Carstensen J.T. (1993): *Pharmaceutical principles of solid dosage forms*. USA. Technomic Publishing Company, Inc.

Chalmers A.A., Elwarthy P.H. (1976): Oxytetracycline tablet formulations; effect of variations in blinder concentration and volume on granule and tablet properties. *J. Pharm. Pharmacol*; **28**: 228-233.

Chatten L.G., Okamura K.O., (2006): Assay of quaternary ammonium compounds in various dosage forms by acid-dye method. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **62**: 1328-1332.

Chavanpatil, M.D., Jain,P., Chaudhari, S., Shear, R., Vavia, P.R. (2006): Novel sustained release, swellable and bioadhesive gastroretentive drug delivery system for ofloxacin. *Int. J. Pharm.*, **316**, 86-92.

Chukwu K.I., Udeala O.K. (2000): Binding effectiveness of Colocassia esculenta gum in poorly compressible drugs-paracetamol and metronidazole tablet formulations. *Boll. Chim. Farm*; 139 (2); 89-97.

Colombo P., Conte U., Gazzaniga A., et.al.(1990): Drug release modulation by physical restrictions of matrix swelling. *Int J Pharm*; **63**:43-48.

Conaghey, O. M., Corish, J., Corrigan, O.I.(1998): The release of nicotine from a hydrogel containing ion exchange resins. *Inter J Pharm*; **170**: 215-224.

Costa, P., ve Lobo, J. M. S.(2001): Modeling and Comparison of Dissolution Profiles. *Eur J Pharm Sci*; **13**: 123-33.

Çapan, Y.,(1993): Kontrollü salım sağlayan tabletlerin özellikleri ve değerlendirilmesi. *FABAD Farm. Bil. Derg.*, **18**, 27-39.

Çelebi, N., Ünlü G. (1999): Formulation and evaluation of hydrophilic matrix tablets of diltiazem using factorial design based studies. *Pharm*; **54**: 910-914.

Danckwerts, M.P.(2000): Optimization and development of a core-in-cup tablet for modulated release of theophylline in simulated gastrointestinal fluids. *Drug Dev Ind Pharm*; **26 (7)**: 767-772.

D'Cruz, D. (2000): Autoimmune diseases associated with drugs, chemicals and environmental factors. *Toxic Lett*; **112–113**: 421-432.

El-Maradny H.A. (2007): Modulation of a pulsatile release drug delivery system using different swellable/rupturable materials. *Drug Deliv*; **14**: 539-546.

Ellison, C.D., Ennis, B.J., Hamad, M.L., Lyon, R.C.(2008): Measuring the distribution of density and tableting force in pharmaceutical tablets by chemical imaging. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, **48**, 1-7.

Estrada F. L., Duenas Gonzalez, A. Borbolla Garcia, R. Serna Martinez, A. Rivera Hernandez, A. Mohar Betancourt, (2007): Pharmaceutical composition for the sustained release hydralazine and use thereof as a support for cancer treatment, *EP* 1 **803** 447 A1.

Fan, J., Wang, K., Liu, M., He, Z., (2008): In vitro evaluations of konjac glucomannan and xanthan gum mixture as the sustained release material of matrix tablet. *Carbohydrate Polymers*, **73**: 241-247.

Farshi FS, Çapan Y, Kes S, Hıncal AA.(1995): Formulation and comparative bioavailability of conventional and sustained-release furosemide tablets, *STP Pharm Sci* **5**: 361-366.

Ferrari F., Bertoni M., Bonferoni C.M., Rossi S., Caramella C., Bolhuis GK. (1996): Dissolution enhancement of an insoluble drug by physical mixture with a superdisintegrate: optimization with a simplex lattice design, *Pharm Dev Technol*(**2**): 159-164.

Finkbeiner AE., Bissada NK., Welch LT., (1977): Urotharmacology: part IV Parasympathetic depressants:10(**5**): 503-10.

Ford J.L., Rubinstein M.H., McCaul F., Hoagan J.E., Edgar P.J., (1987): Importance of drug type, tablet shape and added diluents on drug release kinetics from hydroxypropylmethylcellulose matrix tablets. *Int J Pharm*; **40**: 223-234.

Geçgil Ş.(1991): *Farmasötik Teknolojiye Başlangıç*. İstanbul, Kare Ajans.

Geçgil Ş., Geçgil T. (1970): *Galenik Farmasiye Başlangıç*. İstanbul: Yörük Matbaası.

Gennaro, A.R, Marderosian A.H.D, Hanson G.R, Medwick J., Popovich NG., Schnaare R.L., Schwartz JB., White HS. Remington:(2000) *The Science and Practice of Pharmacy*. 20th ed. Philadelphia: Mack Publishing Company.

