



MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORAL YOLDAN KULLANILAN VE FARKLI SALIM
KİNETİĞİNE SAHİP İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN
GELİŞTİRİLMESİ VE İN-VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

EZGİ İLHAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. TİMÜÇİN UĞURLU

2018-İSTANBUL



MARMARA
ÜNİVERSİTESİ

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ORAL YOLDAN KULLANILAN VE FARKLI SALIM
KİNETİĞİNE SAHİP İLAÇ TAŞIYICI SİSTEMLERİN
GELİŞTİRİLMESİ VE İN-VİTRO DEĞERLENDİRİLMESİ**

EZGİ İLHAN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

FARMASÖTİK TEKNOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. TİMUÇİN UĞURLU

2018-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum : Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi : Yüksek Lisans
Anabilim Dalı : Farmasötik Teknoloji
Tez Sahibi : Ezgi İLHAN
Tez Başlığı : Oral Yoldan Kullanılan ve Farklı Salım Kinetiğine Sahip İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Geliştirilmesi ve İn-vitro Değerlendirilmesi
Sınav Yeri : Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Ab.D
Sınav Tarihi : 19/10/2018

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Timuçin UĞURLU

Kurumu

Marmara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi

İmza



Doç. Dr. Oya KERİMOĞLU

Marmara Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi



Doç. Dr. Sedef ERDAL

İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi



Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun 02 / Kasım / 2018 tarih ve 30 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

-Sınav evrakları 3 iş günü içinde ıslak imzalı tek kopya halinde Enstitüye teslim edilmelidir.

-Bu form bilgisayar ortamında doldurulacaktır.

BEYAN

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

EZGİ İLHAN



TEŞEKKÜR

Farmasötik Teknoloji alanında engin bilgi ve tecrübelerinden daima yararlanmamı sağlayan, tez süresi boyunca değerli desteklerini benden esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Timuçin UĞURLU'ya,

Destek ve yardımlarından dolayı başta Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı Dr.Öğr. Üyesi Sevinç ŞAHBAZ olmak üzere bütün Anabilim Dalı üyelerine,

Tez sürem boyunca her daim engin bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen, kıymetli desteğini esirgemeyen DEVA İlaç Üretim Mükemmelliği Müdür Yardımcısı Emre Erol ALDENİZ'e ve DEVA İlaç Ar-Ge Farmasötik Geliştirme Müdür Yardımcısı Parthasarathy ASARI'ye,

Tez çalışmam boyunca analitik yöntem geliştirme ve validasyonu çalışmalarına sabır ve özveri ile destek veren Hakan GEDİK'e ve DEVA İlaç Analitik Departmanı çalışanlarına,

Tez çalışmama ait deneysel aşamaların gerçekleşmesinde sağlamış oldukları maddi ve manevi destekler için DEVA Holding A.Ş. Şirketine,

Hayatımın her anında benden sevgi ve desteklerini esirgemeyen, zorluklarda beni yüreklendiren aileme,

Sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	viii
TABLO, RESİM VE ŞEKİLLER LİSTESİ	x
ÖZET	1
ABSTRACT	2
GİRİŞ VE AMAÇ	3
1.GENEL BİLGİLER	5
1.1. Çok Birimli Dozaj Formları	5
1.1.1. Mini tabletlerin tanımı, özellikleri ve üretim ekipmanları	6
1.1.2. Mini tabletlerin avantajları	8
1.1.3. Formülasyon ve üretim gereklilikleri	10
1.1.4. Mini tablet dozaj formlarının formülasyon seçenekleri	11
1.1.4.1. Tablet haline getirilmiş mini tabletler.	11
1.1.4.2. Kapsüllenmiş mini tabletler:	12
1.1.4.3. Tablet haline getirilmiş bifazik ilaç taşıyıcı sistemler	13
1.1.5. Mini tabletler ve modifiye ilaç salımı	15
1.1.5.1. Uzatılmış salım sağlayan mini tabletler	15
1.1.5.2. Pulsatil ve çift durumlu salım sağlayan mini tabletler	16
1.1.5.3. Gastrointestinal sisteme hedeflendirilmiş mini tabletler	19
1.1.5.3.1. Midede yüzen mini tabletler	19
1.1.5.3.2. Mukoadezif mini tabletler	21
1.1.5.3.3. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler	22
1.2. İlaçların Kolona Hedeflendirilmesi	23
1.2.1. Kolona hedeflendirmenin avantajları ve kısıtlayıcıları	23
1.2.2. Kolonun başlıca fonksiyonları	24
1.2.3. Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler tasarlanırken dikkat edilmesi gerekenler	25
1.2.3.1. Kolonun anatomisi ve fizyolojisi	25

1.2.3.2.Kolonun pH'sı	27
1.2.3.3.Kolonik mikroflora ve enzimler	28
1.2.3.4.İntestinal –kolonik geçiş süresi	29
1.2.3.5.Kolonik sıvı hacmi	30
1.2.3.6.Kolonik luminal içeriğin viskozitesi	31
1.2.3.7.Farmasötik faktörler	31
1.2.3.8.İlaç ve taşıyıcı arasındaki kovalent bağlanma	32
1.2.4. İlaçların kolona hedeflendirilmesindeki yaklaşımlar	33
1.2.4.1.pH'a duyarlı polimerler kullanılarak kolona hedeflendirme	33
1.2.4.2.Zaman kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler	34
1.2.4.3.Mikrobiyal olarak tetiklenerek ilaç taşınması	35
1.2.4.4.Basınç kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler	37
1.2.4.5.CODES teknolojisi	37
1.2.4.6.Osmotik kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler	39
1.2.4.7.Pulsatil salım sağlayan sistemler	40
1.2.4.8.Çok partiküllü sistem temelli ilaç iletimi	41
1.2.5. Kolona Hedeflendirilmiş İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Değerlendirilmesi	41
1.2.5.1.İn vitro dissolüsyon testi	42
1.2.5.2.İn vivo değerlendirilmesi	42
1.2.6. Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanıldığı ilaçlar ve hastalıklar	43
1.2.6.1.Romatoid artrit	43
1.7.Kullanılan Etkin Maddenin Özellikleri	44
1.7.1. Deksketoprofen trometamol kimyasal yapısı ve fiziksel özellikleri	44
1.7.2. Deksketoprofen trometamol farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri	44
1.8.Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler	45
1.8.1. Mikrokristalin selüloz	46
1.8.2. Mısır nişastası	46

1.8.3. Sodyum nişasta glikolat	47
1.8.4. Compritol® 888 ATO	47
1.8.5. Polimetakrilatlar	47
1.8.6. Etil Selüloz	48
2. GEREÇ VE YÖNTEM	50
2.1. Kullanılan Gereçler	50
2.1.1. Kullanılan kimyasallar ve menşei	50
2.1.2. Kullanılan gereçler, cihazlar ve menşei	51
2.2.Kullanılan Yöntemler	52
2.2.1. Deksketoprofen Trometamol hammadde tanıma testleri	52
2.2.1.1.Diferansiyel taramalı kalorimetre	52
2.2.1.2.Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi	52
2.2.2. Deksketoprofen Trometamol miktar tayini çalışması, HPLC metodu	52
2.2.2.1.Kromatografik koşullar	52
2.2.2.2.Çözelti hazırlanması	53
2.2.2.2.1. Tampon çözelti hazırlama	53
2.2.2.2.2. Mobil faz hazırlama	53
2.2.2.2.3. Çözücü hazırlama	53
2.2.2.2.4. Standart çözelti	53
2.2.2.2.5. Miktar tayini numune çözeltisi	53
2.2.2.3.Yöntem	53
2.2.2.4.Sistem Uygunluk	54
2.2.2.5.Hesaplama	54
2.2.2.6.Validasyon çalışmaları	54
2.2.2.6.1. Seçicilik	54
2.2.2.6.2. Kesinlik	55
2.2.2.6.2.1.Sistem kesinliği	55
2.2.2.6.2.2. Tekrarlanabilirlik	55
2.2.2.6.3. Doğrusallık	55
2.2.3. Deksketoprofen Trometamol çözünme hızı tayini yöntemi, UV metodu	56

2.2.3.1.Çözünme koşullarının belirlenmesi	56
2.2.3.2.Çözünme ortamının belirlenmesi	56
2.2.3.3.Sink koşul çalışması	57
2.2.3.4.Dalga boyunun belirlenmesi	58
2.2.3.4.1. Asit ortam için dalga boyunun belirlenmesi	58
2.2.3.4.2. pH 6.8 ortamı için dalga boyunun belirlenmesi	59
2.2.3.5.Çözünme hızı tayini koşulları	60
2.2.3.5.1. Çözünme hızı ortamı koşulları	60
2.2.3.5.2. Spektroskopik koşullar	60
2.2.3.5.2.1.Hemen salım sağlayan mini tabletler için analiz koşulları	60
2.2.3.5.2.2.Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler için analiz koşulları	60
2.2.3.6.Çözeltilerin hazırlanması	60
2.2.3.6.1. Standart çözeltisi hazırlama	60
2.2.3.6.1.1.Asit standart çözeltisi hazırlama (2 adet hazırlanır)	60
2.2.3.6.1.2.pH 6.8 standart çözeltisi hazırlama (2 adet hazırlanır)	61
2.2.3.6.2. Numune çözeltisi	61
2.2.3.6.2.1.Asit numune çözeltisi hazırlama	61
2.2.3.6.2.2.pH 6.8 numune çözeltisi hazırlama	61
2.2.3.6.3. 0.1N HCl hazırlanması	61
2.2.3.6.4. pH 6.8 Tampon hazırlanması	62
2.2.3.6.4.1.0,2M tri-soydum fosfat tamponu hazırlanması	62
2.2.3.6.4.2.pH ayarlanması	62
2.2.3.7.Yöntem	62
2.2.3.8.Hesaplama	62
2.2.3.8.1. 0.1N HCl numuneleri için hesaplama	62
2.2.3.8.2. pH 6.8 numuneleri için hesaplama	63
2.2.3.9.Validasyon çalışmaları	63
2.2.3.9.1. Seçicilik	63
2.2.3.9.2. Kesinlik	63
2.2.3.9.2.1.Sistem kesinliği	63

2.2.3.9.2.2.Tekrarlanabilirlik	64
2.2.3.9.3. Doğrusallık	64
2.3.Formülasyon Çalışmaları	64
2.3.1. Ön formülasyon çalışmaları	64
2.3.1.1.Etkin madde	64
2.3.1.2.Orijinal ürün	65
2.3.1.3.Kullanılan yardımcı maddeler	66
2.3.1.4.Formülasyon tasarım çalışmaları	66
2.3.2. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin formülasyon çalışmaları	66
2.3.3. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin formülasyon çalışmaları	68
2.3.4. Formülasyonların karakterizasyon çalışmaları	82
2.3.4.1.In proses kontroller	82
2.3.4.2.In vitro salım deneyleri	83
2.3.4.2.1. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin in vitro salım deneyleri	83
2.3.4.2.2. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin in vitro salım deneyleri	83
3. BULGULAR	85
3.1.Deksketoprofen Trometamol Hammadde Tanıma Testleri	85
3.1.1. Difarensiyel taramalı kalorimetri (DSC)	85
3.1.2. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi	86
3.2.Deksketoprofen Trometamol Miktar Tayini Çalışması, HPLC Metodu	87
3.2.1. Analitik yöntem validasyonu	87
3.2.1.1.Spesifiklik	87
3.2.1.2.Kesinlik	90
3.2.1.2.1. Sistem kesinliği	90
3.2.1.2.2. Tekrarlanabilirlik	91
3.2.1.3.Doğrusallık	91
3.2.2. Sistem uygunluğu kabul kriterlerine uyum	92
3.2.3. Hesaplama sonuçları	94
3.3.Deksketoprofen Trometamol Çözünme Hızı Tayini Yöntemi, UV Metodu	95

3.3.1.1.Seçicilik	95
3.3.1.2.Kesinlik	96
3.3.1.2.1. Sistem kesinliği	96
3.3.1.2.2. Tekrarlanabilirlik	97
3.3.1.3.Doğrusallık	98
3.4.Formülasyon Çalışmaları Karakterizasyonu	100
3.4.1. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı sonuçları	100
3.4.2. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin çözünme hızı sonuçları	101
3.4.3. Formülasyon çalışmalarının fiziksel karakterizasyonu	108
4. TARTIŞMA VE SONUÇ	110
KAYNAKLAR	118
EK-1 (ÖZGEÇMİŞ)	131
EK-2 (YAYINLAR)	133

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

A.Ş.	Anonim Şirketi
CI	Confidence Interval (Güven aralığı)
CFU	Colony Forming Unit (Koloni oluşturan birim)
CO ₂	Karbondioksit
CTDD	Colon Targeted Drug Delivery System (Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistem)
C	Karbon
°C	Santigrat
COOH	Karboksilik asit
DSC	Differential Scanning Calorimetry (Diferansiyel taramalı kalorimetre)
D ₂ O	Döteryum Oksit
EC	Etil Selüloz
FDA	Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu)
g	Gram
HCl	Hidroklorik Asit
HCO ₃ ⁺	Bikarbonat
H ₂ O	Hidrojenioksit (Su)
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography (Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi)
HPMC	Hidroksipropilmetil Selüloz
HPMCAS	Hidroksipropilmetil Selüloz Asetat Süksinat
HPMCP	Hidroksipropilmetil Selüloz Ftalat
IR	Immediate Release (Hemen salım sağlayan)
K ⁺	Potasyum
kg	Kilogram
KH ₂ PO ₄	Potasyum Dihidrojen Fosfat
MEK	Minimum Etkin Konsantrasyon
ml	Mililitre
mg	Miligram

m ³ /h	Metreküp/Saat
mm	Milimetre
MTK	Minimum Toksik Konsantrasyon
Na ⁺	Sodyum
NaOH	Sodyum Hidroksit
NF	National Formulary (Ulusal İlaç Rehberi)
NH ₂	Amin
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NSAİİ	Non Steroidal Antiinflamatuvar İlaçlar
PVA	Polivinil Alkol
ppm	Parts per million (Milyonda bir)
R ²	Korelasyon Katsayısı
RC	Regenerated Cellulose (Rejenere selüloz)
RSD	Relative Standart Deviation (Relatif standart sapma)
rpm	Rounds per minute(Dakikadaki devir sayısı)
SCFA	Short Chain Fatty Acid (Kısa zincirli doymuş yağ asidi)
SD	Standart Deviation (Standart sapma)
USP	United States Pharmacopeia (Amerikan Farmakopesi)
UV	Ultraviyole
TE	Tespit edilemedi

TABLO, ŞEKİL VE RESİMLER LİSTESİ

TABLolar LİSTESİ;

- Tablo 1.** Çok birimli ve tek birimli dozaj formlarının özellikleri
- Tablo 2.** İnsan Gastrointestinal Kanalı Fizyolojisindeki Farklılıklar
- Tablo 3.** Gastrointestinal Kanal Bölümlerinin pH Değerleri
- Tablo 4.** Kolon bakterilerinin içerdikleri enzimler ve reaksiyonları
- Tablo 5.** Dozaj Formlarının Gastrointestinal Kanaldan Geçiş Süresi
- Tablo 6.** Kolona Hedeflendirmede Kullanılan pH'a Hassas Polimerler
- Tablo 7.** Tüm formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddeler ve kullanım amaçları
- Tablo 8.** Ticari olarak uygun polimetakrilatların kullanımı ve özellikleri
- Tablo 9.** Deksketoprofenin çözünürlüğü
- Tablo 10.** Orijinal Ürün Arveles® 25 mg Çentikli Film Tablet'in Karakterizasyonu
- Tablo 11.** Test Ürün ve Referans Ürün Karşılaştırılması
- Tablo 12.** Hazırlanan hemen salım sağlayan mini tabletlerin formülasyonları
- Tablo 13.** CF1 formülasyonu
- Tablo 14.** CF2 Formülasyonu
- Tablo 15.** CF3 Formülasyonu
- Tablo 16.** CF4 Formülasyonu
- Tablo 17.** CF5 Formülasyonu
- Tablo 18.** CF6 Formülasyonu
- Tablo 19.** CF7 Formülasyonu
- Tablo 20.** CF8 Formülasyonu
- Tablo 21.** CF9 Formülasyonu
- Tablo 22.** Çözünme hızı analizi yapılmış formülasyonlar
- Tablo 23.** Deksketoprofen miktar tayini metodu spesifiklik analizi enjeksiyonları
- Tablo 24.** Deksketoprofen miktar tayini metodu sistem kesinliği analizi enjeksiyonları

Tablo 25. Deksketoprofen miktar tayini metodu tekrarlanabilirlik analizi enjeksiyonları

Tablo 26. Deksketoprofen miktar tayini metodu doğrusallık analizi enjeksiyonları

Tablo 27. Deksketoprofen miktar tayini metodu sistem uygunluğu standart enjeksiyonu tablosu

Tablo 28. Deksketoprofen miktar tayini metodu sistem uygunluğu teorik plaka sayısı ve kuyruklanma faktörü tablosu

Tablo 29. Deksketoprofen miktar tayini sonuç hesaplama tablosu

Tablo 30. Hemen salım sağlayan mini tabletler çözünme hızı tayini metodu spesifiklik analizi sonuçları

Tablo 31. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler çözünme hızı tayini metodu spesifiklik analizi sonuçları

Tablo 32. Hemen salım sağlayan mini tabletler çözünme hızı tayini metodu sistem kesinliği analizi sonuçları

Tablo 33. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler çözünme hızı tayini metodu sistem kesinliği analizi sonuçları

Tablo 34. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu tekrarlanabilirlik analizi sonuçları

Tablo 35. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu tekrarlanabilirlik analizi sonuçları

Tablo 36. Hemen salım sağlayan mini tabeetlerin çözünme hızı tayini metodu doğrusallık analizi sonuçları

Tablo 37. Kolona hedeflendirilmiş mini tabeetlerin çözünme hızı tayini metodu doğrusallık analizi sonuçları

Tablo 38. Referans ve F3 formülasyonu çözünme hızı profili

Tablo 39. CF2-A ve CF2-B formülasyonu çözünme hızı profili

Tablo 40. CF3 ve CF4-C formülasyonu çözünme hızı profili

Tablo 41. CF4-CF9 formülasyonu çözünme hızı profili

Tablo 42. Çözünme hızı analizi yapılan formülasyonlar

Tablo 43. Hızlı salım sağlayan mini tabletlerin in proses kontrol sonuçları

Tablo 44. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin in proses kontrol sonuçları

Tablo 45. Bitmiş ürünün in proses kontrol sonuçları

ŞEKİLLER LİSTESİ;

Şekil 1. Konvansiyonel tabletler ile mini tabletlerin karşılaştırılması

Şekil 2. Mini tablet üretiminde kullanılan zımba çeşitleri

Şekil 3. Mini tabletlerin formüle edilme şekilleri

Şekil 4. Oral pulsatil salım sağlayan, kaplı ilaç taşıyıcı sistemlerin performansının özeti

Şekil 5. Çok birimli pulsatil sistemin tasarımı ve plazma profili. A. Çok katlı kaplamalı pelletlerin tasarımı B. Beklenen çift durumlu salım profili

Şekil 6. (a) Çok birimli oral yüzen sistem. (b) Yüzme mekanizması aşamaları (A) suyun penetrasyonu; (B) CO₂ oluşumu ve yüzme; (C) ilacın çözünmesi

Şekil 7. İnsan Gastrointestinal Sistemi Anatomisi

Şekil 8. Kolonun Anatomisi

Şekil 9. CODES Teknolojisinin Kavramsal Dizayn Şeması

Şekil 10. Osmotik kontrollü kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistem

Şekil 11. Pulsincap kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemin şematik gösterimi

Şekil 12. Deksketoprofen trometamol açık formülü

Şekil 13. Asit ortam için dalga boynunu belirlenmesinde kullanılan spektrum

Şekil 14. pH 6.8 ortamı için dalga boynunu belirlenmesinde kullanılan spektrum

Şekil 15. Deksketoprofen Trometamol hammaddesi termal analiz sonucu

Şekil 16. Deksketoprofen Trometamol standardı termal analiz sonucu

Şekil 17. Deksketoprofen Trometamol Nükleer Manyetik Rezonans, ¹³C Değerlendirmesi

Şekil 18. Deksketoprofen Trometamol Nükleer Manyetik Rezonans, ¹H Değerlendirmesi

Şekil 19. Çözücü numunesi kromatogramı

Şekil 20. Plasebo numunesi kromatogramı

Şekil 21. Standart numunesi kromatogramı

Şekil 22. Numune çözeltisi kromatogramı

Şekil 23. Deksketoprofen miktar tayini metodu doğrusallık grafiği

Şekil 24. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu doğrusallık grafiği

Şekil 25. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu doğrusallık grafiği

Şekil 26. Referans ürün ve F3 Formülasyonu çözünme hızı grafiği

Şekil 27. CF2-A ve CF2-B Formülasyonları çözünme hızı grafiği

Şekil 28. CF3 ve CF4-C Formülasyonları çözünme hızı grafiği

Şekil 29. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin çözünme hızı grafiği

Şekil 30. Hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş mini tabletleri kombine halde içeren bitmiş ürün çözünme hızı grafiği

RESİMLER LİSTESİ;

Resim 1. CF1 formülasyon denemesi kaplama prosesi problemi

Resim 2. Wurster metodu ile kaplama yönteminde kullanılan cihaz

Resim 3. Bitmiş ürün

Resim 4. 0.1N HCl ortamında 2.saatin sonunda kolona hedeflendirilmiş tabletler



Oral Yoldan Kullanılan ve Farklı Salım Kinetiğine Sahip İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Geliştirilmesi ve İn-vitro Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı: Ezgi İlhan

Danışmanı: Prof. Dr. Timuçin Uğurlu

Anabilim Dalı: Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, hasta uyuncunu arttırmak ve ağrıyı daha iyi kontrol altına almak amacıyla, Deksketoprofen içeren mini tabletler içeren sert jelatin kapsül olarak tasarlanmış, pulsatil salım sağlayan yeni bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirmektir. Tek birimli bir ilaç taşıyıcı sistem kolona hedeflendirildiğinde, sistemin beklenmedik bir zamanda dağılması, ilacın erken salınması ve gastrointestinal kanalda ilacın kaybı gibi sorunlarla karşılaşılabilir. Bu sorunları aşmak için, hemen salım sağlayan (IR) ve kolona hedeflendirilmiş (CTDD) mini tabletleri kombine şekilde içeren multipartiküler bir sistem tasarlanmıştır. Geciktirilmiş salımı sağlamak amacıyla, kolona hedeflendirme amaçlı kullanılan farklı polimerlerin etkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Mini tabletler yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanmıştır. IR+CTDD şeklinde tasarlandığı için, tabletlerin yarısı (25 tablet) pH'ya duyarlı (Eudragit S100 ve L100) ve/veya zamana kontrollü (Etil selüloz ve Eudragit RS30D) polimerleri ile kaplanmış, diğer yarısı çekirdek tablet olarak kullanılmıştır. Çözünme hızı testleri 0.1 N HCl ortamında başlatılmış, 2 saat sonrasında pH 6.8'e geçilmiş ve test 12 saate tamamlanmıştır.

Bulgular: Yapılan bu çalışma ile, farklı polimerlerin ilaç salımına etkisi, farklı özellikte salım kontrol eden polimer kombinasyonlarının ilaç salımına etkisi, aynı polimerin farklı miktarlarının ilaç salımına etkisi, üretim yönteminin ilaç salımına etkisi parametrelerini inceleme fırsatı bulunmuştur.

Sonuçlar: Çalışmalar sonucunda elde edilen veriler tartışma sonuç kısmında değerlendirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: Deksketoprofen, mini tablet, kolona hedeflendirme, kronoterapi, romatoid artrit

Development and In-vitro Evaluation of Drug Delivery System Possessing Different Release Kinetic for Oral Application

Name: Ezgi İLHAN

Adviser: Prof. Dr. Timucin UGURLU

Department: Pharmaceutical Technology

ABSTRACT

Objective: In order to increase the patient's compliance, a novel pulsatile release drug delivery system of dexketoprofen was designed by filling mini tablets into a capsule. When single unit drug delivery systems are targeted to colon, it can be encountered problems such as unexpected disintegration of the system and loss of the drug along the gastrointestinal tract. In order to overcome these problems, a multiparticulate system was designed by combining immediate release mini tablets and colon targeted mini tablets.

Material and Method: Mini tablets were prepared by wet granulation method. As designed for immediate release(IR) and colon targeted drug delivery(CTDD) combination, half of tablets(25 tablets) were coated with pH sensitive(Eudragit L100 and/or Eudragit S100) and/or time controlled polymers(Eudragit RS 30D and Surelease). Drug release test was initiated in 0.1N HCl; after 2h, the pH was altered to 6.8. The dissolution test was carried out for 12 hours.

Results: It was possible to investigate the effect of different polymers on the drug release, the effect of different combinations of release control polymers on the drug release, the effect of different amounts of the same polymer on the drug release, and the effect of the production method on drug release.

Discussion: The data obtained as a result of the studies are evaluated in the discussion part.

Keywords: Dexketoprofen, mini tablet, colon targeting, chronotherapy, rheumatoid arthritis

GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçların oral yolla uygulanması hasta uyuncu açısından avantaj sağlar. Oral uygulanan katı dozaj şekillerinin çok büyük bir kısmını tabletler oluşturur. Tabletlerin diğer dozaj şekillerine göre taşıma ve uygulama kolaylığı, yüksek hasta uyuncu, doğru dozlama, ilaç salımının kontrol edilebilmesi, stabilite ve üretim kolaylığı gibi birçok üstünlüğü vardır. Ancak standart tabletler ile her zaman istenilen salım profili, terapötik etki veya pediatri, geriatri, yutma zorluğu olan hastalarda kolay kullanımı sağlanamayabilir. İlaç taşıyıcı sistemlerin temel amacı uygulanan ilacın etki bölgesine ulaşması ve etki yerinde yeterli konsantrasyonu sağlamasıdır. Geleneksel tabletler, ilacın kan konsantrasyonundaki dalgalanma sebebiyle tedavide yeterli olmayabilir. Dozların tekrarlanması ise toksik konsantrasyonlara çıkılmasına neden olabilir. Konsantrasyondaki dalgalanmayı azaltarak etkili bir tedavi sağlanması amacıyla farklı salım özellikli, tek birimli veya çok birimli dozaj formları geliştirilmiştir. Tek birimli sistemlerde ilacın salımı, matris veya membran sistemler kullanılarak değiştirilir. Pelletler ve mini tabletler gibi çok birimli sistemlerde ise doz alt birimlere bölünür ve bütün gastrointestinal sisteme yayılması sağlanır.

Mini tabletler, geleneksel katı dozaj formlarında görülen dezavantajları ortadan kaldırmak için tasarlanmış sistemlerdir. Bu yeni yaklaşım, yutma güçlüğü, çoklu dozlama gibi terapötik engellerin aşılmasının yanında, farklı salım sistemlerinin kombinlenebilmesiyle de başarılı bir tedaviye olanak sağlayan dozaj formlarının geliştirilmesi için umut vericidir.

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkilerinden dolayı dünya genelinde en çok kullanılan ilaçlar arasındadır. Kas iskelet sistemi hastalıkları (osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut gut artrit) gibi inflamatuvar durumların, düşük ile orta derecedeki akut veya kronik ağrılı durumların, diş ağrısı, postoperatif ağrı, menstrual ağrı ve migren ağrılarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır. NSAİİ'ler genellikle günde birden çok defa ilaç kullanma ihtiyacı hissettirirler, ki bu durum hasta uyuncu ve yaşam kalitesi açısından bir dezavantajdır.

Kolon spesifik ilaç taşınmasını sağlamak için, pulsatil sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemlerde ilacın hemen salımı sonrasında, önceden belirlenmiş bir zaman içerisinde ilacın kolona ulaşip, bölgeye spesifik bir salım sağlaması söz konusudur. Gecikme süresi, ilacın uygulama şekline, polimerin tipine ve kaplamanın kalınlığına bağlı olarak değişebilmektedir. Kolonik pulsatil ilaç taşınması, bronşiyal astım, allerjik rinit, hipertansiyon, anjina pektoris ve romatoid artrit gibi gece ve sabah semptomları olan ve kronoterapi gerektiren hastalıkların tedavisinde, hasta uyuncu ve terapötik etkinlik açısından avantaj sağlar.

Sonuç olarak mini tabletlerin sahip olduğu farklı salım sistemlerini bir arada kullanabilme avantajı, antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik amaçla yaygın olarak kullanılan NSAİ ilaçlar ile birleştirildiğinde kronoterapi gerektiren hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılabilir. Aynı zamanda günde birden fazla dozlama gerektiren durumlarda da dozlama sıklığını azaltabilir.

Bütün bu bilgiler ışığında, belirtilen avantajların hasta yararına kullanılabilmesi için bu çalışmada, Deksketoprofen Trometamol etkin maddesi içeren hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin kombine olarak kullanılması ile kapsül dozaj formunda bir ürün geliştirilmesi ve in-vitro karakterizasyonunun yapılması planlanmıştır.

Deksketoprofen analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkili, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar grubuna ait bir etkin maddedir. Ketoprofen etkin maddesinin terapötik etkisinden sorumlu olan S(+) enantiyomeridir. Deksketoprofen, suda çözünürlüğünün artması ve barsak duvarından hızlı absorbe olabilmesi için trometamol tuzu halinde hazırlanmıştır (Miranda ve ark, 2016).

Bu tez çalışmasında hemen salım sağlayan mini tabletleri değerlendirmek amacıyla Arveles® 25 mg Film Tablet referans ürün olarak kullanılmıştır. Deksketoprofen orijinal ürünü olan Arveles® 25 mg Çentikli Film Tablet Laboratorios Menarini A. firması tarafından üretilip, UFSA İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş. firmasınca ruhsatlı olup, ülkemizde ithal olarak bulunmaktadır. Mini tabletlerin farklı miktarlarda ve özelliklerde polimerler ile kaplanarak ise kolona hedeflendirilmesi planlanmıştır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Çok Birimli Dozaj Formları

İlaç taşıyıcı sistemlerin amacı, ilacı belirli bir bölgeye iletmek ve o bölgede etkili tedavi için istenen ilaç konsantrasyonunu sağlamaktır. Geleneksel dozaj şekilleri ilacın kan konsantrasyonunda dalgalanmalara neden olur ve ilaç kanda toksik düzeylere çıkabilir ya da etkisiz olabilir. Sürekli veya kontrollü ilaç taşıyıcı sistemleri tasarlanmanın ana amacı, dozlama sıklığını azaltmak ve ilacın etki alanını belirli bir bölgede lokalize ederek etkinliğini arttırmaktır (Keerthi ve ark, 2014).

Oral kontrollü salım sağlayan ilaç taşıyıcı sistemler iki sınıfa ayrılır:

- Tek birimli dozaj formları, tabletler, kapsüller gibi;
- Çok birimli dozaj formları, granüller, pelletler veya mini tabletler.

Çok birimli dozaj formlarında, doz alt birimlere bölünmüştür ve her birim ilaç içerir. Toplam doz alt birimlerdeki ilacın toplamıdır ve dozun işlevselliği alt birimlerin işlevselliğine bağlıdır. Çok birimli dozaj formları, seçilen maddeler aditif veya sinerjik etki gösterdiğinde ya da tek birimli dozaj formuna göre dozu azaltılabildiğinde faydalıdır. Uygulama sonrasında dozaj birimleri mideye ve gastrointestinal sisteme yayılır ve dengeli bir ilaç salımı sonucunda lokal irritasyon riski azaltılmış olur. Çok birimli dozaj formları tek birimlilere göre daha güvenilir bir dissolüsyon profili gösterir, yani daha iyi biyoyararlanım sağlar (Lopes ve ark, 2006).

Çok birimli ve tek birimli dozaj formlarının özellikleri karşılaştırmalı olarak Tablo 1'de verilmiştir (Swarbrick, 1994).

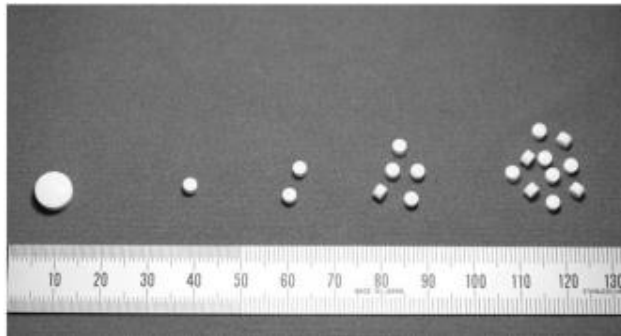
Tablo 1. Çok birimli ve tek birimli dozaj formlarının özellikleri

Çok Birimli Dozaj Formları	Tek Birimli Dozaj Formları
Daha öngörülebilir gastrik boşalma	Yüksek değişkenlikle gastrik boşalma
Gastric emptying is less dependent on nutritional status	Gastric emptying is highly dependent on nutritional status
Absorpsiyon derecesi birey içi ve bireyler arası değişkenlik göstermez	Absorpsiyon hız ve derecesi birey içi ve bireyler arası değişkenlik gösterir
Doz aşımı ve lokal irritasyon riski daha düşük	Doz aşımı ve lokal irritasyon riski daha yüksek
Kompleks üretim teknolojileri	Basit üretim teknolojileri

1.1.1. Mini tabletlerin tanımı, özellikleri ve üretim ekipmanları

Geniş uygulama alanına sahip olan minitabletler, çapları ≤ 3 mm olan tabletlerdir (Şekil 1). Kolay kullanım için genellikle kapsüle doldurulurlar veya daha büyük tabletler halinde basılabilirler ya da saşelere doldurulabilirler (Keerthi ve ark,2014; Aleksovski ve ark, 2014).

Mini tabletler eksantrik veya rotatif tablet basma makinelerinde, çoklu zımbalar kullanılarak üretilir. Kolay üretim teknikleri sayesinde belirli bir boyutta ve dozda minitabletler üretilebilir, aynı zamanda seriler arası değişkenlik düşüktür(Keerthi ve ark,2014; Lopes ve ark, 2006). Verimlilik dışında üretimlerinde çoklu zımba kullanımı, tekli zımbalarla karşılaştırıldığında bir seferde tüketilecek olan toz miktarını artırır ve buna bağlı olarak dolum süresini kısaltır. Böylece tozların uzun süre beklemesi sebebiyle ayrışması engellenmiş olur (Aleksovski ve ark, 2014).

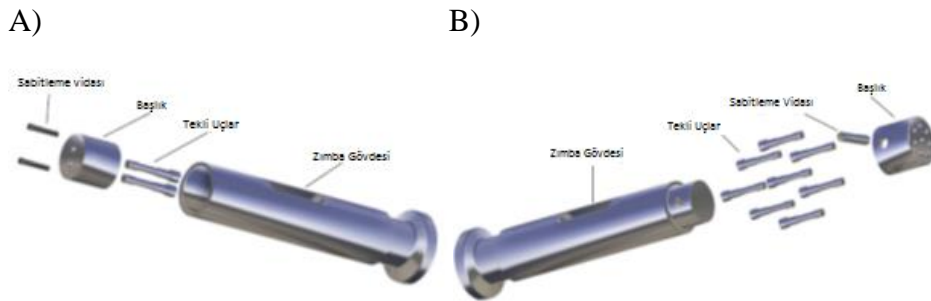


Şekil 1. Konvansiyonel tabletler ile mini tabletlerin karşılaştırılması (Hayakawa, 2016).

Çoklu zimbaların yararları:

- Üretkenliği artırır,
- Farklı bir üretim ekipmanı gerektirmez, sadece kalıp maliyeti vardır,
- Çalışma süresini kısaltır,
- Üretilen ürünlerin toplanması için ayrı bir ekipman gerektirmez.
- Bütün bu özelliklerinden dolayı maliyeti düşüktür.

Çoklu zimbalar genellikle çoklu parça montajlı veya monoblok olarak bulunurlar. Çoklu parça montajlı olanlar içten (Şekil 2A) ve dıştan sabitleme başlıklı (Şekil 2B) olarak iki çeşittir. İçten sabitleme başlıklı uçlar zimba gövdesinin içine sabitlenir. Dıştan sabitlemeli başlıklılar ile kıyaslandığında montajı ve demontajı kolaydır ve daha az uç içerir. Çoklu parça montajlı zimbalarda ürünün kontaminasyon riski azdır. Ancak temizlenmeden önce parçalarının ayrılması gerekir. Monoblok zimbalar (Şekil 2C) ise daha az kurulum süresi gerektirir ve temizlenmesi daha kolaydır.



C)



Şekil 2. Mini tablet üretiminde kullanılan zımba çeşitleri¹

Çoklu zımbalar kırılma ve aşınmaya karşı dayanıksızken, monobloklar daha dirençlidir. Ancak çoklu zımbaların aşınan uçları zımbayı değiştirmeye gerek kalmadan yenilenebilir. Bu tip zımbaların montajı dikkatli yapılmazsa kullanım sırasında aşınmalar meydana gelebilir veya cihaz hasar görebilir. Ayrıca zımba uçlarının yüksek uzunluk/çap oranına bağlı olarak aksiyal olmayan gerilmelere karşı bile dayanıksızlardır. Bu nedenle uzunluk/çap oranlarının ve cihazın hızının iyi ayarlanması gerekir. Büyük tabletlerle karşılaştırıldığında mini tabletler daha düşük basınca ihtiyaç duyar. Genellikle 2-3 mm çapındaki tek bir zımba ucu 2-3 kN aksiyal kuvvete kadar dayanıklıdır. Bu nedenle işleme düşük basınç değerleriyle başlanması gerekir. (Aleksoski ve ark,2014)

1.1.2. Mini tabletlerin avantajları

- Üretimleri kolaydır. Tekrarlanabilir üretim ve boyut benzerliği sayesinde pellet ve granüllere alternatif oluşturur.
- Daha tekdüze bir salım kinetiği sağlar. Böylece kan konsantrasyonundaki ani artış riski azaltılır.
- Formülasyonun geliştirilmesi kolaydır.
- Birey içi ve bireyler arası değişkenlik azdır. Çünkü boyutları çok küçük olduğu için pilor kapalı bile olsa barsağa geçebilir.
- Şekil ve boyut tekdüzeliği sayesinde kolayca kaplanabilirler.
- Gastrointestinal sistem boyunca yayıldıkları için lokal irritasyon riski azaltılır.

¹ (Multiple Tip Tooling: durability, Productivity, Longevity, I Holland Ltd. Nottingham. Erişim linki: <http://tabletingscience.com/PDFs/Downloads/multi-tip-tablet-tooling.pdf>. Erişim tarihi: 13.04.2017)

- İlaç yükleme kapasiteleri yüksektir.
- Salım profilinin ayarlanması kolaydır (Swarbrick, 1994; Dey,2008).

Pelletlere Üstünlüğü:

- Pelletler genellikle kapsüllere doldurulan veya tablet şeklinde basılan boncuk benzeri yapılardır.
- Pelletler Akışkan yatakta granülasyon veya ekstrüzyon-sferonizasyon yöntemleri ile üretilirken, mini tabletler basit tablet üretim yöntemleriyle üretilir. Bu durum zaman ve para kazancı sağlar (Schmidt ve Kleinebudde, 1999).
- Üretimlerinde solvent kullanımına gerek olmaması, stabilitelerini artırır.
- Mini tabletlerin üretim yöntemleri daha kolay olduğu için seriden seriye farklılık göstermeyen, tekdüze boyut ve dozda tabletler üretilir. (Swati ve Sushma, 2014)

Granüllere Üstünlüğü:

- Mini tabletler granüllere kıyasla pürüzsüz yüzey, sabit yüzey alanı ve yüksek mekanik dirence sahiptir. Bu sayede kolayca kaplanabilir ve granüllere kıyasla daha az kaplama materyali gerektirir (Dey ve ark,2008; Gaber ve ark, 2015).

