

# 1. GİRİŞ

Osmotik pompalar ilaç endüstrisindeki gelişmelerin bir aşaması olarak 1970'li yıllardan sonra ortaya çıkan, düşünce olarak son derece parlak ancak uygulanabilirliği zor dozaj şekilleridir. Osmotik pompalarda kontrollü salımın gerçekleşmesi önemli bir avantajken bu sistemlerde etkin maddenin salımını sağlayan fizikokimyasal faktörlerin çok çeşitli olması osmotik pompa formülasyonlarının tasarımını zorlaştırmıştır. Preparatın özellikle imalatının zorluklarından biri de hassas ve çok duyarlı yapıya sahip olmasından kaynaklanmaktadır (hassas ve küçük delik çapı, ince fakat eşit kalınlıkta kaplama).

Bu nedenlerden dolayı osmotik pompalarda yüksek geliştirme maliyetleri ortaya çıkmıştır. Araştırmalar daha düşük maliyetle, daha kolay hazırlanabilen formülasyonlara yönelirken osmotik pompalar da yavaş da olsa gelişimine devam etmektedir. Osmotik pompaların diğer bir dezavantajı da gastrointestinal sistemde atılıncaya kadar sıfırıncı derece kinetikle salım yapma zorunluluğudur. Halbuki henüz gastrointestinal sistemi terk etmemiş bu tip bir preparat sıfırıncı derece salımdan uzaklaşmaya başladığında etkin madde çıkışını durdurmalıdır. Bu ise bugüne kadar sağlanamamıştır.

Çalışmamızda endüstrinin ihtiyaç duyduğu kolay hazırlanabilen, özellikle çevresel ve hazırlama aşamalarına duyarlılığı az basit bir osmotik pompa oluşturulabilmesini amaçladık. Model etkin madde olarak suda kısmen çözünmesi, terapötik indeksinin dar olması bunun yanında miktar tayininin kolay olması nedeniyle teofilini seçtik.

Çalışmamızda diğer bir orjinalite olarak geleneksel osmoajanlar yerine efervesan etkiyi salımı sağlayan enerji kaynağı olarak kullanmaya karar verdik. Aynı zamanda efervesan etkinin salımı sağlanması yanında belirli bir süre sonra gaz çıkışının salımı durdurabileceği yönündeki teorik düşüncemizi de incelemek üzere bu çalışma planlandı.

Böylelikle endüstrinin ilgisinin osmotik pompaların bu yöndeki gelişimine çekilebileceğini bilimsel yönden bu konudaki elde ettiğimiz bulgularla bir bölümünün doldurulabileceğini, uygulamada yeni bir bakış açısı getirebileceğini düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİ

### 2.1 Modifiye (Değiştirilmiş) Salım Sistemleri

Kontrollü salım sistemleri modifiye salım sistemleri içinde yer almaktadır. USP XXIV modifiye salım sistemlerini iki grupta incelemektedir (1).

- 1- Geciktirilmiş (delayed) salım sistemleri
- 2- Uzatılmış (extended) salım sistemleri
  - a) Sürekli (sustained) salım sistemleri
  - b) Kontrollü (controlled) salım sistemleri

#### 2.1.1 Geciktirilmiş (Delayed) Salım Sistemleri

Sistemden etkin madde salımının belli bir bölgeden olduğu sistemler için kullanılmaktadır ve enterik kaplı tabletler örnek olarak gösterilmektedir (2).

#### 2.1.2 Tekrarlanan (Repeat Action) Etkili Sistemler

Belirli sürelerde tek doz salınım yapan sistemlerdir, sistem içinde etkin maddenin birden fazla ve belli zaman aralıklarıyla salınan dozları mevcuttur (2).

#### 2.1.3 Sürekli (Sustained) Salım Sistemleri

Sürekli salım, etkinin süresi veya mekanizması göz önüne alınmaksızın dozaj şeklinden etkin maddenin salımının uzatılmasıdır. İlaç alım sıklığındaki azalma, yan etki şiddetindeki azalma ve uzatılmış terapötik etki elde edilebilmesi ile konvansiyonel (geleneksel) dozaj şekillerine göre avantajlı sistemler olarak değerlendirilebilmektedir (3, 4, 5).

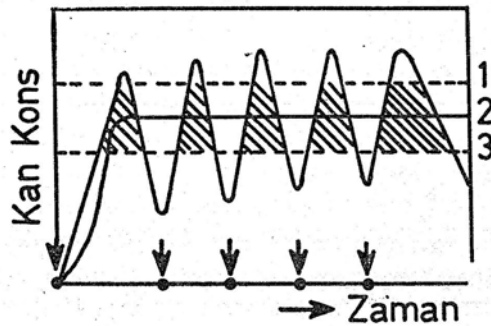
#### 2.1.4 Kontrollü (Controlled) Salım Sistemleri

Kontrollü salım kavramı değişik şekillerde kullanılmış ve sistem zaman içerisinde farklı gelişim süreci geçirmiştir. Kontrollü salım sistemlerinin tarihçesi gelişim süreci içerisinde farklı terminolojilerle ifade edilmiş olmasıyla birlikte 1938 yılına kadar gitmektedir. Ancak kontrollü salım kavramının gelişim sürecini 1950 yılından günümüze geliştirilen teknolojik yöntemlerle açıklayabilmek ve 3 periyoda ayırmak mümkündür. 1950-1970 arası süreçte basit sistemler geliştirilmiştir. 1970-1990

arası ikinci periyotta gelişmeler hızlanmış sistemler tanımlanmış ve çeşitli veriliş yolları için uygun sistemleri geliştirme süreci içine girilmiştir. 1990'dan günümüze kadar geçen süre zarfında ise polimer teknolojisindeki ilerlemelerin eşliğinde modern kontrollü salım sistemleri geliştirilmiştir (2, 6).

Farmasötik dozaj şekilleri, konvansiyonel dozaj şekilleri (geleneksel dozaj şekilleri) ve modern terapötik sistemler olarak sınıflandırılabilir. Konvansiyonel dozaj şekilleri etkin maddeyi hemen salan sistemlerdir. Salım birinci derece kinetikle gerçekleşir. Maksimum plazma düzeyi kısa sürede sağlanmaktadır. Bunu takiben plazma düzeyinde hızlı bir düşüş başlar. Yüksek kan konsantrasyonu olduğu takdirde yan etki görülme riski, terapötik düzeye erişemediği takdirde de tedavide başarısız olma durumu sistemin en büyük dezavantajıdır. Bu nedenlerden dolayı modern terapötik sistemlere ihtiyaç duyulmuş ve en uygun sistemler üzerinde çalışılmıştır (2, 7).

Kontrollü salım sistemleri modifiye salım sistemleridir. Kontrollü salım, belirli bir süre içinde önceden belirlenen bir hızda etkin madde salımının gerçekleşmesidir. Etkin madde salımı konvansiyonel dozaj şekillerine göre uzun bir süreçte devam etmektedir. Etkin madde bir depodan kontrollü bir hızda salınmaktadır. Sistemin çalışma prensibi; etkin maddenin hemen salım yapan yükleme dozuyla önce gerekli kan konsantrasyonunu en kısa sürede sağlamak ardından kan düzeyini sürdürme dozuyla belli bir süre sürdürebilmektir. Etkin madde sıfırıncı derece kinetikle belirli bir süre salınarak sonuçta kana geçen etkin madde miktarı vücuttan elimine olan miktara eşdeğer olmalıdır. Sürekli etkili sistemlerden farkları salım hızlarının önceden planlanabilmesi ve sıfırıncı derece kinetikle etkin madde salımını gerçekleştirmeleridir (7, 8, 9).



**Şekil 2.1** Oral dozaj formlarında klasik dozaj şekli ile kontrollü salım yapan dozaj şekillerinin kan profillerinin şematik görünüşü

Kontrollü salım sistemlerinin avantajları şunlardır:

- 1- Etkin madde salımı sıfırcı derece kinetikle gerçekleştiği için etki istenen bölgede sabit ve istenilen terapötik düzeyde sağlanır.
- 2- Yan etki görülme sıklığı azalır.
- 3- Dozlama sıklığı azalır, hasta uyuncu artar, kronik hastalıkların tedavi başarısı artar.
- 4- İlacın sabit kan düzeyi sağlanabildiği için istenilen tedavi düzeyine erişilir.
- 5- Sistemden etkin madde salım hızı ortamın pH'sı ve fizyolojik faktörlerden etkilenmemektedir.
- 6- Dar terapötik indekse sahip etkin maddeler için oldukça iyi sonuçlar verebilmektedir (6, 10, 11).

Kontrollü salım sağlayan sistemlerin tasarımında bir takım kriterlerin göz önüne alınması ve değerlendirilmesi gerekmektedir. İlaç salım tipi, hastaya bağlı özellikler, tedavi süresi gibi faktörler oldukça önemlidir ve tedavi başarısını direkt olarak etkilemektedir. Bunun için aşağıdaki parametreler formülasyonların geliştirilme sürecindeki temel parametrelerdir (6).

A) Fizikokimyasal faktörler

- 1- Suda çözünürlük ve  $pK_a$
- 2- Partisyon katsayısı
- 3- Stabilitesi

B) Proteine bağlanma

- 1- Molekül büyüklüğü

C) Biyolojik faktörler

- 1- Absorpsiyon
- 2- Dağılım
- 3- Metabolizma
- 4- Eliminasyon ve biyolojik yarı ömür
- 5- Etkili ve güvenli ilaç konsantrasyonu
- 6- Doz

Kontrollü salım sistemleri için kullanılacak etkin maddelerin yukarıda sayılan parametreler açısından en uygun niteliklere sahip olması istenmektedir. İstenen düzeyde suda çözünürlüğü olmalıdır. Asiditesi, gastrointesinal kanal boyunca ilerlemesi

ve istenen bölgede etkinlik gösterebilmesi açısından önemlidir. Stabilite özellikle oral sistemler için çok daha önemlidir. Mide ya da bağırsakta çözünme ve absorpsiyon istenildiği durumlarda stabilite kriterleri ön plana çıkmaktadır. Molekül büyüklüğü ise kan plazma proteinlerine bağlanma düzeyini ve terapötik etkinliği etkilemektedir. Küçük dozlarda etki gösterebilmelidir. Biyolojik yarı ömrü çok uzun ya da çok kısa olmamalıdır. Gastrointestinal absorpsiyonu iyi olmalı ve kan konsantrasyonu ile etkinliği arasında istenilen düzeyde korrelasyona sahip olmalıdır (12, 13, 14).

#### **2.1.4.1 Kontrollü Salım Sistemlerinin Veriliş Yolları**

Kontrollü salım sistemleri farklı şekillerde kullanılabilir. Hastalığın tipi, hastanın durumu, ilacın etkinliği açısından uygun dozaj şekliyle kullanılma prensibi uygulanmaktadır. Kontrollü salım sistemlerinin veriliş yolları oral, parenteral, transdermal, rektal, vajinal, oküler, nazal, bukal, sublingual olabilmektedir (2).

##### **2.1.4.1.1 Oral Kontrollü Salım Sistemleri**

Kontrollü salım sistemleri içerisinde en sık kullanılan veriliş yoludur. Tasarımı için farklı modifikasyonlara imkan vermesi, hastanın kullanım kolaylığı ve uyuncu ile tercih edilmektedir (15).

Oral kontrollü salım sistemlerinin tercih edilmesinin yanısıra kullanımında dikkatli olunması gereken durumlar ve sınırlayıcı etkenler de mevcuttur. İlacın midede kimyasal olarak parçalanması, gastrik boşalma, spesifik absorpsiyon bölgeleri, bağırsak mukozası veya karaciğerden geçişte parçalanma, gastrik motilite, kişisel değişkenlik gösteren biyoyararlanım özellikleriyle kullanım sınırlanmaktadır (16).

Oral kontrollü salım sistemlerinin başarısını pH, sindirim sistemindeki geçiş süresi, absorpsiyon yeri, metabolizasyon yeri ve oranı, gastrointestinal hastalıklar gibi birtakım fizyolojik faktörler etkileyebilmektedir. İlacın istenilen bölgede etkin hale gelmesi için gastrik boşalma süreci, gastrik retensiyon gibi parametreler belirleyicidir. Buna göre formülasyonlar üzerinde çalışılmakta ve istenilen süre ilaç etkisi alınması konusunda çeşitlilik sağlanmaktadır (17, 18).

İlacın sindirim sisteminden geçiş süresi ortalama 24 saat kadardır. Ancak bu süre kişisel farklılıklar gösterebilmektedir. Tasarlanan sistemler genellikle belli hızda 8-12 saat süresince etkin madde açığa çıkaran sistemlerdir fakat daha uzun süre

hedefleniyorsa ilacın absorpsiyon bölgesinde daha uzun süre kalabilecek formu hazırlanabilir ya da kolonda absorpsiyon edilebilecek etkin maddelerin kullanımı da alternatif sistemlerin geliştirilmesinde kullanılacak yöntemlerdir (19).

Oral kontrollü salım sistemlerinde de hemen salınan ve kısa zamanda ilaç düzeyini terapötik düzeye taşıyan bir başlangıç dozu ve bu düzeyin kontrollü olarak salınan etkin madde ile korunduğu sürdürme dozu mevcuttur. Buna dayanarak amaçlanan çeşitli tasarımlar yapılabilir. Etki süresi uzatılmak isteniyorsa; ilacın absorpsiyonu değiştirilebilir, farklı uygulama şekli tercih edilebilir, ön ilaç ya da ilacın zor çözünen tuzu seçilebilir, maddenin kimyasal yapısı üzerinde değişiklikler yapılabilir. Bunların dışında ve daha çok tercih edilen bir yol vardır ki o da formülasyon hazırlanırken farklı teknolojiler kullanmaktır. Bu teknolojik farklılıklar sınıflandırma yaparken de temel unsur olmaktadır (2).

Oral kontrollü salım sistemleri şu şekilde sınıflandırılabilir (2):

- 1- Membran kontrollü sistemler
- 2- Matriks kontrollü sistemler
- 3- Vücutta aşınan sistemler
- 4- Şişme kontrollü sistemler
- 5- Osmotik kontrollü sistemler
- 6- Midede tutulan sistemler
  - a) Dansite kontrollü sistemler
    - Midede yüzen düşük dansiteli sistemler
    - Midede çöken yüksek dansiteli sistemler
  - b) Biyoadhezif sistemler
  - c) Büyüklüğü artan sistemler
  - d) Manyetik sistemler
- 7- Zaman kontrollü sistemler
- 8- Lipozomlar.

Yukarıdaki sınıflandırmanın temelini oluşturan mekanizmalar ise difüzyon, dissolüsyon, osmotik basınç ve iyon değişimi olarak sayılabilmektedir (6).

Kaplı pelletler, kaplı granüller, matriks tabletler, mikrokapsüller, kaplı kapsüller, lipozomlar bu şekilde üretilen örnek olarak gösterilebilecek dozaj şekilleridir (2, 6).

#### **2.1.4.1.2 Parenteral Kontrollü Salım Sistemleri**

Parenteral yol oral yoldan sonra en sık tercih edilen veriliş şeklidir. İntravenöz, intramüsküler ve subkütan yolla bu sistemler kullanılabilir. Suda çözünen formlar, kompleks oluşumu, suda süspansiyon formlar, yağlı çözelti ve süspansiyon ya da emülsiyon formlarında intramüsküler kontrollü salım sistemleri hazırlanabilmektedir. Biyoparçalanabilir ve implant hazırlanırken polimer seçiminde dikkatli olunmalıdır. İntramüsküler yolla kullanılmak üzere uzun etkili penisilin formulasyonlarından penisilin G prokainin yağdaki çözeltisi, metil prednizolon asetatın sudaki süspansiyon formülasyonu, testosteron enantatın susam yağındaki yağlı çözeltisi örnek olarak gösterilebilir. Subkütan yolla ise protamin-Zn-insülin kompleksleri örnek olabilir. İntravenöz yolla ise lipozom, mikropartikül, mikroemülsiyon, nanopartikül içinde ilaç verilebilmektedir ve kanser tedavisi için önemlidir (6, 20).

#### **2.1.4.1.3 Transdermal Kontrollü Salım Sistemleri**

Transdermal yol sistemik etki için de tercih edilebilecek bir yoldur. Etkin maddenin ilk geçiş etkisinin ortadan kaldırılması, oral yolla emilimi az olan, gastrointestinal irritasyonu olan etkin maddelerin kullanımına imkan vermesi gibi avantajları mevcuttur. Deri vücudun dışını örten bir bariyer görevini görür. Bu kısıtlayıcı faktördür. Buna göre formülasyon geliştirme çalışmaları yapılmaktadır. Uygun etkin maddeler için bu sistemler geliştirilebilmektedir. Nitrogliserin, estradiol, klonidin, skopolamin bu yolla kullanılabilen etkin maddelerdir. Membran ayarlı sistemler, adhezif difüzyon kontrollü sistemler, matriks dispersiyon tipi sistemler, mikrozervuar sistemler uygulanabilecek yöntemler olarak görülmektedir. Bu şekilde tek tabakalı, depolu, tek tabakalı ve depolu çoklu sistemler, lipozomlar, transferzomlar, iyontoforez, elektrodleme, ultrason, fonoforez ve sonoforez geliştirilen sistemlerdir (21, 22).

#### **2.1.4.1.4 Rektal ve Vajinal Kontrollü Salım Sistemleri**

Bu amaçla farklı mekanizmalarla tasarlanabilen dozaj şekillerine örnek olarak; biyoadhezif jeller, vajinal insert, tablet, supozituarlar ve halkalar; matriks, mikrokapsül, jel tipi ve osmotik kontrollü rektal sistemler gösterilebilir (11, 22).

#### **2.1.4.1.5 Oküler Kontrollü Salım Sistemleri**

Polimer çözeltiler, biyoadhezif hidrojeller, koloidal oküler sistemler, insertler, implantlar bu amaçla geliştirilen sistemlere örnek teşkil edebilmektedir (2, 24).

#### **2.1.4.1.6 Nazal ve Pulmoner Kontrollü Salım Sistemleri**

Nazal yolla kullanılmak üzere; mukoadhezif sistemler, mikroküreler, inhalerler, nebulizörler ve lipozomlar geliştirilmiştir (25, 26).

#### **2.1.4.2 Kontrollü Salım Mekanizmaları**

Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında salım mekanizmaları göz önüne alınmıştır. Amaçlanan salım profili, etkin maddenin sistemden istenen hızda sıfırıncı derece kinetikle salımıdır. Bu sistemlerde bir takım polimer maddeler kullanılarak hazırlanabilmektedir. Kontrollü salım sistemlerinin hazırlanmasında genel olarak kullanılan 3 ana mekanizma vardır. Bunlar difüzyon, çözünme, osmotik basınç etkisidir (6).

#### **2.1.4.3 Kontrollü Salım Sistemlerinin Sınıflandırılması**

Kontrollü salım sistemleri aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir:

1- Salım hızı önceden programlanan sistemler

a) Difüzyon kontrollü sistemler

- Depo sistemler (Membran sistemler)

- Matriks sistemler

b) Çözünme kontrollü sistemler (Dissolüsyon sistemler)

2- Aktivasyon sonucu kontrollü salım sağlayan sistemler

a) Fiziksel aktivasyon

b) Kimyasal aktivasyon

c) Biyokimyasal aktivasyon

3- Kendi kendini aktive eden sistemler

4- Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler (2).



#### **2.1.4.3.1 Salım Hızı Önceden Programlanan Sistemler**

Salım hızı önceden programlanan sistemlerde, etkin maddenin spesifik salım hızı bir membran ya da matriksten difüzyonla veya çözünmeyle programlanmıştır (2).

##### **2.1.4.3.1.1 Difüzyon Kontrollü Sistemler**

Salım hızının etkin maddenin suda çözünmeyen polimerden difüzyonuyla kontrol edildiği sistemlerdir. Membran sistemler (depo sistemler) ve matriks sistemler olarak iki kısımda incelenmektedir (6).

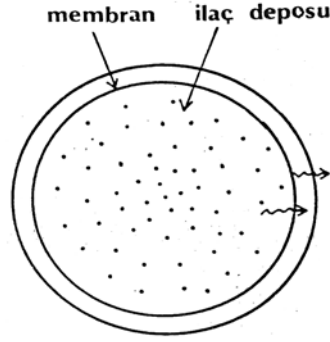
##### **2.1.4.3.1.1.1 Membran Sistemler (Depo Sistemler, Rezervuar Sistemler)**

Sistemde, etkin maddeyi içeren bir çekirdek depo kısmı mevcuttur. Çekirdek kısmın çevresi ise suda çözünmeyen bir polimer membranla kaplanmıştır. Etkin madde membran içerisinde dağılmış haldedir. Etkin maddenin difüzyonu Fick'in birinci yasasına göre gerçekleşmektedir. Bu sistemler polimer membranın içerisindeki çözünmüş ilaç konsantrasyonu sabit kaldığı müddetçe sıfırıncı derece salım profilini korumaktadır. Membran sistemlerde; etkin maddenin dağılma ve difüzyon katsayıları, membran kalınlığı belirlenmek suretiyle salım hızı önceden saptanabilmektedir (6, 27). Sistem iki nedenle sıfırıncı derece salım profilinden sapma gösterebilmektedir. Birincisi etkin maddenin membran yüzeyinde birikmesidir. Etkin maddenin membran yüzeyinden uzaklaştırılması yavaştır ve konsantrasyonu zamanla membran yüzeyinde artar. Doygunluk konsantrasyonuna ulaşıldıktan sonra ise salım membrandan etkin maddenin uzaklaşma hızına bağlı olarak kontrol edilmektedir. İkincisi ise ani salımın gerçekleşmesidir (28).

Membran sistemler enkapsülasyonla ya da tabletlerin film kaplanması gibi yöntemlerle hazırlanması mümkündür (28, 29, 30). Mikrokapsüller, film kaplı tabletler, depo tipi implantlar, transdermal sistemler, intrauterin depo sistemler ve göz içine yerleştirilen depo sistemler örnek olarak gösterilebilmektedir (31).

Membran sistemler için kullanılacak polimerler; sertleştirilmiş jelatin, metil selüloz, etil selüloz, polihidroksi metil akrilat, polivinil asetat, hidrokispropil selüloz ve çeşitli muhamlar tek başına ya da uygun şekilde bir arada kullanılabilir (6).