Gennaro A.R., Remington:(1955) *The Science and Practice of Pharmacy*; Mack Publishing Company 19th Edition, Easton, Pennsylvania.

Gibson, M., (2004): *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, IHS® Health Group.

Green J.M.(1996): A practical guide to analytical method validation. *Analchem.* **68**: 305A-309A.

Gren, T., Nyström, C.(1999): Porous cellulose matrices containing lipophilic release modifiers-a potential oral extended-release system. *Inter J Pharm*; **184**: 7-19.

Gustafsson, C., Bonferoni M. C., Caremella, C., Lennholm, H., Nyström, C. (1999): Characterisation of particle properties and compaction behavior of hydroxypropyl methylcellulose with different degrees of methoxy/hydroxypropyl substitution. *Eur J Pharm Sci*; **9**: 171-84.

Güneş B. editör,(2006): *Vademecum Eczacılar için ilaç rehberi*.

Gürpınar P., Gönüllü Ü., (2009): Lornksikamin Oral yolla Kullanılan Uzun Etkili Katı Dozaj Şekillerinin Hazırlanması Üzerine Çalışmalar, Yüksek lisans tezi.İstanbul Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji ABD: 37-38

Gürsoy A.Z.,(2004): *Farmasötik Teknoloji: Temel Konular ve Dozaj Şekilleri. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; (2).*

Güven K.C.(1967): *Galenik Farmasi. İstanbul, Hüsütabiat Matbaası; 1967.*

Güven K.C.(2001): *Tıbbi Formüller. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 10. baskı 2001.*

Hardy et.al. (2007): Modulation of drug release kinetics from hydroxypropyl methyl cellulose matrix tablets using polyvinyl pyrrolidone. *Int J Pharm; 337:246–253.*

Higuchi T.(1963): Mechanism of sustained-action medication, Theoretical analysis of rate of release of solid dispersed in solid matrices. *J Pharm Sci; 52(12): 1145-1149.*

Hogan J.E. (1989): Hydroxypropylmethylcellulose sustained release technology. *Drug Dev Ind Pharm; 15: 975-999.*

Holgado, M.A., Iruin, A., Alvarez-Fuentes ve J.,Fernández-Arévalo M., (2008): Development and in vitro evaluation of a controlled release formulation to produce wide dose interval morphine tablets. *Eur. J. Pharm. Biopharm. (70): 544-549.*

ICH Harmonised (1995): Tripartite Guideline. Validation of analytical procedures: Methodology (CPMP/ICH/281/95).

Jivraj M., Martini L.G., Thomson C.M. (2000): An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets. *PSTT; 3(2).*

Kaewvichit S, Tucker IG, (1994): The release of macromolecules form fatty acid matrices: Complete factorial study of factors effecting release, *J Pharm Pharmacol*; **46**: 708-713.

Khan G.M., Jiabi Z.(1998): Formulation and in-vitro evaluation of ibuprofen carbopol® 974P-NF controlled release matrix tablets III: Influence of coexcipients on release rate of the drug. *J Control Release* **54**: 185-190.

Khan G.M., Zhu J.B. (1999): Studies on drug release kinetics from ibuprofen carbomer hydrophilic matrix tablets: influence of co-excipients on release rate of the drug. *J Control Release*; **57**: 197-203.

Kim J.Y, Yoon J.W., Lim S.T, (2009): Formation and isolation of nanocrystal complexes between dextrans and n-butanol; *Carbohydrate Polymers*, **78**: 626–632.

Kim J.Y, Lim S.T, (2010): Complex formation between amylo maize dextrin and n-butanol by phase separation system; *Carbohydrate Polymers*, **82**: 264–269.

Korsmeyer,R.W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., Peppas, N.A., (1983): Mechanisms of potassium chloride release from compressed, hydrophilic, polymeric matrices: effect of entrapped air, *J. Pharm. Sci.* 72 (**10**):1189-1191.

Kuruvila S., Jasper, P., Peedicayil, A., ve Mathai M. (2004): A randomized controlled trial of valethamate bromide in acceleration of labor. *Int. J. Gynecol. Obstet.* (**38**): 93-96.

Levy G., Gumtow R.H. (1963): Effect of certain formulation factors on dissolution rate of the active ingredient III: tablet lubricants. *J Pharm Sci*; **52**: 1139-1144.

Lieberman HA., Lachman L., Schwats JB.(1989): *Pharmaceutical Dosage forms. Tablets*. Volume I. 2.ed. New York: Marcel Dekker.

Longer M.A., Robinson J.R.,(1990): Sustained-Release Drug Delivery Systems. Gennaro A., editor. *Remington's Pharmaceutical Sciences*. 18th Ed. Easton: Mack Publishing Co.;1676-1693.