1.1.3. Formülasyon ve üretim gereklilikleri

Mini tabletlerde klasik tabletlerden farklı olarak, formülasyon aşamasında tozun partikül özellikleri (partikül boyutu, büyüklük dağılımı, yüzey özellikleri, boy-en oranı) ve sıkışma özellikleri (gerçek, küme ve sıkıştırılmış dansite) yanında silindirik olan mührenin delik uzunluğu ve çapı önemli parametrelerdir. Daha küçük çaplı delik büyüklüğüne sahip mührelerde (2 mm) mührenin uzunluğu arttıkça akış hızı azalırken, büyük çaplı mührelerde (4 mm) tozun akış hızı uzunluk arttıkça artar. Akış hızındaki değişkenlik zımbadaki negatif basınç gradientinin artmasından kaynaklanmaktadır.

Ayrıca üretim esnasında çevre koşullarının (nem, sıcaklık, statik yük) da göz önünde bulundurulması gerekir (Kachrimanis ve ark, 2005).

Mühre çaplarının dar olması, tıkanmayı önlemek için mükemmel bir toz akışkanlığı ve dar maksimum partikül büyüklüğü aralığı gerektirir. Mielck ve Flemming'in yaptığı bir çalışmada, minimum mühre çapı (D) ile karışımın % 99'unu temsil eden maksimum partikül büyüklüğü ilişkilendirildiğinde; $D/dp99 > 3$ olduğunda tozun istenilen partikül büyüklüğüne sahip olduğu, $D/dp99 < 3$ olduğunda ise tozun akışının bozulabileceği sonucuna varılmıştır (Flemming ve Mielck, 1995).

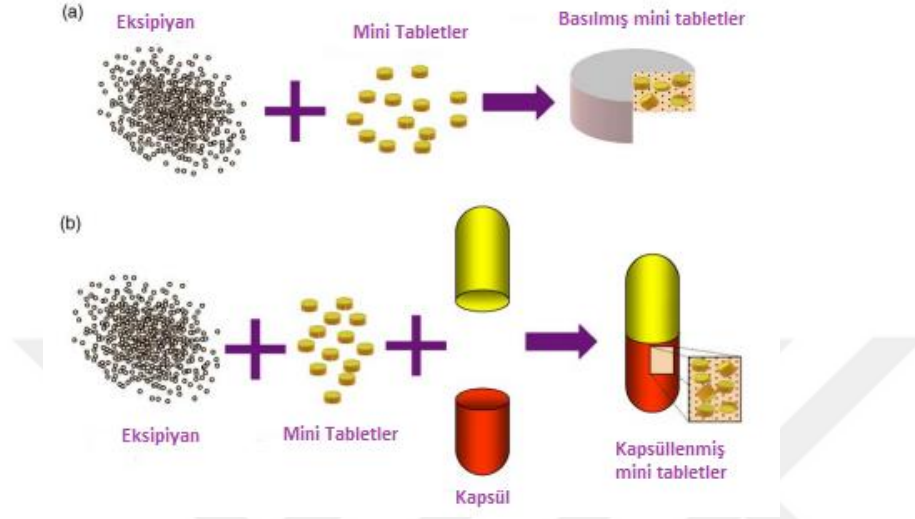
Tozun iyi akışı mührenin tekdüze şekilde dolmasının yanında istenilen ağırlıkta ve tekdüzelikte tabletler elde etmek için de gereklidir. Tabletlerin kaplanabilmesi ve dolununun kolay yapılabilmesi için belirli bir mekanik dirence sahip olmalıdır. Bu da dolgu maddesi, bağlayıcı, lubrikant gibi formülasyon bileşenlerinin doğru seçimi ile mümkün olur. Uygun farmasötik ve fiziko-kimyasal özelliklerde geliştirilmiş bir dozaj formu ilacın istenilen zamanda salınmasının yanında homojen bir ağırlıkta ve tekdüzelikte tabletler elde edilmesini sağlar.

İçeriğin yanı sıra tabletin büyüklüğü de mekanik direnci üzerinde etkilidir. Lennartz ve Mielck, Tissen ve arkadaşları tabletin büyüklüğünün, içeriğinin ve uygulanan basıncın, gerilme direnci ve kapak atma eğilimi üzerindeki etkisini incelemiştir. Her iki çalışma da yüksek ilaç yüklemesinde bile, tablet boyutunun azalması daha yüksek mekanik direnç ve daha düşük kapak atma eğilimi sağladığını göstermiştir. Bunun sebebi mini tabletlerde yüzey alanı/hacim oranının normal tabletlere göre daha fazla olmasıdır. Böylece daha yüksek miktarda toz karışımı zımba ve mühre duvarı ile temas eder ve daha homojen bir dansite dağılımı elde edilir, partiküllerin daha fazla birbirine bağlanmaları için yüzey alanı arttırılmış olur ve tablet yüzeyinde koruyucu bir kabuk oluşur. Bu durum etkin maddenin özelliklerine göre değişkenlik gösterebilir (Lennartz ve Mielck, 1998; Tissen ve ark, 2011; Bodea ve ark, 2010).

1.1.4. Mini tablet dozaj formlarının formülasyon seçenekleri

- Tablet haline getirilmiş mini-tabletler
- Kapsüllenmiş mini-tabletler
- Mini tablet olarak hazırlanan bifazik ilaç taşıyıcı sistem (Keerthi ve ark, 2014).

Mini tabletler genellikle kapsüle doldurularak ya da tablet haline getirilerek kullanılır. (Şekil 3)



Şekil 3. Mini tabletlerin formüle edilme şekilleri (Lopes ve ark, 2006)

1.1.4.1. Tablet haline getirilmiş mini tabletler:

Tabletin içinde tablet şeklindeki sistemlerdir. Sert jelatin kapsüllerin maliyetinin önüne geçebilmek amacıyla mini tabletler tablet haline getirilerek formüle edilebilir. Tekdüze boyutları, düzgün şekilleri, pürüzsüz yüzeyleri, düşük porozite ve mekanik dirençlerinin yüksek olması sayesinde mini tabletler, pelletlere ve granüllere kıyasla daha tekdüze ve üretimi tekrarlanabilir tabletler haline getirilir.

Boşlukların doldurulmasını sağlayan dış fazın özelliklerine bağlı olarak (hidrofobik/hidrofilik polimer matriks ve kullanılan mini tabletin sayısı) tabletin salımı da değiştirilebilir. Farklı salım özelliklerinden yararlanılarak bifazik ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilir. Bu sistemlerde fazın biri hızlı salım sağlayarak hemen etki başlatırken, diğer faz uzun süreli salım yaparak etkinin sürekliliğini sağlar ve ilacın tekrarlayan dozlarda alınmasına gerek kalmaz (Mahajan ve ark, 2013; Lopes ve ark, 2006)

1.1.4.2. Kapsülennmiş mini tabletler:

Kapsül içine doldurulmuş mini tabletler, kapsül sindirildikten sonra mideden çok kolay bir şekilde barsağa geçerek gastrointestinal sistem boyunca dağılabilir. Böylece hem lokal irritasyon riski azaltılır hem de biyoyararlanım artırılır (Teehsen ve ark, 2013). Kaplanmış/kaplanmamış, farklı fonksiyonlarda birçok mini tablet kapsüllere doldurularak spesifik salım profilleri sergileyen ve farklı özellikli dozaj şekilleri geliştirilebilir. Geliştirilen dozaj şekilleri ile hızlı, uzatılmış, pulsatil, geciktirilmiş salım ve bunların kombinasyonu sağlanabilir (Aleksovski ve ark, 2015). Stawarski ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, hızlı ve uzatılmış salım sağlayan Ketoprofen mini tabletleri hazırlanarak kapsüllenmiştir. Aynı zamanda hızlı salım sağlayan bazı tabletler enterik kaplanarak geciktirilmiş salım sağlanmıştır. Bu sayede etkin maddenin salım özellikleri hastaya uygun şekilde düzenlenebilmiş ve hastanın uyuncunu arttırmak amaçlanmıştır (Stawarski ve ark, 2016).

Tabletlerin kaplanması, ayrı bir formülasyon, ayrı bir üretim aşamasıdır ve maliyeti artırır. Bu nedenle bir tabletin kaplanması için bazı gereklilikler söz konusudur. Bunlar;

- Kötü tadı ve kokuyu maskeleyerek,
- İlacın rengini değiştirmek,
- Fiziksel ve kimyasal stabiliteyi arttırmak,
- İlacın salımını kontrol etmek,
- İlacı gastrointestinal sistemde degradesyondan korumak,
- İlacın görünüşünü iyileştirmek,
- İlacı kimlik kazandırmak.

Kaplama, tablet üretiminde son kritik aşamadır. Endüstride genellikle dört kaplama prosesi kullanılır:

- Şeker kaplama,
- Film kaplama,
- Basınç ile kaplama,
- Enterik kaplama.

Kaplama prosesinin seçimi kaplama materyalinin tipine, çekirdek tabletin kaplama materyali ve uygulama prosesine dayanıklılığına bağlıdır (Keerthi ve ark, 2014).

Mini tabletlerde yüksek yüzey alanı/hacim oranından dolayı matriks sistemler ile salımı kontrol etmek zor olabilir. Mohamed ve arkadaşları, teofilin içeren mini matriks tabletler ve matriks olmayan tabletleri farklı oranlarda etil selüloz ile film kaplayarak etkisini incelemiştir. Çalışmanın sonucu suda çözünürlüğü yüksek etkin madde içeren mini matriks tabletlerde salımın, uygun miktarda film kaplama ile de istenen duruma getirilebileceğini göstermiştir (Mohamed ve ark, 2015).

1.1.4.3. Tablet haline getirilmiş bifazik ilaç taşıyıcı sistemler

Ürünün maliyetini azaltmak amacıyla mini tabletler kapsüle doldurulmak yerine tablet haline getirilebilir. Boyut tekdüzeliği düzgün şekilleri, pürüzsüz yüzeyleri, düşük poroziteleri ve yüksek dayanma güçleri sayesinde yapılarını ve şekillerini korurlar. Böylece tablet haline getirmede pelletle ve granüllerden daha avantajlıdır (Lopes ve ark, 2006).

Bifazik ilaç taşıyıcı sistemlerde ilacın hızlı salım periyodu ile uzun salım periyodu kombinlenmiş durumdadır. Hızlı salım sağlayan bölüm başlangıçta bir sıçrama etkisi sağlarken, yavaş salım sağlayan kompartman ise ilaç etkisinin belirli bir süre, sabit hızda devam etmesini sağlar. Aynı zamanda istenilen dozaj rejimi uzatılmış salım sağlayan mini tablet sayısını ve hızlı salım komponentindeki ilaç dozunu değiştirerek de sağlanabilir. Bifazik sistemler hızlı/yavaş olabildiği gibi, yavaş/hızlı şekilde de tasarlanabilir (Patel ve ark, 2011; Maggi ve ark, 1999).

Mini tabletlerin etrafını kaplayacak toz miktarı ile mini tablet ağırlığı arasındaki ilişki önemlidir. Yapılan çalışmalarda toz miktarı ile mini tablet ağırlığı arasındaki oranın en az 3/1 olması gerektiği saptanmıştır. Daha az miktardaki tozlar mini tabletler arasındaki boşluğu doldurmak için yetersiz gelir ve tabletlerde basım sonrasında çatlama görülebilir (Lopes ve ark, 2006).

1.1.5. Mini tabletler ve modifiye ilaç salımı

Dozaj şekillerinden etkin maddenin salımını değiştirmek bakımından farklı yaklaşımlar bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak uzatılmış salım, geciktirilmiş salım, pulsatil ve çift durumlu salım ve hedeflendirilmiş ilaç salımı verilebilir (Aleksovski ve ark, 2014).

1.1.5.1. Uzatılmış salım sağlayan mini tabletler

Uzatılmış salım sağlayan formülasyonlarda, etkin madde dozaj şeklinden geniş bir zaman periyodu boyunca yavaş yavaş salınır. Bu, ilacın dozaj formundan difüzyonunu değiştirerek veya gastrointestinal yoldaki geçiş süresini uzatarak sağlanır. Uzatılmış salım sağlayan tabletlerde, salımın yavaşlaması bariyer kaplama, matriks sistem veya kimyasal etkileşim/reaksiyon yoluyla ilacın dissolüsyonu ve difüzyonu değiştirilerek gerçekleştirilir (Allen ve ark, 2011).

Standart tabletlerde olduğu gibi mini tabletlerde de ilaç salım profili formülasyon parametrelerinden büyük ölçüde etkilenir. Tabletlerde uzatılmış salımı sağlamak amacıyla genellikle polimerler, zamklar veya lipit eksipyanlar kullanılır. Hidrofilik yapıdaki bileşikler, ilacı non-Fickian ilaç taşınma prensibiyle (difüzyon+erozyon) salarken, hidrofobik bileşikler Fickian salım özelliği (difüzyon) gösterir. Bütün uzatılmış salım sağlayan mini tabletlerde ilaç salımının yavaş olması beklenir. Mikrokristalin zambak, lipit yapıdaki gliseril behenat, polimerik yapıdaki etil selüloz gibi hidrofobik bileşikler sistemin hidrofobisitesini arttırarak salımı yavaşlatır. Hidroksipropil metil selüloz (HPMC) gibi hidrofilik polimerler ise etkisini dayanıklı ve az geçirgen hidrojel tabakası oluşturarak gösterir (Mohamed ve ark, 2012; De Brabander ve ark, 2000; Roberts ve ark, 2012).

Kontrollü salım sağlayan ajan dışındaki dolgu maddesi, dağıtıcı, lubrikant gibi diğer eksipyanların da salım üzerine etkisi göz ardı edilmemelidir. Örneğin, laktoz gibi hidrofilik bileşiklerin suda çözünürlükleri ve difüzyonu desteklemesi veya nişasta gibi bileşiklerin dağıtıcı özellikleri sebebiyle ilacın salımını hızlandırabilir. Suda çözünmeyen bileşikler ise sistemin hidrofobisitesini arttıracığı için ilaç salımını geciktirebilir.

Standart tabletlerle mini tabletler arasındaki boyut farkı salımı büyük ölçüde etkilemektedir. Tablet boyutu küçüldükçe yüzey alanı/hacim oranının artması ve ilacın difüze olacağı mesafenin azalması sebebiyle salım hızı artar (Aleksovski ve ark, 2014). İlacın çözünürlüğü, salım profili için önemli bir parametredir. Özellikle zayıf asidik ve zayıf bazik özellikli ilaçlar pH'ya bağımlı çözünürlük gösterir. pH'ya bağlı çözünürlük, salım ortamının ve gastrointestinal sıvının pH'ına bağlı olarak ilacın iyonize veya non iyonize oranının değişmesine neden olur. Bu durum ilacın dissolüsyonunu değiştirir ve beklenen biyoyararlanım elde edilemez. Uzatılmış salım sağlayan dozaj formlarında, biyofarmasötik değişkenliğin en aza indirilmesi için çözünürlüğün pH'dan bağımsız olması istenir (Riis ve ark, 2007).

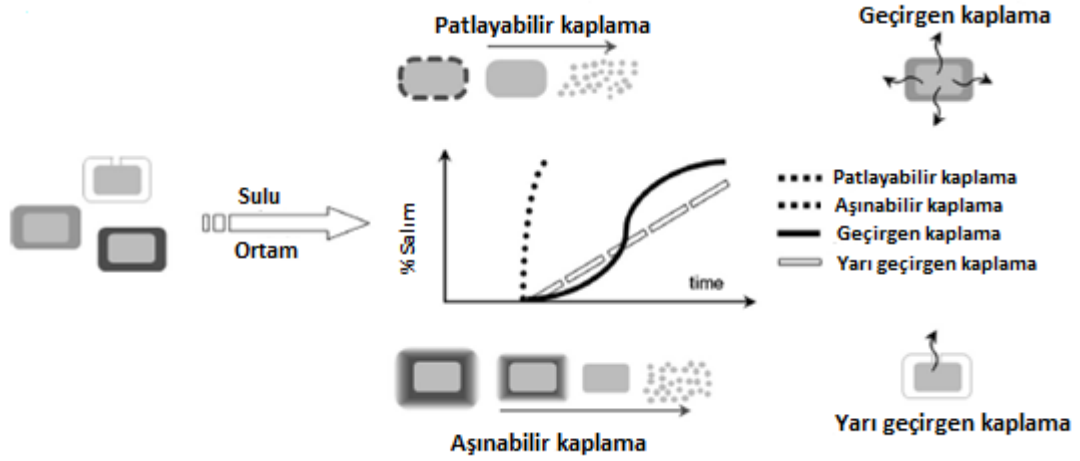
Çözünürlükleri pH'ya bağımlı maddelerin çözünürlüklerini pH'dan bağımsız hale getirebilmek için yaklaşımlardan biri mikro çevre oluşturmaktır ve bu pH değiştirici maddelerle sağlanır. Mikroçevresel pH bileşiğinin stabilitesi üzerinde de etkilidir. pH değiştiriciler, hemen salım ve uzatılmış salım sağlayan dozaj formlarının dissolüsyon profilini kontrol edebilir. Hemen salım sağlayan dozaj formlarında, tuz formundaki maddelerle birlikte kullanılarak dissolüsyonun başlangıcındaki daha az çözünür serbest formun çökmesini azaltırlar. Uzatılmış salım sağlayan dozaj formlarında ise organik asit veya organik baz özellikli pH değiştiriciler kullanılarak, zayıf asidik veya zayıf bazik ilaçların pH'dan bağımsız salım göstermesi sağlanabilir. Örneğin, asidik bir pH değiştirici bazik bir ilaçla birlikte kullanılarak yüksek pH değerlerinde de ilacın çözünürlüğünü artırır ve salımın etkilenmemesini sağlar (Badawy ve Hussain, 2007). Straubel ve arkadaşları, zayıf bazik özellikli Verapamil hidroklorid etkin maddesinin çözünürlüğünü pH'dan bağımsız hale getirmek için suda çözünmeyen ve şişmeyen etil selüloz (EC), suda çözünen ve şişebilen hidroksipropil metil selüloz (HPMC) olmak üzere iki ayrı polimer matriks kullanmışlardır. pH'ya bağlı çözünürlüğü aşmak için iki yaklaşım geliştirilmiştir. İlk olarak hidroksipropil metil selüloz asetat süksinat (HPMCAS) enterik polimeri formülasyona eklenmiş, ikinci olarak ise fumarik asit, süksinik asit gibi organik asitler kullanılarak ilaç-polimer sistemleri geliştirilmiştir. Sonuç olarak ilk yaklaşım pH'dan bağımsız salım profili elde etmede başarısız olurken, organik asitlerin matriks sistemler ile birlikte kullanımı, hem hidrofobik hem de hidrofilik matriks sistem için sabit bir salım profilinin elde edilmesini sağlamıştır (Streubel ve ark, 2000).

Yapılan çalışmalar pH değiştiricilerin kullanımının yanında, hidrofilik polimerlerin oluşturduğu jel tabakasının özelliklerinin de pH'dan bağımsız salım profili elde etmede etkili olduğunu göstermiştir (Varma ve ark, 2005, Rao ve ark, 2003).

Matriks sistemi hazırlanan zayıf asidik ilaçların çözünlüğünü pH'dan bağımsız hale getirmek amacıyla, magnezyum oksit ve magnezyum hidroksit gibi pH değiştiricilerinin kullanımı başarılı sonuçlar vermiştir (Badawy ve Hussain, 2007).

1.1.5.2. Pulsatil ve çift durumlu salım sağlayan mini tabletler

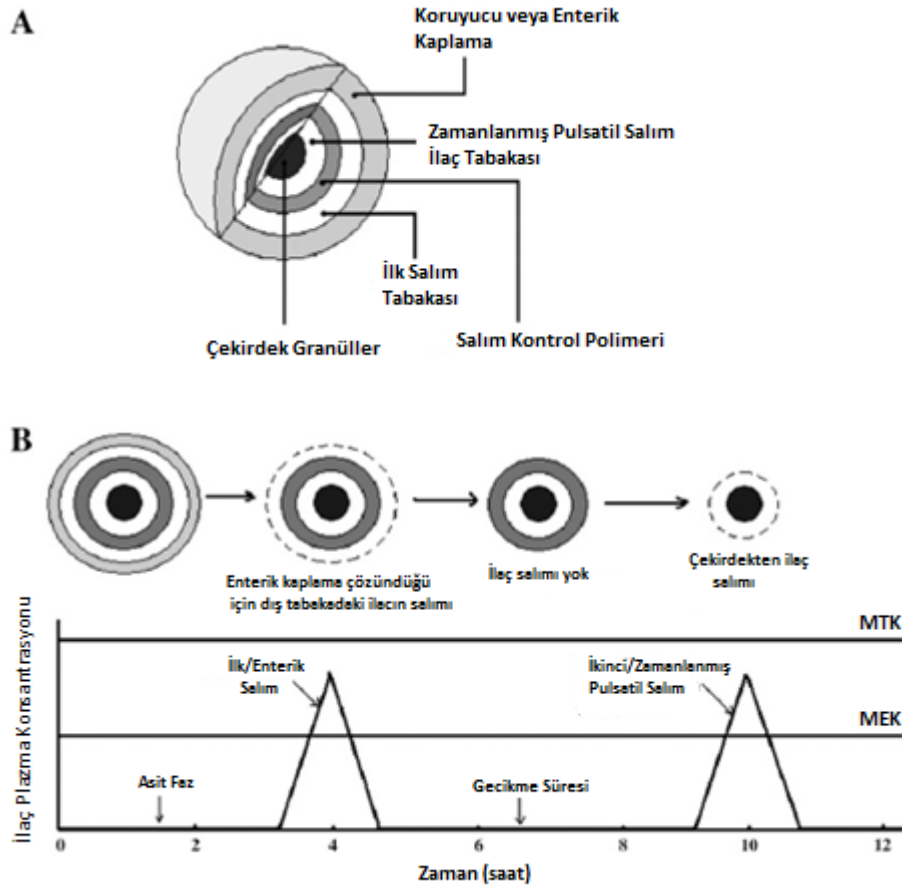
Kalp atım hızı, kan basıncı, hormon, enzimler ve plazma proteinlerinin konsantrasyonu gibi fizyolojik parametreler göz önüne alındığında, ilaç taşıyıcı sistemler planlandığı gibi sabit bir salım profili göstermeyebilir. Fizyolojik parametreler ve patolojik durumlardaki sirkadyen ritimler nedeniyle ilaç konsantrasyonunda düzensizlik oluşabilir. Bunun önüne geçmek amacıyla farklı salım sistemleri tasarlanmıştır (Stubbe ve ark, 2004). Pulsatil ilaç salımı, kronoterapötik ihtiyacı karşılamak amacıyla ilacın programlanmış bir zaman periyodu içerisinde gecikmeli olarak salınmasıdır. Bu sistemler zaman kontrollü sistemler ve bölgeye spesifik sistemler olarak iki çeşitir. Bölgeye spesifik sistemler pH, enzimler gibi çevresel faktörler ile sağlanırken, zaman kontrollü ilaç salımı ilaç taşıyıcı sistem tarafından sağlanır (Bussemer ve ark, 2001). Pulsatil ilaç salımı bronşiyal astım, angina pectoris, uyku bozuklukları gibi kronoterapi gerektiren hastalıkların tedavisinde yararlı olabilir. Oral kullanım sonrasında kolon gibi intestinal bölgelerde salım sağlanabilir. Pulsatil salım, tabletin kontrollü salım sağlayan bir polimer ile kaplanmasıyla sağlanır. İlaç sulu ortamla karşılaştığında, kaplama koruyucu bir tabaka görevi görür. Salım ilacın fizikokimyasal özelliklerine bağlı olarak, belirlenmiş bir zamanda gerçekteşir. Pulsatil salım sağlayan kaplamalar parçalanabilen, aşınabilen, geçirgen ve yarı geçirgen film kaplama olabilir (şekil 4). Tabletler çoğunlukla püskürterek kaplama yöntemiyle kaplansa da, basınç ile kaplama veya daldırma ile kaplama yöntemleri de kullanılabilir (Maroni ve ark, 2013; Roy ve Shahiwala,2009).



Şekil 4. Oral pulsatil salım sağlayan, kaplı ilaç taşıyıcı sistemlerin performansının özeti (Maroni ve ark, 2013)

Bunlara ek olarak pulsatil salım sağlayan sistemler çoklu salım profili de gösterebildiğinden ilk geçiş etkisi ile yüksek oranda metabolize olan veya farmakolojik tolerans gelişmiş ilaçlarda kullanılabilir. Örneğin, antibiyotiklerin çoklu salım şeklinde verilmesi etkili ve hasta uyuncunun arttırıldığı bir tedavi sağlar. İlacın bölünmüş dozlarla verilmesi bakterilerin dirençli hale gelmesini ve biyolojik toleransın gelişmesini önler (Saigal ve ark, 2009). Ayrıca pulsatil salım, birlikte verilen dozaj formlarının gastrointestinal yolda etkileşimini engeller (Sawada ve ark, 2004).

Pulsatil sistemlerdeki çoklu salım, ilaç çekirdeğinin fonksiyonel polimerler ile kaplanmasıyla sağlanır. (Şekil 5). Bu sistemler çok birimli veya tek birimli hazırlanabilir.



Şekil 5. Çok birimli pulsatil sistemin tasarımı ve plazma profili. A. Çok katlı kaplamalı pelletlerin tasarımı B. Beklenen çift durumlu salım profili (Roy ve Shahiwala, 2009)

Çift durumlu ilaç taşıyıcı sistemlerde tek bir birim içinde farklı salım özellikleri mevcuttur. Terapötik etkiyi ve hasta uyuncunu arttırmak amacıyla hızlı salım/uzatılmış salım, uzatılmış salım/geciktirilmiş salım gibi sistemler kombine edilebilir. Çift durumlu veya kombine salım, tabakalı tabletler gibi tek birimli sistemlerle sağlandığı gibi, pellet ve mini tablet gibi çok birimli sistemlerle de sağlanabilir. Sıfırıncı derece salım sağlayan sistemlerde ilacın salım hızı kan konsantrasyonundan bağımsızdır ve plazmadaki ilaç miktarını sabit tutmak için ideal sistemler olduğu düşünülür. Bu sistemlerde ilacın absorpsiyonunun bütün gastrointestinal sistem boyunca hızlı ve tekdüze olduğu varsayılır. Ancak çoğu ilacın absorpsiyonu midede kısmen yavaş, barsağın proksimal kısmında hızlı, barsağın distal bölümünde ise çok yavaştır. Bu nedenle sabit bir ilaç kan konsantrasyonu elde etmek için belirli bölgelerde ilacın dozaj şeklinden salım hızının artırılması veya azaltılması

gerekir. Böylece değişen oranlardaki salımın, sıfırcı derece sabit bir salımdan daha elverişli olduğu düşünölebilir. Çift durumlusistemler bu şekilde değişken bir salım sağlar. Başlangıçta hızlı salım, devamında sabit ve yavaş bir salım periyodu ve ikinci hızlı salım aşamalarından oluşur yani sigmoidal bir salım profili ile karakterizedir (Streubel ve ark, 2000; Abdul ve Poddar, 2004).

1.1.5.3. Gastrointestinal sisteme hedeflendirilmiş mini tabletler

1.1.5.3.1. Midede yüzen mini tabletler:

Uzatılmış salım sağlayan sistemlerde önemli olan sadece ilacın yeterli süre salım yapması değil, aynı zamanda yeterli süre gastrointestinal sistemde kalabilmesidir. İlaçların oral kullanımının ardından, gastrointestinal sistemde absorpsiyonu dolayısıyla biyoyararlanımı yeterli olmayabilir. Bu duruma, ilacın intestinal pH'da stabil olmaması, ince barsağın başlangıcındaki absorpsiyonunun kısıtlı olması neden olur. Midede yüzen sistemler ilacın midede kalış süresini uzatarak, ilacın absorpsiyonunu arttırır. Aynı zamanda intestinal pH'da çözünmeyen veya midede lokal olarak etkili olan ilaçlar için avantajlı sistemlerdir ve lokal irritasyona sebep olan ilaçların yan etkisini azaltırlar. Mide içeriğinden ve mide boşalma süresinden etkilenmezler (Baumgartner ve ark, 2000; Jiménez-Martinez ve ark, 2008; Tadros, 2010).

Bir ilacın yüzen sisteminin hazırlanması için, midede lokal olarak etkili olmalı, büyük ölçüde mideden absorbe olmalı, alkali pH'larda çözünürlüğü düşük olmalı ve absorpsiyon penceresi dar olmalıdır. Bu sistemlerin yoğunluğu gastrointestinal sistemin sulu ortamından daha düşük olduğu için yüzebilirler. Sistemin midede yüzebilmesi için yoğunluğunun 1 g/ml'den düşük olması gerekir. Ancak kullanılan yardımcı maddelerin hepsinin yoğunluğu bu kadar düşük değildir. Bu sorunu aşmak için farklı sistemler geliştirilmiştir.

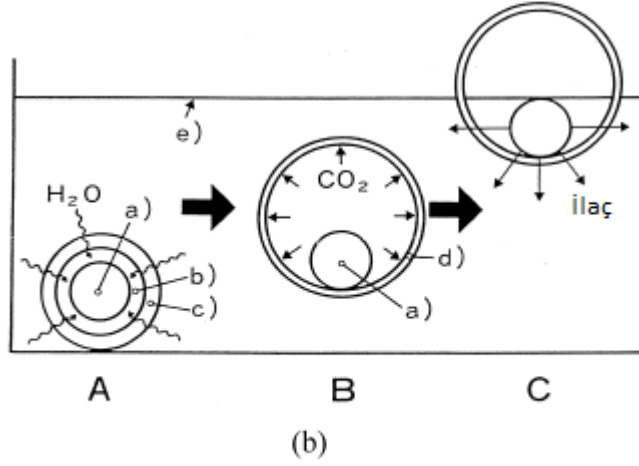
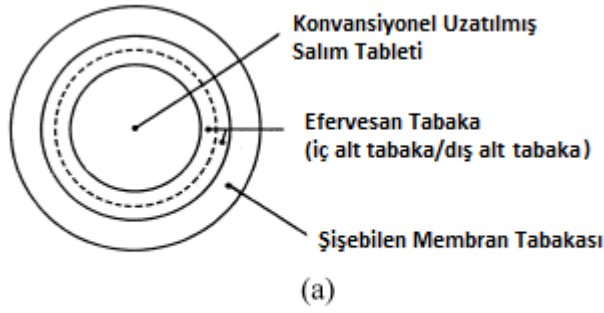
Midede yüzen sistemler efervesan ve efervesan olmayan sistemler olarak iki çeşitir ve tek birimli veya çok birimli olabilirler. Çok birimli yüzen sistemler ile ilacın absorpsiyonu ve salımındaki dalgalanma azaltılabilir (Tadros, 2010; Singh ve Kim, 2000; Sungthongjeen ve ark, 2006).

Efervesan olmayan sistemlerde polisakkaritler, hidrokolloidler gibi jel oluşturan veya yüksek oranda şişebilen maddeler veya matriks oluşturan polimerler kullanılır. İlacın jel oluşturan bir maddeyle karıştırılması sonucu, mide sıvısı ile temas eden sistem şekil bütünlüğünü koruyarak şişer. Şişen polimerin içine giren hava sistemin yüzmesini ve bunun yanında ilacın kontrollü salımını sağlar. Dış ortamdaki sıvı, sistemin şişmesiyle dozaj şeklinin içine girer ve ilacın çözünmesini sağlar. Ardından çözünen ilaç hidrate jel tabakasından diffüze olur (Singh ve Kim, 2000).

Harrigan tarafından çözünmemiş ilaçların midedeki irritasyonunu engellemek amacıyla intragastrik yüzen bir sistem geliştirilmiştir. Bu sistem, alt ve üst yüzeyinde mikro deliklerden ve sistemin yüzmesini sağlayan bir odacıktan oluşur. Yüzme odacığı sistemin gastrik sıvının üstünde kalmasını sağlarken, mikro delikler gastik sıvının sistem içerisine girerek ilacı çözüp, çözünen ilacın da diffüze olmasını sağlar (Harrigan, 1977).

Iannuccelli ve arkadaşları tarafından hava kompartmanı içeren çok birimli yüzen sistemler tasarlanmıştır. Her birim, kalsiyum aljinat çekirdek ve kalsiyum aljinat veya kalsiyum aljinat/polivinil alkol (PVA) zarı ile ayrılmış bir hava kompartmanı içerir. Sistemin yüzmesi hava bölmesinin varlığına ve zarın gözenekliliğine bağlıdır. Porlu yapı PVA bileşimine suda çözünen bir maddenin eklenmesi ile sağlanır ve böylece sistemin büzülmesi engellenir. Sistemin yüzme yeteneğinin PVA'nın molekül ağırlığı ve miktarının artmasıyla arttığı gözlenmiştir (Iannuccelli ve ark, 1998; Iannuccelli ve ark, 1998).

Midede yüzen efervesan sistemler ise, şişebilen bir polimer dışında sitrik asit ve sodyum bikarbonat gibi efervesan bir komponent içerir veya matriks içinde vücut sıcaklığında buharlaşabilen sıvı boşlukları bulunur. Sistem mide sıvısı ile karşılaştığında karbondioksit salınır ve salınan bu gaz hidrokolloid polimer tarafından tutulur. (Şekil 6) Karbondioksit oluşturan kompartman tek tabakalı tabletler için matriks sistemle karıştırılabildiği gibi çift katlı tabletlerde bir katmanı kontrollü salım oluşturacak formülasyon, diğer katmanda ise efervesan komponentle karıştırılmış polimer yer alacak şekilde tasarlanabilir (Ichikawa ve ark,1991).



Şekil 6. (a) Çok birimli oral yüzen sistem. (b) Yüzme mekanizması aşamaları (A) suyun penetrasyonu; (B) CO₂ oluşumu ve yüzme; (C) ilacın çözünmesi (Ichikawa ve ark, 1991)

1.1.5.3.2. Mukoadezif mini tabletler:

Mukoadezif sistemler kullanılarak lokal ve sistemik etki elde edilmesi mümkündür. İlacın etki bölgesinde uzun süre kalmasını sağlayarak lokal etkisini, ilacın absorpsiyon bölgedeki kalış süresini arttırarak da sistemik etkisini göstermesini sağlarlar (Bruschi ve Freitus, 2005; Ahuja ve ark, 1997).

Mukoadezif polimerler gastrik mukozanın yüzeyine yapışabilirler ve böylece ilacın bu bölgede daha uzun süre kalmasını sağlar, dolayısıyla biyoyararlanımı arttırırlar (Jiao ve ark, 2016). Mukoadezif ajan olarak tiyollenmiş polimerlerin kullanılması son yıllarda önem kazanmıştır. Tiyollenmiş polimerlerin mukoadезyon gücü daha yüksektir. Penetrasyon arttırıcı etkileri sayesinde biyoyararlanımı arttırırlar (Guggi ve ark, 2004; Bernkop-Schnürch ve ark, 2004).

Guggi ve arkadaşları, peptit yapılı kalsitonin bileşiğinin mideye hedeflendirilmiş mukoadezif mini tabletlerini hazırlamışlardır. Mukoadezif polimer olarak tiyollenmiş kitozan, penetrasyon arttırıcı olarak glutatyon kullanılmıştır. Kitozan-pepstatin A konjugatı ise peptit koruyucu ajan görevi görmektedir. Hazırlanan bu sistem ile peptit yapılı bileşiğin oral olarak verilerek farmakolojik etkisini göstermesi sağlanmıştır (Guggi ve ark, 2003).

1.1.5.3.3. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler:

İlaçların kolona hedeflendirilmesi, özellikle Chron's hastalığı, irritable barsak sendromu, ülseratif kolit gibi lokal barsak hastalıklarında tedavi oranını oldukça artırır. İlaçların belirli bir bölgeye spesifik olması ve lokal etki etmesi, sistemik yan etkileri azaltır. Kolondaki enzim aktivitesi düşüktür. Bu durum protein ve peptit yapılı ilaçların kolona hedeflendirilmiş sistemler ile başarıyla kullanılmasını sağlar.

İlaçların kolona hedeflendirilmesi farklı yollarla sağlanabilir. Örneğin, sistemin pH'ya bağlı çözünürlük gösteren enterik bir polimerle kaplanması kolona hedeflendirme sağlar. Mide ve ince barsağın proksimal bölümünde olduğu gibi düşük pH'ya sahip bölgelerde polimer çözünmezken, ince barsağın distalinde ve kolonun proksimal kısmında çözünerek ilacın açığa çıkmasını sağlayacaktır (Nykänen ve ark, 2001; Talaei ve ark, 2013).

pH duyarlı polimerlerle enterik kaplama dışında, zaman kontrollü şişebilen özellikli polimerler ile geciktirilmiş salım sağlayarak, kolonik mikroflora enzimlerine duyarlı ve biyoparçalanır polimerler ile etkinin başlamasını mikrobiyal olarak tetikleyerek veya enzimatik dönüşümlere duyarlı ön ilaçlar kullanılarak da kolona hedeflendirme sağlanabilir (Xiao ve Merlin, 2012).

Tek birimli ilaç taşıyıcı sistemlerin kolona hedeflendirilmesinde sistemin beklenmedik bir zamanda dağılması ve gastrointestinal yol boyunca ilacın kaybı gibi sorunlarla karşılaşılabilir. Kolona hedeflendirilmiş sistemler tek birimli olabileceği gibi mini tablet, mikropartikül, pellet, granül şeklinde çok birimli de olabilir (Talaei ve ark, 2013).

5- Aminosalisilik asit içeren, suda çözünür dekstrin ve Nutriose® ile kolon bakterilerinin salgıladığı enzimlere duyarlı mini tabletler hazırlanmış ve sonuç olarak

bu sistemin, ilacın asidik ortamda salınmasını engellediği ve 8 saat boyunca kolonda salımın devam etmesini sağladığı saptanmıştır (Krenzlin ve ark, 2011).

1.2. İlaçların Kolona Hedeflendirilmesi

Son yıllarda ilaç taşıyıcı sistemlerin kolona hedeflendirilmesi oldukça önem kazanmıştır. İlaçların üst gastrointestinal yolda absorbe olmaması ilacın minimum sistemik absorpsiyon ile yüksek konsantrasyonda kolona ulaşmasını sağlar. Kolonik içeriğin tutulma süresi oldukça uzundur, bu sayede ilacın absorpsiyon süresi uzamış olur ve kolonik mukoza çok sayıda ilacın absorpsiyonunu kolaylaştırır. Bu nedenlerden dolayı kolon, ilaçların hedeflendirilmesi için ideal bir ortamdır (Philip ve Philip, 2010; Kumar ve ark, 2010). Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşınması, Chron's hastalığı, ülseratif kolit, irritabl barsak sendromu gibi kolonik hastalıkların tedavisinde, peptit ve protein yapılı ilaçların kullanılmasında, astım, anjina, artrit gibi sirkadyen ritme duyarlı hastalıkların tedavisinde avantaj sağlar (Philip ve Philip, 2010; Biswall ve ark, 2013).

Kolona hedeflendirme oral veya rektal yollarla sağlanabilir ancak oral uygulama daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral dozaj formlarının üretimleri ve tasarımları daha kolaydır, hasta uyuncu daha yüksektir, kullanımları daha güvenlidir ve steril hazırlama gerektirmezler (Leuva ve ark, 2012).

1.2.1. Kolona hedeflendirmenin avantajları ve kısıtlayıcıları

Avantajları,

- Ülseratif kolit, Chron's hastalığı gibi inflamatuvar barsak hastalıklarının etkili tedavisinde kullanılması,
- Kolon hastalıklarının tedavisinde yan etkileri azaltması,
- Non steroid al antiinflamatuvar ilaçların kullanımının sebep olduğu gastrik irritasyonu engellemesi,
- İlk geçiş etkisini azaltması,
- Gastrik sıvı ve sindirim enzimlerine duyarlı peptit ve proteinler için uygun bir çevre sağlaması,
- Uygulama sıklığını azaltır ve hasta uyuncunu arttırması,

- Yüksek tutulum sayesinde absorpsiyonu düşük ilaçların biyoyararlanımlarını arttırması,
- Sirkadyen ritimden etkilenen hastalıklar için geciktirilmiş salım sağlaması olarak sıralanabilir.