Bu sistemle üretilen sistemlere örnek olarak; nitrogliserin içeren kapsül, levonorgestrel içeren subdermal implant, pilokarpin içeren ocusert gösterilebilir (2, 11).



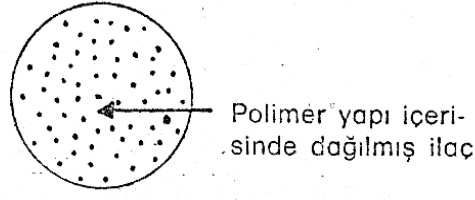
Şekil 2.2 Membran sistemdeki bir dozaj şeklinin şematik görünümü

#### 2.1.4.3.1.1.2 Matriks Sistemler

Matriks sistemlerin salım hızı Higuchi tarafından tanımlanmıştır. Bu sistemde etkin madde inert matriks içinde dağıtılmıştır. Etkin madde matriksin içine geçer buradan da basit difüzyonla ekstre edilir. Sistemin içinde bulunduğu sıvı porlardan matriksin içine geçerek etkin maddeyi çözer ve çözünen etkin maddede difüzyonla matriksten salınmaktadır (32, 33). Membran sistemlere nazaran sıfırıncı derece salım profili elde etmenin daha zor olduğu ortaya konmuştur. Matriks sistemlerde; matriks maddesinin kimyasal özellikleri, etkin maddenin sudaki çözünürlüğünün in vitro ve in vivo salım sonuçlarına etkili olduğu gösterilmiştir (2). Kullanılan polimere göre salım hızı ayarlanabilmektedir. Matriks sistemin geometrik yapısında yapılabilecek değişikliklerle salım profili ayarlanabilmektedir. Etkin maddenin sistemden çıkışı düz yüzeyden tek yönlü ya da küresel pelletten homojen veya heterojen olarak gerçekleşebilir (34).

Matriks sistemlere örnek olarak mikroküreler, matriks tabletler, matriks tipi implantlar gösterilebilir (31).

Bu sistemlerde kullanılacak matriks yapısındaki maddeler; lipit yapısındaki balmumu, stearik asit, çeşitli mumsu maddeler, plastik matriks tipi metil akrilat-metilmetakrilat, polivinil klorid, polietilen, polivinil asetat, hidrofilik yapıdaki polimerlerden metil selüloz, hidroksipropil metil selüloz, sodyum karboksimetil selüloz, polivinil prolidon olabilir (35, 36).



Şekil 2.3 Matriks sistemdeki bir dozaj şeklinin şematik görünümü

#### 2.1.4.3.1.2 Çözünme Kontrollü Sistemler (Dissolüsyon Sistemler)

Çözünme kontrollü sistemler, yavaş çözünme hızına sahip etkin maddeler için kullanılan sistemlerdir. Etkin maddenin sudaki çözünürlüğü yavaş olduğu için sistemin temelini kendiliğinden kontrollü salım oluşturmaktadır. Eğer suda yüksek oranda çözünen bir etkin madde kullanılacaksa farklı yöntemler kullanılabilir. Etkin maddenin suda az çözünen tuzu ya da türevi hazırlanabilir, suda az çözünen bir maddeyle kaplanabilir ya da suda az çözünen maddeyle tablet halinde basılabilmektedir. Bu sayede etkin maddenin suda çözünürlüğü yavaşlatılabilmektedir (6).

Bu sistemler içerisinde enkapsülasyon çözünme kontrollü sistemler ve matriks çözünme kontrollü sistemler sıklıkla kullanılan sistemlerdir. Enkapsülasyon çözünme kontrollü sistemlerde kaplama maddesi olarak; jelatin, karnauba mumu, etil selüloz, selüloz asetat ftalat kullanılabilir. Polimer membranın kalınlığı ve çözünme hızı salım hızını belirlemektedir. Etkin madde yavaş çözünen polimerlerle uygun kalınlıkta kaplanarak ya da mikrokapsülasyonla hazırlanabilir. Matriks çözünme kontrollü sistemlerde ise etkin maddenin polimerden çözünme hızı salım profilini belirlemektedir. Etkin maddenin suda yavaş çözünen polimerle tablet şeklinde basılmasıyla hazırlanabilir (2, 6).

Enkapsülasyon çözünme kontrollü sistemle hazırlanmış fenilpropanol amin hidroklorür kapsülü ve matriks çözünme kontrollü sistemle hazırlanmış kinidin sülfat tabletleri üretilmiştir (38).

#### 2.1.4.3.2 Aktivasyon Sonucu Kontrollü Salım Sağlayan Sistemler

Etkin madde salımının fiziksel, kimyasal, biyokimyasal ya da sisteme dışarıdan enerji verilerek gerçekleştiği bir aktivasyon mekanizması aracılığıyla yapıldığı

sistemlerdir. Aktivasyon mekanizması üzerinde yapılabilecek değişiklikler salım hızının kontrolünü sağlamaktadır (2).

Kullanılabilecek aktivasyon mekanizmalarından ilki fiziksel aktivasyondur. Salım hızı bu şekilde kontrol edilmektedir. Osmotik basınç, hidrodinamik basınç, mekanik, manyetik, iyontoforez, sonoforez, hidrasyonla aktivasyonu sağlayan sistemler örnek olarak gösterilebilmektedir (2).

Salım hızı kontrolünü sağlayan diğer bir mekanizma ise kimyasal aktivasyondur. Bu sistemlere örnek olarak ise pH ile aktive edilen ve iyonizasyonla aktive edilen sistemler gösterilebilir (2).

Biyokimyasal aktivasyonda ise enzimle veya biyokimyasal yöntemle gerçekleştirilmektedir (2).

#### **2.1.4.3.2.1 Biyoerozyona Uğrayan Sistemler (Bioerodible Systems, Biodegradable Systems)**

Biyoerozyona uğrayan sistemler vücutta aşınan sistemlerdir. Etkin madde vücutta aşınan, parçalanmış bir matriks içinde dağıtılmıştır. Matriks olarak suda çözünmeyen mumsu maddeler, yüksek moleköl ağırlıklı yağlı maddeler kullanılabilir. Kullanılan polimerler aşınmaya uğrayarak parçalanırlar. Parçalanma ürünleri ise biyolojik ortamda çözünerek sistemik dolaşımına vücuttan atılmaktadır. Bu sistemler için kullanılabilecek polimer maddelerin biyoyeçimli olması gerekmektedir (6, 31).

Etkin maddenin salımı sistemin yüzeyden yavaş yavaş çözünmesi veya aşınması ile gerçekleşir. Sistemin yüzey alanı etkin maddenin çözünme hızını etkilemektedir. Sindirim kanalından geçişte sistemin şeklini koruması yani erozyona uğrayan yüzey alanının değişmemesi gerekmektedir. Çünkü bu sayede sabit çözünme hızı sağlanabilmektedir. Sistemin geometrik şekli uygun seçilmelidir (31).

Polimer olarak kullanılabilecek maddelere örnek olarak polilaktik asit oral sistemlerde, laktik asit-glikolik asit kopolimeri oral aşı formlarında görülmektedir (39, 40).

Polimerden ilacın salım kinetiği karmaşık bir yapıya sahiptir. Polimer yapı zamana bağlı olarak aşınmaya uğramakta kimyasal, fizikokimyasal ve fiziksel özellikleri değişmektedir. Bu da salım kinetiği için önemli bir özelliktir (31).

Polimerin aşınma mekanizması fiziksel olarak ikiye ayrılmaktadır. Bunlar homojen ve heterojen erozyondur. Homojen erozyon kitle erozyonu olarak da nitelendirilebilmektedir, aşınma homojen olarak gerçekleşmektedir. Heterojen erozyon ise aşınmanın yüzeyden başladığı ve içeriye doğru ilerlediği yüzey erozyonudur (31).

Aşınmaya uğrayan sistemlerle oral uygulamaya yönelik tablet gibi dozaj formları yapılabileceği gibi bir üstünlük olarak mikrokapsül ve mikrokürelerin intramüsküler formları da hazırlanabilmektedir. Ayrıca da implant hazırlama teknolojisi içinde yeri olan bir mekanizmadır (31).

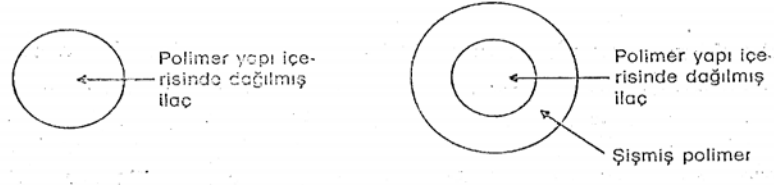
#### **2.1.4.3.2.2 Şişme Kontrollü Sistemler**

Etkin maddenin matriks bir madde içinde homojen şekilde dağıtıldığı sistemlerdir. Burada etkin madde hidrojel içinde çözülebilir ya da dağıtılabilmektedir (6).

Polimer madde normalde ilacın dışarıya difüzyonuna imkan vermemektedir. Ancak biyolojik ortamdaki su ile temasla polimer şişer etkin maddenin matriks yapıdan salımı gerçekleşebilmektedir (2).

Bu sistemler için salım kinetiği ve hızını belirleyen faktör polimerin cinsidir. Biyolojik ortamdaki suyun polimer yapıya işleyerek bu yapıyı şişirmesi sabit olması gerekmektedir ve etkin maddenin şişen polimerden dışarı salım hızından daha yavaş olmasıyla salım kinetiğinin istenen şekilde olmasını sağlayabilmektedir. Salım hızı ayarlanmak isteniyorsa matriks yapıya lipofil maddeler yardımcı madde olarak eklenebilmektedir. Buna örnek olarak poröz selüloz matriks tipi pelletlerin yapısına setil alkol ve parafin ilavesi ile hidrofil yapıdaki ilaçların hızlı salımı engellenebildiği gösterilmiştir (41, 42).

Genellikle tablet formları kullanılmaktadır. Tercih edilen polimer maddeler ise hidroksipropil metil selüloz, hidroksipropil selüloz, hidroksietil selüloz gibi selüloz türevleri olabildiği gibi son zamanlarda farklı polimer maddelerin denendiği ve kullanıldığı da görülmektedir. Kitozan bu amaçla tercih edilen polimerlerden biridir (31, 42 ).



Şekil 2.4 Şişme kontrollü sistemdeki bir dozaj şeklinin şematik görünümü

### 2.1.4.3.3 Hedeflendirilmiş İlaç Taşıyıcı Sistemler

Yeni ilaç taşıyıcı sistemler ve hedeflendirme üzerinde ilgi ve çalışmalar gittikçe artmaktadır. Bu sistemler üzerinde başlıca çalışma nedenleri; artan biyoyararlanım ve terapötik indeks, azalan yan ve istenmeyen etki ve düzelen hasta uyuncunu sağlayabilmesidir (2).

Etkin maddenin hedeflendirilmesinin gerektiği veya tercih edildiği durumlar ise, etkin maddenin konvansiyonel formülasyonlarda dayanıksız olması veya çözünürlük sorunu olması, biyofarmasötik açıdan düşük absorpsiyon göstermesi, membrana fazla bağlanması, biyolojik dayanıksızlığı olması, farmakodinamik ve farmakokinetik açıdan kısa yarılanma ömrü olması, geniş dağılma hacmi göstermesi, klinik yönden ise, terapötik indeksinin düşük olmasıdır (6, 43, 44).

Hedeflendirmenin amacı, konvansiyonel tedavideki olumsuzlukları ortadan kaldırmak, etkin maddenin hücresel düzeylere taşınmasını arttırmak, kan konsantrasyonunu ve salım profilini en uygun hale getirmek, etkin ve güvenli tedavi sağlamak, toksik özellikleri gidermek ya da minimuma indirmektir (6).

Hedeflendirme amacıyla hazırlanan sistemlerin birtakım özelliklere sahip olması istenmektedir. Hedefe yerleşme, endotele geçiş salım kontrolü, hedefe ulaşmadan salımın olmaması, biyolojik olarak geçimli olması, dayanıklı olması bu özelliklerin başlıcaları olarak sayılabilmektedir (2).

Hedeflendirmede hücre hareketlerinden endositozun etkisi bulunmaktadır. Endositoz hücre dışındaki materyalin hücre içine transportunu sağlayan bir hücre hareketidir. Fagositoz, pinositoz ve reseptör aracılığıyla endositoz olabilir (2).

#### **2.1.4.3.3.1 Hedeflendirme mekanizmaları**

- 1- Pasif (Doğal) hedeflendirme
- 2- Aktif hedeflendirme
  - a) Dışarıdan uyarılma ile
    - Manyetik
    - Ultrasonik
  - b) Antijen-antikor etkileşmesi (2).

##### **2.1.4.3.3.1.1 Pasif Hedeflendirme**

Pasif hedeflendirmede enjeksiyondan sonra taşıyıcının doğal olarak hedeflenmesi; organ, doku ve hücreye yerleşmesidir. Pasif hedeflendirmede sistemlerin partikül boyutları, yüzey yükleri, veriliş yolları, yüzey hidrofobisitesi değiştirilerek farklı hedefe yönlendirme gerçekleştirilebilir. Hedeflendirmede; retiküloendotelial sistemin (RES) yabancı partikülleri kandan uzaklaştırma yeteneğiyle etkin madde içerikli taşıyıcıların makrofajlarla pasif olarak hedeflendirme özelliğinin rolü vardır. Partikül boyutları hedeflendirme yerinin belirlenmesi açısından önemlidir (44, 45).

##### **2.1.4.3.3.1.2 Aktif Hedeflendirme**

Aktif hedeflendirmede ise ya doğrudan doğruya etkin maddeye ya da taşıyıcıya bağlı hedefleyici bir madde bulunmaktadır (6, 43, 46).

Manyetik hedeflendirme aktif hedeflendirme yöntemlerinden biridir. Manyetik partiküller ve manyetik alan kullanılmaktadır (47). Manyetik hedeflendirmede magnetit içeren mikropartiküler sistemler, magnetit içeren levhalar (slab), yarıküreler kullanılabilir. Diabet, kanser, kalp ritm bozuklukları, doğum kontrol sistemleri, organ görüntülemesi için öngörülebilmektedir (2, 48).

Aktif hedeflendirmenin bir başka türü ultrasonik hedeflendirmedir. Ultrasonik dalgalar kullanılarak işlem gerçekleştirilmektedir (2).

Antijen-antikor kompleksi (etkileşmesi) aktif hedeflendirme içinde yer alan bir başka mekanizmadır. Antijen ve antikor bir arada güçlü hidrojen bağları, hidrofob bağlar ve iyon etkileşimleri tutmaktadır. Bu etkileşimin görevi makrofaj ve diğer fagositoz yapan hücrelerin antijeni yok etme gücünü arttırmaktır. Hedeflendirmede

ligant olarak monoklonal antikor, peptit/protein yapılı maddelerin kullanıldığı ligant reseptör aracılı hedeflendirme üzerindeki çalışmalar giderek artmaktadır (2).

#### **2.1.4.3.3.2 Yeni İlaç Taşıyıcı Sistemler**

Kontrollü salım sistemlerinde hedeflendirmede kullanılan birtakım ilaç taşıyıcı sistemler vardır. Mikroküreler, lipozomlar, niozomlar, nanopartiküller, mikroemülsiyonlar, lipit kökenli mikropartiküler sistemler, etkin maddenin kimyasal bileşiklerle modifikasyonu sonucu elde edilen konjugatlar bu sistemlere örnek olarak gösterilebilir (6, 45, 46, 49, 50, 51).

##### **2.1.4.3.3.2.1 Mikroküreler**

Mikroküreler; etkin maddelerin vücudun istenilen bölgesine hedeflendirilmesini sağlayan, farklı fizikokimyasal özelliklere sahip, monolitik yapıdaki mikro taşıyıcılar olarak nitelendirilebilmektedir (51, 52).

Etkin maddeyi istenen vücut bölümüne taşıyabilmesi, dayanıklı olması, etkin madde yapı ve aktivitesi üzerinde değişiklik olmaması, salımın kontrollü olabilmesi, biyolojik sistemlere uyumlu bir yapı göstermesi ve etkinin düşük dozlara rağmen yüksek olması gibi özellikleri ve avantajlarının olması gösterilen ilginin artmasına neden olduğunu göstermektedir (52, 53, 54).

Mikrokürelerin hazırlanmasında kitozan, jelatin gibi doğal polimerlerin yanısıra poliester, poliüretan, poliakrilamid ve selüloz türevleri gibi sentetik polimerler kullanılabilir (2).

Mikrokürelerin hazırlama yöntemleri farklılık göstermektedir. Polimerizasyon, koaservasyon, polikondensasyon, püskürterek kurutma ve püskürterek dondurma bu yöntemler içinde sayılabilmektedir (2).

Antikanserojen ilaçlar, antibiyotikler, antienflamatuar ilaçların mikroküre olarak hazırlanmış formları bulunmaktadır (2, 54).

##### **2.1.4.3.3.2.2 Lipozomlar**

Lipozomlar koloidal ilaç taşıyıcı sistemlerdir. Aralarında sulu faz bulunan bir ya da daha çok sayıda biyolojik membrana benzer yapıdaki lipit tabakalarının oluşturduğu küre şeklindeki keseciklerdir. Fosfolipit kısmı, sulu faz ve kolesterol gibi temel

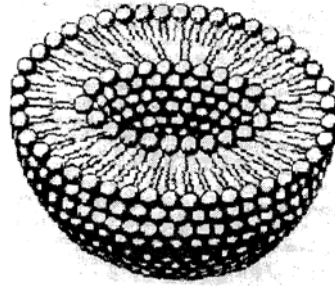


bileşenlerden oluşmaktadır. Lipozomlar sınıflandırılırken tabaka sayısı esas alınabilmektedir. Klinik araştırma açısından yoğunluk gösteren bir ilaç taşıyıcı sistemdir (6, 31, 55).

Küçük dozlarda etki sağlayabilme özellikleri, yıkım ürünlerinin toksik olmaması, dozlama aralığını uzatmaları, yarılanma ömrü kısa olan etkin maddeler için uygun olmaları gibi pek çok avantajlarının bulunduğu görülmektedir (31).

Lipozomlardaki etkin maddelerin hücrelere verilme mekanizması endositoz, eriyerek birleşme ve adsorpsiyon olarak gruplandırılabilir (2, 31, 55).

Antikanserojen ilaçlar, antifungal ilaçlar, antiparaziter ilaçlar, antiviral ilaçlar, antiinflamatuvar ilaçlar, hormon tedavisi, gen tedavisi ve kozmetikler için uygulamaları bulunmaktadır ve üzerinde çalışılmaya devam edildiği gözlenmektedir (2).



Şekil 2.5 Lipozomun şematik görünümü

#### 2.1.4.3.3.2.3 Niozomlar

Non-iyonik sürfaktan kesecikleridir. Yapıları lipozomlara benzemekle birlikte farklı olarak fosfolipit yerine non-iyonik yüzey etkin madde kullanılmaktadır. Tabakaları arasında su molekülleri mevcuttur ve küre şeklinde keseciklerdir.

İlacın vücutta kalış süresi uzundur, düşük dozda etki görülmektedir, toksik özelliği yoktur, stabildirler.

Transdermal, oral, parenteral uygulamalar ve örnekler görülmektedir (2).

#### **2.1.4.3.3.2.4 Nanopartiküller**

Katı kolloidal partiküllerdir. Etkin madde sistem içinde çözülmüş, hapsedilmiş ya da adsorbe edilmiş olabilmektedir. Partiküllerin büyüklükleri 10-1000 nm arasında değişebilmektedir (56).

Faz ayrışması (koaservasyon), sulu ortamda polimerizasyon, misel polimerizasyonu, adsorpsiyon gibi yöntemler kullanılarak hazırlanabilmektedir (2).

Liyofilize toz halde saklanmaktadır. Bu şekilde saklandıklarında stabildirler. Boyutlarının küçüklüğü nedeniyle suda çok kolay disperse olabilmektedirler. Parenteral uygulama için uygundur (2, 56).

#### **2.1.4.3.3.2.5 Biyoadhezif Sistemler**

Biyoadhezif sistemler kontrollü salım sistemleri içinde 1980'lerden günümüze biyolojik membranlardan etkin maddelerin absorpsiyonu ile ilgili yaklaşımların sonucu üzerinde çalışılan ve ortaya konulan sistemlerdir (2).

Biyoadhezyon tanımı; bir biyolojik yüzey ile polimer ilaç taşıyıcının ya da iki biyolojik materyalin yüzeyler arası moleküler kuvvetler vasıtasıyla bir arada tutulabilmesi şeklinde yapılabilmektedir. Biyoadhezyon iki biyolojik madde arasında, biyolojik madde yapay substrat arasında veya yapay materyalin biyolojik substrata adhezyonla olabilmektedir (57, 58).

Etki gücü yüksek ancak dayanıksız peptid, protein gibi etkin maddelerin biyoyararlılığının arttırılması, ilk geçiş etkisinin elimine edilmesi, kan düzeyindeki istenmeyen dalgalanmaların önlenmesi ve gereken difüzyon yolunun azaltılmasının amaçlandığı durumlar için tasarlanan sistemler olarak görülmektedir. Bu duruma bağlı olarak da bir takım üstünlüklere sahip olduğu söylenebilmektedir, Belirli bölgede lokalizasyon, artan biyoyararlanım, tek doz alım kolaylığı, artan hasta uyuncu , ilk geçiş etkisinin elimine edilmesi ve artan doku geçirgenliği sistemin üstünlükleridir (57).

Biyoadhezif sistemler oral, nazal, servikal, vajinal, oküler, bukal uygulamaları olan sistemlerdir (2).

#### **2.1.4.4 Polimerler**

Kontrollü salım sistemlerinin temel unsurlarından biri kullanılan polimerlerdir. Polimerler büyük molekülü ve monomerlerin kimyasal bağlarla bağlanarak oluşturduğu

bileşiklerdir. Bir monomerin tekrarlanmasından oluşan polimerler homopolimer, iki monomerin karışımıyla oluşan polimerler ise kopolimer olarak adlandırılmaktadır. Makromoleküller ise yapı olarak daha büyük ve karmaşıktır. Doğal ve sentetik polimer maddeler mevcuttur. Bu polimerlerin kullanımı ve seçimi preparatın verilmiş yolu, etkin madde cinsi, dozu, öngörülen ve istenen salım süresi bir arada değerlendirilerek gerçekleştirilmektedir (2, 6, 59).