Lopes C.M., Lobo J.M.S., Pinto J.F., Costa P.C.(2007): Compressed Matrix Core Tablet as a Quick/slow Dual-Component Delivery System Containing Ibuprofen. *AAPS PharmSciTech*; 8(3):76.

Maggi L., Machiste E.O., Torre M.L., Conte U.(1999): Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs. *Eur J Pharm Biopharm*; **48**: 37-42.

Martindale The Extra Pharmacopeia.(1996): 31st Edition. Royal Pharmaceutical Society, London.

Marshall K., Rudric E.M.(1990): Tablet Dosage Forms. İçinde Banker G.S., Rhodes C.T., editor. *Modern Pharmaceutics*. 2nd ed. New York, USA: Marcel Dekker Inc.; pp. 325-425.

Mattsson S.(2000): *Pharmaceutical binders and their function in directly compressed tablets*. Comprehensive Summaries of Upsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 238, Upsala University.

Mckenna A., McCafferty D.F.(1982): Effect of particle size on the compaction mechanism and tensile strength of tablets. *J Pharm Pharmacol*; **34**: 347– 351.

Mehrgan H., Mortazavi S.A. (2005): The Release Behavior and Kinetic Evaluation of Diltiazem HCl from Various Hydrophilic and Plastic Based Matrices. *Iranian J Pharm Research*; **3**:137-146.

Ohta K. M., Fuji M. Takei T., Chikazawa M. (2003): Effect of geometric structure and surface wettability of glidant on tablet hardness. *Int J Pharm*; **262**: 75-82.

Okafor I.S., Ofoefule S.I., Udeala O.K. (2001): A comparative study of modified starches in direct compression of a poorly water soluble drug (hydrochlorothiazide). *Boll Chim Farm*; **140**(1): 36-39

Özdemir-Kaynar N., Ağabeyoğlu İ.(1997): Sürekli Etkili Preparatlarda Doz Tasarımı I. *FABAD Farm Bil Der*; **12**:115-125.

Parikh DM. (1997): Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology Volume 81. New York: Marcel Dekker.

Park, S. H., Chun, M, K., Choi, H. K. (2008): Preparation of an extended-release matrix tablet using chitosan/Carbopol interpolymer complex. *Inter J Pharm*; **347**: 39-44.

Pauli-Bruns A., Knop K., Lippold B.C. (2010): Preparation of sustained release matrix pellets by melt agglomeration in the fluidized bed: Influence of formulation variables and modelling of agglomerate growth. *Eur. J. Pharm. Biopharm.***74**: 503-512.

Petrovic1A., Cvetkoviæ1N., S. Trajkovic1, Ibric S., Popadic D., Djuric Z. (2006): Mixture design evaluation of drug release from matrix tablets containing carbomer and HPMC. *J. Control Release*; **116**(2): 104-106.

Handbook of Pharmaceutical Excipients; (2006): 5. baskı, R.C. Rowe, P.J. Sheskey, S.C. Owen, Pharmaceutical Press. London: Electronic version.

Piao Z.Z., Lee M.K., Lee B.J., (2008): Colonic release and reduced intestinal tissue damage of coated tablets containing naproxen inclusion complex; *International Journal of Pharmaceutics* **350** : 205–211.

Rahman Z., Zidan A.S., Khan M.A., (2010): Risperidone solid dispersion for orally disintegrating tablet: Its formulation design and non-destructive methods of evaluation; *International Journal of Pharmaceutics* **400** : 49–58.

Ritschel W.A, (2003): Biopharmaceutical and pharmacokinetic Aspects in the design of controlled release peroral drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm*,15(**687**); 1073-1103.

Roberts R.J., Rowe R.C.(1986): The effect of the relationship between punch velocity and particle size on the compaction behaviour of materials with varying deformation mechanisms. *J Pharm Pharmacol*; **38**: 567–571.

Rx Media (2010): Electronic version

Sağlık, S., Tatar Ulu, S., (2006): *Anal. Biochem.* **352**: 260.

Savaşer A., Özkan Y., Işimer A.(2005): Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium. *Il Farmaco*; **60**: 171-177.

Shalanta S., Milosovich G. (1964): Compression of pharmaceutical powders I: *Theory and Instrumentation. J Pharm Sci*; **53**(5): 562-564.

Sharma J.B., Pundir P., Kumar A., Murthy N.S., (2001): Drotaverine hydrochloride vs. valethamate bromide in acceleration of labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* (74): 255-260.

Shiyani B., Gattani S., Surana S., (2008): Formulation and Evaluation of Bi-layer Tablet of Metoclopramide Hydrochloride and Ibuprofen; *AAPS Pharm. Sc. iTech.* ,9: 818-827.

Shotton E., Ridgway K. (1974): *Physical Pharmaceutics: Pharmaceutical Preparations*. Oxford: Clarendon Press.