Kısıtlayıcıları,

- Üretim aşamasını arttırır.
- İlaç dozaj şeklinden tamamen salınamayabilir.
- İlaçların intestinal içerik ile etkileşimi sonucu biyoyararlanımı azalabilir (Biswall ve ark, 2013; Sreelatha ve Brahma, 2013).

İlaç taşıyıcı sistemlerin kolona başarılı bir şekilde hedeflendirilmesinde kilit rol oynayan bazı parametreler vardır. Öncelikle dozaj şeklinin yapısı bozulup etkin maddeyi salmadan gastrointestinal sistemin distalinde bulunan kolona ulaşması gerekir. Ayrıca kolondaki sıvı içeriği üst gastrointestinal yoldaki sıvı içeriğinden daha az ve daha viskozdur. Bu durum çözünürlüğü düşük ilaç etkin maddeleri için kısıtlayıcı olabilir. Düşük yüzey alanı ve mukozada bulunan sıkı bağlantıların ilacın absorpsiyonu üzerinde olumsuz etkisi olabilir (Aurora ve ark, 2006). Sonuç olarak istenilen sonucun alınabilmesi için ilacın gastrointestinal yol ile etkileşimi kilit rol oynar. Gastrointestinal yolun pH'sı, ilacın çözünürlüğü, gastrointestinal yolun içeriği, mikrobiyal flora, barsaktan geçiş süresi gibi faktörler ise kolona başarılı bir hedefleme sağlanması için anahtar parametrelerdir (Sreelatha ve ark, 2013).

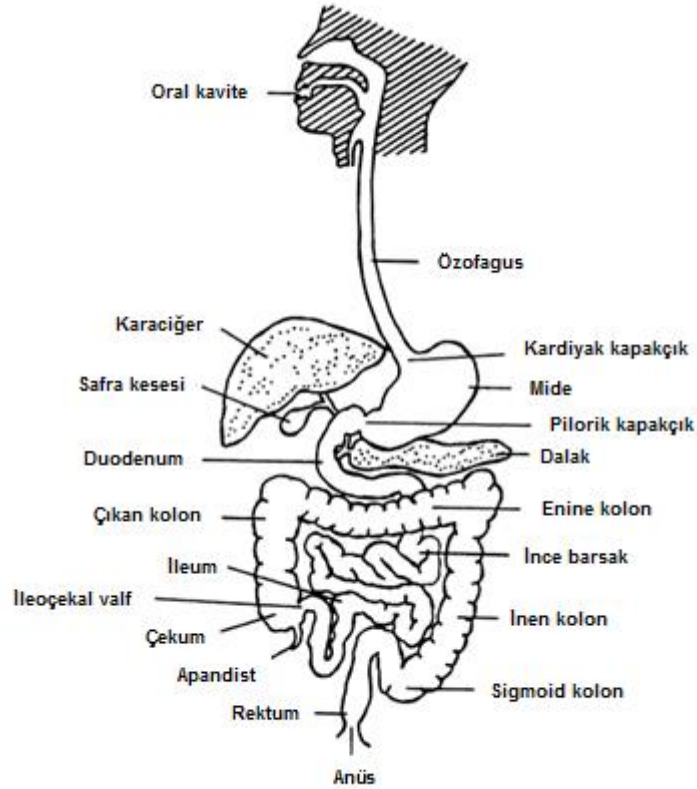
1.2.2. Kolonun başlıca fonksiyonları

- Su ve elektrolitleri absorbe ederek intestinal içeriği feçese dönüştürür ve ekskresyona kadar feçesi depolar. Absorpsiyon kapasitesi çok yüksektir, her gün kolona giren yaklaşık 2000 ml sıvının %90'ı absorbe edilir.
- Kolonik mikroorganizmaların büyümesi için uygun bir çevre oluşturur.
- Kolonik içeriğin uygun bir sürede atılmasını sağlar.
- Barsak lümeninden su ve sodyumu (Na^+) absorbe eder, fekal içeriği konsantre eder ve Potasyum (K^+) ve Bikarbonat (HCO_3^-) salgılar (Dressman ve Reppas, 2010).

1.2.3. Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler tasarlanırken dikkat edilmesi gerekenler

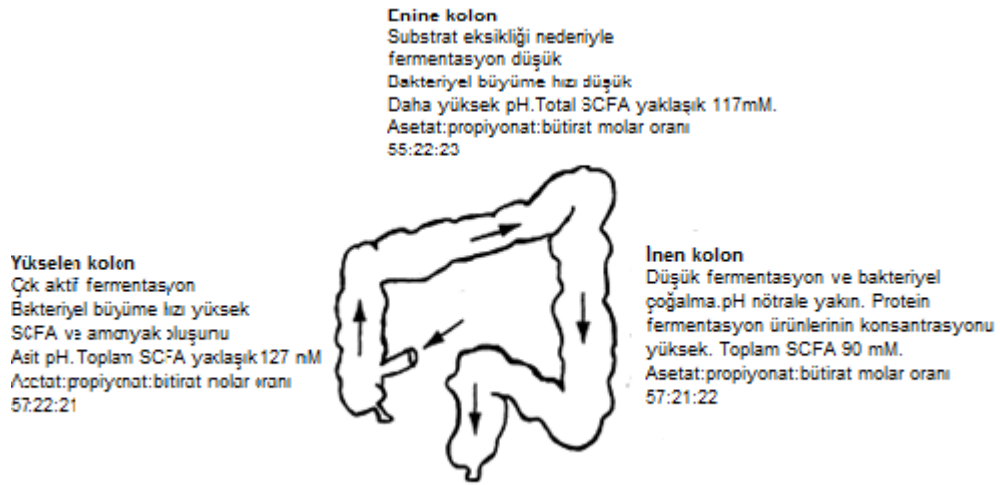
1.2.3.1. Kolonun anatomisi ve fizyolojisi

Gastrointestinal kanal, ağızdan başlayıp anüse kadar uzanan sindirim kanalıdır (Vandamme ve ark, 2002) (Şekil 7). Gastrointestinal kanal yaklaşık 5 metre uzunluğundadır. Temelde mide ve barsaklar olmak üzere iki bölümden oluşur. Barsak ise ince ve kalın barsak olarak ikiye ayrılmıştır. Tüm gastrointestinal kanal alt ve üst gastrointestinal bölüme ayrılır. Özofagus, mide ve duodenum üst gastrointestinal bölümü oluştururken, alt gastrointestinal bölümü ince ve kalın barsak oluşturur. İnce barsak, duodenum, jejunum ve ileumdan oluşur. Temel görevi yiyeceklerden besin maddelerinin ve minerallerin absorpsiyonudur. İçeriğin ince barsakta tutulma süresi ortalama 3-5 saattir (Aurora ve ark, 2006).



Şekil 7. İnsan Gastrointestinal Sistemi Anatomisi (Vandamme ve ark, 2002)

Kalın barsak ileumun distal ucundan anüse kadar uzanır. İnsan kalın barsağı yaklaşık 1.5 metre uzunluğundadır. Kolonun ilk bölümünü çekum oluşturur. Çekumu yükselen kolon takip eder, ardından sırasıyla enine kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anal kanal kolonun bölümleridir. (Şekil 8). Distan kolon ve proksimal kolon arasında ilaç absorpsiyonuna etki edebilecek fizyolojik farklılıklar vardır. Luminal içeriğin fiziksel özellikleri farklılık gösterir, çekumda sıvı iken distal kolonda yarı katı haldedir. Kolon mukozası ile kaplı silindirik bir tüp şeklindedir. Lümeni mukus ile kaplı olan kolonun çapı yaklaşık 2-3 inçtir (Amidon ve ark, 2015; Leuva ve ark, 2012). Kolon fizyolojisi diğer gastrointestinal kanal bölümlerinden farklılık göstermektedir (Tablo 2). Kolon 400 türün üzerinde bakteri barındırmaktadır. Yükselen, enine, inen ve sigmoid kolon katı atık vücuttan atılmadan önce su ve tuzları ekstrakte eder. Kolonik içeriğin fiziksel özellikleri ve fizyolojik özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle yiyeceklerin ve dozaj formunun kolon boyunca hareketi değişiklik gösterebilir. Bu durum kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin tasarlanmasında sorun oluşturabilir (Sreelatha ve Brahma, 2013).



Şekil 8. Kolonun Anatomisi (Macfarlane ve Cummings, 1991)

Tablo 2. İnsan Gastrointestinal Kanalı Fizyolojisindeki Farklılıklar (Amidon ve ark, 2015)

Organ	İçerik
Mide	İnce tabaka çözünebilir mukus, HCl, intrinsik faktör, pepsin, lipaz, gastrin, histamin, serotonin, somatostatin
İnce Barsak	Kimüs, alkali mukus, intestinal sıvı(su, motilin, kolesistokinin, fırçamsı kenar enzimleri(maltaz, laktaz, sükröz, enterokinaz ve karboksipeptidaz)), safra, pankreatik sıvı
Çekum	Mukus, enterik bakteri, vitaminler, yiyecek kalıntıları, karbondioksit, metan gibi gazlar
Yükselen kolon	Mukus, enterik bakteri, vitaminler, yiyecek kalıntıları, karbondioksit, metan gibi gazlar
Enine kolon	Mukus, enterik bakteri, vitaminler, yiyecek kalıntıları, karbondioksit, metan gibi gazlar
İnen kolon	Mukus, enterik bakteri, vitaminler, yiyecek kalıntıları, karbondioksit, metan gibi gazlar
Rektum	Sindirilmemiş yiyecek kalıntıları, epitelyal hücreler, çok sayıda bakteri, az miktarda su

1.2.3.2. Kolonun pH'sı

Kolona hedeflendirmeyi ve kolonik biyoyararlanımı etkileyen bir diğer parametre ise pH'dır. Gastrointestinal kanal pH'sı birey içi ve bireyler arasında değişiklik gösterir (Tablo 3). Diyet, hastalık, açlık/tokluk, cinsiyet, yaş durumlarına bağlı olarak pH'da değişir. Bu değişiklikler kolona hedeflendirilmiş ilaç taşınmasını anlamlı şekilde etkiler (Dressman ve ark, 1990; Ibekwe ve ark, 2008).

Tablo 3. Gastrointestinal Kanal Bölümlerinin pH Değerleri (Vandamme ve ark, 2002; Sreelatha ve Brahma, 2013)

Organ	pH
Mide	
Aç	~1.5-3
Tok	~2-5
İnce Barsak	
Duodenum (Aç)	~6.1
Duodenum (Tok)	~5.4
Ileum	~7-8
Kalın Barsak	
Çekum ve Kolon	~5.5-7
Çıkan Kolon	~6.4
Enine Kolon	~6.6
İnen Kolon	~7
Rektum	~7

Mide ve ince barsak arasındaki pH farkı, pH duyarlı enterik polimerler kullanılarak aşılabilir. Kolonun başlangıcındaki pH düşüşünün nedeni polisakkaritlerin bakteriyal fermentasyonundan açığa çıkan kısa zincirli yağ asitlerinin varlığıdır. Örneğin, laktozun kolonik bakteriler tarafından fermentasyonu sonucu açığa çıkan yüksek miktardaki laktik asit, pH'ın 5 civarına düşmesine sebep olur. Kolon pH'sı karbonhidratça zengin diyet ile değişebilir (Tomlin ve Read, 1988; Macfarlane ve ark, 1992). Ülseratif kolit gibi kolonik hastalıklar da kolon pH'sının değişmesine neden olurlar (Nugent ve ark, 2001). Kolon pH'sı ilacın kolonik sıvılarda çözünürlüğünü etkileyerek, kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemin farmakokinetik ve farmakodinamik davranışını değiştirebilir (Amidon ve ark, 2015).

1.2.3.3. Kolonik mikroflora ve enzimler

Gastrointestinal kanal, metabolizasyon için gerekli enzimleri üreten çok sayıda mikroorganizma içermektedir. Bu mikrofloranın büyümesi gastrointestinal içerik ve peristaltik hareketler tarafından kontrol edilir. Kolon 400'ün üzerinde Escherichia coli, Clostridium, Lactobacillus, Streptococcus, Eubacterium gibi aerobik ve anaerobik bakteri türü içerir (Gibson ve ark, 1989) Bu bakteriler hidrolitik ve redüktif metabolize edici enzimler içerirler (Rowland, 1988) (Tablo 4). Kolonik enzimler, ksenobiyotiklerin ve biyomoleküllerin metabolizasyonu, zararlı metabolitlerin deaktivasyonu, karbonhidrat ve protein fermentasyonu gibi çok sayıda reaksiyonu katalizleyen enzimlerdir. Üst gastrointestinal bölgeler daha az sayıda bakteri içerir.

İnsan kolonundaki bakteri konsantrasyonu 10^{11} - 10^{12} CFU/ml'dir (Binders ve ark, 1987).

Tablo 4. Kolon bakterilerinin içerdikleri enzimler ve reaksiyonları

Enzim	Mikroorganizma	Katalizlediği reaksiyon
Nitroredüktaz	E.coli, Bacterioides	Aromatik ve heterosiklik nitro bileşiklerini indirger
Azoredüktaz	Clostridium, Lactobacillus, E.coli	Azo bileşiklerini redüktif olarak ayırır
N-Oksit redüktaz, Sülfoksit redüktaz	E.coli	N-Oksit ve sülfoksitleri indirger
Hidrojenaz	Clostridium, Lactobacillus	Karbonil gruplarını ve alifatik çifte bağları indirger
Esteraz, Amidaz	E. coli, P. vulgaris, B. subtilis, B. mycoides	Karboksilik asit amidazlarının ve esterlerinin ayrılması
Glukozidaz	Clostridium, Eubacterium	Alkol ve fenollerin β -glukozidazlarını ayırır
Glukuronidaz	E. coli, A. aerogenes	Alkol ve fenollerin β -glukozidazlarını ayırır
Sülfataz	Eubacterium, Clostridium, Streptococcus	O-Sülfat ve sülfamatların ayrılması

1.2.3.4. İntestinal –kolonik geçiş süresi

Oral yolla kolona ilaç taşınması, temelde gastik boşalma ve barsaktan geçiş süresine bağlıdır. Kolondan geçiş süresi partiküllerin büyüklüğü ile yakından ilişkilidir. Küçük partiküller büyüklere göre daha uzun sürede geçiş sağlar. Diyare hastaları, konstipasyon hastalarına göre daha kısa geçiş süresine sahiptir (Desi Reddy ve ark, 2013). İntestinal-kolonik geçiş süresi kolona hedeflendirilmiş sistemin performansı ve kolonik biyoyararlanım üzerinde büyük role sahiptir. Kolonik hastalıklar geçiş süresi üzerinde önemli derecede etkilidir. Örneğin, sağlıklı bireylerde kolondaki içeriğin tutulma süresi 52 saate kadar çıkabiliyorken, ülseratif kolit hastalarında bu süre en fazla 24 saattir (Hebden ve ark, 2000). Benzer şekilde İrritabl Barsak Hastalığı olan hastalarda oroçekal geçiş süresi daha uzundur (Rana ve ark,

2013). Dozaj formlarının geçiş süresi genellikle uygulama zamanına, yiyeceklerin varlığına/yokluğuna ve dozaj formunun tipine bağlıdır. Stubbs ve arkadaşları, günün saatlerinin kolondaki dozaj formunun motilitesi üzerine etkisini incelemiştir. Sonuçlar, uyku sırasında transit süresinin geciktiğini ve kapsül gibi büyük dozaj formlarının dispers partiküllerden daha kısa geçiş süresine sahip olduğunu göstermiştir (Stubbs ve ark, 1991). Dozaj formunun kolona ulaşması, gastrik boşalma ve ince barsaktan geçiş süresine bağlıdır. Küçük boyutlu oral dozaj formlarının gastrointestinal kanaldan geçiş süresi Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Dozaj Formlarının Gastrointestinal Kanaldan Geçiş Süresi (Leuva ve ark, 2012)

Organ	Geçiş süresi (saat)
Mide	<1 (A) >3 (Tok)
İnce barsak	3-4
Kalın barsak	20-30

Kolonik içeriğin hareketi oldukça yavaştır ve diyet, diyetteki lif içeriği, hareketlilik, stres, hastalıklar ve kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişkenlik gösterebilir (Leuva ve ark , 2012).

1.2.3.5. Kolonik sıvı hacmi

Yetişkin bir insanın bir günde aldığı besin miktarı yaklaşık 1.5 kg’dır ve temelde sindirilmemiş protein, karbonhidrat ve yağ içerir. Bu yiyecek bileşenleri kolondaki mikrobiyal enzimler için substrat görevi görür (Christl ve Scheppach, 1997). Kolon yüksek su absorplama kapasitesine sahiptir ve kolona giren suyun yaklaşık %90’ını absorplar (Sandle, 1998). Kolonik sıvı hacmi 1 ml - 44 ml arasında değişir, ortalama sıvı hacmi yaklaşık 13 ml’dir. Kolonik sıvı hacminin düşük olması sebebiyle, dozaj formundan ilacın dissolüsyonu zordur ve bu durum lokal ilaç biyoyararlanımını etkiler (Schiller ve ark, 2005).

1.2.3.6. Kolonik luminal içeriğin viskozitesi

Yüksek su absorplama kapasitesi sebebiyle kolonik içeriğin viskozitesi üst gastrointestinal kanal içeriğinden daha yüksektir. Bu durum kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemin dissolüsyonunu zorlaştırabilir. İçeriğin viskozitesi çıkan kolondan inen kolona doğru ilerledikçe progresif olarak artar. Buna bağlı olarak ilacın dissolüsyonu ve mukozal absorpsiyon da azalır (Shameem ve ark, 1995).

Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşınmasını etkileyen faktörler fizyolojik ve farmasötik faktörler olarak iki ayrı grupta toplanabilir. Yukarıda ayrıntılı olarak incelenmiş olan kolonun anatomisi ve fizyolojisi, pH'sı, kolon mikroflorası ve enzimleri, kolondan geçiş süresi gibi faktörler fizyolojik faktörler olarak değerlendirilirken; ilaç etkin maddesi ve taşıyıcı sistemin özellikleri farmasötik faktörlerdir (Challa ve ark, 2011).

1.2.3.7. Farmasötik faktörler

Kolonik ilaç taşınmasını ve biyoyararlanımı etkileyen başlıca formülasyon faktörleri ilacın fizikokimyasal özellikleri, dozu ve dozaj formunun özellikleridir. Öncelikle kolonik sıvı miktarının uygun bir dissolüsyon için az olması sebebiyle, ilacın çözünürlüğü ve dozu kolonik biyoyararlanım için çok önemli faktörlerdir. Örneğin, dozu 9 mg olan etki gücü yüksek budesonid etkin maddesinin sudaki çözünürlüğü (0.24 mg/ml) daha düşük olmasına rağmen kolonda iyi absorbe olurken; çözünürlüğü daha yüksek olan (3.64 mg/ml) Mesalamin etkin maddesinin, yüksek dozunun (günde 4.8 g) hız kısıtlayıcı basamak olması sebebiyle kolondaki absorpsiyonu düşüktür (Hamedani ve ark, 1997; French ve Mauger, 1993). Ayrıca dozaj formunun geliştirilmesinde kullanılan teknoloji kolonik biyoyararlanım üzerinde etkili bir parametredir. Taşıyıcı sistemin seçimi, sistemin kullanılacağı hastalığın yanında ilacın fizikokimyasal özelliklerine de bağlıdır. İlacın kimyasal yapısı, partiyon katsayısı, stabilitesi ve ilaç molekülünün fonksiyonel grupları gibi fizikokimyasal özellikleri taşıyıcı sistemin seçimini etkiler. Taşıyıcılar matriks ve hidrojel veya kaplama ajanı olarak polimer de içerirler. Polimerler taşıyıcı sistemin salım özelliğini ve etkililiğini değiştirebilir (Sethi ve Harikumar, 2012).

1.2.3.8. İlaç ve taşıyıcı arasındaki kovalent bağlanma

Oral uygulamanın ardından dozaj formunun mide ve ince barsakta bozulmamış bir bütün olarak kalmasını, ilaç ve taşıyıcı arasında oluşan kovalent bağlar sağlar. Bu yaklaşım ana molekülün farmakolojik olarak inaktif türevi olup biyolojik ortamda kendiliğinden veya enzimatik reaksiyonlarla etkili ilaca dönüşen ön ilaç oluşumunu içerir (Kumar ve ark, 2010).

Azot bağı konjugatları:

Sülfasalazin, inflamatuvar hastalıklar ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan anti inflamatuvar bir ajandır. Kimyasal adı salisilazosülfapiridindir ve sülfapiridinin azo bağıyla salisilata bağlanmasıyla oluşur. Oral olarak alındığında sadece küçük bir kısmı ince barsakta parçalanarak absorbe olur, sülfasalazin dozunun büyük bir bölümü bozulmamış halde kolona iletilir. Kolonda azo bağları kolonik bakteriler tarafından kırılır ve sülfapiridin ve 5-Aminosalisilik asit açığa çıkar.

Glukuronid konjugatları:

Glukuronid ve sülfat konjugasyonu, çoğu ilacın inaktivasyonu ve klerensindeki başlıca mekanizmalardır. Ancak alt gastrointestinal kanaldaki bakteriler glukuronidaz salgılayarak ilaçların barsaktaki konjugasyonunu engelleyebilir. Bu durum aktif maddenin salımı ve yeniden absorpsiyonu ile sonuçlanacağı için glukuronid ön ilaçları kolona hedeflendirilmiş ilaç taşınmasında üstünlük sağlayabilir (Sinha ve Kumria, 2003).

Siklodekstrin konjugatları:

Oral ilaç taşıyıcı bir sistemde, hidrofilik ve iyonlaşabilen siklodekstrin hemen salım ve geciktirilmiş salım sağlayan formülasyonlarda kuvvetli bir ilaç taşıyıcısı olarak kullanılabilir (Minami ve ark, 1998).

Dekstran Konjugatları:

Kolon mikroflorasında bulunan bazı enzimler dekstranı parçalayabilen dekstranaz enzimini üretirler. Çeşitli ilaçların ester bağı ile dekstran ile kovalent bağlanması sonucunda sistemlerin başarılı bir şekilde kolona hedeflendirilebildiği görülmüştür. Mikrobiyal dekstranazlar tarafından dekstran molekülündeki ester bağının hidroliz edilip aktif ilaç molekülünün serbest hale geldiği saptanmıştır (Hoovgard ve Brøndsted, 1995).

Aminoasit Konjugatları:

Protein ve aminoasitlerde yer alan $-NH_2$ ve $-COOH$ gibi polar grupların hidrofilik yapısı sebebiyle protein ve aminoasitlerin membran permabilitesini azaltırlar. İlaç molekülünün bu polar aminoasitlerle konjugasyonu ile hazırlanan çeşitli ön ilaçlar vardır (Nakamura ve ark, 1992).

1.2.4. İlaçların kolona hedeflendirilmesindeki yaklaşımlar

1.2.4.1. pH'a duyarlı polimerler kullanılarak kolona hedeflendirme

Etkin maddenin pH'a duyarlı bir polimer ile birleştirilmesi, molekülü midenin ve ince barsağın proksimal bölümünün asidik pH'sından koruyarak geciktirilmiş salım sağlanmasına izin verir (Gupta ve ark, 2012; Das ve ark, 2010). Gastrointestinal kanalda 1.2 ile 7.5 arasında değişen bir pH gradienti söz konusudur. Bu anlamlı pH farkları enterik polimerler ile kolona hedeflendirme için uygun ortam oluşturur. Bu polimerler midenin asidik ortamından etkilenmezken, ince barsaktaki pH eşliğini aştıktan sonra iyonize olup çözülmeye başlar. Böylece başarılı bir şekilde kolona hedeflendirme sağlanmış olur. En yaygın olarak kullanılan pH'a bağımlı polimerler metakrilik asit kopolimerleridir. Eudragit® S ve Eudragit® L, metakrilik asit kopolimerleri içinde en çok tercih edilen polimerlerdir (Kumar ve Mishra, 2008). Metakrilik asit kopolimerleri kullanılarak Budesonid, İndometazin, 5-Aminosalisilik asit, Prednizolon, Nitrendipin gibi moleküllerin pH'a bağımlı kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemleri başarılı şekilde geliştirilmiştir (Krishnamachari ve ark, 2007; Yang ve ark, 2004; Akhgari ve ark, 2005; Rudolph ve ark, 2001; Ibekwe ve ark, 2006). Enterik polimerler kullanılarak geciktirilmiş salım haricinde kontrollü veya uzatılmış salım profilleri de elde edilebilir. Enterik çözünebilir polimerlere ek olarak asitte çözünebilir polimerler de kolona hedeflendirme formülasyonlarında kullanılabilir. İrritabl barsak hastalılarında kalın barsağın proksimal bölümünün pH'sı azalır. Örneğin kolonik pH sağlıklı bir insanda 6.4-7 arasında değişirken, ülseratif kolit hastalarında 2.3-4.7 aralığına düşer (Leopold ve Eikeler, 1998).

Tablo 6. Kolona Hedeflendirmede Kullanılan pH'a Hassas Polimerler (Kumar ve ark, 2010)

Polimer	Eşik pH Değeri
Eudragit L 100	6.0
Eudragit S 100	7.0
Eudragit L 30 D	5.6
Eudragit FS 30 D	6.8
Eudragit L 100-55	5.5
Polivinil asetat ftalat	5.0
Hidroksi propil metil selüloz ftalat	4.5
Hidroksi propil metil selüloz ftalat 50	5.2
Hidroksi propil metil selüloz ftalat 55	5.4
Selüloz asetat ftalat	5.0

pH'a duyarlı sistemlerin hazırlanması için bir diğer alternatif de ekstrüzyon-sferonizasyon ve pelletizasyon yöntemi ile kolona hedeflendirilmiş polimer matriksli pelletler hazırlanmasıdır (Krogars ve ark, 2000). Diğer bir yaklaşım ise pH'a duyarlı hidrojellerdir. Hidrojeller polimer bir omurga, su ve çapraz bağlayıcı ajandan oluşan üç boyutlu yapılardır ve pH değişikliklerine cevap olarak çözünmeden şişer. pH'a duyarlı hidrojeller düşük pH'larda büzülür, yüksek pH'larda şişer. İlaç yüklü hidrojeller midenin asidik ortamında büzülerek ilaç salımına izin vermezken, kolonun daha yüksek pH değerlerinde şişer ve ilacın salınmasına izin verir. pH'a duyarlı hidrojeller irritabl barsak hastalıklarının tedavisinde ilaçları kolona hedeflendirmek amacıyla kullanılmıştır (Mahkam ve ark, 2006).

1.2.4.2. Zaman kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler

Uzatılmış veya geciktirilmiş salım sağlayan dozaj formları gibi zaman kontrollü taşıyıcı sistemler kolona ilaç hedeflendirilmesinde tercih edilebilecek sistemlerdendir. Zaman kontrollü sistemlerin belirlenmiş bir süre sonrasında, kolodayken ilacı salması hedeflenir. Ancak, insanlardaki gastrik boşalma sürelerinin çok fazla değişkenlik göstermesi sebebiyle bu yaklaşımda, dozaj formunun kolona varış zamanı kesin olarak ön görülemez ve bu durum düşük kolonik biyoyararlanıma sebep olur. Gastrik boşalma ve dozaj formunun ince barsaktan geçiş süresindeki değişkenlik üzerinde başlıca etkenler yiyecek alımı ve kolon ile ilgili hastalıklardır (Kumar ve ark, 2010, Biswall ve ark, 2013). pH'a duyarlı polimerlerin kombinasyonları kullanılarak kolona spesifik

zaman kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler geliştirilmiştir. Bu sistem, ilaç içeren çekirdeğin üç polimerik tabaka ile kaplanması ile geliştirilmiş, iki pH'a duyarlı polimerik tabaka arasında, yüksek viskoziteli HPMC kullanılarak, hidrofilik şişebilen üç katlı bir sandviç modeli oluşturulmuştur. En dıştaki pH'a hassas tabaka pH 5'in üzerinde çözünmüş, ikinci şişebilen tabaka sulu ortamda yavaş bir etkileşim sağlamış ve gecikme fazını oluşturmuştur. En içteki tabaka ise enterik bir materyalden yapılmıştır. Böylece başarılı bir şekilde zaman kontrollü kolona hedeflendirilmiş bir ilaç taşıyıcı sistem geliştirilmiştir (Gazzaniga ve ark, 1994)

1.2.4.3. Mikrobiyal olarak tetiklenerek ilaç taşınması

Kolon mikroflorasındaki bakteri miktarı 10^{11} - 10^{12} CFU/ml aralığındadır ve çoğunluğunu Bacteroides, Bifidobacteria, Eubacteria, Clostridia, Enterococci, Enterobacteria ve Ruminococcus gibi anaerobik bakteriler oluşturur (Cole ve ark, 2002). Bu büyük mikroflora ihtiyacı olan enerjiyi, ince barsakta sindirilmeden kalan besinlerin fermentasyonu ile sağlarlar. Bu fermentasyon için kolon mikroflorası glukuronidaz, azoredüktaz, galaktozidaz, nitroredüktaz, deaminaz, arabinozidaz gibi çok sayıda enzim üretir(Cui ve arki 1994). Bu enzimler kolona hedeflendirilmede kullanılan polimerleri parçalama özelliğine sahiptir. Biyobozunur polimer ile kaplanmış dozaj şekli barsağa ulaştığında, mikroflora tarafından üretilmiş enzimler tarafından parçalanıp ilacı hedef bölgede salar (Sreelatha ve Brahma, 2013).

Mikrobiyal tetiklemeli ilaç taşınmasındaki temel yaklaşım ön ilaç yaklaşımıdır. Ön ilaç aktif molekülün inaktif formudur ve enzimatik transformasyonlar ile aktif hale dönüşür. Ön ilaçlar, aktif molekülün aminoasit, glukuronik asit, glukoz, galaktoz, selüloz gibi hidrofobik kısımlarla bağlanması ile oluşturulur. Oluşturulan ön ilaç, hedef bölgede mikroflora tarafından salınan enzimler ile hidroliz olur. Bu yaklaşımın temel dezavantajı formülasyonun başarısının, kimyasal bağlanma için ilaç moleküllerinin üzerindeki fonksiyonel gruplara bağlı olmasıdır. Bu nedenle ön ilaç yöntemi taşıyıcı olarak kullanılmadan önce yeni kimyasal bağlanma bölgeleri oluşturabileceği için iyi değerlendirilmesi gereklidir. En sık olarak kullanılan ön ilaç yaklaşımı intestinal bakteriler tarafından azo bileşiklerinin metabolizasyonudur (Sinha ve Kumria, 2003). Vaidya ve arkadaşları tarafından metronidazol ve pektinin konjugasyonu ile ön ilaç yaklaşımı kullanılmış ve etkin maddenin pektin

mikrokürelere fiziksel olarak gömüldüğü taşıyıcı sistemden salımı ile karşılaştırılmıştır. Metronidazol içeren pektin mikroküreleri ile karşılaştırıldığında pektin-metronidazol ön ilacının üst gastrointestinal kanalda salımı anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir. İn vitro ve in vivo çalışmalar sonucunda, pektin ve ilaç konjugasyonunun asidik pH'da ilaç salımı gerçekleştirmediği, buna karşılık metronidazolün fiziksel olarak gömüldüğü pektin mikrokürelere aynı ortamda etkin maddenin neredeyse %100'ünü saldırdığı görülmüştür. Aynı zamanda pektin-metronidazol ön ilacı kolonda etkin maddeyi büyük oranda salmıştır (Vaidya ve ark, 2015).

Polisakkarit temelli ilaç taşınması bir diğer mikrobiyal olarak tetiklenmiş ilaç taşıyıcı sistemdir. Bu yaklaşım çok sayıda avantajı olması sebebiyle kolona hedeflendirmede oldukça popülerdir. Kimyasal ve biyokimyasal olarak kolay modifiye edilebilirliği, stabil ve güvenli oluşu, toksik olmaması, biyolojik olarak bozunur olmalarına ek olarak hidrofilik olmaları ve jel oluşturabilmeleri bu avantajların başlıcalarıdır. Doğal polisakkaritler bitkisel (guar zamkı, inulin), hayvansal (kitozan, kondroitin sülfat), algler (aljinat) veya mikrobiyal (dekstran) orijinli olabilirler. Bu polisakkaritler kolonik mikroflora tarafından basit sakkaritlere parçalanırlar (Philipp ve Philipp, 2010). Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerde, polisakkaritlerin kombinasyon şeklinde kullanılması tek başına kullanılmalarından daha etkilidir. Pektin, kitozan, kondroitin sülfat, galaktomannan ve amiloz kolonik enzimlerle parçalanabilmeleri ve organizmalara zararsız olmaları sebebiyle kolona hedeflendirme için ideal materyallerdir. Bu polimerlerin film tabakası halinde kaplanması, matriks sistem oluşturulmasına veya basınçla kaplama yapılmasına göre hedef bölgede ilacın daha hızlı salınmasını sağlar. Pektin, jelleşme özelliği sebebiyle salımı kontrol edebilen hidrofilik bir polisakkarittir. Su geçirgenliğini azaltmak ve tablet çekirdeğini korumak amacıyla pektin film kaplamasına etil selüloz gibi suda çözünmeyen bir polimer daha eklenebilir (Liu ve ark, 2003).

1.2.4.4. Basınç kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler

Sindirim temelde midedeki kasılmalar ve barsak peristaltizmi yardımı ile gerçekleşir. Midenin kasılma hareketleri besinlerin sindirilmesini veya barsağa

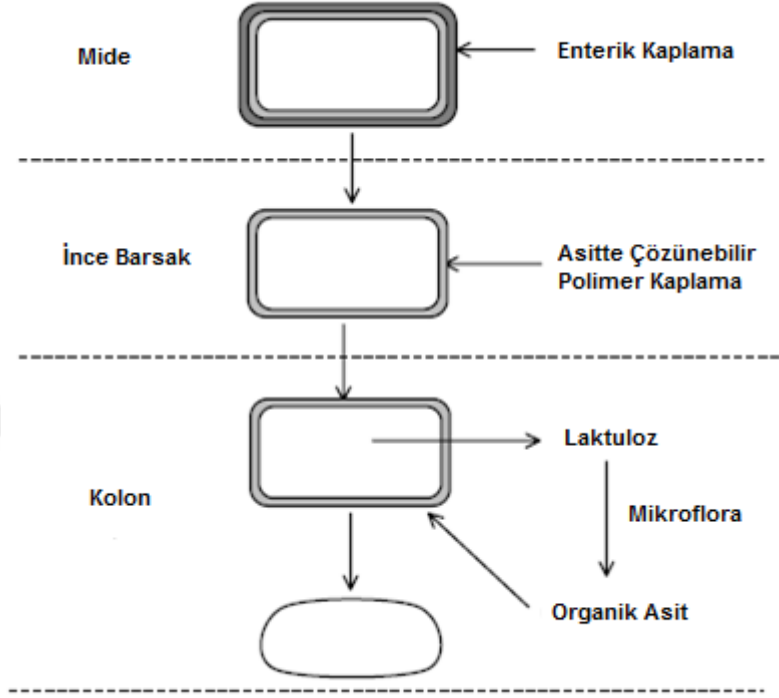
geçişini sağlamak için büyük besinlerin daha küçük parçalara ayrılmasını sağlar. Barsağın peristaltik hareketleri ise besinin gastrointestinal kanalın bir bölümünden başka bir bölümüne geçmesini sağlar. Çıkan kolondaki peristaltik hareketler içeriğin enine kolona gitmesini sağlar ve bu duruma kitle peristaltizmi adı verilir. Bu tip hareketler günde üç veya dört kere ile sınırlıdır. Barsaktaki bu peristaltik hareketler luminal basıncın artmasını sağlar. Bu artan luminal basınç, basınç kontrollü ilaç taşıyıcı sistemlerin geliştirilmesindeki anahtar noktadır (Sethi ve Harikumar, 2012).

Basınç kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler içerisinde ilaç bulunan kapsülden oluşur. Kapsülün iç yüzeyi etil selüloz (EC) gibi suda çözünmeyen bir polimer ile kaplanır. Bazı çalışmalarda kapsülün dışı hidroksipropilmetil selüloz ftalat (HPMCP) veya hidroksipropilmetil selüloz asetat süksinat (HPMCAS) gibi enterik bir polimer ile de kaplanmıştır. Kapsüle etkin madde supozituar sıvağı içerisinde eklenir. EC tabakasının kalınlığı kapsülün dağılması bakımından önemli bir faktördür. Aynı zamanda kapsülün boyutları ve yoğunluğu da önemlidir. Kapsül oral olarak alındığı zaman vücut sıcaklığında eriyerek sıvılaşır. Üst gastrointestinal kanalda, yani mide ve barsak lümeninde sıvı içeriği fazla olduğu için kapsül basınçtan etkilenmez. Ancak kolona geldiğinde su reabsorbe edilir ve luminal içeriğin viskozitesi artar. İntestinal basıncın artmasının sonucu olarak sistem kolonik peristaltizmden etkilenir. Böylece dozaj formu parçalanır ve ilaç açığa çıkar (Jeong ve ark, 2001; Yang ve ark, 2001).

1.2.4.5. CODES teknolojisi

Bu sistem zamana ve pH'ya bağlı ilaç taşıyıcı sistemler ile ilişkili problemleri azaltmak amacıyla tasarlanmıştır. Bu sistemde pH'ya duyarlı bir polimer, barsakta yer alan spesifik bir bakteri tarafından parçalanan bir polisakkarit ile birlikte kullanılmıştır. CODES teknolojisi pH'ya bağlı ilaç taşıyıcı sistemler ile mikrobiyal olarak tetiklenerek ilaç taşınması yaklaşımının kombinasyonu olan bir sistemdir. Çevresinde üç tabaka polimer kaplaması olan çekirdek tableten oluşur (Amritpal ve ark, 2014). Kolonda bölgeye spesifik ilaç salımını sağlamak için tetikleyici olarak davranan laktuloz içeren, benzersiz bir mekanizmanın kullanımı ile geliştirilmiştir. Sistem, laktuloz içeren, asitte çözünabilir bir materyal (Eudragit E) ile kaplanmış konvansiyonel tablet çekirdeğinin enterik bir materyal (Eudragit L) ile kaplanmasından oluşur. Enterik kaplama tableti midedeyken korur ve bozulmadan

geçmesini sağlar. Asitte çözünebilir materyal ise tableti ince barsağın alkali pH'sına karşı koruyarak kolona hedeflendirmeyi sağlar (Katsuma ve ark, 2004).



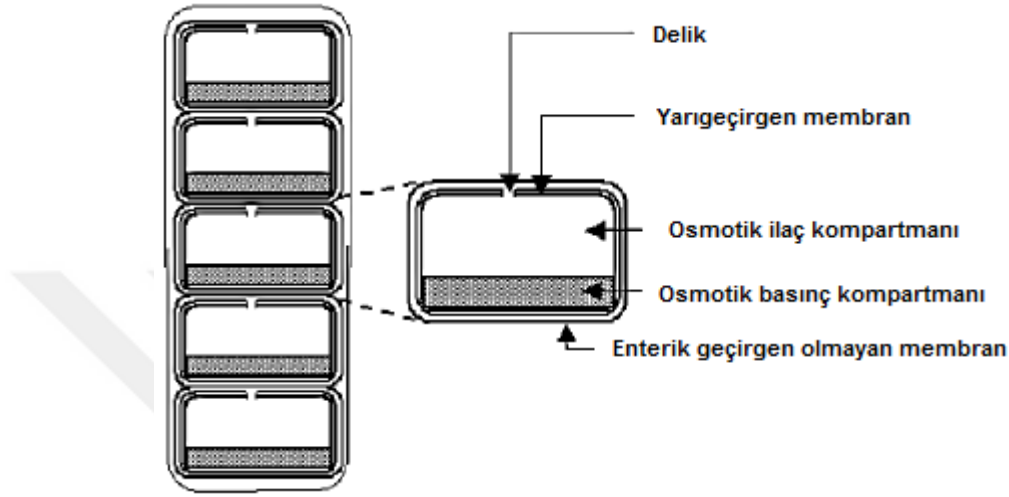
Şekil 9. CODES Teknolojisinin Kavramsal Dizayn Şeması (Katsuma ve ark, 2004)

Tablet kolona geldiği zaman, bakteri polisakkarit yapılı laktulozu organik aside parçalar. Bu durum ortamın pH'sının düşmesine sebep olur ve asitte çözünebilir kaplamanın çözünmesi için uygun bir çevre oluşturur. Kaplamanın çözünmesi ile ilaç salınmaya başlar (Yang ve ark, 2002).