Kontrollü salım sisteminin tipine göre biyoparçalanabilen ve biyoparçalanmayan polimerler kullanılabilir. Biyoparçalanabilen polimerler suda çözünmezler biyolojik ortamlarda kimyasal ya da fiziksel değişime uğrarlar. Poliamitler, dekstran, kitozan örnek olarak verilebilir. Biyoparçalanmayan polimerler ise biyolojik ortamda parçalanmazlar; hidrofil olanlar hidrojellerdir suda çözünmezler şişerler, hidrofob olanlar ise suda hem çözünmezler hem de şişmezler. Hidrofil olan hidrojel polimerlerden bazıları polivinil alkol, polivinil asetat, polietilen glikol, poliakrilik asit, polihidroksietil metakrilat, polimetakrilik asittir. Hidrofob polimerlerden bazıları ise silikonlar, polietilen vinil asetat. Kontrollü salım sistemlerinde etil selüloz (EC), hidroksipropil metil selüloz (HPMC), selüloz asetat ftalat (CAP), eudragit türevleri gibi polimer maddelerin kullanımı yaygın olarak görülmektedir (9, 15, 28, 29, 59, 60, 61, 62, 63, 64).

## **2.2 Osmotik Kontrollü Sistemler**

Kontrollü salım sistemleri içinde fiziksel aktivasyonla kontrollü salım sağlayan sistemlerdir. Salım hızı fiziksel aktivasyon yöntemlerinden biri olan osmotik basınç ile kontrol edilmektedir (2).

Osmotik pompa; osmotik basınç etkisi ile çalışan terapötik sistemlerdir. Etkin maddenin salımını sağlayan enerjiyi, sistem içinde oluşan osmotik basınç ile sistemin içinde bulunduğu ortamın osmotik basıncı arasındaki fark oluşturmaktadır. Tablet, partikül, ilaç çözeltisi, kapsül yarı geçirgen membranla kaplanarak sistemde açılan delikle osmotik pompa hazırlanabilmektedir (65).

Osmotik kontrollü sistemlerde temel mekanizmanın sadece osmotik basınç olması, salımın sıfırıncı derece kinetikle gerçekleşmesi ve etkin madde salım profilinin pH ve diğer fizyolojik faktörlerden etkilenmemesi gibi özellikleriyle düzgün sonuçlara imkan vermeleriyle üzerinde çalışılan ve modifiye edilen sistemler olarak literatürlerde

yerini aldığı ve bu şekilde üretilen preparatların piyasada mevcut olduğu görülmektedir (15, 66).

Alza firmasının geliştirilen ve OROS® olarak adlandırılan sistem ilk osmotik pompa sistemi olarak oral kullanıma yönelik ortaya konulmuştur (15).

Geliştirilen osmotik kontrollü sistemler genel olarak oral kullanıma yönelik ve osmotik kontrollü oral sistemler olarak adlandırılan sistemler olduğu görülmektedir. Bu şekilde farklı dozaj şekilleri de geliştirilmiştir. İmplant halde kullanılan osmotik pompa üzerinde çalışılmış ve bu formda DUROS® adlı bir sistem geliştirilmiştir (15).

Osmotik kontrollü sistemlerin insanlarda kullanılacağı formlarının yanısıra veterinerlik için kullanılan formları da mevcuttur. Yine Alza firmasının tasarlanan IVOMEK® SR adı ile anılan sistem bu şekildedir (15).

### **2.2.1 Osmotik Kontrollü Sistemlerin Sınıflandırılması**

Osmotik kontrollü sistemler çalışma prensiplerine göre sınıflandırılmaktadırlar. Son yıllarda özellikle sistemin kaplanması üzerinde yapılan değişiklikler ve hedeflendirme yaklaşımlarıyla farklı grupların olduğu görülmüştür. Bu yaklaşımla sınıflandırma şu şekildedir:

- 1- Basit osmotik pompa
- 2- Jenerik osmotik pompa
- 3- Diğer osmotik kontrollü sistemler (2, 15).

#### **2.2.1.1 Basit Osmotik Pompa**

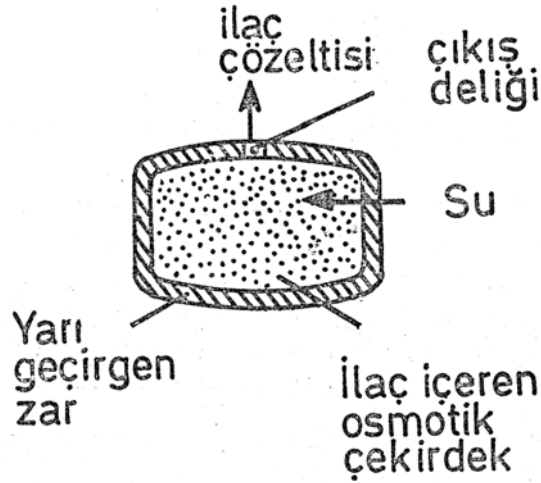
Basit osmotik pompalarda ilacın kendisi ya da ilacın yanına ilave edilen bir osmotik ajan osmotik basıncı oluşturmaktadır. Sistem etkin madde içeren osmotik çekirdek kısmı, yarı geçirgen zar ve çıkış deliğinden oluşmuştur. İlaç yarı geçirgen bir zar içine yerleştirilmiştir ve ilacın oluşturduğu osmotik basınç nedeniyle dış ortamdaki sistem içine su girişi gerçekleşmektedir, sisteme giren su etkin maddeyi çözmektedir. Bu durumda iç basınç artmaktadır. Sistem hazırlanırken zarda küçük bir delik açılmaktadır. Artan iç basınçla ilaç çözeltisinin bu delikten kontrollü çıkışı gerçekleşmektedir (65, 66, 67).

Basit osmotik pompa sistemlerinde etkin madde istenilen düzeyde osmotik basınç sağlayabilirse tek başına yeterli olabilmektedir. Ancak istenilen düzeyde salımı

oluşturacak basınç oluşmazsa bu durumda sisteme osmoajan denilen maddelerin ilavesi gerekmektedir (65, 66, 67).

OROS® olarak bilinen basit osmotik pompalar içinde ilk geliştirilen sistem, çekirdek bir tablet kısmının yarı geçirgen bir zarla kaplanması ve küçük bir çıkış deliğinin açılmasıyla hazırlanmıştır. Bu şekilde geliştirilen basit osmotik pompa metoprolol, asetazolamit, hidralazin ve indometazin gibi etkin maddeler için denenmiştir (11, 65).

Basit osmotik pompalar etkin maddenin %60-80'inin salımını sabit hızla gerçekleştirebilmektedirler. Etkin maddenin dışarı verilme hızı; kaplama filminin kalınlığı, cinsi, permeabilite derecesi ve osmoajana bağlıdır (2, 15).



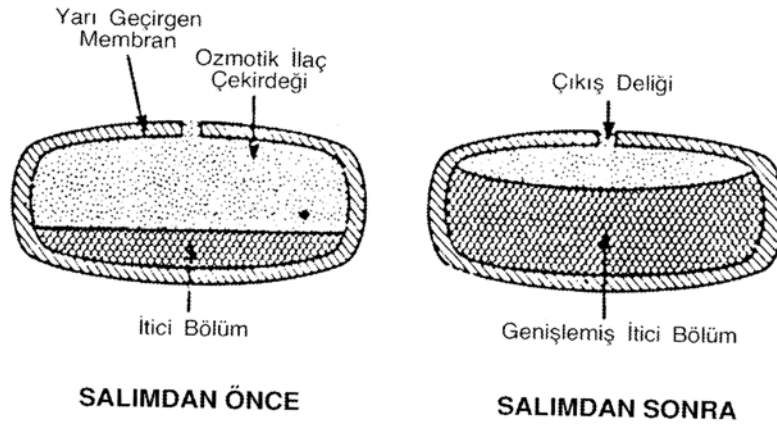
Şekil 2.6 Basit osmotik pompanın şematik görünümü

Fenobarbital içeren sistemde yapılan çalışmada salım hızının pH'dan bağımsız olduğu görülmüştür (68).

### 2.2.1.2 Jenerik Osmotik Pompa

Basit osmotik pompalara göre daha karmaşık ve çok amaçlıdır. Basit osmotik pompalardan farkı iki bölmeli bir sistem olmasıdır. Etkin madde esnek duvarlı bir depo içindedir ve bu kısım birinci bölmedir. İkinci bölme ise osmotik basıncı sağlayan ajanı içeren kısımdır ve dış ortamdan yarı geçirgen bir zarla ayrılmıştır. Osmoajan sayesinde

biyolojik ortamdaki su yarı geçirgen membrandan geçerek iç bölgeye basınç yapmaktadır. Esnek yapılı olan etkin madde içeren depo duvarı deforme olmaktadır. Etkin madde sistemde önceden açılan delikten sabit hızla dışarı salınmaktadır. Etkin madde içinde bulunduğu bölme içinde çözelti ya da süspansiyon halinde bulunabilmektedir. Sistem pompa dış kılıfı, yarı geçirgen membran, ara esnek çeper kısmı, çıkış deliği ve etkin madde ile osmoajanın ayrı yer aldığı iki bölmeden oluşmaktadır (15, 67).



Şekil 2.7 Jenerik osmotik pompanın şematik görünümü

Bu sistemlerde; ilaç duvarı olarak stiren butadien kopolimerleri, osmoajan olarak sodyum klorür, polietilen glikol (PEG), yarı geçirgen membran olarak da selüloz asetat polimeri, EC, eudragit türevleri, polivinil alkol, poliüretan, polivinil klorid gibi maddeler kullanılabilir (11).

Jenerik osmotik pompa sistemlerinde iki tabakalı tablet kısmı yarı geçirgen membranla kaplanmaktadır. Sistemde uygun büyüklükte çıkış deliği açılır. Biyolojik ortamla karşılaşan sistemde polimerik osmotik kısım şişer ve etkin madde bulunan kısmı yaptığı basınçla itmektir. Bu şekilde de etkin madde önceden sistemde açılan delikten dışarı salınmaktadır (11, 15).

Jenerik osmotik pompa sistemleri üzerinde ilk çalışmalar ve tasarımlar Theeuwes ve Yum tarafından yapılmıştır ve açıklanmıştır (11).

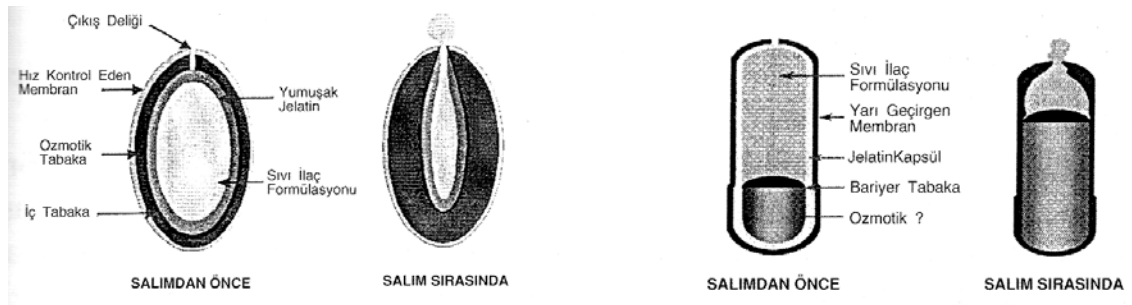
Jenerik osmotik pompalar üzerinde rektal kullanıma yönelik sistemlerin geliştirilmesi için de çalışılmıştır. Antipirin bu şekilde denenmiş bir etkin maddedir (11).

Jenerik osmotik pompalar için gösterilecek ilk örneklerinden biri OSMET®'dir (11).

### 2.2.1.3 Diğer Osmotik Kontrollü Sistemler

Basit ve jenerik osmotik pompalar üzerinde ortaya konan yaklaşımların yanı sıra farklı yaklaşımlar ve tasarımlar üzerinde de çalışılmakta ve araştırmalar devam etmektedir (15).

Likit OROS kontrollü salım sistemleri (L-OROS) olarak adlandırılan sistemler sıvı formülasyonlar için düşünülmüş ve çalışılmıştır. Bu formülasyonlar içinde lipofilik emülsiyon formlar da mevcuttur. Sistem iki türlü olabilmektedir. İlki L-OROS SOFTCAP ikincisi ise L-OROS HARDCAP'tır. Birisi yumuşak jelatin kapsüller kullanılarak hazırlanırken diğesinde ise sert jelatin kapsüllerin kullanıldığı görülmektedir. Bu sistemlerde sıvı ilaç formülasyon kısmı yumuşak veya sert jelatin kapsül içerisinde yer almaktadır. L-OROS SOFTCAP'ta kapsülün dışında sırasıyla iç tabaka (bariyer tabaka), osmotik tabaka, hız kontrolü sağlayan membran kısmı bulunmaktadır. Çıkış deliği bu üç tabakanın delinmesiyle açılmaktadır. Sistem biyolojik ortamda membrana penetre olur ve osmotik tabaka aktif hale geçer. Bu tabaka sisteme hidrostatik basınç yaparak sistem içindeki sıvı ilaç içeriğinin çıkış deliğinden salımını sağlamaktadır. L-OROS HARDCAP da yine benzer şekilde hazırlanmaktadır (2, 15).



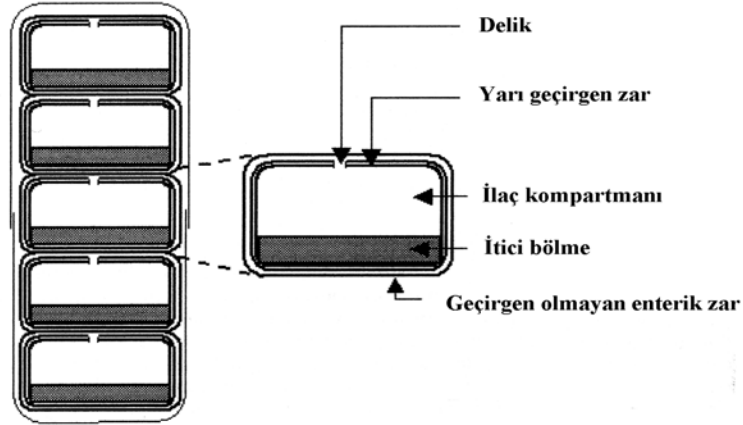
Şekil 2.8 L-OROS SOFTCAP ve L-OROS HARDCAP sistemlerin şematik görünümü

Multi partiküler sistemlerde ise etkin madde pelletleri kullanılmaktadır. Yeterli osmotik basınç oluşumu sağlanabilirse tek başına yeterli değilse bir osmoajan ilavesiyle oluşan çekirdek kısım yarı geçirgen membranla kaplanarak hazırlanmaktadır. Sistem ortam sıvısıyla karşılaşınca osmotik basınçla dışarı etkin madde salınmaktadır (69).

Çok katlı (sandwiched) osmotik tabletler ise ortada bulunan itici tabaka bu tabakanın iki tarafında yer alan etkin madde içeren iki tabakadan oluşan çekirdek kısmı mevcuttur. Çekirdek kısım yarı geçirgen membranla kaplanmaktadır. Sistemin etkin madde içerikli iki tabakanın bulunduğu kısımlarında iki çıkış deliği bulunmaktadır. Sistem biyolojik ortamla karşılaşınca membranda su penetrasyonu gerçekleşmektedir daha sonra itici tabakanın içeriğindeki polimerin şişmesiyle oluşan ve etkin madde içeren tabakalara uygulanan iki yönlü basınçla etkin madde daha önceden açılmış olan iki delik vasıtasıyla dışarı salınmaktadır. Sistemin avantajı çift çıkış deliğine sahip olmasıdır (15, 70). Liu ve arkadaşları nifedipini etkin madde olarak kullanarak bu şekilde bir çalışma yapmışlardır (70).

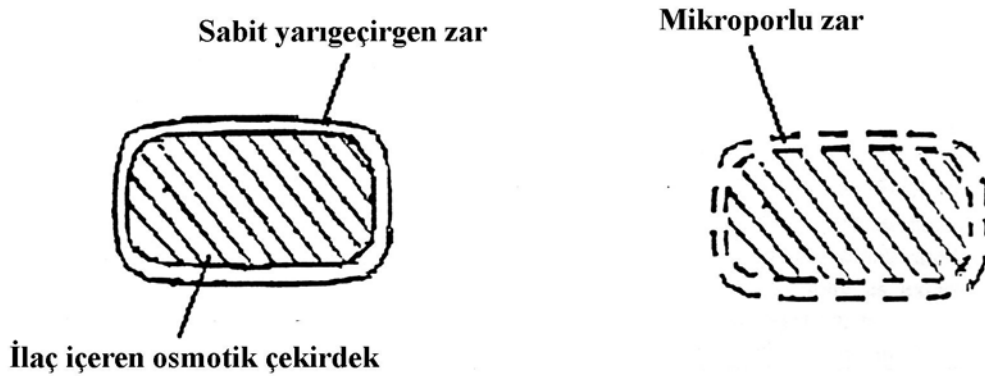
Hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler, üzerinde yoğun ilgi gösterilen sistemlerdir. Osmotik sistemler içindeki yaklaşımlardan biri de kolona hedeflendirilmiş oral osmotik sistemlerdir (OROS-CT). Sistem diğerlerinden biraz farklıdır. Sistem tek osmotik birimden oluşabilmektedir ya da çalışmalarda sıklıkla yer alan 5-6 jenerik osmotik birimin sert jelatin kapsül içine yerleştirildiği görülmektedir. Kullanılan osmotik birimler geçirgen olmayan enterik membranla kaplanmıştır ve uygun şekilde delikler açılmıştır. Gastrointestinal içerikle karşılaşan sistemde jelatin kapsül çözünür, enterik kaplı osmotik birimler bozulmadan midede ilerler. İnce bağırsağa gelince ise sıvı içeriye girme eğilimiyle içerikteki polimerin şişmesini sağlamaktadır. Devamında ise istenilen şekilde ve diğer sistemlere benzer şekilde hedeflenen yerde salım gerçekleştirilebilmektedir (71).





**Şekil 2.9** OROS-CT sisteminin şematik görünümü

Porozite kontrollü osmotik pompanın ise kaplama membranına suda çözünen katkı maddesi ilavesiyle hazırlandığı görülmektedir. Ortam sıvısıyla karşılaşan sistemde membran içeriğine ilave edilen suda çözünen maddenin çözünmesiyle membran mikroporlardan oluşan yapı kazanmaktadır. Osmotik ilaç içeriğindeki etkin madde ise bu yolla sistem dışına salınmaktadır. Sistem için salım profilinde etkili bir takım unsurların mevcut olduğu görülmektedir. Bunlar; kaplama kalınlığı, osmotik ilaç içeriğindeki etkin maddenin çözünürlüğü, porların oluşumuna yol açan membrana ilave edilen madde, membranda farklı osmotik basınç etkisidir. Sistemin avantajları ise; mide irritasyonunun azaltılabilmesi, salımın bir delikten değilde membran yüzeyi boyunca gerçekleşebilmesi olarak sayılabilmektedir (72, 73, 74).



**Şekil 2.10** Porozite kontrollü osmotik pompanın şematik görünümü

Osmotik kontrollü sistemlerde son yıllarda üzerinde çalışılan bir konu ise asimetric membran kullanımidir. Kullanılan bu membranlar oldukça değişken özelliklere sahip olmasıyla suda çözünürlüğü zayıf olan etkin maddeler için yüksek salım hızı sağlayabildikleri görülmüştür. Yine membranın suya olan geçirgenliği membranın yapısı ve porozite kontrolüyle ayarlanabilmektedir. Tabletler, kapsüller ya da multipartiküler sistemler için asimetric membran kullanımı tercih edilebilmektedir (75, 76, 77, 78).

İmplant olarak üretilen ve DUROS® adı ile anılan sistem ise kontrollü salım sağlayan implant osmotik pompadır. Sıfırncı derece salım göstermektedir (15).

Veterinerlik için geliştirilen ve kullanılan sıfırncı derece salım profiline sahip IVOMECE® SR ise şişen polimer ve tuz içerikli osmotik tabletin üzerinde partiyon tabakası, ortada ilaç deposu, üst kısımda yoğunluk veren metal kısım bulunmakta ve bu sistemin dışı yarı geçirgen membranla kaplanmaktadır. Etkin madde bir kanal ile metal içinden dışarı açılmaktadır (79).

## **2.2.2 Osmotik Kontrollü Sistemlerde Formülasyonu Etkileyen Parametreler**

Osmotik pompaları hazırlarken dikkat edilmesi gereken ve formülasyonun başarısını etkileyen birtakım parametreler vardır. Bunlar:

- 1- Membran özellikleri
- 2- İlacın çözünürlüğü
- 3- Osmotik basınç
- 4- Delik çapı (15, 65, 72, 80).

### **2.2.2.1 Membran Özellikleri**

Osmotik kontrollü sistemlerde, membran tipi ve özellikleri oldukça önemlidir. Formülasyon için önemi ise, hızın kontrolünü seçilen membranın karakteristik özelliklerinin belirlenmesidir. Hedeflenen hız ne ise ona göre membran tipi seçilmelidir. Osmotik sistemlerin salım profilinin pH'ya ve gastrointestinal faktörlere bağlı olmaması yarı geçirgen membranın seçici olmasına ve bununla birlikte dissolüsyon işleminin ortam koşullarından korunmasına bağlıdır (65).

Membran polimerinin tipi osmotik sistemlerde yarı geçirgen tipte olanlar kullanıldığı için önemlidir. Ortamdan sadece sisteme su girişine izin veren seçicilikte olması gerekmektedir. Bu amaçla selüloz asetat, selüloz diasetat, selüloz triasetat, selüloz propionat, selüloz asetat bütirat gibi selüloz esterleri, EC ve eudragit türevleri kullanılabilir polimerler arasında sayılabilmektedir. Selüloz asetat kullanımı oldukça sık görülmektedir (80). Yine EC de sıklıkla kullanımı olan bir polimer olmakla birlikte su geçirgenliği çok düşük seviyede olduğu için etkin madde salımı yavaş gerçekleşmektedir. Bu durumda istenilen salım hızı için HPMC gibi polimerlerin ilavesiyle geçirgenlik artırılabilir (81).