Siepmann, J., Peppas N. A. (2001): Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv Drug Del Rev*; 48: 139-57.

Sriamornsak, P., Thirawong, N., Korkerd, K.(2007): Swelling, erosion and release behavior of alginate-based matrix tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm* , 66 : 435-450.

Standing, J. F., Tuleu, C. (2005): Paediatric formulations-Getting to the heart of the problem. *Inter J Pharm*; 300: 56–66.

Talukdar, M. M., Michoel, A., Rombaut, P. ve Kinget, R. (1996): Comparative study on xanthan gum and hydroxypropylmethyl cellulose as matrices for controlled-release drug delivery I. Compaction and in vitro drug release behaviour. *Inter J Pharm*; 129 (1-2): 233-241.

Talukdar M.M., Van den Mooter G., Augustijns P., Tjandra-Maga T., Verbeke N., Kinget R. (1998): In vivo evaluation of xanthan gum as a potential excipient for oral controlled-release matrix tablet formulation; *International Journal of Pharmaceutics*, 169: 105-113.

Tatar Ulu S. (2007): A new spectrophotometric method for the determination of finasteride tablets. *Spectrochim Acta Part A*; **67**: 778-83.

The Merck Index.(2003): 31th. ed. USA: Merckand Co Inc.

Türkoğlu, M., (2004): Tabletler. İçinde Gürsoy A.Z., editor. *Farmasötik Teknoloji: Temel Konular ve Dozaj Şekilleri. İstanbul: Kontrollü Salım Sistemleri Derneği Yayını; (2)26.*

United States Pharmacopeia USP 32 (2003): 26. Rockville: United States Pharmacopeial Convention Inc.

Üner, M., Altinkurt, T., (2004): Evaluation of honey locust (*Gleditsia triacanthos* Linn.) gum as sustaining material in tablet dosage forms, *Il Farmaco*, **59** : 567-573.

Üner M., Wissing S.A., Yener G., Müller R.H. (2005): Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for application of ascorbyl palmitate. *Pharmazie* (**60**): 577-582.

Van der Hoven R. A. M., Reeuwijk H. J. E. M., Tjaden U. R., van der Greef J.(1996): Analysis of quaternary ammonium drugs by thermospray liquid chromatography mass spectrometry using a resin – based stationary phase. *Jornal of Chromatography A*, (**741**): 75-84.

Viridén A., Larsson A., Wittgren B. (2010): The effect of substitution pattern of HPMC on polymer release from matrix tablets. *Int. J. Pharm.*(**389**): 147-156.

Vueba, M.L., Batista de Carvalho, L.A.E., Veiga, F., Sousa, J.J., Pina M.E., (2004): Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **58**: 51-59.

Waters Coporation, (2008): Oasis, Waters, XTerra, 15 and Quattro Ultima are trademarks of Watares Coporation: 75.

Yılmaz B., Kart C., Kelekçi S., Göktürk U., Sut N., Tarlan N., Mollamahmutoglu L. (2009): Meperidine versus valethamate bromide in shortening the duration of active labor., *International Journal of Gynecology and Obstetrics* (**107**): 126–129.

York P. (1875): Application of powder failure testing equipment in assessing effect on glidants on flowability of cohesive pharmaceutical powders. *J Pharm Sci*; **64**: 1216-1221.

Young, C.R., Dietzsch, C., Cerea, M., Farrell T., Fegely, K.A., Rajabi-Siahboomi, A., McGinity, J.W. (2005): Physicochemical characterization and mechanisms of release of theophylline from melt-extruded dosage forms based on a methacrylic acid copolymer. *Int. J. Pharm.*, **301**: 112-120.

(http://www.turkmedikal.net/ilac_klavuzu/01_gastro_c.pdf)

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Ahmad Abdel Fattah Ibrahim	Soyadı	Naser
Doğ.Yeri	Suudi Arabistan – Riyad	Doğ.Tar.	10.03.1984
Uyruğu	Filistin	TC Yabancı Kim No	99913000900
Email	ahmadnaser1984@hotmail.com	Tel	00970 2 228 07 13 (Filistin) – 0090 555 222 8094 (Türkiye)

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Doktora		
Yük.Lis.		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2007

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	orta	iyi
Arapça	çok iyi	çok iyi	çok iyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendirin

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
Microsoft Dynamics AX	iyi

Yayınları/Tebliğleri Sertifikaları/Ödülleri

IPSMPS 2010 International Postgraduate Student Meeting on Pharmaceutical Sciences, June 24-27, 2010 Çeşme, İzmir –Turkey, Organized by the Faculty of Pharmacy, Ege University.

Özel İlgi Alanları (Hobileri):

Fotoğraf çekmek, satranç oynamak.