1.2.4.6. Osmotik kontrollü ilaç taşıyıcı sistemler

Osmotik kontrollü ilaç taşınması uzun yıllardır yararlanılan bir teknoloji olmasına rağmen bu yaklaşımın kolona hedeflendirmede kullanılması son 10-15 yıldır popülerite kazanmıştır. OROS-CT osmotik basıçtan yararlanarak kontrol edilen sistemlere bir örnektir. Bu sistem yaklaşık 4 mm çapında osmotik ünitelerden oluşur. Sistem tek bir osmotik üniteden oluşabileceği gibi 5 veya 6 tane ünitenin sert jelatin

kapsül ile çevrenmesi ile de oluşturulabilir. Her bir osmotik ünite, dışta geçirgen olmayan enterik membran, içte yarı geçirgen membran olmak üzere çift tabakalı membran ile sarılmıştır. Ünitenin iç bölgesinde ilaç tabakası ve osmotik itme tabakası bulunur. İlaç tabakası ile temasta bulunan yarı geçirgen membran üzerinde zaman içerisinde salım sağlayacak olan delik bulunur (Şekil 10).



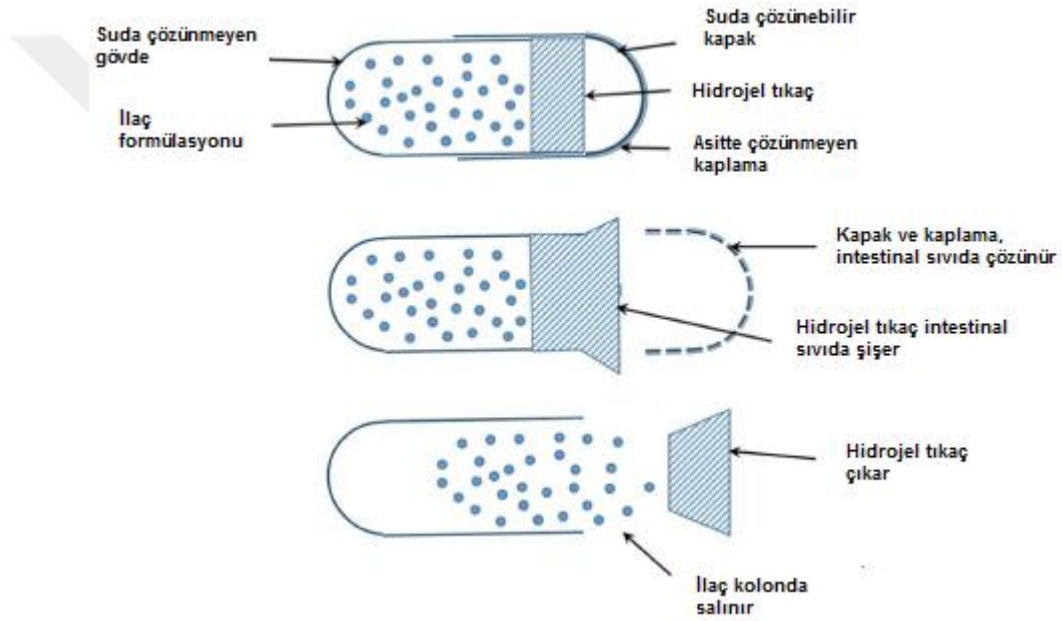
Şekil 10. Osmotik kontrollü kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistem (Sreelatha ve Brahma, 2013)

Osmotik ünitelerin içinde bulunduğu kapsül oral uygulamanın ardından hemen çözünür. Dozaj şekli gastrointestinal kanal boyunca ilerlerken dıştaki geçirgen olmayan enterik membran, midenin asidik ortamındaki suyun ünitenin içine girmesini engeller. Enterik membran, dozaj şekli barsağa ulaştığında yükselen pH'nın etkisi ile çözünür. Böylece yarı geçirgen membrandan su girişi olur ve osmotik itme tabakası şişmeye başlar. Şişen tabaka ilacın delikten salınması için itici güç oluşturur. Bu osmotik kontrollü ilaç taşıyıcı sistem, ilaç salımını 24 saate kadar sabit bir hızda sağlayabilir (Amidon ve ark, 2015).

1.2.4.7. Pulsatil salım sağlayan sistemler

Zamana bağlı sistemler, gastrik boşalma süresindeki değişiklikler ve peristaltizm veya kolonik hastalıklar sebebi ile gastrointestinal geçiş süresindeki değişiklikler nedeniyle kolona ilaç hedeflendirilmesinde her zaman başarı sağlamayabilir. Bu nedenle zamana bağlı salım sağlayan bir sistemin pH'a duyarlı bir özellik ile

birleştirilmesi kolona ilaç taşınmasında daha yararlı olabilir. Pulsincap sistemi bu iki özellikten yararlanılarak geliştirilen sistemlerden biridir. Bu sistem, ilaç içeren ve suda çözünmeyen bir kapsül gövdesi, kapsül gövdesinin açık ucunu kapatan hidrojel tıkaç ve hidrojel tıkaçı kapatan suda çözünbilir bir kapaktan oluşur. Ek olarak, midede ilaç salınmasını engellemek için asitte çözünmeyen film ile kaplanmıştır (Şekil 11). Sistem ince barsağa gelip enterik tabaka çözüldüğü zaman hidrojel tıkaç şişmeye başlar. Hidrojel tıkaçın şişmesi ilacın salınmasından önce bir gecikme fazı oluşturur. Bu gecikme fazı tıkaçın kalınlığına ve ne kadar gömülü olduğuna bağlıdır (Binns ve ark, 1996; Stevens ve ark 2002).



Şekil 11. Pulsincap kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemin şematik gösterimi (Amidon ve ark, 2015)

1.2.4.8. Çok partiküllü sistem temelli ilaç iletimi

Çok partiküllü sistemler pH'a duyarlı, zamana bağlı ve mikrobiyal kontrollü sistemler şeklinde ilaç taşıyıcı sistem olarak kolona hedeflendirmede kullanılabilir. Çok partiküllü sistemler, konvansiyonel tek birimli dozaj formları ile

karşılaştırıldıklarında, daha ön görülebilir gastrik boşalma süresi, daha az lokalize yan etki gibi avantajlara sahiptir. Ayrıca, boyutları itibarıyla ilaçların kolona daha kolay ulaştırılmasını ve daha uzun süre kolonda kalmasını sağlar. Çok partiküllü sistemler mini tabletler, pelletler, mikropartiküller, nanopartiküller olarak örneklendirilebilir. Bu sistemler boyutları küçük olduğu için gastrointestinal sistemi kolayca geçebilirler ve daha tekdüze şekilde dağılırlar, bu şekilde daha tekdüze bir absorpsiyon gösterirler (Das ve ark, 2010; Asghar ve ark; 2006). Örneğin, Metronidazol etkin maddesinin kolona hedeflendirilmesi amacıyla pH'a duyarlılık ve spesifik biyobozunurluk özelliklerinin kombine edilmesiyle çok partiküllü sistem tasarlanmıştır. Metronidazol içeren çapraz bağlı kitozan mikroküreleri hazırlanmış ve pH'ya hassas olan Eudragit S 100 ve Eudragit L 100 polimerleri ile kaplanarak hem kolonik enzimlere hem de pH'ya duyarlı bir sistem geliştirilmiştir (Chourasia ve Jain, 2004).

1.2.5. Kolona Hedeflendirilmiş İlaç Taşıyıcı Sistemlerin Değerlendirilmesi

Başarılı bir kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemin, midenin ve ince barsağın fizyolojik ortamında bütünlüğünü koruyup, kolonda ilacı salması gerekir. Bu sistemlerin değerlendirilmesindeki sorunlardan biri in vivo performansı karşılayabilecek in vitro dissolüsyon metodunun geliştirilmesinin zorluğudur. Uygun metodun geliştirilmesindeki diğer zorluklar ise kolonun hidrodinamiklerinin tam olarak anlaşılmasındaki yetersizlik, motilite ve patolojik durumların varlığıdır.

Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin değerlendirilmesinde standardize edilmiş uygulanabilir bir metod yoktur. En ideali enzimler, pH, hacim, bakteri gibi in vivo koşulları yaratmaktır. Kolonik ilaç taşıyıcı sistemleri değerlendirmek için farklı in vitro ve in vivo metotlar kullanılmaktadır.

1.2.5.1. İn vitro dissolüsyon testi

Kolona spesifik ilaç taşıyıcı sistemlerin dissolüsyon testleri genellikle komplekstir ve United States Pharmacopoeia (USP)'de tanımlanan dissolüsyon metotları in vivo koşulları tam anlamıyla taklit edemez (Leuva ve ark, 2012; Ghugarkar ve ark, 2015).

Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin dissolüsyon metotlarında farklı dissolüsyon ortamları kullanılmaktadır. Bu ortamlardan pH 1.2 gastrik ortamı, pH 6.8 ince barsağı, pH 7.4 ise kalın barsağı temsil eder. Bu testler USP’de kayıtlı olan çözünürlük hızı test aparatları kullanılarak yapılır. USP’de sepet metodu (Aparat 1), palet metodu (Aparat 2), iner-çıkâr silindir (Aparat 3, BioDis), sürekli akış metodu (Aparat 4) olmak üzere dört yöntem bulunmaktadır (Leuva ve ark, 2012, Cole ve ark 2002; Ahmed, 2005).

İlaç taşıyıcı sistemin kolonda salım yapıp yapmadığını in vitro olarak pektinaz dekstranaz gibi enzimlerin veya sıçan/kobay/tavşan çekal içeriğinin bulunduğu tampon ortamı ile inkübe edilmesiyle test edilebilir.

1.2.5.2. İn vivo değerlendirilmesi

Sistem tasarlandıktan sonra ve formülasyonun uygun in vitro özelliklere sahip olması halinde, in vivo testler genellikle ilaç salımının bölgeye spesifikliğini ve sistemin farmakokinetik bilgisini elde etmek amacı ile kullanılır. Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin değerlendirilmesinde hayvan modelleri büyük oranda avantaj sağlamasına rağmen gama sintigrafi gibi görüntüleme tekniklerinde insanlar üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır. Sistemin performansını değerlendirirken sıçan, domuz, kobay, köpek gibi hayvanlar kullanılmaktadır. İnsan kolonunun fizyolojik çevresine mümkün olduğunca benzer olan hayvan modeli seçilirken, sistemin tetikleyici mekanizması ve dizaynı göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin, kobayların kolonlarındaki glukozidaz ve glukuronidaz aktivitesi, sindirim anatomi ve fizyolojisi insanlardakine benzerdir. Bu nedenle glukozid ve glukuronat konjugatı ön ilaç şeklinde tasarlanmış kolona spesifik sistemlerin in vivo değerlendirilmesinde kobay kullanımı daha uygundur.

Bunların dışında oral dozaj formlarının in vivo davranışlarını görüntülemeye radyoteleometri, röntgenografi, gama sintigrafi, endoskopi gibi yöntemler de kullanılmaktadır (Leuva ve ark, 2012; Yang ve ark, 2002).

1.2.6. Kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemlerin kullanıldığı ilaçlar ve hastalıklar

- İrritabl barsak hastalılarının tedavisinde başarı sağlanabilmesi için ilacın lokal olarak kolonda etki etmesi gereklidir. Bu amaçla, sıklıkla sülfasalazin, osalazin, mesalazin veya fludrokortizon, budesonid, prednisolon, deksametazon gibi kortikosteroidler sıklıkla kullanılmıştır.
- 5-florourasil, doksoribusin ve metotreksat gibi kolonik kanserlerin tedavisinde kullanılan ilaçların lokal olarak kolonda etki etmesi gerekmektedir.
- Büyüme hormonları, kalsitonin, insülin, interlökin, interferon, eritropoetin gibi protein ve peptit yapılı ilaçların degradasyonunu önlemek amacıyla kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler ile kullanılabilir.
- Amebiyasiz, helmintiyasiz gibi enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde metronidazol, mebendazol, albendazol gibi ilaçların bölgesel spesifik olarak kolona hedeflendirilmesi gereklidir.
- Diklofenak, teofilin, ibuprofen, metoprolol, oksiprenolol gibi düşük miktardaki paraselüler transport sebebiyle kolonda ince barsaktan daha çok absorbe olan ilaçların biyoyararlanımlarını arttırmak amacı ile kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistemler kullanılabilir.
- Sirkadyen ritim sebebi ile geciktirilmiş absorpsiyon gerektiren anjina pektoris, astım ve steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların sıklıkla kullanıldığı romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde kolona hedeflendirme ile salımın gecikmesi sağlanabilir (Biswall ve ark, 2013).

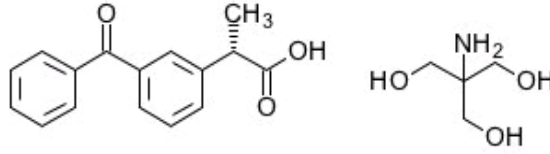
1.2.6.1. Romatoid artrit

Romatoid artrit, eklem bütünlüğüne zarar veren, kronik inflamatuvar bir sendromdur. Romatoid artrit hastaları eklemlerde güçsüzlük ve özellikle sabahın erken saatlerinde görülen fonksiyonel zayıflık semptomlarını gösterirler. Bu semptomlar dolaşımdaki interlökin 6, sitokinler ve/veya tümör nekroz faktör- α proinflamatuvar ajanların seviyelerinin günlük değişimi sebebi ile ortaya çıkar. Hastalığın en iyi tedavi şekillerinden birisi kronoterapi yaklaşımıdır. Böylece ağrıların gözlemlendiği erken sabah saatlerinde kan dolaşımında ilaç seviyesi yükseltilmiş olur. Tedavide, kolona hedeflendirme ile absorpsiyonun geciktirilmesi iyi bir terapötik yanıt almak için uygulanabilir. Bu sayede, ağrının pik yaptığı anlar ve katılık semptomları aşılarak iyi bir hasta uyuncu sağlanmış olur (Hadi ve ark, 2016).

1.7. Kullanılan Etkin Maddenin Özellikleri

1.7.1. Deksketoprofen trometamol kimyasal yapısı ve fiziksel özellikleri

Kimyasal adı (S)-2-(3-Benzoilfenil)propiyonik asit trometamin'dir. Kimyasal yapısı ise Şekil 12 'de verilmiştir.



Şekil 12. Deksketoprofen trometamol açık formülü²

Molekül ağırlığı 375,46 g/mol'dür.

Kapalı formülü C₂₀H₂₅NO₆ 'dir.

Deksketoprofen trometamol beyaz kristalize tozudur.

Erime derecesi 103-107°C arasında değişmektedir.²

1.7.2. Deksketoprofen trometamol farmakolojik ve farmakokinetik özellikleri

Deksketoprofen analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik etkili, steroidal olmayan antiinflamatuar ilaçlar grubuna ait bir etkin maddedir. Ketoprofen etkin maddesinin terapötik etkisinden sorumlu olan S(+) enantiyomeridir. Deksketoprofen, suda çözünürlüğünün artması ve barsak duvarından hızlı absorbe olabilmesi için trometamol tuzu halinde hazırlanmıştır (Miranda ve ark, 2016).

Deksketoprofen, prostaglandin sentezinde görev alan siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe eder. Böylece prostaglandin sentezini engelleyerek antiinflamatuar etkisini gösterir. Ayrıca analjezik etkisi de prostaglandin sentezi inhibisyonuna bağlıdır, çünkü prostaglandinler ağrı reseptörlerinin duyarlılığını artırır. Ancak prostaglandin sentezinin inhibisyonu beraberinde bazı yan etkilerin de oluşmasına sebep olur. Prostaglandin sentezinin azalmasıyla gastrik mukozadaki sitoproteksiyon zayıflar. Bunun dışında böbrek fonksiyonları zarar görebilir ve trombositlerdeki tromboksan sentetaz enziminin inhibisyonuna bağlı olarak trombosit agregasyonu geçici süreliğine inhibe olur. Antipiretik etkisi santral sinir sisteminde hipotalamusu

etkilemesine bağlıdır. Cilt damarlarında vazodilatasyona sebep olarak ciltten ısı kaybını artırır ve ateşin düşmesini sağlarlar.²

Deksketoprofen trometamol oral yolla verildikten sonra yaklaşık 30 dakika içerisinde plazma doruk konsantrasyonuna ulaşır. Dağılım yarı ömrü 0.35 saat, eliminasyon yarı ömrü 1.65 saattir. Plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Başlıca glukuronit konjugasyonu ile renal yoldan elimine olur. Yiyecekler ile alındığında AUC değişmez, C_{max} azalır ve absorpsiyon hızı düşer (Barbanoj ve ark, 2001).

1.8. Formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler

Tüm formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddeler Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7. Tüm formülasyonlarda kullanılan yardımcı maddeler ve kullanım amaçları

Hammadde	Kullanım Amacı
Mikrokristalin selüloz pH 101	Dolgu maddesi, bağlayıcı
Mikrokristalin selüloz pH 102	Dolgu maddesi
Mısır nişastası	Bağlayıcı
Sodyum nişasta glikolat	Dağıtıcı

² Üstünces L., Rx Media Pharma ® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı 18.0.96 Erişim tarihi: 04.06.2018

Compritol® 888 ATO	Kaydırıcı
Eudragit L 100	Salım kontrol ajanı polimer
Eudragit S 100	Salım kontrol ajanı polimer
Eudragit RS 30D	Salım kontrol ajanı polimer
Etil Selüloz (Surelease®)	Salım kontrol ajanı polimer
Ethocel 10 Premium®	Salım kontrol ajanı polimer

1.8.1. Mikrokrystalin selüloz

Mikrokrystalin selüloz farmasötik alanda oldukça yaygın kullanılan bir yardımcı maddedir. Sıklıkla oral tablet ve kapsül formülasyonlarında bağlayıcı/dolgu maddesi olarak kullanılır. Yaş granülasyon ve direkt basım üretim tekniklerine uygundur. Bağlayıcı/dolgu maddesi özelliklerine ek olarak tabletlerde lubrikant ve dağıtıcı özelliklerinden de yararlanır. Ticari olarak farklı partikül büyüklüğü ve nem içeriğine sahip ürünleri bulunur böylece farklı özellikleri sayesinde farklı uygulamalarda yer alabilirler (Rowe ve ark, 2009).

1.8.2. Mısır nişastası

Tatsız, kokusuz ve beyazımsı renkte ince toz bir ekspiyanıdır. Çok küçük küreler, oval granüller veya tanecikler halinde bulunurlar ve botanik çeşitliliğe göre partikül boyut ve şekilleri farklılık gösterir.

Mısır nişastası başlıca katı dozaj formlarında dolgu maddesi, bağlayıcı veya dağıtıcı fonksiyonlarında kullanılır. Tablet formülasyonlarında bağlayıcı olarak, taze hazırlanmış nişasta pastası %3- 20 oranında kullanılır. Nişastanın tipine bağlı olarak %5-10 daha idealdir. Gerekli olan bağlayıcı miktarı tabletin friabilitesi ve sertliği, dağılma süresi ve dissolüsyon hızı parametreleri kullanılarak yapılan optimizasyon çalışmaları sonucunda belirlenir (Rowe ve ark, 2009).

1.8.3. Sodyum nişasta glikolat

Sodyum nişasta glikolat beyaz/beyazımsı renkte serbest akış gösteren higroskopik bir tozdur. Oral tablet ve kapsül formülasyonlarında dağıtıcı olarak oldukça yaygın kullanılır. Direkt basım veya yaş granülasyon teknikleri ile hazırlanan tabletlerde tercih edilebilir. Formülasyonlardaki kullanım oranı %2-8 aralığında değişebilir ancak

optimum değeri genellikle %4'tür. Tabletın dağılması sodyum nişasta glikolatın hızlı şekilde su alıp yüksek oranda şişmesi sonucu meydana gelir. Çok sayıda dağıtıcının fonksiyonu lubrikant gibi hidrofobik bir maddenin varlığından etkilenmesine rağmen sodyum nişasta glikolat özelliğini korumaya devam eder. Genellikle tablet baskı kuvvetinin artırılması dağılma süresini etkilemez (Rowe ve ark, 2009).

1.8.4. Compritol® 888 ATO

Compritol®888 ATO (Gliseril behenat), kaydırıcı özellikleri sebebi ile katı dozaj formları alanında sıklıkla kullanılır. Gliserol tribehenat (%28-32), gliserol dibehenat (%52-54) ve gliserol monobehenate (%12-18) içeren katı lipittir (Souto, 2005). Katı dozaj formlarında lubrikasyon ajanı olarak, direkt basımda bağlayıcı olarak veya uzatılmış salım formülasyonlarında lipit matriks olarak kullanılır (Barthelemy ve ark, 1999). Uzatılmış salım sağlayan tablet ve kapsüller için lipofilik matriks ya da kaplama amaçlı >%10, tablet ve kapsül lubrikantı olarak %1- 3, jellerde viskozite arttırıcı ajan olarak %1-15, su/yağ ya da yağ/su emülsiyonlarda viskozite arttırıcı ajan olarak %1-5 konsantrasyonlarında kullanılır (Rowe ve ark, 2009).

1.8.5. Polimetakrilatlar

Metakrilik asit kopolimerlerinden Eudragit L 100, Eudragit S 100 ve Eudragit RS 30 D kullanılmıştır. Polimerlerin kimyasal isimleri:

- Eudragit L 100: Poli(metakrilik asit, metil metakrilat) (1:1)
- Eudragit S 100: Poli(metakrilik asit, metil metakrilat) (1:2)
- Eudragit RS 30D: Poli(etil akrilat,metil metakrilat, trimetilaminoetil metakrilat klorid) (1:2:0.1) (Rowe ve ark, 2009).

Polimetakrilatlar, temelde oral kapsül ve tablet formülasyonlarında film kaplama ajanı olarak kullanılır. Kullanılan polimerin özelliklerine göre farklı çözünürlük özelliklerine sahip film kaplama elde edilir (Tablo 8). (Patra ve ark, 2017)

Tablo 8. Ticari olarak uygun polimetakrilatların kullanımı ve özellikleri (Patra ve ark, 2017)

Polimer	Formu	Polimer kuru ağırlık içeriği	Tavsiye edilen çözücü	Çözünürlük/ Geçirgenlik	Uygulama
Eudragit L 100	Toz	% 95	Aseton, alkoller	pH 6'nin üzerindeki intestinal sıvılarda çözünür	Enterik kaplama
Eudragit S 100	Toz	% 95	Aseton, alkoller	pH 7'nin üzerindeki intestinal sıvılarda çözünür	Enterik kaplama
Eudragit RS 30D	Sulu dispersiyon	% 30	Su	Düşük geçirgenlik	Uzatılmış salım

1.8.6. Etil Selüloz

Surelease®, salım kontrol polimeri olarak etil selülozun kullanıldığı, uzatılmış salım sağlayan, su bazlı bir kaplama sistemidir. Bu dispersiyon film oluşturan polimer, plastizer ve stabilizer maddenin kombinasyonu sonucu elde edilir. İlaç, Surelease® yarı geçirgen membranından temelde difüzyon yoluyla salınır. Uygulanan Surelease® miktarı yani film kalınlığı artırılıp azaltılarak salım hızı modifiye edilebilir. pH'dan bağımsız olarak tekdüze bir salım sağlar.³

ETHOCEL™ Std 10 Premium, viskozite değeri 9-11 cps. olan film oluşturucu ajan olarak kullanılan bir polimerdir. ETHOCEL™ 'nin fonksiyonu viskozite değerlerine göre değişmekle birlikte, kontrollü salım ajanı, tablet formülasyonlarında granülasyon veya direkt basım ajanı veya kaplama ajanı olarak kullanılabilir. ETHOCEL™ suda çözünmez bu nedenle ilacın salımı formülasyona METHOCEL™(Hidroksipropilmetil selüloz, HPMC) gibi suda veya organik solventlerde çözünebilen selüloz eterleri eklenerek kontrol edilebilir.⁴

³ Erişim linki: <https://www.colorcon.com/products-formulation/all-products/film-coatings/sustained-release/surelease>. Erişim tarihi: 17.07.2018

⁴ Erişim Linki: http://msdssearch.dow.com/PublishedLiteratureDOWCOM/dh_004f/0901b8038004fb7c.pdf?filepath=eth . Erişim tarihi: 17.07.2018



2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Gereçler

2.1.1. Kullanılan kimyasallar ve menşei

Deksketoprofen Trometamol (Huangshi Shixing Pharmaceutical Co., Ltd., China)

Mısır nişastası (Roquette, France)

Sodyum nişasta glikolat (DFE Pharma, Germany)

Mikrokristalin selüloz pH 101 (JRS Pharma, Germany)

Mikrokristalin selüloz pH 102 (JRS Pharma, Germany)

Gliseril behenat (Compritol 888 ATO®, Gattefossé, France)

Eudragit L 100 (Evonik, Germany)

Eudragit S 100 (Evonik, Germany)

Eudragit RS 30D (Evonik, Germany)

Etil Selüloz (Surelease®) (Colorcon, UK)

ETHOCEL™ Std 10 Premium (Colorcon, Dow, UK)

Trietil sitrat

Talk (Luzenac, Italy)

Aseton (Merck, Germany)

Izopropil alkol (Merck, Germany)

Hidroklorik asit (Merck, Germany)

Tri sodyum fosfat dodekahidrat (Merck, Germany)

2.1.2. Kullanılan gereçler, cihazlar ve menşei

UV Spektrofotometre (PerkinElmer Instruments Lambda 25 UV/VIS Spectrometer, ABD)

UV küvet (Open top UV quartz cell, 10 mm, 3 ml vol. Agilent Technologies, Germany)

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) (DSC-60, Shimadzu, Japan)

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) (Varian 300 MHz, ABD)

Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) (Shimadzu Corporaiton, Japan)

Dissolüsyon cihazı (708-DS, Agilent Technologies, Germany)

Wurster akışkan yatak kaplama cihazı (Midi Glatt, Glatt, Germany)

Granülatör (Colette™, GEA Pharma System, Belgium)

Granülatör (Taşkın Makine Sanayii, Turkey)

Rotatif tablet baskı makinası (Piccola Tablet Press, Spain)

Rotatif tablet baskı makinası (Korsch, Germany)

Sertlik cihazı (Erweka, Germany)

Manyetik karıştırıcı (Heidolph, Germany)

Mekanik karıştırıcı (Hei-TORQUE 100, Heidolph, Germany)

Kaplama makinası (Labcoat System, O'HARA Technologies, Canada)

Millipore Millex –HV Hidrofilik PVDF 0.45 µm Filtre (Merck, Germany)

Inertsil® ODS-3V, 150x4.6 mm 5µm Kolon (GL Sciences, Japan)

Etüv (Heraeus Instruments, Germany)

Nem ölçüm cihazı (Mettler Toledo HX 204, ABD)

2.2. Kullanılan Yöntemler

2.1.1. Deksketoprofen Trometamol hammadde tanıma testleri

2.1.1.1. Diferansiyel taramalı kalorimetre

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazı kullanılarak Deksketoprofen Trometamol standardı ile çalışmalarda kullanılan Deksketoprofen Trometamol'ün erime noktaları tayin edilmiş ve karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Her iki maddenin DSC eğrileri 50°C ile 150°C sıcaklık aralığında 5°C/dakika sıcaklık artışı hızında ölçülerek elde edilmiştir.

2.1.1.2. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

Kullanılan Deksketoprofen Trometamol hammaddesinin Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) çekilmiş, ¹³C ve ¹H değerlendirmesi yapılmıştır. Çözücü olarak Döteryum oksit (D₂O) kullanılmıştır.

2.1.2. Deksketoprofen Trometamol miktar tayini çalışması, HPLC metodu

2.1.2.1. Kromatografik koşullar

Cihaz: UV Dedektörlü veya değiştirilebilir dalga boylu UV Dedektörlü HPLC Sistemi

Kolon: Inertsil ODS-3V, 150X 4.6 mm ya da eşdeğeri

Kolon Sıcaklığı: 25°C

Akış Hızı: 1.0 mL/dakika

Dalga Boyu: 233 nm

Enjeksiyon Hacmi: 20 µL

Analiz Süresi: 8 dakika

2.1.2.2. Çözeltilerin hazırlanması

2.1.2.2.1. Tampon çözelti hazırlama

6.8 g monobazik KH₂PO₄ 1000 mL distile suda çözünür ve pH'ı 3.5±0.05'e seyreltik H₃PO₄ ile ayarlanır.

2.1.2.2.2. Mobil faz hazırlama

Hazırlanan tampon çözelti Asetonitril ile 500:500 (h/h) oranında karıştırılır.

2.1.2.2.3. Çözücü hazırlama

Hazırlanmış olan mobil faz çözeltisi çözücü olarak kullanılır.

2.1.2.2.4. Standart çözelti

Yaklaşık 18.4 mg Deksketopofen Trometamol çalışma standardı (12.5 mg Deksketopofene eşdeğer) 50 mL'lik bir balon jøjeye tartılır. 25 mL mobil faz ile çözülür. 10 dakika ultrasonik banyoda tutulur ve mobil faz ile hacmine tamamlanır. 0.45 µm RC filtreden süzülüp, enjekte edilir. Standart 1 ve standart 2 olmak üzere iki ayrı standart çözelti hazırlanmalıdır. ($C_{\text{Deksketopofen}}:0.25 \text{ mg/mL}$).

2.1.2.2.5. Miktar tayini numune çözeltisi

20 adet Deksketopofen 50 mg Kapsül numunesinin içeriği tartılıp ortalama ağırlığı alındıktan sonra toz haline getirilir. 332.8 mg tablet tozu (50 mg Deksketopofen'e eşdeğer) 200 mL'lik balon jøjeye alınır. Üzerine 100 mL mobil faz eklenir. 10 dk ultrasonik banyoda tutulur. Mobil faz ile hacmine tamamlanır. 0.45 µm RC filtreden süzülüp, enjekte edilir. İki farklı numune çözeltisi hazırlanır. ($C_{\text{Deksketopofen}}:0.25 \text{ mg/mL}$).

2.1.2.3. Yöntem

Standart çözelti1, 6 kez enjekte edilir ve sistem uygunluğu parametreleri kontrol edilir.

Standart çözelti 2, 2 kez enjekte edilir. Standart çözelti 1 ile uyumu % 98-102 olmalıdır.

Miktar tayininde kullanılmak üzere iki paralel numune çözelti hazırlığı yapılır; miktar tayini için hazırlanan her bir numune çözeltisinden 2'şer enjeksiyon yapılır.

2.1.2.4. Sistem Uygunluk

-Standart çözeltisinden elde edilen Deksketopofen piki için teorik plaka sayısı 2000'den fazla olmalıdır.

- Standart çözeltisinden elde edilen Deksketoprofen piki için kuyruklanma faktörü 1.5'den küçük olmalıdır.

-Standart çözeltisinden altı enjeksiyon yapılır ve ardışık altı enjeksiyondan elde edilen rölatif standart sapma $RSD \leq \%2$ olmalıdır.

2.1.2.5. Hesaplama

$$\% \text{ Deksketoprofen} = A_N / A_S \times W_S / 50 \times P / 100 \times F \times 200 / W_N \times W_{ORT} / 25 \times 100$$

A_N : Numune çözeltisi kromatogramından elde edilen Deksketoprofen pik alanı

A_S : Standart çözeltisi kromatogramından elde edilen Deksketoprofen pik alanı

W_S : Deksketoprofen Trometamol çalışma standardı tartımı (mg)

P : Deksketoprofen Trometamol çalışma standardının potensi

F : Deksketoprofen Trometamol'ü Deksketoprofen'e çevirme faktörü (0.678)

W_N : Numune tartımı (mg)

W_{ORT} : Ortalama Tablet Ağırlığı (Teorik =332.8 mg)

2.1.2.6. Validasyon çalışmaları

Validasyon parametrelerinden seçicilik, kesinlik ve doğrusallık parametreleri çalışılmıştır.

2.1.2.6.1. Seçicilik

Seçicilik testi için çözücü, plasebo, standart ve numune çözeltileri hazırlanıp analiz edilir.

Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında etkin madde pikinin alıkonma zamanında çözücü ve plasebodan gelen herhangi bir pik olmamalıdır.

2.1.2.6.2. Kesinlik

2.1.2.6.2.1. Sistem kesinliği

Standart çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki etkin madde pik alanları için rölatif standart sapma değeri (% RSD) % 2.0' den fazla olmamalıdır. Standart Sapma (SD), güven aralığı (CI %95) ve pik performans parametreleri raporlanır.

2.1.2.6.2.2. Tekrarlanabilirlik

Metodunun tekrarlanabilirlik (repeatability) testini yapmak için belirli bir seriden elde edilen numunelerden minimum 6 çözeltisi hazırlanır.

2 adet standart, 6 adet numune çözeltileri metotta belirtildiği şekilde hazırlanarak miktar tayini analizi yapılır.

Çalışılan numunelerin her birinin sonucu spesifikasyon limitleri içinde olmalıdır.

6 numuneden elde edilen miktar tayinleri sonuçları arasındaki rölatif standart sapma değeri (% RSD) % 2.0'dan fazla olmamalıdır.

2.1.2.6.3. Doğrusallık

Test çözelti konsantrasyonunun %20, %50, %80, %90, %100, %110, %120, %150 ve %200'üne karşılık gelen Deksketoprofen Trometamol standardı kullanılarak 9 farklı konsantrasyonda hazırlanır. Her bir standart çözeltiden iki enjeksiyon ve % 20'lik, %100'lük ve %150 seviyesi standart çözeltisinden altı kez enjeksiyon yapılır.

Korelasyon kat sayısı (R^2) 0.997'den az olmamalıdır.

Kesim noktası: % 100 derişime karşılık gelen alanın % 2' sinden fazla olmamalıdır.

2.1.3. Deksketoprofen Trometamol çözünme hızı tayini yöntemi, UV metodu

2.1.3.1. Çözünme koşullarının belirlenmesi

2.1.3.2. Çözünme ortamının belirlenmesi

Geliştirilmiş dozaj formu içerisinde Deksketoprofen Trometamol içeren hemen salım sağlayan mini tabletler ile kolona hedeflendirilmiş dolayısıyla

geciktirilmiş salım sağlayan mini tabletlerin bir arada bulunması ve farklı salım profili göstermesi sebebi ile her iki tablet tipine uyum sağlayacak bir dissolüsyon metodu ve farklı analiz yöntemleri geliştirilmiştir. Bu amaçla, USP General Chapter (USP 41) kısmında, geciktirilmiş salım (delayed release) sağlayan dozaj formları için önerilen Metot A tercih edilmiştir.⁵ Bu metotta 0.1 N HCl'de 2 saat, ardından 45 dk boyunca pH 6.8'de çözünme hızı profili takibi önerilmiştir. Ancak kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin kolona ulaşması için ön görülen sürenin 6 saat olması (2 saat mideden, 4 saat ince barsaktan geçiş süresi olmak üzere) sebebi ile dissolüsyon süresi 12 saat olarak ayarlanmıştır. Bu amaçla hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı profili ilk iki saat içerisinde 0.1 N HCl ortamında takip edilmiş olup, 6.saate kadar kolona hedeflendirilmiş tabletlerde anlamlı bir salım olmadığı ispatlanmış ve sonraki 6 saat içerisinde ise bu tabletlerin çözünme hızı profili takibi yapılmıştır. 0.1 N HCl ortamının hemen salım sağlayan mini tabletler için uygun olduğu yapılan çalışmalar ile ispatlanmış olup bulgular bölümünde anlatılacaktır.

USP geciktirilmiş salımlı dozaj formları için düzenlemiş Metot A (USP 41- NF36);

Asit aşaması

750ml, 0.1N HCl dissolüsyon cihazı beherlerine alınır, uygun aparat yerleştirilir, ortam sıcaklığı $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye getirilir. Her bir behere 1 dozaj ünitesi atılarak beherlerin üzeri kapatılır, aparat molekül için USP monografında önerilen hızda çalıştırılır. 2. Saat sonunda numune alınıp, hızlı bir şekilde tampon aşamasına geçilir.

Tampon aşaması

250ml 0.20M Tribazik sodyum fosfat tamponun asit içeren beherler üzerine ilave edilir, sıcaklık $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye getirilir. Gerekirse 2N HCl veya 2N NaOH çözeltileri kullanılarak pH 6.8 ± 0.05 değerine ayarlanır. Aparat çalıştırılarak dissolüsyona devam edilir. Molekül monografında belirtilen zamanlarda numuneler alınarak uygun analiz metoduyla analiz edilir.

⁵ USP (United States Pharmacopoeia), 41-NF 36

Not: Tampon ilavesi ve pH ayarlanması 5 dakika içinde yapılmalıdır.

'FDA Guidances for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms' da palet (USP Apparat II) için en düşük devir hızı 50 rpm olarak verilmiştir. Referans ürün olan Arveles 25 mg Tablet 50 rpm'de 750 ml 0.1 N HCl ve pH 6.8 dissolüsyon şartlarında çalışıldığında 60. dk'da %85 çözünürlüğü geçtiği görülmektedir. Bu nedenle daha yüksek hızlarda çalışmaya gerek kalmamış, dönüş hızı 50 rpm olarak belirlenmiştir.

2.1.3.3. Sink koşul çalışması

Hammaddenin seçilen dissolüsyon ortamında sink koşulu sağladığını göstermek amacıyla çözünürlük çalışması yapılmıştır.

İlaç hammaddelerinin, pH-çözünürlük profili, sıcaklığı $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$, pH değeri 1.0–6.8 arasında olan sulu çözeltilerinde belirlenir. Seçmiş olduğumuz noktalar distile su, pH 1.2, pH 4.5 ve pH 6.8'dir. Hazırlanan her bir çözeltilerden belirli hacimlerde alınarak uygun ağzı kapalı cam çalkalama şişesine konulur. Üzerine çözünürlüğü araştırılacak etkin madde ilave edilerek çökelti oluşuncaya kadar karıştırılır. Gerekirse her bir tüpe etkin madde ilave edilir. Çökelti oluşmaya başladığında numune alınıp süzülür ve seyreltilerek, miktar tayini analiz metoduna göre analiz edilir. Analizlerden elde edilen sonuçlar ile maksimum çözünme miktarı bulunur. Maksimum çözünürlük sonuçları ise aşağıdaki formül kullanılarak sink şartı ve minimum dissolüsyon çözelti hacmi hesaplanır.

SİNK KOŞUL: Bir hammaddenin çözücüsü içerisinde herhangi bir t anındaki konsantrasyonunun (C_t), doyum konsantrasyonunun (C_s) %10'ünden daha düşük olmasıdır. ($C_t < 0.10 \times C_s$)

$$V_{\min} = \frac{L}{C_s} \times 10$$

L : Sink şartı aranan aktive ait ürünün etiket değeri, mg (50 mg)

C_s : Etkin maddenin maksimum çözünürlüğü, mg/mL

V_{min} : Sink şartı sağlayan minimum dissolüsyon hacmi, mL

Çökme koşullarının (Sink condition) belirlenmesine yönelik yapılan test sonuçları aşağıdadır.