Potasyum klorür içerikli tabletler EC ve HPMC karışımıyla kaplanmıştır ve salım profili gösterilmiştir (81, 82). Yine potasyum klorür tabletleri için Eudragit türevi maddelerin kombinasyonlarının kaplama maddesi olarak kullanılabilirliği gösterilmiştir (80).

Osmotik sistemlerde kaplama yapısına ilave edilebilecek plastifiyan maddelerle kaplama filminin yapısında yapılabilecek değişiklikler amaçlanan salım profilini oluşturabilmek için kullanılabilir farklı bir yöntem olarak görülebilmektedir. Yapılan değişiklik polimer filmin geçirgenliğinde gerçekleştirilmektedir. Guo, selüloz asetat membran içine ilave ettiği PEG gibi plastifiyan maddelerle selüloz asetatın suya olan geçirgenliğini ve membrandaki değişiklikleri açıklamıştır (83). Kullanılabilir plastifiyan maddenin türü kadar miktarı da önemli bir parametre olarak gösterilmiştir (83, 84). Hidrofilik plastifiyan madde olan PEG-200'ün nifedipinin selüloz asetat kaplı osmotik pompa sisteminden salımını arttırdığı, hidrofobik özellikte bir plastifiyan madde olan triasetinin ise salımı azalttığı yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (15). Uçucu özellikte etilenglikol monoasetat, etilenglikol diasetat gibi maddeler düşük permeabilite, dietil tartarat ya da diasetin gibi plastifiyanların ise film yapısında daha çok permeabilite özellikleri gösterdikleri saptanmıştır (85).

Formülasyonu etkileyen membrana ait özelliklerden bir diğerinin ise membran kalınlığı olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki membran kalınlığı arttıkça osmotik sistemden etkin madde salım hızı azalmaktadır. İstenilen salım hızı için değiştirilebilecek membran kalınlığı alternatif bir yöntem olarak ortaya konulmaktadır (86, 87).

### 2.2.2.2 İlacın Çözünürlüğü

Osmotik sistemden etkin maddenin salım profilinin etkin maddenin çözünürlüğüyle direkt ilişkili olduğu yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (88, 89). Bu amaçla ilacın çözünürlüğünün istenilen düzeye çekilmesini sağlayan birtakım yöntemlerin kullanımı ile sistemin salım profili düzeltilebilmektedir (15).

Bir takım ekspiyanların ilavesiyle ilaç çözünürlüğünü ayarlamak yöntemlerden biri olarak görülmektedir. Suda yüksek çözünürlüğe sahip diltiazem hidroklorür tablet halinde osmotik sistem olarak hazırlandığında salım profilinin istenilen şekilde olmadığı görülmüştür ancak uygun miktar kullanılan sodyum klorür çözünürlüğü istenilen düzeye indirerek uzun süre sıfıncı derece kinetikle salım gerçekleştiği saptanmıştır (88, 89). Salbutamol de yine suda yüksek çözünürlüğe sahip bir maddedir. Salbutamole ilave edilen sodyum klorür ile hazırlanan osmotik sistem tabletlerinin salım profilinin, salbutamolün çözünürlüğü azaltıldığı için düzeltildiği gösterilmiştir (15).

Bir diğer yaklaşım ise özellikle zayıf suda çözünürlüğe sahip maddeler için efervesan karışımların kullanılmasıdır. Asetilsalisilik asit için sitrik asit ve sodyum bikarbonat kullanımı bu duruma gösterilebilen bir örnek olarak görülmektedir (15).

Suda çözünürlüğü zayıf olan maddeler için enkapsülasyon ekspiyanlarının kullanımı da diğer bir alternatiftir. Bu şekilde glipizid etkin maddesi için pH kontrollü ekspiyanların ilavesiyle hazırlanan sistemde salım kontrolünün sağlanabildiği gösterilmiştir (90).

Siklodekstrin etkin madde kompleksinin kullanımı da suda çözünürlüğü zayıf etkin maddeler için tercih edilen bir yöntem olarak yer almaktadır. Testosteron bu şekilde bir maddedir. Sülfobutileter- $\beta$ -siklodekstrin sodyum tuzu ile kompleksi hazırlanarak testosteronun çözünürlüğü uygun şekilde arttırılmıştır. Yine prednizolon için de bu tür çalışmalar yapılmıştır ve salım profilleri gösterilmiştir (91, 92).

Bu yöntemlerin yanı sıra benzer amaçlarla formülasyonlarda şişen polimerlerin kullanımı, alternatif tuz formlarının kullanımı, kristal modifiye ajanların kullanımı da denenmiş yöntemler arasında sayılabilmektedir (15).

### 2.2.2.3 Osmotik Basınç

Osmotik basınç, salım profilini etkileyen parametrelerden biridir. Osmotik basınç sisteme ilave edilebilecek ve osmoajan olarak adlandırılan maddelerle ayarlanabilmektedir. Farklı yapıda osmoajanların kullanımı olabilmektedir. Bu osmoajanlar yapılarına göre farklı etki mekanizmalarıyla osmotik basıncın ayarlanmasını sağlamaktadırlar. Osmoajanların sınıflandırılması çizelge 2.1'deki gibi yapılabilmektedir (15).

Çizelge 2.1 Osmoajanların Sınıflandırılması

Osmoajan Grupları	Osmoajan Maddeler
İnorganik asitlerin suda çözünen tuzları	Mağnezyum klorür, sodyum klorür, potasyum klorür, mağnezyum sülfat, sodyum sülfat, potasyum sülfat, sodyum hidrojen fosfat, potasyum hidrojen fosfat.
Organik asitlerin suda çözünen tuzları	Sodyum asetat, potasyum asetat, mağnezyum süksinat, sodyum sitrat.
Organik polimerik osmoajanlar	Sodyumkarboksimetil selüloz (Na CMC), HPMC, hidroksietil metil selüloz (HEMC), çapraz bağlı polivinil prolidon (PVP), polietilen oksit, karbopol, poliakrilamid.
Karbonhidratlar	Riboz, arabinoz, ksiloz, glikoz, fruktoz, galaktoz, sukroz, mannoz, maltoz, laktoz.
Suda çözünen aminoasitler	Glisin, alanin, lösin, metionin.

### 2.2.2.4 Delik Çapı

Osmotik sistemlerde bulunan delik çapı etkin madde salımını etkileyen parametrelerden bir diğeridir. İstenilen salım hızı için uygun delik çapı saptanmalıdır. Delik çapı çok büyük ve çok küçük olmamalıdır. Optimum düzeyi şu şekilde özetlenebilmektedir ki; delik çapı sistemdeki hidrostatik basıncı minimuma düşürecek

kadar büyük, etkin madde partiküllerinin difüzyonunu önleyecek kadar da küçük olacak şekilde düşünülmeli ve tespit edilmelidir (65).

Potasyum klorür içeren sistem üzerinde yapılan bir çalışmada 0.075-0.274 mm arasında değişen delik çaplı formlar incelenmiştir (65). Diğer bir çalışmanın ise nifedipinin etkin madde olarak kullanıldığı osmotik sistemli tabletler üzerinde olduğu görülmektedir. Değişik delik çapları üzerinde çalışılmış ve uygun boyut üzerinde saptamalarda bulunulmuştur (86).

Osmotik kontrollü sistemlerde uygun boyutlardaki delik lazer ile açılabilir ve sıklıkla kullanılan bir yöntem olduğu söylenebilmektedir (15).

Modifiye zımbaların kullanımının da alternatif bir yöntem olarak yer aldığı görülmektedir (15).

Porozite kontrollü osmotik pompalarda ise kaplama yapısına ilave edilen suda çözünen maddelerin varlığıyla biyolojik ortamda bu maddelerin çözünmesiyle membranda oluşacak porlardan etkin maddenin kontrollü salımı gerçekleşmektedir. Yani diğer sistemlerde olduğu gibi sistemde delik açılmamaktadır (72, 73). Sistemde oluşan porların boyutu önem kazanmaktadır. Uygun niteliklere sahip porların oluşumu için kaplama yapısına plastifiyan madde ilavesi kullanılabilir bir yöntem olarak görülebilmektedir (93, 94).

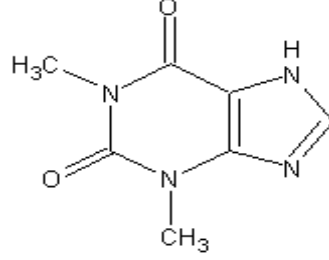
### **2.2.3 Osmotik Kontrollü Sistemlerin Avantajları**

Osmotik kontrollü sistemlerin tercih edilebilmesi ve kullanılabilmesi için göz önüne alınabilecek bir takım avantajları vardır. Bunlar:

- 1- Salım hızı ilk ve son fazlar hariç sabittir ve sıfırıncı derece kinetikle gerçekleşmektedir.
- 2- Sistemin etkili olabilmesi için yalnızca osmotik basınç gereklidir.
- 3- Etkin maddenin istenilen salım hızlarının eldesi mümkün olabilmektedir.
- 4- In vitro olarak hız teorik olarak hesaplanan hıza çok yakındır.
- 5- Doygunluk konsantrasyonunun altına düşene kadar etkin madde sabit hızla salınmaktadır.
- 6- Etkin maddenin salım hızı gastrointestinal sistemdeki (GIS) fizyolojik faktörlerden bağımsızdır (6, 65, 66, 67, 95).

## 2.3 Teofilin

### 2.3.1 Teofilin'in Yapısı, Formülü



Şekil 2.11 Teofilinin kimyasal yapısı

Teofilinin kapalı kimyasal formülü  $C_7H_8N_4O_2$  olarak gösterilir. Kimyasal olarak okunuşu ise 3, 7- Dihidro- 1, 3- dimetil- 1*H*- pürin- 2, 6- dion yada 1, 3- dimetilksantin şeklinde yapılabilmektedir. Teofilin ksantin türevi bir maddedir (96).

### 2.3.2 Teofilin'in Fizikokimyasal Özellikleri

Teofilin; beyaz, kokusuz, acı tadda kristal toz yapısındadır. Molekül ağırlığı 180.17'dir. Hava ile temasında stabildir. Erime noktası 270-274 °C' dir. 25 °C'de 1 g teofilin 120 mL suda, 80 mL alkolde ve 200 mL kloroformda çözünmektedir. Sıcak suda daha çok çözünmektedir. Eterde çok az çözünen teofilin dilue asitlerde, amonyakta ve alkali hidroksit solüsyonlarında çözünme özelliğine sahiptir (96, 97, 98).

### 2.3.3 Teofilin'in Etkileri ve Kullanımı

Teofilin ksantin türevi bir etkin maddedir. Teofilin, teobromin ve kafein ksantin yapısında doğal alkaloidlerdir. Ancak teofilin sentetik olarak kullanılmaktadır. 1930'lardan günümüze bronkodilatör etkisinden dolayı bronşiyal astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (6, 99).

Teofilin fosfodiesteraz, adenozin ve prostaglandin inhibisyonu yapıcı, katekolamin salımını arttırıcı, solunum merkezini uyarıcı, kalp debisini arttırıcı, diürez yapıcı, diyafram ve solunum kaslarını güçlendirici ve antiinflamatuvar etkilere sahiptir.

Diüretik etkisi zayıftır. Teofilin mide asit salgısını arttırabilir ama bu etki kafeinin etkisi kadar değildir (100).

Teofilinin tedavideki kullanımı tam anlamıyla farmakokinetik özelliklerinin aydınlatılması ve en uygun dozunun ayarlanmasını sağlayan analiz yöntemlerinin geliştirilmesi ve uzun etkili formlarının üretilmesiyle gerçekleşmiştir (100).

Teofilin bronkodilatör etkinlik açısından beta-agonist ilaçlara göre zayıf olmasına karşın üstünlüğü ise bronşiyal astma hastalarında uzun süreli kullanımda bronkodilatör etkiye karşı tolerans gelişmemesidir. Ayrıca astmada kullanımı belirgin antienflamatuar etkisiyle desteklenmektedir. Etkiyi destekleyen bir diğer faktör ise teofilinin mast hücrelerinden histamin, lökotrien ve diğer bronkokonstriktör otakoidlerin salımını inhibe etmesidir. Etki mekanizmasına inildiğinde fosfodiesteraz inhibisyonu ve bağlı olarak hücre içi siklik AMP azalması, hücre içi kalsiyum konsantrasyonuna direkt etki, hücre membranı hiperpolarizasyonu aracılığıyla ise indirekt etkisi, kas kontraktıl elementleri ile hücre içi kalsiyum düzeyini arttırdığı ve adenozin reseptörlerini antagonize ettiği görülmektedir (99, 100).

### **2.3.4 Teofilin'in Metabolizması**

Teofilin genel olarak oral yoldan kullanılmaktadır. Terapötik indeksi düşüktür ve eliminasyon hızının bireysel farklılıklar gösterdiği görülmektedir (99).

Teofilinin absorpsiyonu alımı takiben hızlı ve tama yakın olarak gerçekleşmektedir. Karaciğerde mikrozomal enzimlerce metabolize olmaktadır. Başlıca metabolitleri ise metilürik asit ve 3- metil ksantindir. Böbreklerden itrah edilmektedir.

Metabolizma hızının bireysel farklılık göstermesi ve dar terapötik indekse sahip olması nedeniyle verilecek dozun bireyselleştirilebilmesi uygun bir yöntemdir. Plazma düzeyinin de izlenmesi bunu destekleyen bir yaklaşımdır (99, 100).

Teofilinin optimum terapötik plazma konsantrasyonu 10- 20 µg/mL arasındır. Ancak yeni kaynaklarda artık bu sınır 5-15 µg/mL olarak kullanılmaktadır. Oral yoldan alındıktan sonra 6-9 saat içinde maksimum plazma konsantrasyonu sağlanmaktadır. Proteinlere bağlanma oranı ise sağlıklı kişilerde % 60 karaciğer hastalığı olanlarda % 20- 40 düzeyinde olduğu görülmektedir. Eliminasyon yarı ömrü 10-15 saattir (98, 99, 100).



Teofilin metabolizmasını etkileyen birtakım faktörler vardır. Bu etkenler teofilini metabolize eden karaciğer mikrozomal enzimler üzerinden etkinlik gösterirler. Sigara içmek, karbonhidratı düşük protein düzeyi yüksek diyet yapmak, 1-12 yaş grubunda olmak ve bir takım ilaçları kullanıyor olmak, aşırı alkol alımı karaciğerdeki sitokrom P-450 enzimleri olan mikrozomal enzimleri indükleyerek teofilinin metabolizmasını hızlandırmaktadırlar. Bu etkiye sahip ilaçlar; fenitoin, rifampisin, karbamazepin ve fenobarbitaldir. İleri yaş, prematüre bebekler, karaciğer yetmezliği, siroz, konjestif kalp yetmezliği gibi hastalıklar, viral enfeksiyonlar, hamilelik ve bir takım ilaçlar ise mikrozomal enzimleri inhibe ederek teofilinin metabolizmasını ve eliminasyonunu yavaşlatırlar. Bu grup içinde sayılabilecek ilaçlar ise, simetidin, siprofloksazin, eritromisin, fluvoksamin, allopurinol ve oral kontraseptiflerdir (100).

### 2.3.5 Teofilin'in Kullanım Dozları

Teofilinin akut astma ataklarında kullanımı intravenöz yoldan ve aminofilinin injeksiyon ampul formu şeklinde olmaktadır. Aminofilin teofilin türevi bir maddedir ve teofilinin etilendiamin ile yaptığı ve suda daha çok çözünen bir kompleksidir. % 90 oranında teofilin içermektedir. Bu durumda kullanılan madde miktarı 5 mg/ kg teofiline karşılık gelen 5.6 mg/ kg aminofilindir (99, 100).

Teofilin oral olarak kronik uygulama için bronşiyal astma nöbetlerinin önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır. Teofilinin günlük alım dozları:

9 yaş ↓	24 mg/kg/gün
9-12 yaş	20 mg/kg/gün
12-16 yaş	18 mg/kg/gün
16 yaş ↑ (sigara içenler)	13 mg/kg/gün
16 yaş ↑ (sigara içmeyenler)	9 mg/kg/gün
16 yaş ↑ (karaciğer hastalığı ve kalp yetmezliği olanlar)	4-8 mg/kg/gün (100).

### 2.3.6 Teofilin'in Yan Etkisi ve Toksisitesi

Teofilin için görülebilecek yan etkiler; mide bulantısı, kusma, baş ağrısı, sinirlilik, uykusuzluk, baş dönmesidir. Bunların kafein benzeri yan etkiler olduğu görülmektedir ve en sık görülenleridir. Aşırı dozda ve ani i.v. uygulamalarda

görülebilecek diğer yan etkileri ise taşikardi, postüral hipotansiyon, ajitasyon, konvülsiyon, huzursuzluk, mide asit salgısında artış, diürezdir (99).

Teratojenik etkisi yoktur. Hamilelikte kullanılabilir. Anne sütüne az miktarda geçmektedir ancak bunun bebeğe zararı olmamaktadır (100).

Teofilin toksisitesi teofilinin plazma düzeyinin 20 µg/mL'nin üzerine çıktığı zaman ortaya çıkmaktadır . Kan düzeyi 20 µg/mL'nin üzerinde olması durumunda karın ağrısı, bulantı kusma, 30 µg/mL'nin üzerinde ise taşikardi, aritmi, inme görülmektedir. Yaşlılarda toksisitenin daha düşük kan düzeylerinde ortaya çıkabildiği belirtilmektedir. Bunun nedeni olarak teofilin metabolizmasının yavaşlaması olduğu ortaya konulmaktadır (99, 100).

Toksisite görüldüğünde yapılabilecek müdahale yöntemleri olarak; eğer erken fark edilirse midenin boşaltılması ve ağızdan birkaç doz aktif kömür verilmesiyle teofilinin vücuttan eliminasyonunu hızlandırmak, hipopotasemi için i.v. potasyum klorür infüzyonu uygulandığı görülmektedir, konvülsiyonlarda da i.v. diazepam kullanımı yapılmaktadır (100).

### **2.3.7 Teofilin Miktar Tayini Yöntemleri**

Teofilinin miktar tayininde kullanılan yöntemler arasında spektrofotometri, yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) sayılabilmektedir (101, 102, 103).

### **2.4 Selüloz Asetat Ftalat (CAP)**

Selüloz asetat ftalat, ftalik anhidrit ve selülozun asetat esterinin reaksiyonu sonucu elde edilir ve 102 °C'de 2 saat kurutulur. Selüloz, asetat, 1,2-benzendikarboksilat olarak da kimyasal yapısı isimlendirilebilmektedir. Serbest akış gösteren beyaz toz haldedir. Hafif asetik asit kokusu taşıyabilir. Suda ve alkolde çözünmez, aseton ya da dioksanda çözünmektedir. CAP kaplama teknolojisinde kullanılan bir polimerdir (6).

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1 Gereç

##### 3.1.1 Kullanılan Aletler ve Kimyasal Maddeler

###### 3.1.1.1 Kullanılan Aletler

Hassas Terazı	: Scaltec SCB, Almanya
Üstten Kefeli Terazı	: OHAUS, Almanya
Manyetik Karıştırıcı	: Velp Santifica, Almanya
Vortex Karıştırıcı	: LABARAT, Çin
Ultrasonik Çalkalayıcı	: Braunsonic, ABD
UV Spektrofotometre	: TU 1880 Double Beam, İspanya
pH Metre	: Metler Toledo, Almanya
Çözünme Hızı Aleti	: Dissolüsyon Tester, Aymes, TR
IR Spektrofotometre	: VARIAN 1000-FT-IR Scimitar Series, USA
Mikrometre	: Jaba, Macaristan
Optik mikroskop	: Nikon E- 200, Japonya
Etüv	: Memmert, Almanya
Buzdolabı	: Regal, Almanya
Çelik Filtre Seti	: Sartorius, Almanya

###### 3.1.1.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Teofilin	: Sigma, ABD
Selüloz Asetat Ftalat	: Eastman Kodak, İngiltere
İzopropil Alkol	: Merck, Almanya
Etil Asetat	: Merck, Almanya
Aseton	: Merck, Almanya
Hidroklorik Asit	: Merck, Almanya
Sodyum Hidroksit	: Merck, Almanya
Potasyum Dihidrojen Fosfat	: Merck, Almanya

Propilen Glikol	: Aklar Kimya, TR
Tartarik Asit	: Lachema, Almanya
Sitrik Asit	: Merck, Almanya
Sodyum Bikarbonat	: Fluca, ABD
Sodyum Klorür	: Fluca, ABD
Etanol	: Merck, Almanya

## 3.2 Yöntem

### 3.2.1 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar

#### 3.2.1.1 Teofilin'in UV Spektrumunun Belirlenmesi

Teofilinin 0,1 N Hidroklorik asit çözeltisi içindeki 0,01 mg/mL konsantrasyonundaki stok çözeltisi hazırlandı. UV spektrofotometresinde 265-276 nm arasında spektrumu alındı. Maksimum absorbans verdiği dalga boyu saptandı.

#### 3.2.1.2 Teofilin'in IR Spektrumunun Belirlenmesi

4400-600  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyu arasındaki alan taranarak teofilinin IR spektrumu alındı.

#### 3.2.1.3 Standart Eğrinin Hazırlanması

Teofilinin 0,1 N Hidroklorik asit çözeltisi içindeki istenen konsantrasyonlardaki çözeltileri hazırlandı. UV spektrofotometresinde absorbans değerleri okunarak standart eğri ve eğriye ait denklem belirlendi.

3,646 g hidroklorik asit (HCl) tartılarak 1000 mL'lik balon jøjeye konuldu. Distile su ile 1000 mL'ye tamamlanarak 0,1 N HCl çözeltisi hazırlanmış oldu.

250 mg teofilin tartıldı ve 250 mL'lik balon jøjede bir miktar 0,1 N hidroklorik asit çözeltisinde çözüldükten sonra 0,1 N hidroklorik asit ile 250 mL'ye tamamlandı. Bu şekilde teofilinin 1 mg/mL'lik stok çözeltisi hazırlanmış oldu. Bu stok çözeltilerden 100 mL'lik bir balon jøjeye 2mL alınarak 0,1 N HCl ile 100 mL'ye tamamlandı. Hazırlanan bu çözeltilerden gerekli miktarlar alınarak 10 mL'lik balon jøjeler kullanılarak 0,001-0,015 mg/mL aralığında on üç ayrı konsantrasyon değerinde teofilinin 0,1 N HCl

çözeltisi içindeki çözeltileri hazırlandı. Hazırlanan bu çözelti serisinin 272 nm'deki absorbanları ölçülerek kaydedildi. Saptanan değerler kullanılarak bilgisayar yardımıyla doğru denklemi hesaplandı. Sonuçlarda üç deneyin ortalaması kullanıldı.

### 3.2.2 Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

#### 3.2.2.1 Kullanılan Formülasyonlar

Çalışmada aşağıdaki formülasyonlar kullanıldı.

F1-	Teofilin	300 mg
	Propilen glikol	200 mg
F2-	Teofilin	150 mg
	Propilen glikol	100 mg
F3-	Teofilin	150 mg
	Tartarik asit	50 mg
	Sodyum bikarbonat	56 mg
F4-	Teofilin	150 mg
	Sitrik asit	50 mg
	Sodyum bikarbonat	56 mg
F5-	Teofilin	150 mg
	Tartarik asit	25 mg
	Sodyum bikarbonat	28 mg
F6-	Teofilin	150 mg
	Tartarik asit	25 mg
	Sodyum bikarbonat	28 mg
	Sodyum klorür	53 mg

### **3.2.2.2 Formülasyonlardaki Yardımcı Maddelerin Absorpsiyon Yapıp Yapmadığının Tayini**

Formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddeler olan PG, tartarik asit, sitrik asit ve sodyum bikarbonatın teofilinin maksimum absorbans verdiği nokta olan 272 nm’de absorbans verip vermediği kontrol edildi.

### **3.2.2.3 Formülasyonların Hazırlanması**

F1 formülasyonu için 300 mg, diğer formülasyonlar olan F2, F3, F4, F5, F6 için ise 150 mg teofilin kullanıldı. Gerekli miktar etkin madde ve yardımcı maddeler hassas olarak tartıldı.

Kapsüllerin kaplama maddesi olarak selüloz asetat ftalat (CAP) seçildi. CAP suda çözünmediği için uygun solvanlardaki çözeltisi hazırlandı. 0,850 g CAP tartıldı. 2,39 g izopropil alkol ve etil asetat ta ayrı ayrı tartılarak içinde önceden tartılmış CAP bulunan flakona ilave edildi. En son bu flakona 4,787 g aseton eklenerek flakonun kapağı kapatılarak çalkalandı ve ultrasonik çalkalayıcıda karıştırılarak kaplama amacıyla kullanılmak için CAP çözeltisi hazırlandı.

F1 ve F2 formülasyonları için tartılan miktar teofilin, F3, F4, F5, F6 formülasyonları için ise tartılan miktar teofilin ve yardımcı maddelerin homojen karışımları sert jelatin kapsüllere dolduruldu. Doldurulan kapsüller hava kalmayacak şekilde kapatıldı. Kapatılan kapsüllerin kapak kısmı orta noktadan enjektör iğnesiyle düzgün şekilde delindi. Böylece osmotik pompa sistemi için gereken delik elde edildi. Daha sonra enjektör iğnesi batırılmış olan kapsüller CAP çözeltisi içeren flakona tamamıyla gömülecek şekilde daldırıldı. Bu çözeltiden çıkarılan kapsüller 30 saniye bekletilerek çözeltinin fazlasının akması sağlandı. Enjektör iğnesi etrafında döndürerek, sıcak hava akımı altında homojen bir şekilde ısıtılarak kurutuldu. Böylelikle kaplamamın her yerde eşit kalınlıkta olması sağlandı. Bu işlem bir kez daha tekrarlanarak kapsüller iki kez kaplandı. F1 ve F2 formülasyonları için gerekli miktar tartılan propilen glikol (PG) kapsüllerde önceden açılmış olan delikten enjektör yardımıyla kapsüllere ilave edildi.

Hazırlanan kapsüller 24 saat içerisinde çözünme hızı deneylerinde kullanıldı.

### **3.2.2.4 Kapsüllerde Yapılan Kontroller**

#### **3.2.2.4.1 Kaplama Kalınlığının Ölçülmesi**

Daha önceden kaplanmış olan kapsüllerin bir bistüri ile düzgün bir şekilde iki ucu kesildi. Orta kısmından yarılarak kapsül duvarları şerit haline getirildi. Mikrometre yardımıyla kalınlık ölçüldü. İşlem kaplanmış ve kaplanmamış kapsüllerde en az dört noktada tekrarlandı kaplanmış ve kaplanmamış kapsüller arasındaki farktan kaplama kalınlığı hesaplandı. Bu işlem 4 kapsülde tekrarlandı.

#### **3.2.2.4.2 Kaplama Miktarının Tayini**

Darası alınmış kapsüller formülasyon içerikleri konulmadan kaplandı. Kurutulduktan sonra 24 saat petri kutusunda bekletildi ve yeniden tartıldı. Kaplanmış ve kaplanmamış kapsül ağırlıkları arasındaki farktan kaplama miktarları belirlendi. Bu işlem 10 kapsülde tekrarlandı.

#### **3.2.2.4.3 Delik Çapı Tayini**

Kaplama yapılacak kapsüller standart, steril enjektör iğnesi kapak kısmının ortasından batırılarak delindi. İğne çıkarılmadan kapsüller CAP çözeltisine batırılarak kaplandı. Kaplanmış kapsüller kurduğundan emin olunduktan sonra kapsülleri delmekte kullanılan iğne yumuşak bir hareketle döndürülerek yavaşça çıkarıldı.

Kapsülün kapak kısmı delikten yaklaşık 3-4 mm aşağıdan bir bistüri ile kesildi. Elde edilen kapak şeklindeki koni mikroskop altında incelendi. Koninin ortasında yukarıda belirtildiği şekilde açılmış olan çıkış deliğinin çapı linear gratikül kullanılarak ölçüldü. Bu işlem 4 kapsülde tekrarlandı.

#### **3.2.2.5 Preparattan Salım Hızı Tayini**

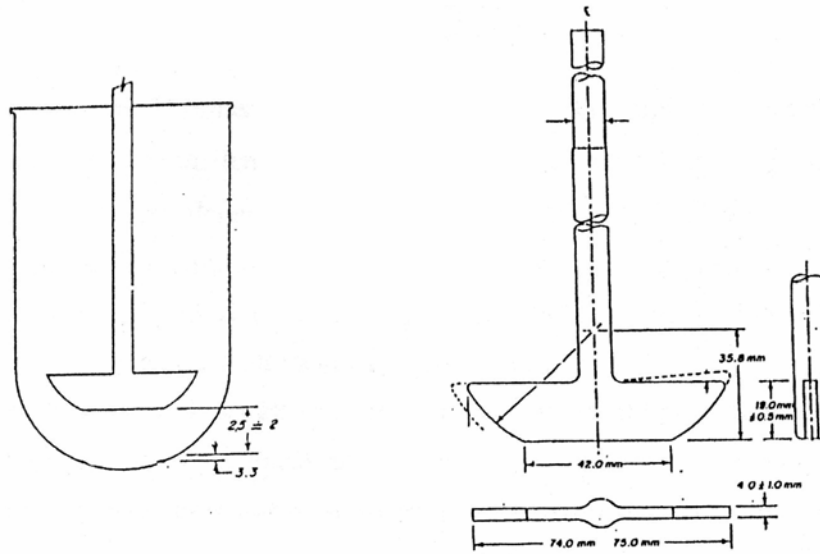
Deneylerde mide ortamı olarak 0,1 N HCl çözeltisi, bağırsak ortamı olarak da pH 6,8 fosfat tamponu kullanıldı. 4 saatlik deneylerde 0,1 N HCl çözeltisi, 8 saatlik deneylerin son 4 saatinde ise pH 6,8 fosfat tamponu kullanıldı.

0,1 N HCl çözeltisini hazırlamak için 3,646 g HCl tartıldı. Bir balon jøjeye alınarak bir miktar distile suda çözüldükten sonra 1 litreye distile su ile tamamlandı.

pH 6,8 fosfat tamponunu hazırlamak için 6,8 g potasyum dihidrojen fosfat tartılarak bir balon jodede 250 mL distile suda çözüldü ve 4 g sodyum hidroksit (NaOH) içeren 0,1 N NaOH çözeltisinden 112 mL eklenerek 1 litreye distile su ile tamamlandı. Çözeltinin pH'sı pH metre ile ölçülerek 6,8'e ayarlandı.

### 3.2.2.6 Preparattan Salım Hızı Tayini Deneyleinin Yapılışı

Deneyleerde çözünme ortamı olarak, mide ortamı olarak kullanılan 0,1 N HCl çözeltisi ve bağırsak ortamı olarak da pH 6,8 fosfat tamponu kullanıldı. Çözünme hızı deneylelerinde USP XXII'de verilen palet yöntemi kullanıldı. Deneyle esnasında cihazda sıcaklık  $37 \pm 0,5$  °C'ye ayarlandı. 900 mL ortam çözeltisi, gazı alındıktan sonra cihazın haznesine yerleştirildi. Haznenin tabanından 2,5 cm yüksekte olacak şekilde palet yerleştirildi ve dönüş hızı 100 rpm olacak şekilde ayarlandı. Ortamdan belli zaman aralıklarıyla tygon boru, filtre tutucu ve plastik enjektör yardımıyla filtre edilerek ve hep aynı noktadan olmak koşuluyla numune alındı. Sink koşulu sağlanmak amacıyla her örnek alımından sonra aynı miktar ve aynı sıcaklığa getirilmiş ortam çözeltisi hazneye eklendi. Tüm numuneler uygun seyreltme yapılarak spektrofotometrede absorbansı okundu. 0,1 N HCl çözeltisi ile yapılan deneyleler 240 dakika sonunda sona erdirildi. pH 6,8 fosfat tamponu ile yapılan deneyleler ise 0,1 N HCl çözeltisi içindeki 240 dakika sonunda pH 6,8 fosfat tamponuna alınan preparatlar için 480. dakikada sona erdirildi. Sonuçlar 3 deneylein ortalaması olarak verildi.



Şekil 3.1 USP XXII çözünme hızı palet yönteminde kullanılan cihazın şematik görünümü



## 4. BULGULAR

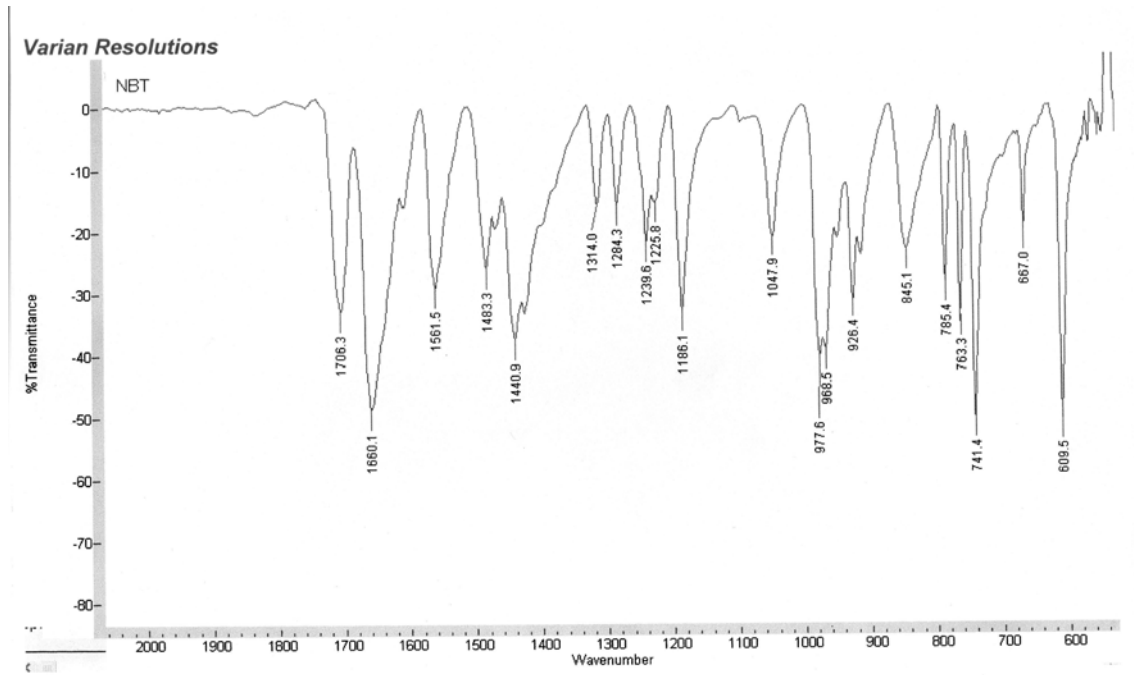
### 4.1 Etkin Madde Üzerinde Yapılan Çalışmalar

#### 4.1.1 Teofilin'in UV Spektrumunun Belirlenmesi

Teofilinin 0,1 N HCl'deki 0,01 mg/mL konsantrasyonundaki stok çözeltisinin 265-276 nm aralığındaki spektrumları alındı. Maksimum absorbans verdiği dalga boyu 272 nm olarak belirlendi ve literatürlere uygunluğu saptandı.

#### 4.1.2 Teofilin'in IR Spektrumunun Belirlenmesi

Çalışmada kullanılan teofilinin bölüm 3.2.1.2'deki şekilde IR spektrumu çekildi. Çekilen IR spektrumu şekil 4.1'de verilmiştir. Kaynaklardaki değerlere uygundur.



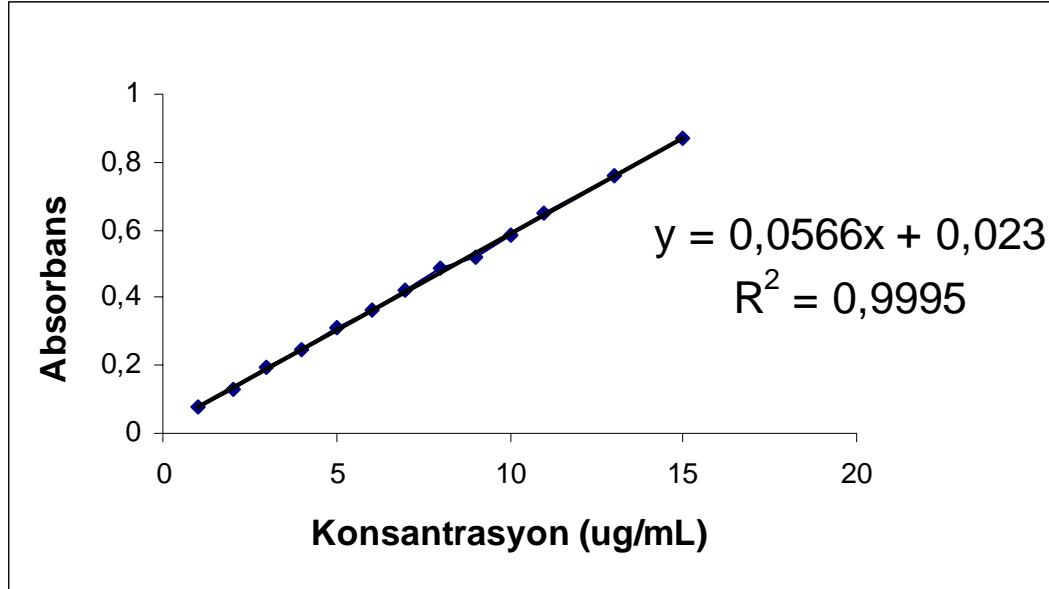
Şekil 4.1 Deneylerde kullanılan teofiline ait IR spektrumu

#### 4.1.3 Teofiline Ait Standart Eğri

Bölüm 3.2.1.3'deki şekliyle hazırlanan teofiline ait standart eğri ve doğru denklemi aşağıda verilmiştir.

Çizelge 4.1 Teofilinin lineer regresyon parametreleri

Eğim	Kesişim	R	$r^2$
0.0566	0.023	0.9997	0.9995



Şekil 4.2 Teofilinin standart eğrisi

#### 4.2 Temel Olarak Alınan Formülasyonlar Üzerinde Yapılan Çalışmalar

##### 4.2.1 Formülasyondaki Yardımcı Maddelerin Absorpsiyon Yapıp Yapmadığının Tayini

Bölüm 3.2.2.2'de anlatıldığı şekilde yapılan deney sonucunda kullanılan yardımcı maddeler olan PG, tartarik asit, sitrik asit ve sodyum bikarbonatın artan miktarlarına karşı teofilinin maksimum absorbans verdiği 272 nm'de sabit absorbanslar

elde edildi. Yani 272 nm’de kullanılan yardımcı maddelerin absorbans vermediğine karar verildi.

Absorbansların artan teofilin miktarına göre orantılı olarak arttığı görüldü. Buna bağlı olarak da teofilinin spektrofotometrik olarak miktar tayininin yapılabileceği belirlendi.

## 4.2.2 Kapsüllerde Yapılan Kontroller

### 4.2.2.1 Kaplama Kalınlığının Ölçülmesi

Kapsüllerde kaplama kalınlığının ölçülmesi bölüm 3.2.2.4.1’de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Sonuçlar çizelge 4.2, 4.3, 4.4 ve 4.5’de görülmektedir. Sonuçlar 4 kapsül için belirlenmiştir.

Çizelge 4.2 Kaplanmamış kapsüllerin kalınlık ölçüm sonuçları

Kapsül sayısı (n)	Kaplanmamış kapsüllerin kalınlığı (mm)	SS (±)
4	0,013	0,001

Çizelge 4.3 Kaplanmamış kapsüllerin kilit noktasından yapılan kalınlık ölçüm sonuçları

Kapsül sayısı (n)	Kaplanmamış kapsüllerin kilit noktasının kalınlığı (mm)	SS (±)
4	0,024	0,001

**Çizelge 4.4** Kaplanmış kapsüllerin kalınlık ölçüm sonuçları

Kapsül sayısı (n)	Kaplanmış kapsüllerin kalınlığı (mm)	SS ( $\pm$ )
4	0,015	0,0007

**Çizelge 4.5** Kaplanmış kapsüllerin kilit noktasından yapılan kalınlık ölçüm sonuçları

Kapsül sayısı (n)	Kaplanmış kapsüllerin kilit noktasının kalınlığı (mm)	SS ( $\pm$ )
4	0,029	0,001

#### 4.2.2.2 Kaplama Miktarının Tayini

Kapsüllerde kaplama miktarının tayini bölüm 3.2.2.4.2’de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Sonuçlar çizelge 4.6’de görülmektedir. Sonuçlar 10 kapsül için belirlenmiştir.

**Çizelge 4.6** Kapsüllerde yapılan kaplama miktarının tayini sonuçları

Kapsül sayısı (n)	Kaplama miktarı (mg)	SS ( $\pm$ )
10	0,013	0,001

#### 4.2.2.3 Delik Çapı Tayini

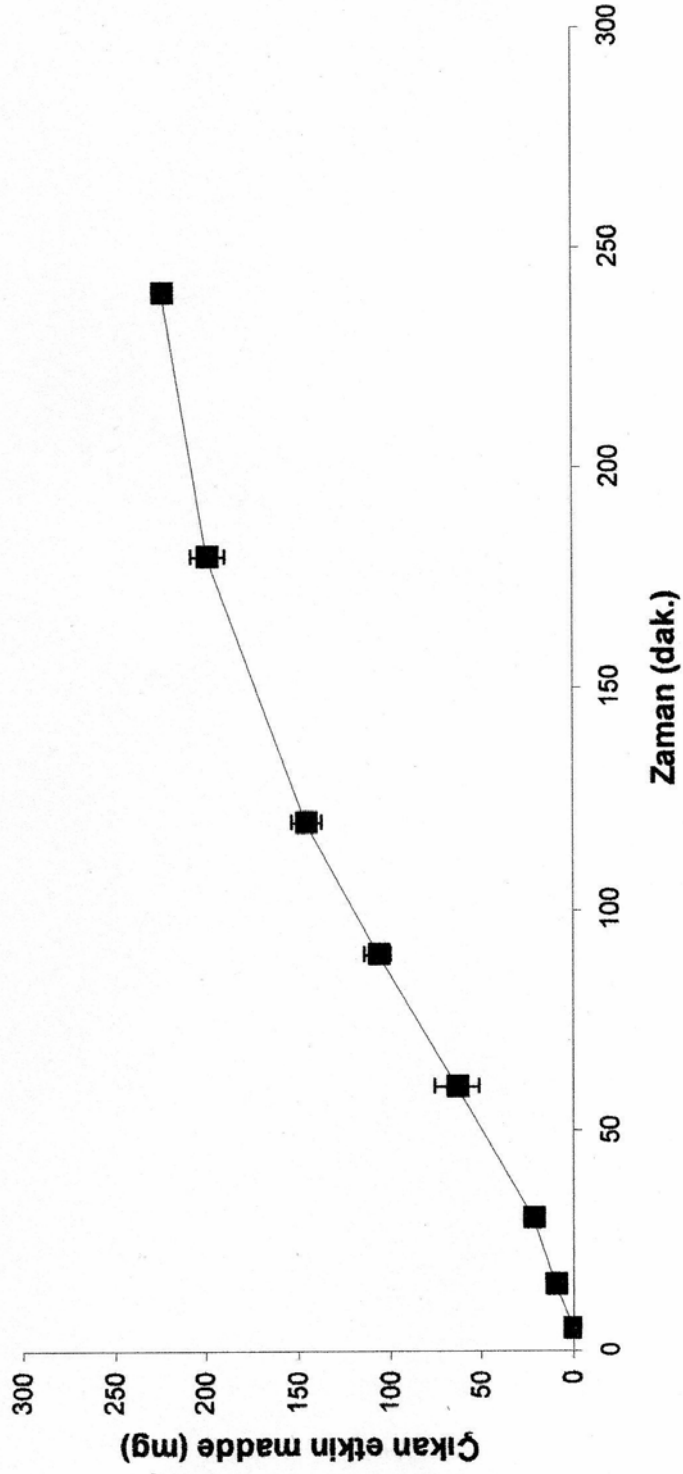
Kapsüllerde delik çapı tayini bölüm 3.2.2.4.3’de anlatıldığı şekilde yapılmıştır. Sonuçlar çizelge 4.7’de görülmektedir. Sonuçlar 4 kapsül için belirlenmiştir.