Tablo 9. Deksketoprofenin çözünürlüğü

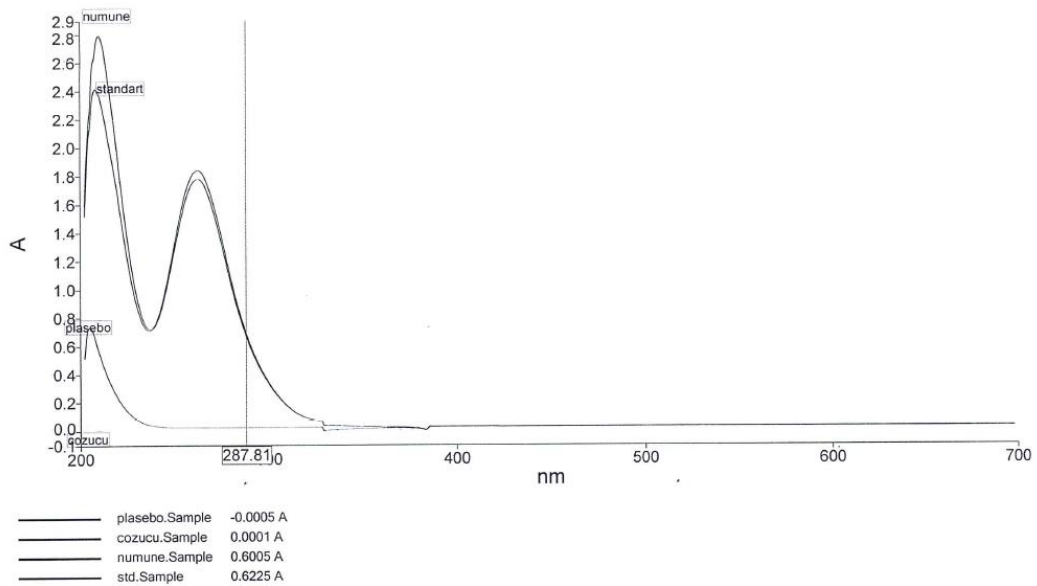
Çözünme Ortamı	pH	Çözünürlük (mg/mL) C_s	En Düşük Çözünme Hızı Hacmi (mL)
0.1 N HCl	1.0	857.7	0.58
Su	-	1494.8	0.33
Fosfat Tamponu	4.5	1503.1	0.33
Fosfat Tamponu	6.8	1000.1	0.50

Deksketoprofen etkin maddesinin farklı pH'larda çökme koşulları incelendiğinde, seçilme olasılığı olan herhangi bir hacmin (500 mL, 750 mL, 900 mL, 1000 mL) doygunluk seviyesinden yüksek olduğu görülmüştür.

2.1.3.4. Dalga boyunun belirlenmesi

2.1.3.4.1. Asit ortam için dalga boyunun belirlenmesi

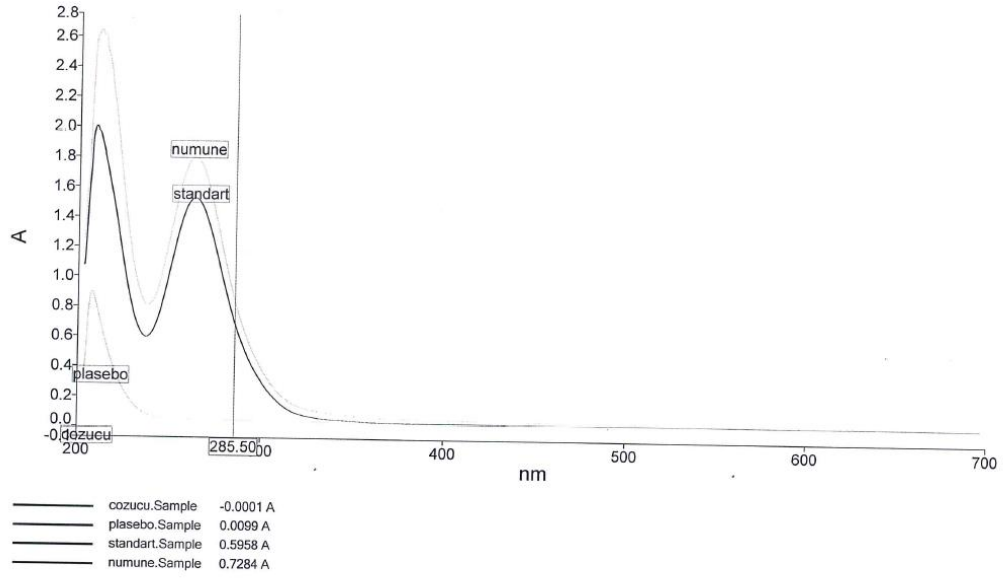
Numune ve standartların 0.1 N HCl ortamında absorbanlarını ölçmek için uygun dalga boyunun belirlenmesi amacı ile çözücü, plasebo, numune ve standart çözeltilerinin spektrumu çekilmiş, çözücü ve plasebodan minimum girişimin geldiği dalga boyu seçilmiştir. Çekilen spektrum Şekil 13'de gösterilmiştir.



Şekil 13. Asit ortam için dalga boynunu belirlenmesinde kullanılan spektrum

2.1.3.4.2. pH 6.8 ortamı için dalga boyunun belirlenmesi

Numune ve standartların pH 6.8 ortamında absorbanlarını ölçmek için uygun dalga boyunun belirlenmesi amacı ile çözücü, plasebo, numune ve standart çözeltilerinin spektrumu çekilmiş, çözücü ve plasebodan minimum girişimin geldiği dalga boyu seçilmiştir. Çekilen spektrum Şekil 14’de gösterilmiştir.



Şekil 14. pH 6.8 ortamı için dalga boynunu belirlenmesinde kullanılan spektrum

2.1.3.5. Çözünme hızı tayini koşulları

2.1.3.5.1. Çözünme hızı ortamı koşulları

Kullanılacak Aparat : USP Aparat II

Çözünme Ortamı : 2 saat 750ml 0.1 N HCl

10 saat pH 6.8 (250ml 0,2M tri-sodyum Fosfat tamponu ilavesiyle toplam hacim 1000ml olur)

Çözünme Hacmi : 2 saat 750 ml + 10 saat 1000ml

Dönme Hızı : 50 rpm

Sıcaklık : 37.0°C ± 0.5°C

Süre : 24 saat

2.1.3.5.2. Spektroskopik koşullar

2.1.3.5.2.1. Hemen salım sağlayan mini tabletler için analiz koşulları

Cihaz: UV Spektrofotometre

Küvet hacmi: 10 mm

Dalga Boyu: 288 nm

Sıcaklık : 37.0°C ± 0.5°C

Filtre: 0.45 µm

2.1.3.5.2.2. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler için analiz koşulları

Cihaz: UV Spektrofotometre

Küvet hacmi: 10 mm

Dalga Boyu: 285 nm

Sıcaklık : 37.0°C ± 0.5°C

Filtre: 0.45 µm

2.1.3.6. Çözeltilerin hazırlanması

2.1.3.6.1. Standart çözeltisi hazırlama

2.1.3.6.1.1. Asit standart çözeltisi hazırlama (2 adet hazırlanır)

Yaklaşık 49 mg Deksketoprofen Trometamol çalışma standardı (33 mg Deksketoprofen'e eşdeğer) 50.0 mL'lik balon jøjeye alınır. 5.0 mL metanol ilave edilir. 5 dakika ultrasonik banyoda tutulur ve çözünme hızı çözeltisi ile hacmine tamamlanır. Bu çözeltiden 5 mL alınır ve 100 mL'lik balon jøjeye aktarılır, çözünme hızı çözeltisi ile hacmine tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülür. Hazırlanan çözelti bekletilmeden kullanılmalıdır. (C_{Deksketoprofen}: 0.033 mg/mL)

2.1.3.6.1.2. pH 6.8 standart çözeltisi hazırlama (2 adet hazırlanır)

Yaklaşık 37 mg Deksketoprofen Trometamol çalışma standardı (25 mg Deksketoprofen'e eşdeğer) 50.0 mL'lik balon jøjeye alınır. 5.0 mL metanol ilave edilir. 5 dakika ultrasonik banyoda tutulur ve çözünme hızı çözeltisi ile hacmine tamamlanır. Bu çözeltiden 5 mL alınır ve 100 mL'lik balon jøjeye aktarılır, çözünme hızı çözeltisi ile hacmine tamamlanır. 0.45 µm filtreden süzülür. Hazırlanan çözelti bekletilmeden kullanılmalıdır. (C_{Deksketoprofen}: 0.025 mg/mL)

2.1.3.6.2. Numune çözeltisi

2.1.3.6.2.1. Asit numune çözeltisi hazırlama

6 adet çözünme hızı beherinin her birine 750 mL çözünme hızı ortamı çözeltisi (0.1 N HCl) ölçülü olarak koyulur ve $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye ısıtılır. Beher içi sıcaklıklar $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 'ye geldiğinde her bir behere 1'er kapsül atılır, yedinci beher taze ortam olarak kullanılır. Paletleri 50 rpm'e ayarlayarak çözünme hızı analizi başlatılır. Belirlenen sürelerin sonunda her bir beherden 0.45 mikron filtreden süzölmüş 5 ml numune çekilir.

2.1.3.6.2.2. pH 6.8 numune çözeltisi hazırlama

2 saat sonunda, 6 adet çözünme beherindeki 750'şer ml 0.1 N HCl üzerine 250'şer ml 0,2M tri-soydum fosfat tamponu ilave edilir. Çözünme cihazı 50 rpm dönme hızında çalıştırılır. 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, ve 12. saatlerin sonunda her bir beherden 0.45 mikron filtreden süzölmüş 5 ml numune çekilir.

2.1.3.6.3. 0.1N HCl hazırlanması

700 ml saf su üzerine, 8.655 ml %37'lik HCl eklenir. Saf su ile 1000 ml'ye tamamlanır.

2.1.3.6.4. pH 6.8 Tampon hazırlanması

2.1.3.6.4.1. 0,2M tri-soydum fosfat tamponu hazırlanması

76.02g trisodyum fosfat hassas olarak tartılır, 1000ml'lik balon jöjeye alınır, saf su ile çözölüp, hacmine tamamlanır.

2.1.3.6.4.2. pH ayarlanması

25 ml 0.2M tri-soydum fosfat tamponu ile 75 ml 0.1N HCl karıştırılır ve pH değeri kontrol edilir. pH değerinin 6.75 – 6.85 arasında olması gerekir.

Eğer pH değerin 6.85'ten büyükse, 0.2M tri-soydum fosfat tamponuna 2N HCl ilave edilip, tekrar karışım hazırlanır ve ölçüm yapılır.

Eğer pH değerini 6.75'ten küçükse, 0,2M tri-soydum fosfat tamponuna 2N NaOH ilave edilip, tekrar karışım hazırlanır ve ölçüm yapılır.

pH değeri 6.75 – 6.85 aralığına gelene kadar bu işlemler tekrarlanır.

2.1.3.7. Yöntem

Numune ve standart çözeltilerin absorbanları UV spektrofotometrede 0.1N HCl ortamı için 288 nm'de, pH 6.8 için 285 nm'de dissolüsyon ortamına karşı ölçülür.

Standart 1 çözeltisi, 6 kez, standart 2 çözeltisi, 2 kez okutulur. Her iki standart arası uyum %98 - %102 olmalıdır.

Numune çözeltisi 1 kez okutulur.

2.1.3.8. Hesaplama

2.1.3.8.1. 0.1N HCl numuneleri için hesaplama

$$\% \text{ Çözünen Deksketoprofen} = A_N / A_S \times W_S / 50 \times 5 / 100 \times P / 100 \times F \times 750 / L \times 100$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen Deksketoprofen absorbanı

A_S : Standart çözeltisinden elde edilen Deksketoprofen absorbanı

W_S : Deksketoprofen Trometamol çalışma standardı tartımı (mg)

P : Deksketoprofen Trometamol çalışma standardının potansi

F : Deksketoprofen Trometamol'ü Deksketoprofen'e çevirme faktörü (0.678)

L : Bir tablette bulunan teorik Deksketoprofen miktar

2.1.3.8.2. pH 6.8 numuneleri için hesaplama

$$\% \text{ Çözünen Deksketoprofen} = A_N / A_S \times W_S / 50 \times 5 / 100 \times P / 100 \times F \times 1000 / L \times 100$$

A_N : Numune çözeltisinden elde edilen Deksketoprofen absorbanı

A_S : Standart çözeltisinden elde edilen Deksketoprofen absorbanı

W_S : Deksketoprofen Trometamol çalışma standardı tartımı (mg)

P: Deksketoprofen Trometamol çalışma standardının potansi

F: Deksketoprofen Trometamol'ü Deksketoprofen'e çevirme faktörü (0.678)

L: Bir tablette bulunan teorik Deksketoprofen miktar

2.1.3.9. Validasyon çalışmaları

Validasyon parametrelerinden seçicilik, kesinlik ve doğrusallık parametreleri çalışılmıştır.

2.1.3.9.1. Seçicilik

Seçicilik testi için çözücü, plasebo, numune ve standart çözeltileri hazırlanıp analiz edilir.

Çözücü ve plasebo çözeltilerinin absorbands değeri, etkin maddenin dalga boyunda verdiği absorbandsın % 2'sini geçmemelidir.

2.1.3.9.2. Kesinlik

2.1.3.9.2.1. Sistem kesinliği

Ardışık olarak yapılan 6 standart çözelti ölçümünden elde edilen absorbands değerleri arasındaki rölatif standart sapma (RSD) değeri %2'yi geçmemelidir.

2.1.3.9.2.2. Tekrarlanabilirlik

Ardışık olarak okutulan numunelerden elde edilen sonuçlar arasındaki RSD %10'u geçmemelidir.

2.1.3.9.3. Doğrusallık

Test çözelti konsantrasyonununun % 5, %10, %20, %50, %80, %100, %120, %160, %200 ve %300'üne karşılık gelen standart çözeltileri Deksketoprofen stok çözeltisi kullanılarak hazırlanır. %300, %200, %100, %20, %10 ve %5 konsantrasyonlarındaki standart çözeltilerinden 6, diğer çözeltilerden 2 okuma yapılır.

Korelasyon katsayısı (R^2) 0.995'den az olmamalıdır.

Kesim noktası, %100 derişime karşılık gelen absorbansın %2'sinden fazla olmamalıdır.

2.2. Formülasyon Çalışmaları

2.2.1. Ön formülasyon çalışmaları

2.2.1.1. Etkin madde

Deksketoprofen trometamol steroid olmayan antiinflamatuvar ilaç grubuna dahil analjezik, antiinflamatuvar ve antipiretik etkiye sahip bir ilaçtır. Kas-iskelet sistemi ağrıları, dismenore, diş ağrısı, postoperatif ağrı gibi hafif ve orta şiddetteki ağrıların semptomatik tedavisinde tercih edilir. Ketoprofen, S(+) enantiomeri ile R(-) enantiomerinin rasemik bir karışımdır yani her iki enantiyomeri de eşit oranlarda içerir. İzomerler aynı molekülün farklı formlarıdır; enantiomerler ise birbirlerinin ayna görüntüsü olan izomerlerdir. Enantiomerler farklı farmakolojik ve fiziksel özellikler taşıyabilirler. Deksketoprofen, ketoprofenin S(+) enantiomeridir. Ketoprofenin analjezik ve antiinflamatuvar aktivitesinden S(+) enantiomeri sorumludur. İnaktif R(+) enantiomeri ketoprofenin terapötik özelliklerine katkıda bulunmaz, sadece metabolizma sürecine katılır. Deksketoprofen, trometamol tuzu şeklinde hazırlanır. Böylece, suda çözünürlüğü artırılır ve bağırsak duvarından hızlı absorbe olması sağlanır. Deksketoprofen doruk plazma konsantrasyonlarına sık kullanılan diğer analjeziklere kıyasla daha hızlı ulaşır ve etkisi 30 dakika içinde başlar.⁶

2.2.1.2. Orijinal ürün

Geliştirilecek formülasyonda hemen salım yapan mini tabletler kısmında, konvansiyonel tabletlerde kullanılan yardımcı maddeler kullanılacaktır. Referans ürün olarak, Deksketoprofen orijinal ürünü olan Arveles® 25 mg Çentikli Film Tablet Laboratorios Menarini A. firması tarafından üretilip, UFSA İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş. firmasınınca ruhsatlı olup, ithal olarak bulunmaktadır.

Tablo 10. Orijinal Ürün Arveles® 25 mg Çentikli Film Tablet'in Karakterizasyonu

⁶ Üstünces L., Rx Media Pharma ® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı 18.0.96 Erişim tarihi: 03.08.2018

Dozu	25 mg
Önerilen dozlama	Ağrının cinsine ve şiddetine göre önerilen doz genellikle her 4-6 saatte bir 12.5 mg veya 8 saatte bir 25 mg'dır. Günlük toplam doz 75 mg'ı geçmemelidir.
Kullanılan yardımcı maddeler	Mikrokristalin selüloz Mısır nişastası Sodyum nişasta glikolat Gliserol distearat Hidroksipropilmetilselüloz Titanyum dioksit Polietilen glikol 6000 Propilen glikol

Hemen salım sağlayan mini tabletler kısmı için mevcut ticari doz 25 mg'lık doz çalışma dozu olarak belirlenmiştir.

Kolona hedeflendirilecek mini tabletler ise geciktirilmiş salım yapacak şekilde formüle edileceğinden, salımı kontrol edecek polimerler kullanılacaktır. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler için referans gösterilebilecek orijinal ürün bulunmamaktadır. Çekirdek tabletlerin formülasyonu değiştirilmeden farklı polimerler ile kaplanarak kolona hedeflendirme dolayısıyla geciktirilmiş salım sağlanmaya çalışılacaktır.

2.2.1.3. Kullanılan yardımcı maddeler

Kullanılması düşünülen yardımcı maddeler, orijinal üründe kullanılan veya kullanılan yardımcı maddelere benzer işlevleri olan yardımcı maddeler arasından seçilmiştir. Ayrıca salım kontrolü sağlayan mini tabletlerde kullanılıp incelenmek üzere ilave polimerlerle çalışmalar yapılması planlanmıştır.

Çalışmalarda hazırlanan formülasyonda kullanılan yardımcı maddeler ile ilgili ayrıntılı bilgiler bölüm 1.8'de verilmiştir.

2.2.1.4. Formülasyon tasarım çalışmaları

İki farklı şekilde salım sağlayan mini tabletleri kombine halde içeren kapsül olarak formülasyon tasarımı yapılmıştır. Bu amaçla, öncelikle hemen salım sağlayan mini

tablet formülasyonu belirlenmiş, ardından bu tabletlerde farklı polimer kaplamaları denenerek tabletlerin kolona ulaşana kadar anlamlı bir salım göstermemesi ve kolona geldiğinde etkin maddeyi salması hedeflenmiştir. İstenilen salım profilinin elde edilmediğinin hızlı ve rahat takip edilebilmesi için optimum formülasyon seçilene kadar tabletler ayrı ayrı analizlenmiş, daha sonra bitmiş ürün analizi yapılmıştır.

2.2.2. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin formülasyon çalışmaları

Hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin her ikisinde de aynı çekirdek tabletler kullanılacağı için formülasyon çalışmalarına hemen salım sağlayan mini tabletlerden başlanmıştır. Farklı formülasyonlar dizayn edilip, çözünme hızı analizleri yapılmıştır. Formülasyon çalışmalarında DEVA Holding A.Ş.'ye ait olan Ketavel 25 mg Film Tablet formülasyonundan yola çıkılarak çalışılmıştır. Hazırlanan tablet formülasyonları Tablo 12'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Test Ürün ve Referans Ürün Karşılaştırılması

Kalitatif Bileşim						
Madde Adı	Arveles 25 mg Film Tablet	Ketavel 25 mg Tablet	Test Ürün	Madde Fonksiyonu	% Bileşen (a/a)	
Mikrokristalin Selüloz	√	√	√	Dolgu maddesi	%60-70	
Mısır nişastası	√	√	√	Bağlayıcı	%8-12	
Sodyum nişasta glikolat	√	√	√	Dağıtıcı	%2-5	
Gliserol distearat	√	-	-	Kaydırıcı	%2-5	
Gliserol Monostearat	-	√	-	Kaydırıcı	%2-5	
Gliseril behenat	-	-	√	Kaydırıcı	%2-5	

Tablo 12. Hazırlanan hemen salım sağlayan mini tabletlerin formülasyonları

Hammadde	Formülasyon numarası		
	F1 mg/tb	F2 mg/tb	F3 mg/tb
İç Faz			
Deksketoprofen Trometamol	0.74 ¹	0.74 ¹	1.48 ²
Mısır Nişastası	√	√	√
Mikrokristaliin selüloz Tip 101	√	-	√
Mikrokristaliin selüloz Tip 302	-	√	-
Sodyum nişasta glikolat	√	√	√
Dış Faz			
Sodyum nişasta glikolat	√	√	√
Mikrokristaliin selüloz Tip 102	√	-	√
Mikrokristaliin selüloz Tip 302	-	√	-
Gliserol behenat	√	√	√
Deiyonize su ³	k.m.	k.m.	k.m.
Tablet Ağırlığı	5.20	5.20	5.20

1: Bir tablette 0.50 mg Deksketoprofen'e eşdeğer miktarda 0.74 mg Deksketoprofen Trometamol bulunmaktadır.

2: Bir tablette 1.00 mg Deksketoprofen'e eşdeğer miktarda 1.48 mg Deksketoprofen Trometamol bulunmaktadır.

3: Yaş granülasyon sırasında kullanılır. Bitmiş üründe bulunmaz.

Üretim prosesi:

Deksketoprofen Trometamol, Mikrokristaliin selüloz Tip 101 ve toplam Sodyum nişasta glikolat'ın yarısı 850 µm elekten elendi ve karıştırıldı. Mısır nişastasının tamamı suda disperse edildi, karıştırılarak 70°C'ye getirildi ve nişasta pastası hazırlandı. Hazırlanan nişasta pastası ile yaş granülasyon işlemi yapıldı. Granül, nem değeri %2.5-3.5 aralığına gelene kadar 50°C'de etüvde kurutuldu. Verim hesabı yapıldıktan sonra belirlenen miktar kadar Sodyum nişasta glikolat ve Mikrokristaliin selüloz Tip 102, 850 µm elekten elenerek ana karışıma eklendi ve karıştırıldı. Üzerine Gliserol behenat eklendi ve karıştırılarak toz baskıya hazır hale getirildi.

Mikrokristaliin selüloz Tip 101 ve 102'nin yerine Mikrokristaliin selüloz Tip 302'nin bulunduğu formülasyonda da aynı proses uygulanmış olup Tip 101 ve Tip 102'nin ekleneceği aşamalarda Tip 302 kullanılmıştır. Baskıya hazırlanan toz ile 3 mm çapında çok uçlu zımbalar kullanılarak tabletler basılmış daha sonra analizlenmek üzere kapsüllere doldurulmuştur.

2.2.3. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin formülasyon çalışmaları

Kullanılacak çekirdek tablet formülasyonu belirlendikten sonra, farklı tiplerde ve özelliklerde polimerler kullanılarak tabletlerin 0.1 N HCl ortamında anlamlı bir etkin madde salımı göstermeyip, pH 6.8'de 12.saatin sonuna kadar etkin maddenin tamamını salması sağlanmaya çalışılmıştır. Bu amaçla denenmiş olan kaplama formülasyonları ve kaplama parametreleri aşağıda özetlenmiştir.

Deneme 1 (CF1)

Tablo 13. CF1 formülasyonu

Bileşenler	Kuru Polimer	Fonksiyon	Miktar
	Ağırlığına göre		(g/1000g)
	% miktar (a/a)		
Eudragit L100		Salım ajanı polimer	62.5
Trietilsitrat (TEC)	% 10	Plastizer	6.25
Talk	% 50	Yapışmayı önleyici ajan	31.25
Aseton		Çözücü	342.90
Isopropil alkol (IPA)		Çözücü	514.20

Su	Çözücü	42.40
Kırmızı demir oksit	Renk maddesi	0.50
Toplam		1000.00

Kaplama çözeltisinin hazırlanışı

Öncelikle çözücülerin her birinin % 50'si kadar miktarı uygun büyüklükte bir behere alındı. Mekanik karıştırıcı ile karıştırılırken Eudragit L100 polimeri yavaş yavaş eklendi. Polimer tamamen çözünene kadar yaklaşık 30-60 dakika boyunca karıştırıldı. Ayrı bir behere çözücülerin kalan yarısı alındı. Homojenizatör ile karıştırılırken talk, TEC ve kırmızı demir oksit ilave edilip yaklaşık 10 dakika karıştırıldı. Hazırlanan bu süspansiyon karışımı Eudragit çözeltisi üzerine mekanik karıştırıcı altında yine yavaş yavaş eklendi. Yaklaşık yarım saat karıştırıldıktan sonra 500 µm boyutunda elekten süzüldü. Kaplama esnasında talkın çökmemesi için çözelti karıştırılmaya devam edildi.

Eudragit L100 dışında çalışılmış olan Eudragit S100 polimeri için kaplama çözeltisi hazırlanırken de aynı yöntem uygulandığından ilerleyen bölümlerde yer verilmeyecektir.

Kaplama proses parametreleri (CF1)

Kaplama prosesi, uygun delik çaplı bir kazan kullanılarak kazanda kaplama yöntemi ile yapılmıştır.

Uygulanan parametreler:

- Giriş hava sıcaklığı: 50°C
- Giriş hava hacmi: 150 m³/h
- Kazanın dönüş hızı: 8-10 rpm
- Atomizasyon basıncı: 0.30 bar
- Püskürtme açısı: 0.61
- Püskürtme basıncı: %5

Değerlendirme (CF1)

Yapılan çalışma sonucunda, kaplama çözeltisinin tablete ulaşmadan kuruduğu (Şekil 15), iyi bir film oluşturamadığı ve homojen kaplanmadığı gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda, Eudragit'in çözünürlüğünün suda düşük olması sebebi ile daha iyi film oluşturacağı düşünüldüğünden, su formülasyondan çıkarılmıştır. Kaplama proses parametreleri yeniden gözden geçirilerek giriş hava sıcaklığı ve hacmi düşürüldü, kazanın dönüş hızı ve püskürtme basıncı artırıldı.



Resim 1. CF1 formülasyon denemesi kaplama prosesi problemi

Deneme 2 (CF2)

Tablo 14. CF2 Formülasyonu

Bileşenler	Kuru Polimer Ağırlığına göre % miktar (a/a)	Fonksiyon	Miktar (g/1000g)
Eudragit L100		Salım ajanı polimer	62.5
Trietilsitrat (TEC)	% 10	Plastizer	6.25
Talk	% 50	Yapışmayı önleyici ajan	31.25
Aseton		Çözücü	450.00
Isopropil (IPA)	alkol	Çözücü	449.50

Kırmızı demir oksit	Renk maddesi	0.50
Toplam		1000.00

Kaplama proses parametreleri (CF2)

Kaplama prosesi, uygun delik çaplı bir kazan kullanılarak kazanda kaplama yöntemi ile yapılmıştır.

Uygulanan parametreler:

- Giriş hava sıcaklığı: 40°C
- Giriş hava hacmi: 85 m³/h
- Kazanın dönüş hızı: 12 rpm
- Atomizasyon basıncı: 0.30 bar
- Püskürtme açısı: 0.60
- Püskürtme basıncı: %8-9

Değerlendirme (CF2)

Değiştirilen parametreler sonucunda kaplama sağlanmıştır ancak homojen kaplanma problemi devam etmiştir. Kaplama miktarı arttıkça yüzeylerin pürüzsüzlüğünün azaldığı gözlenmiştir. %10, %15, %20 ve %30 oranlarında kaplama yapılmış, bunlardan %15 ve %30 ağırlık artışı olan tabletlere çözünme hızı testi yapılmıştır. Sonuçlar bulgular kısmında verilecektir. Eudragit L 100 tek basına kullanılarak istenilen salım profilinin elde edilemediği görülmüş ve polimer tipi Eudragit S 100 olarak değiştirilmiştir. Kaplama parametreleri yeniden gözden geçirilerek homojen kaplanma ve yüzey pürüzsüzlüğü sorununu aşabilmek için giriş hava sıcaklığı düşürülmüş ve kazanın dönüş hızı arttırılmıştır.

Deneme 3 (CF3)

Tablo 15. CF3 Formülasyonu

Bileşenler	Kuru Polimer	Fonksiyon	Miktar
	Ağırlığına göre		(g/1000g)
	% miktar (a/a)		

Eudragit S100		Salım ajanı polimer	62.5
Trietilsitrat (TEC)	% 10	Plastizer	6.25
Talk	% 50	Yapışmayı önleyici ajan	31.25
Aseton		Çözücü	450.00
Isopropil alkol (IPA)		Çözücü	449.50
Kırmızı demir oksit		Renk maddesi	0.50
Toplam			1000.00

Kaplama proses parametreleri (CF3)

Kaplama prosesi, uygun delik çaplı bir kazan kullanılarak kazanda kaplama yöntemi ile yapılmıştır.

Uygulanan parametreler:

- Giriş hava sıcaklığı: 25°C
- Giriş hava hacmi: 85 m³/h
- Kazanın dönüş hızı: 14 rpm
- Atomizasyon basıncı: 0.40 bar
- Püskürtme açısı: 0.60
- Püskürtme basıncı: %6

Değerlendirme (CF3)

Tablet yüzeylerinin pürüzsüzlüğü sağlanmıştır ancak homojen kaplanamama sorununun devam ettiği gözlemlenmiştir. Tabletler %10, %15, %20, %30 oranlarında kaplanmış ve ağırlık artışı %30 olan tabletlere çözünme hızı analizi yapılmıştır. Sonuçlar bulgular kısmında verilecektir. Bu yöntemle de istenilen salım profili elde edilememiş olup üretim yönteminin değiştirilmesine karar verilmiştir. Aynı birim formül ile akışkan yatakta kaplama yapılmış olup ayrıntılar Deneme 4'te anlatılmıştır.

Deneme 4 (CF4)

Tablo 16. CF4 Formülasyonu

Bileşenler	Kuru Polimer Ağırlığına göre % miktar (a/a)	Fonksiyon	Miktar (g/1000g)
Eudragit S100		Salım ajanı polimer	62.5
Trietilsitrat (TEC)	% 10	Plastizer	6.25
Talk	% 50	Yapışmayı önleyici ajan	31.25
Aseton		Çözücü	450.00
Isopropil alkol (IPA)		Çözücü	449.50
Kırmızı demir oksit		Renk maddesi	0.50
Toplam			1000.00

Kaplama proses parametreleri (CF4)

Kaplama, akışkan yatakta kaplama yöntemi (Wurster metodu) ile yapılmıştır (Şekil 16).

Uygulanan parametreler:

- Giriş hava sıcaklığı: 25-30°C
- Giriş hava hacmi: 70-75 m³/saat
- Spreyleme hızı: 5-8 g/dakika/kg
- Nozzle çapı: 0.5 mm
- Atomizasyon hava basıncı: 1.5-1.8 bar
- Ürün sıcaklığı: 25-28 °C

Tabletlerin kaplama işlemi bittikten sonra yaklaşık 30 dakika boyunca 35-40 °C'de akışkan yatakta kurutma işlemi uygulanmıştır.

Değerlendirme (CF4)

Kazanda ve akışkan yatakta aynı oranda kaplanan tabletler analizlenmiş ve Wurster metodunun daha iyi sonuç verdiği gözlemlenmiştir. Bu nedenle CF4 formülasyonundan sonraki denemelerde Wurster metodu uygulanmıştır. Aynı formül iki kere uygulanmış olup 0.8 mm nozzle çapı ile çalışıldığında tabletlerin yapıştığı

gözlemlenmiş, ardından kullanılan tablet miktarı arttırılarak 0.5 mm nozzle çapına geçilmiştir.

Tabletler %15, %20, %30 ve %50 oranlarında kaplanmış, çözünme hızı analizleri yapılmıştır. Proses parametreleri optimize edilmiş ve Eudragit kaplamalarının tamamında bu parametreler uygulanarak çalışmalara devam edilmiştir.



Resim 2. Wurster metodu ile kaplama yönteminde kullanılan cihaz

Deneme 5 (CF5)

Tablo 17. CF5 Formülasyonu

Bileşenler	Kuru Polimer Fonksiyon Ağırlığına göre % miktar (a/a)	Miktar (g/1000g)
Eudragit S100		46.88
Eudragit L100		15.62
Trietilsitrat (TEC)	% 10	6.25
Talk	% 50	31.25
Aseton		450.00

Isopropil alkol (IPA)	Çözücü	449.50
Kırmızı demir oksit	Renk maddesi	0.50
Toplam		1000.00

Deneme 4'te optimize edilen proses parametreleri uygulanmıştır. Tek başlarına Eudragit L100 ve Eudragit S100'ün performansları gözlemlenerek %75 Eudragit S100 /%25 Eudragit L100 oranlarında polimer içeren kaplama formülasyonu da denenmiş olup sonuçları bulgular bölümünde verilecektir. %15 ve %30 ağırlık artışı olacak şekilde kaplama yapıp, dissolasyon analizleri yapılmıştır.

Değerlendirme

Bu aşamaya kadar pH'ya duyarlı polimerler olan Eudragit S100 ve Eudragit L100 polimerleri ile çalışılmış ancak hedeflenen salım profilinin her iki polimerin hiçbir oranında elde edilememiştir. Bu nedenle Eudragit S100 ile %30 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanan tabletler optimum formülasyon olarak belirlenmiş ve pH'dan bağımsız çözünürlük gösteren farklı polimerler kullanılarak ara kaplama yapılması planlanmıştır. Bu amaçla, ETHOCEL™ Std 10 Premium, Surelease® ve Eudragit RS30D polimerleri kullanılmıştır.

Deneme 6 (CF6)

Tablo 18. CF6 Formülasyonu

Bileşenler	Fonksiyon	Miktar (g/1000g)
Etil selüloz* (ETHOCEL™)	Salım ajanı polimer	33.86
Povidone K90	Gözenek oluşturucu ajan	12.54
Trietilsitrat (TEC)	Plastizer	3.39
Izopropil alkol	Çözücü	94.64
Etanol (%100)	Çözücü	855.55

Toplam	1000.00
---------------	---------

* Ara kaplama yapıldıktan sonra üzerine %30 ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 kaplanması planlanmıştır.

Kaplama çözeltisinin hazırlanışı

Etanol, mekanik karıştırıcı ile karıştırılırken etil selüloz üzerine yavaş yavaş ilave edildi. Ardından izopropil alkol ilave edildi. Etil selüloz çözüldükten sonra Povidon K90 yavaşça ilave edildi. Topak kalmayıncaya kadar yaklaşık 15-20 dakika karıştırıldı. Çözelti karıştırılmaya devam edilirken trietilsitrat eklendi ve 15 dakika boyunca karıştırıldı.

Kaplama proses parametreleri (CF6)

Tabletler Wurster metodu ile kaplanmıştır.

Uygulanan parametreler:

- Giriş hava sıcaklığı: 50-55°C
- Giriş hava hacmi: 70-75 m³/saat
- Spreyleme hızı: 5-8 g/dakika/kg
- Nozzle çapı: 0.5 mm
- Atomizasyon hava basıncı: 1.0-1.5 bar
- Ürün sıcaklığı: 40-45 °C

Değerlendirme (CF6)

Uygulanan parametreler ile tabletlerin kaplama almama sorunu ile karşılaşılmıştır. Sorunu gidermek için parametreler değiştirildiğinde (sıcaklığın düşürülmesi, spreyleme hızının artırılması, nozzle çapının büyütülmesi) tabletlerin yapışmaya başladığı görülmüştür. Bu nedenle organik solvent ile kaplama yerine su ile kaplama çalışması planlanmıştır.

Deneme 7 (CF7)

Tablo 19. CF7 Formülasyonu

Bileşenler	Fonksiyon	Miktar (g/1000g)
Etil selüloz* (Surelease®)	Salım ajanı polimer	600
Saf su	Çözücü	400
Toplam		1000.00

* Ara kaplama yapıldıktan sonra üzerine %30 ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 kaplanması planlanmıştır.

Kaplama çözeltisinin hazırlanışı (CF7)

Su mekanik karıştırıcı altında karıştırılırken Surelease® çözeltisi yavaş yavaş eklendi ve yaklaşık 30 dakika karıştırıldı.

Kaplama proses parametreleri (CF7)

Tabletler Wurster metodu ile kaplanmıştır.

Uygulanan parametreler:

- Giriş hava sıcaklığı: 50-55°C
- Giriş hava hacmi: 70-75 m³/saat
- Spreyleme hızı: 5-8 g/dakika/kg
- Nozzle çapı: 0.8 mm
- Atomizasyon hava basıncı: 1.0-1.5 bar
- Ürün sıcaklığı: 40-45 °C

Değerlendirme (CF7)

Deneme 6'ya göre iyileşme gözlenmiştir ancak kaplama almama problemi kısmen devam etmiştir. Bu nedenle formülasyona bağlayıcı fonksiyonu sebebiyle düşük viskoziteli hidroksipropilmetil selüloz (METHOCEL E5) eklenmiştir.

Deneme 8 (CF8)

Tablo 20. CF8 Formülasyonu

Bileşenler	Kuru Polimer Ağırlığına göre % miktar (a/a)	Fonksiyon	Miktar (g/1000g)
Etil selüloz* (Surelease®)		Salım ajanı polimer	600.00
HPMC (METHOCEL E5)	%10	Bağlayıcı	15.00
Saf su		Çözücü	385.00
Toplam			1000.00

* Ara kaplama yapıldıktan sonra üzerine %30 ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 kaplanması yapılmıştır.

Kaplama çözeltisinin hazırlanışı (CF8)

Saf su mekanik karıştırıcı ile karıştırılırken HPMC yavaş yavaş eklendi ve çözünene kadar karıştırıldı. Çözünmesi sağlandıktan sonra Surelease® yavaşça eklendi ve yaklaşık 30 dakika boyunca karıştırıldı.

Kaplama proses parametreleri (CF8)

Tabletler Wurster metodu ile kaplanmıştır.

Uygulanan parametreler:

- Giriş hava sıcaklığı: 50-55°C
- Giriş hava hacmi: 70-75 m³/saat
- Spreyleme hızı: 5-8 g/dakika/kg
- Nozzle çapı: 0.8 mm
- Atomizasyon hava basıncı: 1.0-1.5 bar
- Ürün sıcaklığı: 40-45 °C

Kaplama prosesi tamamlandıktan sonra, tabletlere 2 saat boyunca 50±5 °C'de kurutma işlemi uygulanmıştır. İkinci kaplama yapılmadan önce kaplamadaki su içeriğinin tamamen uzaklaşması için tabletler bir gün boyunca oda koşullarında kurutulmuştur.

Değerlendirme (CF8)

Uygulanan parametreler ve kullanılan formülasyon ile tabletlerin ara kaplaması başarı ile tamamlanmıştır. %6, %15, %20, %30 ve %45 oranlarında kaplama yapılmıştır. %6, %15, %20 oranlarında ağırlık artışı olacak şekilde kaplanan tabletler üzerine %30 oranında Eudragit S 100 kaplaması yapılmış, %30 ve %45 oranında Surelease® ile kaplanan tabletler üzerine ek bir kaplama yapılmadan analizlenmiştir.

Deneme 9 (CF9)

Tablo 21. CF9 Formülasyonu

Bileşenler	Fonksiyon	Miktar (g/1000g)
Eudragit RS 30D*	Salım ajanı polimer	392.20
Trietilsitrat (TEC)	Plastizer	23.50
Talk	Yapışmayı önleyici ajan	58.80
Saf su	Çözücü	525.50
Toplam		1000.00

* Ara kaplama yapıldıktan sonra üzerine %30 ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 kaplanması yapılmıştır.

Kaplama çözeltisinin hazırlanışı

Öncelikle saf sunun % 50'si kadar miktarı uygun büyüklükte bir behere alındı. Mekanik karıştırıcı ile karıştırılırken Eudragit RS 30D polimeri yavaş yavaş eklendi ve karıştırıldı. Aynı bir behere saf sunun kalan yarısı alındı. Homojenizatör ile karıştırılırken talk ve TEC ilave edilip yaklaşık 10 dakika karıştırıldı. Hazırlanan bu süspansiyon karışımı Eudragit çözeltisi üzerine mekanik karıştırıcı altında yine yavaş yavaş eklendi. Yaklaşık yarım saat karıştırıldıktan sonra 500 µm boyutunda elekten süzüldü. Kaplama esnasında talkın çökmemesi için çözelti karıştırılmaya devam edildi.

Kaplama proses parametreleri (CF9)

Tabletler Wurster metodu ile kaplanmıştır.

Uygulanan parametreler:

- Giriş hava sıcaklığı: 25-30°C

- Giriş hava hacmi: 70-75 m³/saat
- Spreyleme hızı: 4-8 g/dakika/kg
- Nozzle çapı: 0.5 mm
- Atomizasyon hava basıncı: 1.5-1.8 bar
- Ürün sıcaklığı: 25-28 °C

35-40 °C giriş hava sıcaklığı ile 30 dakika boyunca kurutma işlemi uygulandıktan sonra Eudragit S100 kaplaması püskürtüldüğünde tabletlerin yapıştığı gözlemlenmiştir. Daha sonra kurutma süresi 2 saate çıkarılmış ve kurutma işlemi bittikten sonra, ürün sıcaklığı 35-40 °C arasında değişen tabletlerin sıcaklığı 25-30 °C aralığına düşürülüp Eudragit S100 kaplaması yapılmıştır.

Değerlendirme (CF9)

Uygulanan parametreler ve kullanılan formülasyon ile tabletlerin ara kaplaması başarı ile tamamlanmıştır. %6, %15, %20, %30 oranlarında kaplama yapılmıştır. %6, %15, %20 oranlarında ağırlık artışı olacak şekilde kaplanan tabletler üzerine %30 oranında Eudragit S 100 kaplaması yapılmış, %30 oranında Eudragit RS 30D ile kaplanan tabletler üzerine ek bir kaplama yapılmadan analizlenmiştir.

Bu aşamaya kadar anlatılmış olup çözünme hızı analizleri yapılan formülasyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 22. Çözünme hızı analizi yapılmış formülasyonlar

	Eudragit S100: Eudragit L100						Alt kaplama											
	100:0				75:25		0:100		Surelease®					Eudragit RS 30D				
	15%	20%	30%	50%	15%	30%	15%	30%	6%	15%	20%	30%	45%	6%	15%	20%	30%	
CF2-A							✓											
CF2-B								✓										
CF4-A	✓																	
CF4-B		✓																

Görünüş ve çap değerleri, görsel olarak ve kumpas ile yapılan manuel ölçümlerle belirlendi. Ortalama ağırlıklar, on tablet üzerinden yapılan tartım ile hesaplandı.

Sertlik ölçümleri Erweka marka sertlik ölçüm cihazı kullanılarak, tablet baskı esnasında başlangıçta ve baskı aralarında alınan numuneler ile yapıldı. Başlangıçta yapılan sertlik ayarından sonra aralarda alınan 10 adet tabletin sertliği ölçülerek ortalama sertlik hesaplandı.

Friabilite ölçümü için, yaklaşık 6.5 g tablet tartılmış, ardından friabilite cihazında 4 dakika boyunca 25 devirde toplam 100 defa döndürülerek aşındırıldı. Aşındırma işleminden sonra tabletlerin üzerindeki toz temizlenip tekrar tartım alındı. İlk ve son tartım arasındaki farkın yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplandı. Amerikan Farmakopesi'nde de belirtildiği gibi aşınan kısmın toplam ağırlığa oranının %1'den küçük olması gerekmektedir. (USP 41-NF 36)

$$\% \text{ Friabilite} = \frac{\text{Başlangıç tartımı} - \text{Final tartımı}}{\text{Başlangıç tartımı}} \times 100$$

Yaş granülasyon metoduyla üretim aşamasında ara ara numune alınıp, kurutma kaybı analizi yapıldı. Kurutma kaybı bakılırken, Mettler Toledo marka HR nem cihazında 105°C'de 10 dakika boyunca, yaklaşık 1 gramlık numune ile ölçüm yapıldı. Kurutma kaybı değeri cihaz ekranından okunup kurutma kaybı hedeflenen değere ulaşıncaya kurutma işlemine son verildi.

Kaplanmış mini tabletlerde ve kapsül dozaj formundaki bitmiş üründe ise ağırlık kontrolleri yapıldı. Kaplama prosesi esnasında ara ara kaplama çözeltisi verilmesi durduruldu ve tabletler kurutulduktan sonra 10 adet tabletin ortalama ağırlığı alınarak % ne kadar ağırlıkta kaplama aldıkları hesaplandı.

2.2.4.2. In vitro salım deneyleri

Hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş mini tablet formülasyonlarında, bölüm 2.2.3'te verilen metod kullanılarak çözünme hızı analizleri çalışıldı. Kapsül dozaj formundaki bitmiş üründe her iki şekilde salım sağlayan mini tabletler için çözünme hızı takip edildi.

Çözünme hızı ortamının seçimi, bölüm 2.2.3.1’de ayrıntılı olarak açıklanmıştır. Hemen salım sağlayan mini tablet formülasyonlarında 0.1N HCl ortamında 60 dakikalık çözünme hızı analizi yapıldı. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerde ve bitmiş üründe 0.1N HCl’den pH 6.8’e geçişli ortamda 12 saatlik çözünme hızı takip edildi.

2.2.4.2.1. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin in vitro salım deneyleri

Hazırlanan formülasyon hızlı salımlı olduğu için 60 dakika süreyle 0.1N HCl ortamında tabletlerin çözünme hızı izlendi. Her bir beherden 5, 10, 15, 30 ve 45. ve 60. dakikalarda olmak üzere 6 numune alınıp, UV spektrofotometrede analiz edildi.

UV spektrofotometrede okutma yapılırken öncelikle cihaz istenilen dalga boyunda ayarlandı ve çözücü çözeltisine göre sıfırlandı. Daha sonra standart çözeltiler okutuldu ve UV cell çözücü ile yıkandıktan sonra düşük derişimden yüksek derişime doğru sırası ile numune çözeltileri okutuldu.

Numune ve standart çözelti absorbans değerleri karşılaştırılarak yapılan hesaplamalarla, her bir numune alma noktasında salınan/çözünmüş olan etkin madde miktarı ölçüldü.

2.2.4.2.2. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin in vitro salım deneyleri

Hazırlanan formülasyon kolona hedeflendirilmiş yani geciktirilmiş salımlı tablet olduğu için 2 saat HCl ardından 10 saat pH 6.8 ortamında toplamda 12 saat tabletlerin çözünme hızı izlendi. Her bir beherden 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12. saatlerde olmak üzere 10 numune alınıp UV spektrofotometrede absorbansları okutuldu.

UV spektrofotometrede okutma yapılırken öncelikle cihaz istenilen dalga boyunda ayarlandı ve çözücü çözeltisine göre sıfırlandı. Daha sonra standart çözeltiler okutuldu ve UV cell çözücü ile yıkandıktan sonra düşük derişimden yüksek derişime doğru sırası ile numune çözeltileri okutuldu.

Numune ve standart çözelti absorbans değerleri karşılaştırılarak yapılan hesaplamalarla, her bir numune alma noktasında salınan/çözünmüş olan etkin madde miktarı ölçüldü.

Bitmiş ürün çözünme hızı analizleri yapılırken aynı prosedür uygulandı. İlk 2 saat içerisinde 5, 10, 15, 30, 45, 60. dakikalarda ve 2. Saatte numune alındı. pH 6.8'e geçildikten sonra her bir beherden 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 ve 12. Saatlerde numuneler alınarak 0.1N HCl ve pH 6.8 ortamları için belirlenen koşullarda analizlendi.

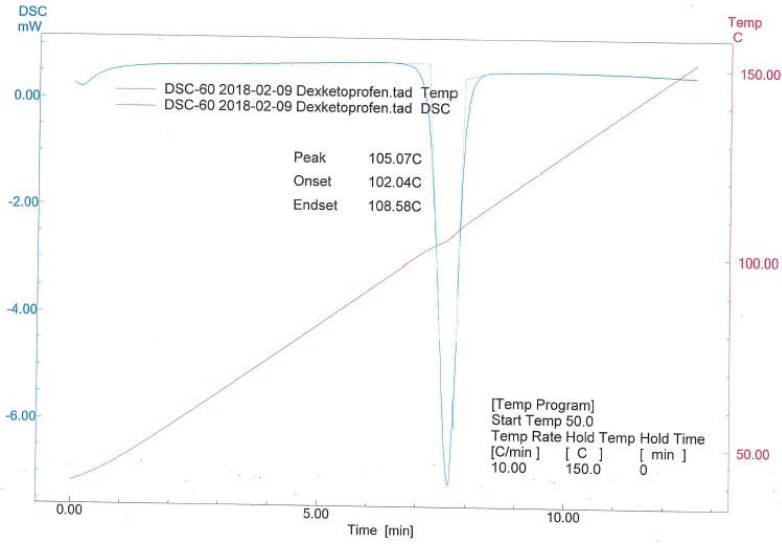


3. BULGULAR

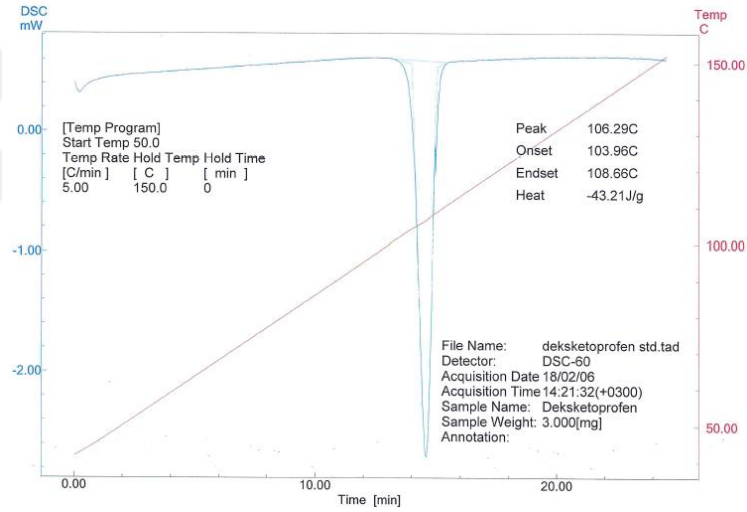
3.1. Deksketoprofen Trometamol Hammadde Tanıma Testleri

3.1.1. Difarensiyel taramalı kalorimetri (DSC)

Diferansiyel Taramalı Kalorimetre (DSC) cihazı kullanılarak Deksketoprofen Trometamol standardı ile çalışmalarda kullanılan Deksketoprofen Trometamol'un DSC eğrileri 50°C ile 150°C sıcaklık aralığında 5°C/dakika sıcaklık artışı hızında ölçülerek elde edildi. Sonuçlar aşağıdaki resimlerde paylaşılmıştır.



Şekil 15. Deksketoprofen Trometamol hammaddesi termal analiz sonucu

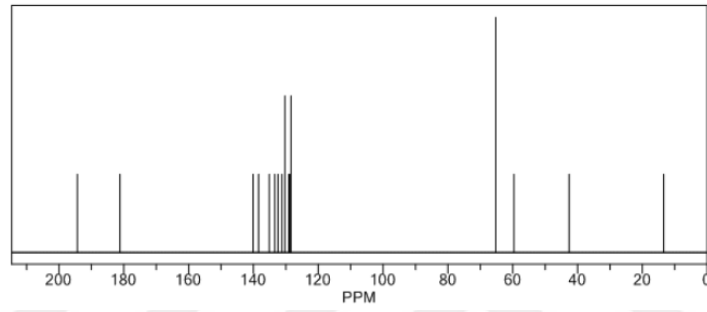
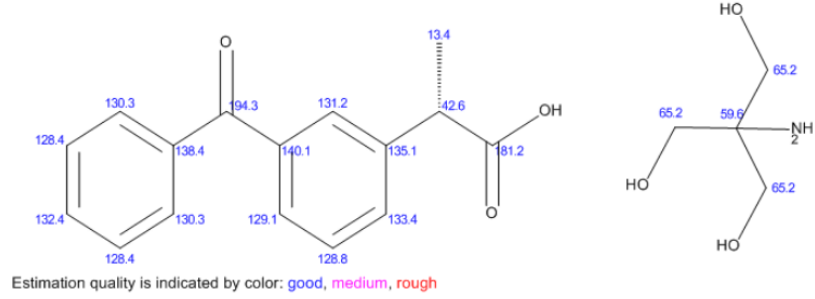


Şekil 16. Deksketoprofen Trometamol standardı termal analiz sonucu

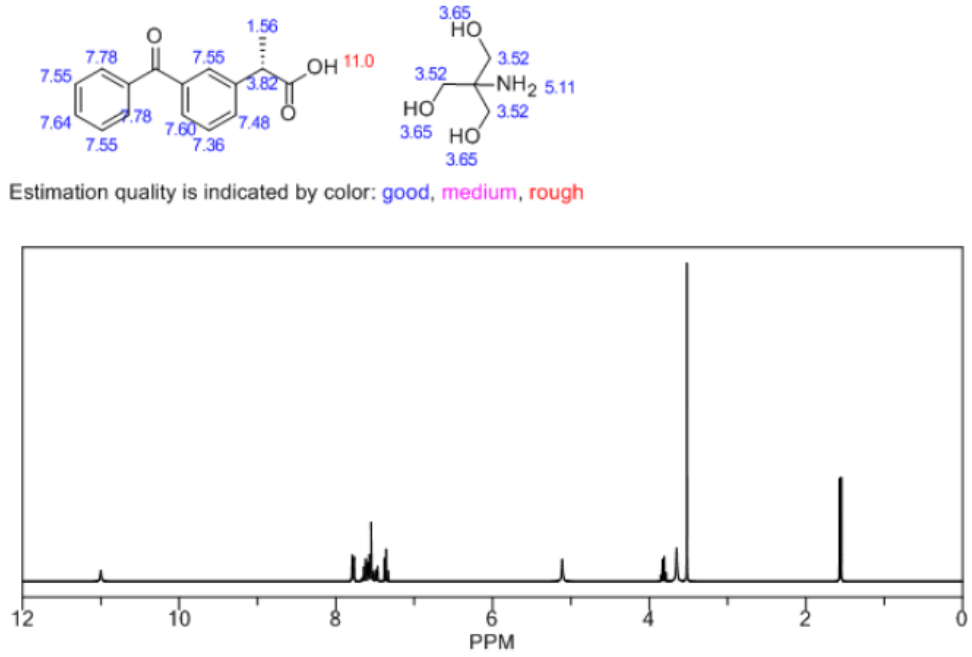
Sonuç: Bölüm 1.7.1. Deksketoprofen Trometamol'un kimyasal ve fiziksel özellikleri bölümünde de belirtildiği üzere hammaddenin erime noktası 103-107 °C arasında değişmektedir. DSC sonuçları incelendiğinde formülasyon çalışmalarında kullanılan etkin maddenin erime derecesinin hem literatürde verilen değerler hem de standart ile uyumlu olduğu görülmüştür.

3.1.2. Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi

Kullanılan Deksketoprofen Trometamol hammaddesinin Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (NMR) çekilmiş, ^{13}C ve ^1H değerlendirmesi yapılmıştır. Sonuçlar aşağıdaki resimlerde paylaşılmıştır.



Şekil 17. Deksketoprofen Trometamol Nükleer Manyetik Rezonans, ^{13}C Değerlendirmesi



Şekil 18. Deksketoprofen Trometamol Nükleer Manyetik Rezonans, ¹H Değerlendirmesi

Sonuç:

¹³C ve ¹H NMR değerlendirme yapıldığında bütün atomların kimyasal kayma değerlerinin beklenen aralıkta olduğu görülmüştür. Sinyallerin sayısı göz önünde bulundurulduğunda, molekülde beklenen sayıda farklı proton bulunduğu görülmüştür.

3.2. Deksketoprofen Trometamol Miktar Tayini Çalışması, HPLC Metodu

3.2.1. Analitik yöntem validasyonu

3.2.1.1. Spesifiklik

Seçicilik testi için sisteme; standart, numune, plasebo ve çözücü enjekte edildi, sonuçları aşağıdaki tabloda paylaşılmıştır.

Tablo 23 Deksketoprofen miktar tayini metodu spesifiklik analizi enjeksiyonları

Çözelti Adı	Alınma Zamanı (dakika)	Pik Alanı
Çözücü	TE	-
Plasebo	TE	-
Standart	6.04	7814043
Numune	6.05	7714673

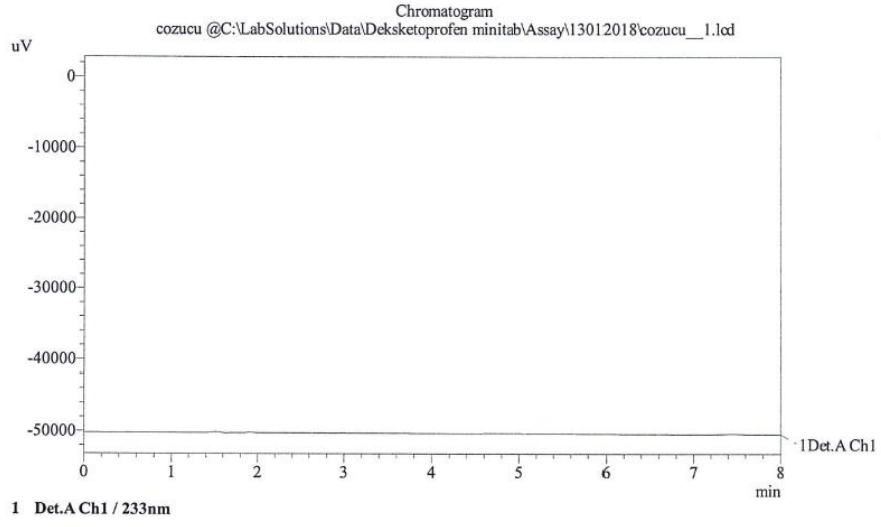
TE: Tespit edilmedi.

Sonuç;

Standart ve numune çözeltisi kromatogramlarında etkin madde pikinin alınma zamanında blankten gelen herhangi bir pik yoktur.

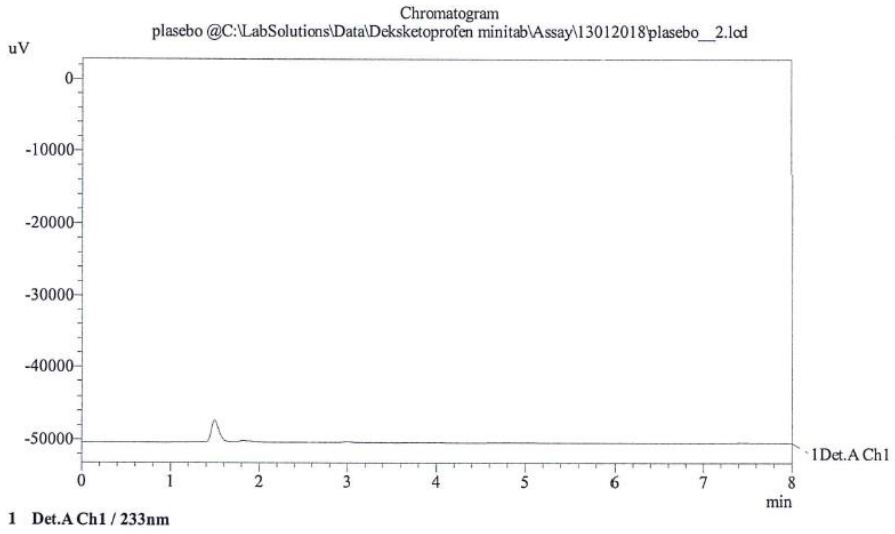
Metodun spesifikliği kanıtlanmıştır. Çekilen kromatogramların örnekleri aşağıda verilmiştir.

<Chromatogram>

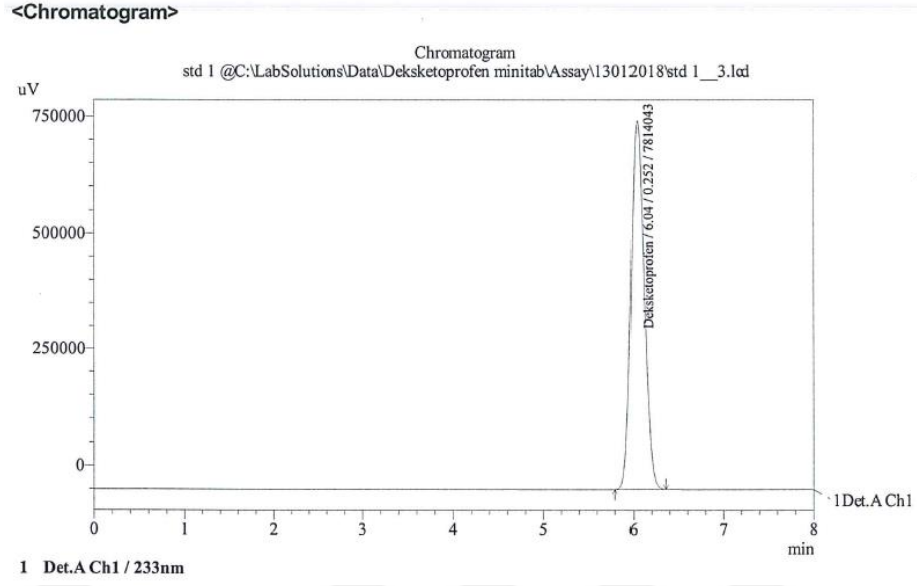


Şekil 19. Çözücü numunesi kromatogramı

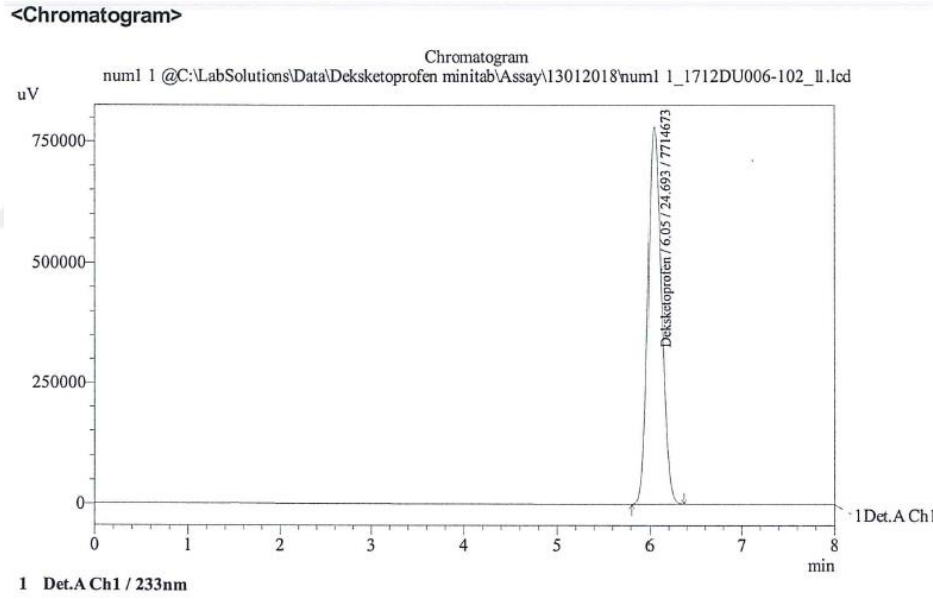
<Chromatogram>



Şekil 20. Plasebo numunesi kromatogramı



Şekil 21. Standart numunesi kromatogramı



Şekil 22. Numune çözeltisi kromatogramı

3.2.1.2. Kesinlik

3.2.1.2.1. Sistem kesinliği

Standart çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki etkin madde pik alanları ve rölatif standart sapma değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 24. Deksketoprofen miktar tayini metodu sistem kesinliği analizi enjeksiyonları

Enjeksiyon No	Alıkonma Zamanı (dakika)	Pik Alanı
1	6.04	7814043
2	6.04	7812806
3	6.04	7812406
4	6.04	7813466
5	6.04	7815931
6	6.05	7816513
Ortalama	6.04	7814194
SD	0.00	1678
RSD %	0.044	0.02
Güven Aralığı (%95)	-	7814194±1761,239

Sonuç;

Alıkonma zamanları ve pik alanları için standart çözeltilerinin 6 enjeksiyonunun sonuçları değerlendirildiğinde RSD değerlerinin %2'den küçük olduğu görüldü.

Metodun sistem kesinliği kanıtlanmıştır.

3.2.1.2.2. Tekrarlanabilirlik

2 adet standart, 6 adet numune çözeltileri metotta belirtildiği şekilde hazırlanarak miktar tayini analizi yapıldı. Sonuçlar aşığıdaki tabloda paylaşılmıştır.

Tablo 25. Deksketoprofen miktar tayini metodu tekrarlanabilirlik analizi enjeksiyonları

Numune No	Miktar Tayini (%)
1	98.77
2	98.80
3	98.78
4	97.46
5	97.51
6	97.48
Ortalama	98,13
SD	0,712
RSD %	0,726
Güven Aralığı (% 95)	98.70±0,74732

Sonuç:

Çalışılan numunelerin her birinin sonucu %95-105 limitleri içindedir.

6 numuneden elde edilen miktar tayinleri sonuçları arasındaki rölatif standart sapma değeri % 2.0'den küçüktür.

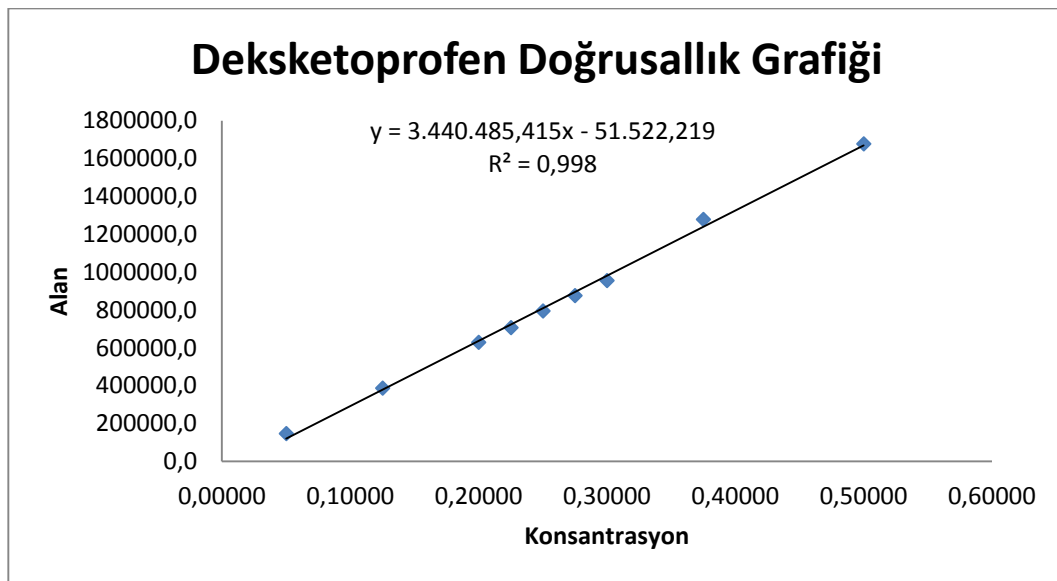
Metodun tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır.

3.2.1.3. Doğrusallık

Lineer cevap ilişkisini kanıtlamak amacıyla için %20, %50, %80, %90, %100, %110, %120 ve %150 konsantrasyonunda çözeltiler hazırlandı, sistemdeki pik alanları ölçüldü. Sonuçlar aşağıdaki tabloda paylaşılmıştır.

Tablo 26. Deksketoprofen miktar tayini metodu doğrusallık analizi enjeksiyonları

Çözelti Adı	Konsantrasyon	Alan
% 20	0,05002	147009,9
%50	0,12505	386317,6
%80	0,20008	629140,2
%90	0,22509	706502,0
%100	0,25010	795130,0
%110	0,27511	875349,8
%120	0,30012	955664,5
%150	0,37515	1279348,6
%200	0,50020	1678139,3



Şekil 23. Deksketoprofen miktar tayini metodu doğrusallık grafiği

Sonuç:

Korelasyon katsayıları (R^2) 0.997'den büyük olduğu için metodun doğrusallığı kanıtlanmıştır.

3.2.2. Sistem uygunluğu kabul kriterlerine uyum

Yapılan her bir analizde numune enjeksiyonları öncesi sistem uygunluğu kontrol edilmelidir.

Deksketoprofen Trometamol miktar tayini sisteminde iki farklı standart hazırlanarak yapılan sistem uygunluğu kontrol enjeksiyon sonuçları aşağıdaki tabloda paylaşılmıştır.

Tablo 27. Deksketoprofen miktar tayini metodu sistem uygunluğu standart enjeksiyonu tablosu

Çözeltili Adı	Enjeksiyon no	Alan
STD 1	1	7814043
	2	7812806
	3	7812406
	4	7813466
	5	7815931
	6	7816513
	ORT	7814194
	SD	1678
	RSD	0.02
STD 2	1	7748931
	2	7752281
	ORT	7750606
	STD1-STD2 Uyumu	% 100.1
SON STD 1	1	7816569
SON STD 1	SON -STD1 Uyumu	%99.97

Standart 1 çözeltisinin ardışık 6 enjeksiyonundan elde edilen kromatogramlardaki pik alanları arasındaki RSD, %0.02'dir.

Standart 1 ve standart 2 uyumu % 100.1'dir.

Standart 1 enjeksiyonu ve kontrol standartları arasındaki uyum % 99.97'dir.

Tablo 28. Deksketoprofen miktar tayini metodu sistem uygunluğu teorik plaka sayısı ve kuyruklanma faktörü tablosu

Enjeksiyon no	Teorik Plaka Sayısı	Kuyruklanma Faktörü
STD 1-1	8046	1.1
STD 1-2	8040	1.1
STD 1-3	8026	1.1
STD 1-4	8040	1.1
STD 1-5	8019	1.1
STD 1-6	8045	1.1
Ortalama	8036	1.1
SD	11	0.0
RSD	0.135	0.066

Standart çözeltilerdeki Deksketoprofen'in 6 enjeksiyonu arasındaki %RSD 0.066 (\leq %2 olmalı)'dir.

Standart çözeltilesindeki Deksketoprofen kuyruklanma faktörü ortalama 1.1 (1.5'den küçük olmalı)'dir

Standart çözeltilesindeki Deksketoprofen piki için teorik plaka sayısı 8036 (2000'den büyük olmalı)'dir.

Sonuç olarak metot belirtilen kabul kriterlerine uygundur.

3.2.3. Hesaplama sonuçları

Hesaplamalar bölüm 2.2.2.5'te verilen formül üzerinden yapılır.

Tablo 29. Deksketoprofen miktar tayini sonuç hesaplama tablosu

Numune Adı	Alan	Numune Tartımı	Numune Konsantrasyonu	%Sonuç	Ort.	SD	RSD
------------	------	----------------	-----------------------	--------	------	----	-----

Num-1	7715773	129,78	24.697	98.8	98.15	0.92	0.94
Num-2	7652364	130.43	24.372	97.5			

3.3. Deksketoprofen Trometamol Çözünme Hızı Tayini Yöntemi, UV Metodu

3.3.1. Validasyon parametreleri

Bu bölümde hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş mini tabletler için uygulanan çözünme hızı tayini yöntemlerinin validasyon sonuçları açıklanmıştır.

3.3.1.1. Seçicilik

Seçicilik testi için çözücü, plasebo ve standart çözeltileri hazırlanıp analiz edilir. Sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Tablo 30. Hemen salım sağlayan mini tabletler çözünme hızı tayini metodu spesifiklik analizi sonuçları

Çözelti Adı	Absorbans değeri (A)
Çözücü	0.00
Plasebo	0.0001
Standart	0.6225

Tablo 31. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler çözünme hızı tayini metodu spesifiklik analizi sonuçları

Çözelti Adı	Absorbans değeri (A)
Çözücü	0.00
Plasebo	0.0099
Standart	0.5958

Sonuç:

Çözücü ve plasebo çözeltilerinin absorbans değeri, etkin maddenin dalga boyunda verdiği absorbansın % 2'sini geçmemektedir. Metodun spesifikliğı kanıtlanmıştır.

3.3.1.2. Kesinlik

3.3.1.2.1. Sistem kesinliğı

Ardışık olarak yapılan 6 standart çözelti ölçümünden elde edilen absorbans değeri ve arasındaki rölatif standart sapma (RSD) değeri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 32. Hemen salım sağlayan mini tabletler çözünme hızı tayini metodu sistem kesinliğı analizi sonuçları

Numune	Absorbans (A)	Değeri
1	0.59970	
2	0.59970	
3	0.59980	
4	0.59960	
5	0.59960	
6	0.59940	
Ortalama	0.59963	
SD	0,00014	
RSD %	0,023	
Güven Aralığı (%95)	0,59963±0,000147	

Tablo 33. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler çözünme hızı tayini metodu sistem kesinliğı analizi sonuçları

Numune	Absorbans (A)	Değeri
1	0.61920	
2	0.61920	
3	0.61950	
4	0.61950	
5	0.61950	
6	0.61950	

Ortalama	0.6194
SD	0,00016
RSD %	0,025
Güven Aralığı (%95)	0.6194±0.000168

Sonuç:

Standart çözeltisinin 6 enjeksiyonunun sonuçları değerlendirildiğinde RSD değerlerinin %2'den küçük olduğu görüldü.

Metodun sistem kesinliği kanıtlanmıştır

3.3.1.2.2. Tekrarlanabilirlik

Ardışık olarak numuneler okutulmuş ve elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Tablo 34. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu tekrarlanabilirlik analizi sonuçları

Numune No	% Çözünen
1	89.04
2	92.73
3	89.72
4	87.22
5	90.92
6	93.35
Ortalama	90.497
SD	2.31
RSD %	2.56
Güven Aralığı (% 95)	90.497±2.424591

Tablo 35. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu tekrarlanabilirlik analizi sonuçları

Numune No	Miktar Tayini (%)
1	98.39
2	99.91
3	101.43
4	99.85

5	101.43
6	101.31
Ortalama	100.39
SD	1.23
RSD %	1.22
Güven Aralığı (% 95)	100.39±1.291016

Sonuç:

Ardışık olarak okutulan numunelerden elde edilen sonuçlar arasındaki RSD %10'u geçmemiştir.

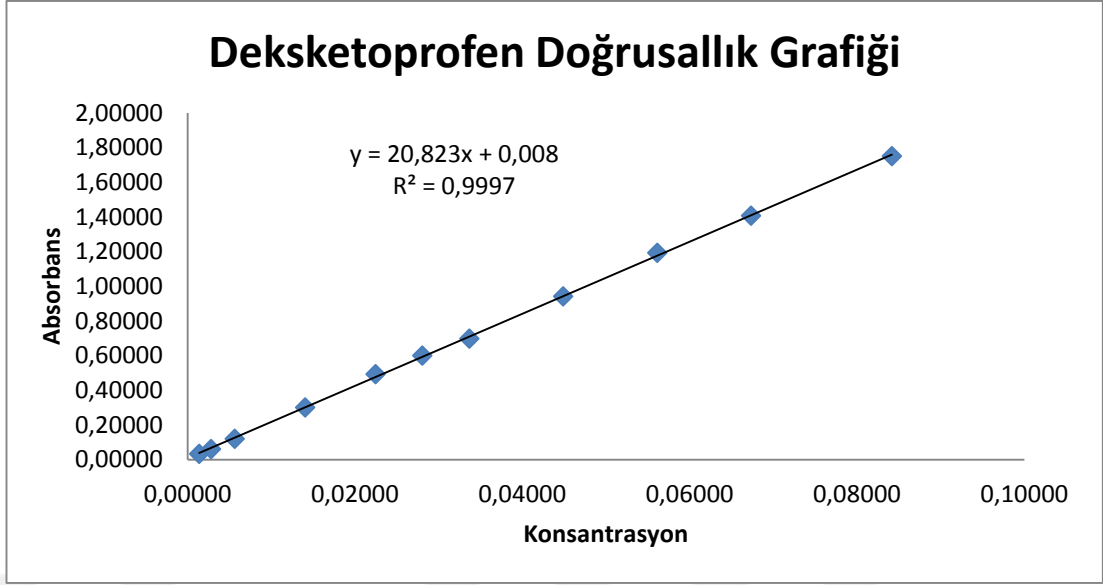
Metodun tekrarlanabilirliği kanıtlanmıştır.

3.3.1.3. Doğrusallık

Lineer cevap ilişkisini kanıtlamak amacıyla için % 5, % 10, % 20, % 50, % 80, % 100, % 120, % 160 ve % 200 konsantrasyonunda çözeltiler hazırlandı, sistemdeki pik alanları ölçüldü. Sonuçlar aşağıdaki tabloda paylaşılmıştır.

Tablo 36. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu doğrusallık analizi sonuçları

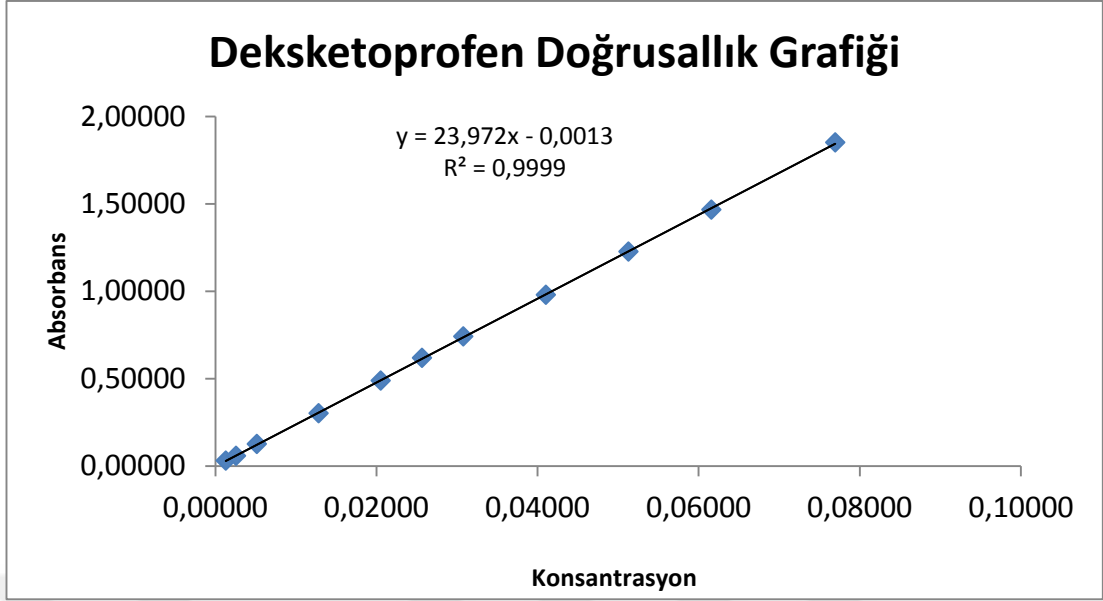
Çözelti Adı	Konsantrasyon	Absorbans (A)
5%	0.00140	0.03292
10%	0.00281	0.06099
20%	0.00561	0.11872
50%	0.01403	0.30030
80%	0.02245	0.49325
100%	0.02807	0.59963
120%	0.03368	0.69790
160%	0.04491	0.94170
200%	0.05613	1.19267
240%	0.06736	1.40700
300%	0.08420	1.75217



Şekil 24. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu doğrusallık grafiği

Tablo 37. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlelerin çözünme hızı tayini metodu doğrusallık analizi sonuçları

Çözelti Adı	Konsantrasyon	Absorbans (A)
5%	0.00128	0.03065
10%	0.00256	0.05797
20%	0.00513	0.12562
50%	0.01282	0.30120
80%	0.02052	0.48890
100%	0.02565	0.61940
120%	0.03078	0.74110
160%	0.04104	0.97905
200%	0.05130	1.22633
240%	0.06156	1.46600
300%	0.07695	1.85050



Şekil 25. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin çözünme hızı tayini metodu doğrusallık grafiği

Sonuç:

Korelasyon katsayıları (R^2) 0.995'den büyük olduğu için metodun doğrusallığı kanıtlanmıştır.