**Çizelge 4.7** Kapsüllerde delik çapı tayini sonuçları

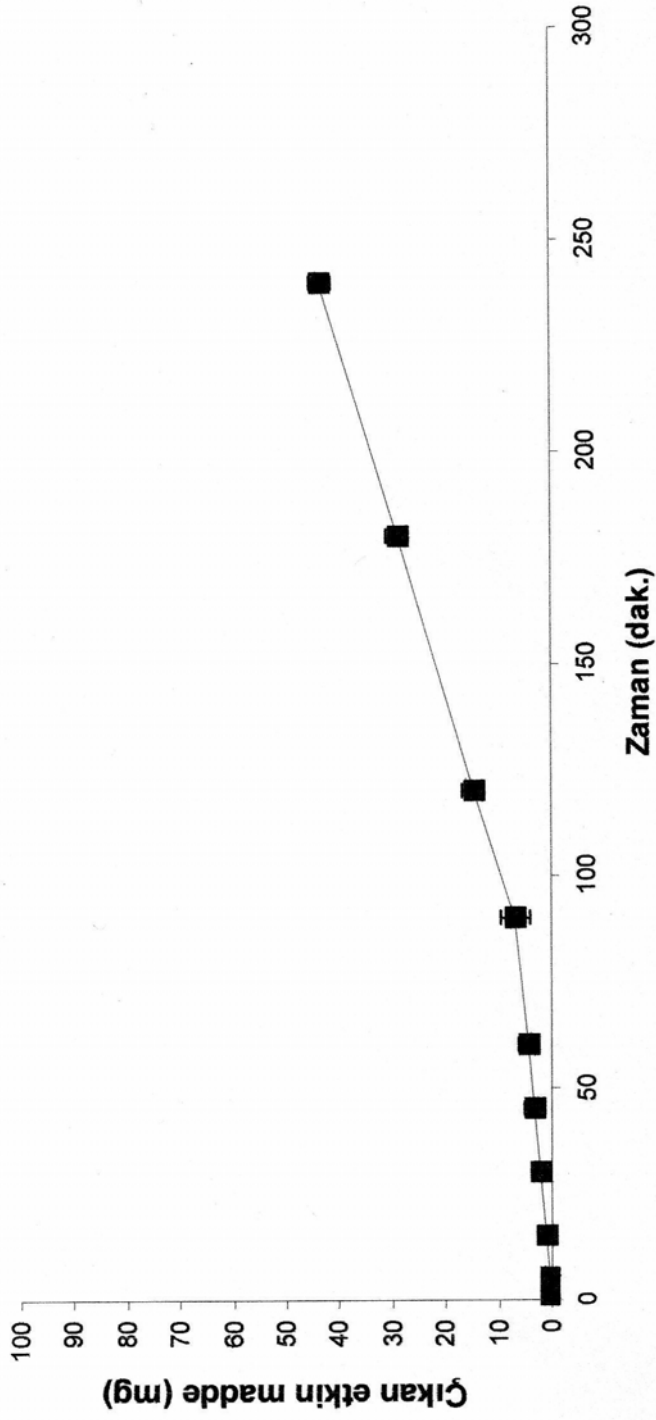
Kapsül sayısı (n)	Delik çapı (mm)	SS ( $\pm$ )
4	0,612	0,056

#### **4.2.3 Preparattan Salım Hızı Deneylerinin Bulguları**

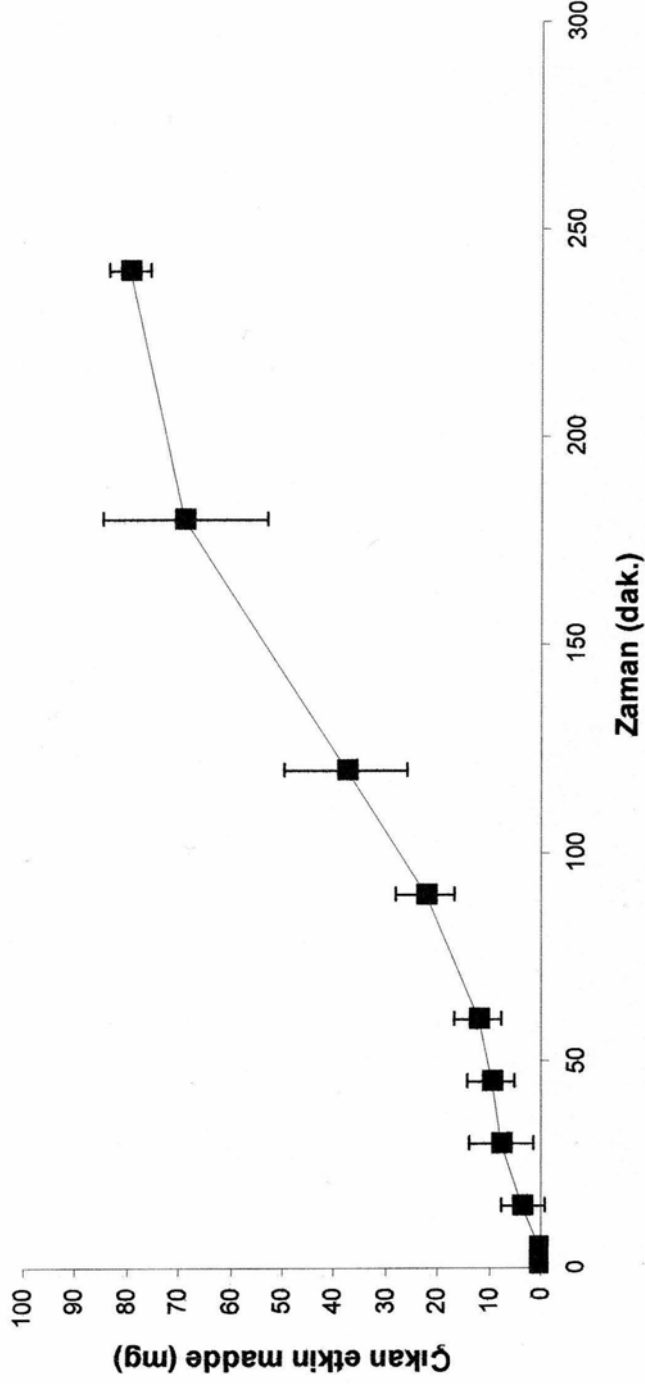
Bölüm 3.2.2.6'da anlatıldığı gibi dissolüsyon aletinde yapılan deneyler sonucunda teofilinin F1, F2, F3, F4, F5, F6 formülasyonlarının 0,1 N HCl çözeltisi içerisinde zaman karşı salım profilleri şekil 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8'de verilmiştir. pH 6,8 fosfat tamponunun ortam sıvısı olarak kullanıldığı ve teofilinin F5 formülasyonu için ise salım profilleri şekil 4.7'de verilmiştir. Sonuçlar üç deneyin ortalamasıdır.



Şekil 4.3 FI formülasyonuna ait teofilin salım profili

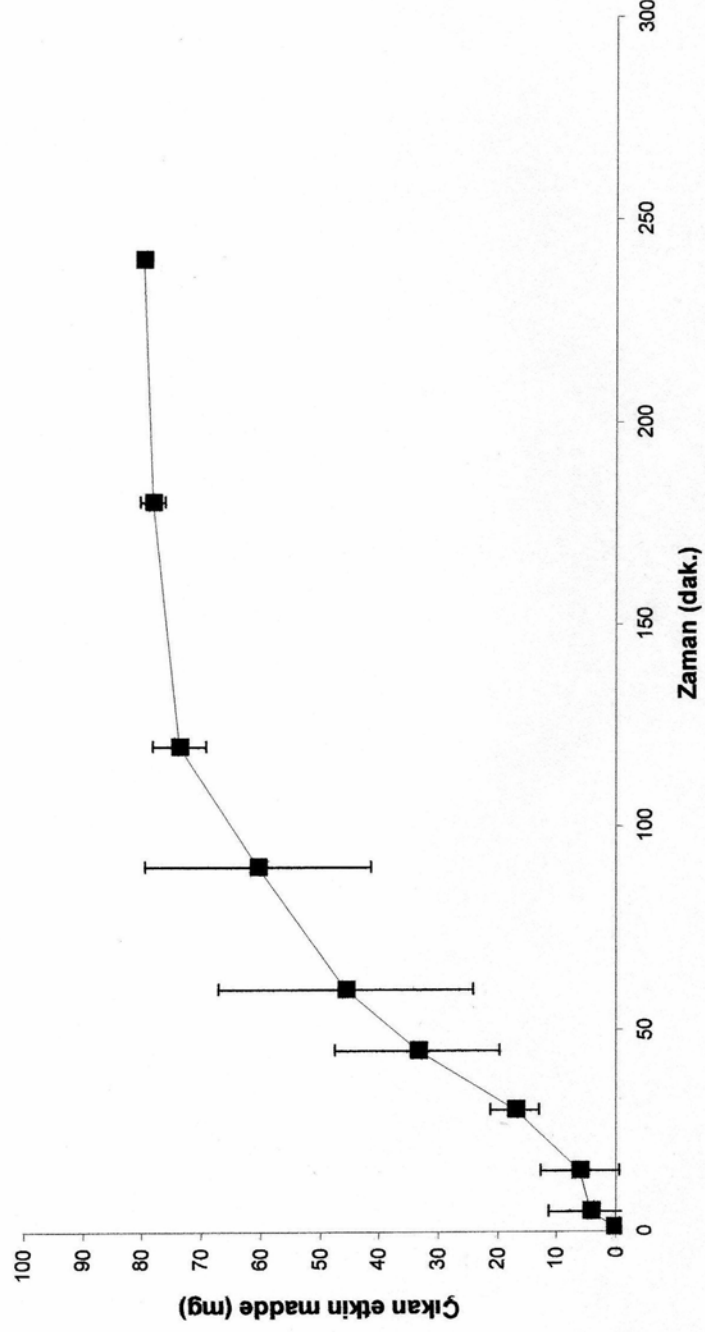


Şekil 4.4 F2 formülasyonuna ait teofilin salım profili

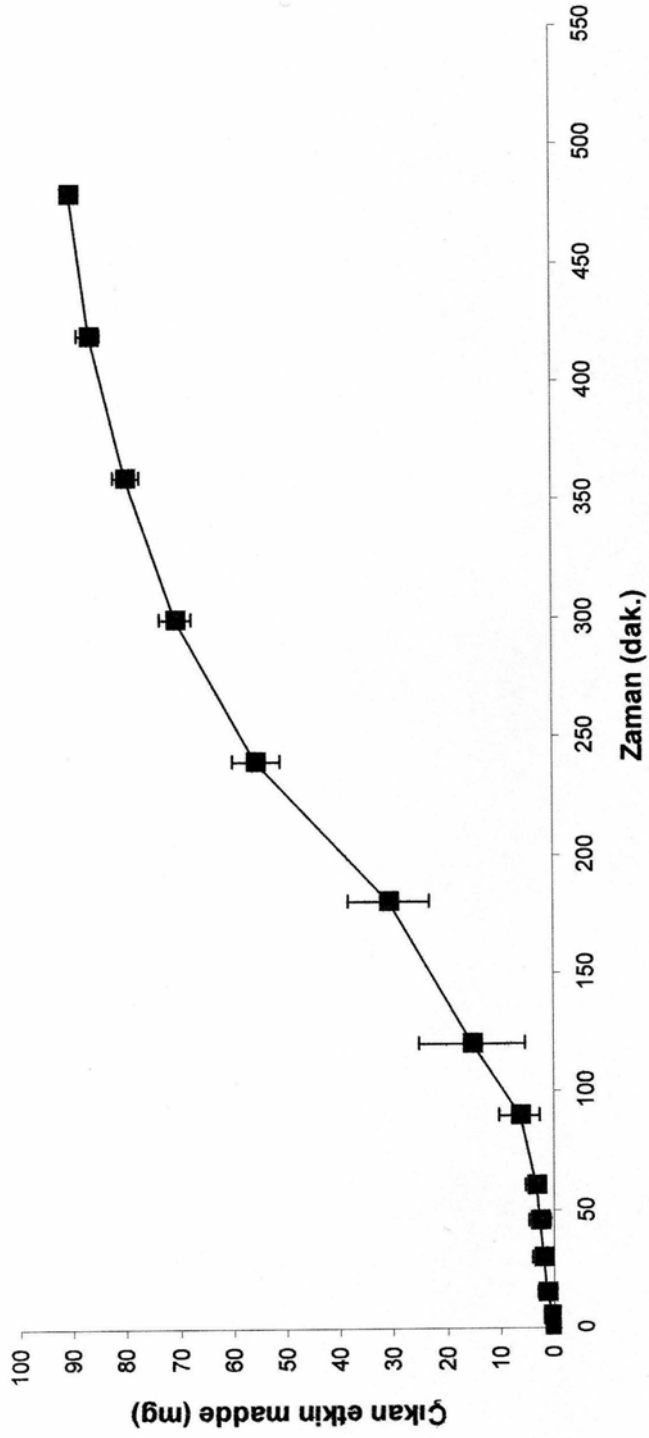


Şekil 4.5 F3 formülasyonuna ait teofilin salım profili

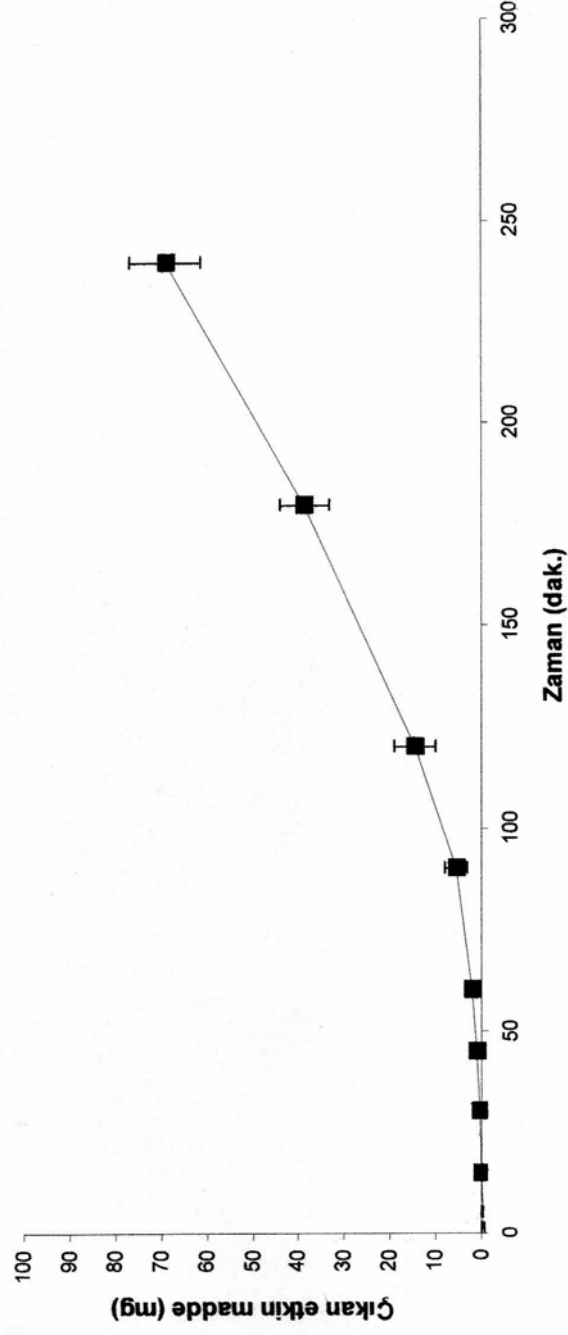




Şekil 4.6 F4 formülasyonuna ait teofilin salım profili



Şekil 4.7 F5 formülasyonuna ait teofilin salım profili



Şekil 4.8 F6 formülasyonuna ait teofilin salım profili

## 5. TARTIŞMA

### 5.1 Etkin Maddeye Ait Bulguların Değerlendirilmesi

Teofilin suda çözünen ksantin türevi bir etkin madde olup günümüzde bronkodilatör etkisinden dolayı bronşiyal astma ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. Aynı zamanda solunum kaslarını güçlendirici, solunum merkezi uyarıcı, kalp debisini arttırıcı ve antienflamatuar etkilere sahiptir. Bu sebepten dolayı teofilin günümüzde kullanılan, doğal bir alkaloid olmasına rağmen sentetik şekli ucuz olarak temin edilebilen bir maddedir (96, 100).

Teofilin genel olarak oral yolla kullanılmaktadır. Terapötik indeksi dar ve eliminasyon hızının bireysel farklılıklar göstermesi bu maddenin kontrollü salım yapan preparatlar için uygun bir etkin madde olmasını sağlamaktadır. Aynı zamanda teofilin GIS'den hızlı ve tama yakın bir oranda emilmekte ve böbreklerden atılmaktadır. Oral yoldan alındıktan itibaren 6-9 saat sonra maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmaktadır. Eliminasyon yarı ömrü ise 10-15 saat arasındadır. Bununla birlikte teofilinin metabolizmasını değiştirebilen birçok faktör vardır. Sigara içmek, karbonhidrat düşük-protein düzeyi yüksek diyet yapmak, 12 yaşından küçük olmak, alkol almak ve bir takım ilaçları kullanmak teofilinin metabolizmasını hızlandırmaktadır. Aynı zamanda ileri yaş, viral enfeksiyonlar, hamilelik, karaciğer yetmezliği ve bir kısım ilaçların beraber kullanılması metabolizma hızını düşürmektedir. Dar terapötik indekse sahip olmasının yanında çeşitli faktörlerle teofilinin metabolizmasının değişebilmesi geleneksel dozaj şekillerinden kaynaklanan salımdaki farklılıklara daha duyarlı kılmaktadır. Bu sebepten ötürü etkin maddenin kontrollü dozaj şekillerinin hazırlanmasıyla doz rejiminin emin bir şekilde sürdürülmesi önemli olmaktadır (98, 99, 100).

Kontrollü salım yapan dozaj şekilleri içerisinde osmotik pompalar bugün için çalışma prensipleri bilinen, salım üzerine etkili parametreleri belirlenmiş dozaj şekilleridir. Bununla beraber salım hızının kontrol edilmesi maddelere göre değişiklik göstermektedir. Osmotik pompalarda dış faktörler salım hızı üzerinde sınırlı etkiye sahiptir (15, 66). Teofilin gibi emilimi çeşitli faktörlerle değişebilen etkin maddeler için uygun bir dozaj şeklidir. Aynı zamanda bu dozaj şekliyle çalışmak için teofilinin

stabilitesi yeterlidir. Çalışmamızda bu sebepten dolayı teofilini model etkin madde olarak kullanmaya karar verdik.

Teofilin suda çözünebilen bir maddedir. Spektrofotometrik olarak 272 nm’de maksimum absorbans vermektedir. Yaptığımız literatür çalışması sonucunda teofilinin spektrofotometrik olarak yeterli duyarlılıkta miktar tayinin yapılabildiğini gözlemledik ve biz de spektrofotometrik ölçüm yöntemini miktar tayini için kullanmaya karar verdik (6, 96, 101, 102, 103).

## **5.2 Kaplama Maddesinin Seçimi**

Osmotik pompalar; içerisinde belirli bir etkin maddenin bulunduğu, üzeri kaplı sabit, düzgün yüzeye sahip dozaj şekilleridir. Bu tarz preparatların bu şekilde hazırlanmasının sebebi, salım hızı kontrolünün dış membrandan preparat içerisine giren suyun giriş hızıyla denetlenmesidir. Aynı şekilde preparat içerisinde bulunan etkin madde diğer dozaj şekillerinden farklı olarak preparat içerisinden azar azar salınmakta ve salım süresinin sonunda preparat içerisinde kalan etkin maddenin ortama dağılmaması gerekmektedir. Bu ise dayanıklı, stabil ve sabit şekilli taşıyıcı bir gövdeye ihtiyaç göstermektedir. Chourasia ve Jain yaptıkları çalışmada ticari olarak kullanılan sert jelatin kapsüllerin kaplanmasıyla kolona hedeflendirilmiş bir taşıyıcı sistem oluşturmuşlardır. Bu sistem her ne kadar osmotik geçişle etkin madde salımını hedeflemese de sert jelatin kapsüllerin kolay kaplanabilir özellikte olduğunu, kaplama maddesinin niteliğine bağlı olarak çok uzun süre fiziksel olarak dayanıklı kalabilen bir yapının oluşturulabileceğini göstermiştir (104). Çalışmamızda bizde bu düşünceden hareket ederek sert jelatin kapsüllerin kaplanmasıyla fiziksel olarak dayanıklı, düzgün ve sabit bir yüzeye sahip, içerisine konulan etkin maddeyi salım yaptığı süre boyunca taşımaya uygun, istenilen noktada salım için delik açılabilen, ucuz bir sistem olarak hazırlanabileceğini düşündük ve çalışmamızı bu yönde planladık. Yukarıda saydığımız amaçlara ulaşabilmek için ilk adım sert jelatin kapsülleri istenen şekilde kaplamanın gerçekleştirilebilmesidir.

Osmotik pompalarda kaplama materyali olarak seçilecek madde; suda çözünmeyen, suya karşı yarı geçirgen, homojen kalınlıkta ve düzgün kaplama yapabilen ve yeterli mekanik dayanıklılığa sahip olmalıdır (65, 80). Çalışmamızın başında Na CMC, HPMC’yi kaplama materyali olarak kullanmayı düşündük. Ancak maddelerin

organik çözücülerde yeterli ölçüde çözünmemesi ve bu maddelerin suda çözünür olması literatürde çok sık kaplama materyali olarak kullanılmalarına rağmen bize uygun görülmedi. Yaptığımız ön çalışmalarda da çözünme ortamında kaplamaların kısa sürede dağılması nedeniyle bu maddelerin kaplama materyali olarak seçilmesinden vazgeçildi.

CAP; organik çözücülerde (aseton ve dioksan) çözünen, su ve alkolde çözünmeyen bir kaplama materyalidir (6). Yaptığımız literatür incelemesinde pek çok çalışmada kaplama materyali olarak selüloz asetat ve türevlerinin kullanıldığını saptadık (80). 2001 yılında Amerika’da alınan bir patentte (U.S. Pat. No. 6,294,201) insan ve hayvanlarda kullanılmak üzere hazırlanacak oral osmotik sistemler için selüloz esterleri içinde CAP’ın da kullanılabilceği belirtilmiştir (105). Yaptığımız ön çalışmalarda kapsüllerimizin CAP’la homojen ve dayanıklı bir şekilde kaplanabildiğini belirledik ve bu maddenin hazırlayacağımız osmotik pompalarda yarı geçirgen zar olarak kullanılmak üzere seçilmesine karar verdik.

### **5.3 Formülasyonların Seçimi**

Formülasyon seçimine geçmeden önce bu formülasyonları yeterli sürece mekanik olarak taşıyabilecek kaplama miktarının belirlenmesi üzerinde çalıştık. İlk olarak kapsüllerimizi CAP çözeltisi içerisine bir kere daldırarak yaptığımız kaplamalarda kaplamanın yeterli mekanik dayanıklılığa sahip olmadığını ve çözünme ortamında yırtılabildiğini gözlemledik. Bu nedenle işlemi iki kere tekrarlayarak çift kaplama yapmayı denedik. Sonuçlarda etkin maddenin salımı üzerinde tek ve çift kaplama yapılmasının önemli bir değişiklik yaratmamasına rağmen iki defa yapılan kaplamada oldukça iyi mekanik dayanıklılığın elde edildiğini gözlemleyerek çalışmamızın bundan sonraki bölümünde bu şekilde yapılan kaplamaları kullanmaya karar verdik.

Çalışmamızın başında teofilin miktarı olarak 300 mg kullanmayı düşündük. Yaptığımız çalışmalarda (F1 kodlu formülasyon) etkin maddenin oldukça yüksek sayılabilecek bir oranda salındığını gözlemledik (Şekil 4.3). Formülasyonlarda elde ettiğimiz yüksek salımın düşürülmesi sorun yarattığından, kazara oluşabilecek yırtılmalarda yüksek dozun birden açığa çıkma riski ve aynı zamanda kullandığımız osmotik pompa boyutlarına göre dozaj içeriğinin iç hacmini zorlayarak doldurması

nedenleriyle bundan sonraki formülasyonlarda teofilin miktarını 150 mg olarak kullanmaya karar verdik.

Çalışmamızın bu aşamasında osmoajan seçimini yaptık. Yapılan ilk çalışmalarda osmotik pompalarda sodyum klorür kullanıldığı görülmekle birlikte osmotik basınç üzerine etkisi sınırlı bir osmoajandır ve bugün için kullanımı azalmıştır. Çalışmamızda sodyum klorürü salım hızının azaltılması ve sıfırıncı dereceye yaklaştırılması amacıyla kullanmayı tercih ettik (F6 kodlu formülasyon).

Tasarladığımız osmotik pompa sisteminde sert bir jelatin kapsülü kalıp olarak kullanarak bunun kaplanmasıyla elde edilen yapının osmotik pompa gövdesini oluşturmasını amaçladık. Bu yüzden pompa gövdesinin; içerisine konulan maddeler için dayanıklılığını araştırmak, sıvı karışımlarının da bu tip bir sistemde kullanılabileceğini kanıtlamak ve osmoajan olarak salım üzerine etkisini sınamak amacıyla PG'de osmoajan olarak seçildi (F1 ve F2 kodlu formülasyonlar). Thombre ve arkadaşları da bir sert jelatin kapsülü asimetrik membranla kaplamak suretiyle sudaki çözünürlüğü zayıf etkin maddeler için osmotik güçle salım yapan bir sistem oluşturmuşlardır. Bu amaçla etkin madde olarak glipizid'i kullanmışlar ve hazırladıkları preparattan uzatılmış salım sağlamaya çalışmışlardır (90).

Çalışmamızdaki amaçlarımızdan biri de geleneksel osmoajanların yanında kullanımı yaygın olarak araştırılmamış olan bir osmoajan denemektir. Bu amaçla literatürlerde de belirtilen ancak henüz ayrıntılı araştırma bulunmayan efervesan özelliği salımı aktive eden enerji kaynağı olarak kullanmaya karar verdik. Li ve arkadaşları da 2004 yılında yayınladıkları makalede asidik etkin maddeler için efervesan etkiyi oluşturmak düşüncesiyle sodyum bikarbonatı kullanmışlar ve bu şekilde hazırladıkları osmotik pompa sistemlerinin Çin'de ticari preparat olarak kullanıldığını belirtmişlerdir (106). Bu amaçla asit olarak tartarik asit ve sitrik asit, alkali olarak da sodyum bikarbonat kullanılmak üzere seçildi. Bu maddelerin seçiminde her üç maddenin de farmasötik preparatlarda yaygın olarak kullanılması, etkin maddeyle absorbans girişimi yapmaması göz önünde bulunduruldu (15).

#### **5.4 Osmotik Pompadan Salım İçin Çıkış Deliğinin Açılması**

Literatürde OROS tipi osmotik pompalarda çıkış deliğinin laserle açıldığı belirtilmektedir (15). Bununla birlikte bu preparatlarda kaplama materyali son derece

inedir. Bu nedenle laser tarafından kolaylıkla delinebilmektedir. Bizim çalışmamızda ise kaplama yanında oldukça kalın jelatin bir duvar bulunmaktadır. Bundan dolayı mekanik delme yöntemini denemeye karar verdik. Yaptığımız çalışmada kaplamadan önce enjektör iğnesiyle jelatin kapsülün delinmesi ve kaplamanın iğne deliğinin içindeyken yapılması daha sonra iğnenin çıkarılması işlemi uygulandı. Yaptığımız ön çalışmalar bu şekilde açılan deliklerin şekil ve boyut olarak muntazam ve tekrarlanabilir olduğunu gösterdi. Çalışmamızın sonraki bölümlerinde pompanın çıkış deliğinin bu şekilde oluşturulmasına karar verildi. Literatür incelemelerimiz sonucunda bu yöntemin diğer çalışmalarda da kullanıldığı ve “modifiye zımba” olarak isimlendirildiğini gözlemledik (15).

### **5.5 Osmotik Pompaların Hazırlanması ve Yapılan Kontroller**

Çalışmalarımızda kullandığımız enjektör iğnesi ile delinmiş olan kapsüller daldırma yöntemi kullanarak CAP çözeltisi ile iki kere kaplandı. Kaplamadan önce toz haldeki formülasyon içerikleri dışarıda homojen bir şekilde karıştırılarak kapsül içerisine yerleştirildi. PG ise kaplama sırasında sızabileceği, içerdiği nemden dolayı jelatine zarar verebileceği için kaplama işleminden sonra doldurulmasına karar verildi. Kapsüllerde ilk kontrol olarak kaplama kalınlığının homojen olup olmadığı kontrol edildi. Yaptığımız deneyler sonucunda bulduğumuz standart sapma değerleri kaplamanın homojen, muntazam ve kaplama işleminin tekrarlanabilirliğinin yeterli düzeyde olduğunu gösterdi. Böylelikle sert jelatin kapsüllerin bu şekilde bir kaplama materyaliyle kaplanmak suretiyle basit osmotik sistemlerin kolaylıkla basit laboratuvar şartlarında tekrarlanabilir bir şekilde hazırlanabileceğine karar verildi.

Bahsedilen şekilde açılan deliklerin çapları mikroskop altında ölçüldüğünde ortalama 0,6 mm civarında olduğunu belirledik. Literatürde de bu amaçla 0,5 mm civarında delik çapları kullanıldığı görüldü. Bu delik büyüklüğünün uygun ve yeterli olduğuna karar verildi (86).

İçerik homojenliği için; darası alınmış kapsüllerin içerisine hazırladığımız formülasyonlar konulduktan sonra yeniden tartıldı. Sonuç olarak istenen miktardaki formülasyonun kapsül içerisine tam, hatasız ve kayıpsız olarak konulabildiğinden emin olundu.



Aynı şekilde kaplama miktarını belirlememiz mümkün olmadı. Nedeni; kapsülün alt ve üst uçlarının yuvarlak olması nedeniyle ve kapsülün kilit noktasında kaplama kalınlığının çok sağlıklı ölçülemediğini gözlemledik. Bu sebeple bir kapsül üzerindeki kaplama miktarının homojenliğini, kaplama ağırlığı üzerinden belirlemeye çalıştık. Yaptığımız çalışma sonucunda kapsülü CAP çözeltisine daldırıp çıkarmakla kapsül üzerinde kalan kaplama materyalinin oldukça homojen olarak kalabildiğini gördük.

### **5.6 Hazırlanan Osmotik Pompalardan Etkin Maddenin Salımının Kontrolü**

Oluşturulan osmotik sistemlerden etkin maddenin uygun bir hızda salım yapması bizim için önemli bir parametre idi. Bu sebepten dolayı hazırladığımız osmotik pompaların etkin maddeyi salım hızı ve şekli formülasyonların amaca uygunluğu hakkında karar verebilmemiz için gerek duyduğumuz bir parametredir. Salım profilleri bize; osmotik pompanın yapısı hakkında (delik çapının uygunluğu, kaplama materyalinin homojen kaplanıp kaplanmadığı, pompaların yeterli mekanik dirence sahip olup olmadığı) ve formülasyonun yeterliliği konusunda (osmoajanın osmotik basınç sağlama yeteneği, etkin maddenin delikten sürüklenme yeteneği, etkin maddenin salım hızı kinetiği) bilgi sağlar. Aynı zamanda osmotik pompalardan salım hızının bu dozaj şeklinin amacına yönelik olarak sıfırinci derece olması , salınan miktarın da terapötik düzeyi oluşturabilecek miktarlarda olması gerekir.

Hazırladığımız formülasyonları oral dozaj şekli olması nedeniyle USP XXII palet yöntemiyle salım hızlarını inceledik. Etkin maddenin büyük çoğunluğunun 4 saat içinde salınabilmesi ve etkin maddenin GIS'in tüm bölgelerinden emilebilmesi nedeniyle deneylerimizi 4 saatle sınırladık. Çalışmamızın temel amacı kontrollü salım yapan, salımın istenen hızda sıfırinci derecede olmasını sağlayan bir dozaj şekli oluşturmaktır. Böylelikle 4 saat boyunca sıfırinci derece salım yapan, etkin maddenin çok büyük bir bölümünü bu süre içerisinde tüketen bir dozaj şekli hazırlamak olduğu için çalışmamızı 4 saatle sınırladık ve mide ortamında çalıştık. Seçtiğimiz bir formülasyon içinde (en iyi sıfırinci derece salım yapan F5 kodlu formülasyon) preparatın GIS içindeki davranışını belirleyebilmek için çalışmamızı 8 saat boyunca sürdürdük. Bu 8 saatin 4 saatini mide ortamında (0,1 N HCl çözeltisi) 4 saatini de bağırsak ortamında (pH 6,8 fosfat tamponu) uygulandı.

F1 formülasyonundan salım profilleri incelendiğinde:

F1 formülasyonu çalışmamızda denediğimiz ilk formülasyondur. 240 dakika içerisinde etkin maddenin % 80'den fazlasının salındığını gözlemledik. Etkin maddenin bu kadar süre içerisinde tamamına yakınının salınması durumunda sıfıncı derece salımın gerçekleşmeyeceği bellidir. Gerçektende grafiği incelediğimizde etkin madde salım hızının 90. dakikadan sonra düşmeye başladığı ve birinci dereceye yakın bir eğriye dönüşmeye başladığı görülmektedir. Formülasyondan bu şekilde etkin maddenin salınma nedeni olarak öncelikle 300 mg'lık etkin maddenin bu pompa boyutu için fazla gelmesi olduğunu düşünmekteyiz. PG'ün osmoajan etkisiyle etkin maddenin dışarı sürüklenmeye zorlandığı çıkan her sıvı miktarının etkin maddenin önemli bir miktarını sürüklediğini düşünmekteyiz. Bu durumun bir başka kanıtı da preparatın aşırı doluluğu nedeniyle salımın hemen başladığının görülmesidir. Preparatın içerikle tam dolu olması nedeniyle yan çeperlerinde baskısıyla preparattan salım çok hızlı bir şekilde başlamaktadır. Aslında bu durum bir avantaj oluşturmaktadır. Böylece diğer formülasyonlarımızda görülen salımın yarım saat kadar geç başlaması ya da düşük hızla salımın gerçekleşmesi olayı burada oluşmamıştır. Yine de yaptığımız gözlemler sonucunda bu kadar katı maddenin formülasyonda bulunmasının pompa çeperlerine fazla basınç oluşmasını sağladığını ve dozaj şeklinde yırtılmalara neden olabildiğini gözlemledik. Böyle bir risk kabul edilemeyeceği için daha sonraki çalışmalarımızda teofilini 150 mg olarak kullanmaya karar verdik.

F2 formülasyonundan salım profilleri incelendiğinde:

PG kuvvetli higroskopik özellikleriyle önemli bir osmoajan adaydır. Bununla birlikte sıvı olması ve nem içermesi nedeniyle geleneksel basit osmotik pompalarda sorunlar yaşanmıştır. Çalışmamızda tasarladığımız tarzdaki bir osmotik pompada sıvı bir osmoajanın ve dolayısıyla sıvı bir etkin maddenin bu tarzda basit osmotik pompa tarzında hazırlanabileceğinin gösterilmesi osmotik pompa tasarımı yapan firmaları cesaretlendirebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle PG içeren osmotik pompalar hazırladık. Bu pompalarda aşağıdaki avantajları gözlemledik:

- Pompa içerisine konulan materyal sıvı olduğu için, sıvı haldeki osmoajan veya etkin maddenin istenildiği anda delik çapından daha küçük çaptaki bir iğneyle dolun yapılabilmesi mümkün olabilmektedir.

- PG gibi bir sıvı maddenin kullanılması kapsül içerisinde hava boşluğunun daha az olmasına ve çeperlere daha çok temas eden, muntazam bir osmotik basınç sağlamaya katkıda bulunacaktır.

- PG gibi bir sıvının kullanılması özellikle esnek çeper materyaliyle beraber mekanik dayanıklılığı arttırmaktadır.

- Sıvıların tartma işlemi olmadan volumetrik olarak doldurulması kolaylığına sahiptir.

PG gibi sıvı bir osmoajan kullanılmasının bazı dezavantajları da bulunmaktadır:

- Sıvı miktarı fazla olduğu, delik çapının büyük olduğu, sıvının yüzey geriliminin veya viskozluğunun yetersiz olması durumunda çıkış deliğinden sızıntı olabilmektedir.

- Sıvı maddelerin kaplamadan önce doldurulması zordur ve kaplama sırasında sızıntı ihtimali yüksek olmaktadır.

Yaptığımız çalışmada yukarıda bahsettiğimiz avantaj ve dezavantajların tümünü gözlemledik. Bununla beraber PG yeteri kadar viskoz olması yanında enjektörle doldurulabilmesi nedeniyle bu tip bir pompada kullanılabileceği düşüncesini verdi. Salım profillerini incelediğimizde ise sonuçlar bizi oldukça tatmin etti. Salım sonuçlarında sıfırıncı dereceye oldukça iyi bir uyum olduğu görülmektedir. 90. dakikadaki nokta haricinde oldukça düzgün doğrusal bir salım elde edildi (sıfırıncı derece salım). Bu formülasyon için dikkate değer bir başka nokta da salımın sıfırıncı dakikaya çok yakın bir sürede başlamasıdır. Böylelikle dozlar arasında boşluk oluşma riski daha azdır. 4 saatin sonunda yaklaşık % 30 civarında bir salım gerçekleşmektedir. Preparatın içerisinde kalan miktarın daha uzun sürelerle salım yapmaya devam edebileceğini düşünmekteyiz. Salım profilinde 4 saatin sonunda herhangi bir salım hızında düşme görülmemektedir. Çalışmanın bundan sonraki bir bölümünde mide ve bağırsak ortamlarında ayrı ayrı daha uzun sürelerle salım profillerinin incelenmesi gerekmektedir. Ancak çalışma süremizin sınırlı olması nedeniyle pompanın sadece mide ortamı ve bağırsağın ilk kısımlarındaki davranışlarını incelemekle yetindik.

F3 formülasyonundan salım profilleri incelendiğinde:

Kontrollü salım yapan dozaj şekillerinde salımın “kontrollü” bir şekilde sürebilmesi için çıkışı sağlamak üzere bir enerji kaynağına ihtiyaç vardır. Geleneksel

osmotik pompalarda bu enerji osmotik basınçla ve osmoajanlarla sağlanır. Bu şekildeki bir uygulamanın kendine özgü avantaj ve dezavantajları vardır. Çalışmada enerji kaynağı olarak prensibi bilinmekle beraber uygulamada yeni görülmeye başlanan efervesan karışımların denenmesine karar verdik. Burada enerji kaynağı efervesan etki sonucu oluşan itici basınçtır. Efervesan etki osmotik basınçtan farklı bir mekanizmayla salım üzerinde etkili olmaktadır. Çeperlerden içeri giren su iki amaçla kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi efervesan etkiyle gaz çıkışını sağlamak, diğeri de preparatın içerisinde bulunan etkin maddenin çözeltisi veya süspansiyon şeklini oluşturmaktır. Düşüncemiz başlangıçta efervesan etkiyle itici bir pozitif basınç oluşturmak olsa da yeteri kadar teofilini dışarı sürükleyecek sıvının olmaması nedeniyle deney başlarında salımın daha düşük olmasını bekledik. Preparat içerisinde sıvı miktarının çoğalmasıyla ikinci bir salım hızı dalgasıyla etkin maddenin farklı bir hızda salınabileceğini düşündük. Aslında bu durum sıfıncı dereceden uzaklaşması eğilimi açısından olumsuzluk olarak düşünülebilir. Gerçektende F3 formülasyonundan salım grafiği incelendiğinde 0-60 dakikalar arasında belirli bir eğimle salım gözlenirken bu süreden sonra farklı bir eğimle ikinci bir salım hızı gözlemlenmiştir. Doğal olarak sıfıncı derece kinetiğe uygun bir salımın elde edilemediğini düşünmekteyiz.

Pompadan çıkışta enerji kaynağı olarak efervesan etkiyi kullanırken teorik bazda bir düşüncemiz daha vardı. Bu sistemi oluştururken amaçlarımızdan birisi sıfıncı derece salımı sağlamak ve bunu preparattaki doz bitinceye kadar sürdürmektir. Ancak bunu tam olarak sağlamak mümkün olmamaktadır. Yapılan diğ çalışmalar da göstermiştir ki preparat içerisindeki madde miktarı belirli bir düzeyin altına indiğinde sıfıncı dereceden sapma başlamaktadır. Bu doğal bir kuraldır. Dolu bir şişenin boşalmasında, bir tabletin aşınarak çözünmesinde hep bu doğal mekanizma işlemektedir. Bu sorunu çözebilenin yolu preparatın içerisinde etkin madde miktarı belirli bir düzeye indikten sonra salımı durduracak bir mekanizmanın da olmasıdır. Çalışmamızı tasarlarırken efervesan etkiden bu amaçla yararlanabileceğimizi düşündük. Bu konudaki teorimiz şu şekildedir:

Başlangıçta preparatın çözünme ortamına atıldığı ilk anda dıştaki suyun yarı geçirgen membranı aşmasıyla preparatın içerisine bir miktar su girişi olacaktır. Bu giren su bir taraftan etkin maddeyi çözmek veya süspande etmek için kullanılırken bir miktar da efervesan maddelerde gaz çıkışını başlatacaktır. Çıkmaya başlayan gazla etkin

madde salımı gerçekleşecektir. Ancak zamanla su girişi devam ettiği için ve preparatın içerisinde etkin maddenin dışarı çıkışıyla oluşan boşluğun gazla dolması nedeniyle oluşan basınçla suyun girişi önemli ölçüde azalacaktır. Bu ise belirli bir zaman sonunda preparatta etkin maddenin salımının kesilmesini ya da çok azalmasını sağlayacaktır. Bizim teorik olarak ulaşmak istediğimiz nokta budur.

Salım grafiğimizi tekrar gözden geçirdiğimizde salım profilinde 4 saatin sonunda oluşmaya başladığını gördüğümüz durum teorideki düşüncemizin gerçekleştirilebileceğini ancak henüz yeterli düzeyde başarılı olamadığımızı düşündürdü. Biz de formülasyonlarımızı modifiye etmeye karar verdik.

F4 formülasyonundan salım profilleri incelendiğinde:

F4 formülasyonu; F3 formülasyonunda anlattığımız teorimizin tam olarak gerçekleştiğini gördüğümüz bir salım profili sergiledi. 120. dakikaya kadar oldukça düzgün bir salım profili görülürken, 120. dakikadan sonra salımın çok hızlı bir şekilde kesildiğini gözlemledik. Salımın kesildiği noktada etkin maddemizin ancak yarısına yakın bir kısmı salınmış durumdadır. Bu formülasyonda iki noktada sakınca bulunduğunu düşünmekteyiz:

- İlk 120 dakika boyunca salım istediğimizden daha hızlı gerçekleşti.

- Salımın 120 dakika sonunda kesilmesi nedeniyle preparatın etkin olduğu süre kısa ve yetersizdir. Ancak formülasyonların modifikasyonu ile bu sorunun giderilebileceğini düşündük.

F5 formülasyonundan salım profilleri incelendiğinde:

Bu formülasyonda amaçladığımız sonuçlara büyük ölçüde ulaştığımızı düşünmekteyiz. 6 saat içerisinde preparatın içerisinde 90 mg madde açığa çıkmaktadır. Bu teofilinin doz limitleri içerisinde 6 saatin sonunda etkin maddenin salımı preparatın içerisinde % 40 civarında etkin madde bulunmasına rağmen salım net bir şekilde kesilmektedir. Etkin maddenin çıkışı salımın gerçekleştiği süre boyunca sıfırıncı dereceye önemli ölçüde yakın olduğunu gördük. Bu formülasyonumuzu salım profilini tam olarak görebilmek için mide ve bağırsak ortamlarında deneysel kısımda anlatıldığı şekilde tamamladık. F5 formülasyonunda salımın ilk 90 dakika içerisinde kısmen düşük olduğunu gözlemledik. Bu preparatın 8 saatlik dozlama aralıklarıyla kullanılması durumunda preparatın salımında 6-8 saatleri arasında görülen küçük miktarda salımla beraber başta görülen açığı kapatabileceğini düşünmekteyiz. Böylelikle 8 saatlik düzgün

bir doz rejiminin emin, güvenilir ve sürdürülebilir bir şekilde sağlanabileceğini öngörmekteyiz.