3.4. Formülasyon Çalışmaları Karakterizasyonu

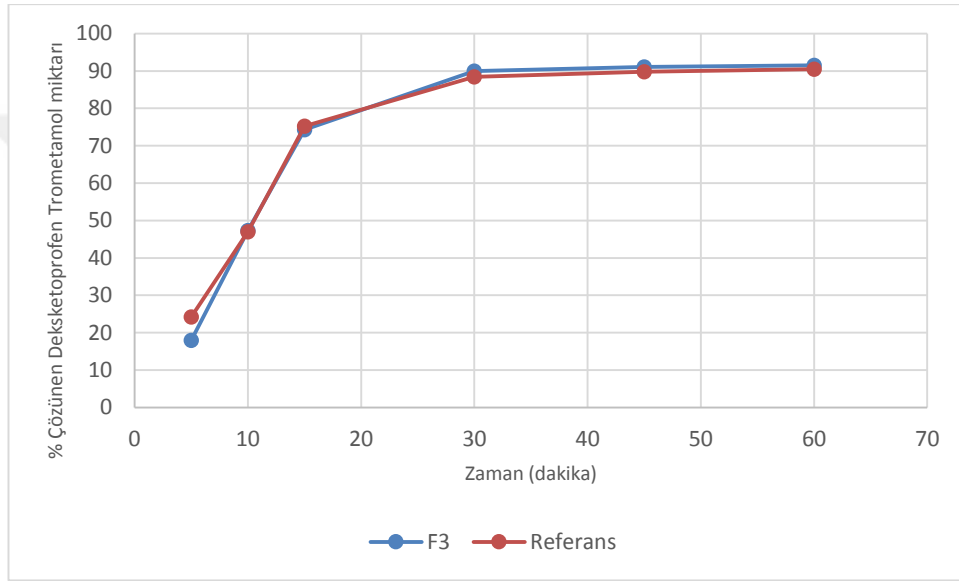
3.4.1. Hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı sonuçları

Bölüm 2.3.2'de belirtildiği üzere referans ürün Arveles 25 mg Film Tablet ile benzer bir çözünme hızı profili elde etmek amacı ile F1, F2 ve F3 olmak üzere üç formülasyon denemesi yapılmıştır. F1 ve F2 denemelerinde hedeflenen ağırlıkta tabletler basılamamasından dolayı çözünme hızı analizleri yapılamamıştır.

Referan ürün ve F3 formülasyonu çözünme hızı profilleri aşağıda gösterilmiştir.

Tablo 38. Referans ve F3 formülasyonu çözünme hızı profili

Zaman (dakika)	% Çözünen (F3)	RSD	%Çözünen (Referans)	RSD
5	18.0	9.94	24.2	6.58
10	47.3	6.89	47.0	6.90
15	74.3	6.05	75.2	3.96
30	90.0	1.81	88.4	3.26
45	91.1	1.85	89.8	2.81
60	91.5	2.19	90.5	2.17



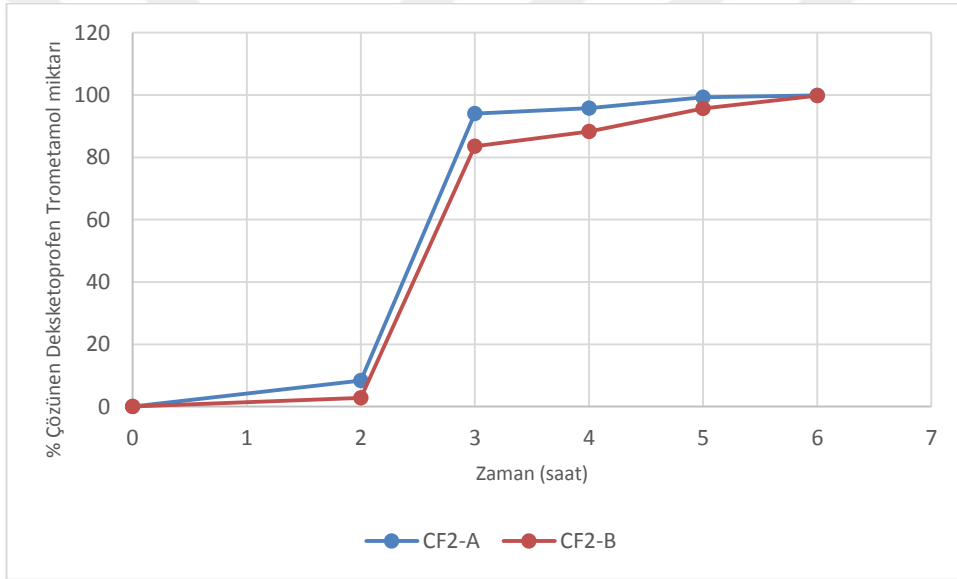
Şekil 26. Referans ürün ve F3 Formülasyonu çözünme hızı grafiği

3.4.2. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin çözünme hızı sonuçları

Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin, kazanda kaplama metodu ile hazırlanan formülasyonlarının çözünme hızı sonuçları aşağıda verilmiştir.

Tablo 39. CF2-A ve CF2-B formülasyonu çözünme hızı profili

Zaman (saat)	% Çözünen (CF2-A)	RSD	%Çözünen (CF2-B)	RSD
2.saat (0.1N HCl)	8.4	0.60	2.8	7.42
3.saat (pH 6.8)	94.1	3.44	83.6	2.62
4.saat (pH 6.8)	95.8	3.24	88.3	2.67
5.saat (pH 6.8)	99.3	2.95	95.7	2.61
6.saat (pH 6.8)	99.9	2.84	99.8	2.90



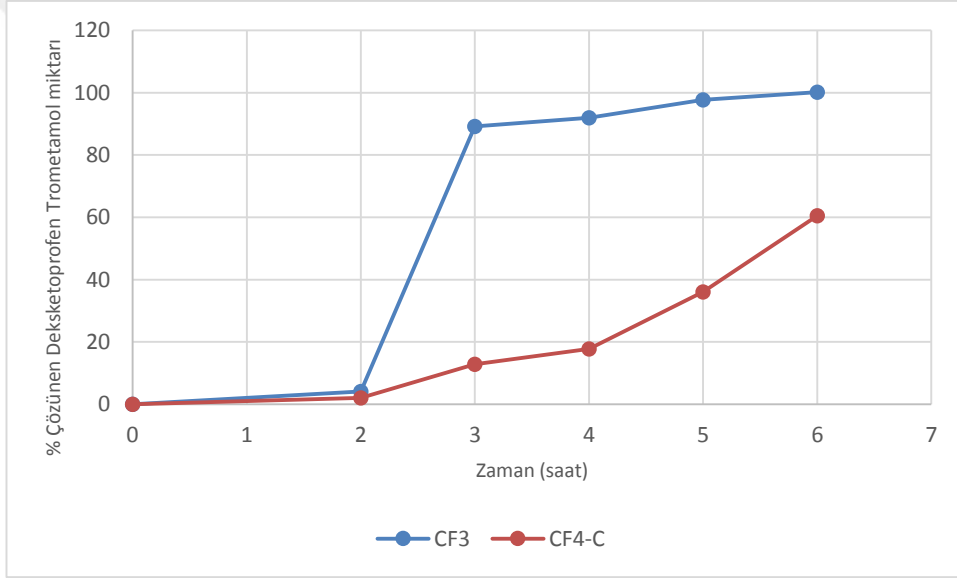
Şekil 27. CF2-A ve CF2-B Formülasyonları çözünme hızı grafiği

Analizi yapılmış formülasyonlardan CF2-A, Eudragit L100 polimeri ile %15 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletleri, CF2-B ise Eudragit L100 polimeri ile %30 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletleri temsil etmektedir.

Üretim yönteminin ilaç salımına etkisini değerlendirmek amacıyla hazırlanan formülasyonların çözünme hızı sonuçları aşağıda verilmiştir.

Tablo 40. CF3 ve CF4-C formülasyonu çözünme hızı profili

Zaman (saat)	% Çözünen (CF3)	RSD	%Çözünen (CF4-C)	RSD
2.saat (0.1N HCl)	4.1	0.60	2.0	7.42
3.saat (pH 6.8)	89.2	2.05	12.8	1.88
4.saat (pH 6.8)	91.9	1.96	17.8	2.43
5.saat (pH 6.8)	97.7	2.07	36.1	5.98
6.saat (pH 6.8)	100.2	1.18	60.5	4.64



Şekil 28. CF3 ve CF4-C Formülasyonları çözünme hızı grafiği

Analizi yapılmış formülasyonlardan CF3, Eudragit S100 polimeri ile %30 ağırlık artışı olacak şekilde kazanda kaplanmış tabletleri, CF4-C ise Eudragit S100 polimeri ile %30 ağırlık artışı olacak şekilde Wurster metodu ile kaplanmış tabletleri temsil etmektedir.

CF4 formülasyonları da dahil olmak üzere bundan sonraki çalışmalarda Wurster kaplama metodu ile ilerlenmiştir.

Polimer tipi ve miktarının etkin madde salım hızına etkisini değerlendirmek amacı ile hazırlanan formülasyonların çözünme hızı tayini sonuçları aşağıda verilmiştir.

Tablo 41. CF4-CF9 formülasyonu çözünme hızı profili

Zaman (saat)	CF4-A (%)	RSD	CF4-B (%)	RSD	CF4-C (%)	RSD	CF4-D (%)	RSD
2 (0.1N HCl)	2.9	5.40	2.6	4.26	2.4	5.33	2.0	4.31
3 (pH 6.8)	44.7	4.91	17.7	2.83	18.5	5.71	17.9	4.99
4 (pH 6.8)	81.3	5.57	33.7	5.16	19.4	2.19	18.9	6.25
5 (pH 6.8)	97.5	5.52	63.4	3.77	37.5	2.48	21.9	2.75
6 (pH 6.8)	100.0	3.01	93.8	6.69	57.9	3.72	27.2	4.35
7 (pH 6.8)	100.0	3.01	99.8	6.69	72.4	5.48	34.4	3.48
8 (pH 6.8)	100.0	3.01	99.8	6.69	92.7	3.15	44.9	5.63
9 (pH 6.8)	100.0	3.01	99.8	6.69	100.0	4.18	61.5	5.49
10 (pH 6.8)	100.0	3.01	99.8	6.69	100.0	4.18	80.2	4.52
11 (pH 6.8)	100.0	3.01	99.8	6.69	100.0	4.18	95.7	3.63
12 (pH 6.8)	100.0	3.01	99.8	6.69	100.0	4.18	99.9	4.27

Tablo 41. CF4-CF9 formülasyonu çözünme hızı profili (Devam)

Zaman (saat)	CF5-A (%)	RSD	CF5-B (%)	RSD	CF8-A (%)	RSD	CF8-B (%)	RSD
2 (0.1N HCl)	4.7	5.16	3.6	5.15	1.6	6.46	1.7	6.32
3 (pH 6.8)	94.0	1.01	73.4	4.88	9.1	5.16	1.9	5.97
4 (pH 6.8)	95.6	0.97	96.1	1.95	13.1	5.05	7.5	2.56
5 (pH 6.8)	96.6	1.58	97.4	2.30	28.2	2.81	18.9	5.01
6 (pH 6.8)	97.3	1.21	99.6	1.40	47.3	2.25	36.8	4.34
7 (pH 6.8)	100.0	1.62	99.9	2.78	88.4	4.32	52.4	3.26
8 (pH 6.8)	100.0	1.62	99.9	2.78	99.8	4.79	68.1	5.19
9 (pH 6.8)	100.0	1.62	99.9	2.78	99.8	4.79	84.8	5.26
10 (pH 6.8)	100.0	1.62	99.9	2.78	99.8	4.79	100.1	3.03
11 (pH 6.8)	100.0	1.62	99.9	2.78	99.8	4.79	100.1	3.03
12 (pH 6.8)	100.0	1.62	99.9	2.78	99.8	4.79	100.1	3.03

Tablo 41. CF4-CF9 formülasyonu çözünme hızı profili (Devam)

Zaman (saat)	CF8-C (%)	RSD	CF8-D (%)	RSD	CF8-E (%)	RSD	CF9-A (%)	RSD
2 (0.1N HCl)	1.6	5.30	2.0	5.59	2.0	5.41	1.7	4.16
3 (pH 6.8)	2.1	4.58	16.7	4.28	7.4	4.45	16.5	5.16
4 (pH 6.8)	2.4	4.28	17.8	2.79	11.7	6.41	31.4	6.76
5 (pH 6.8)	6.9	3.85	23.5	6.96	16.0	4.46	39.9	6.39
6 (pH 6.8)	14.5	5.95	48.1	6.36	18.0	4.81	52.0	2.08
7 (pH 6.8)	43.3	6.31	68.2	2.70	20.5	6.56	69.0	1.88
8 (pH 6.8)	62.5	4.45	84.1	3.31	26.4	3.77	84.0	2.34
9 (pH 6.8)	79.8	2.26	94.7	4.63	37.9	5.77	100.1	1.95
10 (pH 6.8)	85.6	2.38	98.4	5.43	56.9	5.74	100.1	1.95
11 (pH 6.8)	96.1	2.11	100.2	3.63	66.9	3.63	100.1	1.95
12 (pH 6.8)	100.4	1.22	100.2	3.63	77.4	5.95	100.1	1.95

Tablo 41. CF4-CF9 formülasyonu çözünme hızı profili (Devam)

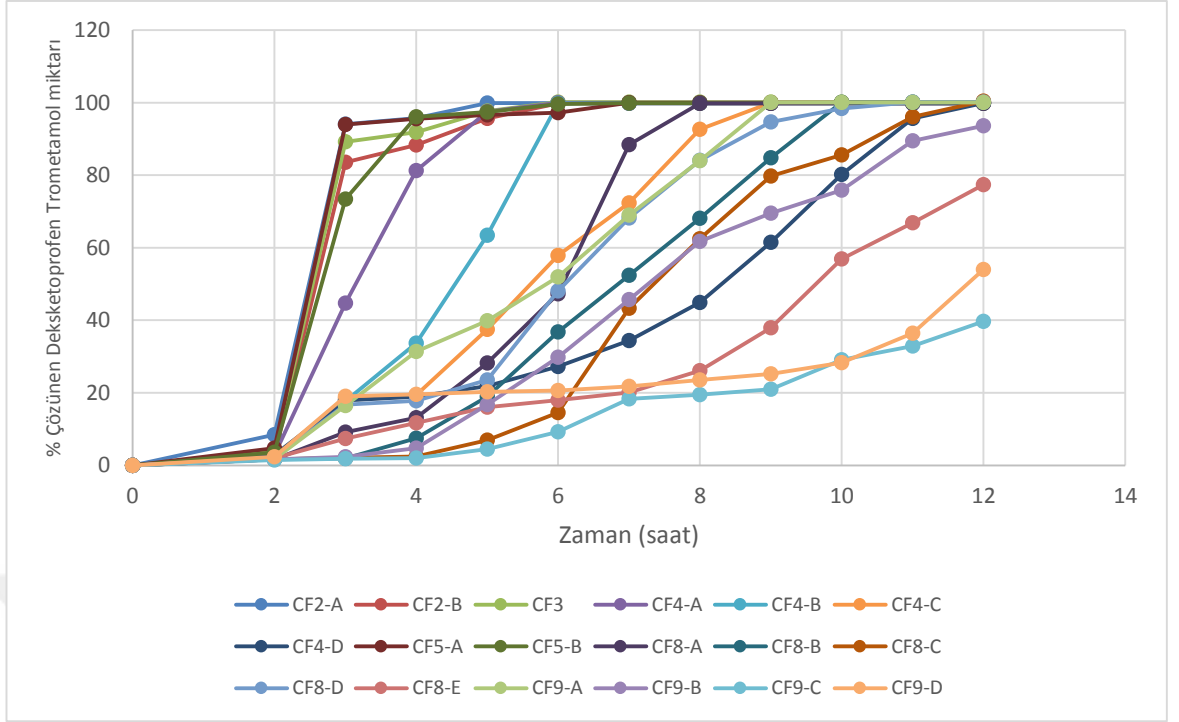
Zaman (saat)	CF9-B (%)	RSD	CF9-C (%)	RSD	CF9-D (%)	RSD
2 (0.1N HCl)	1.6	0.63	1.5	2.92	2.3	3.21
3 (pH 6.8)	2.3	3.94	1.8	4.82	19.0	
4 (pH 6.8)	4.7	2.38	2.0	5.29	19.6	4.57
5 (pH 6.8)	16.7	6.05	4.5	3.44	20.3	3.98
6 (pH 6.8)	29.8	6.81	9.2	4.01	20.6	4.73
7 (pH 6.8)	45.7	4.27	18.3	6.12	21.8	6.12
8 (pH 6.8)	61.8	4.21	19.5	6.95	23.5	5.68
9 (pH 6.8)	69.5	5.60	21.0	6.93	25.2	5.55
10 (pH 6.8)	75.9	4.59	29.1	2.12	28.3	6.37
11 (pH 6.8)	89.5	4.87	32.9	4.85	36.4	4.06
12 (pH 6.8)	93.6	5.11	39.7	4.23	54.0	3.01

Çözünme hızı analiz sonuçları yukarıda verilmiş olan formülasyonlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 42. Çözünme hızı analizi yapılan formülasyonlar

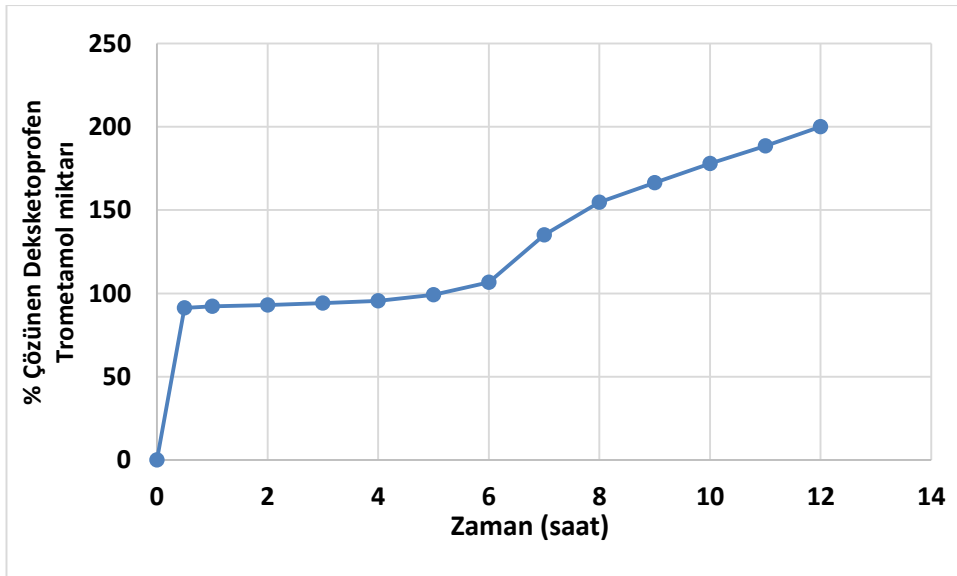
Formülasyon No	İçerik
CF2-A	Eudragit L100 polimeri ile %15 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF2-B	Eudragit L100 polimeri ile %30 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF4-A	Eudragit S100 polimeri ile %15 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF4-B	Eudragit S100 polimeri ile %20 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF4-C	Eudragit S100 polimeri ile %30 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF4-D	Eudragit S100 polimeri ile %50 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF5-A	Eudragit S100: Eudragit L100 (75:25) polimeri ile %15 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF5-B	Eudragit S100: Eudragit L100 (75:25) polimeri ile %30 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF8-A	%6 oranında Surelease® ile kaplamanın üzerine, % 30 oranında ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 polimeri ile kaplanmış tabletler
CF8-B	%15 oranında Surelease® ile kaplamanın üzerine, % 30 oranında ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 polimeri ile kaplanmış tabletler
CF8-C	%20 oranında Surelease® ile kaplamanın üzerine, % 30 oranında ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 polimeri ile kaplanmış tabletler
CF8-D	Surelease® ile %30 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF8-E	Surelease® ile %45 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanmış tabletler
CF9-A	%6 oranında Eudragit RS30D polimeri ile kaplamanın üzerine, % 30 oranında ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 polimeri ile kaplanmış tabletler
CF9-B	%15 oranında Eudragit RS30D polimeri ile kaplamanın üzerine, % 30 oranında ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 polimeri ile kaplanmış tabletler
CF9-C	%20 oranında Eudragit RS30D polimeri ile kaplamanın üzerine, % 30 oranında ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 polimeri ile kaplanmış tabletler
CF9-D	%30 oranında Eudragit RS30D polimeri ile kaplamanın üzerine, % 30 oranında ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S100 polimeri ile kaplanmış tabletler

Tüm kolona hedeflendirilmiş mini tablet formülasyonları çözünme hızı grafiği Şekil 31’de verilmiştir.



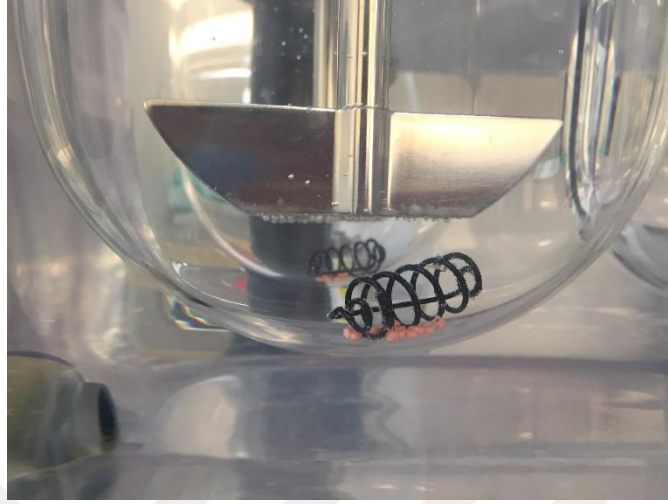
Şekil 29. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin çözünme hızı grafiği

Geliştirilen formülasyonlardan CF8-C formülasyonu ile hızlı salım sağlayan mini tabletler bir arada kullanılarak kapsül dozaj formundaki bitmiş ürünün çözünme hızı analizi yapılmış ve sonuçları Şekil 32’ de gösterilmiştir.



Şekil 30. Hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş mini tabletleri kombine halde içeren bitmiş ürün çözünme hızı grafiği

Kolona hedeflendirilmiş tabletlerin 2.saatin sonunda bütünlüğünü koruduğu Resim 33’de gösterilmiştir.



Resim 4. 0.1N HCl ortamında 2.saatin sonunda kolona hedeflendirilmiş tabletler

3.4.3. Formülasyon çalışmalarının fiziksel karakterizasyonu

Hızlı salım sağlayan mini tabletlerin in proses kontrol sonuçları Tablo 43’de verilmiştir. F1 ve F2 formülasyonlarına ait tabletler basılamadığı için sadece kurutma kaybı değeri belirtilmiştir.

Tablo 43. Hızlı salım sağlayan mini tabletlerin in proses kontrol sonuçları

Parametre	F1	F2	F3
Kurutma kaybı (%)	2.68	3.07	2.59
Görünüş			Beyazımsı renkli, yuvarlak, bikonveks tablet
Dağılma süresi	-	-	7 dakika
Sertlik (N)	-	-	9±3N
Çap	-	-	3.0 mm
Ortalama ağırlık (mg)	-	-	5.23 mg
Friabilite (%)	-	-	0.08

Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin kaplama prosesi boyunca belirli aralıklarla numune alınmış ve ağırlıkları kontrol edilmiştir. Hedef ağırlık değerine ulaştıktan sonra proses durdurulmuştur. Ortalama ağırlık değerleri 10 adet tablet tartılarak elde edilmiştir. Sonuçlar Tablo 44’de belirtilmiştir.

Tablo 44. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin in proses kontrol sonuçları

Parametre	CF2-A	CF2-B	CF4-A	CF4-B	CF4-C	CF4-D
Görünüş	Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks tablet					
Ortalama ağırlık (mg)	5.99	6.78	6.02	6.27	6.79	7.83

Tablo 44. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin in proses kontrol sonuçları (devam)

Parametre	CF5-A	CF5-B	CF8-A	CF8-B	CF8-C	CF8-D	CF8-E
Görünüş	Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks tablet						Beyazımsı-sarımsı renkli, yuvarlak, bikonveks tablet
Ortalama ağırlık (mg)	5.97	6.75	7.18	7.79	8.13	8.77	7.53

Tablo 44. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin in proses kontrol sonuçları (devam)

Parametre	CF9-A	CF9-B	CF9-C	CF9-D
Görünüş	Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks tablet			
Ortalama ağırlık (mg)	7.16	7.76	8.12	8.79

Bitmiş ürünün ağırlık kontrolleri 10 adet kapsül ayrı ayrı, dolu ve boş şekilde tartılıp ortalaması alınarak elde edilmiştir. Sonuçlar Tablo 45’de belirtilmiştir.

Tablo 45. Bitmiş ürünün in proses kontrol sonuçları

Parametre	
Görünüş	Pembe ve beyaz renkli mini tabletler içeren kapsül
Ortalama ağırlık (mg)	Dolu kapsül: 429,727 Boş kapsül: 97,058 İçerik ağırlığı: 332,669

4. TARTIŞMA VE SONUÇ

Steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ'ler) antiinflamatuar, analjezik ve antipiretik etkilerinden dolayı dünya genelinde en çok kullanılan ilaçlar arasındadır. Kas iskelet sistemi hastalıkları (osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, akut gut artrit) gibi inflamatuvar durumların, düşük ile orta derecedeki akut veya kronik ağrılı durumların, diş ağrısı, postoperatif ağrı, menstrual ağrı ve migren ağrılarının tedavisinde yaygın olarak kullanılır. NSAİİ'lerin genellikle günde birden çok defa ilaç kullanımını gerektirmesinden dolayı bu durum hasta uyuncu bakımından özellikle kronik kullanım gerektiren durumlarda dezavantaj oluşturur. Romatoid artrit gibi kronoterapi gerektiren hastalıkların tedavisinde ise hastaların sabahın erken saatlerinde pik seviyesine ulaşan ağrılarını azaltmak amacıyla ilaç almaları gerekliliği de ayrı bir dezavantaj unsurudur. Hastaların etkin tedavi görebilmesi için ilaç uygulama sıklığının ve ilaç sayısının mümkün olduğunca azaltılması avantaj sağlar. Bu amaçla kombinasyon halinde geliştirilen preparatlar önerilebilir.

Belirtilen avantajların hasta yarına kullanılabilmesi için yapılan bu çalışmada, hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş yani geciktirilmiş salım sağlayan mini tabletleri bir arada içeren kapsül geliştirilmesi ve in-vitro karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Yürütülen in vitro çözünme hızı çalışmaları ile her iki salım şeklinin de hedeflenen şekilde sergilendiği gösterilmiş olup, etkin maddeyi hızlı salım ve kolona hedeflendirilmiş yani geciktirilmiş salım profilinde serbestleştirebilecek bir ürün geliştirilmiştir.

Yapılan incelemeler ve araştırılan literatürler doğrultusunda, Deksketoprofen Trometamol etkin maddesini içeren, hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş mini tabletleri kombine şekilde içeren kapsül formülasyonu geliştirilmesi amacıyla projemiz başlatılmıştır. Dünya çapında ve Türkiye piyasasındaki müstahzarlar incelendiğinde, hemen salım sağlayan mini tabletlerin çözünme hızı profilini karşılaştırmak amacı ile Arveles® 25 mg Film Tablet adlı ürünün referans ürün olarak kullanılması uygun görülmüştür. Çalışmamıza ışık tutması için bu ürünün karakterizasyonu yapılmış ve Tablo 10'da gösterilmiştir. Kolona hedeflendirilmiş mini tabletler için ise dünya piyasasında bir ürün mevcut değildir. Bu tabletler için fizyolojik pH'ların taklit edildiği dissolüsyon ortamlarında 6.saate kadar anlamlı bir salım göstermeyip, 6.saatten sonra salımın %100'e ulaşması hedeflenmiştir. Dünya

piyasasında bu şekilde bir ürün bulunmaması sebebi ile geliştirilen ürün literatürde bir ilktir.

Projemiz kapsamında etkin madde ve orijinal ürünler tanımlanıp araştırıldıktan sonra piyasada mevcut ürünlerin yardımcı maddeleri incelenmiştir (Tablo 11). Mevcut ürünlerde kullanılan yardımcı maddeler yanında özellikle salım kontrollü mini tabletler için kullanılabilecek alternatif salım kontrol polimerleri araştırılmıştır (Tablo 7). Kullanılması planlanan yardımcı maddeler incelenerek formülasyon tasarımına başlanmıştır (Tablo 12).

Analizlerde kullanılacak metotlar için farmakope ve literatürlerden faydalanılmıştır. Edinilen bilgiler ışığında formülasyon ve analitik metotlar geliştirilmeye başlanmıştır.

Çalışmalara başlamadan önce hammadde tanıma testlerinden DSC ve NMR analizleri yapılmış ve sonuçlar uygun bulunmuştur (Şekil 15-18).

Çalışmalar analitik yöntem validasyonları ile başlamıştır. Analitik yöntem çalışmalarında öncelikle etkin madde için miktar tayini metodu üzerinde durulmuştur. Çalışılan validasyon parametreleri sonuçlarının değerlendirilmesi aşağıdaki şekilde özetlenebilir;

- Deksketoprofen miktar tayini spesifiklik analizi enjeksiyonları incelendiğinde, etkin madde pik alanında blankten ve plasebodan gelen bir pik gözlemlenmemiştir (Tablo 23, Şekil 19, Şekil 20, Şekil 21, Şekil 22).
- Deksketoprofen miktar tayini metodu sistem kesinliği analizinde alıkonma zamanları ve pik alanları için standart çözeltisinin 6 enjeksiyonunun sonuçları değerlendirildiğinde RSD değerlerinin %2'den küçük olduğu görüldü (Tablo 24). Tekrarlanabilirlik analizinde, çalışılan numunelerin her birinin sonucu %95-105 limitleri içindedir ve 6 numuneden elde edilen miktar tayinleri sonuçları arasındaki rölatif standart sapma değeri % 2.0'den küçüktür (Tablo 25).
- Deksketoprofen miktar tayini metodu doğrusallık analizinde korelasyon katsayısı 0,998'dir (Tablo 26 ve Şekil 23).

- Deksketoprofen miktar tayini metodu sistem uygunluğunda standart 1 için rölatif standart sapma %0.02'dir. Standart 1 ile 2 arasındaki uyum %100.1'dir (Tablo 27). Standart enjeksiyonları için kuyruklanma faktörü ortalama 1.1'dir (Tablo 28).
- Deksketoprofen etkin maddesi için miktar tayini analiz sonucu % 98.15 bulunmuştur (Tablo 29).

Miktar tayini metodu valide edildikten sonra, çözünme hızı ortamının seçimi için çalışılmıştır (Tablo 30-37, Şekil 13-14, Şekil 24-25). Geliştirdiğimiz ürün literatürde ilk olması sebebiyle Amerikan farmakopesinde önerilen ortamlar araştırıldı ve Deksketoprofen için sink koşul çalışması yapıldı (Tablo 9). Ürünün bir kısmı hızlı salım, diğer kısmı kolona hedeflendirilmiş şekilde tasarımı ve insan gastrointestinal kanalının pH değişimleri göz önüne alınarak, yeni bir çözünme hızı analizi tasarlandı. Bu amaçla tabletler, ilk 2 saat 0.1N HCl ortamında analizlenmiş, daha sonra pH 6.8 ortamında çözünme hızı testi 12 saate tamamlanmıştır. Hemen salım sağlayan tabletlerin 0.1 N HCl ortamında referans ürün ile benzer salım profili gösterip, kolona hedeflendirilmiş tabletlerin 6. saate kadar anlamlı bir salım göstermeden 6.saatten sonra 12. saate kadar içeriğinin %100'ünü salması hedeflenmiştir.

Formülasyon çalışmalarında öncelikle hemen salım sağlayan mini tabletlerin formülasyon çalışmaları yapılmış ve çözünme hızı analizleri yapılarak referans ürün ile benzer bir profil elde edilmiştir. F1 formülasyonu yaş granülasyon yöntemi ile hazırlanmış, ancak tablet baskı aşamasında tozun dansitesinin düşük olması sebebi ile hedef ağırlıkta mini tabletler basılamamış ve tabletler silindirik şekil almaya başlamışlardır. Bu nedenle tozun dansitesini arttırmak amacı ile mikrokristalin selüloz 101 ve 102 yerine, dansitesi daha yüksek olan mikrokristalin selüloz 302 yardımcı maddesi kullanılarak F2 formülasyonu tasarlanmıştır. Yapılan değişiklik iyileşme sağlamış ancak yeterli miktarda bir dansite artışı sağlamamıştır. F3 formülasyonunda ise bir mini tablette bulunan Deksketoprofen miktarı artırılmış birim formül yeniden düzenlenmiştir. F1, F2 ve F3 formülasyonları birim formülleri Tablo 12'de belirtilmiştir. F3 formülasyonu referans ürün ile benzer çözünme hızı profili göstermiş olup sonuçlar Tablo 38 ve Şekil 26'da verilmiştir.

Kolona hedeflendirilmiş mini tabletlerin geliştirilmesi sürecinde ise, literatür araştırması yapılarak farklı özelliklere göre salım kontrol eden polimerler ve farklı

kaplama metodları kullanılarak salım profili üzerine etkisi incelenmiştir. Kaplama metodu olarak kazanda kaplama ve Wurster metodu ile kaplama yöntemleri denenmiş, tabletler karşılaştırmalı olarak analizlenmiştir. Kazanda kaplama yönteminden beklenen sonuç alınamaması sebebi ile, Forest Laboratories'e ait olan US 2007/0065512 A1 numaralı patent incelenerek Memantin pelletlerine Eudragit ve Etil selüloz polimerleri kullanılarak, akışkan yatakta kaplama yöntemi ile kaplamanın başarı ile uygulandığı görülmüş ve alternatif bir metod olarak mini tabletleri Wurster metodu ile kaplama çalışmaları yapılmıştır. Kaplama metodu belirlendikten sonra polimer tipleri ve kaplama miktarı üzerinde çalışılmış ve çözünme hızı analizleri yapılmıştır. Daha sonra optimum salım özelliği gösteren formülasyon, hemen salım sağlayan mini tabletler ile kombine halde analizlenmiş ve çözünme hızı profili belirlenmiştir. Kolona hedeflendirmede ideal polimerlerin, mide ve ince barsağın proksimal kısmının düşük pH değerlerine dayanıklı olup çözünmezken, terminal ileum ve tercihen ileoçekal bağlantı bölgesinin nötral veya kısmen alkali pH değerlerinde dağılması beklenir. Bu amaçla Eudragit L ve Eudragit S kolona hedeflendirilmiş formülasyonlarda yaygın olarak kullanılmaktadır (Biswall ve ark, 2013). Eudragit L100 pH 6'nın üzerindeki pH'larda çözünürlüğe sahipken, Eudragit S 100 pH 7 ve üzerindeki pH'larda çözünmektedir (Patra ve ark, 2017). Akhgari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kolona hedeflendirmek amacıyla, Eudragit L100 ve Eudragit S100 polimerleri tek başlarına ve kombinasyon halinde farklı oranlarda kullanılarak İndometazin pelletler kaplanmış ve sonuçlar uygun bulunmuş, 4:1 oranında Eudragit S100:Eudragit L100 polimeri ile %20 oranında kaplanmış pelletler optimum formülasyon olarak belirlenmiştir (Akhgari ve ark, 2005). Bu çalışma ve diğer literatür verileri göz önünde bulundurularak çalışmalarda ilk olarak Eudragit L100, Eudragit S100 polimerleri ve kombinasyonu denenmiştir. Ancak bizim çalışmamızda tek başlarına bu polimerler ile başarılı sonuçlar alınamamış ve ikinci bir polimer ile ara kaplama yapılması kararı alınmıştır. Bu amaçla, US 2007/0065512 A1 numaralı patentte de yer alan Etil selüloz, Eudragit RS ve Eudragit RL polimerlerinin çözünürlük ve permeabilite özellikleri incelenmiş, Etil selüloz ve Eudragit RS polimerleri ile ilerlenmesine karar verilmiştir. Patel ve Amin'in (Patel ve Amin, 2010) yapmış olduğu bir çalışmada, nokturnal astımın tedavisi kronoterapi yaklaşımı ile, teofilin içeren kolona hedeflendirilmiş ilaç taşıyıcı sistem geliştirilerek başarı ile

sağlanmıştır. Her ne kadar pH'a bağlı çözünürlük gösteren metakrilik asit kopolimerleri olan, Eudragit S 100 ve L 100'ün kolona hedeflendirmede yaygın olarak kullanılsa da tek başlarına yeterli gelmediği yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır (Patel ve ark, 2009, Patel ve ark, 2009). Bu nedenle nokturnal astım tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen tabletlerde Eudragit S100 polimeri ile etil selüloz polimeri kombine halde kullanılmış, böylece pH'ya duyarlı polimerlerin bölgeye spesifik olarak salım sağlayamama dezavantajının önüne geçilmiştir. pH'ya hassas polimerlerin kolona sepesifik olarak salım sağlayamaması, kolon ulaşmadan salım yapması veya hiç salım sağlamaması gibi problemlerle oldukça sık karşılaşmaktadır. Bu sorunları aşabilmek için pH'ya hassas polimerin, suda çözünmeyen etil selüloz polimeri ile kombinasyon halinde kullanılması salımı geciktirmeli olarak başlatan kolona hedeflendirilmiş sistem geliştirilmesine olanak sağlamaktadır. Bu sayede intestinal veya kolonik pH'larda pH'ya duyarlı polimer çönmeye başalayarak yüzeyde kanallar ve porların oluşmasını sağlar. Etil selüloz polimeri ile hidrofilik HPMC kullanımı da aynı prensiple çalışmaktadır. (Patel ve Amin, 2010). Etil selüloz ile kaplanmış tabletler çekirdek tabletin şişmesi sonucu parçalanabilir. Kaplama miktarının artması ile birlikte kaplamanın patlayarak ilacın salınması zorlaşır. Por oluşturmak amacı ile kullanılan HPMC ile etil selüloz oranı iyi şekilde optimize edilmelidir. Aynı zamanda literatürde, pH'ya hassas polimerin dışında etil selüloz mikrobiyal olarak parçalanmış polisakaritlerle de kombine halde kullanımı mevcuttur (McConnell ve ark, 2008).

Eudragit RS ve Eudragit RL polimerleri de etil selüloz gibi suda çözünmeyen, şişme özelliğine sahip ve zaman kontrollü salım sağlayan polimerlerdir. Ancak Eudragit RL polimeri yüksek permeabiliteye sahipken, Eudragit RS'in permeabilitesi düşüktür.⁷ Ketoprofen içeren pelletler Eudragit RS 30D ve Eudragit RL 30D ile 1:0, 4:1, 3:2, 1:1, 2:3, 1:4, 0:1 oranlarında kaplanarak çözünme hızı analizleri yapıldığında, Eudragit RL'in salımı daha hızlı başlattığı görülürken, Eudragit RS 30D'nin salımın başlamasını anlamlı şekilde geciktirdiği sonucuna varılmıştır (Kibria ve Jalil, 2008). Bu nedenle projemizde kullandığımız ikinci ara kaplama polimeri Eudragit RS 30D olarak belirlenmiştir.

⁷ Erişim linki: https://healthcare.evonik.com/sites/lists/NC/DocumentsHC/Evonik-Eudragit_brochure.pdf Erişim tarihi: 11.09.2018

Kolona hedeflendirme çalışmalarına kazanda kaplama yöntemi ile eşik çözünme pH'ı 6 olan Eudragit L100 polimeri kullanılarak başlanmıştır (CF1) (Tablo 13). Yapılan çalışma sonucunda, kaplama çözeltisinin tablete ulaşmadan kurduğu (Resim 1), iyi bir film oluşturamadığı ve homojen kaplanmadığı gözlemlenmiştir. Bunun sonucunda, Eudragit'in çözünürlüğünün suda düşük olması sebebi ile daha iyi film oluşturacağı düşünüldüğünden, su formülasyondan çıkarılmıştır. Kaplama proses parametreleri yeniden gözden geçirilerek giriş hava sıcaklığı ve hacmi düşürüldü, kazanın dönüş hızı ve püskürtme basıncı artırılmıştır.