F6 formülasyonundan salım profilleri incelendiğinde:

F5 formülasyonunda görülen salımın 90 dakika kadar süre içinde yavaş olması problemini çözebilmek amacıyla kısmi bir osmotik basınç elde edebilmek düşüncesiyle formülasyona NaCl ilave etmeyi düşündük. Salım profilinde beklediğimiz etkiyi gözlemleyemedik. Bunun nedeni olarak NaCl'ün ortama giren suyla temasından önce daha aktif olan efervesan maddelerin suyla etkileşiminin daha hızlı olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Yaptığımız çalışma sonucunda; basit laboratuvar şartlarında, çok az ekipmana gerek duyarak pek çok etkin madde (toz veya sıvı) için kullanılabilen ucuz, teknolojisi basit, sonuçları tekrarlanabilir ve güvenilir bir osmotik pompa yapımını belirli ölçülerde gerçekleştirebildiğimizi düşünmekteyiz. Çünkü gerçekten de hazırladığımız osmotik pompanın kolay hazırlanabildiğini ve tatmin edici sonuçlar verdiğini deneysel bulgularla gözlemledik. Ayrıca çalışmamızda, önemli bir bölümü oluşturan efervesan etkinin osmotik pompadan hem salımı hem de etkin maddenin çıkışının kesilebilmesini sağlayabileceği konusundaki teorimizin önemli ölçüde tutarlı olduğunu yine deneysel bulgularla belirledik.

Bu çalışma, bir seri çalışmanın ilk aşaması olarak planlanmıştır. Devamında farklı kaplama materyalleri ve farklı kaplama kalınlıkları kullanmak, salımı denetleyen farklı formülasyonlardaki modifikasyonlar ve en son aşamada da bunların in vivo şartlarda hayvan deneylerinin yapılması planlanmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. USP XXIV, *The United States Pharmacopeia*. Mack Print. Co., Rockville, MD, **2000**.
2. **Gürsoy AZ**. *Kontrollü Salm Sistemleri*. 1. Baskı, İstanbul: Elma Bilgisayar Basım ve Ambalaj San. Tic.Ltd. Şti., **2002**.
3. **Conrad JM, Robinson JR**. Sustained Drug Release from Tablets and Particles Through Coating. In: Lieberman L. Eds. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*. New York-Basel: Marcel Dekker, **1982**: 15-22
4. **Lordi NG**. Sustained Release Dosage Forms. In: Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. Eds. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Philadelphia: Lae-Febiger, **1986**: 430-456.
5. **Özdemir NK, Ağabeyoğlu İ**. Sürekli Etkili Preparatlarda Doz Tasarımı I. *FABAD J. Pharm. Sci.*, **1987**; 12: 115-125.
6. **Gennaro AR**. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. 20<sup>th</sup> Ed. Baltimore-Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins, **2000**.
7. **Li VHK, Robinson JR**. Influence of Drug Properties and Routes of Drug Administration on the Design of Sustained and Controlled Release Systems. In: Robinson JR, Lee VHL. *Controlled Drug Delivery*. New York-Basel: Marcel Dekker, **1987**: 25-30
8. **Robinson JR**. Drugs and the Pharmaceutical Sciences. In: Robinson JR. Eds. *Sustained and Controlled Release Drug Delivery*. New York: Marcel Dekker, **1978**.
9. **Kaynar N, Ağabeyoğlu İ**. Modern Terapötik Sistemler: İlaç Formülasyonunda Yeni Atılımlar. *FABAD J. Pharm. Sci.*, **1981**; 6: 107-113.
10. **Hersey JA**. Depot Medication. In: Banker GS, Rhodes CT. *Modern Pharmaceutics*. New York: Marcel Dekker, **1979**: 565.
11. **Alkan MH**. Osmotik Pompa ve Rektal Yolla Uygulanması. *FABAD J. Pharm. Sci.*, **1985**; 10: 19-30.
12. **Mayer PR**. Challenges and Strategies. In: Park K. Eds. *Controlled Drug Delivery*. New York: Marcel Dekker, **1997**: 589.
13. **Gibaldi M, Perrier D**. *Pharmacokinetics*. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: Dekker, **1982**: 189.
14. **Riegelman S, Loo JCK, Rowland M**. *J. Pharm Sci.*, **1968**; 57: 128.
15. **Verma RK, Krishna DM, Garg S**. Formulations aspects in the development of osmotically controlled oral drug delivery systems. *J. Control. Release*, **2002**; 79: 7-27.
16. **Davis SS**. The design and evaluation of controlled release systems for the gastro-intestinal tract. In: Anderson JM, Kim SW Eds. *Advances in Drug Delivery Systems*. Amsterdam: Elsevier, **1986**: 199
17. **Rouge N, Buri P, Doelker E**. Drug absorption sites in the gastrointestinal tract and dosage forms for site-specific delivery. *Int. J. Pharm.*, **1996**; 136: 117-139.
18. **Singh BN, Kim KH**. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *J. Control. Release*, **2000**; 63: 235-259.
19. **Hardy JG, Davis SS, Wilson CG**. *Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract*. Chicester: Halsted Pres. Ellis Horword Ltd, **1989**.



20. **Ballard BE.** Biopharmaceutical considerations in subcutaneous and intramucular drug administration. *J. Pharm. Sci.*, **1967**; 57: 357.
21. **Chien YW.** Advances in transdermal systemic medication. In: Chien YW. Eds. *Transdermal Controlled Systemic Medications*. New York: Marcel Dekker, **1987**: 1-22.
22. **Chien YW.** *In Novel Drug Delivey Systems*. In: Chien YW. Eds. 2<sup>nd</sup> Ed. New York: Marcel Dekker, **1992**: 1.
23. **Brannon- Peplas L.** Novel vajinal drug release applications. *Adv. Drug Del. Rev.*, **1993**; 11: 169-177.
24. **Peyman GA, Ganiban JG.** Delivery Systems for intraokular routes. *Adv. Drug Del. Rev.*, **1995**; 16: 107-123.
25. **Chien YW, Chang SF.** Intranasal drug delivery for systemic drug medication. *Therapeutic Drug Carrier Systems Reviews*. **1987**; 4 (2): 67-189.
26. **Adje AL, Oiu Y, Gupta PK.** Bioavailability and pharmacocinetics of inhaled drugs. In: Hickey AJ. Eds. *Inhalatiao Aerosols Physical and Biological Basis for Therapy*. New York: Marcel Dekker, **1996**: 197-229.
27. **Kala H, Dittgen M, Moldenhauer H, Zessin G.** On the pharmaceutical technology of fil coating. *Pharmazie*, **1979**; 34 (11): 52-75.
28. **Heller J.** Use of polymers in controlled release of active agents. In: Robinson JR, Lee VHL. Eds. *Controlled Drug Delivery*. New York and Basel: Marcel Dekker, **1987**: 179
29. **Arshady R.** Microspheres and microcapsules: A survey of manufacturing techniques. 1: Suspension and crosslinking. *Polym. Eng. Sci.*, **1989**; 30 (15): 1746-1758.
30. **Arshady R.** Microspheres and microcapsules: A survey of manufacturing techniques. 2: Coacervation 3- Solvent evaporation. *Polym. Eng. Sci.*, **1990**; 30 (15): 905-924.
31. **Demirdere A.** Galenik' den eczacılık teknolojisine yeni farmasötik formlar. *FABAD J. Pharm. Sci.*, **1978**; 12: 250-262.
32. **Higuchi T.** Mechanism of sustained action medication theorotical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *J. Pharm. Sci.*, **1963**; 52: 1145.
33. **Krögel I, Bodmeier R.** Development of a multifunctional matrix drug delivery system surrouded by an impermeable cylinder. *J. Control. Release*, **1999**; 61: 43-50.
34. **Hsieh DST, Rhine WD, Langer R.** Zero order controled release polymer matrices for micro and macromolecules. *J. Pharm. Sci.*, **1983**; 72: 17-22.
35. **Lapidus H, Lordi NG.** Drug release from comprased hydrophilic matrices. *J. Pharm. Sci.*, **1968**; 57: 1292-1301.
36. **Duclos R, Bourret E, Brossard C.** Rheology of polyol behenates and drug release from matrix monolithic capsules. *Int. J. Pharm.*, **1999**; 182: 145-154.
37. **Bodmeier R, Paeratakul O.** Drug release from laminated polymeric films prepared from aqueous latexes. *J. Pharm. Sci.*, **1990**; 79 (1): 32-36.
38. **Liu JC, Farber M, Chien YW.** Comparative release of phenylpropanolamine HCl for long acting appetite suppresant products: Acurtium vs. Dexatrim. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1984**; 10: 1639.

39. **Bodmeier R, Cohen C.** Evaluation of biodegradable poly(lactide) pellets prepared by direct compression. *J. Pharm. Sci.*, **1989**; 78: 819-822.
40. **Partidos CD, Vohra P, Jones DH, Farrar G, Steward MW.** Induction of cytotoxic T-cell responses following oral immunization with synthetic peptides encapsulated in PLG microparticles. *J. Control. Release*, **1999**; 62: 325-331.
41. **Gren T, Nystrom C.** Porous cellulose matrices containing lipophilic release modifiers a potential oral extended release system. *Int. J. Pharm.*, **1999**; 184: 7-19.
42. **Chang CM, Bodmeier R.** Swelling of drug release from monoglyceride based drug delivery. *J. Pharm. Sci.*, **1997**; 86: 747.
43. **Tomlinson E.** Theory and practice of site-specific drug delivery. *Adv. Drug Del. Rev.*, **1987**; 1: 87-171.
44. **Rodriguez M, Vila-Jato JL, Torres D.** Design of a new multiparticulate system for potential site-specific and controlled drug delivery to the colonic region. *J. Control. Release*, **1998**; 55: 67-77.
45. **Tomlinson E, Davis S.** *Site Specific Drug Delivery*. Willey, Chichester, **1986**.
46. **Chien YW.** Oral drug delivery and delivery systems. In: Chien YW. Eds. *Novel Drug Delivery Systems*. New York: Marcel Dekker, **1992**: 139-196
47. **Widder KJ, Senyei AE.** Magnetic albumin microspheres in drug delivery. In: Davis SS, Illum L, McVie JG, Tomlinson E. Eds. *Microspheres and Drug Therapy*. Amsterdam: Elsevier, **1984**: 411.
48. **Papisov MI, Savalyev VY, Sergienko VB, Bice DE.** Magnetic drug targeting: I. In vivo kinetics of radiolabelled magnetic drug carriers. *Int. J. Pharm.*, **1987**; 40: 201-205.
49. **Oppenheim RC.** Solid colloidal drug delivery systems: Nanoparticles. *Int. J. Pharm.*, **1981**; 8: 217-234.
50. **Delie F.** Evaluation of nano- and microparticle uptake by the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Del. Rev.*, **1998**; 34: 221-233.
51. **Chen H, Langer R.** Oral particulate delivery: status and future trends. *Adv. Drug Del. Rev.*, **1998**; 34: 339-347.
52. **Davis SS, Illum L.** Polymeric Microspheres as Drug Carriers. *Biomaterials*, **1988**; 9 (1): 111-115.
53. **Thanoo BC, Sunny MC, Jayakrishnan A.** Oral sustained-release drug delivery systems using polycarbonate microspheres capable of floating on the gastric fluid. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1993**; 45: 21-24.
54. **Kawashima Y, Niwa T, Handa T, Takeuchi T, Iwamoto T, Itoh K.** Preparation of controlled- release microspheres of ibuprofen with acrylic polymers by a Novel- Quasi- Emulsion Solvent Diffusion Method. *J. Pharm Sci.*, **1989**; 78 (1): 67-72.
55. **Sharma A, Sarma US.** Liposomes in drug delivery: progress and limitations. *Int. J. Pharm.*, **1997**; 154: 123-140.
56. **Jain CP, Vyas SP.** Preparation and characterization of niosomes containing rifampicin for lung targeting. *J. Mikroencapsul.*, **1995**; 12: 401-407.

57. **Ponchel G, Irache JM.** Specific and non-specific bioadhesive particulate systems for oral delivery to the gastrointestinal tract. *Adv. Drug Del. Rev.*, **1998**; 34: 191-219.
58. **Irache JM, Durrer C, Duchene D, Ponchel G.** In vitro study of lectin-latex conjugates for specific bioadhesion. *J. Control. Release*, **1994**; 31: 181-188.
59. **Tunçay M, Çalış S.** İlaç taşıyıcı sistemlerde kullanılan biyoparçalanabilir sentetik ve doğal polimerler. *FABAD J. Pharm. Sci.*, **1999**; 24: 109-123.
60. **Hejazi R, Amiiij M.** Chitosan-based gastrointestinal delivery system. *J. Control. Release*, **2003**; 89: 151-165.
61. **Scholsky KM, Fitch RM.** Controlled Release of Pendant Bioactive Materials from Acrylic Polymer Colloids. *J. Control. Release*, **1986**; 3: 87-108.
62. **Zentner GM, Rork GS, Himmelstein KJ.** Osmotic Flow Through Controlled Porosity Films: An Approach to Delivery of Water Soluble Compounds. *J. Control. Release*, **1985**; 2: 217-229.
63. **Chafi N, Montheard JP, Vergnaud JM.** Release of 2-Aminothiazole from Polymeric Carriers. *Int. J. Pharm.*, **1992**; 67 (3): 265-274.
64. **Chitnis VS, Malshe VS, Lalla JK.** Bioadhesive polymers-synthesis, evaluation and application in controlled release tablets. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1991**; 17: 879-892.
65. **Theeuwes F.** Elementary osmotic pump. *J. Pharm. Sci.*, **1975**; 64: 1987-1991.
66. **Verma RK, Mishra B, Garg S.** Osmotically controlled oral drug delivery. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **2000**; 26 (7): 695-708.
67. **Santus G, Baker RW.** Osmotic drug delivery: A review of the patent literature. *J. Control. Release.*, **1995**; 35: 1-21.
68. **Martin A, Bustamante P, Chun AHC.** *Physical Pharmacy*. Philadelphia, London: Lea & Febiger, **1993**: 534-538.
69. **Shultz P, Klemm P.** A new multiparticulate delayed release systems . Part I. Dissolution properties and release mechanism. *J. Control. Release*, **1997**; 47: 181-189.
70. **Liu L, Ku J, Khang G, Lee B, Rhe JM, Lee HB.** Nifedipine controlled delivery by sandwiched osmotic tablet system. *J. Control. Release*, **2000**; 68: 145-156.
71. **Theeuwes F, Wong PL, Butkoth TL, Fox DA.** Osmotic systems for colon targeted drug delivery. In: Bieck PR. Eds. *Colonic Drug Absorption and Metabolism*. New York, Basel, Hong Kong: Marcel Dekker, **1993**.
72. **Zentner GM, Rork GS, Himmelstein KJ.** The controlled porosity osmotic pump. *J. Control. Release*, **1985**; 1: 269-282.
73. **Zentner GM, Rork GS, Himmelstein KJ.** Osmotic flow through controlled porosity films: An approach to delivery of water soluble compounds. *J. Control. Release*, **1985**; 2: 217-229.
74. **Sapna N, Vavia M, Vavia PR.** Controlled porosity osmotic pump based controlled release systems of pseudoephedrine I. Cellulose acetate as a semipermeable membrane. *J. Control. Release*, **2003**; 89: 5-18.

75. **Herbig SM, Cardinal JR, Korsmeyer RW, Smith KL.** Asymmetric membrane tablet coatings for osmotic drug delivery. *J. Control. Release*, **1995**; 36: 127-136.
76. **Thombre AG, Cardinal JR, DeNoto AR, Herbig SM, Smith KL.** Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery I. Development of a manufacturing process. *J. Control. Release*, **1999**; 57: 55-64.
77. **Thombre AG, Cardinal JR, DeNoto AR, Gibbes DC.** Asymmetric membrane capsules for osmotic drug delivery II. In vitro and in vivo drug release performance. *J. Control. Release*, **1999**; 67: 65-73.
78. **Lin YK, Ho HO.** Investigations on the drug releasing mechanism from an asymmetric membrane-coated capsule with an in situ formed delivery orifice. *J. Control. Release*, **2003**; 89: 57-69.
79. **Zingerman JL, Cardinal JR, Chern RT, Holste J, Williams JB, Eckanhoff B, Wright JT.** The in vitro and in vivo performance of an osmotically controlled delivery system- Ivomec SR Bolus<sup>®</sup>. *J. Control. Release*, **1997**; 43: 1-11.
80. **Lensen JL, Apple LE, Clair JH, Zenter GM.** Variables that affect the mechanism of drug release from osmotic pumps coated with acrylate/ methacrylate copolymer latexes. *J. Pharm. Sci.*, **1995**; 84: 530-533.
81. **Lindstedt B, Ragnarsson G, Hjartstam J.** Osmotic pumping as a release mechanism for membrane-coated drug formulations. *Int. J. Pharm.*, **1989**; 56: 261-268.
82. **Lindstedt B, Sjorberg M, Hjartstam J.** Osmotic pumping release from KCl tablets coated with porous and non porous ethyl cellulose. *Int. J. Pharm.*, **1991**; 67: 21-27.
83. **Guo J.** Effects of plasticizers on water permeation and mechanical properties of cellulose acetate: Antiplasticization in slightly plasticized polymer film. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1993**; 19: 1541-1555.
84. **Guo J.** An investigation into the formation of plasticizer channels in plasticized polymer films. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1994**; 20: 1883-1893.
85. **Bindshaedler C, Gurny R, Doelker E.** Osmotic water transport through cellulose acetate membranes produced from a latex system. *J. Pharm. Sci.*, **1987**; 76: 455-460.
86. **Liu L, Khang G, Rhee JM, Lee HB.** Monolithic osmotic tablet system for nifedipine delivery. *J. Control. Release*, **2000**; 67: 309-322.
87. **Ozturk AG, Ozturk SS, Palsson BO, Wheatly TA, Dressman JB.** Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film. *J. Control. Release*, **1990**; 14: 203-213.
88. **McClelland GA, Sutton SC, Engle K, Zentner GM.** The solubility-modulated osmotic pump: In vitro/ in vivo release of diltiazem hydrochloride. *Pharm. Res.*, **1991**; 8: 88-92.
89. **Zentner GM, McClelland GA, Sutton SC.** Controlled porosity solubility- and resin-modulated osmotic drug delivery systems for release of diltiazem hydrochloride. *J. Control. Release*, **1991**; 16: 237-244.
90. **Thombre AG, DeNoto AR, Gibbes DC.** Delivery of glipizide from asymmetric membrane capsules using encapsulated excipients. *J. Control. Release*, **1999**; 60: 333-341.

91. **Okimoto K, Miyake M, Ohnishi N, Rajewski RA, Stella VJ, Irie T, Uekama K.** Design and evaluation of an osmotic pump tablet (OPT) for prednisolone, a poorly water soluble drug, using (SBE)- $\gamma$ - $\beta$ -CD. *Pharm. Res.*, **1998**; 15: 1562-1568.
92. **Okimoto K, Ohike A, Ibuki R, Aoki O, Ohnishi N, Irie T, Uekama K, Rajewski RA, Stella VJ.** Design and evaluation of an osmotic pump tablet (OPT) for chlorpromazine using (SBE)- $\gamma$ - $\beta$ -CD. *Pharm. Res.*, **1999**; 16: 549-554.
93. **Appel LE, Zentner GM.** Use of modified ethyl cellulose lattices for microporous coating of osmotic tablets. *Pharm. Res.*, **1991**; 8: 600-604.
94. **Kelbert M, Bechard SR.** Evaluation of cellulose acetate (CA) latex as coating material for controlled release products. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1992**; 18: 519-538.
95. **Theeuwes F, Swanson D, Wong P, Bensen P, Place V, Heimlich K, Kwan KC.** Elementary osmotic pump for indomethacin. *J. Pharm. Sci.*, **1983**; 72: 253-258.
96. **Budavari S.** *The Merck Index*. 13<sup>th</sup> Ed. New Jersey: Merck&Co, **2001**: 1654.
97. **Reynolds EF.** *Martindale The Extra Pharmacopoeia*. 28<sup>th</sup> Ed. London: The Pharmaceutical Pres., **1982**: 349.
98. **Sifton DW.** *Physicians' Desk Reference*. 56<sup>th</sup> Ed. New Jersey: Medical Economics Company, **2002**: 1835-1847.
99. **Serafin WE.** Drugs Used In The Treatment of Asthma In: Goodman LS, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG. Eds. *Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics.*, 9<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill, **1996**: 659-682.
100. **Kayaalp SO.** *Rasyonel Tedavi Yöniinden Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 1. 8. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti., **1998**: 709-717.
101. **Simons KJ, Estelle RF, Plett KD, Scerbo C.** Dissolution of some sustained release theophylline dosage forms. *J. Pharm. Sci.*, **1984**; 73: 939-942.
102. **Ayers G, Burnett G, Griffiths A, Richens A.** Quality control of drug assays. *Clin. Pharmacokinet.*, **1981**; 6 (2): 106-117.
103. **Weidner N, McDonald JM, Tieber VL, Smith CH, Kessler G, Ladenson JH, Dietzler DN.** Assay of theophylline: comparison of EMIT on the ABA-100 to HPLC, GLC and UV procedures, with detailed evaluation of interferences. *Clin. Chim. Acta*, **1979**; 97 (1): 9-17.
104. **Chourasia MK, Jain SK.** Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, **2003**; 6 (1): 33-66.
105. U.S. Pat. No. 6,294,201. Osmotic medicament releasing systems. **2001**.
106. **Li XD, Pan WS, Nie SF, Wu LJ.** Studies on controlled release effervescent tablets from Traditional Chinese Medicine Compound Recipe. *J. Control. Release*, **2004**; 96 (3): 359-367.

## ÖZGEÇMİŞ

2 Temmuz 1980 tarihinde Silifke'de doğmuştur. İlkokulu Silifke Cumhuriyet İlkokulu'nda, ortaokul ve lise öğrenimini ise Anamur Lisesi'nde tamamlamıştır. 1997 yılında Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde başladığı lisans öğrenimini 2001 yılında üçüncülükle bitirmiştir. 2002 yılında kendisine ait olan eczanede serbest eczane eczacısı olarak çalışmaya başlamıştır. 2003 yılında ise Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Eczacılık Teknolojisi Bölümü Farmasötik Teknoloji Yüksek Lisans programına başlamıştır. Halen serbest eczane eczacısı olarak kendi eczanesinde çalışmaya devam etmektedir.