CF2 formülasyon denemesinde (Tablo 14) değiştirilen parametreler sonucunda kaplama sağlanmıştır ancak homojen kaplanma problemi kısmen de olsa devam etmiştir. %15 ve %30 ağırlık artışı olacak şekilde kaplanan tabletlere çözünme hızı analizleri yapılmıştır (Tablo 39 ve Şekil 27). Eudragit L 100 tek basına kullanılarak istenilen salım profilinin elde edilemediği görülmüş ve polimer tipi Eudragit S 100 ile değiştirilerek CF3 formülasyonu tasarlanmıştır (Tablo 15). Kaplama parametreleri yeniden gözden geçirilerek homojen kaplanma ve yüzey pürüzlülüğü sorununu aşabilmek için giriş hava sıcaklığı düşürülmüş ve kazanın dönüş hızı artırılmıştır.

Üretim yönteminin salıma etkisini gözlemlemek amacı ile CF3 birim formülü ile Wurster metodu ile kaplama yapılmıştır (CF4) (Tablo 16, Resim 2). Kazanda ve akışkan yatakta %30 oranında kaplanan tabletler analizlenmiş ve Wurster metodunun daha iyi sonuç verdiği gözlemlenmiştir (Tablo 40, Şekil 28). Tabletler Wurster metodu ile %15 (CF4-A), %20 (CF4-B), %30 (CF4-C) ve %50 (CF4-D) oranlarında kaplanmış, çözünme hızı analizleri yapılmıştır (Tablo 41). Bu aşamada proses parametreleri de optimize edilmiştir.

CF5 formülasyonunda (Tablo 17) Eudragit S 100 ve L 100 polimer karışımının salım üzerindeki etkisinin gözlemlenmesi amaçlanmıştır. Sonuçlar Tablo 41'de verilmiştir. Bu aşamaya kadar pH'ya duyarlı polimerler olan Eudragit S100 ve Eudragit L100 polimerleri ile çalışılmış ancak hedeflenen salım profilinin her iki polimerin hiçbir oranında elde edilememiştir. Optimum formülasyon %30 oranında Eudragit S 100 kaplaması olarak belirlenmiş, 6.saate kadar salımı anlamlı şekilde azalttığı gözlemlenmiştir. %50 oranında kaplama da salımı anlamlı şekilde azaltmıştır ancak salımın aynı zamanda 6.saatten sonra %100'ü görmesi de hedeflendiği için optimum oran %30 olarak belirlenmiştir. Bu aşamadan sonra pH'dan bağımsız olarak

çözünen polimerlerin hem ara kaplama olarak hem de tek başına kaplandığında salım üzerine etkisi incelenmiştir.

CF6 formülasyonunda suda çözünürlüğü düşük olan ve zamana bağlı çözünürlük gösteren etil selüloz polimerinin organik solvent bazlı kaplaması denenmiştir (Tablo 18). Uygulanan parametreler ile tabletlerin kaplama almama sorunu ile karşılaşılmıştır. Sorunu gidermek için parametreler değiştirildiğinde (sıcaklığın düşürülmesi, spreyleme hızının artırılması, nozzle çapının büyütülmesi) tabletlerin yapışmaya başladığı görülmüştür. Bu nedenle organik solvent ile kaplama yerine su ile kaplama çalışması planlanmıştır.

CF7 formülasyonunda, etil selülozun su bazlı kaplaması (Surelease®) denenmiştir (Tablo 19). CF6'ya göre iyileşme gözlenmiştir ancak kaplama almama problemi kısmen devam etmiştir. Bu nedenle CF8 formülünde, formülasyona bağlayıcı fonksiyonu sebebiyle düşük viskoziteli hidroksipropilmetil selüloz (HPMC) (METHOCEL E5) eklenmiştir. Ancak HPMC yardımcı maddesinin bağlayıcı özelliğinin yanında kaplama formülasyonlarında gözenek oluşturucu etkisi de göz önünde bulundurulurken oranının fazla arttırılmamasına dikkat edilmiştir (Tablo 20). Uygulanan parametreler ve kullanılan formülasyon ile tabletlerin ara kaplaması başarı ile tamamlanmıştır. %6, %15, %20, %30 ve %45 oranlarında kaplama yapılmıştır. %6, %15, %20 oranlarında ağırlık artışı olacak şekilde kaplanan tabletler üzerine %30 oranında Eudragit S 100 kaplaması yapılmış, %30 ve %45 oranında Surelease® ile kaplanan tabletler üzerine ek bir kaplama yapılmadan analizlenmiştir.

CF9 formülasyonunda, etil selüloz polimerine alternatif olarak suda çözünmeyen ve düşük permeabilite özelliğine sahip Eudragit RS 30D polimeri çalışılmıştır (Tablo 21). Hem ara kaplama olarak hem de tek başına kullanıldığında salım üzerine etkisi değerlendirilmiştir. %6, %15, %20, %30 oranlarında kaplama yapılmıştır. %6, %15, %20 oranlarında ağırlık artışı olacak şekilde kaplanan tabletler üzerine %30 oranında Eudragit S 100 kaplaması yapılmış, %30 oranında Eudragit RS 30D ile kaplanan tabletler üzerine ek bir kaplama yapılmadan analizlenmiştir.

Çözünme hızı analizi yapılan formülasyonlar ve sonuçları Tablo 22, Tablo 42 ve Şekil 29'da özetlenmiştir. Çalışmalarda yapılan gözlemler sonucunda Eudragit RS 30D'nin miktarı arttıkça çok yavaş bir salım profili sağlarken, etil selüloz polimerinin belirli bir süre salımı düşük seviyelerde tutup daha sonra bir patlama etkisi yaptığı

sonucuna varılmıştır. Bütün salım profilleri karşılaştırıldığında, optimum formülasyon %20 Surelease® ara kaplamasının üzerine %30 ağırlık artışı olacak şekilde Eudragit S 100 polimeri ile kaplanan tabletler (*CF8-C*) olarak belirlenmiştir (Şekil 30). Bu tabletler hemen salım sağlayan mini tabletler ile kombine halde kapsül dozaj formu (Resim 3) şeklinde analizlenmiş, bu mini tabletlerin in-proses kontrolleri (Tablo 43-45) ve çözünme hızı sonuçları incelendiğinde, hedeflendiği üzere;

- Hemen salım sağlayan kısmın ilk bir saat içinde salım sağladığı,
- İlk iki saat boyunca 0.1 N HCl ortamında kolona hedeflendirilmiş tabletlerden anlamlı bir salım gerçekleşmediği (%5'in altında) (Resim 4),
- 2.saatten sonra pH 6.8'e geçilmesinin ardından 6.saate kadar kolona hedeflendirilmiş tabletlerde yine anlamlı bir salım gözlenmediği (%20'nin altında),
- 12.saate kadar kolona hedeflendirilmiş tabletlerde salımın %100'e ulaştığı görülmüştür.

Yapılan bütün bu çalışmalar sonucunda; multipartiküler sistemlerin boyut olarak kolona hedeflendirilebilme, farklı salım sistemlerinin ve etkin maddelerin kombine olarak kullanılmasına imkan sağlama ve üretim kolaylığı avantajları göz önünde bulundurularak, çoklu dozlama veya kronoterapi gerektiren hastalıkların tedavisinde başarılı şekilde kullanılabileceği değerlendirilmiştir. Yapılan bu çalışma ile birlikte hemen salım sağlayan ve kolona hedeflendirilmiş mini tabletleri kombinasyon halinde içeren kapsül dozaj formunda multipartiküler bir model sistem başarılı bir şekilde geliştirilmiştir ve in vivo hayvan ve insan çalışmalarında da başarı sağlanması için umut verici olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abdul S, Poddar SS. A flexible technology for modified release of drugs: multi layered tablets. Journal of Controlled Release. 2004; 97(7): 393-405.

Ahmed IS. Effect of simulated gastrointestinal conditions on drug release from pectin/ethylcellulose as film coating for drug delivery to the colon. *Drug Dev Ind Pharm.* 2005; 31(4-5): 465-470.

Ahuja A, Khar RK, Ali J. Mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev Ind Pharm.* 1997; 23: 489-515.

Akhgari A, Garekani HA, Sadeghi F, Azimaie M. Statistical optimization of indomethacin pellets coated with pH-dependent methacrylic polymers for possible colonic drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 2005; 305: 22-30.

Aleksovski A, Dreu R, Gasperlin M, Planinsek O. Mini-tablets: a contemporary system for oral drug delivery in targeted patient groups. *Expert Opin. Drug Deliv.* 2014; 12(1).

Aleksovski A, Luštrik M, Šibanc R, Dreu R. Design and evaluation of a specific, bi-phase extended release system based on differently coated mini-tablets. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2015; 75: 114-122.

Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. *Ansel's drug delivery system*, Ninth Edition. In: Troy DB, ed. Philadelphia, 2011.

Amidon S, Brown JE, Dave VS. Colon-Targeted Oral Drug Delivery Systems: Design Trends and Approaches. *American Association of Pharmaceutical Scientists PharmSciTech.* 2015; 16(4): 731-741.

Amritpal S, Ankush S ve Anju P. Novel Approaches for Colon Targeted Drug Delivery System. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences.* 2014; 3(2): 877-886.

Asghar LFA, Chandran S. Multiparticulate formulation approach to colon-specific drug delivery: Current perspectives. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2006; 9(3): 327- 338.

Aurora J, Talwar N, Pathak V. Colonic drug delivery challenges and opportunities – an overview. *European Gastroenterology Review.* 2006; 1-6.

Badawy SI, Hussain MA. Microenvironmental pH modulation in solid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2007; 96(5):948-59.

Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical Pharmacokinetics of Dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 2001; 40(4): 245-262.

Barthelemy P, Laforêt JP, Farah N, Joachim J. Compritol 888 ATO: an innovative hotmelt coating agent for prolonged-release drug formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1999; 47: 87-90.

Baumgartner S, Kristl J, Vrecer F, Vodopivec P, Zorko B. Optimisation of floating matrix tablets and evaluation of their gastric residence time. *International Journal of Pharmaceutics*. 2000; 195(1-2): 125-35.

Bernkop-Schnürch A, Guggi D, Pinter Y. Thiolated chitosans: development and in vitro evaluation of a mucoadhesive, permeation enhancing oral drug delivery system. *Journal of Controlled Release*. 2004; 8;94(1): 177-86.

Binders HJ, Foster ES, Budinger ME, Hayslett JE. Mechanism of electroneutral sodium chloride absorption in distal colon of the rat. *Gastroenterology*. 1987; 93: 449–455.

Binns J, Stevens HNE, McEwen J, Pritchard G, Brewer FM, Clarke A, Johnson ES, McMillan I. The tolerability of multiple oral doses of Pulsincap™ capsules in healthy volunteers. *Journal of Controlled Release*. 1996; 38: 151-158.

Biswall PK, Kumar A, Bhadouriya AS. Design and Evolution of Colon Specific Drug Delivery System. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences*. 2013; 3(1), 150-167.

Bodea M, Tomuta I, Leucuta S. Identification of critical formulation variables for obtaining metoprolol tartrate mini-tablets. *Farmacia*. 2010; 58(6): 719-727.

Bruschi ML, Freitas O. Oral bioadhesive drug delivery system. *Drug Dev Ind Pharm*. 2005; 31: 293-331.

Bussemer T, Otto I, Bodmeier R. Pulsatile drug-delivery systems. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst*. 2001; 18: 433–458.

Challa T, Vynala V, Allam KV. Colon specific drug delivery system- A review on primary and novel approaches. *Int. Journal of Pharmaceutical Sciences review and research*. 2011; 7(2): 171-181.

Chourasia MK, Jain SK. Design and development of multiparticulate system for targeted drug delivery to colon. *Drug Deliv*. 2004;11(3):201–7.

Christl SU, Scheppach W. Metabolic consequences of total colectomy. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1997; 222: 20–4.

Chung KT, Fulk GE, Egan M. Reduction of azo dyes by intestinal anaerobes. *Appl Environ Microbiol.* 1978; 35(3): 558–62.

Cole E, Scott R, Connor A, Wilding I, Petereit HU, Schminke C, Beckert T, Cade D. Enteric coated HPMC capsules designed to achieve intestinal targeting. *International Journal of Pharmaceutics.* 2002; 231: 83-95.

Cui N, Friend DR, Fedora RN. A budesonide prodrug accelerates of colitis in rats. *Gut.* 1994; 35: 1439-1446.

Das S, Deshmukh R, Jha A. Role of natural polymers in the development of multiparticulate systems for colon drug targeting. *Syst Rev Pharmacy.* 2010;1(1):79–85.

De Brabander C, Vervaet C, Fiermans L, Remon JP. Matrix mini-tablets based on starch: microcrystalline wax mixtures. *Int J Pharm.* 2000; 199(2): 195-203.

Desi Reddy RB, Malleswari K, Prasad G and Pavani G. Colon targeted drug delivery system: A Review. *Int. Journal of Pharmaceutical Sciences & Research.* 2013; 4(1): 42-54.

Dey NS, Majumdar S, Rao MEB. Multiparticulate Drug Delivery Systems for Controlled Release. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* 2008; 7(3): 1067-1075.

Dressman JB, Berardi RR, Dermentzoglou LC, Russell TL, Schmaltz SP, Barnett JL, et al. Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women. *Pharm Res.* 1990;7(7):756–61.

Dressman JB, Reppas C. Oral Drug Absorption, Prediction and Assessment. *Drugs and Pharmaceutical Sciences.* 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA; 2010, p:15-18

Flemming J, Mielck JB. Requirements for the Production of Microtablets: Suitability of Direct-Compression Excipients Estimated from Powder Characteristics and Flow Rates. *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 1995; 21(19): 2239-2251.

French DL, Mauger JW. Evaluation of the physicochemical properties and dissolution characteristics of mesalamine: relevance to controlled intestinal drug delivery. *Pharm Res.* 1993; 10(9): 1285–90.

Forest Laboratories, Inc. Modified and Immediate Release Formulations of Memantine. United States Patents, US 2007/0065512 A1.

Gaber DM, Nafee N, Abdallah OY. Mini-tablets versus pellets as promising multiparticulate modified release delivery systems for highly soluble drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2015; 488(1-2): 86-94.

Gazzaniga A, Iamartino P, Maffino G, Sangalli ME. Oral delayed release system for colonic specific drug delivery. *Int J Pharm* 1994;108:77-83.

Ghugarkar P, Kulat P, Swain K, Suggala V, Shaik D. Colon Targeted Drug Delivery System: A Review on Primary and Novel Approaches. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2015; 6(7): 2681-2688.

Gibson SA, McFarlan C, Hay S, MacFarlane GT. Significance of microflora in proteolysis in the colon. *Appl Environ Microbiol*. 1989; 55(3): 679–83.

Guggi D, Krauland AH, Bernkop-Schnürch A. Systemic peptide delivery via the stomach: in vivo evaluation of an oral dosage form for salmon calcitonin. *Journal of Controlled Release*. 2003; 92(1-2): 125-35.

Guggi D, Marschütz MK, Bernkop-Schnürch A. Matrix tablets based on thiolated poly(acrylic acid): pH-dependent variation in disintegration and mucoadhesion. *International Journal of Pharmaceutics*. 2004; 274(1-2): 97-105.

Gupta VK, Gnanarajan G, Kothiyal P. A Review Article on Colonic Targeted Drug Delivery System. *The Pharma Innovation*. 2012; 1(7): 14-24.

Hadi MA, Rao NGR, Rao AS. Formulation and evaluation of ileo-colonic targeted matrix-mini-tablets of Naproxen for chronotherapeutic treatment of rheumatoid arthritis. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2016; 24: 64-73.

Hamedani R, Feldman RD, Feagan BG. Drug development in inflammatory bowel disease: budesonide-a model of targeted therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 3:98–107.

Harrigan. Drug delivery device for preventing contact of undissolved drug with stomach lining. United States Patent 4,055,178. 1977.

Hayakawa Y, Uchida S, Namiki N. Evaluation of the ease of taking mini-tablets compared with other tablet formulations in healthy volunteers. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016; 84: 157-161.

Hebden JM, Blackshaw PE, Perkins AC, Wilson CG, Spiller RC. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(2):155–61.

Hoovgard L, Brøndsted H. Dextran hydrogels for colon-specific drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 1995; 36: 159-166.

Iannucelli V, Coppi G, Bernabei MT, Cameroni R. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part I. Formulation study. *International Journal of Biopharmaceutics.* 1998; 174(1-2): 47-54.

Iannucelli V, Coppi G, Sansone R, Ferolla G. Air compartment multiple-unit system for prolonged gastric residence. Part II. In vivo evaluation. *International Journal of Bioapharmaceutis.* 1998; 174(1-2): 55-62.

Ibekwe VC, Fadda HM, McConnell EL, Khela MK, Evans DF, Basit AW. Interplay between intestinal pH, transit time and feed status on the in vivo performance of pH responsive ileo-colonic release systems. *Pharm Res.* 2008;25(8):1828–35.

Ibekwe VC, Fadda HM, Parsons GE, Basit AW. A comparative in vitro assessment of the drug release performance of pH-responsive polymers for ileo-colonic delivery. *International Journal of Pharmaceutics.* 2006; 308: 52–60.

Ichikawa M, Watanabe S, Miyake Y. A new multiple-unit oral floating dosage system. I: Preparation and in vitro evaluation of floating and sustained-release characteristics. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 1991; 80(11): 1062-6.

Jeong Y, Ohno T, Hu Z, Yoshikawa Y, Shibata N, Nagata S, Takada K. Evaluation of an intestinal pressure-controlled colon delivery capsules prepared by a dipping method. *J Control Rel.* 2001; 71(2):175-182.

Jiao Y, Pang X, Lui M, Zhang B, Li L, Zhai G. Recent progresses in bioadhesive microspheres via transmucosal administration. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2016; 140: 361-72.

Jiménez-Martínez I, Quirino-Barreda T, Villafuerte-Robles L. Sustained delivery of captopril from floating matrix tablets. *International Journal of Pharmaceutics.* 2008; 362(1-2): 37-43.

Johansen M, Larsen C. Stability kinetics and of hydrolysis of metronidazole monosuccinate in aqueous solution and in plasma. *Int J Pharm.* 1984; 21: 201-209.

Johansen M, Larsen C. A comparison of the chemical stability and the enzymatic hydrolysis of a series of aliphatic and aromatic ester derivatives of metronidazole. *Int J Pharm.* 1985; 27: 219-231.

Kachrimanis K, Petrides M, Malamataris S. Flow rate of some pharmaceutical diluents through die-orifices relevant to mini-tableting. *International Journal of Pharmaceutics.* 2005; 303: 72-80.

Katsuma M, Watanabe S, Takemura S, Sako K, Sawada T, Masuda Y, et al. Scintigraphic evaluation of a novel colon-targeted delivery system (CODES) in healthy volunteers. *J Pharm Sci.* 2004; 93(5): 1287-1299.

Keerthi ML, Kiran RS, Rao VUM, Sannapu A, Dutt AG, Krishna KS. Pharmaceutical Mini-Tablets, its Advantages, Formulation Possibilities and General Evaluation Aspects: A Review. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2014; 28(1): 214-221.

Khan A, Truelove SC, Aronseq JK. The disposition and metabolism of sulphasalazine (salicylazosulphapyridine) in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1982; 13: 523-528.

Kibria G ve Jalil R. The effect of the ratio of two acrylic polymers on the in vitro release kinetics of ketoprofen from pellets prepared by extrusion and spheronisation technique. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences.* 2008; 21(2): 92-97.

Krenzlin S, Siepmann F, Wils D, Guerin-Deremaux L, Flament MP, Siepmann J. Non-coated multiparticulate matrix systems for colon targeting. *Drug Dev Ind Pharm.* 2011; 37(10): 1150-9.

Krishnamachari Y, Madan P, Lin S. Development of pH- and time-dependent oral microparticles to optimize budesonide delivery to ileum and colon. *International Journal of Pharmaceutics.* 2007; 338: 238–247.

Krogars K, Heinamaki J, Vesalahti J, Marvola M, Antikainen O, Yliruusi J, Marvola M, Yliruusi J. Extrusion-spheronization of pH-sensitive polymeric matrix pellets for possible colonic drug delivery. *Int J Pharm.* 2000; 199: 187-94.

Kumar M, Ali A, Kaldhone P, Shirode A, Kadam VJ. Report on pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems. *J Pharm Res.* 2010; 3(3) 470-473.

Kumar P, Mishra B. Colon Targeted Drug Delivery Systems -An Overview. *Current Drug Delivery.* 2008; 5: 186-198.

Lennartz P, Mielck JB. Minitabletting: improving the compactability of paracetamol powder mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*. 1998; 173(1-2): 75-85.

Leopold CS, Eikeler D. Eudragit E as coating material for the pH-controlled drug release in the topical treatment of inflammatory bowel disease (IBD). *J Drug Target*. 1998; 6(2): 85–94.

Leuva VR, Patel BG, Chaudhary DJ, Patel JN, Modasiya MMK. Oral colon-specific drug delivery system. *J Pharm Res*. 2012; 5(4): 2293–7.

Liu L, Fishman ML, Kost J, Hicks KB. Pectin-based systems for colon-specific drug delivery via oral route. *Biomaterials*. 2003; 24(19): 3333–43.

Lopes CM, Lobo JMS, Pinto JF, Costa P. Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*. 2006; 323: 93-100.

Lopes CM, Lobo JMS, Pinto JF, Costa P. Directly compressed mini matrix tablets containing ibuprofen: preparation and evaluation of sustained release. *Drug. Dev. Ind. Pharm*. 2006 ;32(1):95-106.

Macfarlane GT, Cummings JH. (1991). The colonic flora fermentation and large bowel digestive function. In S. F. Phillips, J. H. Pemberton & R. G. Shorter, *The large intestine: physiology, pathophysiology and disease* (p.51). New York: Raven press.

Macfarlane GT, Gibson GR, Cummings JH. Comparison of fermentation reactions in different regions of the human colon. *J Appl Bacteriol*. 1992; 72(1): 57–64.

Maggi L, Machiste EO, Torre ML, Conte U. Formulation of biphasic release tablets containing slightly soluble drugs. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 1999; 48(1): 37-42.

Mahajan KV, Akarte1 AM, Sapate MK , Baviskar DT, Jain DK. Designing and evaluation of compressed mini-tablets of ramipril as a biphasic delivery system. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2013; 3(9): 7277-2787.

Mahkam M, Assadi MG, Golipour N. pH-sensitive hydrogel containing acetaminophen silyl ethers for colon-specific drug delivery. *Design Mono. Poly*. 2006; 9: 607-615.

McConnell EL, Short MD, Basit AW. An *in vivo* comparison of intestinal pH and bacteria as physiological trigger mechanisms for colonic targeting in man. *Journal of Controlled Release*. 2008; 130(2): 154-160.

Minami K, Hirayama F, Uekama K. Colon specific drug delivery based on cyclodextrin prodrug: Release behaviour of biphenyl acetic acid from its cyclodextrin conjugates in rat intestinal tract after oral administration. *J. Pharm. Sci.* 1998; 87: 715–720.

Miranda HF, Sierralta F, Aranda N, Noriega V, Prieto JC. Pharmacological profile of dexketoprofen in orofacial pain. *Pharmacological Reports.* 2016; 68: 1111-1116.

Mohamed FA, Roberts M, Seton L, Ford JL, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. Production of extended release mini-tablets using directly compressible grades of HPMC. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2013; 39(11): 1690–1697.

Mohamed FA, Roberts M, Seton L, Ford JL, Levina M, Rajabi-Siahboomi AR. Film-coated matrix mini-tablets for the extended release of a water-soluble drug. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2015; 41(4): 623-30.

Maroni A, Zema L, Loreti G, Palugan L, Gazzaniga A. Film coatings for oral pulsatile release. *International Journal of Pharmaceutics.* 2013; 457(2): 362-371.

Nakamura J, Asai K, Nishida K, Sasaki H. A novel prodrug of salicylic acid, salicylic acid-glutamic acid conjugate utilising hydrolysis in rabbit intestinal microorganism. *Chem Pharm Bull.* 1992; 40: 2164- 2168.

Nakamura J, Kido M, Nishida K, and Sasaki H. Hydrolysis of salicylic acid-tyrosine salicylic acid-methionine prodrugs in rabbits. *Int J Pharm.* 1992; 87: 59-66.

Nugent SG, Kumar D, Rampton DS, Evans DF. Intestinal luminal pH in inflammatory bowel disease: possible determinants and implications for therapy with aminosalicylates and other drugs. *Gut.* 2001; 48(4): 571–7.

Nykänen P, Lempää S, Aaltonen ML, Jürjenson H, Veski P, Marvola M. Citric acid as excipient in multiple-unit enteric-coated tablets for targeting drugs on the colon. *International Journal of Pharmaceutics.* 2001; 229(1-2): 155-62.

Patel HP, Karwa P, Patel NJ. A novel approach to sustained Zolpidem tartrate release: Compressed mini-tablets. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 2011; 7(2): 53-58.

Patel MM, Shah TJ, Amin AF, Shah NN. 2009. Design, development, and optimization of a novel time and pH-dependent colon targeted drug delivery system. *Pharm Dev Technol* 14:62–69.

Patel MM, Patel SL, Bhadani MN, Shah TJ, Amin AF. 2009. A synchronous colon-specific drug delivery system for orally administered mesalamine. *Acta Pharm Sci* 51:251–260.

Patra N, Priya R, Swain S, Jena GK, Panigrahi KC, Ghose D. Pharmaceutical significance of Eudragit: A review. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017; 3: 33-45.

Philip AK, Philip B. Colon targeted drug delivery systems: a review on primary and novel approaches. *Oman Med J*. 2010; 25(2): 79–87.

Rana SV, Sharma S, Malik A, Kaur J, Prasad KK, Sinha SK, et al. Small intestinal bacterial overgrowth and orocecal transit time in patients of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2013; 58(9): 2594–8.

Rao VM, Engh K, Qiu Y. Design of pH-independent controlled release matrix tablets for acidic drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 2003; 252(1-2):81-6.

Riis T, Bauer-Brandl A, Wagner T, Kranz H. pH-independent drug release of an extremely poorly soluble weakly acidic drug from multiparticulate extended release formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2007; 65(1): 78-84.

Roberts M, Vellucci D, Mostafa S, Miolane C, Marchaud D. Development and evaluation of sustained-release Compritol® 888 ATO matrix mini-tablets. *Drug Dev Ind Pharm*. 2012; 38(9):1068-76.

Rosiaux Y, Jannin V, Hughes S, Marchaud D. Solid lipid excipients — Matrix agents for sustained drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 2014; 188: 18-30.

Rowland IR. Factors affecting metabolic activity of the intestinal microflora. *Drug Metab Rev*. 1988; 19(3–4): 243–61.

Rowe R.C., Sheskey P.J., Quinn M.E. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6. Edition, pp, 129-133, 286-288, 663-669, 685-690,

Roy P, Shahiwala A. Multiparticulate formulation approach to pulsatile drug delivery: Current perspectives. *Journal of Controlled Release*. 2009; 134(2): 74-80.

Rudolph MW, Klein S, Beckert TE, Petereit HU, Dressman JB. A new 5-aminosalicylic acid multi-unit dosage form for the therapy of ulcerative colitis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2001; 51: 183-190.

Saigal N, Baboota S, Ahuja A & Ali J. Multiple-pulse drug delivery systems: setting a new paradigm for infectious disease therapy. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2009; 6(4): 441-452.

Sandle GI. Salt and water absorption in the human colon: a modern appraisal. *Gut*. 1998;43(2):294-9.

Sawada T, Sako K, Yoshihara K, Nakamura K, Yokohama S, Hayashi M. Timed-release formulation to avoid drug-drug interaction between diltiazem and midazolam. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004; 92(4):790-7.

Schmidt C, Kleinebudde P. Influence of the Granulation Step on Pellets Prepared by Extrusion/Spheronization. *Chem. Pharm. Bull*. 1999; 47(3): 405-412.

Schiller C, Frohlich CP, Giessmann T, Siegmund W, Monnikes H, Hosten N, et al. Intestinal fluid volumes and transit of dosage forms as assessed by magnetic resonance imaging. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(10):971-9.

Sethi S, Harikumar SL. Review of Advances in Colon Targeted Drug Delivery System. *Int. Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2012; 3(9): 2989-3000.

Shameem M, Katori N, Aoyagi N, Kojima S. Oral solid controlled release dosage forms: role of GI-mechanical destructive forces and colonic release in drug absorption under fasted and fed conditions in humans. *Pharm Res*. 1995;12(7):1049-54.

Singh BN, Kim KH. Floating drug delivery systems: an approach to oral controlled drug delivery via gastric retention. *Journal of Controlled Release*. *Journal of Controlled Release*. 2000; 63(3): 235-59.

Sinha VR, Kumria R. Microbially Triggered Drug Delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2003; 18: 3-18.

Souto EB, Mehnert W, Müller RH. Polymorphic behaviour of Compritol 888 ATO as bulk lipid and as SLN and NLC. *Journal of Microencapsulation*. 2006; 23(4): 417-433.

Sreelatha D, Brahma CK. Colon Targeted Drug Delivery- A Review on Primary and Novel Approaches. *Journal of Global Trends in Pharmaceutical Sciences*. 2013; 4(3): 1174-1183.

Stawarski T, Sieradzki E, Galecka E, Binek K. Kinetics study on ketoprofen release from mini tablets and multi-compartment systems. *Acta Pol. Pharm.* 2016; 73(3):731-7.

Stevens HNE, Wilson CG, Welling PG, Bakhshae M, Binns JS, Perkins AC, Frier M, Blackshaw EP, Frame MW, Nichols DJ, Humphrey MJ ve Wicks SR. Evaluation of Pulsincap™ to provide regional delivery of dofetilide to the human GI tract. *International Journal of Pharmaceutics.* 2002; 236: 27-34.

Streubel A, Siepmann J, Peppas NA, Bodmeier R. Bimodal drug release achieved with multi-layer matrix tablets: transport mechanisms and device design. *Journal of Controlled Release.* 2000; 3;69(3):455-68.

Streubel A, Siepmann J, Dashevsky A, Bodmeier R. pH-independent release of a weakly basic drug from water-insoluble and -soluble matrix tablets. *Journal of Controlled Release.* 2000; 67(1): 101-110.

Stubbe BG, De Smedt SC, Demeester J. "Programmed polymeric devices" for pulsed drug delivery. *Pharm. Res.* 2004; 21; 1732–1740.

Stubbs JB, Valenzuela GA, Stubbs CC, Croft BY, Teates CD, Plankey MW, et al. A noninvasive scintigraphic assessment of the colonic transit of nondigestible solids in man. *J Nucl Med.* 1991; 32(7): 1375–81.

Sungthongjeen S, Paeratakul O, Limmatvapirat S, Puttipipatkachorn S. Preparation and in vitro evaluation of a multiple-unit floating drug delivery system based on gas formation technique. *International Journal of Pharmaceutics.* 2006; 324(2): 136-43.

Swarbrlck J. *Drugs and Pharmaceutical Sciences, A Series of Textbooks and Monographs.* In: Ghebre-Sellassie I, ed. *Multi particulate oral drug delivery*, New Jersey, 1994, p: 461-463.

Swati G, Sushma S. Multiple Unit System: An Approach Towards Gastroretention. *Journal of Biological & Scientific Opinion.* 2014; 2(2): 188-195.

Tadros MI. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: development, optimization and in vitro-in vivo evaluation in healthy human volunteers. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 2010; 74(2): 332-9.

Talaei F, Atyabi F, Azhdarzadeh M, Dinarvand R, Saadatzadeh A. Overcoming therapeutic obstacles in inflammatory bowel diseases: a comprehensive review on novel drug delivery strategies. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2013; 49(4): 712-22.

Teehsen N, Rao V, Hadi MA. Design and characterization of twice daily mini-tablets formulation of pregabalin. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2013; 5(1): 168-175.

Tissen C, Woertz K, Breitzkreutz J, Kleinebudde P. Development of mini-tablets with 1 mm and 2 mm diameter. *International Journal of Pharmaceutics*. 2011; 416: 164-170.

Tomlin J, Read NW. The relation between bacterial degradation of viscous polysaccharides and stool output in human beings. *Brit. J. Nutr.* 1988; 60:476.

Vaidya A, Jain S, Agrawal RK, Jain SK. Pectin-metronidazole prodrug bearing microspheres for colon targeting. *J Saudi Chem Soc*. 2015; 19(3): 257-264.

Vandamme TF, Lenourry A, Charrueau C, Chaumeil JC. The use of polysaccharides to target drugs to the colon. *Carbo. Poly.* 2002; 48:219-231.

Varma MVS, Kaushal AM., Garg S. Influence of micro-environmental pH on the gel layer behavior and release of a basic drug from various hydrophilic matrices. *Journal of Controlled Release*. 2005; 103(2): 499-510.

Xiao B, Merlin D. Oral colon-specific therapeutic approaches toward treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Drug Deliv*. 2012; 9(11): 1393-407.

Yang L, Chu JS, Fix JA. Colon-specific drug delivery: new approaches and in vitro/in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002; 235: 1-15.

Yang M, Cui F, You B, You J, Wang L, Zhang L, Kawashima Y. A novel pH-dependent gradient-release delivery system for nitrendipine I. Manufacturing, evaluation in vitro and bioavailability in healthy dogs. *Journal of Controlled Release*. 2004; 98: 219 – 229.



EKLER

EK-1

ÖZGEÇMİŞ

Adı	EZGİ	Soyadı	İLHAN
Doğum Yeri	MERSİN	Doğum Tarihi	25.06.1993
Uyruğu	T.C.	Tel	05366680961
E-mail	ezgilhan11@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	2016
Lise	İçel Anadolu Lisesi	2011

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
Farmasötik Geliştirme Uzman Yardımcısı	DEVA Holding	2017-devam

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	İyi	İyi
İtalyanca	Orta	Orta	orta

Yabancı Dil Sınav Notu								
YDS (2016)	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE
73,75								

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı (2016)	79,31295	76,45032	62,74527
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
MS Office	İyi

*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.

EK : Diğer Bilimsel faaliyetler (yayın, kongre bildirisi vs.)



FORMULATION AND EVALUATION OF DEXKETOPROFEN MINI TABLETS FOR CHRONOTHERAPY

¹ İlhan, E., ¹ Şahbaz, S., ¹ Ugurlu, T., ¹ Aldeniz, EE.

¹Marmara University, Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology, Istanbul, Turkey

INTRODUCTION

Dexketoprofen trometamol is indicated for the management of acute pain including dental pain, dysmenorrhoea, and muscular pain. Its daily maxima dose is 75mg/day. In order to increase the patient's compliance and to keep the pain under better control, a novel pulsatile release drug delivery system of dexketoprofen was designed by filling mini tablets into hard gelatine capsule. Different delivery systems have been developed for delivery of drugs into colon for delayed release. When single unit drug delivery systems are targeted to colon, it can be encountered problems such as unexpected disintegration of the system, premature drug release, and loss of the drug along the gastrointestinal tract. In order to overcome these problems, a multiparticulate system was designed by combining immediate release mini tablets and colon targeted mini tablets. The effect of different polymers on colon targeting was investigated in order to achieve delayed release.

MATERIALS AND METHODS

Dexketoprofen trometamol was purchased from Huangshi Shixing Pharmaceutical Co, Ltd., (China), maize starch from Roquette Pharma (France), microcrystalline cellulose from JRS Pharma (Germany), sodium starch glycolate from DFE Pharma (Germany), glyceryl behenate from Gattefossé (France), Eudragit L 100, Eudragit S 100 and Eudragit RS 30D from Evonik Röhm GmbH, (Darmstadt, Germany), Surelease (Ethyl cellulose) from Colorcon (USA). Talc, triethyl citrate, acetone and isopropyl alcohol all were in analytical grade.

Mini tablets (1mg dexketoprofen per tablet) were prepared by wet granulation method. As designed for immediate release (IR) and colon targeted drug delivery (CTDD) combination, half of tablets (25 tablets) were coated with pH sensitive (Eudragit L 100 and/or Eudragit S 100) and/or time controlled polymers (Eudragit RS 30 D and Surelease), the other half remained uncoated. After preparing all tablets, they all (50 tablets) filled into hard gelatine capsule. Drug release test was initiated in a buffer system at pH1.2 (750 ml); after 2 h, the pH was altered to 6.8 (1000 ml) by sodium phosphate solution to mimic the pH in the stomach and colon respectively. The dissolution test was carried out for 12 hours.

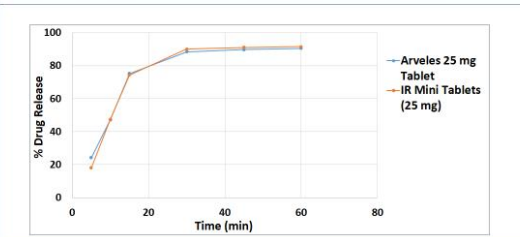


Figure 1 . In vitro release profiles of IR mini tablets and reference product

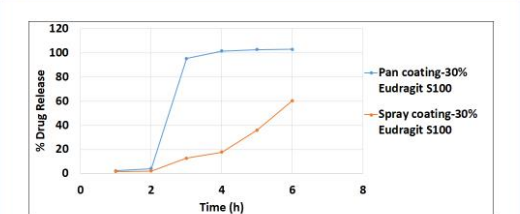


Figure 2 . Comparison of pan coating and spray coating (fluidized bed) processes

CONCLUSION

When release profiles of tested formulations were evaluated, it was seen that the best result was obtained with formulation F10. By combining the immediate release mini tablets with coated mini tablets (20% Surelease and 30% Eudragit S 100), it was observed that immediate release mini tablets provided 100% drug release at first hour and the coated tablets did not release significant amount of drug up to 6th hour. However coated tablets reached to 100% between 6th and 12th hours to provide acceptable colon targeting. As a result, a pulsatile drug delivery system was developed by using time and pH dependent polymers together.

References:

1. Barbanjoj MJ, Antoniojoan RM, Gich I (2001) Clinical Pharmacokinetics, 2001; 40 (4): 245-262.
2. Park HJ, Jung HJ, Hob MJ, Lee DR , Cho HR, Choi YS, Jun J, Milwon Son a, Myung J. KangEuropean Journal of Pharmaceutical Sciences 102 (2017) 172-179.

RESULTS

IR formulations were found to have similar dissolution profile with the reference product. The dissolution test result was shown in Figure 1. As developing CTDD, after trying different processes, spray coating gave better coating performance and dissolution profiles than pan coating (Figure 2). The tested formulations were indicated in Table 1 and results were shown in Figure 3. In Figure 4, the selected best formulation was shown as IR+CTDD mini tablets. Images of the finished product was shown in Figure 5.

Table 1. Summary of the coated formulations

Formulation Code	Coating weight gain		Eudragit S 100: Eudragit L 100			Surelease			Subcoated Eudragit RS 30D			
	15%	30%	15%	30%	15%	30%	6%	15%	20%	6%	15%	20%
F1												
F2												
F3					✓							
F4						✓						
F5	✓											
F6		✓										
F7		✓						✓				
F8		✓									✓	
F9		✓						✓				
F10		✓							✓			
F11		✓									✓	
F12		✓										✓

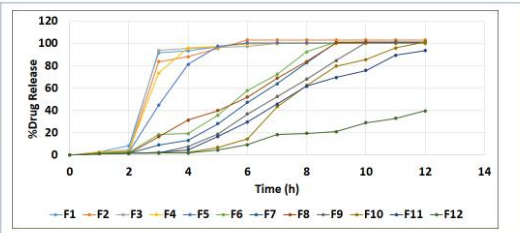


Figure 3 In vitro drug release profiles of coated formulations

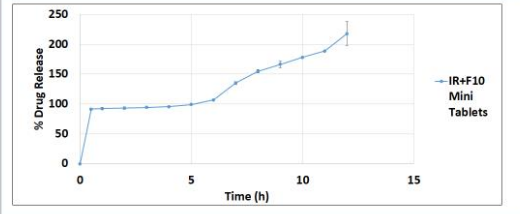


Figure 4. Cumulative drug release profiles of finished product



Figure 5. Images of finished product (coated mini tablets are in red colour)

Acknowledgement:

We would like to thank Deva Holding, Turkey, for providing necessary facilities.